

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202291619 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.10.11

(51) Int. Cl. A61K 47/54 (2017.01)
A61P 25/00 (2006.01)
C12N 15/113 (2010.01)

(22) Дата подачи заявки
2020.11.25

(54) СОЕДИНЕНИЕ, СОДЕРЖАЩЕЕ НУКЛЕИНОВУЮ КИСЛОТУ И МОТИВ
УВЕЛИЧЕНИЯ ПЕРИОДА ПОЛУВЫВЕДЕНИЯ

(31) 62/940,835

(72) Изобретатель:

(32) 2019.11.26

Зукков Артур Т., Аллерсон Чарльз,
Туччи Фабио К. (US)

(33) US

(86) PCT/US2020/062358

(74) Представитель:

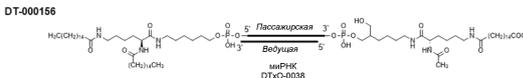
(87) WO 2021/108662 2021.06.03

Медведев В.Н. (RU)

(71) Заявитель:

ДиТиЭкс ФАРМА, ИНК. (US)

(57) В настоящем документе раскрыты соединения, включающие нуклеиновую кислоту (A), их получение и их применение.



202291619

A1

A1

202291619

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-574429EA/019

СОЕДИНЕНИЕ, СОДЕРЖАЩЕЕ НУКЛЕИНОВУЮ КИСЛОТУ И МОТИВ УВЕЛИЧЕНИЯ ПЕРИОДА ПОЛУВЫВЕДЕНИЯ

ПЕРЕКРЕСТНЫЕ ССЫЛКИ НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

[0001] Настоящая заявка испрашивает приоритет на основании предварительной заявки на патент США № 62/940,835, поданной 26 ноября 2019 г., которая включена в настоящий документ в полном объеме и для всех целей.

ССЫЛКА НА ПРИЛАГАЕМЫЙ «ПЕРЕЧЕНЬ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ», ТАБЛИЦУ ИЛИ ЛИСТИНГ КОМПЬЮТЕРНОЙ ПРОГРАММЫ, ПОДАННЫЕ В ВИДЕ ФАЙЛА ASCII

[0002] Перечень последовательностей, записанный в файле DTX-003-01WO_ST25.TXT, созданном 23 ноября 2020 г., размером 1174 байта, тип компьютера IBM-PC, операционная система MS Windows, включен в настоящий документ посредством ссылки.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Область техники

[0003] Настоящее изобретение относится к области биологически активных соединений, включающих нуклеиновую кислоту. В частности, настоящее изобретение относится к соединениям, включающим нуклеиновые кислоты, их получению и их применению.

Уровень техники

[0004] Доставка терапевтических нуклеиновых кислот в клетки остается сложной областью исследований. Таким образом, существует потребность в улучшенных соединениях нуклеиновых кислот и стратегиях введения таких соединений в клетки.

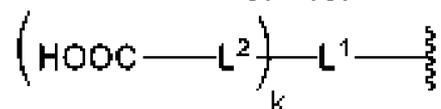
КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0005] В настоящем документе, среди прочего, предложены соединения, или соединения, включающие нуклеиновую кислоту (A), ковалентно связанную с мотивом увеличения периода полувыведения (HLEM).

[0006] В одном аспекте предложено соединение, имеющее формулу (I)

$(HLEM)_z-A$ (I). z представляет собой целое число от 1 до 5.

[0007] В различных вариантах осуществления мотив увеличения периода полувыведения имеет структуру:



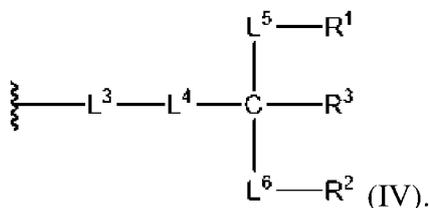
(III). k представляет собой целое число от 1 до 5.

[0008] L^1 независимо представляет собой ковалентный линкер. L^2 независимо представляет собой незамещенный алкилен.

[0009] В различных вариантах осуществления нуклеиновая кислота ковалентно связана с мотивом захвата (UM).

[0010] В различных вариантах осуществления соединение имеет формулу (II):
 $(HLEM)_z-A-(UM)_t$ (II). t представляет собой целое число от 1 до 5.

[0011] В различных вариантах осуществления мотив захвата независимо имеет структуру:



[0012] L^3 и L^4 независимо представляют собой связь, $-N(R^{23})-$, $-O-$, $-S-$, $-C(O)-$, $-N(R^{23})C(O)-$, $-C(O)N(R^{24})-$, $-N(R^{23})C(O)N(R^{24})-$, $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, $-N(R^{23})C(O)O-$, $-OC(O)N(R^{24})-$, $-OPO_2-O-$, $-O-P(O)(S)-O-$, $-O-P(O)(R^{25})-O-$, $-O-P(S)(R^{25})-O-$, $-O-P(O)(NR^{23}R^{24})-N-$, $-O-P(S)(NR^{23}R^{24})-N-$, $-O-P(O)(NR^{23}R^{24})-O-$, $-O-P(S)(NR^{23}R^{24})-O-$, $-P(O)(NR^{23}R^{24})-N-$, $-P(S)(NR^{23}R^{24})-N-$, $-P(O)(NR^{23}R^{24})-O-$, $-P(S)(NR^{23}R^{24})-O-$, $-S-S-$, замещенный или незамещенный алкилен, замещенный или незамещенный гетероалкилен, замещенный или незамещенный циклоалкилен, замещенный или незамещенный гетероциклоалкилен, замещенный или незамещенный арилен или замещенный или незамещенный гетероарилен. Каждый R^{23} , R^{24} и R^{25} независимо представляет собой водород или незамещенный C_1 - C_{10} алкил.

[0013] L^5 представляет собой $-L^{5A}-L^{5B}-L^{5C}-L^{5D}-L^{5E}-$. L^6 представляет собой $-L^{6A}-L^{6B}-L^{6C}-L^{6D}-L^{6E}-$. L^{5A} , L^{5B} , L^{5C} , L^{5D} , L^{5E} , L^{6A} , L^{6B} , L^{6C} , L^{6D} и L^{6E} независимо представляют собой связь, $-NH-$, $-O-$, $-S-$, $-C(O)-$, $-NHC(O)-$, $-NHC(O)NH-$, $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, $-C(O)NH-$, замещенный или незамещенный алкилен, замещенный или незамещенный гетероалкилен, замещенный или незамещенный циклоалкилен, замещенный или незамещенный гетероциклоалкилен, замещенный или незамещенный арилен или замещенный или незамещенный гетероарилен.

[0014] R^1 и R^2 независимо представляют собой незамещенный C_1 - C_{25} алкил, где по меньшей мере один из R^1 и R^2 представляет собой незамещенный C_9 - C_{19} алкил. R^3 представляет собой водород, $-NH_2$, $-OH$, $-SH$, $-C(O)H$, $-C(O)NH_2$, $-NHC(O)H$, $-NHC(O)OH$, $-NHC(O)NH_2$, $-C(O)OH$, $-OC(O)H$, $-N_3$, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил.

[0015] В одном аспекте предложен способ, включающий приведение клетки в контакт с соединением, или соединением, включающим нуклеиновую кислоту (A), как описано в настоящем документе.

[0016] В одном аспекте предложен способ, включающий введение субъекту соединения, или соединения, включающего нуклеиновую кислоту (A), как описано в настоящем документе.

[0017] В одном аспекте предложено соединение, или соединение, включающее

нуклеиновую кислоту (А), как описано в настоящем документе, для применения в терапии

[0018] В одном аспекте предложен способ введения нуклеиновой кислоты в клетку в организме субъекта. Способ включает введение указанному субъекту соединения, включающего нуклеиновую кислоту (А), как описано в настоящем документе.

[0019] В одном аспекте предложена клетка, содержащая соединение, включающее нуклеиновую кислоту (А), как описано в настоящем документе.

[0020] В одном аспекте предложена фармацевтическая композиция, включающая фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество и соединение, включающее нуклеиновую кислоту (А), как описано в настоящем документе.

[0021] Другие аспекты раскрыты ниже.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

[0022] На ФИГ. 1А показана структура DT-000137 согласно иллюстративному варианту осуществления.

[0023] На ФИГ. 1В показана структура DT-000146 согласно иллюстративному варианту осуществления.

[0024] На ФИГ. 1С показана структура DT-000347 согласно иллюстративному варианту осуществления.

[0025] На ФИГ. 1D показана структура DT-000155 согласно иллюстративному варианту осуществления.

[0026] На ФИГ. 1E показана структура DT-000156 согласно иллюстративному варианту осуществления.

[0027] На ФИГ. 1F показана структура DT-000157 согласно иллюстративному варианту осуществления.

[0028] На ФИГ. 1G показана структура DT-000272 согласно иллюстративному варианту осуществления.

[0029] На ФИГ. 1H показана структура DT-000273 согласно иллюстративному варианту осуществления.

[0030] На ФИГ. 1I показана структура DT-000274 согласно иллюстративному варианту осуществления.

[0031] На ФИГ. 1J показана структура DT-000275 согласно иллюстративному варианту осуществления.

[0032] На ФИГ. 1K показана структура DT-000276 согласно иллюстративному варианту осуществления.

[0033] На ФИГ. 1L показана структура DT-000277 согласно иллюстративному варианту осуществления.

[0034] На ФИГ. 1M показана структура DT-000278 согласно иллюстративному варианту осуществления.

[0035] На ФИГ. 1N показана структура DT-000350 согласно иллюстративному варианту осуществления.

[0036] На ФИГ. 1O показана структура DT-000183.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Определения

[0037] Если не указано иное, все технические термины, научные термины, аббревиатуры, химические структуры и химические формулы, используемые в настоящем документе, имеют значения, которое обычно подразумеваются специалистом в данной области техники. Химические структуры и формулы, изложенные в настоящем документе, построены в соответствии со стандартными правилами химической валентности, известными в области химии. Все патенты, заявки, опубликованные заявки и другие публикации, упомянутые в настоящем документе, включены посредством ссылки в полном объеме, если не указано иное. Если не указано иное, используются общепринятые методы масс-спектропии, ЯМР, ВЭЖХ, химии белков, биохимии, методов рекомбинантной ДНК и фармакологии. Кроме того, использование термина «включающий», а также других форм, таких как «включать», «включает» и «включено», не имеет ограничительного характера. В контексте данного описания, будь то в переходной фразе или в основной части пункта формулы изобретения, термины «содержат (содержит)» и «содержащий» следует толковать как имеющие неограничивающее значение. То есть, указанные термины следует толковать как синонимы фраз «имеющий по меньшей мере» или «включающий по меньшей мере». При использовании в контексте процесса термин «содержащий» означает, что процесс включает по меньшей мере перечисленные стадии, но может включать и дополнительные стадии. При использовании в контексте соединения, композиции или устройства термин «содержащий» означает, что соединение, композиция или устройство включает по меньшей мере перечисленные признаки или компоненты, но может также включать дополнительные признаки или компоненты.

[0038] Если замещающие группы указаны посредством их общепринятых химических формул, написанных слева направо, они в равной степени охватывают химически идентичные заместители, которые были бы получены при написании структуры справа налево, например, $-\text{CH}_2\text{O}-$ эквивалентен $-\text{OCH}_2-$.

[0039] Термин «алкил», сам по себе или как часть другого заместителя, означает, если не указано иное, прямую (т. е. неразветвленную) или разветвленную углеродную цепь (или углерод), или их комбинацию, которая может быть полностью насыщенной, моно- или полиненасыщенной, и может включать одно-, двух- и многовалентные радикалы. Алкил может включать обозначенное количество атомов углерода (например, C_1 - C_{10} означает от одного до десяти атомов углерода). Алкил представляет собой нециклизированную цепь. Примеры насыщенных углеводородных радикалов включают, не ограничиваясь перечисленным, такие группы, как метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, трет-бутил, изобутил, втор-бутил, метил, гомологи и изомеры, например, н-пентила, н-гексила, н-гептила, н-октила и т. п. Ненасыщенная алкильная группа представляет собой группу, имеющую одну или более двойных или тройных связей. Примеры ненасыщенных алкильных групп включают, не ограничиваясь перечисленным,

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. Алкокси представляет собой алкил, присоединенный к остальной части молекулы через кислородный линкер (-O-). Алкильный фрагмент может представлять собой алкенильный фрагмент. Алкильный фрагмент может представлять собой алкинильный фрагмент. Алкильный фрагмент может быть полностью насыщенным. Алкенил может включать более одной двойной связи и/или одну или более тройных связей помимо одной или более двойных связей. Алкинил может включать более одной тройной связи и/или одну или более двойных связей помимо одной или более тройных связей.

[0040] В различных вариантах осуществления термин «циклоалкил» означает моноциклическую, бициклическую или полициклическую систему циклоалкильных колец. В различных вариантах осуществления моноциклические кольцевые системы представляют собой циклические углеводородные группы, содержащие от 3 до 8 атомов углерода, где такие группы могут быть насыщенными или ненасыщенными, но не ароматическими. В различных вариантах осуществления циклоалкильные группы являются полностью насыщенными. Примеры моноциклических циклоалкилов включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклопентенил, циклогексил, циклогексенил, циклогептил и циклооктил. Бициклические кольцевые системы представляют собой мостиковые моноциклические кольца или конденсированные бициклические кольца. В различных вариантах осуществления мостиковые моноциклические кольца содержат моноциклическое циклоалкильное кольцо, где два несмежных атома углерода моноциклического кольца связаны алкиленовым мостиком из одного-трех дополнительных атомов углерода (т. е. мостиковой группой вида $(\text{CH}_2)_w$, где w равно 1, 2 или 3). Иллюстративные примеры бициклических кольцевых систем включают, не ограничиваясь перечисленным, бицикло[3.1.1]гептан, бицикло[2.2.1]гептан, бицикло[2.2.2]октан, бицикло[3.2.2]нонан, бицикло[3.3.1]нонан и бицикло[4.2.1]нонан. В различных вариантах осуществления конденсированные бициклические циклоалкильные кольцевые системы содержат моноциклическое циклоалкильное кольцо, конденсированное с фенилом, моноциклическим циклоалкилом, моноциклическим циклоалкенилом, моноциклическим гетероциклом или моноциклическим гетероарилом. В различных вариантах осуществления мостиковый или конденсированный бициклический циклоалкил присоединен к основному молекулярному фрагменту через любой атом углерода, содержащийся в моноциклическом циклоалкильном кольце. В различных вариантах осуществления циклоалкильные группы необязательно замещены одной или двумя группами, которые независимо представляют собой оксо или тиа. В различных вариантах осуществления конденсированный бициклический циклоалкил представляет собой 5- или 6-членное моноциклическое циклоалкильное кольцо, конденсированное с фенильным кольцом, 5- или 6-членным моноциклическим циклоалкилом, 5- или 6-членным моноциклическим циклоалкенилом, 5- или 6-членным моноциклическим гетероциклом или 5- или 6-членным моноциклическим

гетероарилом, где конденсированный бициклический циклоалкил необязательно замещен одной или двумя группами, которые независимо представляют собой оксо или тиа. В различных вариантах осуществления полициклические циклоалкильные кольцевые системы представляют собой моноциклическое циклоалкильное кольцо (основное кольцо), конденсированное либо (i) с одной кольцевой системой, выбранной из группы, состоящей из бициклического арила, бициклического гетероарила, бициклического циклоалкила, бициклического циклоалкенила и бициклического гетероциклила; либо (ii) с двумя другими кольцевыми системами, независимо выбранными из группы, состоящей из фенила, бициклического арила, моноциклического или бициклического гетероарила, моноциклического или бициклического циклоалкила, моноциклического или бициклического циклоалкенила и моноциклического или бициклического гетероциклила. В различных вариантах осуществления полициклический циклоалкил присоединен к основному молекулярному фрагменту через любой атом углерода, содержащийся в основном кольце. В различных вариантах осуществления полициклические циклоалкильные кольцевые системы представляют собой моноциклическое циклоалкильное кольцо (основное кольцо), конденсированное либо (i) с одной кольцевой системой, выбранной из группы, состоящей из бициклического арила, бициклического гетероарила, бициклического циклоалкила, бициклического циклоалкенила и бициклического гетероциклила; либо (ii) с двумя другими кольцевыми системами, независимо выбранными из группы, состоящей из фенила, моноциклического гетероарила, моноциклического циклоалкила, моноциклического циклоалкенила и моноциклического гетероциклила. Примеры полициклических циклоалкильных групп включают, не ограничиваясь перечисленным, тетрадекагидрофенантренил, пергидрофенотиазин-1-ил и пергидрофеноксазин-1-ил.

[0041] В различных вариантах осуществления циклоалкил представляет собой циклоалкенил. Термин «циклоалкенил» используется в соответствии с его простым обычным значением. В различных вариантах осуществления циклоалкенил представляет собой моноциклическую, бициклическую или полициклическую циклоалкенильную кольцевую систему. В различных вариантах осуществления моноциклические циклоалкенильные кольцевые системы представляют собой циклические углеводородные группы, содержащие от 3 до 8 атомов углерода, где такие группы являются ненасыщенными (т. е. содержащими по меньшей мере одну двойную связь углерод-углерод в кольце), но не ароматическими. Примеры моноциклических циклоалкенильных кольцевых систем включают циклопентенил и циклогексенил. В различных вариантах осуществления бициклические циклоалкенильные кольца представляют собой мостиковые моноциклические кольца или конденсированные бициклические кольца. В различных вариантах осуществления мостиковые моноциклические кольца содержат моноциклическое циклоалкенильное кольцо, где два несмежных атома углерода моноциклического кольца связаны алкиленовым мостиком из одного-трех дополнительных атомов углерода (т. е. мостиковой группой вида $(\text{CH}_2)_w$, где w равно 1, 2

или 3). Иллюстративные примеры бициклических циклоалкенилов включают, не ограничиваясь перечисленным, норборненил и бицикло[2.2.2]окт-2-енил. В различных вариантах осуществления конденсированные бициклические циклоалкенильные кольцевые системы содержат моноциклическое циклоалкенильное кольцо, конденсированное с фенилом, моноциклическим циклоалкилом, моноциклическим циклоалкенилом, моноциклическим гетероциклом или моноциклическим гетероарилом. В различных вариантах осуществления мостиковый или конденсированный бициклический циклоалкенил присоединен к основному молекулярному фрагменту через любой атом углерода, содержащийся в моноциклическом циклоалкенильном кольце. В различных вариантах осуществления циклоалкенильные группы необязательно замещены одной или двумя группами, которые независимо представляют собой оксо или тиа.. В различных вариантах осуществления полициклические циклоалкенильные кольца содержат моноциклическое циклоалкенильное кольцо (основное кольцо), конденсированное либо (i) с одной кольцевой системой, выбранной из группы, состоящей из бициклического арила, бициклического гетероарила, бициклического циклоалкила, бициклического циклоалкенила и бициклического гетероциклила; либо (ii) с двумя кольцевыми системами, независимо выбранными из группы, состоящей из фенила, бициклического арила, моноциклического или бициклического гетероарила, моноциклического или бициклического циклоалкила, моноциклического или бициклического циклоалкенила и моноциклического или бициклического гетероциклила. В различных вариантах осуществления полициклический циклоалкенил присоединен к основному молекулярному фрагменту через любой атом углерода, содержащийся в основном кольце. В различных вариантах осуществления полициклические циклоалкенильные кольца содержат моноциклическое циклоалкенильное кольцо (основное кольцо), конденсированное либо (i) с одной кольцевой системой, выбранной из группы, состоящей из бициклического арила, бициклического гетероарила, бициклического циклоалкила, бициклического циклоалкенила и бициклического гетероциклила; либо (ii) с двумя кольцевыми системами, независимо выбранными из группы, состоящей из фенила, моноциклического гетероарила, моноциклического циклоалкила, моноциклического циклоалкенила и моноциклического гетероциклила.

[0042] В различных вариантах осуществления гетероциклоалкил представляет собой гетероциклил. Термин «гетероциклил» в контексте настоящего документа означает моноциклический, бициклический или полициклический гетероцикл. Гетероциклильный моноциклический гетероцикл представляет собой 3-, 4-, 5-, 6- или 7-членное кольцо, содержащее по меньшей мере один гетероатом, независимо выбранный из группы, состоящей из O, N и S, где кольцо является насыщенным или ненасыщенным, но не ароматическим. 3- или 4-членное кольцо содержит 1 гетероатом, выбранный из группы, состоящей из O, N и S. 5-членное кольцо может содержать ноль или одну двойную связь и один, два или три гетероатома, выбранных из группы, состоящей из O, N и S. 6- или 7-членное кольцо содержит ноль, одну или две двойные связи и один, два или три

гетероатома, выбранных из группы, состоящей из O, N и S. Гетероциклический моноциклический гетероцикл соединен с основным молекулярным фрагментом через любой атом углерода или любой атом азота, содержащийся в гетероциклическом моноциклическом гетероцикле. Иллюстративные примеры гетероциклических моноциклических гетероциклов включают, не ограничиваясь перечисленным, азетидинил, азепанил, азиридилин, диазепанил, 1,3-диоксанил, 1,3-диоксоланил, 1,3-дитиоланил, 1,3-дитианил, имидазолинил, имидазолидинил, изотиазолинил, изотиазолидинил, изоксазолинил, изоксазолидинил, морфолинил, оксадиазолинил, оксадиазолидинил, оксазолинил, оксазолидинил, пиперазинил, пиперидинил, пиранил, пиразолинил, пиразолидинил, пирролинил, пирролидинил, тетрагидрофуранил, тетрагидроотиенил, тиadiaзолинил, тиadiaзолидинил, тиазолинил, тиазолидинил, тиоморфолинил, 1,1-диоксотиаоморфолинил (тиоморфолинсульфон), тиопиранил и тритианил. Гетероциклический бициклический гетероцикл представляет собой моноциклический гетероцикл, конденсированный с фенилом, моноциклическим циклоалкилом, моноциклическим циклоалкенилом, моноциклическим гетероциклом или моноциклическим гетероарилом. Гетероциклический бициклический гетероцикл связан с основным молекулярным фрагментом через любой атом углерода или любой атом азота, содержащийся в части моноциклического гетероцикла бициклической кольцевой системы. Иллюстративные примеры бициклических гетероциклов включают, не ограничиваясь перечисленным, 2,3-дигидробензофуран-2-ил, 2,3-дигидробензофуран-3-ил, индолин-1-ил, индолин-2-ил, индолин-3-ил, 2,3-дигидробензотиен-2-ил, декагидрохинолинил, декагидроизохинолинил, октагидро-1Н-индолил и октагидробензофуранил. В различных вариантах осуществления гетероциклические группы необязательно замещены одной или двумя группами, которые независимо представляют собой оксо или тиа. В отдельных вариантах осуществления бициклический гетероцикл представляет собой 5- или 6-членное моноциклическое гетероциклическое кольцо, конденсированное с фенильным кольцом, 5- или 6-членным моноциклическим циклоалкилом, 5- или 6-членным моноциклическим циклоалкенилом, 5- или 6-членным моноциклическим гетероциклом или 5- или 6-членным моноциклическим гетероарилом, где бициклический гетероцикл необязательно замещен одной или двумя группами, которые независимо представляют собой оксо или тиа. Полициклические гетероциклические кольцевые системы представляют собой моноциклическое гетероциклическое кольцо (основное кольцо), конденсированное либо (i) с одной кольцевой системой, выбранной из группы, состоящей из бициклического арила, бициклического гетероарила, бициклического циклоалкила, бициклического циклоалкенила и бициклического гетероцикла; либо (ii) с двумя другими кольцевыми системами, независимо выбранными из группы, состоящей из фенила, бициклического арила, моноциклического или бициклического гетероарила, моноциклического или бициклического циклоалкила, моноциклического или бициклического циклоалкенила и моноциклического или бициклического гетероцикла. Полициклический гетероцикл присоединен к основному молекулярному фрагменту

через любой атом углерода или атом азота, содержащийся в основном кольце. В различных вариантах осуществления полициклические гетероциклические кольцевые системы представляют собой моноциклическое гетероциклическое кольцо (основное кольцо), конденсированное либо (i) с одной кольцевой системой, выбранной из группы, состоящей из бициклического арила, бициклического гетероарила, бициклического циклоалкила, бициклического циклоалкенила и бициклического гетероциклила; либо (ii) с двумя другими кольцевыми системами, независимо выбранными из группы, состоящей из фенила, моноциклического гетероарила, моноциклического циклоалкила, моноциклического циклоалкенила и моноциклического гетероциклила. Примеры полициклических гетероциклических групп включают, не ограничиваясь перечисленным, 10H-фенотиазин-10-ил, 9,10-дигидроакридин-9-ил, 9,10-дигидроакридин-10-ил, 10H-феноксазин-10-ил, 10,11-дигидро-5H-добензо[b,f]азепин-5-ил, 1,2,3,4-тетрагидропиридо[4,3-g]изохинолин-2-ил, 12H-бензо[b]феноксазин-12-ил и додекагидро-1H-карбазол-9-ил.

[0043] Термин «алкилен», сам по себе или как часть другого заместителя, означает, если не указано иное, двухвалентный радикал, производный от алкила, например, не ограничиваясь перечисленным, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$. Как правило, алкильная (или алкиленовая) группа будет иметь от 1 до 24 атомов углерода, при этом группы, содержащие 10 или менее атомов углерода, являются предпочтительными. «Низший алкил» или «низший алкилен» представляет собой алкильную или алкиленовую группу с более короткой цепью, обычно содержащую восемь или менее атомов углерода. Термин «алкенилен», сам по себе или как часть другого заместителя, означает, если не указано иное, двухвалентный радикал, производный от алкена.

[0044] Термин «гетероалкил», сам по себе или в сочетании с другим термином, означает, если не указанное иное, стабильную неразветвленную или разветвленную цепь или их комбинации, включающую по меньшей мере один атом углерода и по меньшей мере один гетероатом (например, O, N, S, Si или P), и при этом атомы азота и серы могут быть необязательно окислены, а гетероатом азота может быть необязательно кватернизован. Гетероатом(ы) (например, O, N, S, Si или P) может находиться в любом внутреннем положении гетероалкильной группы или в положении, в котором алкильная группа присоединена к остальной части молекулы. Гетероалкил представляет собой нециклизированную цепь. Примеры включают, не ограничиваясь перечисленным: $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2$, $-\text{S}(\text{O})-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})_2-\text{CH}_3$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{O}-\text{CH}_3$, $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{N}-\text{OCH}_3$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$, $-\text{O}-\text{CH}_3$, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ и $-\text{CN}$. Вплоть до двух или трех гетероатомов могут быть расположены друг за другом, как, например, в $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{OCH}_3$ и $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$. Гетероалкильный фрагмент может включать один гетероатом (например, O, N, S, Si или P). Гетероалкильный фрагмент может включать два необязательно различных гетероатома (например, O, N, S, Si или P). Гетероалкильный фрагмент может включать три необязательно различных гетероатома (например, O, N, S, Si или P). Гетероалкильный

фрагмент может включать четыре необязательно различных гетероатома (например, O, N, S, Si или P). Гетероалкильный фрагмент может включать пять необязательно различных гетероатомов (например, O, N, S, Si или P). Гетероалкильный фрагмент может включать до 8 необязательно различных гетероатомов (например, O, N, S, Si или P). Термин «гетероалкенил», сам по себе или в сочетании с другим термином, означает, если не указано иное, гетероалкил, включающий по меньшей мере одну двойную связь. Гетероалкенил может необязательно включать более одной двойной связи и/или одну или более тройных связей помимо одной или более двойных связей. Термин «гетероалкинил», сам по себе или в сочетании с другим термином, означает, если не указано иное, гетероалкил, включающий по меньшей мере одну тройную связь. Гетероалкинил может необязательно включать более одной тройной связи и/или одну или более двойных связей помимо одной или более тройных связей.

[0045] Аналогичным образом термин «гетероалкилен», сам по себе или как часть другого заместителя, означает, если не указано иное, двухвалентный радикал, производный от гетероалкила, например, не ограничиваясь перечисленным, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ и $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2-$. В случае гетероалкиленовых групп гетероатомы также могут занимать один или оба конца цепи (например, алкиленокси, алкилендиокси, алкиленамино, алкилендиамино и т. п.). Кроме того, в случае алкиленовых и гетероалкиленовых линкерных групп направление записи формулы линкерной группы не подразумевает какой-либо конкретной ориентации линкерной группы. Например, формула $-\text{C}(\text{O})_2\text{R}'$ означает как $-\text{C}(\text{O})_2\text{R}'$ -, так и $-\text{R}'\text{C}(\text{O})_2-$. Как описано выше, гетероалкильные группы в контексте настоящего документа включают такие группы, которые присоединены к остальной части молекулы через гетероатом, например, $-\text{C}(\text{O})\text{R}'$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}'$, $-\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{OR}'$, $-\text{SR}'$ и/или $-\text{SO}_2\text{R}'$. При упоминании «гетероалкила» с последующим перечислением конкретных гетероалкильных групп, таких как $-\text{NR}'\text{R}''$ и т. п., следует исходить из того, что термины «гетероалкил» и « $-\text{NR}'\text{R}''$ » не являются дублирующими или взаимоисключающими. Напротив, конкретные гетероалкильные группы перечислены для ясности. Таким образом, термин «гетероалкил» в настоящем документе не следует понимать как исключая конкретные гетероалкильные группы, такие как $-\text{NR}'\text{R}''$ и т. п.

[0046] Термины «циклоалкил» и «гетероциклоалкил», сами по себе или в сочетании с другими терминами, означают, если не указано иное, циклические варианты «алкила» и «гетероалкила», соответственно. Циклоалкил и гетероциклоалкил не являются ароматическими. Кроме того, в случае гетероциклоалкила гетероатом может занимать положение, в котором гетероцикл присоединен к остальной части молекулы. Примеры циклоалкила включают, не ограничиваясь перечисленным, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, 1-циклогексенил, 3-циклогексенил, циклогептил и т. п. Примеры гетероциклоалкила включают, не ограничиваясь перечисленным, 1-(1,2,5,6-тетрагидропиридил), 1-пиперидинил, 2-пиперидинил, 3-пиперидинил, 4-морфолинил, 3-морфолинил, тетрагидрофуран-2-ил, тетрагидрофуран-3-ил, тетрагидротиен-2-ил,

тетрагидротиен-3-ил, 1-пиперазинил, 2-пиперазинил и т. п. «Циклоалкилен» и «гетероциклоалкилен», сами по себе или как часть другого заместителя, означают двухвалентный радикал, производный от циклоалкила и гетероциклоалкила, соответственно.

[0047] Термины «гало» или «галоген», сами по себе или как часть другого заместителя, означают, если не указано иное, атом фтора, хлора, брома или иода. Кроме того, подразумевается, что такие термины, как «галогеналкил», включают моногалогеналкил и полигалогеналкил. Например, термин «галоген(C₁-C₄)алкил» включает, не ограничиваясь перечисленным, фторметил, дифторметил, трифторметил, 2,2,2-трифторэтил, 4-хлорбутил, 3-бромпропил и т. п.

[0048] Термин «ацил» означает, если не указано иное, -C(O)R, где R представляет собой замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил.

[0049] Термин «арил» означает, если не указано иное, полиненасыщенный ароматический углеводородный заместитель, который может представлять собой одно кольцо или несколько колец (предпочтительно от 1 до 3 колец), которые конденсированы между собой (т. е. арил с конденсированной кольцевой системой) или связаны ковалентно. Арил с конденсированной кольцевой системой относится к множеству колец, конденсированных между собой, где по меньшей мере одно из конденсированных колец представляет собой арильное кольцо. Термин «гетероарил» относится к арильным группам (или кольцам), которые содержат по меньшей мере один гетероатом, такой как N, O или S, где атомы азота и серы необязательно окислены, а атом(ы) азота необязательно кватернизованы. Таким образом, термин «гетероарил» включает конденсированные кольцевые гетероарильные группы (т. е. несколько колец, конденсированных между собой, где по меньшей мере одно из конденсированных колец представляет собой гетероароматическое кольцо). Гетерарилен с 5,6-конденсированной кольцевой системой относится к двум кольцам, конденсированным между собой, где одно кольцо имеет 5 членов, а другое кольцо имеет 6 членов, и где по меньшей мере одно кольцо представляет собой гетероарильное кольцо. Аналогичным образом, гетероарилен с 6,6-конденсированной кольцевой системой относится к двум кольцам, конденсированным между собой, где одно кольцо имеет 6 членов, и другое кольцо имеет 6 членов, и где по меньшей мере одно кольцо представляет собой гетероарильное кольцо. И гетероарилен с 6,5-конденсированной кольцевой системой относится к двум кольцам, конденсированным между собой, где одно кольцо имеет 6 членов, а другое кольцо имеет 5 членов, и где по меньшей мере одно кольцо представляет собой гетероарильное кольцо. Гетероарильная группа может быть присоединена к остальной части молекулы через атом углерода или гетероатом. Неограничивающие примеры арильных и гетероарильных групп включают фенил, нафтил, пирролил, пиразолил, пиридазинил, триазинил, пиримидинил,

имидазолил, пиразинил, пуринил, оксазолил, изоксазолил, тиазолил, фурил, тиенил, пиридил, пиримидил, бензотиазолил, бензоксазолил, бензимидазолил, бензофуран, изобензофуранил, индолил, изоиндолил, бензотиофенил, изохинолил, хиноксалинил, хинолил, 1-нафтил, 2-нафтил, 4-бифенил, 1-пирролил, 2-пирролил, 3-пирролил, 3-пиразолил, 2-имидазолил, 4-имидазолил, пиразинил, 2-оксазолил, 4-оксазолил, 2-фенил-4-оксазолил, 5-оксазолил, 3-изоксазолил, 4-изоксазолил, 5-изоксазолил, 2-тиазолил, 4-тиазолил, 5-тиазолил, 2-фурил, 3-фурил, 2-тиенил, 3-тиенил, 2-пиридил, 3-пиридил, 4-пиридил, 2-пиримидил, 4-пиримидил, 5-бензотиазолил, пуринил, 2-бензимидазолил, 5-индолил, 1-изохинолил, 5-изохинолил, 2-хиноксалинил, 5-хиноксалинил, 3-хинолил и 6-хинолил. Заместители для каждой из указанных выше арильных и гетероарильных кольцевых систем выбраны из группы приемлемых заместителей, описанных ниже. «Арилен» и «гетероарилен», сами по себе или как часть другого заместителя, означают двухвалентный радикал, производный от арила и гетероарила, соответственно. Заместитель гетероарильной группы может быть связан через -O- с кольцевым гетероатомом азота.

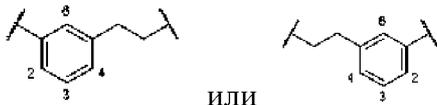
[0050] Spiroциклические кольца представляют собой два или более колец, где смежные кольца связаны через один атом. Отдельные кольца в системе спироциклических колец могут быть одинаковыми или разными. Отдельные кольца в системе спироциклических колец могут быть замещенными или незамещенными и могут иметь заместители, отличные от заместителей других отдельных колец в наборе спироциклических колец. Возможные заместители для отдельных колец в системе спироциклических колец представляют собой возможные заместители для этого же кольца, когда оно не является частью спироциклических колец (например, заместители для циклоалкильных или гетероциклоалкильных колец). Spiroциклические кольца могут представлять собой замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный циклоалкилен, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил или замещенный или незамещенный гетероциклоалкилен, а отдельные кольца в спироциклической кольцевой группе могут представлять собой любые из предыдущего списка, и в том числе они все могут представлять собой кольца одного типа (например, все кольца представляют собой замещенный гетероциклоалкилен, где каждое кольцо может представлять собой один и тот же или разные замещенные гетероциклоалкилены). В случае спироциклической кольцевой системы гетероциклические спироциклические кольца означают спироциклические кольца, где по меньшей мере одно кольцо является гетероциклическим кольцом, и где все кольца могут быть разными. В случае спироциклической кольцевой системы термин «замещенные спироциклические кольца» означает, что по меньшей мере одно кольцо замещено, и все заместители необязательно могут быть разными.

[0051] Символ «» обозначает место присоединения химического фрагмента к остальной части молекулы или химической формулы.

[0052] Термин «оксо» в контексте настоящего документа означает кислород,

связанный двойной связью с атомом углерода.

[0053] Термин «алкиларилен» означает ариленовый фрагмент, ковалентно связанный с алкиленовым фрагментом (также называемым в настоящем документе алкиленовым линкером). В различных вариантах осуществления алкилариленовая группа имеет формулу:



[0054] Алкилариленовый фрагмент может быть замещен (например, замещающей группой) по алкиленовому фрагменту или ариленовому линкеру (например, при атомах углерода 2, 3, 4 или 6) галогеном, оксо, $-N_3$, $-CF_3$, $-CCl_3$, $-CBr_3$, $-Cl_3$, $-CN$, $-CHO$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_2CH_3$, $-SO_3H$, $-OSO_3H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC(O)NHNH_2$, замещенным или незамещенным C_1 - C_5 алкилом или замещенным или незамещенным 2-5-членным гетероалкилом). В различных вариантах осуществления алкиларилен не является замещенным.

[0055] Каждый из приведенных выше терминов (например, «алкил», «гетероалкил», «циклоалкил», «гетероциклоалкил», «арил» и «гетероарил») включает как замещенные, так и незамещенные формы указанного радикала. Ниже приведены предпочтительные заместители для каждого типа радикалов.

[0056] Заместители для алкильных и гетероалкильных радикалов (включая группы, часто упоминаемые как алкиленовые, алкенильные, гетероалкиленовые, гетероалкенильные, алкинильные, циклоалкильные, гетероциклоалкильные, циклоалкенильные и гетероциклоалкенильные) могут представлять собой одну или более из различных групп, выбранных из, не ограничиваясь перечисленным, $-OR'$, $=O$, $=NR'$, $=N-OR'$, $-NR'R''$, $-SR'$, -галогена, $-SiR'R''R'''$, $-OC(O)R'$, $-C(O)R'$, $-CO_2R'$, $-CONR'R''$, $-OC(O)NR'R''$, $-NR''C(O)R'$, $-NR'-C(O)NR''R'''$, $-NR''C(O)_2R'$, $-NR-C(NR'R''R''')=NR''''$, $-NR-C(NR'R''R''')=NR''''$, $-S(O)R'$, $-S(O)_2R'$, $-S(O)_2NR'R''$, $-NRSO_2R'$, $-NR'NR''R'''$, $-ONR'R''$, $-NR''C(O)NR''NR''R''''$, $-CN$, $-NO_2$, $-NR'SO_2R''$, $-NR''C(O)R''$, $-NR''C(O)-OR''$, $-NR''OR''$, в количестве от нуля до $(2m'+1)$, где m' представляет собой общее число атомов углерода в таком радикале. Каждый из R , R' , R'' , R''' и R'''' предпочтительно независимо относится к водороду, замещенному или незамещенному гетероалкилу, замещенному или незамещенному циклоалкилу, замещенному или незамещенному гетероциклоалкилу, замещенному или незамещенному арилу (например, арилу, замещенному 1-3 галогенами), замещенному или незамещенному гетероарилу, замещенному или незамещенному алкилу, алкокси или тиоалкоксигруппам, или арилалкильным группам. Когда соединение, описанное в настоящем документе, включает более одной группы R , например, каждая из групп R выбрана независимо, как и каждая из групп R' , R'' , R''' и R'''' , когда присутствует более одной из этих групп. Когда R' и R'' присоединены к одному и тому же атому азота, они могут быть объединены с атомом азота с образованием 4-, 5-, 6- или 7-членного кольца. Например, $-NR'R''$ включает, не ограничиваясь перечисленным, 1-пирролидинил и

4-морфолинил. Из приведенного выше обсуждения заместителей специалисту в данной области техники будет ясно, что подразумевается, что термин «алкил» включает группы, включающие атомы углерода, связанные с группами, отличными от водородных групп, такими как галогеналкил (например, $-\text{CF}_3$ и $-\text{CH}_2\text{CF}_3$) и ацил (например, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CF}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{OCH}_3$ и т. п.).

[0057] Аналогично заместителям, описанным для алкильного радикала, заместители для арильных и гетероарильных групп многообразны и выбраны, например, из: $-\text{OR}'$, $-\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{SR}'$, -галогена, $-\text{SiR}'\text{R}''\text{R}'''$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}'$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}'$, $-\text{CO}_2\text{R}'$, $-\text{CONR}'\text{R}''$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{NR}'\text{C}(\text{O})\text{R}'$, $-\text{NR}'-\text{C}(\text{O})\text{NR}''\text{R}'''$, $-\text{NR}'\text{C}(\text{O})_2\text{R}'$, $-\text{NR}-\text{C}(\text{NR}'\text{R}''\text{R}''')=\text{NR}''''$, $-\text{NR}-\text{C}(\text{NR}'\text{R}''\text{R}''')=\text{NR}''''$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}'$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}'$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{NRSO}_2\text{R}'$, $-\text{NR}'\text{NR}''\text{R}'''$, $-\text{ONR}'\text{R}''$, $-\text{NR}'\text{C}(\text{O})\text{NR}''\text{NR}'''\text{R}''''$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{R}'$, $-\text{N}_3$, $-\text{CH}(\text{Ph})_2$, фтор(C_1 - C_4)алкокси и фтор(C_1 - C_4)алкила, $-\text{NR}'\text{SO}_2\text{R}'$, $-\text{NR}'\text{C}(\text{O})\text{R}''$, $-\text{NR}'\text{C}(\text{O})-\text{OR}''$, $-\text{NR}'\text{OR}''$, в количестве от нуля до общего числа свободных валентностей в ароматической кольцевой системе; и где R' , R'' , R''' и R'''' предпочтительно независимо выбраны из водорода, замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного гетероалкила, замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного гетероциклоалкила, замещенного или незамещенного арила и замещенного или незамещенного гетероарила. Когда соединение, описанное в настоящем документе, включает более одной группы R, например, каждая из групп R выбрана независимо, как и каждая из групп R' , R'' , R''' и R'''' , когда присутствует более одной из этих групп.

[0058] Заместители для колец (например, циклоалкила, гетероциклоалкила, арила, гетероарила, циклоалкилена, гетероциклоалкилена, арилена или гетероарилена) могут быть изображены как заместители на кольце, а не на конкретном атоме кольца (обычно такой заместитель называют плавающим заместителем). В таком случае заместитель может быть присоединен к любому из атомов кольца (соблюдая правила химической валентности), а в случае конденсированных колец или спироциклических колец заместитель, изображенный как связанный с одним членом конденсированных колец или спироциклических колец (плавающий заместитель в одном кольце), может быть заместителем в любом из конденсированных колец или спироциклических колец (плавающий заместитель в нескольких кольцах). Когда заместитель присоединен к кольцу, но не к определенному атому (плавающий заместитель), и нижний индекс заместителя представляет собой целое число, большее единицы, несколько заместителей могут находиться на одном и том же атоме, в и том же одном кольце, на разных атомах, в разных конденсированных кольцах, в разных спироциклических кольцах, и все заместители необязательно могут быть разными. Если точка присоединения кольца к остальной части молекулы не ограничена одним атомом (плавающий заместитель), то точкой присоединения может быть любой атом кольца, а в случае конденсированного кольца или спироциклического кольца - любой атом любого из конденсированных колец или спироциклических колец, при соблюдении правил химической валентности. Если кольцо, конденсированные кольца или спироциклические кольца содержат один или более

кольцевых гетероатомов, и кольцо, конденсированные кольца или спироциклические кольца изображают с дополнительными плавающими заместителями (включая, не ограничиваясь перечисленным, точки присоединения к остальной части молекулы), плавающие заместители могут быть связаны с гетероатомами. Если кольцевые гетероатомы показаны связанными с одним или более атомами водорода (например, кольцевой азот с двумя связями с кольцевыми атомами и третьей связью с водородом) в структуре или формуле с плавающим заместителем, когда гетероатом связан с плавающим заместителем, подразумевается, что заместитель замещает водород, при соблюдении правил химической валентности.

[0059] Два или более заместителей необязательно могут быть соединены с образованием арильных, гетероарильных, циклоалкильных или гетероциклоалкильных групп. Такие так называемые образующие кольцо заместители обычно, хотя и не обязательно, бывают присоединены к циклической основной структуре. В одном варианте осуществления образующие кольцо заместители присоединены к смежным членам основной структуры. Например, два образующих кольцо заместителя, присоединенные к смежным членам циклической основной структуры, создают конденсированную кольцевую структуру. В другом варианте осуществления образующие кольцо заместители присоединены к одному члену основной структуры. Например, два образующих кольцо заместителя, присоединенные к одному члену циклической основной структуры, создают спироциклическую структуру. В еще одном варианте осуществления образующие кольцо заместители присоединены к несмежным членам основной структуры.

[0060] Два заместителя на смежных атомах арильного или гетероарильного кольца необязательно могут образовывать кольцо формулы $-T-C(O)-(CRR')_q-U-$, где T и U независимо представляют собой $-NR-$, $-O-$, $-CRR'-$ или одинарную связь, и q представляет собой целое число от 0 до 3. В качестве альтернативы, два заместителя на смежных атомах арильного или гетероарильного кольца необязательно могут быть заменены заместителем формулы $-A-(CH_2)_r-B-$, где A и B независимо представляют собой $-CRR'-$, $-O-$, $-NR-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)_2NR'-$ или одинарную связь, и r представляет собой целое число от 1 до 4. Одна из одинарных связей образованного таким образом нового кольца необязательно может быть заменена двойной связью. В качестве альтернативы, два заместителя на смежных атомах арильного или гетероарильного кольца необязательно могут быть заменены заместителем формулы $-(CRR')_s-X'- (C''R''R''')_d-$, где s и d независимо представляют собой целые числа от 0 до 3, а X' представляет собой $-O-$, $-NR'-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$ или $-S(O)_2NR'-$. Заместители R, R', R'' и R''' предпочтительно независимо выбраны из водорода, замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного гетероалкила, замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного гетероциклоалкила, замещенного или незамещенного арила и замещенного или незамещенного гетероарила.

[0061] В контексте настоящего документа подразумевается, что термины «гетероатом» или «кольцевой гетероатом» включают кислород (O), азот (N), серу (S),

фосфор (P) и кремний (Si).

[0062] «Замещающая группа» в контексте настоящего документа означает группу, выбранную из следующих фрагментов:

(A) оксо, галоген, $-\text{CF}_3$, $-\text{CCl}_3$, $-\text{CBr}_3$, $-\text{Cl}_3$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CHCl}_2$, $-\text{CHBr}_2$, $-\text{CHI}_2$, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CH}_2\text{Cl}$, $-\text{CH}_2\text{Br}$, $-\text{CH}_2\text{I}$, $-\text{CN}$, $-\text{N}_3$, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{COOH}$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{NO}_2$, $-\text{SH}$, $-\text{SCH}_3$, $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{SO}_4\text{H}$, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{NHNH}_2$, $-\text{ONH}_2$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHNH}_2$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{NH}\text{SO}_2\text{H}$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{H}$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{NHOH}$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCCl}_3$, $-\text{OCBr}_3$, $-\text{OCl}_3$, $-\text{OCHF}_2$, $-\text{OCHCl}_2$, $-\text{OCHBr}_2$, $-\text{OCHI}_2$, $-\text{OCH}_2\text{F}$, $-\text{OCH}_2\text{Cl}$, $-\text{OCH}_2\text{Br}$, $-\text{OCH}_2\text{I}$, незамещенный алкил (например, C_1 - C_8 алкил, C_1 - C_6 алкил или C_1 - C_4 алкил), незамещенный гетероалкил (например, 2-8-членный гетероалкил, 2-6-членный гетероалкил или 2-4-членный гетероалкил), незамещенный циклоалкил (например, C_3 - C_8 циклоалкил, C_3 - C_6 циклоалкил или C_5 - C_6 циклоалкил), незамещенный гетероциклоалкил (например, 3-8-членный гетероциклоалкил, 3-6-членный гетероциклоалкил или 5-6-членный гетероциклоалкил), незамещенный арил (например, C_6 - C_{10} арил, C_{10} арил или фенил), или незамещенный гетероарил (например, 5-10-членный гетероарил, 5-9-членный гетероарил или 5-6-членный гетероарил), и

(B) алкил, гетероалкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил, гетероарил, замещенный по меньшей мере одним заместителем, выбранным из следующих:

(i) оксо, галоген, $-\text{CF}_3$, $-\text{CCl}_3$, $-\text{CBr}_3$, $-\text{Cl}_3$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CHCl}_2$, $-\text{CHBr}_2$, $-\text{CHI}_2$, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CH}_2\text{Cl}$, $-\text{CH}_2\text{Br}$, $-\text{CH}_2\text{I}$, $-\text{CN}$, $-\text{N}_3$, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{COOH}$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{NO}_2$, $-\text{SH}$, $-\text{SCH}_3$, $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{SO}_4\text{H}$, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{NHNH}_2$, $-\text{ONH}_2$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHNH}_2$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{NH}\text{SO}_2\text{H}$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{H}$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{NHOH}$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCCl}_3$, $-\text{OCBr}_3$, $-\text{OCl}_3$, $-\text{OCHF}_2$, $-\text{OCHCl}_2$, $-\text{OCHBr}_2$, $-\text{OCHI}_2$, $-\text{OCH}_2\text{F}$, $-\text{OCH}_2\text{Cl}$, $-\text{OCH}_2\text{Br}$, $-\text{OCH}_2\text{I}$, незамещенный алкил (например, C_1 - C_8 алкил, C_1 - C_6 алкил или C_1 - C_4 алкил), незамещенный гетероалкил (например, 2-8-членный гетероалкил, 2-6-членный гетероалкил или 2-4-членный гетероалкил), незамещенный циклоалкил (например, C_3 - C_8 циклоалкил, C_3 - C_6 циклоалкил или C_5 - C_6 циклоалкил), незамещенный гетероциклоалкил (например, 3-8-членный гетероциклоалкил, 3-6-членный гетероциклоалкил или 5-6-членный гетероциклоалкил), незамещенный арил (например, C_6 - C_{10} арил, C_{10} арил или фенил), или незамещенный гетероарил (например, 5-10-членный гетероарил, 5-9-членный гетероарил или 5-6-членный гетероарил), и

(ii) алкил, гетероалкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил, гетероарил, замещенный по меньшей мере одним заместителем, выбранным из следующих:

(a) оксо, галоген, $-\text{CF}_3$, $-\text{CCl}_3$, $-\text{CBr}_3$, $-\text{Cl}_3$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CHCl}_2$, $-\text{CHBr}_2$, $-\text{CHI}_2$, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CH}_2\text{Cl}$, $-\text{CH}_2\text{Br}$, $-\text{CH}_2\text{I}$, $-\text{CN}$, $-\text{N}_3$, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{COOH}$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{NO}_2$, $-\text{SH}$, $-\text{SCH}_3$, $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{SO}_4\text{H}$, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{NHNH}_2$, $-\text{ONH}_2$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHNH}_2$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{NH}\text{SO}_2\text{H}$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{H}$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{NHOH}$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCCl}_3$, $-\text{OCBr}_3$, $-\text{OCl}_3$, $-\text{OCHF}_2$, $-\text{OCHCl}_2$, $-\text{OCHBr}_2$, $-\text{OCHI}_2$, $-\text{OCH}_2\text{F}$, $-\text{OCH}_2\text{Cl}$, $-\text{OCH}_2\text{Br}$, $-\text{OCH}_2\text{I}$, незамещенный алкил (например, C_1 - C_8 алкил, C_1 - C_6 алкил или C_1 - C_4 алкил), незамещенный гетероалкил (например, 2-8-членный гетероалкил, 2-6-членный гетероалкил или 2-4-членный гетероалкил), незамещенный циклоалкил (например, C_3 - C_8 циклоалкил, C_3 - C_6 циклоалкил или C_5 - C_6 циклоалкил), незамещенный гетероциклоалкил (например, 3-8-членный гетероциклоалкил, 3-6-членный

гетероциклоалкил или 5-6-членный гетероциклоалкил), незамещенный арил (например, C₆-C₁₀ арил, C₁₀ арил или фенил), или незамещенный гетероарил (например, 5-10-членный гетероарил, 5-9-членный гетероарил или 5-6-членный гетероарил), и

(b) алкил, гетероалкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил, гетероарил, замещенный по меньшей мере одним заместителем, выбранным из следующих: оксо, галоген, -CF₃, -CCl₃, -CBr₃, -CI₃, -CHF₂, -CHCl₂, -CHBr₂, -CHI₂, -CH₂F, -CH₂Cl, -CH₂Br, -CH₂I, -CN, -N₃, -OH, -NH₂, -COOH, -CONH₂, -NO₂, -SH, -SCH₃, -SO₃H, -SO₄H, -SO₂NH₂, -NHNH₂, -ONH₂, -NHC(O)NHNH₂, -NHC(O)NH₂, -NHSO₂H, -NHC(O)H, -NHC(O)OH, -NHOH, -OCF₃, -OCCl₃, -OCBr₃, -OCI₃, -OCHF₂, -OCHCl₂, -OCHBr₂, -OCHI₂, -OCH₂F, -OCH₂Cl, -OCH₂Br, -OCH₂I, незамещенный алкил (например, C₁-C₈ алкил, C₁-C₆ алкил или C₁-C₄ алкил), незамещенный гетероалкил (например, 2-8-членный гетероалкил, 2-6-членный гетероалкил или 2-4-членный гетероалкил), незамещенный циклоалкил (например, C₃-C₈ циклоалкил, C₃-C₆ циклоалкил или C₅-C₆ циклоалкил), незамещенный гетероциклоалкил (например, 3-8-членный гетероциклоалкил, 3-6-членный гетероциклоалкил или 5-6-членный гетероциклоалкил), незамещенный арил (например, C₆-C₁₀ арил, C₁₀ арил или фенил), или незамещенный гетероарил (например, 5-10-членный гетероарил, 5-9-членный гетероарил или 5-6-членный гетероарил).

[0063] «Ограниченный по размеру заместитель» или «ограниченная по размеру замещающая группа» в контексте настоящего документа означает группу, выбранную из всех заместителей, описанных выше для «замещающей группы», где каждый замещенный или незамещенный алкил представляет собой замещенный или незамещенный C₁-C₂₀ алкил, каждый замещенный или незамещенный гетероалкил представляет собой замещенный или незамещенный 2-20-членный гетероалкил, каждый замещенный или незамещенный циклоалкил представляет собой замещенный или незамещенный C₃-C₈ циклоалкил, каждый замещенный или незамещенный гетероциклоалкил представляет собой замещенный или незамещенный 3-8-членный гетероциклоалкил, каждый замещенный или незамещенный арил представляет собой замещенный или незамещенный C₆-C₁₀ арил, и каждый замещенный или незамещенный гетероарил представляет собой замещенный или незамещенный 5-10-членный гетероарил.

[0064] «Низший заместитель» или «низшая замещающая группа» в контексте настоящего документа означает группу, выбранную из всех заместителей, описанных выше для «замещающей группы», где каждый замещенный или незамещенный алкил представляет собой замещенный или незамещенный C₁-C₈ алкил, каждый замещенный или незамещенный гетероалкил представляет собой замещенный или незамещенный 2-8-членный гетероалкил, каждый замещенный или незамещенный циклоалкил представляет собой замещенный или незамещенный C₃-C₇ циклоалкил, каждый замещенный или незамещенный гетероциклоалкил представляет собой замещенный или незамещенный 3-7-членный гетероциклоалкил, каждый замещенный или незамещенный арил представляет собой замещенный или незамещенный C₆-C₁₀ арил, и каждый замещенный или незамещенный гетероарил представляет собой замещенный или незамещенный 5-9-

членный гетероарил.

[0065] В различных вариантах осуществления замещенный или незамещенный фрагмент (например, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил, замещенный или незамещенный гетероарил, замещенный или незамещенный алкилен, замещенный или незамещенный гетероалкилен, замещенный или незамещенный циклоалкилен, замещенный или незамещенный гетероциклоалкилен, замещенный или незамещенный арилен и/или замещенный или незамещенный гетероарилен) является незамещенным (например, представляет собой незамещенный алкил, незамещенный гетероалкил, незамещенный циклоалкил, незамещенный гетероциклоалкил, незамещенный арил, незамещенный гетероарил, незамещенный алкилен, незамещенный гетероалкилен, незамещенный циклоалкилен, незамещенный гетероциклоалкилен, незамещенный арилен и/или незамещенный гетероарилен, соответственно). В различных вариантах осуществления замещенный или незамещенный фрагмент (например, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил, замещенный или незамещенный гетероарил, замещенный или незамещенный алкилен, замещенный или незамещенный гетероалкилен, замещенный или незамещенный циклоалкилен, замещенный или незамещенный гетероциклоалкилен, замещенный или незамещенный арилен и/или замещенный или незамещенный гетероарилен) является замещенным (например, представляет собой замещенный алкил, замещенный гетероалкил, замещенный циклоалкил, замещенный гетероциклоалкил, замещенный арил, замещенный гетероарил, замещенный алкилен, замещенный гетероалкилен, замещенный циклоалкилен, замещенный гетероциклоалкилен, замещенный арилен и/или замещенный гетероарилен, соответственно).

[0066] В различных вариантах осуществления замещенный фрагмент (например, замещенный алкил, замещенный гетероалкил, замещенный циклоалкил, замещенный гетероциклоалкил, замещенный арил, замещенный гетероарил, замещенный алкилен, замещенный гетероалкилен, замещенный циклоалкилен, замещенный гетероциклоалкилен, замещенный арилен и/или замещенный гетероарилен) замещен по меньшей мере одной замещающей группой, причем если замещенный фрагмент замещен несколькими замещающими группами, то все замещающие группы необязательно могут быть разными. В различных вариантах осуществления, если замещенный фрагмент замещен несколькими замещающими группами, все замещающие группы являются разными.

[0067] В различных вариантах осуществления замещенный фрагмент (например, замещенный алкил, замещенный гетероалкил, замещенный циклоалкил, замещенный гетероциклоалкил, замещенный арил, замещенный гетероарил, замещенный алкилен,

замещенный гетероалкилен, замещенный циклоалкилен, замещенный гетероциклоалкилен, замещенный арилен и/или замещенный гетероарилен) замещен по меньшей мере одной ограниченной по размеру замещающей группой, где, если замещенный фрагмент замещен несколькими ограниченными по размеру замещающими группами, все ограниченные по размеру замещающие группы необязательно могут быть разными. В различных вариантах осуществления, если замещенный фрагмент замещен несколькими ограниченными по размеру замещающими группами, все ограниченные по размеру замещающие группы являются разными.

[0068] В различных вариантах осуществления замещенный фрагмент (например, замещенный алкил, замещенный гетероалкил, замещенный циклоалкил, замещенный гетероциклоалкил, замещенный арил, замещенный гетероарил, замещенный алкилен, замещенный гетероалкилен, замещенный циклоалкилен, замещенный гетероциклоалкилен, замещенный арилен и/или замещенный гетероарилен) замещен по меньшей мере одной низшей замещающей группой, причем если замещенный фрагмент замещен несколькими низшими замещающими группами, то все низшие замещающие группы необязательно могут быть разными. В различных вариантах осуществления, если замещенный фрагмент замещен несколькими низшими замещающими группами, все низшие замещающие группы являются разными.

[0069] В различных вариантах осуществления замещенный фрагмент (например, замещенный алкил, замещенный гетероалкил, замещенный циклоалкил, замещенный гетероциклоалкил, замещенный арил, замещенный гетероарил, замещенный алкилен, замещенный гетероалкилен, замещенный циклоалкилен, замещенный гетероциклоалкилен, замещенный арилен и/или замещенный гетероарилен) замещен по меньшей мере одной замещающей группой, ограниченной по размеру замещающей группой или низшей замещающей группой, причем если замещенный фрагмент замещен несколькими группами, выбранными из замещающих групп, ограниченных по размеру замещающих групп и низших замещающих групп, то все замещающие группы, ограниченные по размеру замещающие группы и/или низшие замещающие группы необязательно могут быть разными. В различных вариантах осуществления, если замещенный фрагмент замещен несколькими группами, выбранными из замещающих групп, ограниченных по размеру замещающих групп и низших замещающих групп, все замещающие группы, ограниченные по размеру замещающие группы и/или низшие замещающие группы являются разными.

[0070] В различных вариантах осуществления соединений в настоящем документе каждый замещенный или незамещенный алкил может представлять собой замещенный (например, замещенный замещающей группой, ограниченной по размеру замещающей группой или низшей замещающей группой) или незамещенный C_1 - C_{20} алкил, каждый замещенный или незамещенный гетероалкил представляет собой замещенный (например, замещенный замещающей группой, ограниченной по размеру замещающей группой или низшей замещающей группой) или незамещенный 2-20-членный гетероалкил, каждый

замещающей группой, ограниченной по размеру замещающей группой или низшей замещающей группой) или незамещенный C_3 - C_7 циклоалкил, каждый замещенный или незамещенный гетероциклоалкил представляет собой замещенный (например, замещенный замещающей группой, ограниченной по размеру замещающей группой или низшей замещающей группой) или незамещенный 3-7-членный гетероциклоалкил, каждый замещенный или незамещенный арил представляет собой замещенный (например, замещенный замещающей группой, ограниченной по размеру замещающей группой или низшей замещающей группой) или незамещенный C_6 - C_{10} арил, и/или каждый замещенный или незамещенный гетероарил представляет собой замещенный (например, замещенный замещающей группой, ограниченной по размеру замещающей группой или низшей замещающей группой) или незамещенный 5-9-членный гетероарил. В различных вариантах осуществления каждый замещенный или незамещенный алкилен представляет собой замещенный (например, замещенный замещающей группой, ограниченной по размеру замещающей группой или низшей замещающей группой) или незамещенный C_1 - C_8 алкилен, каждый замещенный или незамещенный гетероалкилен представляет собой замещенный (например, замещенный замещающей группой, ограниченной по размеру замещающей группой или низшей замещающей группой) или незамещенный 2-8-членный гетероалкилен, каждый замещенный или незамещенный циклоалкилен представляет собой замещенный (например, замещенный замещающей группой, ограниченной по размеру замещающей группой или низшей замещающей группой) или незамещенный C_3 - C_7 циклоалкилен, каждый замещенный или незамещенный гетероциклоалкилен представляет собой замещенный или незамещенный 3-7-членный гетероциклоалкилен, каждый замещенный или незамещенный арилен представляет собой замещенный (например, замещенный замещающей группой, ограниченной по размеру замещающей группой или низшей замещающей группой) или незамещенный C_6 - C_{10} арилен, и/или каждый замещенный или незамещенный гетероарилен представляет собой замещенный (например, замещенный замещающей группой, ограниченной по размеру замещающей группой или низшей замещающей группой) или незамещенный 5-9-членный гетероарилен. В различных вариантах осуществления соединение представляет собой химическое вещество, указанное в разделе «Примеры», на графических материалах или в таблицах ниже.

[0072] Некоторые соединения, предложенные в настоящем документе, обладают асимметрическими атомами углерода (оптическими или хиральными центрами) или двойными связями; энантимеры, рацематы, диастереомеры, таутомеры, геометрические изомеры, стереоизометрические формы, которые могут быть определены с точки зрения абсолютной стереохимической конфигурации как (R)- или (S)- или, в случае аминокислот, как (D)- или (L)-, и отдельные изомеры входят в объем настоящего изобретения. Соединения, предложенные в настоящем документе, не включают соединения, которые известны в данной области техники как слишком нестабильные для синтеза и/или выделения. Предложенные в настоящем документе соединения включают соединения в

рацемической и оптически чистой формах. Оптически активные (R)- и (S)- или (D)- и (L)- изомеры могут быть получены с использованием хиральных синтонов или хиральных реагентов, или разделены общепринятыми методами. Когда описанные в настоящем документе соединения содержат олефиновые связи или другие центры геометрической асимметрии, если не указано иное, то подразумевается, что соединения включают как E-, так и Z-геометрические изомеры.

[0073] В контексте настоящего документа термин «изомеры» относится к соединениям, имеющим одинаковое количество и вид атомов и, следовательно, одинаковую молекулярную массу, но отличающимся структурным расположением или конфигурацией атомов.

[0074] Термин «таутомер» в контексте настоящего документа относится к одному из двух или более структурных изомеров, которые существуют в равновесии и легко переходят из одной изомерной формы в другую.

[0075] Специалисту в данной области техники будет очевидно, что некоторые соединения, предложенные в настоящем документе, могут существовать в таутомерных формах, причем все такие таутомерные формы соединений входят в объем настоящего изобретения.

[0076] Если раскрытые в настоящем документе соединения имеют по меньшей мере один хиральный центр, они могут существовать в виде индивидуальных энантиомеров и диастереомеров или в виде смесей таких изомеров, включая рацематы. Разделение индивидуальных изомеров или селективный синтез индивидуальных изомеров осуществляют с помощью различных методов, которые хорошо известны специалистам в данной области техники. Если не указано иное, все такие изомеры и их смеси включены в объем раскрытых в настоящем документе соединений. Если не указано иное, структуры, изображенные в настоящем документе, также предполагают включение всех стереохимических форм структуры; т. е. (R)- и (S)-конфигураций для каждого центра асимметрии. Таким образом, отдельные стереохимические изомеры, а также смеси энантиомеров и диастереомеров соединений согласно настоящему изобретению, общепризнанные специалистами в данной области техники как стабильные, входят в объем настоящего изобретения.

[0077] Если не указано иное, структуры, изображенные в настоящем документе, также предполагают включение соединений, которые отличаются только наличием одного или нескольких изотопно обогащенных атомов. Например, соединения, имеющие структуры согласно настоящему изобретению, за исключением замены водорода на дейтерий или тритий, замены фторида на ^{18}F или замены углерода на обогащенный ^{13}C или ^{14}C углерод, входят в объем настоящего изобретения.

[0078] Предложенные в настоящем документе соединения могут также содержать не встречающиеся в природе пропорции атомных изотопов у одного или нескольких атомов, образующих такие соединения. Например, соединения могут быть мечены радиоактивными изотопами, такими как, например, тритий (^3H), иод-125 (^{125}I) или

углерод-14 (^{14}C). Все изотопные варианты соединений, предложенных в настоящем документе, независимо от того, радиоактивны они или нет, включены в настоящее изобретение.

[0079] Следует отметить, что в тексте заявки альтернативы представлены в группах Маркуша, например, каждое аминокислотное положение, содержащее более одной возможной аминокислоты. В частности, предполагается, что каждый член группы Маркуша должен рассматриваться по отдельности, образуя тем самым отдельный вариант осуществления, и группа Маркуша не должна рассматриваться как единое целое.

[0080] «Аналог» используется в соответствии с его простым общепринятым в области химии и биологии значением и относится к химическому соединению, которое структурно схоже с другим соединением (т. е. так называемым «эталонным» соединением), но отличается по составу, например, заменой одного атома на атом другого элемента, или присутствием определенной функциональной группы, или заменой одной функциональной группы на другую функциональную группу, или абсолютной стереохимией одного или более хиральных центров эталонного соединения. Соответственно, аналог представляет собой соединение, аналогичное или сопоставимое с эталонным соединением по функции и физиологическим свойствам, но не по структуре или происхождению.

[0081] Термины в единственном числе в контексте настоящего документа означают один или более. Кроме того, фраза «замещенный (чем-либо)» в контексте настоящего документа означает, что указанная группа может быть замещена одним или более из всех названных заместителей. Например, когда группа, такая как алкильная или гетероарильная группа, «замещена незамещенным $\text{C}_1\text{-C}_{20}$ алкилом или незамещенным 2-20-членным гетероалкилом», такая группа может содержать один или более незамещенных $\text{C}_1\text{-C}_{20}$ алкилов и/или один или более незамещенных 2-20-членных гетероалкилов.

[0082] Когда фрагмент замещен заместителем R, группа может называться «R-замещенной». Когда фрагмент является R-замещенным, этот фрагмент замещен по меньшей мере одним заместителем R, и все заместители R необязательно являются разными. Когда в описании химического рода (такого как формула (I)) присутствует определенная группа R, чтобы в каждом случае обозначить присутствие этой конкретной группы R, можно использовать римский десятичный разделитель. Например, когда присутствует несколько заместителей R^{13} , каждый заместитель R^{13} можно обозначить как $\text{R}^{13.1}$, $\text{R}^{13.2}$, $\text{R}^{13.3}$, $\text{R}^{13.4}$ и т. д., где каждый из $\text{R}^{13.1}$, $\text{R}^{13.2}$, $\text{R}^{13.3}$, $\text{R}^{13.4}$ и т. д. определен в рамках определения R^{13} и необязательно иначе. Термины в единственном числе в контексте настоящего документа означают один или более. Кроме того, фраза «замещенный (чем-либо)» в контексте настоящего документа означает, что указанная группа может быть замещена одним или более из всех названных заместителей. Например, когда группа, такая как алкильная или гетероарильная группа, «замещена незамещенным $\text{C}_1\text{-C}_{20}$ алкилом или незамещенным 2-20-членным гетероалкилом», такая группа может

содержать один или более незамещенных C_1 - C_{20} алкилов и/или один или более незамещенных 2-20-членных гетероалкилов.

[0083] Описание предложенных в настоящем документе соединений ограничено принципами образования химических связей, известными специалистам в данной области техники. Соответственно, если группа может быть замещена одним или более заместителями, такие замещения выбирают так, чтобы они соответствовали принципам образования химических связей и обеспечивали соединения, которые не являются нестабильными по своей природе и/или которые специалист в данной области техники заведомо посчитал бы вероятно нестабильными в условиях окружающей среды, таких как водная среда, нейтральная среда и некоторые известные физиологические условия. Например, гетероциклоалкил или гетероарил присоединяют к остальной части молекулы через кольцевой гетероатом в соответствии с принципами образования химических связей, известными специалистам в данной области техники, тем самым избегая получения нестабильных по своей природе соединений.

[0084] Термин «фармацевтически приемлемые соли» относится к солям, которые сохраняют биологическую эффективность и свойства соединения, которые не являются нежелательными с биологической или иной точки зрения для использования в фармацевтическом препарате. Во многих случаях соединения согласно настоящему изобретению способны образовывать соли с кислотами и/или основаниями благодаря наличию amino- и/или карбоксильных групп, или групп, подобных им. Фармацевтически приемлемые кислотнo-аддитивные соли могут быть образованы с неорганическими кислотами и органическими кислотами. Неорганические кислоты, с которыми могут быть получены соли, включают, например, соляную кислоту, бромистоводородную кислоту, серную кислоту, азотную кислоту, фосфорную кислоту и т. п. Органические кислоты, с которыми могут быть получены соли, включают, например, уксусную кислоту, пропионовую кислоту, гликолевую кислоту, пировиноградную кислоту, щавелевую кислоту, малеиновую кислоту, малоновую кислоту, янтарную кислоту, фумаровую кислоту, винную кислоту, лимонную кислоту, бензойную кислоту, коричную кислоту, миндальную кислоту, метансульфоновую кислоту, этансульфоновую кислоту, п-толуолсульфоновую кислоту, салициловую кислоту и т. п. Фармацевтически приемлемые основно-аддитивные соли могут быть образованы с неорганическими и органическими основаниями. Неорганические основания, с которыми могут быть получены соли, включают, например, натрий, калий, литий, аммоний, кальций, магний, железо, цинк, медь, марганец, алюминий и т. п.; особенно предпочтительными являются соли аммония, калия, натрия, кальция и магния. Органические основания, с которыми могут быть получены соли, включают, например, первичные, вторичные и третичные амины, замещенные амины, включая встречающиеся в природе замещенные амины, циклические амины, основные ионообменные смолы и т. п., в частности, такие как изопропиламин, триметиламин, диэтиламин, триэтиламин, трипропиламин и этаноламин. Многие такие соли известны в данной области техники, как описано в заявке WO 87/05297, Johnston et

al., опубликованной 11 сентября 1987 г. (включенной в настоящий документ посредством ссылки в полном объеме).

[0085] Термин «приведение в контакт» используется в соответствии с его простым общепринятым значением и относится к процессу, позволяющему по меньшей мере двум различным объектам (например, химическим соединениям, биомолекулам или клеткам) приблизиться друг к другу на достаточно близкое расстояние, чтобы они могли реагировать, взаимодействовать или физически соприкоснуться. Например, приведение в контакт включает процесс, позволяющий соединению приблизиться к клетке на достаточное расстояние для связывания с рецептором клеточной поверхности.

[0086] В контексте настоящего документа «приведение в контакт с клеткой» относится к состоянию, при котором соединение или другая смесь веществ находится в непосредственном контакте с клеткой или находится достаточно близко, чтобы вызвать в ней желаемый биологический эффект.

[0087] Как определено в настоящем документе, термин «ингибирование», «ингибировать» «ингибирующий» и т. п. означает оказание отрицательного воздействия на активность или функцию (например, снижение) по сравнению с активностью или функцией в отсутствие ингибитора. В различных вариантах осуществления ингибирование означает отрицательное воздействие на концентрацию или уровни биомолекулы, такой как белок или мРНК (например, снижение), по сравнению с концентрацией или уровнем этой биомолекулы в отсутствие ингибитора. Например, ингибирование включает снижение уровня экспрессии мРНК в клетке. В различных вариантах осуществления ингибирование относится к снижению активности определенной биомолекулы-мишени, такой как белок-мишень или мРНК-мишень. Таким образом, ингибирование включает, помимо прочего, частичную или полную блокировку стимуляции, снижение, предотвращение или замедление активации, или инактивацию, десенсибилизацию или понижающую регуляцию сигнальной трансдукции, или ферментативной активности, или количества биомолекулы. В различных вариантах осуществления ингибирование относится к снижению активности биомолекулы-мишени в результате непосредственного взаимодействия (например, ингибитор связывается с белком-мишенью). В различных вариантах осуществления ингибирование относится к снижению активности биомолекулы-мишени в результате опосредованного взаимодействия (например, ингибитор связывается с белком, который активирует какой-либо белок-мишень, тем самым предотвращая активацию белка-мишени).

[0088] Термин «ингибитор» также относится к соединению, композиции или веществу, способным снижать экспрессию или активность данного гена или белка обнаружимым образом. Например, ингибитор может снижать экспрессию или активность на 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% или более по сравнению с контролем в отсутствие ингибитора. Ингибиторы включают, например, синтетические или биологические молекулы, такие как олигонуклеотиды.

[0089] Термины «экспрессия» и «экспрессия гена» в контексте настоящего

документа относятся к стадиям, задействованным в трансляции нуклеиновой кислоты в белок, включая экспрессию мРНК и экспрессию белка. Экспрессия может быть обнаружена с использованием обычных методов обнаружения нуклеиновых кислот или белков (например, ПЦР, ELISA, саузерн-блоттинга, вестерн-блоттинга, проточной цитометрии, FISH, иммунофлуоресценции, иммуногистохимии).

[0090] «Эффективное количество» представляет собой количество, достаточное для достижения соединением заявленного предназначения по сравнению с отсутствием соединения (например, для достижения эффекта, для которого его вводят, лечения заболевания, снижения активности фермента, повышения активности фермента, подавления сигнального пути или ослабления одного или более симптомов заболевания или состояния). «Количество, снижающее активность» в контексте настоящего документа относится к количеству антагониста, необходимому для снижения активности фермента по сравнению с отсутствием антагониста. «Количество, нарушающее функцию» в контексте настоящего документа относится к количеству антагониста, необходимому для нарушения функции фермента или белка по сравнению с отсутствием антагониста.

[0091] Термин «*in vivo*» в контексте настоящего документа означает процесс, происходящий в организме субъекта.

[0092] Термин «субъект» в контексте настоящего документа означает человека или животное, отличное от человека, выбранных для осуществления лечения или терапии. В различных вариантах осуществления субъект представляет собой человека.

[0093] Термин «*ex vivo*» в контексте настоящего документа означает процесс, происходящий *in vitro* в выделенной ткани или клетках, где обработанная ткань или клетки содержат первичную культуру клеток. Как известно в данной области техники, любая среда, используемая в этом процессе, может быть водной и нетоксичной, чтобы она не привела к нежизнеспособности ткани или клеток. В различных вариантах осуществления процесс *ex vivo* происходит *in vitro* с использованием первичной культуры клеток.

[0094] Термин «введение» означает предоставление субъекту фармацевтического агента или композиции и включает введение, осуществляемое медицинским работником, и самостоятельное введение.

[0095] Термин «терапия» означает применение одной или нескольких конкретных процедур, используемых для улучшения по меньшей мере одного показателя заболевания или состояния. В различных вариантах осуществления конкретной процедурой является введение одного или более фармацевтических агентов.

[0096] Термин «модулировать» используется в настоящем документе в его обычном смысле, понятном специалисту в данной области техники, и, таким образом, относится к событию изменения или варьирования одного или более свойств. Например, в контексте эффектов модулятора на молекулу-мишень «модулировать» означает изменять путем увеличения или уменьшения свойство или функцию молекулы-мишени или количество молекулы-мишени. Модулятор заболевания уменьшает симптом, причину или

характеристику целевого заболевания.

[0097] Термин «нуклеиновая кислота» означает соединения, содержащие по меньшей мере два нуклеотидных мономера, ковалентно связанных друг с другом. Нуклеиновые кислоты включают полинуклеотиды и олигонуклеотиды, включая двухцепочечные олигонуклеотиды и одноцепочечные олигонуклеотиды, а также их модифицированные версии.

[0098] Термин «полинуклеотид» означает нуклеиновую кислоту большей длины, например, длиной 200, 300, 500, 1000, 2000, 3000, 5000, 7000 или 10000 нуклеотидов. Неограничивающие примеры полинуклеотидов включают ген, фрагмент гена, экзон, интрон, межгенную ДНК (включая, не ограничиваясь перечисленным, гетерохроматиновую ДНК), матричную РНК (мРНК), длинную некодирующую РНК, транспортную РНК, рибосомную РНК, рибозим, кДНК, рекомбинантный полинуклеотид, разветвленный полинуклеотид, плазмиду, вектор, выделенную ДНК последовательности и выделенную РНК последовательности. Полинуклеотиды, подходящие для способов согласно изобретению, могут включать природные последовательности нуклеиновых кислот и их варианты, искусственные последовательности нуклеиновых кислот или комбинацию таких последовательностей.

[0099] Термин «олигонуклеотид» означает нуклеиновую кислоту меньшей длины, например, длиной менее 100 нуклеотидов. Олигонуклеотиды могут быть одноцепочечными или двухцепочечными. Олигонуклеотид может содержать встречающиеся в природе рибонуклеотиды, встречающиеся в природе дезоксирибонуклеотиды и/или нуклеотиды, имеющие одну или более модификаций природного конца, сахара, азотистого основания и/или межнуклеотидной связи. Неограничивающие примеры олигонуклеотидов включают двухцепочечные олигонуклеотиды, одноцепочечные олигонуклеотиды, антисмысловые олигонуклеотиды, малые интерферирующие РНК (миРНК), миметики микроРНК, короткие шпилечные РНК (кшРНК), одноцепочечные малые интерферирующие РНК (оцРНКи), РНКазы Н-зависимые олигонуклеотиды, микроРНК-нацеленные олигонуклеотиды, стерически блокирующие олигонуклеотиды, олигонуклеотиды, обеспечивающие пропуск экзонов, гидовые РНК CRISPR и аптамеры.

[0100] Термин «двухцепочечный олигонуклеотид» означает олигонуклеотид, который находится по существу в дуплексной форме. Двухцепочечные олигонуклеотиды могут содержать структуры, в которых дуплексная область образована между двумя олигонуклеотидами в антипараллельной ориентации, которые не связаны ковалентно, как в миРНК или миметике микроРНК. Такие двухцепочечные олигонуклеотиды могут иметь короткий выступающий нуклеотид на одном или обоих концах дуплексной структуры. Двухцепочечные олигонуклеотиды могут также включать один олигонуклеотид достаточной длины и самокомплементарности для образования дуплексной структуры, как в кшРНК. Такие двухцепочечные олигонуклеотиды включают структуры «стебель-петля». Двухцепочечная нуклеиновая кислота может включать одну или более

модификаций относительно природного конца, сахара, азотистого основания и/или фосфатной группы. Неограничивающие примеры двухцепочечных олигонуклеотидов включают малую интерферирующую РНК (миРНК), короткую шпилечную РНК (кшРНК) и миметики микроРНК.

[0101] Термин «малая интерферирующая РНК» или «миРНК» означает двухцепочечный олигонуклеотид, образованный из отдельных антисмысловых и смысловых цепей, который препятствует экспрессии генов сиквенс-специфичным образом, способствуя деградации мРНК до трансляции посредством механизма РНК-интерференции. Антисмысловая и смысловая цепи миРНК не связаны ковалентно.

[0102] Термин «миметик микроРНК» означает синтетическую версию встречающейся в природе микроРНК. Миметик микроРНК содержит антисмысловую цепь, комплементарную одной или нескольким мРНК-мишеням, и смысловую цепь, комплементарную антисмысловой цепи. Во встречающихся в природе микроРНК антисмысловая цепь обычно лишь частично комплементарна своей мРНК-мишени(ям), а смысловая цепь лишь частично комплементарна антисмысловой цепи. Миметик микроРНК может содержать последовательности азотистых оснований, на 100% идентичные встречающимся в природе микроРНК, или может содержать последовательности азотистых оснований, менее чем на 100% идентичные встречающимся в природе микроРНК. Например, миметик микроРНК может содержать смысловую цепь, которая на 100% комплементарна антисмысловой цепи.

[0103] Термин «одноцепочечная интерферирующая РНК» или «оцРНКи» означает одноцепочечный олигонуклеотид, который препятствует экспрессии генов сиквенс-специфичным образом, способствуя деградации мРНК до трансляции посредством механизма РНК-интерференции.

[0104] Термин «антисмысловая цепь» означает олигонуклеотид миРНК или оцРНКи, комплементарный мРНК-мишени и включенный в комплекс сайленсинга, индуцированный РНК (RISC), где он управляет сайленсингом генов сиквенс-специфичным образом посредством механизма РНК-интерференции. Антисмысловая цепь также может называться «ведущей цепью».

[0105] Термин «смысловая цепь» означает олигонуклеотид, комплементарный антисмысловой цепи двухцепочечного олигонуклеотида. Смысловая цепь обычно деградирует после включения антисмысловой цепи в RISC. Смысловая цепь также может называться «пассажирской цепью».

[0106] Термин «дуплексная область» означает структуру, образованную посредством спаривания нуклеотидных оснований комплементарных последовательностей олигонуклеотидов. Дуплексная область может быть образована из частей комплементарных последовательностей или из полных длин комплементарных последовательностей.

[0107] Термин «короткая шпилечная РНК» или «кшРНК» означает двухцепочечный олигонуклеотид, содержащий петлевую структуру, который

претерпевает процессинг в клетке в миРНК, которая препятствует экспрессии генов сиквенс-специфичным образом, способствуя деградации мРНК до трансляции посредством механизма РНК-интерференции.

[0108] Термин «нуклеотидный выступ» означает смежные одноцепочечные нуклеотиды на конце олигонуклеотида в двухцепочечном олигонуклеотиде.

[0109] Термин «одноцепочечный олигонуклеотид» означает олигонуклеотид, который не гибридизован с комплементарной цепью. Неограничивающие примеры одноцепочечных олигонуклеотидов включают одноцепочечную малую интерферирующую РНК (оцРНКи), РНКазы Н-зависимые олигонуклеотиды (олигонуклеотиды, химически модифицированные для индукции опосредованной РНКазой Н деградации РНК-мишени), микроРНК-нацеленные олигонуклеотиды (олигонуклеотиды, комплементарные микроРНК), стерически блокирующие олигонуклеотиды (олигонуклеотиды, препятствующие активности РНК-мишени без деградации РНК-мишени), олигонуклеотиды, обеспечивающие пропуск экзонов (олигонуклеотиды, которые гибридизуются с сайтом отжига экзона и изменяют сплайсинг), гидовые РНК CRISPR и аптамеры.

[0110] Термин «гибридизоваться» означает отжиг одной нуклеиновой кислоты с другой нуклеиновой кислотой, основанный на комплементарности последовательности азотистых оснований. В различных вариантах осуществления антисмысловая цепь гибридизуется со смысловой цепью. В различных вариантах осуществления антисмысловая цепь гибридизуется с последовательностью мРНК-мишени.

[0111] Термин «комплементарный» означает азотистые основания, способные нековалентно спариваться посредством водородных связей.

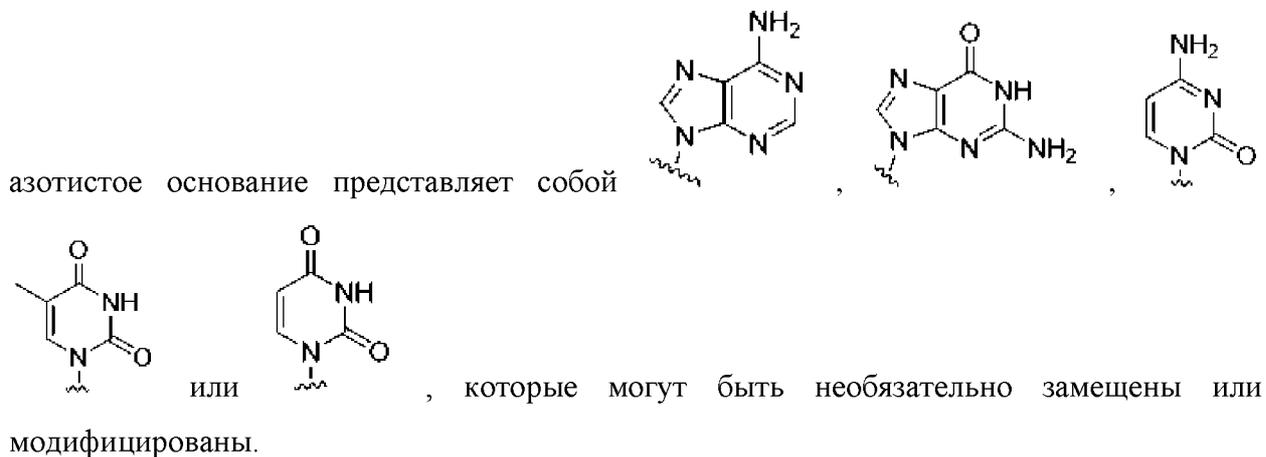
[0112] Термин «полностью комплементарный» означает, что каждое азотистое основание первой нуклеиновой кислоты комплементарно каждому азотистому основанию второй нуклеиновой кислоты. В различных вариантах осуществления антисмысловая цепь полностью комплементарна своей мРНК-мишени. В различных вариантах осуществления смысловая цепь и антисмысловая цепь двухцепочечного олигонуклеотида полностью комплементарны по всей своей длине. В различных вариантах осуществления смысловая цепь и антисмысловая цепь двухцепочечного олигонуклеотида полностью комплементарны по всей длине двухцепочечной области миРНК, и один или оба конца одной из цепей содержат одноцепочечные нуклеотиды.

[0113] Термин «нуклеозид» означает мономер азотистого основания и пентафуранозильного сахара (например, рибозы или дезоксирибозы). Нуклеозиды могут быть модифицированы по азотистому основанию и/или по сахару. В различных вариантах осуществления нуклеозид представляет собой дезоксирибонуклеозид. В различных вариантах осуществления нуклеозид представляет собой рибонуклеозид.

[0114] Термин «нуклеотид» означает нуклеозид, ковалентно связанный с фосфатной группой у 5'-углерода пентафуранозильного сахара. Нуклеотиды могут быть модифицированы по одному или более из азотистого основания, сахара или фосфатной

группы. К нуклеотиду может быть присоединен лиганд, непосредственно или через линкер. В различных вариантах осуществления нуклеотид представляет собой дезоксирибонуклеотид. В различных вариантах осуществления нуклеотид представляет собой рибонуклеотид.

[0115] Термин «азотистое основание» означает фрагмент гетероциклического основания в составе нуклеозида или нуклеотида. Неограничивающие примеры азотистых оснований включают цитозин или его производное (например, аналог цитозина), гуанин или его производное (например, аналог гуанина), аденин или его производное (например, аналог аденина), тимин или его производное (например, аналог тимина), урацил или его производное (например, аналог урацила), гипоксантин или его производное (например, аналог гипоксантина), ксантин или его производное (например, аналог ксантина), 7-метилгуанин или его производное (например, аналог 7-метилгуанина), деазааденин или его производное (например, аналог деазааденина), деазагуанин или его производное (например, деазагуанин), деазагипоксантин или его производное, 5,6-дигидроурацил или его производное (например, аналог 5,6-дигидроурацила), 5-метилцитозин или его производное (например, аналог 5-метилцитозина) или 5-гидроксиметилцитозин или его производное (например, аналог 5-гидроксиметилцитозина). В различных вариантах осуществления азотистое основание представляет собой аденин, гуанин, гипоксантин, ксантин, теобромин, кофеин, мочевую кислоту или изогуанин, которые могут быть необязательно замещены или модифицированы. В различных вариантах осуществления



[0116] Термин «модифицированный нуклеотид» означает нуклеотид, имеющий одну или более модификаций относительно встречающегося в природе нуклеотида. Модификация может иметь место в межнуклеозидной связи, азотистом основании и/или сахарном фрагменте нуклеотида. Модифицированному нуклеотиду может быть отдано предпочтение перед немодифицированной формой из-за желательных свойств, таких как, например, усиленный клеточный захват, повышенная аффинность к другим олигонуклеотидам или нуклеиновым кислотам-мишеням, повышенная стабильность в присутствии нуклеаз и/или сниженная иммунная стимуляция. Модифицированный

нуклеотид может иметь модифицированный сахарный фрагмент и немодифицированную фосфатную группу. Модифицированный нуклеотид может иметь немодифицированный сахарный фрагмент и модифицированную фосфатную группу. Модифицированный нуклеотид может иметь модифицированный сахарный фрагмент и немодифицированное азотистое основание. Модифицированный нуклеотид может иметь модифицированный сахарный фрагмент и модифицированную фосфатную группу. Нуклеиновые кислоты, полинуклеотиды и олигонуклеотиды могут содержать один или более модифицированных нуклеотидов.

[0117] Термин «комплемент» в контексте настоящего документа относится к нуклеотиду (например, РНК или ДНК) или последовательности нуклеотидов, способным образовывать пары оснований с комплементарным нуклеотидом или последовательностью нуклеотидов. Как описано в настоящем документе и общеизвестно в данной области техники, комплементарный (совместимый) нуклеотид аденозина представляет собой тимидин, а комплементарный (совместимый) нуклеотид гуанозина представляет собой цитозин. Таким образом, комплемент может включать последовательность нуклеотидов, которые образуют пары оснований с соответствующими комплементарными нуклеотидами второй последовательности нуклеиновой кислоты. Нуклеотиды комплемента могут быть частично или полностью совместимыми с нуклеотидами второй последовательности нуклеиновой кислоты. Когда нуклеотиды комплемента полностью совместимы с каждым нуклеотидом второй последовательности нуклеиновой кислоты, комплемент образует пары оснований с каждым нуклеотидом второй последовательности нуклеиновой кислоты. Когда нуклеотиды комплемента частично совместимы с нуклеотидами второй последовательности нуклеиновой кислоты, только некоторые из нуклеотидов комплемента образуют пары оснований с нуклеотидами второй последовательности нуклеиновой кислоты. Примеры комплементарных последовательностей включают кодирующие и не кодирующие последовательности, где не кодирующая последовательность содержит нуклеотиды, комплементарные кодирующей последовательности, и, таким образом, образует комплемент кодирующей последовательности. Еще одним примером комплементарных последовательностей являются смысловая и антисмысловая последовательности, где смысловая последовательность содержит нуклеотиды, комплементарные антисмысловой последовательности, и, таким образом, образует комплемент антисмысловой последовательности.

[0118] Как описано в настоящем документе, комплементарность последовательностей может быть частичной, когда только некоторые из нуклеиновых кислот совместимы по принципу спаривания оснований, или полной, когда все нуклеиновые кислоты совместимы по принципу спаривания оснований. Таким образом, две последовательности, которые комплементарны друг другу, могут иметь определенный процент нуклеотидов, которые участвуют в спаривании азотистых оснований (т. е. приблизительно 60% комплементарность, предпочтительно 65%, 70%, 75%, 80%, 85%,

90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или более высокую комплементарность в пределах определенной области).

[0119] «Гибридизация» означает отжиг одной одноцепочечной нуклеиновой кислоты (такой как праймер) с другой нуклеиновой кислотой, основанный на общеизвестном принципе комплементарности последовательностей. В одном варианте осуществления другая нуклеиновая кислота представляет собой одноцепочечную нуклеиновую кислоту. Склонность нуклеиновых кислот к гибридизации зависит от температуры и ионной силы среды, в которой они находятся, длины нуклеиновых кислот и степени комплементарности. Влияние этих параметров на гибридизацию описано, например, в источнике Sambrook J, Fritsch EF, Maniatis T., *Molecular cloning: a laboratory manual*, Cold Spring Harbor Laboratory Press, New York (1989). В контексте настоящего документа гибридизация праймера или продукта удлинения ДНК, соответственно, подразумевает удлинение за счет образования фосфодиэфирной связи с доступным нуклеотидом или аналогом нуклеотида, способным образовывать с ним фосфодиэфирную связь.

[0120] Термины «идентичный» или процент «идентичности» в контексте двух или более нуклеиновых кислот или полипептидных последовательностей относятся к двум или более последовательностям или субпоследовательностям, которые являются одинаковыми или имеют определенный процент одинаковых аминокислотных остатков или нуклеотидов (т. е. по меньшей мере 60% идентичность, или по меньшей мере 61%, 62%, 63%, 64%, 65%, 66%, 67%, 68%, 69%, 70%, 71%, 72%, 73%, 74%, 75%, 76%, 77%, 78%, 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, или в пределах диапазона, определяемого любыми двумя из вышеуказанных значений, идентичность в пределах определенной области при сравнении и выравнивании для максимального соответствия в пределах окна сравнения или установленной области) при измерении с использованием алгоритмов сравнения последовательностей BLAST или BLAST 2.0 с параметрами по умолчанию, описанными ниже, или путем выравнивания вручную и визуального осмотра (см., например, веб-сайт NCBI и т. п.). Это определение также относится или может быть применено к комплементу тестируемой последовательности. Данное определение также включает последовательности с делециями и/или добавлениями, а также последовательности с заменами. Как описано ниже, предпочтительные алгоритмы могут учитывать гэпы, инсерции и тому подобное. Выравнивание с целью определения процента идентичности последовательности может быть достигнуто различными способами, известными специалистам в данной области техники, например, с использованием общедоступного компьютерного программного обеспечения, такого как программное обеспечения BLAST, BLAST-2, ALIGN, ALIGN-2 или Megalign (DNASTAR). Подходящие параметры для измерения выравнивания, включая любые алгоритмы, необходимые для достижения максимального выравнивания по всей длине сравниваемых последовательностей, могут быть определены известными способами.

Соединения

[0121] Предложены, среди прочего, соединения, включающие нуклеиновую кислоту (А), которая ковалентно связана с одним или более мотивами увеличения периода полувыведения (HLEM). Например, соединение включает нуклеиновую кислоту (А), ковалентно связанную с одним мотивом увеличения периода полувыведения (HLEM), двумя мотивами увеличения периода полувыведения (HLEM), тремя мотивами увеличения периода полувыведения (HLEM), четырьмя мотивами увеличения периода полувыведения (HLEM) или пятью мотивами увеличения периода полувыведения (HLEM).

[0122] В одном аспекте соединение имеет формулу (I)



где z представляет собой целое число от 1 до 5.

[0123] В различных вариантах осуществления z равно 1. В различных вариантах осуществления z равно 2. В различных вариантах осуществления z равно 3. В различных вариантах осуществления z равно 4. В различных вариантах осуществления z равно 5.

[0124] В одном аспекте нуклеиновая кислота ковалентно связана с одним или более мотивами захвата (UM). Например, нуклеиновая кислота ковалентно связана с одним мотивом захвата (UM), двумя мотивами захвата (UM), тремя мотивами захвата (UM), четырьмя мотивами захвата (UM) или пятью мотивами захвата (UM).

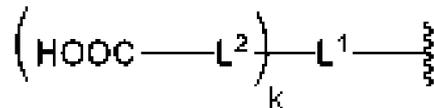
[0125] В одном аспекте соединение имеет формулу (II):



где t представляет собой целое число от 1 до 5.

[0126] В различных вариантах осуществления t равно 1. В различных вариантах осуществления t равно 2. В различных вариантах осуществления t равно 3. В различных вариантах осуществления t равно 4. В различных вариантах осуществления t равно 5.

[0127] В различных вариантах осуществления мотив увеличения периода полувыведения имеет структуру:



(III). k представляет собой целое число от 1 до 5.

[0128] L^1 независимо представляет собой ковалентный линкер. L^2 независимо представляет собой незамещенный алкилен.

[0129] В различных вариантах осуществления k равно 1. В различных вариантах осуществления k равно 2. В различных вариантах осуществления k равно 3. В различных вариантах осуществления k равно 4. В различных вариантах осуществления k равно 5. В различных вариантах осуществления k представляет собой целое число от 1 до 3. В различных вариантах осуществления k представляет собой целое число от 1 до 2.

[0130] В различных вариантах осуществления один или более L^2 могут быть присоединены к одному или более атомам в L^1 . В различных вариантах осуществления один или более L^2 могут быть присоединены к одному или более атомам в L^1 , и указанные

один или более атомов могут быть одинаковыми или разными. В различных вариантах осуществления один или более L^2 присоединены к одному и тому же атому. В различных вариантах осуществления один или более L^2 присоединены к разным атомам. В различных вариантах осуществления один или более L^2 присоединены к одному и тому же или к разным атомам.

[0131] В различных вариантах осуществления один или более L^2 могут быть независимо присоединены к L^{1A} , L^{1B} , L^{1C} , L^{1D} или L^{1E} . В различных вариантах осуществления L^2 может быть независимо присоединен к L^{1A} . В различных вариантах осуществления один L^2 может быть независимо присоединен к L^{1B} . В различных вариантах осуществления один L^2 может быть независимо присоединен к L^{1C} . В различных вариантах осуществления один L^2 может быть независимо присоединен к L^{1D} . В различных вариантах осуществления один L^2 может быть независимо присоединен к L^{1E} .

[0132] В различных вариантах осуществления L^{1A} , L^{1B} , L^{1C} , L^{1D} и L^{1E} независимо представляют собой связь, $-N(R^{20})-$, $-O-$, $-S-$, $-C(O)-$, $-N(R^{20})C(O)-$, $-C(O)N(R^{21})-$, $-N(R^{20})C(O)N(R^{21})-$, $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, $-N(R^{20})C(O)O-$, $-OC(O)N(R^{21})-$, $-OPO_2-O-$, $-O-P(O)(S)-O-$, $-O-P(O)(R^{22})-O-$, $-O-P(S)(R^{22})-O-$, $-O-P(O)(NR^{20}R^{21})-N-$, $-O-P(S)(NR^{20}R^{21})-N-$, $-O-P(O)(NR^{20}R^{21})-O-$, $-O-P(S)(NR^{20}R^{21})-O-$, $-P(O)(NR^{20}R^{21})-N-$, $-P(S)(NR^{20}R^{21})-N-$, $-P(O)(NR^{20}R^{21})-O-$, $-P(S)(NR^{20}R^{21})-O-$, $-S-S-$, замещенный или незамещенный алкилен, замещенный или незамещенный гетероалкилен, замещенный или незамещенный циклоалкилен, замещенный или незамещенный гетероциклоалкилен, замещенный или незамещенный арилен или замещенный или незамещенный гетероарилен. Каждый R^{20} , R^{21} и R^{22} независимо представляет собой водород или незамещенный C_1 - C_{10} алкил.

[0133] В различных вариантах осуществления один или более L^2 могут быть независимо присоединены к L^{1A} , L^{1B} , L^{1C} , L^{1D} или L^{1E} . В различных вариантах осуществления один или более L^2 могут быть независимо присоединены к L^{1A} . В различных вариантах осуществления один или более L^2 могут быть независимо присоединены к L^{1B} . В различных вариантах осуществления один или более L^2 могут быть независимо присоединены к L^{1C} . В различных вариантах осуществления один или более L^2 могут быть независимо присоединены к L^{1D} . В различных вариантах осуществления один или более L^2 могут быть независимо присоединены к L^{1E} .

[0134] В различных вариантах осуществления по меньшей мере один L^2 может быть независимо присоединен к L^{1A} . В различных вариантах осуществления по меньшей мере один L^2 может быть независимо присоединен к L^{1B} . В различных вариантах осуществления по меньшей мере один L^2 может быть независимо присоединен к L^{1C} . В различных вариантах осуществления по меньшей мере один L^2 может быть независимо присоединен к L^{1D} . В различных вариантах осуществления по меньшей мере один L^2 может быть независимо присоединен к L^{1E} .

[0135] В различных вариантах осуществления один L^2 может быть независимо присоединен к L^{1A} . В различных вариантах осуществления один L^2 может быть

независимо присоединен к L^{1B} . В различных вариантах осуществления один L^2 может быть независимо присоединен к L^{1C} . В различных вариантах осуществления один L^2 может быть независимо присоединен к L^{1D} . В различных вариантах осуществления один L^2 может быть независимо присоединен к L^{1E} .

[0136] В различных вариантах осуществления L^{1A} представляет собой связь, -N(R²⁰)-, -O-, -S-, -C(O)-, -N(R²⁰)C(O)-, -C(O)N(R²¹)-, -N(R²⁰)C(O)N(R²¹)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -N(R²⁰)C(O)O-, -OC(O)N(R²¹)-, -OPO₂-O-, -O-P(O)(S)-O-, -O-P(O)(R²²)-O-, -O-P(S)(R²²)-O-, -O-P(O)(NR²⁰R²¹)-N-, -O-P(S)(NR²⁰R²¹)-N-, -O-P(O)(NR²⁰R²¹)-O-, -O-P(S)(NR²⁰R²¹)-O-, -P(O)(NR²⁰R²¹)-N-, -P(S)(NR²⁰R²¹)-N-, -P(O)(NR²⁰R²¹)-O-, -P(S)(NR²⁰R²¹)-O-, -S-S-, замещенный или незамещенный алкилен, замещенный или незамещенный гетероалкилен, замещенный или незамещенный циклоалкилен, замещенный или незамещенный гетероциклоалкилен, замещенный или незамещенный арилен или замещенный или незамещенный гетероарилен.

[0137] В различных вариантах осуществления L^{1A} представляет собой связь. В различных вариантах осуществления L^{1A} представляет собой -N(R²⁰)-. В различных вариантах осуществления L^{1A} представляет собой -O- или -S-. В различных вариантах осуществления L^{1A} представляет собой -C(O)-. В различных вариантах осуществления L^{1A} представляет собой -N(R²⁰)C(O)- или -C(O)N(R²¹)-. В различных вариантах осуществления L^{1A} представляет собой -N(R²⁰)C(O)N(R²¹)-. В различных вариантах осуществления L^{1A} представляет собой -C(O)O- или -OC(O)-. В различных вариантах осуществления L^{1A} представляет собой -N(R²⁰)C(O)O- или -OC(O)N(R²¹)-. В различных вариантах осуществления L^{1A} представляет собой -OPO₂-O-, -O-P(O)(S)-O-, -O-P(O)(R²²)-O-, -O-P(O)(NR²⁰R²¹)-N- или O-P(O)(NR²⁰R²¹)-O-. В различных вариантах осуществления L^{1A} представляет собой -P(O)(NR²⁰R²¹)-N-, -P(S)(NR²⁰R²¹)-N-, -P(O)(NR²⁰R²¹)-O- или -P(S)(NR²⁰R²¹)-O-. В различных вариантах осуществления L^{1A} представляет собой -S-S-.

[0138] В различных вариантах осуществления L^{1A} независимо представляет собой замещенный или незамещенный алкилен (например, C₁-C₂₀, C₁-C₁₂, C₁-C₈, C₁-C₆, C₁-C₄ или C₁-C₂). В различных вариантах осуществления L^{1A} независимо представляет собой замещенный алкилен (например, C₁-C₂₀, C₁-C₁₂, C₁-C₈, C₁-C₆, C₁-C₄ или C₁-C₂). В различных вариантах осуществления L^{1A} независимо представляет собой незамещенный алкилен (например, C₁-C₂₀, C₁-C₁₂, C₁-C₈, C₁-C₆, C₁-C₄ или C₁-C₂). В различных вариантах осуществления L^{1A} независимо представляет собой замещенный или незамещенный C₁-C₂₀ алкилен. В различных вариантах осуществления L^{1A} независимо представляет собой замещенный C₁-C₂₀ алкилен. В различных вариантах осуществления L^{1A} независимо представляет собой незамещенный C₁-C₂₀ алкилен. В различных вариантах осуществления L^{1A} независимо представляет собой замещенный или незамещенный C₁-C₁₂ алкилен. В различных вариантах осуществления L^{1A} независимо представляет собой замещенный C₁-C₁₂ алкилен. В различных вариантах осуществления L^{1A} независимо представляет собой замещенный или незамещенный C₁-C₈ алкилен. В различных вариантах осуществления L^{1A} независимо представляет собой замещенный или незамещенный C₁-C₈ алкилен.

осуществления L^{1A} независимо представляет собой замещенный 4-6-членный гетероалкилен. В различных вариантах осуществления L^{1A} независимо представляет собой незамещенный 4-6-членный гетероалкилен. В различных вариантах осуществления L^{1A} независимо представляет собой замещенный или незамещенный 2-3-членный гетероалкилен. В различных вариантах осуществления L^{1A} независимо представляет собой замещенный 2-3-членный гетероалкилен. В различных вариантах осуществления L^{1A} независимо представляет собой незамещенный 2-3-членный гетероалкилен. В различных вариантах осуществления L^{1A} независимо представляет собой замещенный или незамещенный 4-5-членный гетероалкилен. В различных вариантах осуществления L^{1A} независимо представляет собой замещенный 4-5-членный гетероалкилен. В различных вариантах осуществления L^{1A} независимо представляет собой незамещенный 4-5-членный гетероалкилен.

[0140] В различных вариантах осуществления L^{1B} представляет собой связь, -N(R²⁰)-, -O-, -S-, -C(O)-, -N(R²⁰)C(O)-, -C(O)N(R²¹)-, -N(R²⁰)C(O)N(R²¹)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -N(R²⁰)C(O)O-, -OC(O)N(R²¹)-, -OPO₂-O-, -O-P(O)(S)-O-, -O-P(O)(R²²)-O-, -O-P(S)(R²²)-O-, -O-P(O)(NR²⁰R²¹)-N-, -O-P(S)(NR²⁰R²¹)-N-, -O-P(O)(NR²⁰R²¹)-O-, -O-P(S)(NR²⁰R²¹)-O-, -P(O)(NR²⁰R²¹)-N-, -P(S)(NR²⁰R²¹)-N-, -P(O)(NR²⁰R²¹)-O-, -P(S)(NR²⁰R²¹)-O-, -S-S-, замещенный или незамещенный алкилен, замещенный или незамещенный гетероалкилен, замещенный или незамещенный циклоалкилен, замещенный или незамещенный гетероциклоалкилен, замещенный или незамещенный арилен или замещенный или незамещенный гетероарилен.

[0141] В различных вариантах осуществления L^{1B} представляет собой связь. В различных вариантах осуществления L^{1B} представляет собой -N(R²⁰)-. В различных вариантах осуществления L^{1B} представляет собой -O- или -S-. В различных вариантах осуществления L^{1B} представляет собой -C(O)-. В различных вариантах осуществления L^{1B} представляет собой -N(R²⁰)C(O)- или -C(O)N(R²¹)-. В различных вариантах осуществления L^{1B} представляет собой -N(R²⁰)C(O)N(R²¹)-. В различных вариантах осуществления L^{1B} представляет собой -C(O)O- или -OC(O)-. В различных вариантах осуществления L^{1B} представляет собой -N(R²⁰)C(O)O- или -OC(O)N(R²¹)-. В различных вариантах осуществления L^{1B} представляет собой -OPO₂-O-, -O-P(O)(S)-O-, -O-P(O)(R²²)-O-, -O-P(O)(NR²⁰R²¹)-N- или -O-P(O)(NR²⁰R²¹)-O-. В различных вариантах осуществления L^{1B} представляет собой -P(O)(NR²⁰R²¹)-N-, -P(S)(NR²⁰R²¹)-N-, -P(O)(NR²⁰R²¹)-O- или -P(S)(NR²⁰R²¹)-O-. В различных вариантах осуществления L^{1B} представляет собой -S-S-.

[0142] В различных вариантах осуществления L^{1B} независимо представляет собой замещенный или незамещенный алкилен (например, C₁-C₂₀, C₁-C₁₂, C₁-C₈, C₁-C₆, C₁-C₄ или C₁-C₂). В различных вариантах осуществления L^{1B} независимо представляет собой замещенный алкилен (например, C₁-C₂₀, C₁-C₁₂, C₁-C₈, C₁-C₆, C₁-C₄ или C₁-C₂). В различных вариантах осуществления L^{1B} независимо представляет собой незамещенный алкилен (например, C₁-C₂₀, C₁-C₁₂, C₁-C₈, C₁-C₆, C₁-C₄ или C₁-C₂). В различных вариантах осуществления L^{1B} независимо представляет собой замещенный или незамещенный C₁-C₂₀

L^{1A} присоединен к 3'-азоту олигонуклеотида (например, 3'-азоту морфолинового фрагмента). В различных вариантах осуществления один L^{1A} присоединен к 5'-углероду олигонуклеотида. В различных вариантах осуществления один L^{1A} присоединен к 6'-углероду олигонуклеотида (например, 6'-углероду морфолинового фрагмента). В различных вариантах осуществления один L^{1A} присоединен к 2'-углероду олигонуклеотида. В различных вариантах осуществления один L^{1A} присоединен к азотистому основанию олигонуклеотида.

[0173] В различных вариантах осуществления по меньшей мере один L^{1A} присоединен к 3'-углероду олигонуклеотида на 3'-конце. В различных вариантах осуществления по меньшей мере один L^{1A} присоединен к 3'-азоту олигонуклеотида (например, 3'-азоту морфолинового фрагмента) на его 3'-конце. В различных вариантах осуществления по меньшей мере один L^{1A} присоединен к 5'-углероду олигонуклеотида на его 5'-конце. В различных вариантах осуществления по меньшей мере один L^{1A} присоединен к 6'-углероду олигонуклеотида (например, 6'-углероду морфолинового фрагмента) на его 5'-конце.

[0174] В различных вариантах осуществления нуклеиновая кислота (А) представляет собой двухцепочечный олигонуклеотид. В различных вариантах осуществления один L^{1A} присоединен к 3'-углероду двухцепочечного олигонуклеотида. В различных вариантах осуществления один L^{1A} присоединен к 3'-углероду двухцепочечного олигонуклеотида на любом из его 3'-концов. В различных вариантах осуществления один L^{1A} присоединен к 3'-углероду двухцепочечного олигонуклеотида на 3'-конце его антисмысловой цепи. В различных вариантах осуществления один L^{1A} присоединен к 3'-углероду двухцепочечного олигонуклеотида на 3'-конце его смысловой цепи.

[0175] В различных вариантах осуществления один L^{1A} присоединен к 3'-азоту двухцепочечного олигонуклеотида (например, 3'-азоту морфолинового фрагмента) на любом из его 3'-концов. В различных вариантах осуществления один L^{1A} присоединен к 3'-азоту двухцепочечного олигонуклеотида (например, 3'-азоту морфолинового фрагмента) на 3'-конце его антисмысловой цепи. В различных вариантах осуществления один L^{1A} присоединен к 3'-азоту двухцепочечного олигонуклеотида (например, 3'-азоту морфолинового фрагмента) на 3'-конце его смысловой цепи.

[0176] В различных вариантах осуществления один L^{1A} присоединен к 5'-углероду двухцепочечного олигонуклеотида на любом из его 5'-концов. В различных вариантах осуществления один L^{1A} присоединен к 5'-углероду двухцепочечного олигонуклеотида на 5'-конце его антисмысловой цепи. В различных вариантах осуществления один L^{1A} присоединен к 5'-углероду двухцепочечного олигонуклеотида на 5'-конце его смысловой цепи.

[0177] В различных вариантах осуществления один L^{1A} присоединен к 6'-углероду двухцепочечного олигонуклеотида (например, 6'-углероду морфолинового фрагмента) на любом из его 5'-концов. В различных вариантах осуществления один L^{1A} присоединен к

одноцепочечного олигонуклеотида (например, 6'-углероду морфолинового фрагмента) на 5'-конце.

[0184] В различных вариантах осуществления один L^{1A} присоединен к 2'-углероду одноцепочечного олигонуклеотида. В различных вариантах осуществления один L^{1A} присоединен к 2'-углероду одноцепочечного олигонуклеотида на его 5'-конце. В различных вариантах осуществления один L^{1A} присоединен к 2'-углероду одноцепочечного олигонуклеотида на его 3'-конце.

[0185] В различных вариантах осуществления один L^{1A} присоединен к азотистому основанию одноцепочечного олигонуклеотида. В различных вариантах осуществления один L^{1A} присоединен к азотистому основанию одноцепочечного олигонуклеотида на 3'-конце. В различных вариантах осуществления один L^{1A} присоединен к азотистому основанию одноцепочечного олигонуклеотида на 5'-конце.

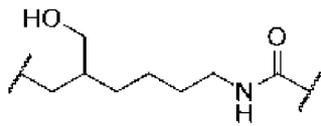
[0186] В различных вариантах осуществления L^{1A} независимо представляет собой -O-, -C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -OPO₂-O-, -O-P(O)(S)-O-, -O-P(O)(CH₃)-O-, -O-P(O)(N(CH₃)₂)-N-, -O-P(O)(N(CH₃)₂)-O-, -O-P(S)(N(CH₃)₂)-N-, -O-P(S)(N(CH₃)₂)-O-, -P(O)(N(CH₃)₂)-N-, -P(O)(N(CH₃)₂)-O-, -P(S)(N(CH₃)₂)-N-, -P(S)(N(CH₃)₂)-O-, замещенный или незамещенный алкилен или замещенный или незамещенный гетероалкилен. В различных вариантах осуществления L^{1A} независимо представляет собой -O-, -C(O)-, -C(O)O- или -OC(O)-. В различных вариантах осуществления L^{1A} независимо представляет собой -OPO₂-O-, -O-P(O)(S)-O-, -O-P(O)(CH₃)-O- или -O-P(S)(CH₃)-O-. В различных вариантах осуществления L^{1A} независимо представляет собой -O-P(O)(N(CH₃)₂)-N-, -O-P(O)(N(CH₃)₂)-O-, -O-P(S)(N(CH₃)₂)-N- или -O-P(S)(N(CH₃)₂)-O-. В различных вариантах осуществления L^{1A} независимо представляет собой -P(O)(N(CH₃)₂)-N-, -P(O)(N(CH₃)₂)-O-, -P(S)(N(CH₃)₂)-N- или -P(S)(N(CH₃)₂)-O-.

[0187] В различных вариантах осуществления L^{1A} независимо представляет собой замещенный или незамещенный C₁-C₂₀ алкилен. В различных вариантах осуществления L^{1A} независимо представляет собой замещенный или незамещенный C₁-C₁₂ алкилен. В различных вариантах осуществления L^{1A} независимо представляет собой замещенный или незамещенный C₁-C₈ алкилен. В различных вариантах осуществления L^{1A} независимо представляет собой замещенный или незамещенный C₁-C₆ алкилен. В различных вариантах осуществления L^{1A} независимо представляет собой замещенный или незамещенный C₁-C₄ алкилен. В различных вариантах осуществления L^{1A} независимо представляет собой замещенный или незамещенный C₁-C₂ алкилен.

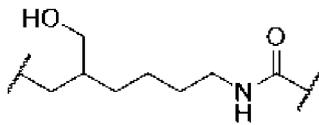
[0188] В различных вариантах осуществления L^{1A} независимо представляет собой замещенный или незамещенный 2-20-членный гетероалкилен. В различных вариантах осуществления L^{1A} независимо представляет собой замещенный или незамещенный 2-16-членный гетероалкилен. В различных вариантах осуществления L^{1A} независимо представляет собой замещенный или незамещенный 2-12-членный гетероалкилен. В различных вариантах осуществления L^{1A} независимо представляет собой замещенный или незамещенный 2-10-членный гетероалкилен. В различных вариантах осуществления L^{1A}

алкилен. В различных вариантах осуществления L^{10} независимо представляет собой незамещенный C_1 - C_6 алкилен. В различных вариантах осуществления L^{10} независимо представляет собой замещенный или незамещенный C_1 - C_4 алкилен. В различных вариантах осуществления L^{10} независимо представляет собой замещенный C_1 - C_4 алкилен. В различных вариантах осуществления L^{10} независимо представляет собой гидроксид (ОН)-замещенный C_1 - C_4 алкилен. В различных вариантах осуществления L^{10} независимо представляет собой гидроксиметилзамещенный C_1 - C_4 алкилен. В различных вариантах осуществления L^{10} независимо представляет собой незамещенный C_1 - C_4 алкилен. В различных вариантах осуществления L^{10} независимо представляет собой замещенный или незамещенный C_1 - C_2 алкилен. В различных вариантах осуществления L^{10} независимо представляет собой замещенный C_1 - C_2 алкилен. В различных вариантах осуществления L^{10} независимо представляет собой гидроксид (ОН)-замещенный C_1 - C_2 алкилен. В различных вариантах осуществления L^{10} независимо представляет собой гидроксиметилзамещенный C_1 - C_2 алкилен. В различных вариантах осуществления L^{10} независимо представляет собой незамещенный C_1 - C_2 алкилен.

[0195] В различных вариантах осуществления L^{1B} независимо представляет собой

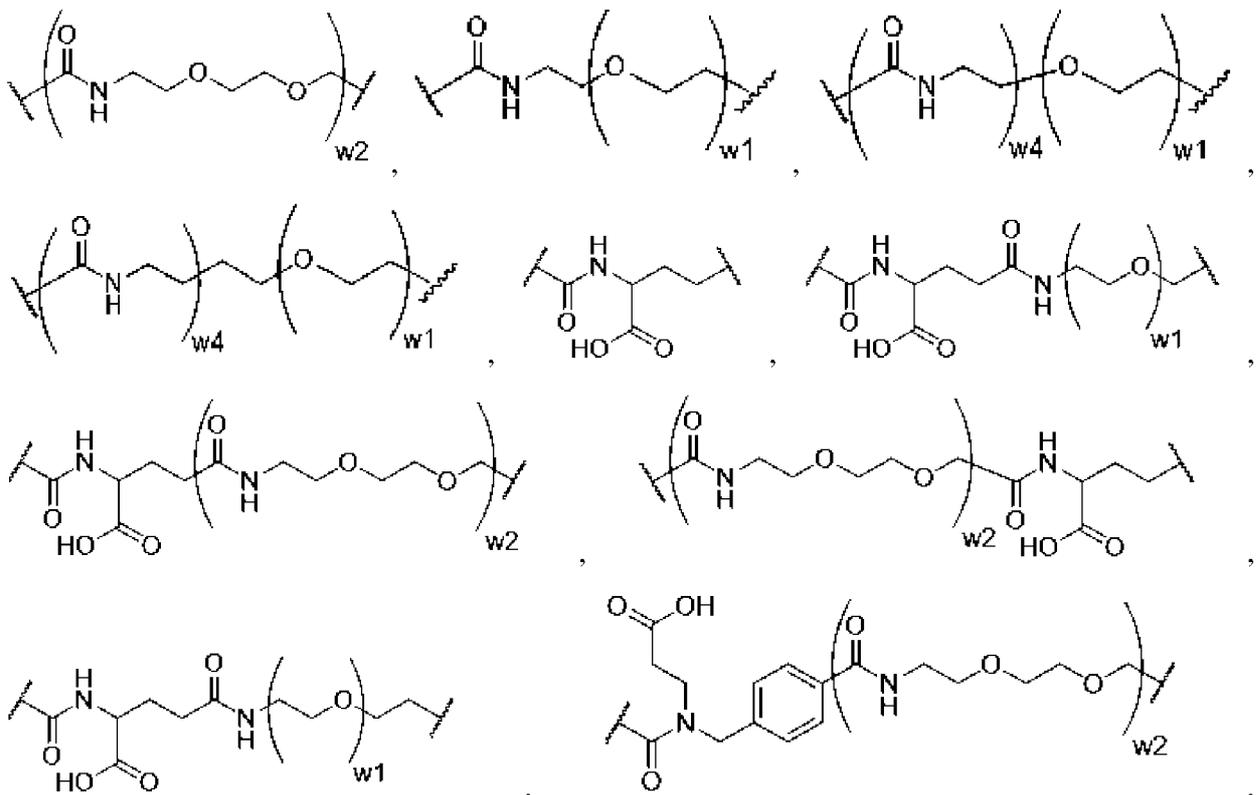


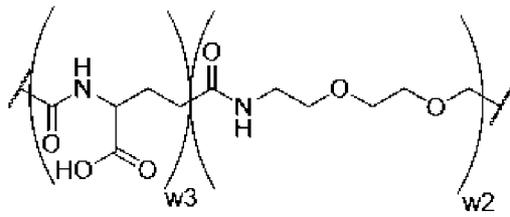
В различных вариантах осуществления L^{1B} независимо



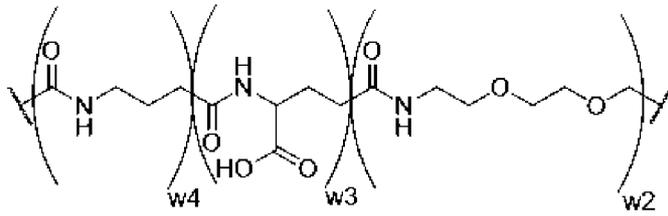
представляет собой

[0196] В различных вариантах осуществления L^{1B} независимо представляет собой



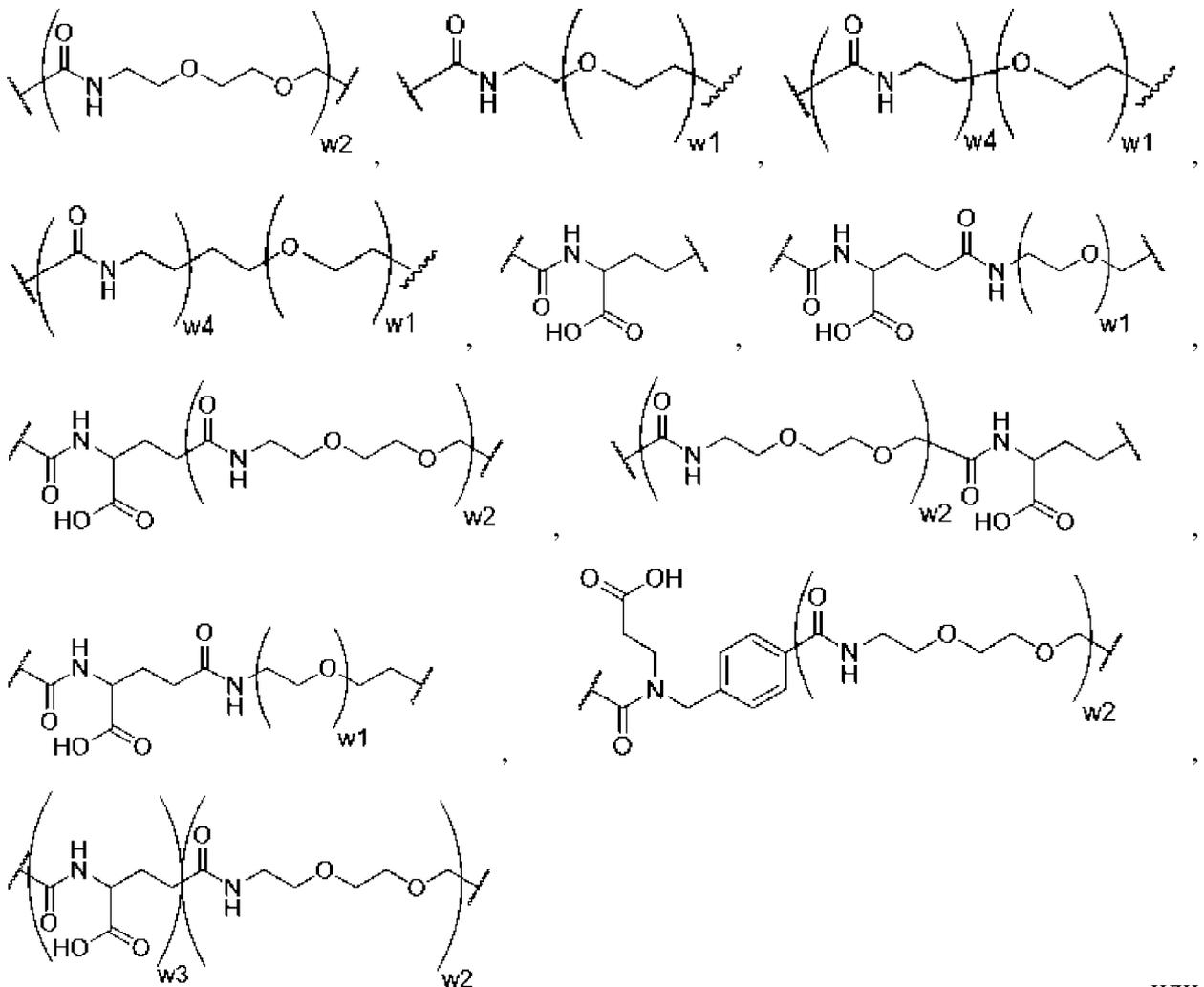


ИЛИ

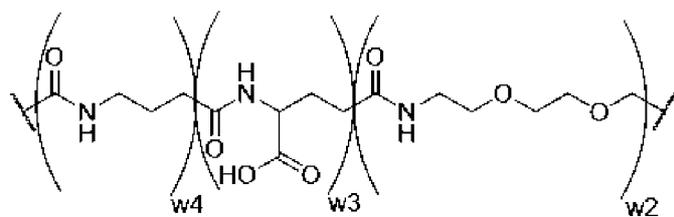


. w_1 представляет собой целое число от 0 до 10. w_2 представляет собой целое число от 0 до 5. w_3 представляет собой целое число от 0 до 5. w_4 представляет собой целое число от 0 до 5.

[0197] В различных вариантах осуществления L^{1B} независимо представляет собой



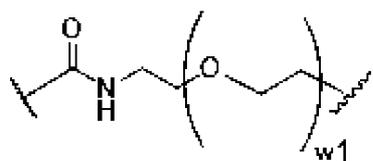
ИЛИ



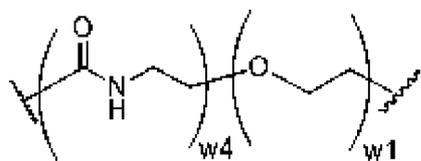
. w_1 , w_2 , w_3 и w_4 являются такими, как описано выше.

[0198] В различных вариантах осуществления w_1 равно 0. В различных вариантах осуществления w_1 равно 1. В различных вариантах осуществления w_1 равно 2. В различных вариантах осуществления w_1 равно 3. В различных вариантах осуществления w_1 равно 4. В различных вариантах осуществления w_1 равно 5. В различных вариантах осуществления w_1 равно 6. В различных вариантах осуществления w_1 равно 7. В различных вариантах осуществления w_1 равно 8. В различных вариантах осуществления w_1 равно 9. В различных вариантах осуществления w_1 равно 10. В различных вариантах осуществления w_2 равно 0. В различных вариантах осуществления w_2 равно 1. В различных вариантах осуществления w_2 равно 2. В различных вариантах осуществления w_2 равно 3. В различных вариантах осуществления w_2 равно 4. В различных вариантах осуществления w_2 равно 5. В различных вариантах осуществления w_3 равно 0. В различных вариантах осуществления w_3 равно 1. В различных вариантах осуществления w_3 равно 2. В различных вариантах осуществления w_3 равно 3. В различных вариантах осуществления w_3 равно 4. В различных вариантах осуществления w_3 равно 5. В различных вариантах осуществления w_4 равно 0. В различных вариантах осуществления w_4 равно 1. В различных вариантах осуществления w_4 равно 2. В различных вариантах осуществления w_4 равно 3. В различных вариантах осуществления w_4 равно 4. В различных вариантах осуществления w_4 равно 5.

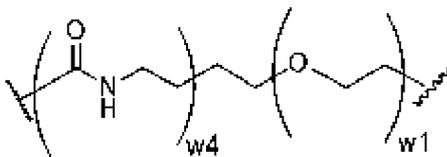
[0199] В различных вариантах осуществления L^{1B} независимо представляет собой



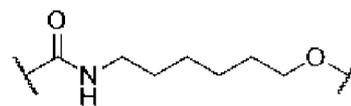
[0200] В различных вариантах осуществления L^{1B} независимо представляет собой



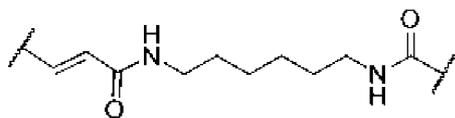
. В различных вариантах осуществления L^{1B} независимо

представляет собой  . В различных вариантах осуществления w_4 равно 0. В различных вариантах осуществления w_1 равно 1. В

осуществления $-L^{1A}-L^{1B}-$ независимо представляет собой

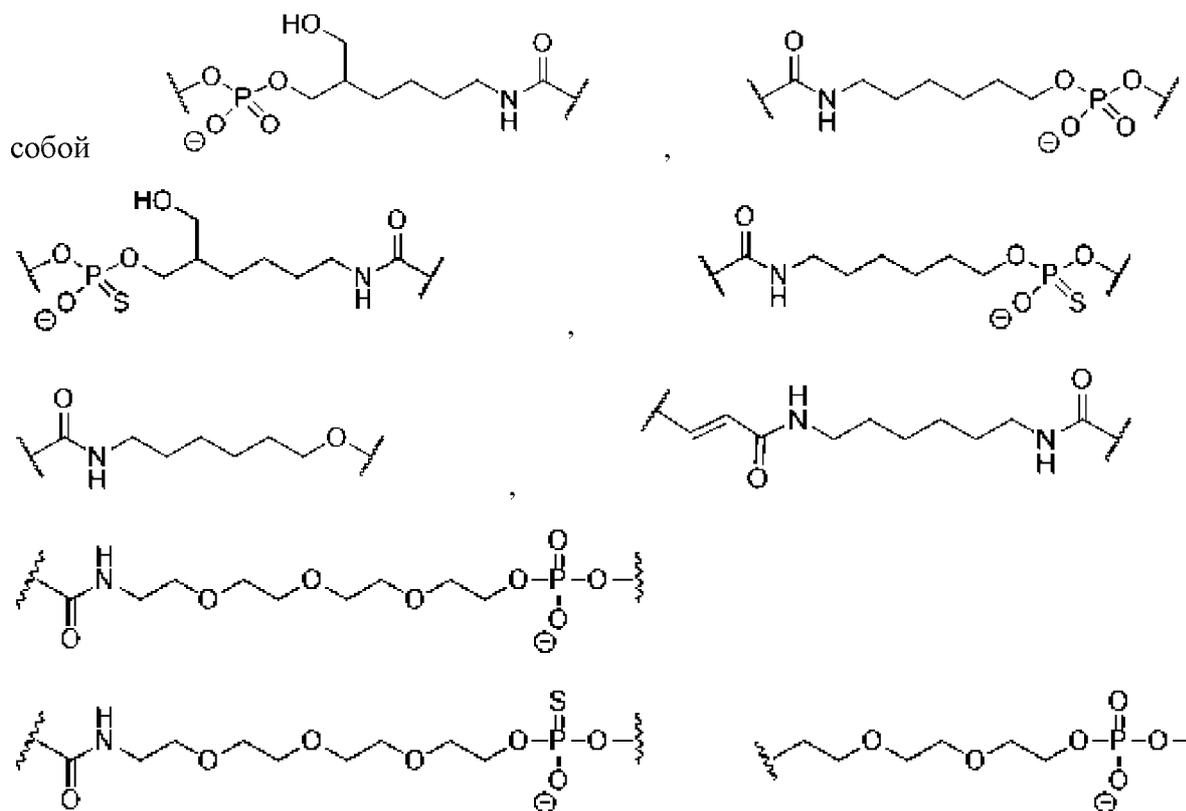


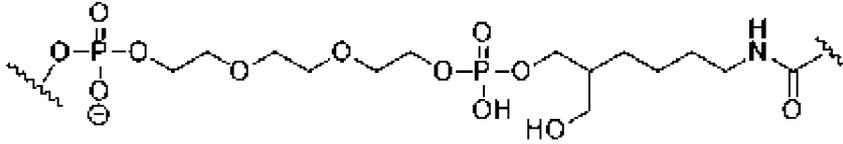
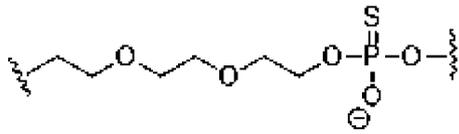
различных вариантах осуществления $-L^{1A}-L^{1B}-$ независимо представляет собой



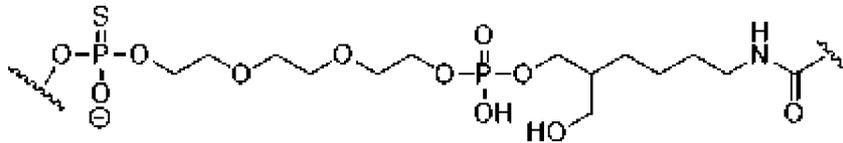
[0205] В различных вариантах осуществления $-L^{1A}-L^{1B}-$ независимо представляет собой $-OPO_2-O-L^{10}-NH-C(O)-$, $-OP(O)(S)-O-L^{10}-NH-C(O)-$, $-OPO_2-O-L^{10}-C(O)-NH-$ или $-OP(O)(S)-O-L^{10}-C(O)-NH-$. В различных вариантах осуществления L^{10} независимо представляет собой замещенный или незамещенный алкилен. В различных вариантах осуществления $-L^{1A}-L^{1B}-$ независимо представляет собой $-OPO_2-O-L^{10}-NH-C(O)-$ или $-OP(O)(S)-O-L^{10}-NH-C(O)-$. В различных вариантах осуществления $-L^{1A}-L^{1B}-$ независимо представляет собой $-OPO_2-O-L^{10}-C(O)-NH-$ или $-OP(O)(S)-O-L^{10}-C(O)-NH-$. В различных вариантах осуществления L^{10} независимо представляет собой замещенный или незамещенный алкилен. В различных вариантах осуществления L^{10} независимо представляет собой замещенный или незамещенный C_5-C_8 алкилен. В различных вариантах осуществления L^{10} независимо представляет собой замещенный C_5-C_8 алкилен. В различных вариантах осуществления L^{10} независимо представляет собой гидрокси (ОН)-замещенный C_5-C_8 алкилен. В различных вариантах осуществления L^{10} независимо представляет собой гидроксиметилзамещенный C_5-C_8 алкилен. В различных вариантах осуществления L^{10} независимо представляет собой незамещенный C_5-C_8 алкилен.

[0206] В различных вариантах осуществления $-L^{1A}-L^{1B}-$ независимо представляет

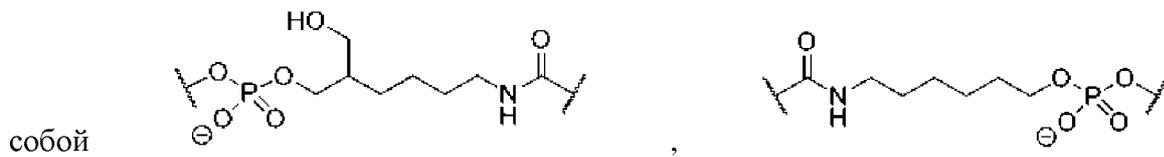




или

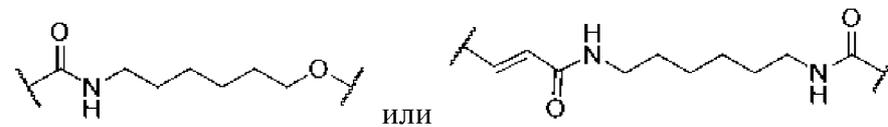


[0207] В различных вариантах осуществления $-L^{1A}-L^{1B}-$ независимо представляет



или

В различных вариантах осуществления $-L^{1A}-L^{1B}-$ независимо представляет собой



или

В различных вариантах осуществления $-L^{1A}-L^{1B}-$ независимо представляет собой



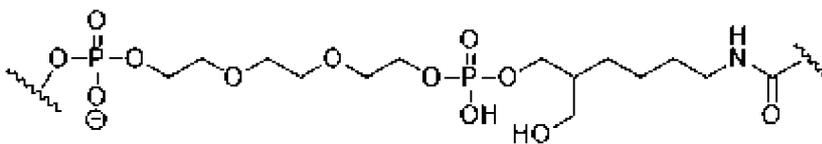
или

В различных вариантах осуществления $-L^{1A}-L^{1B}-$ независимо представляет собой

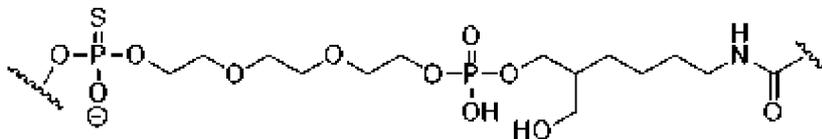


или

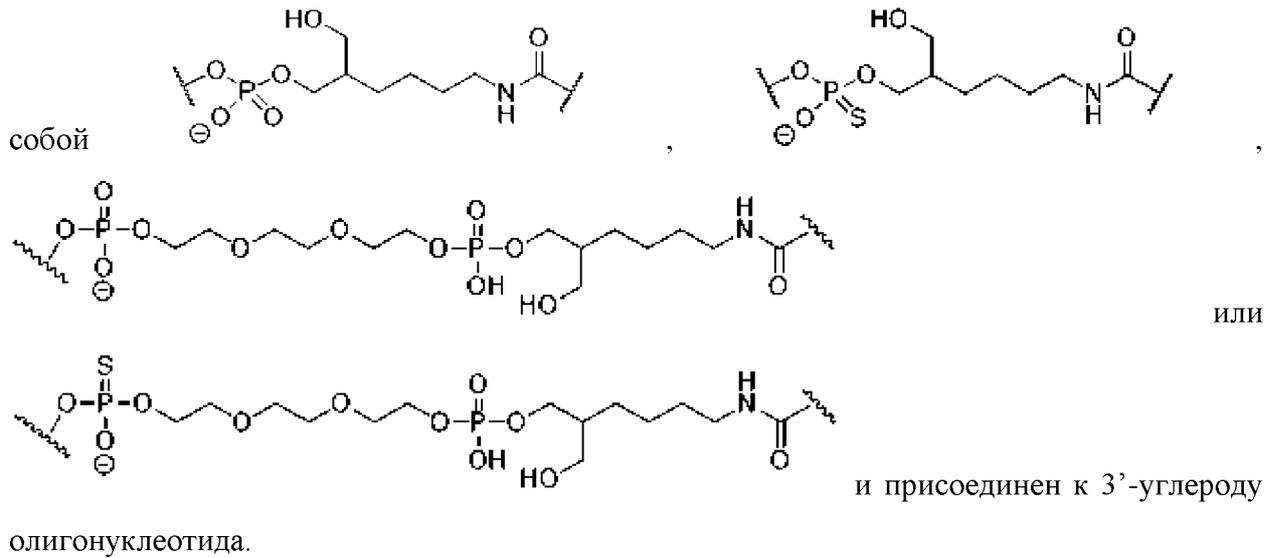
В различных вариантах осуществления $-L^{1A}-L^{1B}-$ независимо представляет собой



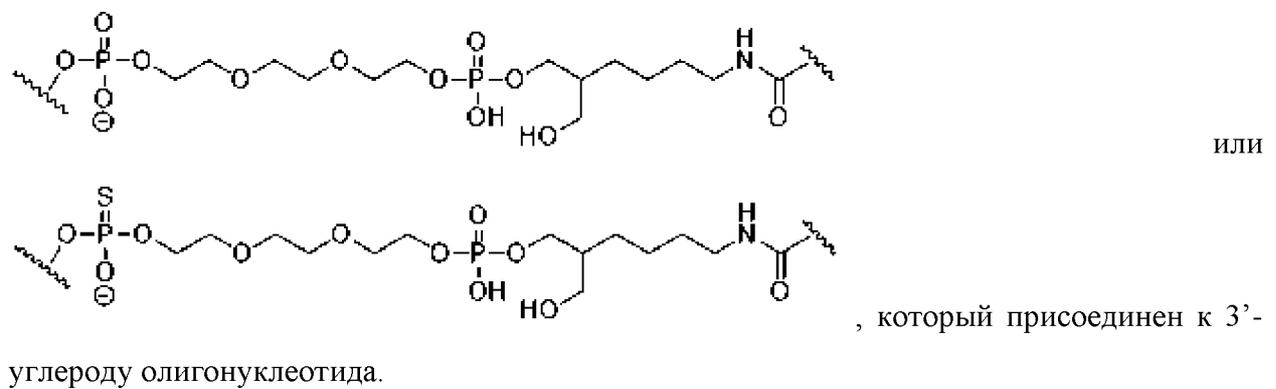
или



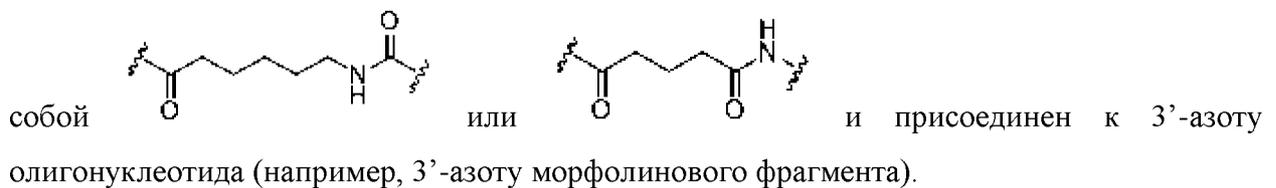
[0208] В различных вариантах осуществления $-L^{1A}-L^{1B}$ - независимо представляет



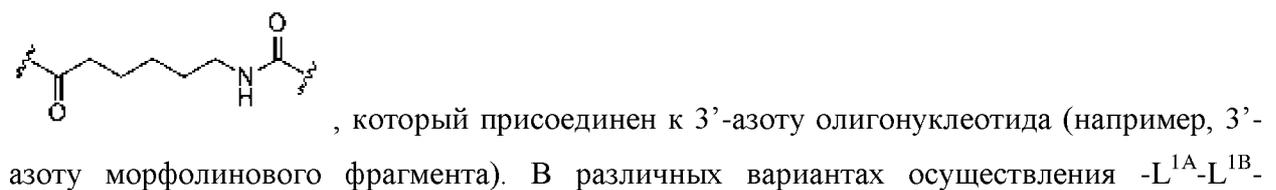
В различных вариантах осуществления $-L^{1A}-L^{1B}$ - независимо представляет собой

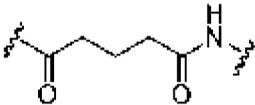


[0209] В различных вариантах осуществления $-L^{1A}-L^{1B}$ - независимо представляет

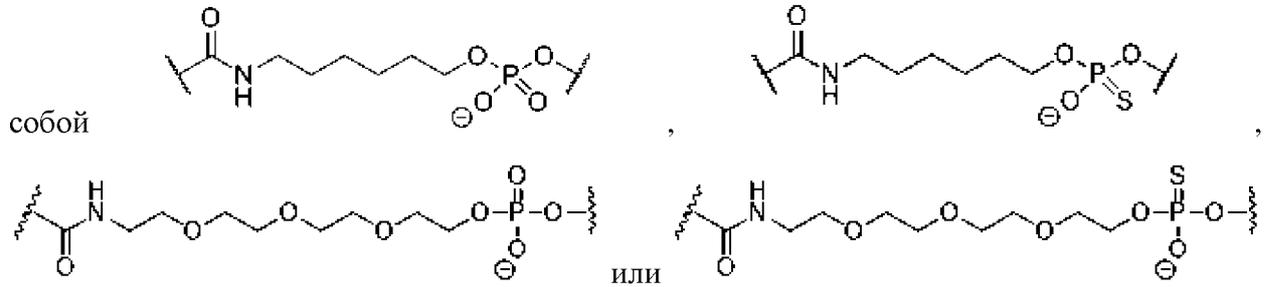


В различных вариантах осуществления $-L^{1A}-L^{1B}$ - независимо представляет собой



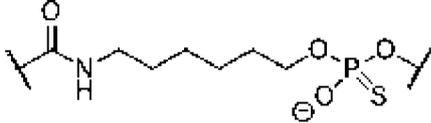
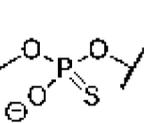
независимо представляет собой , который присоединен к 3'-азоту олигонуклеотида (например, 3'-азоту морфолинового фрагмента).

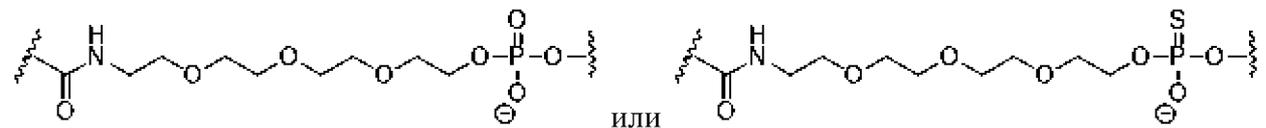
[0210] В различных вариантах осуществления $-L^{1A}-L^{1B}-$ независимо представляет



и присоединен к 5'-углероду олигонуклеотида. В различных вариантах осуществления $-$



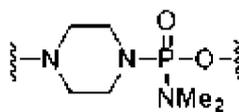
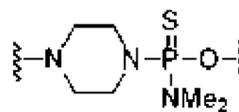
, , который присоединен к 5'-углероду олигонуклеотида. В различных вариантах осуществления $-L^{1A}-L^{1B}-$ независимо представляет собой

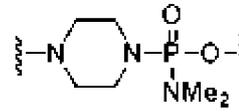


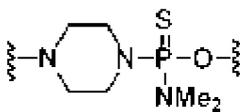
, который присоединен к 5'-углероду олигонуклеотида.

[0211] В различных вариантах осуществления, где олигонуклеотид включает морфолиновый фрагмент, L^{1A} независимо представляет собой $-P(O)(N(CH_3)_2)-N-$ или $-P(O)(N(CH_3)_2)-O-$. В различных вариантах осуществления L^{1B} представляет собой замещенный или незамещенный гетероциклоалкил. В различных вариантах осуществления L^{1B} представляет собой замещенный гетероциклоалкил. В различных вариантах осуществления L^{1B} представляет собой незамещенный гетероциклоалкил. В различных вариантах осуществления L^{1B} представляет собой замещенный или незамещенный пиперидинил. В различных вариантах осуществления L^{1B} представляет собой замещенный пиперидинил. В различных вариантах осуществления L^{1B} представляет собой незамещенный пиперидинил. В различных вариантах осуществления L^{1B} представляет собой замещенный или незамещенный пиперазинил. В различных вариантах осуществления L^{1B} представляет собой замещенный пиперазинил. В различных вариантах осуществления L^{1B} представляет собой незамещенный пиперазинил.

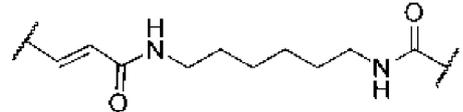
пиперазинилен. В различных вариантах осуществления $-L^{1A}-L^{1B}-$ независимо представляет собой

с собой  или  и присоединен к б'-углероду олигонуклеотида (например, б'-углероду морфолинового фрагмента). В различных вариантах осуществления $-L^{1A}-L^{1B}-$ независимо представляет собой

с собой , который присоединен к б'-углероду олигонуклеотида (например, б'-углероду морфолинового фрагмента). В различных вариантах осуществления $-L^{1A}-L^{1B}-$ независимо представляет собой

с собой , который присоединен к б'-углероду олигонуклеотида (например, б'-углероду морфолинового фрагмента).

[0212] В различных вариантах осуществления $-L^{1A}-L^{1B}-$ независимо присоединен к азотистому основанию олигонуклеотида. В различных вариантах осуществления $-L^{1A}-L^{1B}-$

независимо представляет собой  и присоединен к азотистому основанию олигонуклеотида.

[0213] В различных вариантах осуществления L^{1C} независимо представляет собой замещенный или незамещенный алкилен или замещенный или незамещенный гетероалкилен; L^{1D} независимо представляет собой связь, замещенный или незамещенный алкилен, замещенный или незамещенный гетероалкилен, замещенный или незамещенный арилен или замещенный или незамещенный гетероарилен; и L^{1E} независимо представляет собой связь, замещенный или незамещенный гетероалкилен или $-NHC(O)-$.

[0214] В различных вариантах осуществления L^{1C} независимо представляет собой замещенный или незамещенный алкилен или замещенный или незамещенный гетероалкилен. В различных вариантах осуществления L^{1C} независимо представляет собой замещенный или незамещенный алкилен. В различных вариантах осуществления L^{1C} независимо представляет собой замещенный или незамещенный C_1-C_{10} алкилен или замещенный или незамещенный 2-10-членный гетероалкилен.

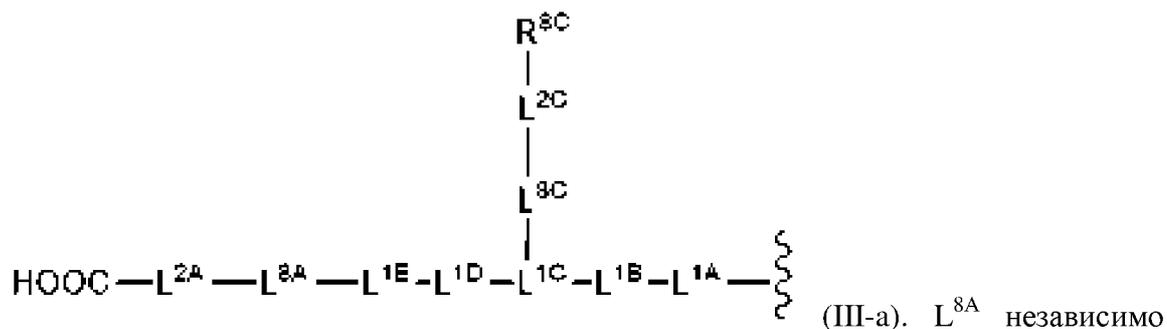
В различных вариантах осуществления L^{1C} независимо представляет собой замещенный или незамещенный C_1-C_{10} алкилен. В различных вариантах осуществления L^{1C} независимо представляет собой замещенный C_1-C_{10} алкилен. В различных вариантах осуществления L^{1C} независимо представляет собой незамещенный C_1-C_{10} алкилен. В различных вариантах осуществления L^{1C} независимо представляет собой замещенный или незамещенный C_1-C_8 алкилен. В различных вариантах осуществления L^{1C} независимо представляет собой замещенный C_1-C_8 алкилен. В различных вариантах осуществления

незамещенный гетероалкил.

[0234] В различных вариантах осуществления R^{1D} независимо представляет собой оксо или $-L^{8D}-L^{2D}-R^{8D}$. В различных вариантах осуществления R^{1D} независимо представляет собой оксо. В различных вариантах осуществления R^{1D} независимо представляет собой $-L^{8D}-L^{2D}-R^{8D}$. L^{8D} независимо представляет собой связь, замещенный или незамещенный C_1-C_6 алкилен или замещенный или незамещенный 2-6-членный гетероалкилен. L^{8D} независимо представляет собой связь, замещенный или незамещенный C_1-C_6 алкилен или замещенный или незамещенный 2-6-членный гетероалкилен. L^{2D} независимо представляет собой связь или незамещенный алкилен. R^{8D} независимо представляет собой водород, замещенный или незамещенный алкил или замещенный или незамещенный гетероалкил.

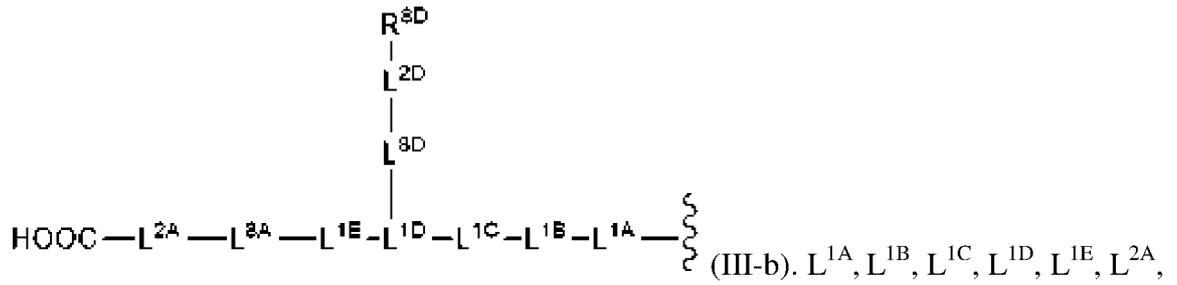
[0235] В различных вариантах осуществления R^{1E} независимо представляет собой оксо или $-L^{8E}-L^{2E}-R^{8E}$. В различных вариантах осуществления R^{1E} независимо представляет собой оксо. В различных вариантах осуществления R^{1E} независимо представляет собой $-L^{8E}-L^{2E}-R^{8E}$. L^{8E} независимо представляет собой связь, замещенный или незамещенный C_1-C_6 алкилен или замещенный или незамещенный 2-6-членный гетероалкилен. L^{8E} независимо представляет собой связь, замещенный или незамещенный C_1-C_6 алкилен или замещенный или незамещенный 2-6-членный гетероалкилен. L^{2E} независимо представляет собой связь или незамещенный алкилен. R^{8E} независимо представляет собой водород, замещенный или незамещенный алкил или замещенный или незамещенный гетероалкил.

[0236] В различных вариантах осуществления мотив увеличения периода полувыведения имеет структуру:



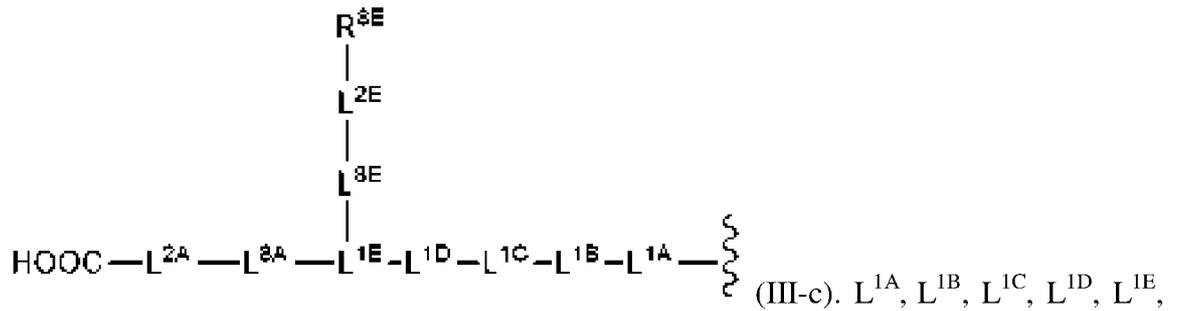
представляет собой связь, замещенный или незамещенный алкилен или замещенный или незамещенный гетероалкилен. L^{2A} независимо представляет собой связь или незамещенный алкилен. L^{1A} , L^{1B} , L^{1C} , L^{1D} , L^{1E} , L^{2C} , L^{8C} и R^{8C} являются такими, как описано выше.

[0237] В различных вариантах осуществления мотив увеличения периода полувыведения имеет структуру:



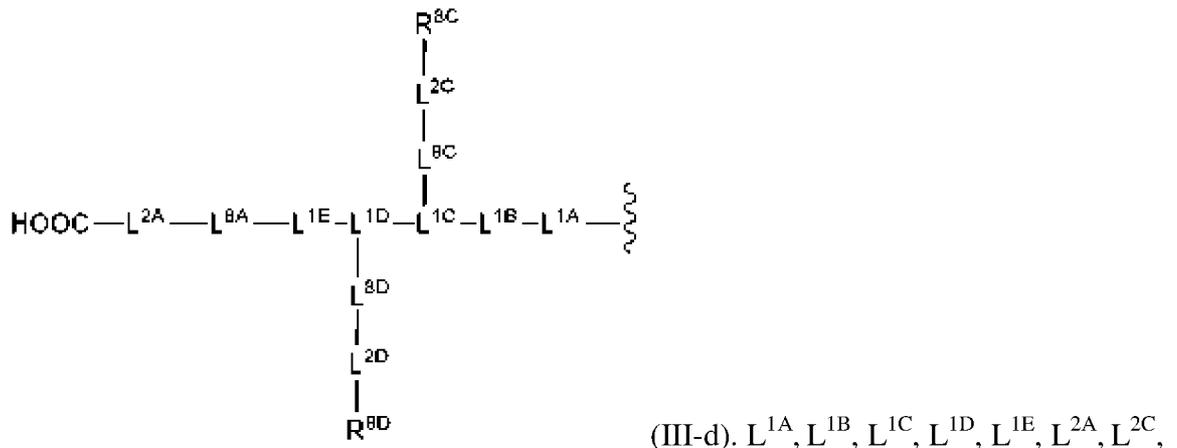
L^{2D}, L^{8A}, L^{8D} и R^{8D} являются такими, как описано выше.

[0238] В различных вариантах осуществления мотив увеличения периода полувыведения имеет структуру:



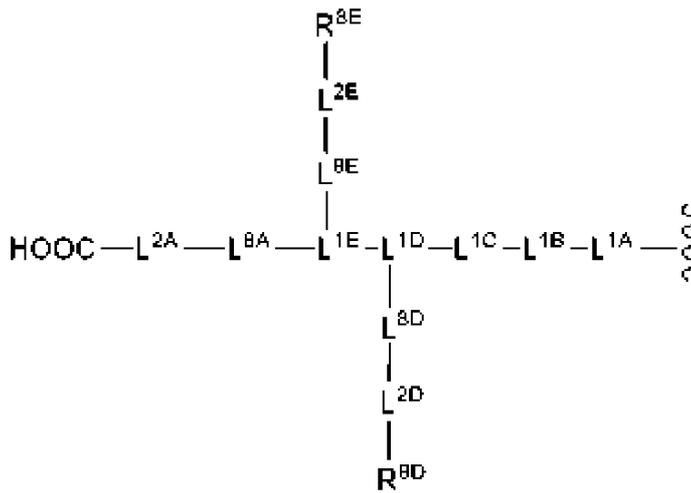
$L^{2A}, L^{2E}, L^{8A}, L^{8E}$ и R^{8E} являются такими, как описано выше.

[0239] В различных вариантах осуществления мотив увеличения периода полувыведения имеет структуру:



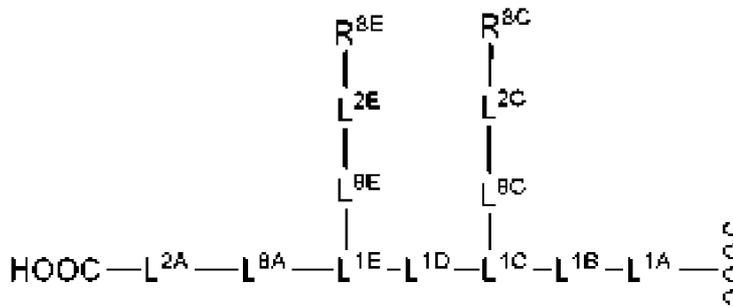
$L^{2D}, L^{8A}, L^{8C}, L^{8D}, R^{8C}$ и R^{8D} являются такими, как описано выше.

[0240] В различных вариантах осуществления мотив увеличения периода полувыведения имеет структуру:



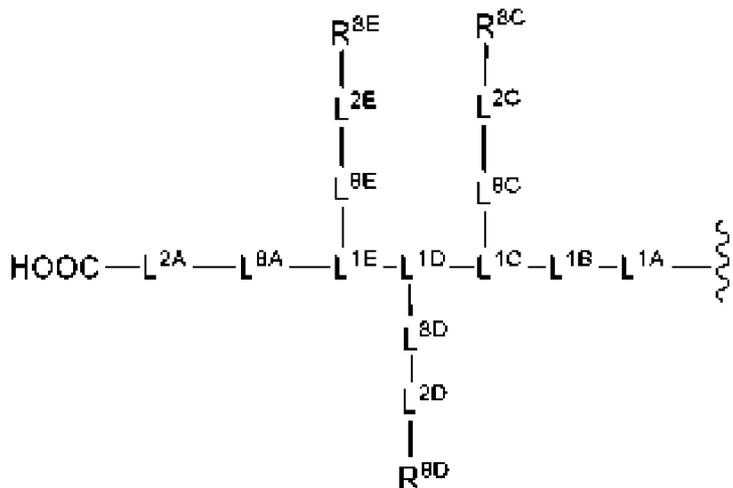
(III-e). $L^{1A}, L^{1B}, L^{1C}, L^{1D}, L^{1E}, L^{2A}, L^{2D}, L^{2E}, L^{8A}, L^{8D}, L^{8E}, R^{8D}$ и R^{8E} являются такими, как описано выше.

[0241] В различных вариантах осуществления мотив увеличения периода полувыведения имеет структуру:



(III-f). $L^{1A}, L^{1B}, L^{1C}, L^{1D}, L^{1E}, L^{2A}, L^{2C}, L^{2E}, L^{8A}, L^{8C}, L^{8E}, R^{8C}$ и R^{8E} являются такими, как описано выше.

[0242] В различных вариантах осуществления мотив увеличения периода полувыведения имеет структуру:



(III-g). $L^{1A}, L^{1B}, L^{1C}, L^{1D}, L^{1E}, L^{2A}, L^{2C}, L^{2D}, L^{2E}, L^{8A}, L^{8C}, L^{8D}, L^{2E}, R^{8C}, R^{8D}$ и R^{8E} являются такими, как описано выше.

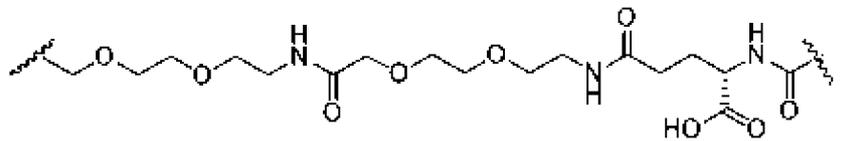
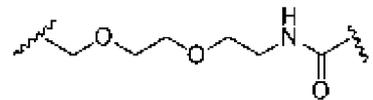
[0243] В различных вариантах осуществления L^{8A} независимо представляет собой связь. В различных вариантах осуществления L^{8A} независимо представляет собой замещенный или незамещенный алкилен или замещенный или незамещенный гетероалкилен. В различных вариантах осуществления L^{8A} независимо представляет собой

незамещенный неразветвленный ненасыщенный C_{16} алкилен.

[0274] В различных вариантах осуществления L^{1C} независимо представляет собой R^{1C} -замещенный или незамещенный 5-8-членный гетероалкилен; L^{1D} независимо представляет собой связь или R^{1D} -замещенный или незамещенный 5-8-членный гетероалкилен; и L^{1E} независимо представляет собой R^{1E} -замещенный или незамещенный 5-8-членный гетероалкилен или $-NHC(O)-$. В различных вариантах осуществления каждый R^{1C} , R^{1D} или R^{1E} независимо представляет собой оксо или $-COOH$.

[0275] В различных вариантах осуществления L^{1C} независимо представляет собой незамещенный 5-8-членный гетероалкилен. В различных вариантах осуществления L^{1D} независимо представляет собой оксозамещенный или незамещенный 5-8-членный гетероалкилен. В различных вариантах осуществления L^{1E} независимо представляет собой R^{1E} -замещенный или незамещенный 5-8-членный гетероалкилен, где R^{1E} независимо представляет собой оксо или $-COOH$. В различных вариантах осуществления L^{1C} независимо представляет собой незамещенный 5-8-членный гетероалкилен. В различных вариантах осуществления L^{1D} независимо представляет собой связь. В различных вариантах осуществления L^{1E} независимо представляет собой $-NHC(O)-$. В различных

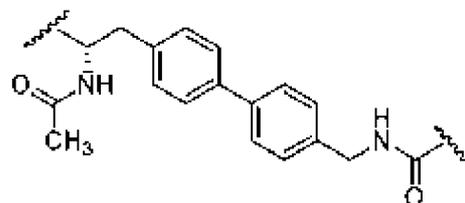
вариантах осуществления $-L^{1C}-L^{1D}-L^{1E}-$ может образовывать
различных вариантах осуществления $-L^{1C}-L^{1D}-L^{1E}-$ может образовывать



[0276] В различных вариантах осуществления L^{1C} независимо представляет собой R^{1C} -замещенный C_2-C_5 алкил; L^{1D} независимо представляет собой незамещенный фенилен или незамещенный бифенилен; L^{1E} независимо представляет собой R^{1E} -замещенный или незамещенный 5-8-членный гетероалкилен или $-NHC(O)-$; R^{1C} независимо представляет собой $-NHC(O)-L^{2C}-R^{8C}$; L^{2C} независимо представляет собой связь или незамещенный $C_{10}-C_{22}$ алкилен; R^{8C} независимо представляет собой незамещенный C_1-C_3 алкил или $-COOH$; и R^{1E} представляет собой оксо.

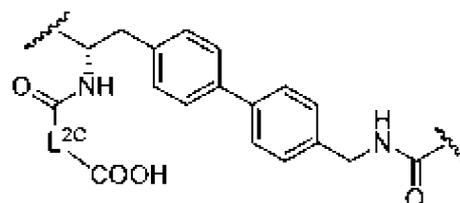
[0277] В различных вариантах осуществления L^{1C} независимо представляет собой R^{1C} -замещенный этилен. В различных вариантах осуществления L^{1D} независимо представляет собой незамещенный бифенилен. В различных вариантах осуществления L^{1E} независимо представляет собой $-NHC(O)-$. В различных вариантах осуществления R^{1C} независимо представляет собой $-NHC(O)-L^{2C}-R^{8C}$, и L^{2C} независимо представляет собой связь, или R^{8C} независимо представляет собой незамещенный C_1-C_3 алкил. В различных вариантах осуществления R^{1C} независимо представляет собой $-NHC(O)-CH_3$. В различных

вариантах осуществления R^{1C} независимо представляет собой $-NHC(O)-CH_2CH_3$. В различных вариантах осуществления R^{1C} независимо представляет собой $-NHC(O)-CH(CH_3)_2$. В различных вариантах осуществления R^{1C} независимо представляет собой $-NHC(O)-CH_2CH_2CH_3$. В различных вариантах осуществления R^{1C} независимо представляет собой $-NHC(O)-L^{2C}-COOH$. В различных вариантах осуществления $-L^{1C}-L^{1D}-$



L^{1E} - может образовывать

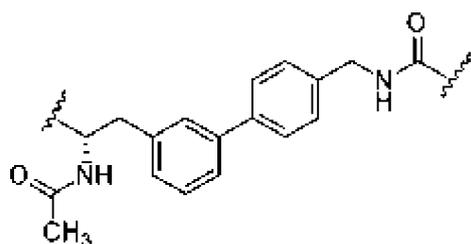
. В различных вариантах



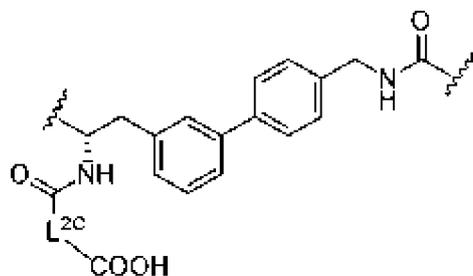
осуществления $-L^{1C}-L^{1D}-L^{1E}$ - может образовывать

. В

различных вариантах осуществления $-L^{1C}-L^{1D}-L^{1E}$ - может образовывать



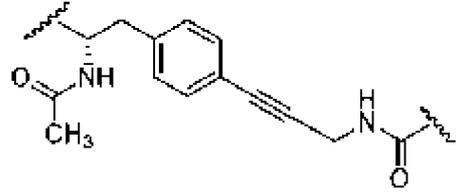
. В различных вариантах осуществления $-L^{1C}-L^{1D}-L^{1E}$ -



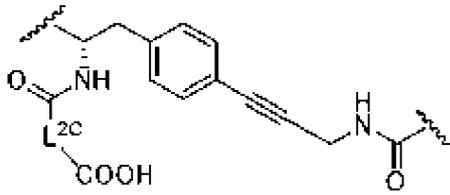
может образовывать

[0278] В различных вариантах осуществления L^{1C} независимо представляет собой R^{1C} -замещенный этилен. В различных вариантах осуществления L^{1D} независимо представляет собой незамещенный фенилен. В различных вариантах осуществления L^{1E} независимо представляет собой R^{1E} -замещенный или незамещенный 5-8-членный гетероалкилен. В различных вариантах осуществления L^{1E} независимо представляет собой оксозамещенный или незамещенный 5-8-членный гетероалкилен. В различных вариантах осуществления R^{1C} независимо представляет собой $-NHC(O)-L^{2C}-R^{8C}$, и L^{2C} независимо представляет собой связь, или R^{8C} независимо представляет собой незамещенный C_1-C_3 алкил. В различных вариантах осуществления R^{1C} независимо представляет собой $-NHC(O)-CH_3$. В различных вариантах осуществления R^{1C} независимо представляет собой -

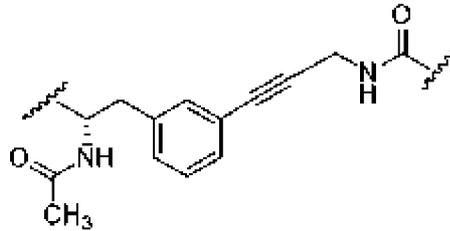
$\text{NHC(O)-CH}_2\text{CH}_3$. В различных вариантах осуществления $\text{R}^{1\text{C}}$ независимо представляет собой $-\text{NHC(O)-CH}(\text{CH}_3)_2$. В различных вариантах осуществления $\text{R}^{1\text{C}}$ независимо представляет собой $-\text{NHC(O)-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$. В различных вариантах осуществления $\text{R}^{1\text{C}}$ независимо представляет собой $-\text{NHC(O)-L}^{2\text{C}}-\text{COOH}$. В различных вариантах



осуществления $-\text{L}^{1\text{C}}-\text{L}^{1\text{D}}-\text{L}^{1\text{E}}$ может образовывать . В различных вариантах осуществления $-\text{L}^{1\text{C}}-\text{L}^{1\text{D}}-\text{L}^{1\text{E}}$ может образовывать

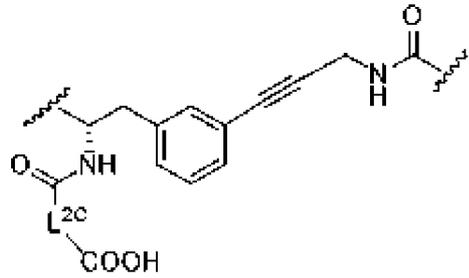


. В различных вариантах осуществления $-\text{L}^{1\text{C}}-\text{L}^{1\text{D}}-\text{L}^{1\text{E}}$



может образовывать

. В различных вариантах

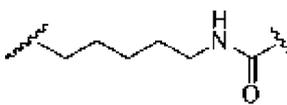


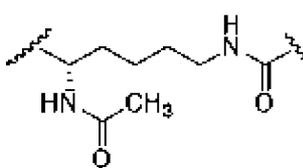
осуществления $-\text{L}^{1\text{C}}-\text{L}^{1\text{D}}-\text{L}^{1\text{E}}$ может образовывать

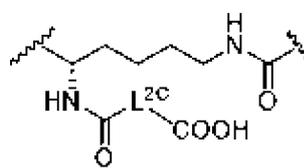
[0279] В различных вариантах осуществления $\text{L}^{1\text{C}}$ независимо представляет собой $\text{R}^{1\text{C}}$ -замещенный или незамещенный этилен или н-пентилен, $\text{L}^{1\text{D}}$ независимо представляет собой связь, $\text{L}^{1\text{E}}$ независимо представляет собой $-\text{NHC(O)-}$, $\text{R}^{1\text{C}}$ независимо представляет собой $-\text{NHC(O)-L}^{2\text{C}}-\text{R}^{8\text{C}}$, $\text{L}^{2\text{C}}$ независимо представляет собой связь или незамещенный C_{10} - C_{22} алкилен, и $\text{R}^{8\text{C}}$ независимо представляет собой незамещенный C_1 - C_3 алкил или $-\text{COOH}$.

[0280] В различных вариантах осуществления $\text{L}^{1\text{C}}$ независимо представляет собой $\text{R}^{1\text{C}}$ -замещенный н-пентилен. В различных вариантах осуществления $\text{L}^{1\text{C}}$ независимо представляет собой незамещенный н-пентилен. В различных вариантах осуществления $\text{L}^{1\text{D}}$ независимо представляет собой связь. В различных вариантах осуществления $\text{L}^{1\text{E}}$ независимо представляет собой $-\text{NHC(O)-}$. В различных вариантах осуществления $\text{R}^{1\text{C}}$ независимо представляет собой $-\text{NHC(O)-L}^{2\text{C}}-\text{R}^{8\text{C}}$, и $\text{L}^{2\text{C}}$ независимо представляет собой связь, и $\text{R}^{8\text{C}}$ независимо представляет собой незамещенный C_1 - C_3 алкил. В различных

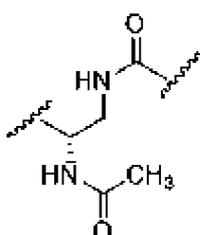
вариантах осуществления R^{1C} независимо представляет собой $-NHC(O)-CH_3$. В различных вариантах осуществления R^{1C} независимо представляет собой $-NHC(O)-CH_2CH_3$. В различных вариантах осуществления R^{1C} независимо представляет собой $-NHC(O)-CH(CH_3)_2$. В различных вариантах осуществления R^{1C} независимо представляет собой $-NHC(O)-CH_2CH_2CH_3$. В различных вариантах осуществления R^{1C} независимо представляет собой $-NHC(O)-L^{2C}-COOH$. В различных вариантах осуществления $-L^{1C}-L^{1D}-$

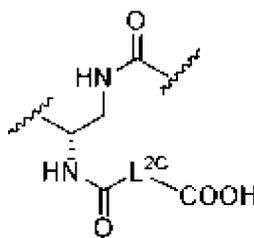
L^{1E} - может образовывать . В различных вариантах осуществления -

$L^{1C}-L^{1D}-L^{1E}$ - может образовывать . В различных вариантах

осуществления $-L^{1C}-L^{1D}-L^{1E}$ - может образовывать .

[0281] В различных вариантах осуществления L^{1C} независимо представляет собой R^{1C} -замещенный этилен. В различных вариантах осуществления L^{1D} независимо представляет собой связь. В различных вариантах осуществления L^{1E} независимо представляет собой $-NHC(O)-$. В различных вариантах осуществления R^{1C} независимо представляет собой $-NHC(O)-L^{2C}-R^{8C}$, и L^{2C} независимо представляет собой связь, и R^{8C} независимо представляет собой незамещенный C_1-C_3 алкил. В различных вариантах осуществления R^{1C} независимо представляет собой $-NHC(O)-CH_3$. В различных вариантах осуществления R^{1C} независимо представляет собой $-NHC(O)-CH_2CH_3$. В различных вариантах осуществления R^{1C} независимо представляет собой $-NHC(O)-CH(CH_3)_2$. В различных вариантах осуществления R^{1C} независимо представляет собой $-NHC(O)-CH_2CH_2CH_3$. В различных вариантах осуществления R^{1C} независимо представляет собой $-NHC(O)-L^{2C}-R^{8C}$, L^{2C} независимо представляет собой незамещенный $C_{10}-C_{22}$ алкилен, и R^{8C} независимо представляет собой $-COOH$. В различных вариантах осуществления R^{1C} независимо представляет собой $-NHC(O)-L^{2C}-COOH$. В различных вариантах

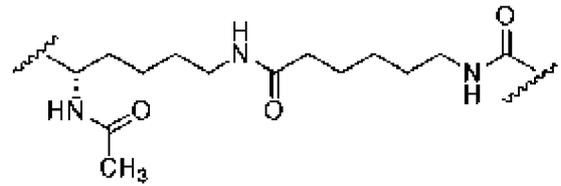
осуществления $-L^{1C}-L^{1D}-L^{1E}$ - может образовывать . В различных вариантах



осуществления $-L^{1C}-L^{1D}-L^{1E}$ - может образовывать

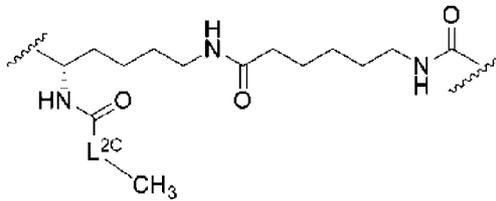
[0282] В различных вариантах осуществления L^{1C} независимо представляет собой R^{1C} -замещенный или незамещенный н-пентилен, L^{1D} независимо представляет собой оксозамещенный или незамещенный 5-8-членный гетероалкилен, L^{1E} независимо представляет собой $-NHC(O)-$, R^{1C} независимо представляет собой $-NHC(O)-L^{2C}-R^{8C}$, L^{2C} независимо представляет собой связь или незамещенный $C_{10}-C_{22}$ алкилен, и R^{8C} независимо представляет собой незамещенный C_1-C_3 алкил или $-COOH$.

[0283] В различных вариантах осуществления L^{1C} независимо представляет собой R^{1C} -замещенный н-пентилен. В различных вариантах осуществления L^{1D} независимо представляет собой оксозамещенный или незамещенный 5-8-членный гетероалкилен. В различных вариантах осуществления L^{1E} независимо представляет собой $-NHC(O)-$. В различных вариантах осуществления R^{1C} независимо представляет собой $-NHC(O)-L^{2C}-R^{8C}$, L^{2C} независимо представляет собой связь, и R^{8C} независимо представляет собой незамещенный C_1-C_3 алкил. В различных вариантах осуществления R^{1C} независимо представляет собой $-NHC(O)-CH_3$. В различных вариантах осуществления R^{1C} независимо представляет собой $-NHC(O)-CH_2CH_3$. В различных вариантах осуществления R^{1C} независимо представляет собой $-NHC(O)-CH(CH_3)_2$. В различных вариантах осуществления R^{1C} независимо представляет собой $-NHC(O)-CH_2CH_2CH_3$. В различных вариантах осуществления R^{1C} независимо представляет собой $-NHC(O)-L^{2C}-R^{8C}$, L^{2C} независимо представляет собой незамещенный $C_{10}-C_{22}$ алкилен, и R^{8C} независимо представляет собой незамещенный C_1-C_3 алкил. В различных вариантах осуществления R^{1C} независимо представляет собой $-NHC(O)-L^{2C}-R^{8C}$, L^{2C} независимо представляет собой незамещенный $C_{10}-C_{22}$ алкилен, и R^{8C} независимо представляет собой незамещенный метил. В различных вариантах осуществления R^{1C} независимо представляет собой $-NHC(O)-L^{2C}-R^{8C}$, L^{2C} независимо представляет собой незамещенный $C_{10}-C_{22}$ алкилен, и R^{8C} независимо представляет собой незамещенный этил. В различных вариантах осуществления R^{1C} независимо представляет собой $-NHC(O)-L^{2C}-R^{8C}$, L^{2C} независимо представляет собой незамещенный $C_{10}-C_{22}$ алкилен, и R^{8C} независимо представляет собой $-COOH$. В различных вариантах осуществления R^{1C} независимо представляет собой $-NHC(O)-L^{2C}-COOH$. В различных вариантах осуществления R^{1C} независимо представляет собой $-NHC(O)-L^{2C}-R^{8C}$, L^{2C} независимо представляет собой незамещенный $C_{10}-C_{22}$ алкилен, и R^{8C} независимо представляет собой $-COOH$. В различных вариантах

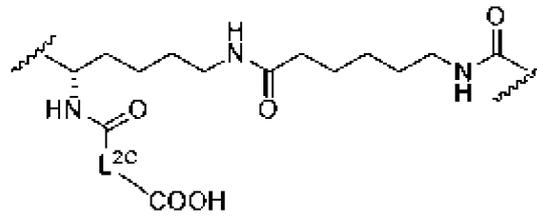


осуществления $-L^{1C}-L^{1D}-L^{1E}-$ может образовывать

. В различных вариантах осуществления $-L^{1C}-L^{1D}-L^{1E}-$ может образовывать

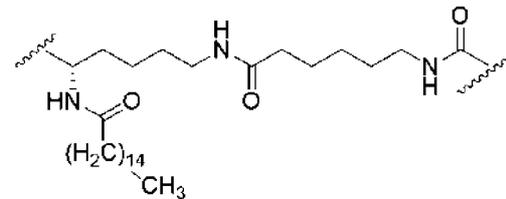


. В различных вариантах осуществления $-L^{1C}-L^{1D}-L^{1E}-$



может образовывать

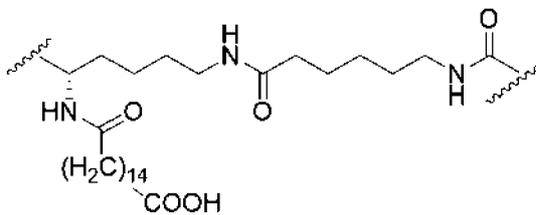
. В различных вариантах



осуществления $-L^{1C}-L^{1D}-L^{1E}-$ может образовывать

. В

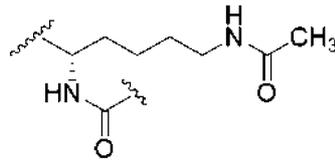
различных вариантах осуществления $-L^{1C}-L^{1D}-L^{1E}-$ может образовывать



[0284] В различных вариантах осуществления L^{1C} независимо представляет собой R^{1C} -замещенный метилен, L^{1D} независимо представляет собой связь, L^{1E} независимо представляет собой $-NHC(O)-$, R^{1C} независимо представляет собой $-L^{8C}-L^{2C}-R^{8C}$, L^{8C} независимо представляет собой незамещенный C_1-C_6 алкилен или оксозамещенный 2-12-членный гетероалкилен, L^{2C} независимо представляет собой связь, и R^{8C} независимо представляет собой незамещенный C_1-C_6 алкил или оксозамещенный 2-12-членный гетероалкил.

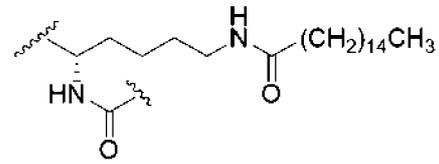
[0285] В различных вариантах осуществления L^{1C} независимо представляет собой R^{1C} -замещенный метилен. В различных вариантах осуществления L^{1D} независимо представляет собой связь. В различных вариантах осуществления L^{1E} независимо представляет собой $-NHC(O)-$. В различных вариантах осуществления R^{1C} независимо представляет собой $-L^{8C}-L^{2C}-R^{8C}$. В различных вариантах осуществления L^{8C} независимо представляет собой незамещенный C_1-C_6 алкилен или оксозамещенный 2-12-членный

$-L^{1C}-L^{1D}-L^{1E}-$ может образовывать



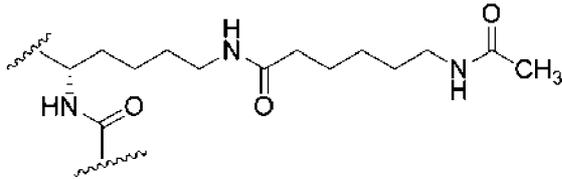
. В различных вариантах

осуществления $-L^{1C}-L^{1D}-L^{1E}-$ может образовывать

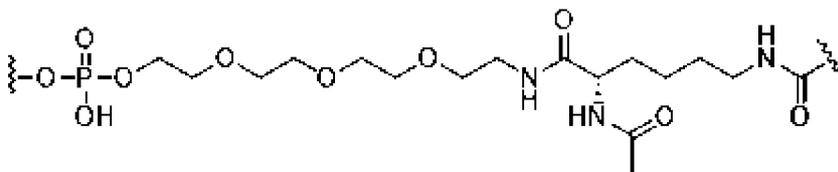
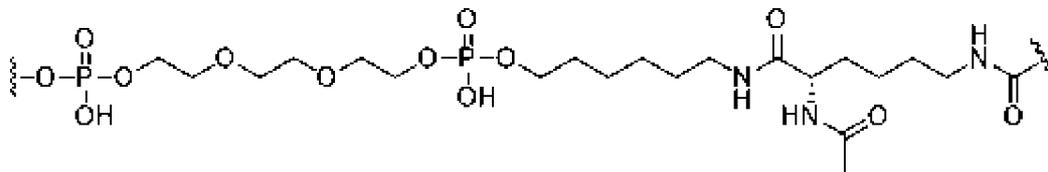
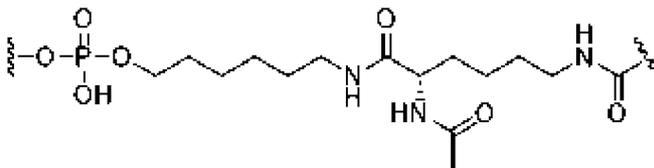
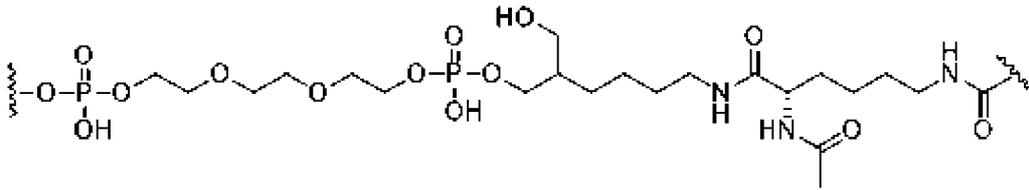
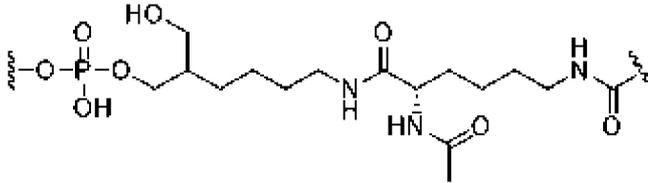


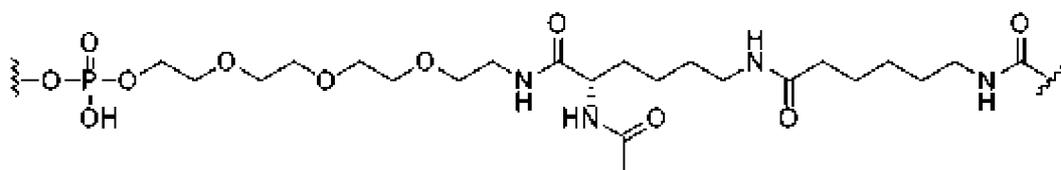
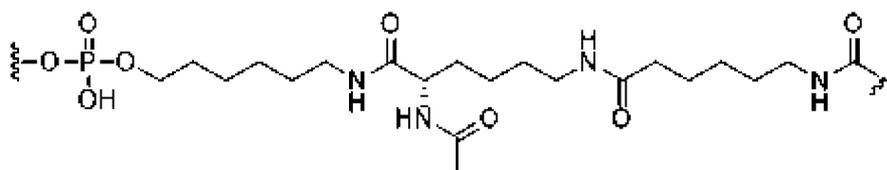
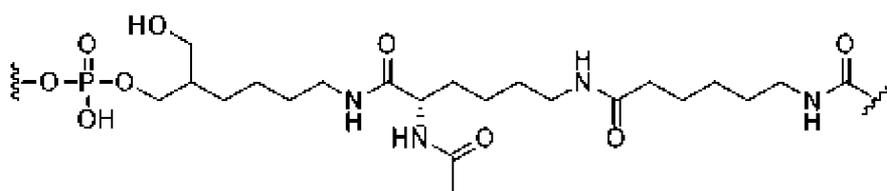
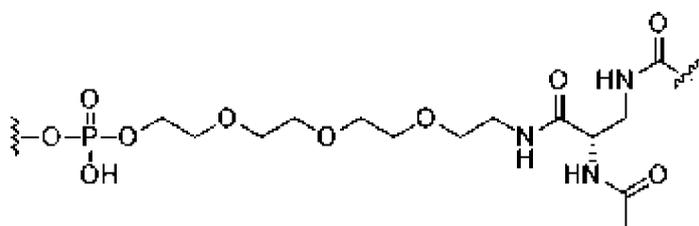
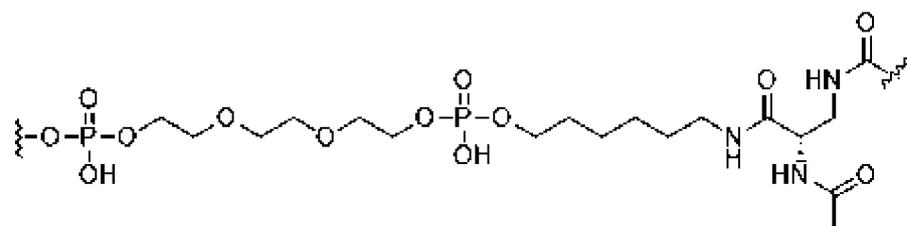
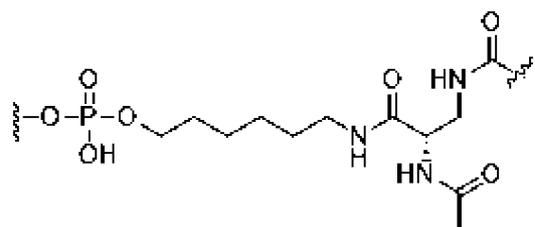
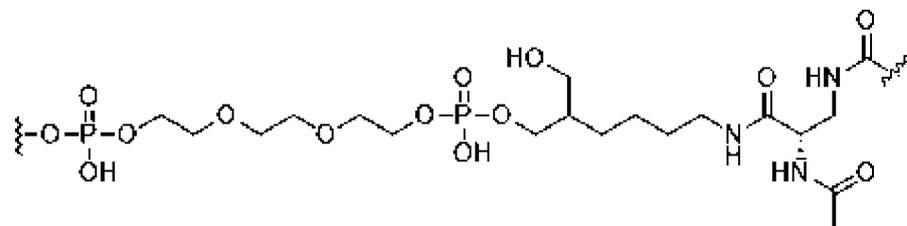
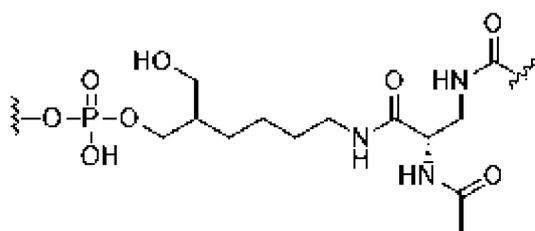
. В

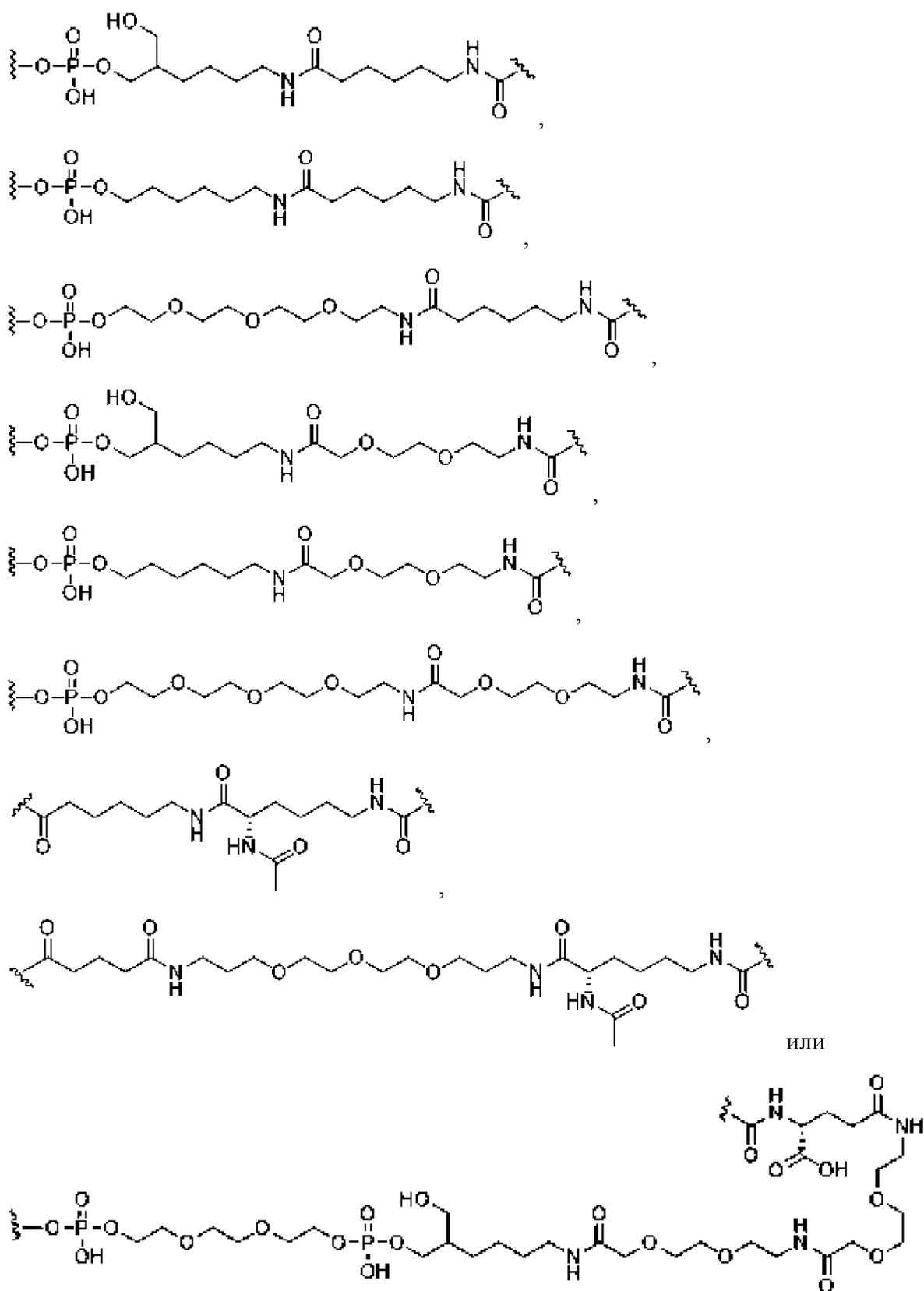
различных вариантах осуществления $-L^{1C}-L^{1D}-L^{1E}-$ может образовывать



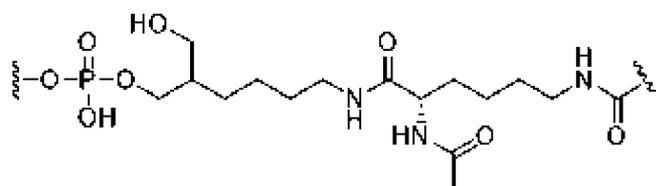
[0286] В различных вариантах осуществления L^1 представляет собой





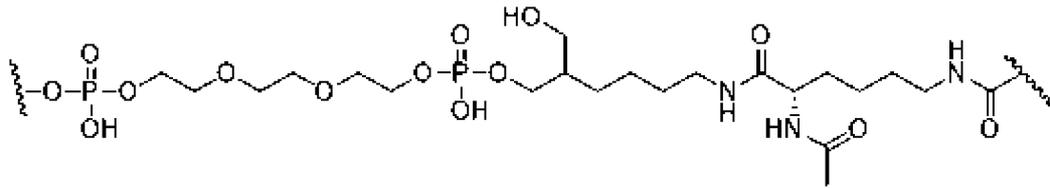


[0287] В различных вариантах осуществления L^1 независимо представляет собой

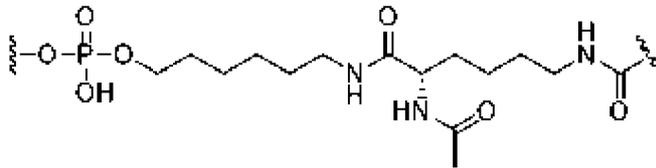


. В различных вариантах осуществления

L^1 независимо представляет собой

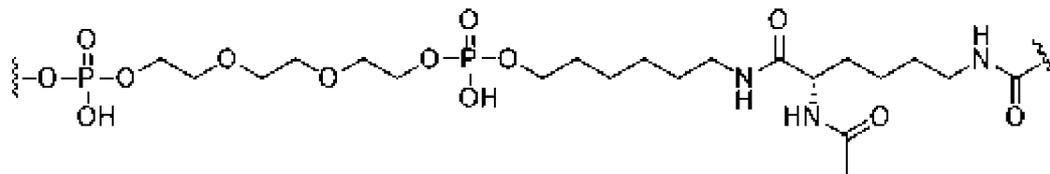


В различных вариантах осуществления L^1 независимо представляет собой

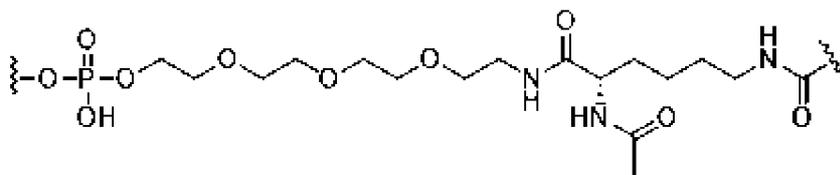


В различных вариантах осуществления

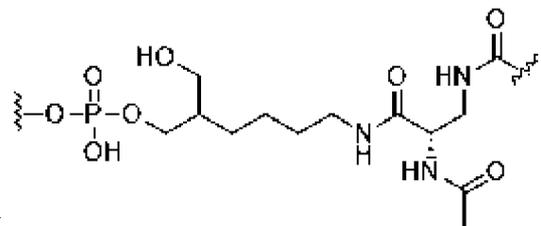
L^1 независимо представляет собой



В различных вариантах осуществления L^1 независимо представляет собой

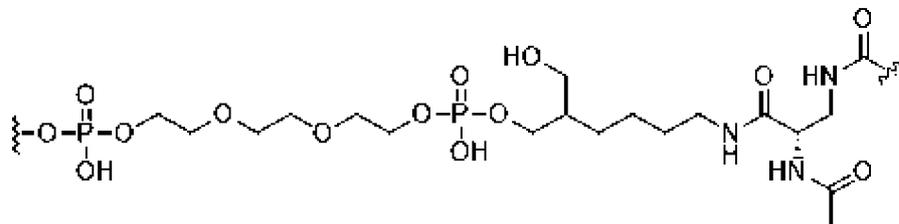


В различных вариантах

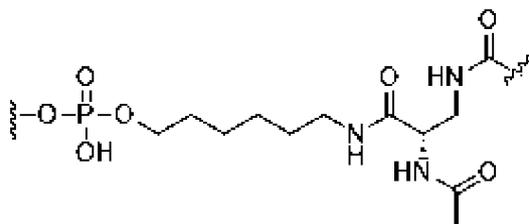


осуществления L^1 независимо представляет собой

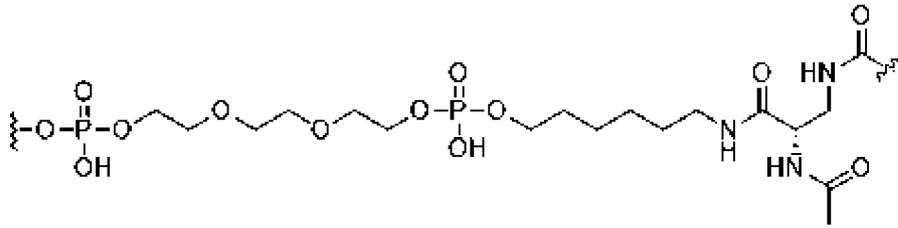
В различных вариантах осуществления L^1 независимо представляет собой



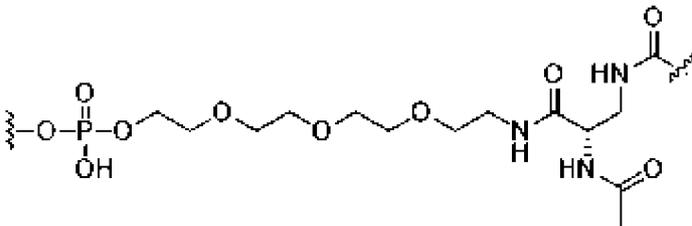
В различных вариантах осуществления L^1 независимо представляет собой



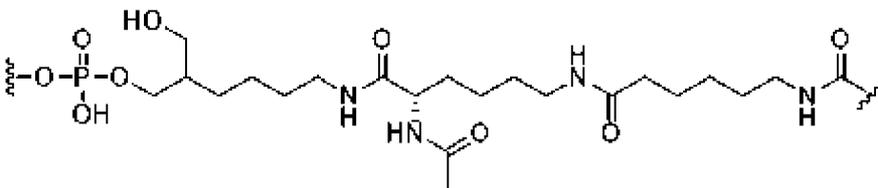
В различных вариантах осуществления L^1 независимо представляет собой



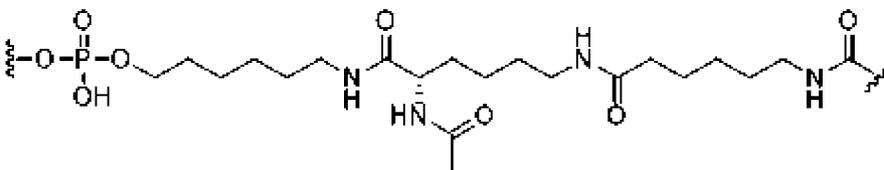
В различных вариантах осуществления L^1 независимо представляет собой



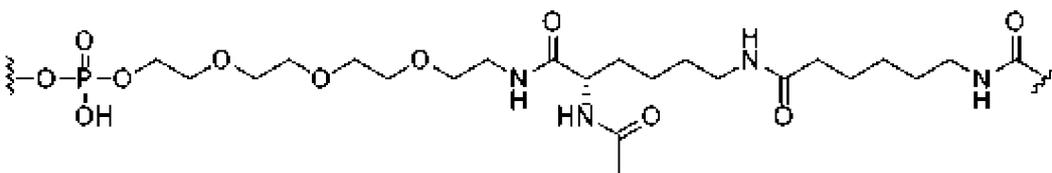
В различных вариантах осуществления L^1 независимо представляет собой



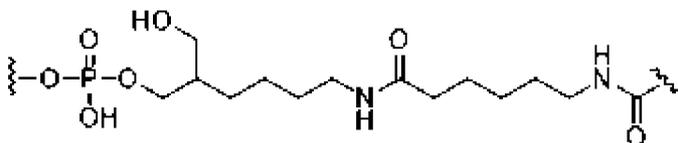
В различных вариантах осуществления L^1 независимо представляет собой



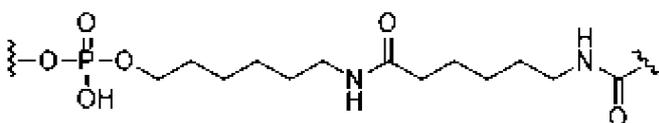
В различных вариантах осуществления L^1 независимо представляет собой



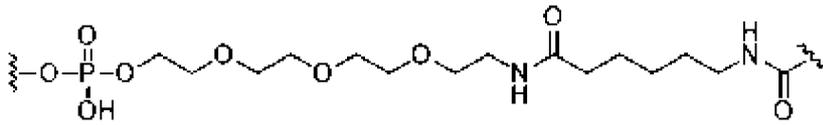
В различных вариантах осуществления L^1 независимо представляет собой



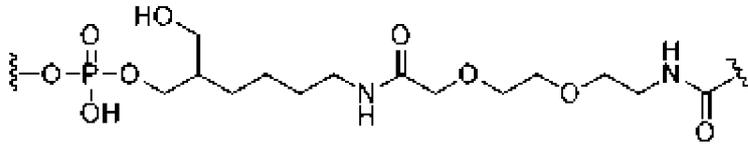
В различных вариантах осуществления L^1 независимо представляет собой



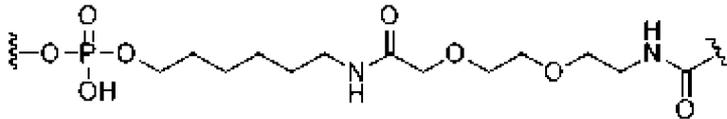
В различных вариантах осуществления L^1 независимо представляет собой



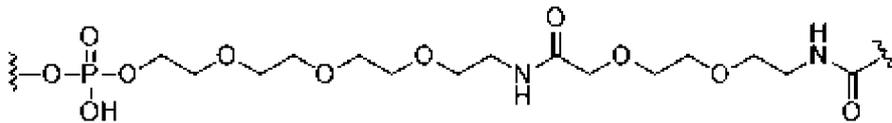
В различных вариантах осуществления L^1 независимо представляет собой



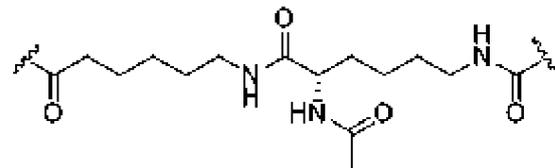
В различных вариантах осуществления L^1 независимо представляет собой



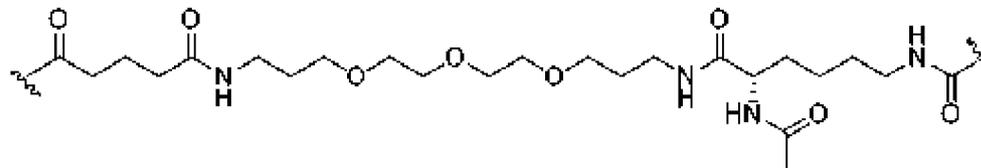
В различных вариантах осуществления L^1 независимо представляет собой



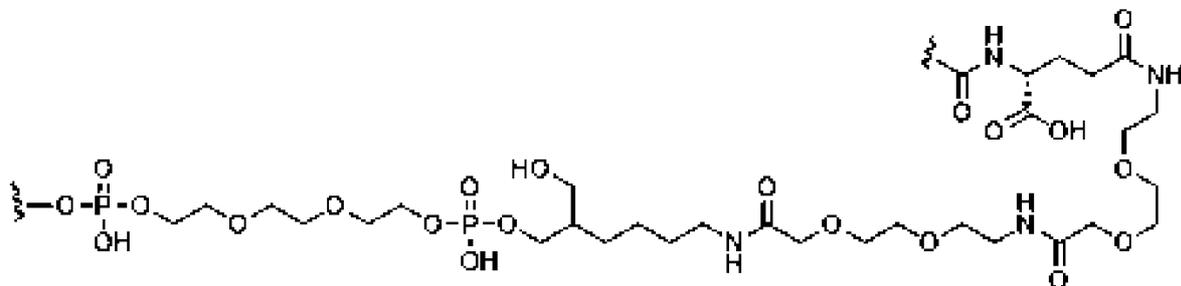
В различных вариантах осуществления L^1 независимо представляет собой



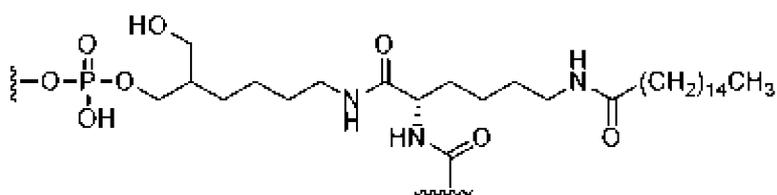
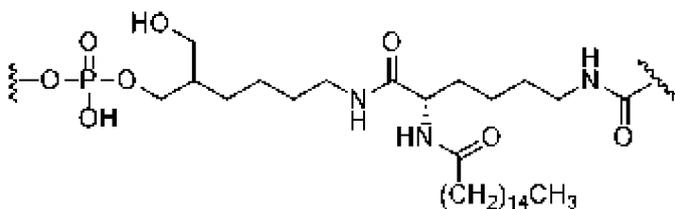
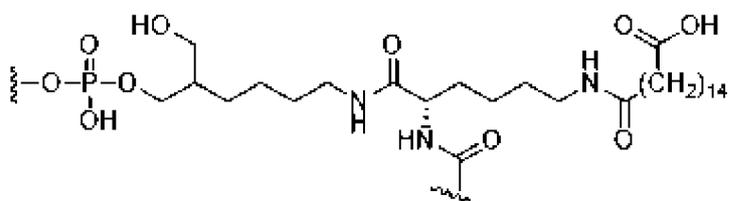
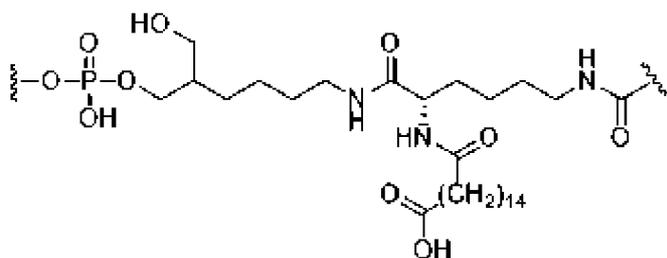
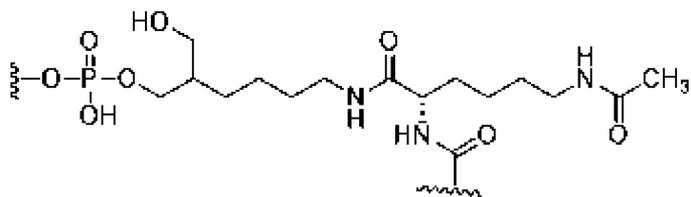
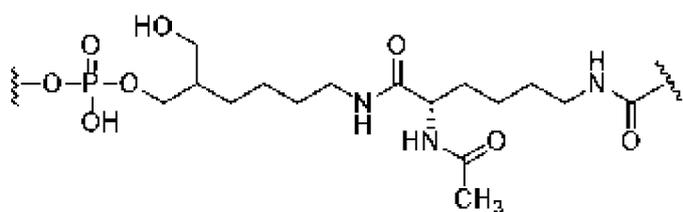
В различных вариантах осуществления L^1 независимо представляет собой



В различных вариантах осуществления L^1 независимо представляет собой

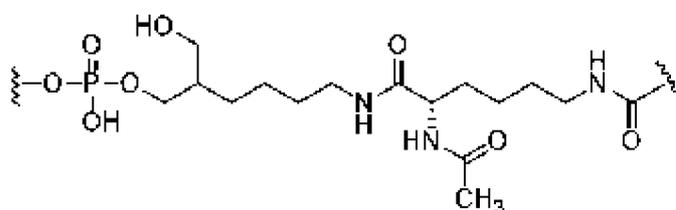
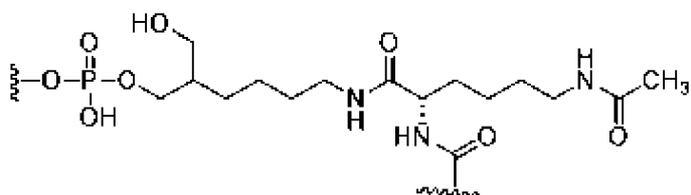


[0288] В различных вариантах осуществления L^1 представляет собой

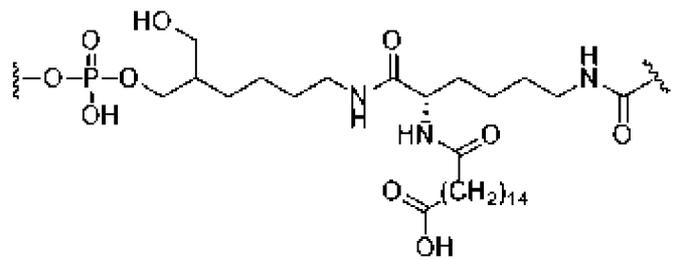


или

В различных вариантах

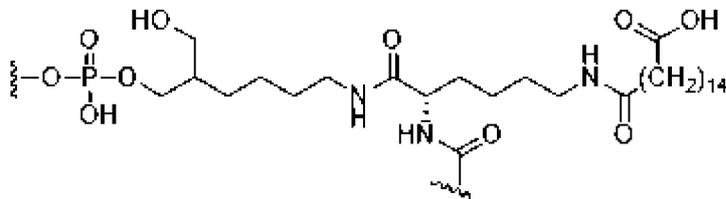
осуществления L^1 представляет собойВ различных вариантах осуществления L^1 представляет собой

В различных вариантах

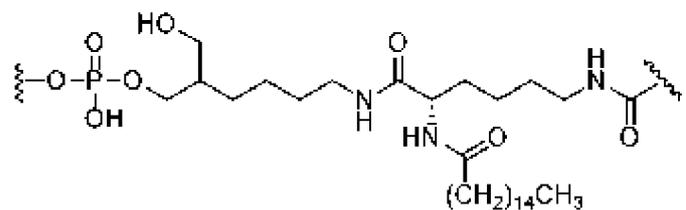


осуществления L^1 представляет собой

различных вариантах осуществления L^1 представляет собой

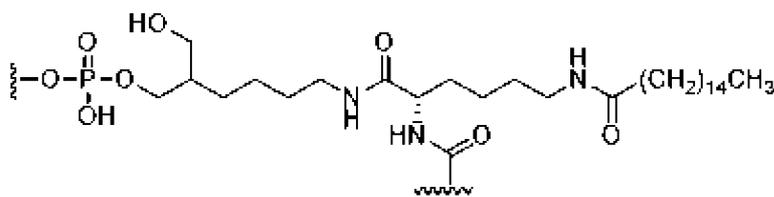


В различных вариантах

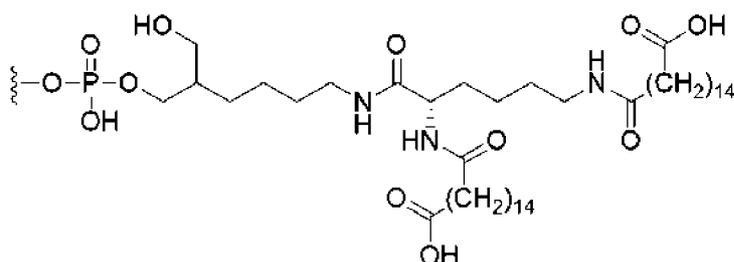
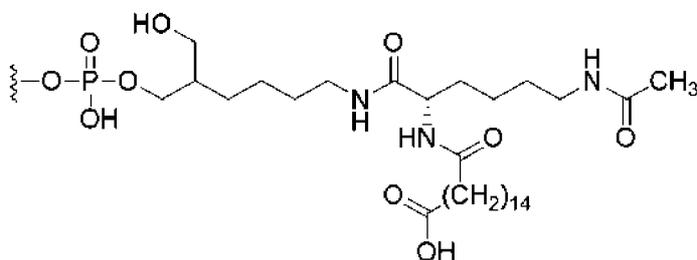
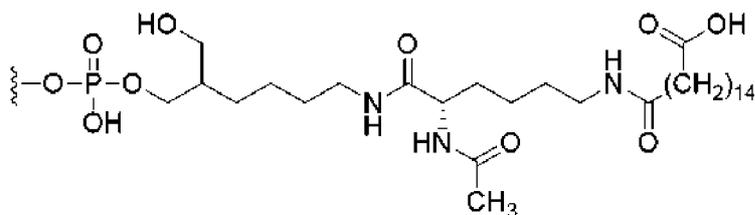


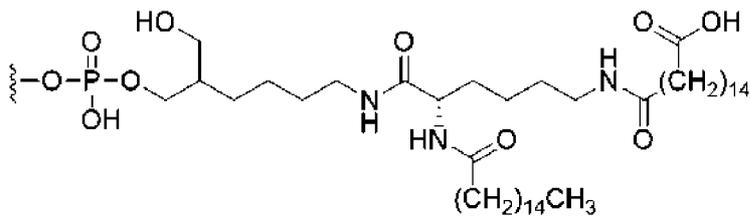
осуществления L^1 представляет собой

В различных вариантах осуществления L^1 представляет собой

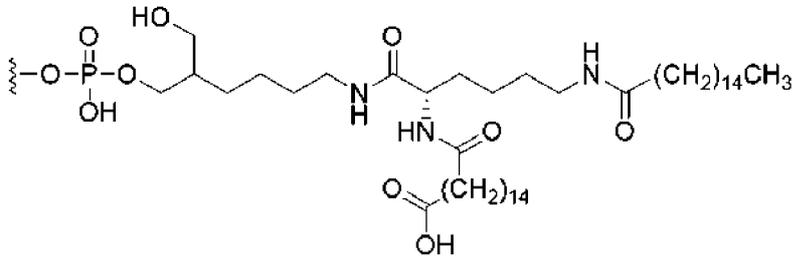


[0289] В различных вариантах осуществления HLEM представляет собой





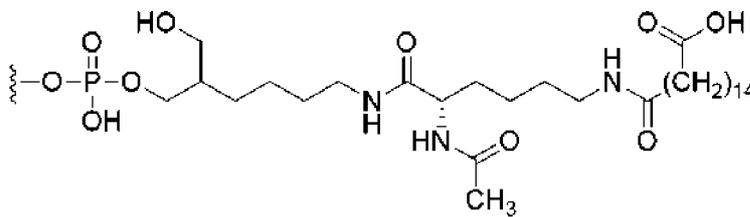
или



осуществления

HLEM

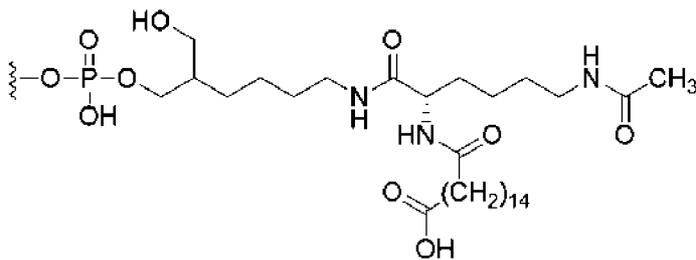
. В различных вариантах представляет собой



осуществления

HLEM

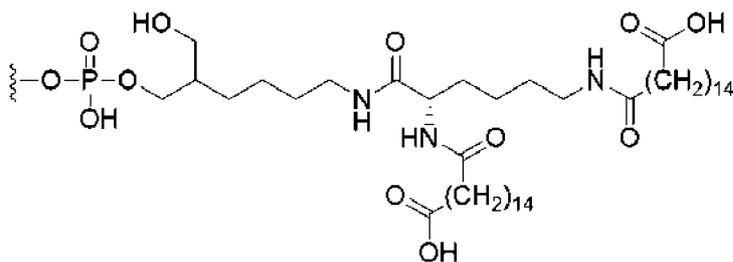
. В различных вариантах представляет собой



осуществления

HLEM

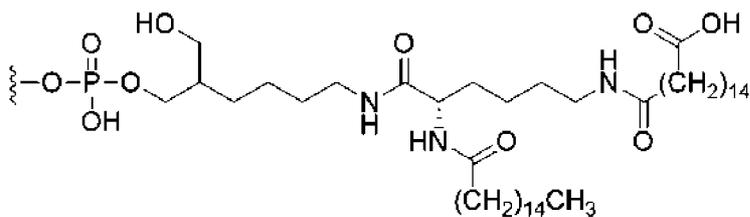
. В различных вариантах представляет собой



осуществления

HLEM

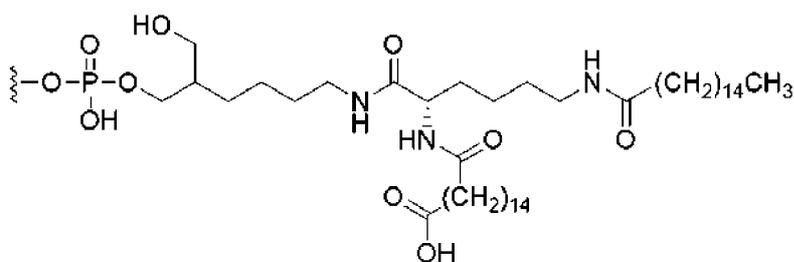
. В различных вариантах представляет собой



осуществления

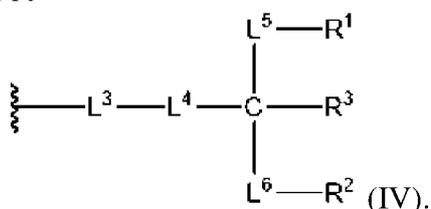
HLEM

. В различных вариантах представляет собой



[0290] В различных вариантах осуществления соединение включает от одного до пяти необязательно различных мотивов увеличения периода полувыведения. В различных вариантах осуществления соединение включает от одного до четырех необязательно различных мотивов увеличения периода полувыведения. В различных вариантах осуществления соединение включает от одного до трех необязательно различных мотивов увеличения периода полувыведения. В различных вариантах осуществления соединение включает от одного до двух необязательно различных мотивов увеличения периода полувыведения. В различных вариантах осуществления соединение включает от двух до пяти различных мотивов увеличения периода полувыведения. В различных вариантах осуществления соединение включает от двух до четырех различных мотивов увеличения периода полувыведения. В различных вариантах осуществления соединение включает от двух до трех различных мотивов увеличения периода полувыведения. В различных вариантах осуществления соединение включает два различных мотива увеличения периода полувыведения. В различных вариантах осуществления соединение включает только один мотив увеличения периода полувыведения.

[0291] В различных вариантах осуществления мотив захвата независимо имеет структуру:



[0292] L^3 и L^4 независимо представляют собой связь, $-\text{N}(\text{R}^{23})-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{N}(\text{R}^{23})\text{C}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{24})-$, $-\text{N}(\text{R}^{23})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{24})-$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{OC}(\text{O})-$, $-\text{N}(\text{R}^{23})\text{C}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{24})-$, $-\text{OPO}_2-\text{O}-$, $-\text{O}-\text{P}(\text{O})(\text{S})-\text{O}-$, $-\text{O}-\text{P}(\text{O})(\text{R}^{25})-\text{O}-$, $-\text{O}-\text{P}(\text{S})(\text{R}^{25})-\text{O}-$, $-\text{O}-\text{P}(\text{O})(\text{NR}^{23}\text{R}^{24})-\text{N}-$, $-\text{O}-\text{P}(\text{S})(\text{NR}^{23}\text{R}^{24})-\text{N}-$, $-\text{O}-\text{P}(\text{O})(\text{NR}^{23}\text{R}^{24})-\text{O}-$, $-\text{O}-\text{P}(\text{S})(\text{NR}^{23}\text{R}^{24})-\text{O}-$, $-\text{P}(\text{O})(\text{NR}^{23}\text{R}^{24})-\text{N}-$, $-\text{P}(\text{S})(\text{NR}^{23}\text{R}^{24})-\text{N}-$, $-\text{P}(\text{O})(\text{NR}^{23}\text{R}^{24})-\text{O}-$, $-\text{P}(\text{S})(\text{NR}^{23}\text{R}^{24})-\text{O}-$, $-\text{S}-\text{S}-$, замещенный или незамещенный алкилен, замещенный или незамещенный гетероалкилен, замещенный или незамещенный циклоалкилен, замещенный или незамещенный гетероциклоалкилен, замещенный или незамещенный арилен или замещенный или незамещенный гетероарилен. Каждый R^{23} , R^{24} и R^{25} независимо представляет собой водород или незамещенный C_1-C_{10} алкил.

[0293] L^5 представляет собой $-\text{L}^{5\text{A}}-\text{L}^{5\text{B}}-\text{L}^{5\text{C}}-\text{L}^{5\text{D}}-\text{L}^{5\text{E}}-$, и L^6 представляет собой $-\text{L}^{6\text{A}}-\text{L}^{6\text{B}}-\text{L}^{6\text{C}}-\text{L}^{6\text{D}}-\text{L}^{6\text{E}}-$. $\text{L}^{5\text{A}}$, $\text{L}^{5\text{B}}$, $\text{L}^{5\text{C}}$, $\text{L}^{5\text{D}}$, $\text{L}^{5\text{E}}$, $\text{L}^{6\text{A}}$, $\text{L}^{6\text{B}}$, $\text{L}^{6\text{C}}$, $\text{L}^{6\text{D}}$ и $\text{L}^{6\text{E}}$ независимо представляют

собой связь, -NH-, -O-, -S-, -C(O)-, -NHC(O)-, -NHC(O)NH-, -C(O)O-, -OC(O)-, -C(O)NH-, замещенный или незамещенный алкилен, замещенный или незамещенный гетероалкилен, замещенный или незамещенный циклоалкилен, замещенный или незамещенный гетероциклоалкилен, замещенный или незамещенный арилен или замещенный или незамещенный гетероарилен.

[0294] R^1 и R^2 независимо представляют собой незамещенный C_1 - C_{25} алкил, где по меньшей мере один из R^1 и R^2 представляет собой незамещенный C_9 - C_{19} алкил. В различных вариантах осуществления R^1 и R^2 независимо представляют собой незамещенный C_1 - C_{20} алкил, где по меньшей мере один из R^1 и R^2 представляет собой незамещенный C_9 - C_{19} алкил.

[0295] R^3 представляет собой водород, -NH₂, -OH, -SH, -C(O)H, -C(O)NH₂, -NHC(O)H, -NHC(O)OH, -NHC(O)NH₂, -C(O)OH, -OC(O)H, -N₃, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил.

[0296] t представляет собой целое число от 1 до 5.

[0297] В различных вариантах осуществления t равно 1. В различных вариантах осуществления t равно 2. В одном варианте осуществления t равно 3. В различных вариантах осуществления t равно 4. В одном варианте осуществления t равно 5.

[0298] В различных вариантах осуществления один L^3 присоединен к 3'-углероду олигонуклеотида. В различных вариантах осуществления один L^3 присоединен к 3'-азоту олигонуклеотида (например, 3'-азоту морфолинового фрагмента). В различных вариантах осуществления один L^3 присоединен к 5'-углероду олигонуклеотида. В различных вариантах осуществления один L^3 присоединен к 6'-углероду олигонуклеотида (например, 6'-углероду морфолинового фрагмента). В различных вариантах осуществления один L^3 присоединен к 2'-углероду олигонуклеотида. В различных вариантах осуществления один L^3 присоединен к азотистому основанию олигонуклеотида.

[0299] В различных вариантах осуществления один L^3 присоединен к 3'-углероду олигонуклеотида на 3'-конце. В различных вариантах осуществления один L^3 присоединен к 3'-азоту олигонуклеотида (например, 3'-азоту морфолинового фрагмента) на 3'-конце. В различных вариантах осуществления один L^3 присоединен к 5'-углероду олигонуклеотида на 5'-конце. В различных вариантах осуществления один L^3 присоединен к 6'-углероду олигонуклеотида (например, 6'-углероду морфолинового фрагмента) на 5'-конце.

[0300] В различных вариантах осуществления один L^3 присоединен к 3'-углероду двухцепочечного олигонуклеотида на любом из его 3'-концов. В различных вариантах осуществления один L^3 присоединен к 3'-углероду двухцепочечного олигонуклеотида на 3'-конце его антисмысловой цепи. В различных вариантах осуществления один L^3 присоединен к 3'-углероду двухцепочечного олигонуклеотида на 3'-конце его смысловой цепи.

двухцепочечного олигонуклеотида на любом из его 5'-концов. В различных вариантах осуществления один L^3 присоединен к азотистому основанию двухцепочечного олигонуклеотида на 5'-конце его антисмысловой цепи. В различных вариантах осуществления один L^3 присоединен к азотистому основанию двухцепочечного олигонуклеотида на 5'-конце его смысловой цепи.

[0306] В различных вариантах осуществления один L^3 присоединен к 3'-углероду одноцепочечного олигонуклеотида на 3'-конце. В различных вариантах осуществления один L^3 присоединен к 3'-азоту одноцепочечного олигонуклеотида (например, 3'-азоту морфолинового фрагмента) на 3'-конце одноцепочечного олигонуклеотида.

[0307] В различных вариантах осуществления один L^3 присоединен к 5'-углероду одноцепочечного олигонуклеотида на 5'-конце.

[0308] В различных вариантах осуществления один L^3 присоединен к 6'-углероду одноцепочечного олигонуклеотида (например, 6'-углероду морфолинового фрагмента) на 5'-конце.

[0309] В различных вариантах осуществления один L^3 присоединен к 2'-углероду одноцепочечного олигонуклеотида. В различных вариантах осуществления один L^3 присоединен к 2'-углероду одноцепочечного олигонуклеотида на 5'-конце. В различных вариантах осуществления один L^3 присоединен к 2'-углероду одноцепочечного олигонуклеотида на 3'-конце.

[0310] В различных вариантах осуществления один L^3 присоединен к азотистому основанию одноцепочечного олигонуклеотида. В различных вариантах осуществления один L^3 присоединен к азотистому основанию одноцепочечного олигонуклеотида на 3'-конце. В различных вариантах осуществления один L^3 присоединен к азотистому основанию одноцепочечного олигонуклеотида на 5'-конце.

[0311] В различных вариантах осуществления L^3 представляет собой связь, $-N(R^{23})-$, $-O-$, $-S-$, $-C(O)-$, $-N(R^{23})C(O)-$, $-C(O)N(R^{24})-$, $-N(R^{23})C(O)N(R^{24})-$, $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, $-N(R^{23})C(O)O-$, $-OC(O)N(R^{24})-$, $-OPO_2-O-$, $-O-P(O)(S)-O-$, $-O-P(O)(R^{25})-O-$, $-O-P(S)(R^{25})-O-$, $-O-P(O)(NR^{23}R^{24})-N-$, $-O-P(S)(NR^{23}R^{24})-N-$, $-O-P(O)(NR^{23}R^{24})-O-$, $-O-P(S)(NR^{23}R^{24})-O-$, $-P(O)(NR^{23}R^{24})-N-$, $-P(S)(NR^{23}R^{24})-N-$, $-P(O)(NR^{23}R^{24})-O-$, $-P(S)(NR^{23}R^{24})-O-$, $-S-S-$, замещенный или незамещенный алкилен, замещенный или незамещенный гетероалкилен, замещенный или незамещенный циклоалкилен, замещенный или незамещенный гетероциклоалкилен, замещенный или незамещенный арилен или замещенный или незамещенный гетероарилен.

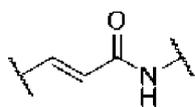
[0312] В различных вариантах осуществления L^3 представляет собой связь. В различных вариантах осуществления L^3 представляет собой $-N(R^{23})-$. В различных вариантах осуществления L^3 представляет собой $-O-$ или $-S-$. В различных вариантах осуществления L^3 представляет собой $-C(O)-$. В различных вариантах осуществления L^3 представляет собой $-N(R^{23})C(O)-$ или $-C(O)N(R^{24})-$. В различных вариантах осуществления L^3 представляет собой $-N(R^{23})C(O)N(R^{24})-$. В различных вариантах осуществления L^3 представляет собой $-C(O)O-$ или $-OC(O)-$. В различных вариантах осуществления L^3

вариантах осуществления L^3 независимо представляет собой замещенный гетероалкилен (например, 2-23-членный, 2-12-членный, 2-8-членный, 2-6-членный, 4-6-членный, 2-3-членный или 4-5-членный). В различных вариантах осуществления L^3 независимо представляет собой незамещенный гетероалкилен (например, 2-23-членный, 2-12-членный, 2-8-членный, 2-6-членный, 4-6-членный, 2-3-членный или 4-5-членный). В различных вариантах осуществления L^3 независимо представляет собой замещенный или незамещенный 2-23-членный гетероалкилен. В различных вариантах осуществления L^3 независимо представляет собой замещенный 2-23-членный гетероалкилен. В различных вариантах осуществления L^3 независимо представляет собой незамещенный 2-23-членный гетероалкилен. В различных вариантах осуществления L^3 независимо представляет собой замещенный или незамещенный 2-8-членный гетероалкилен. В различных вариантах осуществления L^3 независимо представляет собой замещенный 2-8-членный гетероалкилен. В различных вариантах осуществления L^3 независимо представляет собой замещенный или незамещенный 2-6-членный гетероалкилен. В различных вариантах осуществления L^3 независимо представляет собой замещенный или незамещенный 2-6-членный гетероалкилен. В различных вариантах осуществления L^3 независимо представляет собой замещенный или незамещенный 4-6-членный гетероалкилен. В различных вариантах осуществления L^3 независимо представляет собой замещенный или незамещенный 4-6-членный гетероалкилен. В различных вариантах осуществления L^3 независимо представляет собой замещенный или незамещенный 2-3-членный гетероалкилен. В различных вариантах осуществления L^3 независимо представляет собой замещенный или незамещенный 2-3-членный гетероалкилен. В различных вариантах осуществления L^3 независимо представляет собой замещенный или незамещенный 4-5-членный гетероалкилен. В различных вариантах осуществления L^3 независимо представляет собой замещенный или незамещенный 4-5-членный гетероалкилен.

[0315] В различных вариантах осуществления L^4 представляет собой связь, $-N(R^{23})-$, $-O-$, $-S-$, $-C(O)-$, $-N(R^{23})C(O)-$, $-C(O)N(R^{24})-$, $-N(R^{23})C(O)N(R^{24})-$, $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, $-N(R^{23})C(O)O-$, $-OC(O)N(R^{24})-$, $-OPO_2-O-$, $-O-P(O)(S)-O-$, $-O-P(O)(R^{25})-O-$, $-O-P(S)(R^{25})-O-$, $-O-P(O)(NR^{23}R^{24})-N-$, $-O-P(S)(NR^{23}R^{24})-N-$, $-O-P(O)(NR^{23}R^{24})-O-$, $-O-P(S)(NR^{23}R^{24})-O-$, $-P(O)(NR^{23}R^{24})-N-$, $-P(S)(NR^{23}R^{24})-N-$, $-P(O)(NR^{23}R^{24})-O-$, $-P(S)(NR^{23}R^{24})-O-$, $-S-S-$, замещенный или незамещенный алкилен, замещенный или незамещенный гетероалкилен, замещенный или незамещенный циклоалкилен, замещенный или незамещенный гетероциклоалкилен, замещенный или незамещенный арилен или замещенный или незамещенный гетероарилен.

$P(S)(N(CH_3)_2)-O-$, $-P(O)(N(CH_3)_2)-N-$, $-P(O)(N(CH_3)_2)-O-$, $-P(S)(N(CH_3)_2)-N-$, $-P(S)(N(CH_3)_2)-O-$, замещенный или незамещенный алкилен или замещенный или незамещенный гетероалкилен. В различных вариантах осуществления L^3 независимо представляет собой связь, $-NH-$, $-O-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, $-OPO_2-O-$, $-O-P(O)(S)-O-$, $-O-P(O)(CH_3)-O-$, $-O-P(S)(CH_3)-O-$, $-O-P(O)(N(CH_3)_2)-N-$, $-O-P(O)(N(CH_3)_2)-O-$, $-O-P(S)(N(CH_3)_2)-N-$, $-O-P(S)(N(CH_3)_2)-O-$, $-P(O)(N(CH_3)_2)-N-$, $-P(O)(N(CH_3)_2)-O-$, $-P(S)(N(CH_3)_2)-N-$, $-P(S)(N(CH_3)_2)-O-$, замещенный или незамещенный алкилен или замещенный или незамещенный гетероалкилен. В различных вариантах осуществления L^4 независимо представляет собой связь, $-NH-$, $-O-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, $-OPO_2-O-$, $-O-P(O)(S)-O-$, $-O-P(O)(CH_3)-O-$, $-O-P(S)(CH_3)-O-$, $-O-P(O)(N(CH_3)_2)-N-$, $-O-P(O)(N(CH_3)_2)-O-$, $-O-P(S)(N(CH_3)_2)-N-$, $-O-P(S)(N(CH_3)_2)-O-$, $-P(O)(N(CH_3)_2)-N-$, $-P(O)(N(CH_3)_2)-O-$, $-P(S)(N(CH_3)_2)-N-$, $-P(S)(N(CH_3)_2)-O-$, замещенный или незамещенный алкилен или замещенный или незамещенный гетероалкилен.

[0323] В различных вариантах осуществления L^3 независимо представляет собой

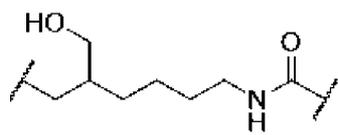


. В различных вариантах осуществления L^3 независимо представляет собой $-OPO_2-O-$. В различных вариантах осуществления L^3 независимо представляет собой $-O-P(O)(S)-O-$. В различных вариантах осуществления L^3 независимо представляет собой $-O-$. В различных вариантах осуществления L^3 независимо представляет собой $-S-$.

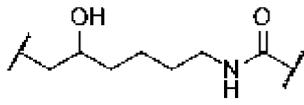
[0324] В различных вариантах осуществления L^3 присоединен к 3'-азоту морфолинового фрагмента. В различных вариантах осуществления L^3 независимо представляет собой $-C(O)-$. В различных вариантах осуществления L^3 присоединен к 6'-углероду морфолинового фрагмента. В различных вариантах осуществления L^3 независимо представляет собой $-O-P(O)(N(CH_3)_2)-N-$. В различных вариантах осуществления L^3 независимо представляет собой $-O-P(O)(N(CH_3)_2)-O-$. В различных вариантах осуществления L^3 независимо представляет собой $-P(O)(N(CH_3)_2)-N-$. В различных вариантах осуществления L^3 независимо представляет собой $-P(O)(N(CH_3)_2)-O-$.

[0325] В различных вариантах осуществления L^4 независимо представляет собой замещенный или незамещенный алкилен или замещенный или незамещенный гетероалкилен. В различных вариантах осуществления L^4 независимо представляет собой $-L^7-NH-C(O)-$ или $-L^7-C(O)-NH-$. В различных вариантах осуществления L^7 независимо представляет собой замещенный или незамещенный алкилен (например, C_1-C_{20} , C_1-C_{12} , C_1-C_8 , C_1-C_6 , C_1-C_4 или C_1-C_2). В различных вариантах осуществления L^7 независимо представляет собой замещенный алкилен (например, C_1-C_{20} , C_1-C_{12} , C_1-C_8 , C_1-C_6 , C_1-C_4 или C_1-C_2). В различных вариантах осуществления L^7 независимо представляет собой незамещенный алкилен (например, C_1-C_{20} , C_1-C_{12} , C_1-C_8 , C_1-C_6 , C_1-C_4 или C_1-C_2).

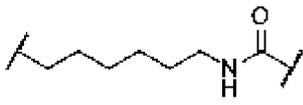
[0326] В различных вариантах осуществления L^4 независимо представляет собой замещенный или незамещенный гетероалкилен (например, 2-20-членный, 2-12-членный,



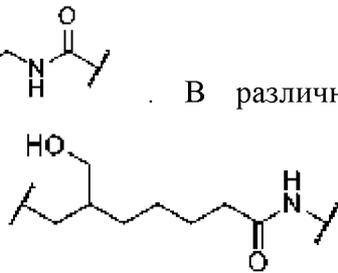
. В различных вариантах осуществления L^4 независимо представляет собой



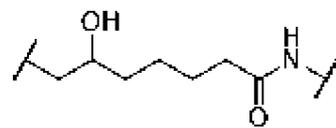
. В различных вариантах осуществления L^4 независимо представляет собой



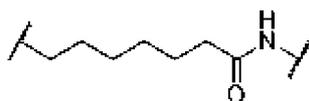
. В различных вариантах осуществления L^4 независимо представляет собой



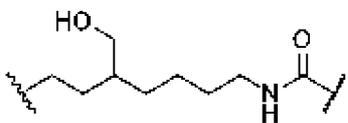
. В различных вариантах осуществления L^4 независимо представляет собой



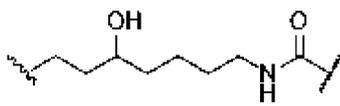
. В различных вариантах осуществления L^4 независимо представляет собой



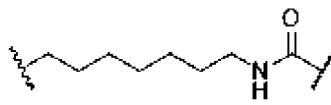
[0337] В различных вариантах осуществления L^4 независимо представляет собой



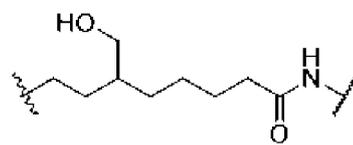
. В различных вариантах осуществления L^4 независимо представляет собой



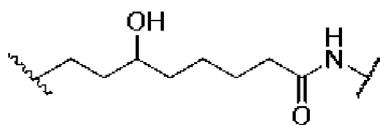
. В различных вариантах осуществления L^4 независимо представляет собой



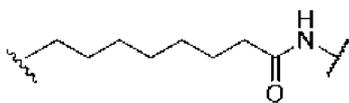
. В различных вариантах осуществления L^4 независимо представляет собой



. В различных вариантах осуществления L^4 независимо представляет собой

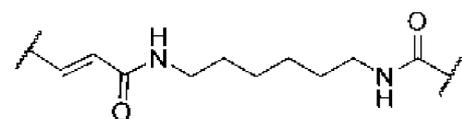


. В различных вариантах осуществления L^4 независимо представляет собой

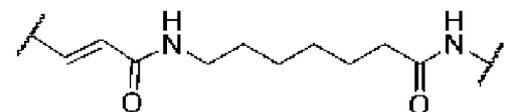
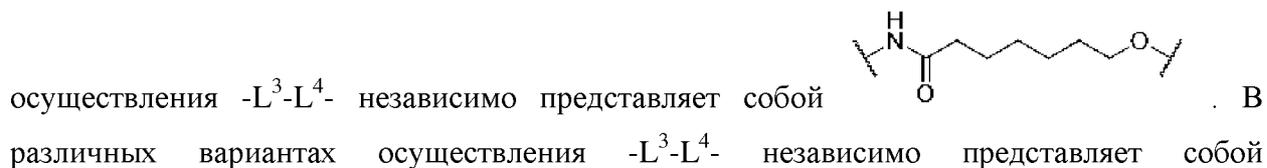
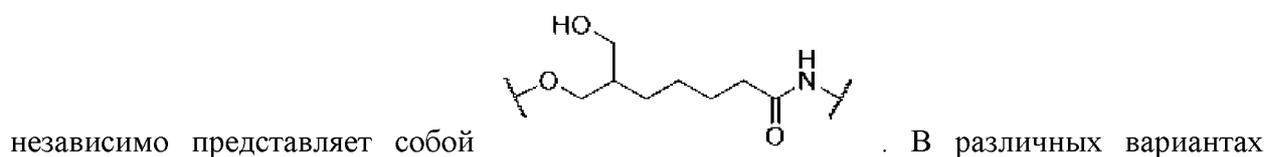


C_8 алкилен. В различных вариантах осуществления $-L^3-L^4-$ независимо представляет собой $-O-L^7-NH-C(O)-$; и L^7 независимо представляет собой гидроксид (ОН)-замещенный C_5-C_8 алкилен. В различных вариантах осуществления $-L^3-L^4-$ независимо представляет собой $-O-L^7-NH-C(O)-$; и L^7 независимо представляет собой гидроксиметилзамещенный C_5-C_8 алкилен. В различных вариантах осуществления $-L^3-L^4-$ независимо представляет собой $-O-L^7-NH-C(O)-$; и L^7 независимо представляет собой незамещенный C_5-C_8 алкилен.

[0348] В различных вариантах осуществления $-L^3-L^4-$ независимо представляет



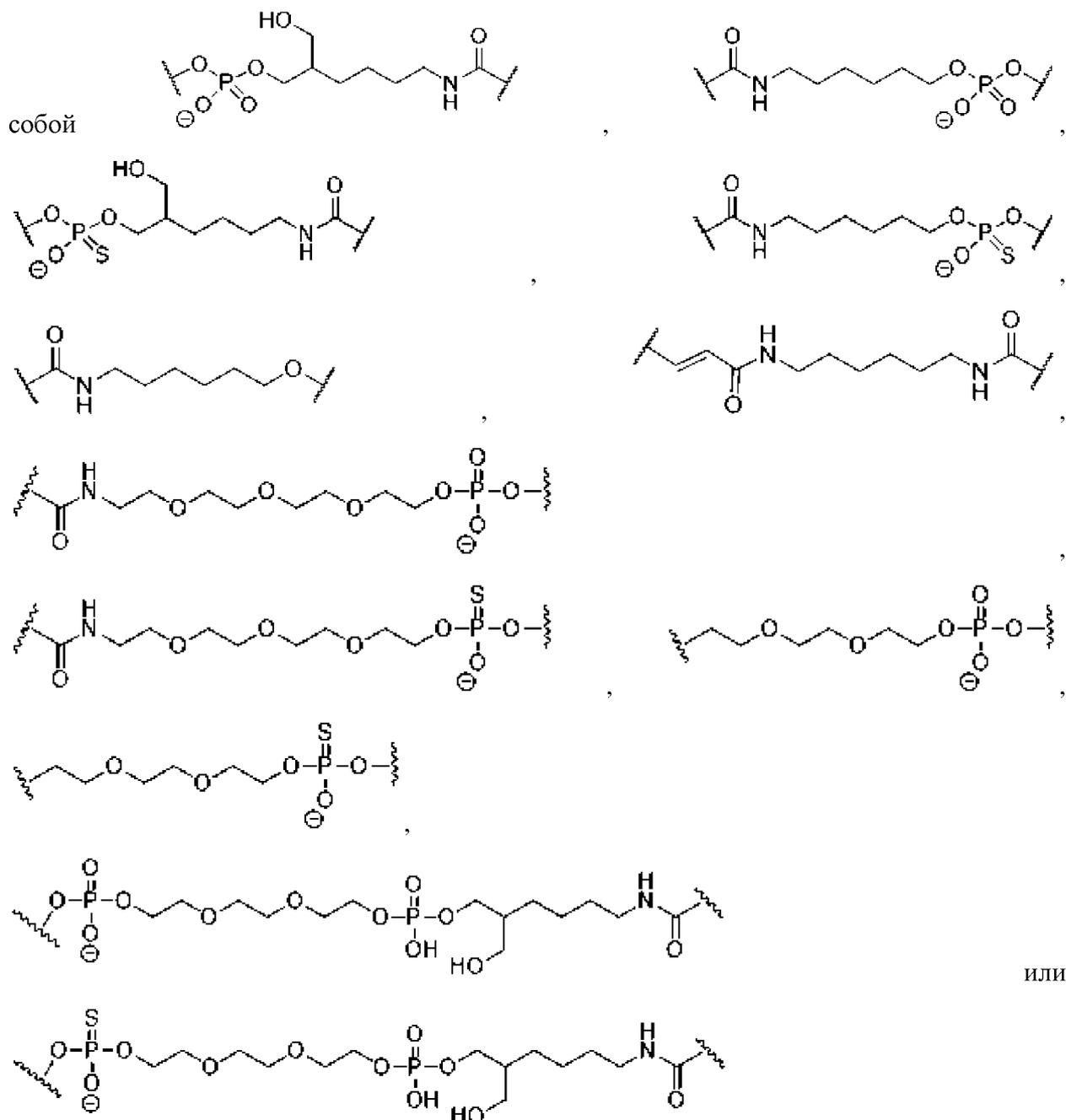
. В различных вариантах осуществления $-L^3-L^4-$



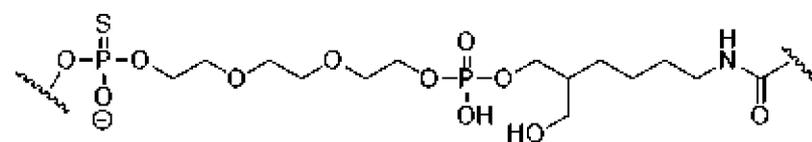
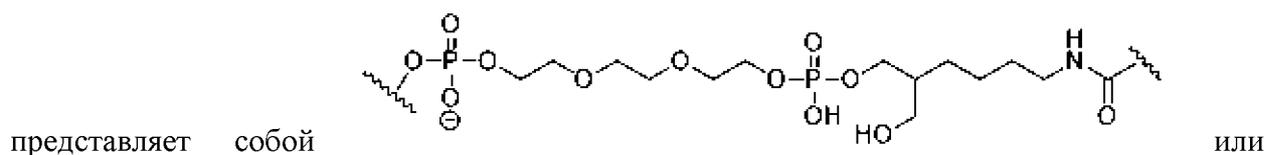
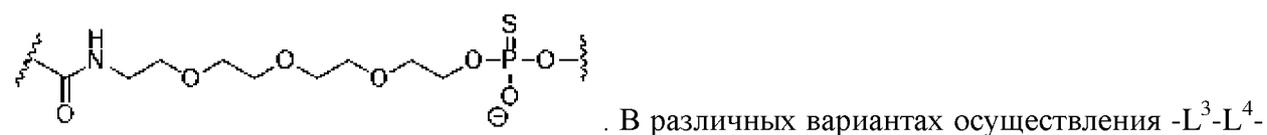
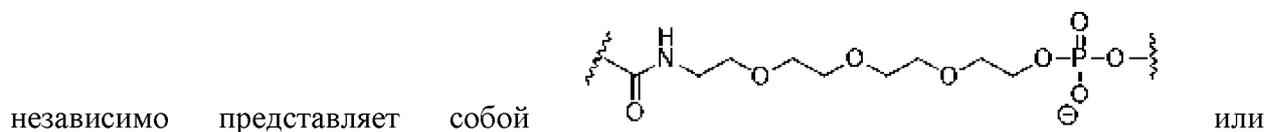
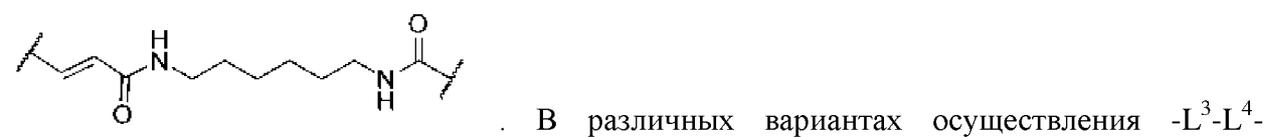
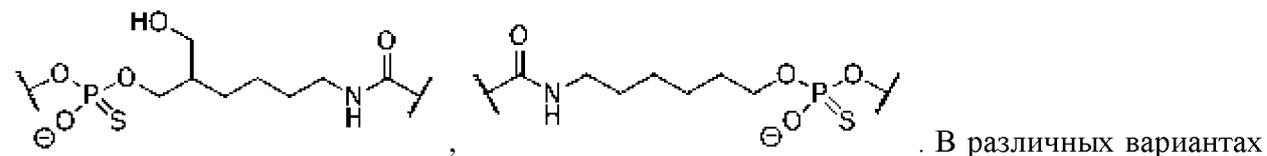
[0349] В различных вариантах осуществления $-L^3-L^4-$ независимо представляет собой $-OPO_2-O-L^7-NH-C(O)-$, $-OP(O)(S)-O-L^7-NH-C(O)-$, $-OPO_2-O-L^7-C(O)-NH-$ или $-OP(O)(S)-O-L^7-C(O)-NH-$. В различных вариантах осуществления L^7 независимо представляет собой замещенный или незамещенный алкилен (например, C_1-C_{20} , C_1-C_{12} , C_1-C_8 , C_1-C_6 , C_1-C_4 или C_1-C_2). В различных вариантах осуществления $-L^3-L^4-$ независимо представляет собой $-OPO_2-O-L^7-NH-C(O)-$ или $-OP(O)(S)-O-L^7-NH-C(O)-$; и L^7 независимо представляет собой замещенный или незамещенный алкилен. В различных вариантах осуществления $-L^3-L^4-$ независимо представляет собой $-OPO_2-O-L^7-NH-C(O)-$; и L^7 независимо представляет собой замещенный или незамещенный алкилен. В различных вариантах осуществления $-L^3-L^4-$ независимо представляет собой $-OP(O)(S)-O-L^7-NH-C(O)-$; и L^7 независимо представляет собой замещенный или незамещенный алкилен. В различных вариантах осуществления $-L^3-L^4-$ независимо представляет собой $-OPO_2-O-L^7-C(O)-NH-$ или $-OP(O)(S)-O-L^7-C(O)-NH-$; и L^7 независимо представляет собой замещенный или незамещенный алкилен. В различных вариантах осуществления $-L^3-L^4-$ независимо представляет собой $-OPO_2-O-L^7-C(O)-NH-$; и L^7 независимо представляет собой замещенный или незамещенный алкилен. В различных вариантах осуществления

[0365] В различных вариантах осуществления по меньшей мере $-L^3-L^4-$ присоединен к 3'-углероду олигонуклеотида на 3'-конце. В различных вариантах осуществления по меньшей мере $-L^3-L^4-$ присоединен к 3'-азоту олигонуклеотида (например, 3'-азоту морфолинового фрагмента) на 3'-конце. В различных вариантах осуществления по меньшей мере $-L^3-L^4-$ присоединен к 5'-углероду олигонуклеотида на 5'-конце. В различных вариантах осуществления по меньшей мере $-L^3-L^4-$ присоединен к 6'-углероду олигонуклеотида (например, 6'-углероду морфолинового фрагмента) на 5'-конце.

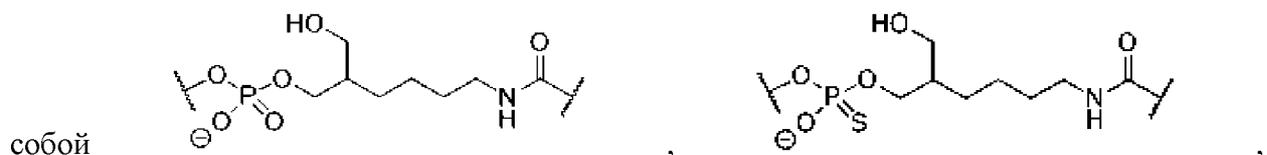
[0366] В различных вариантах осуществления $-L^3-L^4-$ независимо представляет

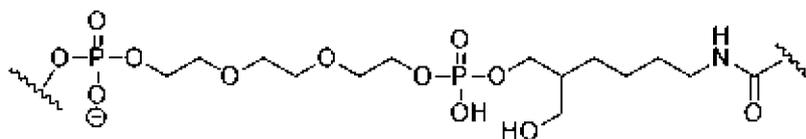


[0367] В различных вариантах осуществления $-L^3-L^4-$ независимо представляет

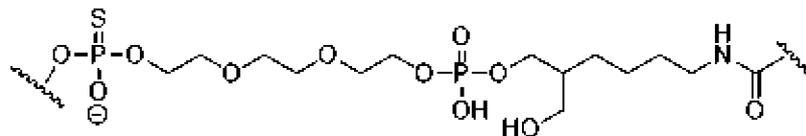


[0368] В различных вариантах осуществления $-L^3-L^4-$ независимо представляет





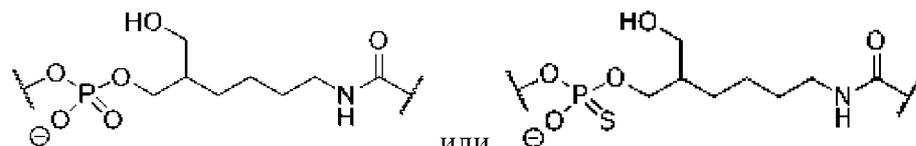
или



и присоединен к 3'-углероду

олигонуклеотида.

В различных вариантах осуществления $-L^3-L^4-$ независимо представляет собой

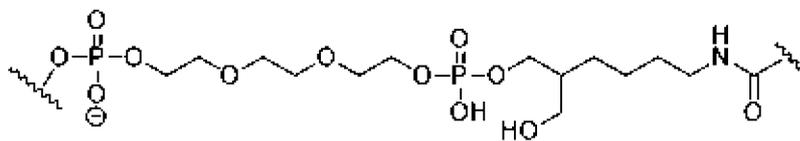


или

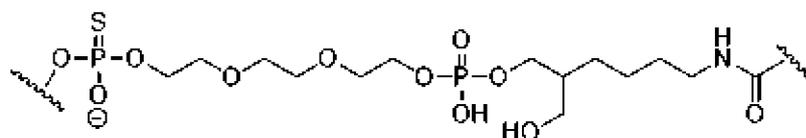
, который присоединен

к 3'-углероду олигонуклеотида. В различных вариантах осуществления $-L^3-L^4-$ независимо

представляет собой



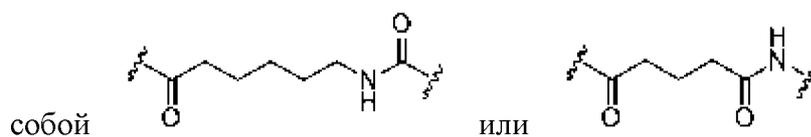
или



, который присоединен к 3'-

углероду олигонуклеотида.

[0369] В различных вариантах осуществления $-L^3-L^4-$ независимо представляет



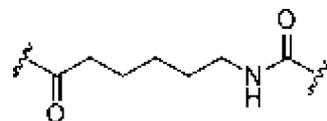
собой

или

и присоединен к 3'-азоту

олигонуклеотида (например, 3'-азоту морфолинового фрагмента).

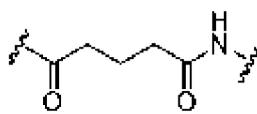
В различных вариантах осуществления $-L^3-L^4-$ независимо представляет собой



, который присоединен к 3'-азоту олигонуклеотида (например, 3'-

азоту морфолинового фрагмента). В различных вариантах осуществления $-L^3-L^4-$

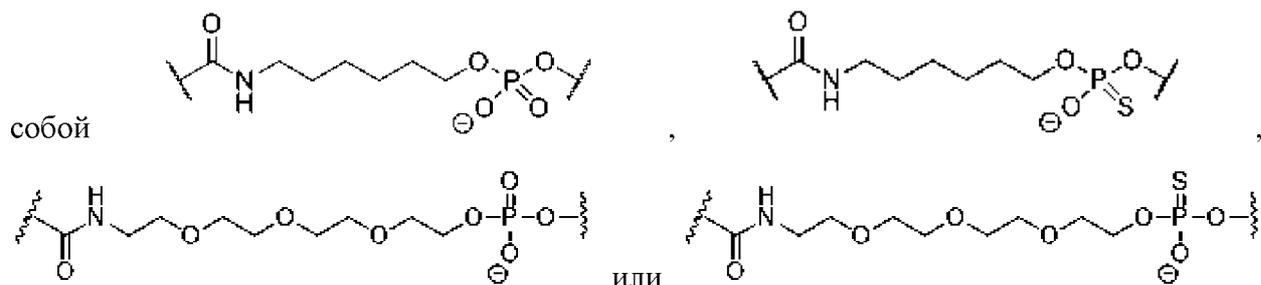
независимо представляет собой



, который присоединен к 3'-азоту

олигонуклеотида (например, 3'-азоту морфолинового фрагмента).

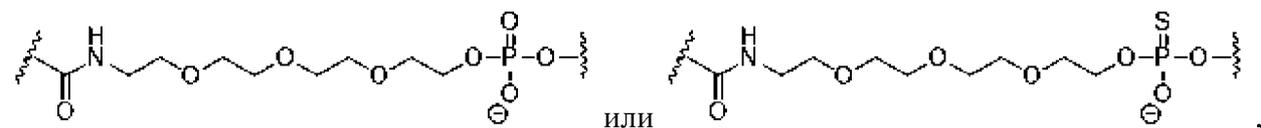
[0370] В различных вариантах осуществления $-L^3-L^4-$ независимо представляет



и присоединен к 5'-углероду олигонуклеотида. В различных вариантах осуществления -

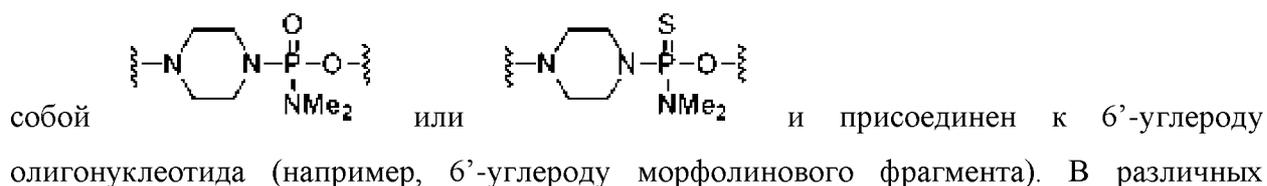


, который присоединен к 5'-углероду олигонуклеотида. В различных вариантах осуществления $-L^3-L^4-$ независимо представляет собой

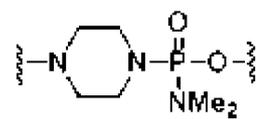


который присоединен к 5'-углероду олигонуклеотида.

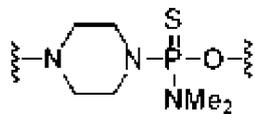
[0371] В различных вариантах осуществления, где олигонуклеотид включает морфолиновый фрагмент, L^3 независимо представляет собой $-P(O)(N(CH_3)_2)-N-$ или $-P(O)(N(CH_3)_2)-O-$. В различных вариантах осуществления L^4 представляет собой замещенный или незамещенный гетероциклоалкил. В различных вариантах осуществления L^4 представляет собой замещенный гетероциклоалкил. В различных вариантах осуществления L^4 представляет собой незамещенный гетероциклоалкил. В различных вариантах осуществления L^4 представляет собой замещенный или незамещенный пиперидинил. В различных вариантах осуществления L^4 представляет собой замещенный пиперидинил. В различных вариантах осуществления L^4 представляет собой незамещенный пиперидинил. В различных вариантах осуществления L^4 представляет собой замещенный или незамещенный пиперазинил. В различных вариантах осуществления L^4 представляет собой замещенный пиперазинил. В различных вариантах осуществления L^4 представляет собой незамещенный пиперазинил. В различных вариантах осуществления $-L^3-L^4-$ независимо представляет



вариантах осуществления $-L^3-L^4-$ независимо представляет собой

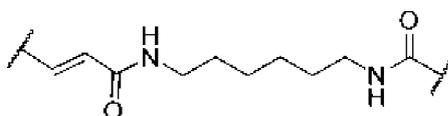


который присоединен к 6'-углероду олигонуклеотида (например, 6'-углероду морфолинового фрагмента). В различных вариантах осуществления $-L^3-L^4-$ независимо



представляет собой , который присоединен к 6'-углероду олигонуклеотида (например, 6'-углероду морфолинового фрагмента).

[0372] В различных вариантах осуществления $-L^3-L^4-$ независимо присоединен к азотистому основанию олигонуклеотида. В различных вариантах осуществления $-L^3-L^4-$



независимо представляет собой

и присоединен к азотистому основанию олигонуклеотида.

[0373] В различных вариантах осуществления $-L^3-L^4-$ присоединен к 3'-углероду двухцепочечного олигонуклеотида на любом из его 3'-концов. В различных вариантах осуществления $-L^3-L^4-$ присоединен к 3'-углероду двухцепочечного олигонуклеотида на 3'-конце его антисмысловой цепи. В различных вариантах осуществления $-L^3-L^4-$ присоединен к 3'-углероду двухцепочечного олигонуклеотида на 3'-конце его смысловой цепи.

[0374] В различных вариантах осуществления $-L^3-L^4-$ присоединен к 3'-азоту двухцепочечного олигонуклеотида (например, 3'-азоту морфолинового фрагмента) на любом из его 3'-концов. В различных вариантах осуществления $-L^3-L^4-$ присоединен к 3'-азоту двухцепочечного олигонуклеотида (например, 3'-азоту морфолинового фрагмента) на 3'-конце его антисмысловой цепи. В различных вариантах осуществления $-L^3-L^4-$ присоединен к 3'-азоту двухцепочечного олигонуклеотида (например, РМО) на 3'-конце его смысловой цепи.

[0375] В различных вариантах осуществления $-L^3-L^4-$ присоединен к 5'-углероду двухцепочечного олигонуклеотида на любом из его 5'-концов. В различных вариантах осуществления $-L^3-L^4-$ присоединен к 5'-углероду двухцепочечного олигонуклеотида на 5'-конце его антисмысловой цепи. В различных вариантах осуществления $-L^3-L^4-$ присоединен к 5'-углероду двухцепочечного олигонуклеотида на 5'-конце его смысловой цепи.

[0376] В различных вариантах осуществления $-L^3-L^4-$ присоединен к 6'-углероду двухцепочечного олигонуклеотида (например, 6'-углероду морфолинового фрагмента) на любом из его 5'-концов. В различных вариантах осуществления $-L^3-L^4-$ присоединен к 6'-углероду двухцепочечного олигонуклеотида (например, 6'-углероду морфолинового фрагмента) на 5'-конце его антисмысловой цепи. В различных вариантах осуществления -

L^3-L^4 - присоединен к 6'-углероду двухцепочечного олигонуклеотида (например, 6'-углероду морфолинового фрагмента) на 5'-конце его смысловой цепи.

[0377] В различных вариантах осуществления $-L^3-L^4$ - присоединен к 2'-углероду двухцепочечного олигонуклеотида. В различных вариантах осуществления $-L^3-L^4$ - присоединен к 2'-углероду двухцепочечного олигонуклеотида на любом из его 3'-концов. В различных вариантах осуществления $-L^3-L^4$ - присоединен к 2'-углероду двухцепочечного олигонуклеотида на 3'-конце его антисмысловой цепи. В различных вариантах осуществления $-L^3-L^4$ - присоединен к 2'-углероду двухцепочечного олигонуклеотида на 3'-конце его смысловой цепи. В различных вариантах осуществления $-L^3-L^4$ - присоединен к 2'-углероду двухцепочечного олигонуклеотида на любом из его 5'-концов. В различных вариантах осуществления $-L^3-L^4$ - присоединен к 2'-углероду двухцепочечного олигонуклеотида на 5'-конце его антисмысловой цепи. В различных вариантах осуществления $-L^3-L^4$ - присоединен к 2'-углероду двухцепочечного олигонуклеотида на 5'-конце его смысловой цепи.

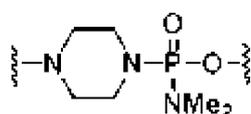
[0378] В различных вариантах осуществления $-L^3-L^4$ - присоединен к азотистому основанию двухцепочечного олигонуклеотида. В различных вариантах осуществления $-L^3-L^4$ - присоединен к азотистому основанию двухцепочечного олигонуклеотида на любом из его 3'-концов. В различных вариантах осуществления $-L^3-L^4$ - присоединен к азотистому основанию двухцепочечного олигонуклеотида на 3'-конце его антисмысловой цепи. В различных вариантах осуществления $-L^3-L^4$ - присоединен к азотистому основанию двухцепочечного олигонуклеотида на 3'-конце его смысловой цепи. В различных вариантах осуществления $-L^3-L^4$ - присоединен к азотистому основанию двухцепочечного олигонуклеотида на любом из его 5'-концов. В различных вариантах осуществления $-L^3-L^4$ - присоединен к азотистому основанию двухцепочечного олигонуклеотида на 5'-конце его антисмысловой цепи. В различных вариантах осуществления $-L^3-L^4$ - присоединен к азотистому основанию двухцепочечного олигонуклеотида на 5'-конце его смысловой цепи.

[0379] В различных вариантах осуществления $-L^3-L^4$ - присоединен к 3'-углероду одноцепочечного олигонуклеотида на 3'-конце.

[0380] В различных вариантах осуществления $-L^3-L^4$ - присоединен к 3'-азоту одноцепочечного олигонуклеотида на 3'-конце (например, 3'-азоту морфолинового фрагмента).

[0381] В различных вариантах осуществления $-L^3-L^4$ - присоединен к 5'-углероду одноцепочечного олигонуклеотида на 5'-конце одноцепочечного олигонуклеотида.

[0382] В различных вариантах осуществления $-L^3-L^4$ - присоединен к 6'-углероду одноцепочечного олигонуклеотида на его 5'-конце (например, 6'-углероду морфолинового фрагмента). В различных вариантах осуществления $-L^3-L^4$ - независимо

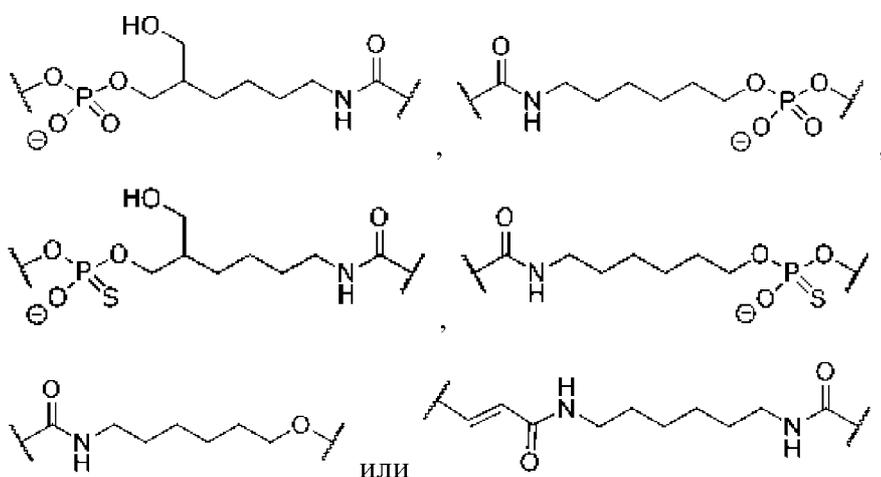


представляет собой

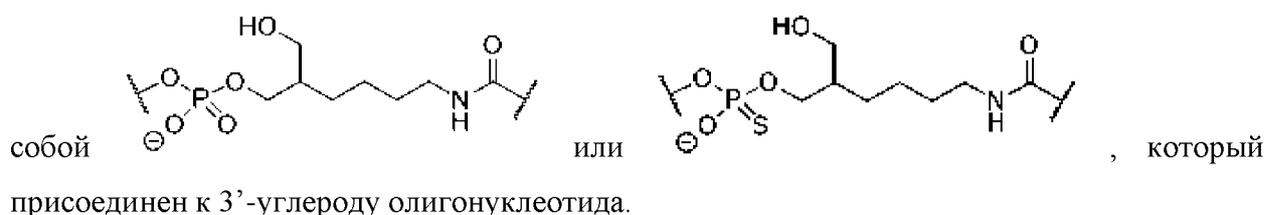
[0383] В различных вариантах осуществления $-L^3-L^4-$ присоединен к 2'-углероду одноцепочечного олигонуклеотида. В различных вариантах осуществления $-L^3-L^4-$ присоединен к 2'-углероду одноцепочечного олигонуклеотида на 3'-конце. В различных вариантах осуществления $-L^3-L^4-$ присоединен к 2'-углероду одноцепочечного олигонуклеотида на 5'-конце.

[0384] В различных вариантах осуществления $-L^3-L^4-$ присоединен к азотистому основанию одноцепочечного олигонуклеотида. В различных вариантах осуществления $-L^3-L^4-$ присоединен к азотистому основанию одноцепочечного олигонуклеотида на его 3'-конце. В различных вариантах осуществления $-L^3-L^4-$ присоединен к азотистому основанию одноцепочечного олигонуклеотида на его 5'-конце.

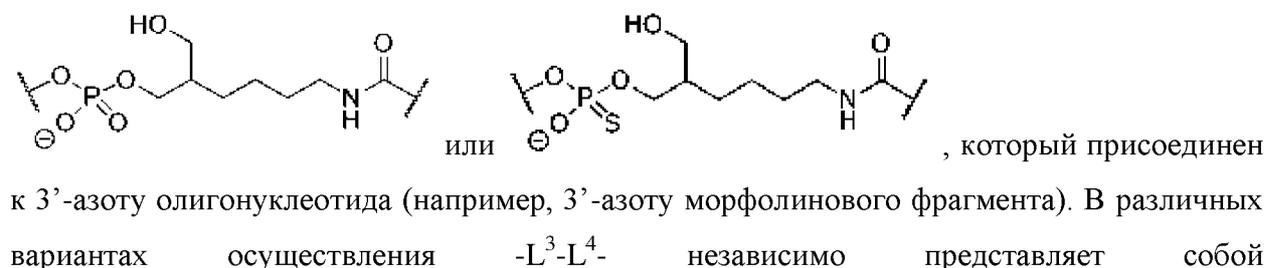
[0385] В различных вариантах осуществления $-L^3-L^4-$ независимо представляет собой



[0386] В различных вариантах осуществления $-L^3-L^4-$ независимо представляет собой

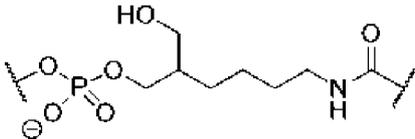
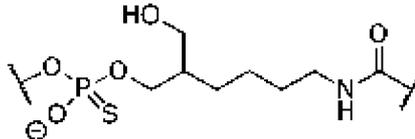


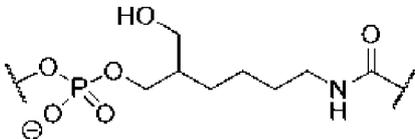
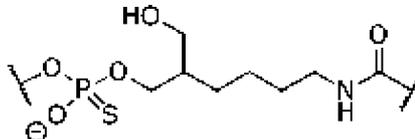
В различных вариантах осуществления $-L^3-L^4-$ независимо представляет собой

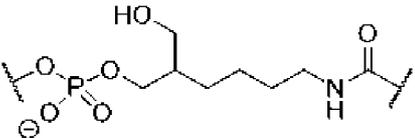


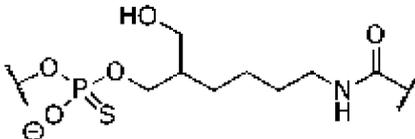
В различных вариантах осуществления $-L^3-L^4-$ независимо представляет собой

Chemical structures for [0386] showing two phosphonate linkages between a phosphate group and a morpholine ring, one with a sulfur atom and one without.

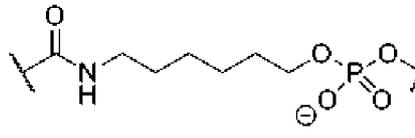
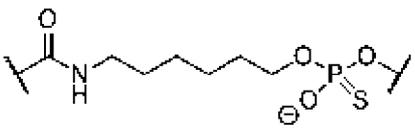
представляет собой  или , который присоединен к 6'-углероду олигонуклеотида (например, 6'-углероду морфолинового фрагмента). В различных вариантах осуществления -L³-L⁴- независимо

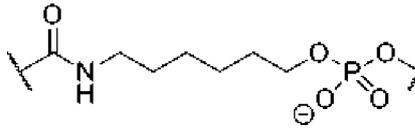
представляет собой  или , который присоединен к 2'-углероду олигонуклеотида. В различных вариантах

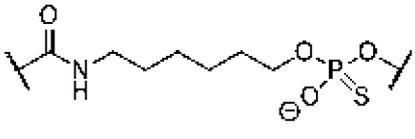
осуществления -L³-L⁴- независимо представляет собой  или

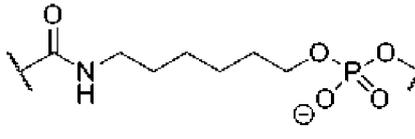
, который присоединен к азотистому основанию олигонуклеотида.

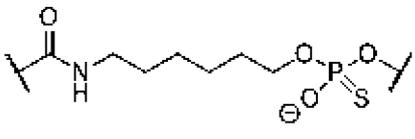
[0387] В различных вариантах осуществления -L³-L⁴- независимо представляет

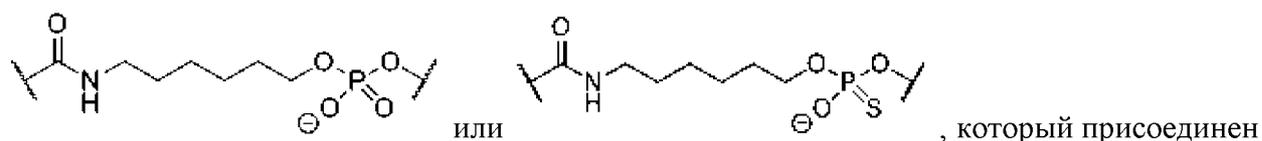
собой  или , который присоединен к 3'-углероду олигонуклеотида. В различных вариантах осуществления -L³-

L⁴- независимо представляет собой  или

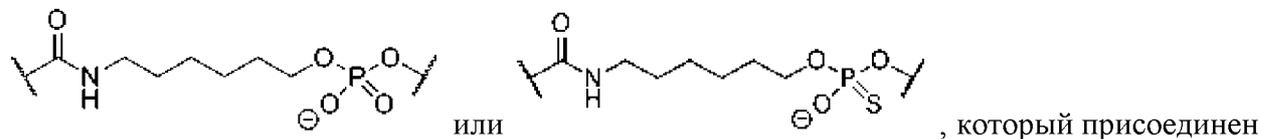
, который присоединен к 3'-азоту олигонуклеотида (например, 3'-азоту морфолинового фрагмента). В различных вариантах осуществления -

L³-L⁴- независимо представляет собой  или

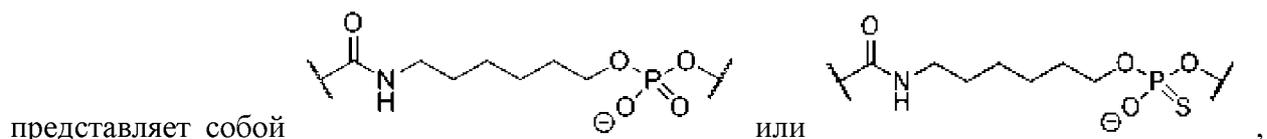
, который присоединен к 5'-углероду олигонуклеотида. В различных вариантах осуществления -L³-L⁴- независимо представляет собой



к 6'-углероду олигонуклеотида (например, 6'-углероду морфолинового фрагмента МО). В различных вариантах осуществления $-L^3-L^4-$ независимо представляет собой



к 2'-углероду олигонуклеотида. В различных вариантах осуществления $-L^3-L^4-$ независимо



который присоединен к азотистому основанию олигонуклеотида.

[0388] В различных вариантах осуществления $-L^3-L^4-$ независимо представляет

собой

, который присоединен к 3'-углероду олигонуклеотида. В различных вариантах осуществления $-L^3-L^4-$ независимо представляет собой

, который присоединен к 3'-азоту олигонуклеотида (например, 3'-азоту морфолинового фрагмента). В различных вариантах осуществления $-L^3-L^4-$

независимо представляет собой

и присоединен к 5'-углероду олигонуклеотида. В различных вариантах осуществления $-L^3-L^4-$ независимо представляет

собой

, который присоединен к 6'-углероду олигонуклеотида (например, 6'-углероду морфолинового фрагмента). В различных вариантах

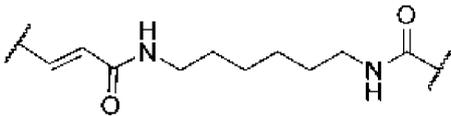
осуществления $-L^3-L^4-$ независимо представляет собой

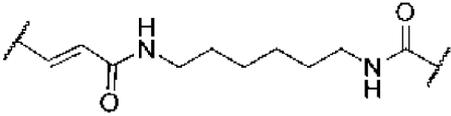
и присоединен к 2'-углероду олигонуклеотида. В различных вариантах осуществления $-L^3-$

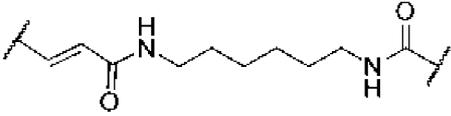
L^4- независимо представляет собой

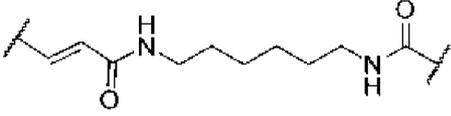
и присоединен к азотистому основанию олигонуклеотида.

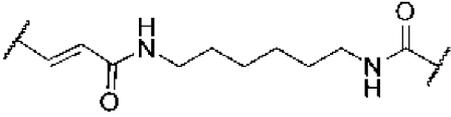
[0389] В различных вариантах осуществления $-L^3-L^4-$ независимо представляет

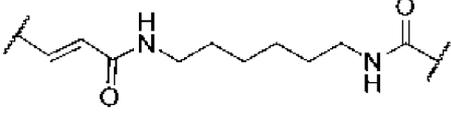
собой , который присоединен к 3'-углероду олигонуклеотида.

В различных вариантах осуществления $-L^3-L^4-$ независимо представляет собой , который присоединен к 3'-азоту олигонуклеотида (например, 3'-азоту морфолинового фрагмента).

В различных вариантах осуществления $-L^3-L^4-$ независимо представляет собой , который присоединен к 5'-углероду олигонуклеотида.

В различных вариантах осуществления $-L^3-L^4-$ независимо представляет собой , который присоединен к 6'-углероду олигонуклеотида (например, 6'-углероду морфолинового фрагмента).

В различных вариантах осуществления $-L^3-L^4-$ независимо представляет собой , который присоединен к 2'-углероду олигонуклеотида.

В различных вариантах осуществления $-L^3-L^4-$ независимо представляет собой , и присоединен к азотистому основанию олигонуклеотида.

[0390] В различных вариантах осуществления R^3 независимо представляет собой водород, $-NH_2$, $-OH$, $-SH$, $-C(O)H$, $-C(O)NH_2$, $-NHC(O)H$, $-NHC(O)OH$, $-NHC(O)NH_2$, $-C(O)OH$, $-OC(O)H$, $-N_3$, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил. В различных вариантах осуществления R^3 независимо представляет собой водород. В различных вариантах осуществления R^3 независимо представляет собой $-NH_2$. В различных вариантах осуществления R^3 независимо представляет собой $-OH$. В различных вариантах осуществления R^3 независимо представляет собой $-SH$. В различных вариантах осуществления R^3 независимо представляет собой $-C(O)H$. В различных вариантах осуществления R^3

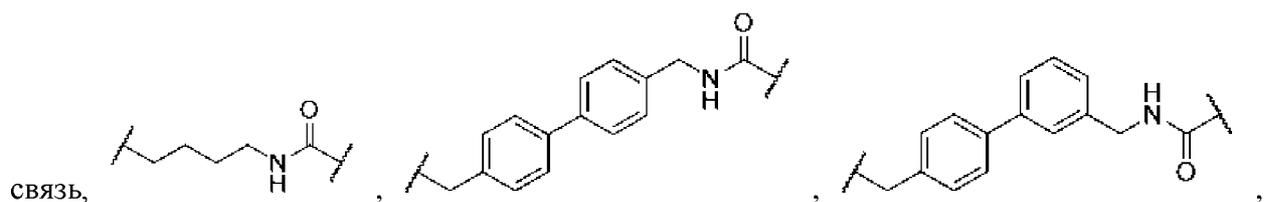
независимо представляет собой незамещенный C₂-C₄ алкинилен. В различных вариантах осуществления L^{6C} независимо представляет собой незамещенный этинилен. В различных вариантах осуществления L^{6C} независимо представляет собой незамещенный арилен (например, C₆-C₁₂, C₆-C₁₀ или фенил). В различных вариантах осуществления L^{6C} независимо представляет собой незамещенный C₆-C₁₂ арилен. В различных вариантах осуществления L^{6C} независимо представляет собой незамещенный C₆-C₁₀ арилен. В различных вариантах осуществления L^{6C} независимо представляет собой незамещенный фенилен. В различных вариантах осуществления L^{6C} независимо представляет собой незамещенный нафтилен. В различных вариантах осуществления L^{6C} независимо представляет собой связь.

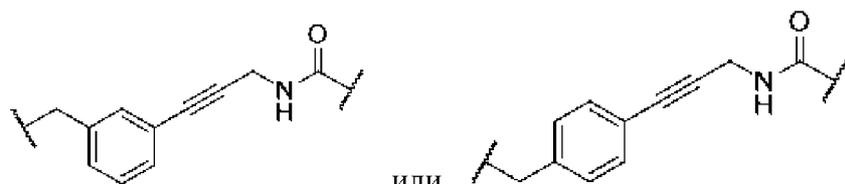
[0399] В различных вариантах осуществления L^{6D} независимо представляет собой связь или незамещенный алкилен (например, C₁-C₂₀, C₁-C₁₂, C₁-C₈, C₁-C₆, C₁-C₄ или C₁-C₂). В различных вариантах осуществления L^{6D} независимо представляет собой незамещенный C₁-C₂₀ алкилен. В различных вариантах осуществления L^{6D} независимо представляет собой незамещенный C₁-C₁₂ алкилен. В различных вариантах осуществления L^{6A} независимо представляет собой незамещенный C₁-C₈ алкилен. В различных вариантах осуществления L^{6D} независимо представляет собой незамещенный C₁-C₆ алкилен. В различных вариантах осуществления L^{6D} независимо представляет собой незамещенный C₁-C₄ алкилен. В различных вариантах осуществления L^{6D} независимо представляет собой незамещенный этилен. В различных вариантах осуществления L^{6D} независимо представляет собой незамещенный метилен. В различных вариантах осуществления L^{6D} независимо представляет собой связь.

[0400] В различных вариантах осуществления L^{6E} независимо представляет собой связь. В различных вариантах осуществления L^{6E} независимо представляет собой -NHC(O)-.

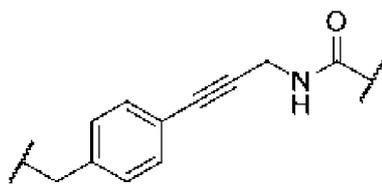
[0401] В различных вариантах осуществления L^{6A} независимо представляет собой связь или незамещенный C₁-C₈ алкилен. В различных вариантах осуществления L^{6B} независимо представляет собой связь, -NHC(O)- или незамещенный фенилен. В различных вариантах осуществления L^{6C} независимо представляет собой связь, незамещенный C₂-C₈ алкинилен или незамещенный фенилен. В различных вариантах осуществления L^{6D} независимо представляет собой связь или незамещенный C₁-C₈ алкилен. В различных вариантах осуществления L^{6E} независимо представляет собой связь или -NHC(O)-.

[0402] В различных вариантах осуществления L⁶ независимо представляет собой



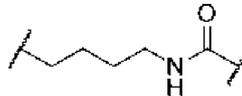


или



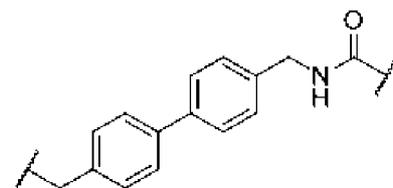
. В различных вариантах осуществления L^6 независимо представляет собой связь. В различных вариантах

осуществления L^6 независимо представляет собой

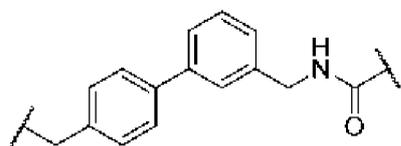


. В различных

вариантах осуществления L^6 независимо представляет собой

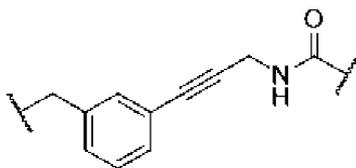


. В различных вариантах осуществления L^6 независимо представляет собой



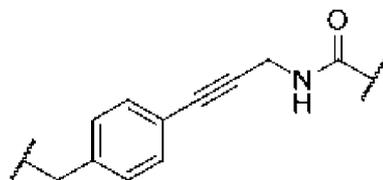
. В различных вариантах осуществления L^6 независимо

представляет собой



. В различных вариантах осуществления L^6

независимо представляет собой



[0403] В различных вариантах осуществления L^5 независимо представляет собой -NHC(O)-. В различных вариантах осуществления L^5 независимо представляет собой -C(O)NH-. В различных вариантах осуществления L^5 независимо представляет собой замещенный или незамещенный алкилен. В различных вариантах осуществления L^5 независимо представляет собой замещенный или незамещенный гетероалкилен.

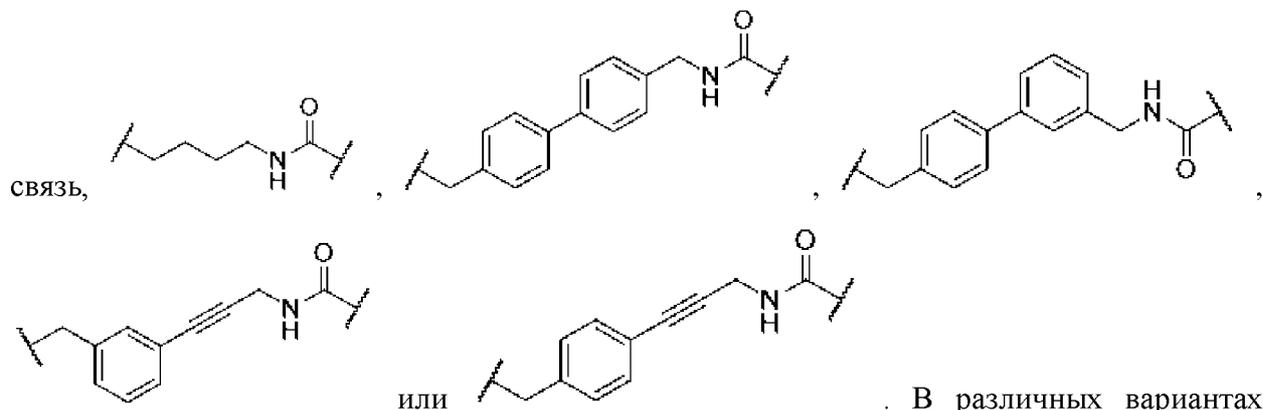
[0404] В различных вариантах осуществления L^5 независимо представляет собой замещенный или незамещенный алкилен (например, C_1-C_{20} , C_1-C_{12} , C_1-C_8 , C_1-C_6 , C_1-C_4 или C_1-C_2). В различных вариантах осуществления L^5 независимо представляет собой замещенный алкилен (например, C_1-C_{20} , C_1-C_{12} , C_1-C_8 , C_1-C_6 , C_1-C_4 или C_1-C_2). В различных вариантах осуществления L^5 независимо представляет собой незамещенный алкилен (например, C_1-C_{20} , C_1-C_{12} , C_1-C_8 , C_1-C_6 , C_1-C_4 или C_1-C_2). В различных вариантах осуществления L^5 независимо представляет собой замещенный или незамещенный C_1-C_{20} алкилен. В различных вариантах осуществления L^5 независимо представляет собой замещенный C_1-C_{20} алкилен. В различных вариантах осуществления L^5 независимо

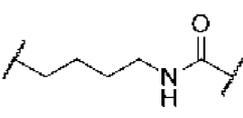
связь или незамещенный алкилен (например, C₁-C₂₀, C₁-C₁₂, C₁-C₈, C₁-C₆, C₁-C₄ или C₁-C₂). В различных вариантах осуществления L^{5D} независимо представляет собой незамещенный C₁-C₂₀ алкилен. В различных вариантах осуществления L^{5D} независимо представляет собой незамещенный C₁-C₁₂ алкилен. В различных вариантах осуществления L^{5A} независимо представляет собой незамещенный C₁-C₈ алкилен. В различных вариантах осуществления L^{5D} независимо представляет собой незамещенный C₁-C₆ алкилен. В различных вариантах осуществления L^{5D} независимо представляет собой незамещенный C₁-C₄ алкилен. В различных вариантах осуществления L^{5D} независимо представляет собой незамещенный этилен. В различных вариантах осуществления L^{5D} независимо представляет собой незамещенный метилен. В различных вариантах осуществления L^{5D} независимо представляет собой связь.

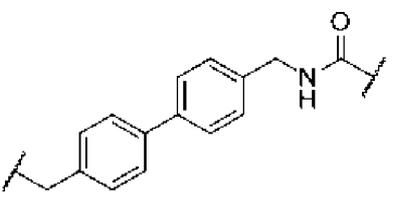
[0411] В различных вариантах осуществления L^{5E} независимо представляет собой связь. В различных вариантах осуществления L^{5E} независимо представляет собой -NHC(O)-.

[0412] В различных вариантах осуществления L^{5A} независимо представляет собой связь или незамещенный C₁-C₈ алкилен. В различных вариантах осуществления L^{5B} независимо представляет собой связь, -NHC(O)- или незамещенный фенилен. В различных вариантах осуществления L^{5C} независимо представляет собой связь, незамещенный C₂-C₈ алкинилен или незамещенный фенилен. В различных вариантах осуществления L^{5D} независимо представляет собой связь или незамещенный C₁-C₈ алкилен. В различных вариантах осуществления L^{5E} независимо представляет собой связь или -NHC(O)-.

[0413] В различных вариантах осуществления L⁵ независимо представляет собой



связь, . В различных вариантах осуществления L⁵ независимо представляет собой

связь, . В различных вариантах осуществления L⁵ независимо представляет собой

представляет собой незамещенный неразветвленный насыщенный C_{13} - C_{19} алкил. В различных вариантах осуществления R^1 представляет собой незамещенный неразветвленный ненасыщенный C_1 - C_{19} алкил. В различных вариантах осуществления R^1 представляет собой незамещенный неразветвленный ненасыщенный C_9 - C_{19} алкил. В различных вариантах осуществления R^1 представляет собой незамещенный неразветвленный ненасыщенный C_{11} - C_{19} алкил. В различных вариантах осуществления R^1 представляет собой незамещенный неразветвленный ненасыщенный C_{13} - C_{19} алкил.

[0426] В различных вариантах осуществления R^2 представляет собой незамещенный C_1 - C_{19} алкил. В различных вариантах осуществления R^2 представляет собой незамещенный C_9 - C_{19} алкил. В различных вариантах осуществления R^2 представляет собой незамещенный C_{11} - C_{19} алкил. В различных вариантах осуществления R^2 представляет собой незамещенный C_{13} - C_{19} алкил. В различных вариантах осуществления R^2 представляет собой незамещенный неразветвленный C_1 - C_{19} алкил. В различных вариантах осуществления R^2 представляет собой незамещенный неразветвленный C_9 - C_{19} алкил. В различных вариантах осуществления R^2 представляет собой незамещенный неразветвленный C_{11} - C_{19} алкил. В различных вариантах осуществления R^2 представляет собой незамещенный неразветвленный C_{13} - C_{19} алкил. В различных вариантах осуществления R^2 представляет собой незамещенный неразветвленный насыщенный C_1 - C_{19} алкил. В различных вариантах осуществления R^2 представляет собой незамещенный неразветвленный насыщенный C_9 - C_{19} алкил. В различных вариантах осуществления R^2 представляет собой незамещенный неразветвленный насыщенный C_{11} - C_{19} алкил. В различных вариантах осуществления R^2 представляет собой незамещенный неразветвленный насыщенный C_{13} - C_{19} алкил. В различных вариантах осуществления R^2 представляет собой незамещенный неразветвленный ненасыщенный C_1 - C_{19} алкил. В различных вариантах осуществления R^2 представляет собой незамещенный неразветвленный ненасыщенный C_9 - C_{19} алкил. В различных вариантах осуществления R^2 представляет собой незамещенный неразветвленный ненасыщенный C_{11} - C_{19} алкил. В различных вариантах осуществления R^2 представляет собой незамещенный неразветвленный ненасыщенный C_{13} - C_{19} алкил.

[0427] L^{1A} независимо представляет собой связь, $-N(R^{20})-$, $-O-$, $-S-$, $-C(O)-$, $-N(R^{20})C(O)-$, $-C(O)N(R^{21})-$, $-N(R^{20})C(O)N(R^{21})-$, $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, $-N(R^{20})C(O)O-$, $-OC(O)N(R^{21})-$, $-OPO_2-O-$, $-O-P(O)(S)-O-$, $-O-P(O)(R^{22})-O-$, $-O-P(S)(R^{22})-O-$, $-O-P(O)(NR^{20}R^{21})-N-$, $-O-P(S)(NR^{20}R^{21})-N-$, $-O-P(O)(NR^{20}R^{21})-O-$, $-O-P(S)(NR^{20}R^{21})-O-$, $-P(O)(NR^{20}R^{21})-N-$, $-P(S)(NR^{20}R^{21})-N-$, $-P(O)(NR^{20}R^{21})-O-$, $-P(S)(NR^{20}R^{21})-O-$, $-S-S-$, замещенный (например, замещенный замещающей группой, ограниченной по размеру замещающей группой или низшей замещающей группой) или незамещенный алкилен (например, C_1 - C_{20} , C_1 - C_{12} , C_1 - C_8 , C_1 - C_6 , C_1 - C_4 или C_1 - C_2), замещенный (например, замещенный замещающей группой, ограниченной по размеру замещающей группой или низшей замещающей группой) или незамещенный гетероалкилен (например, 2-20-членный, 2-12-членный, 2-8-членный, 2-6-членный, 4-6-членный, 2-3-членный или 4-5-

членный), замещенный (например, замещенный замещающей группой, ограниченной по размеру замещающей группой или низшей замещающей группой) или незамещенный циклоалкилен (например, C₃-C₁₀, C₃-C₈, C₃-C₆, C₄-C₆ или C₅-C₆), замещенный (например, замещенный замещающей группой, ограниченной по размеру замещающей группой или низшей замещающей группой) или незамещенный гетероциклоалкилен (например, 3-10-членный, 3-8-членный, 3-6-членный, 4-6-членный, 4-5-членный или 5-6-членный), замещенный (например, замещенный замещающей группой, ограниченной по размеру замещающей группой или низшей замещающей группой) или незамещенный арилен (например, C₆-C₁₂, C₆-C₁₀ или фенил), или замещенный (например, замещенный замещающей группой, ограниченной по размеру замещающей группой или низшей замещающей группой) или незамещенный гетероарилен (например, 5-12-членный, 5-10-членный, 5-9-членный или 5-6-членный). В различных вариантах осуществления L^{1A} независимо представляет собой связь, -N(R²⁰)-, -O-, -S-, -C(O)-, -N(R²⁰)C(O)-, -C(O)N(R²¹)-, -N(R²⁰)C(O)N(R²¹)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -N(R²⁰)C(O)O-, -OC(O)N(R²¹)-, -OPO₂-O-, -O-P(O)(S)-O-, -O-P(O)(R²²)-O-, -O-P(S)(R²²)-O-, -O-P(O)(NR²⁰R²¹)-N-, -O-P(S)(NR²⁰R²¹)-N-, -O-P(O)(NR²⁰R²¹)-O-, -O-P(S)(NR²⁰R²¹)-O-, -P(O)(NR²⁰R²¹)-N-, -P(S)(NR²⁰R²¹)-N-, -P(O)(NR²⁰R²¹)-O-, -P(S)(NR²⁰R²¹)-O-, -S-S-, замещенный (например, замещенный замещающей группой, ограниченной по размеру замещающей группой или низшей замещающей группой) алкилен (например, C₁-C₂₀, C₁-C₁₂, C₁-C₈, C₁-C₆, C₁-C₄ или C₁-C₂), замещенный (например, замещенный замещающей группой, ограниченной по размеру замещающей группой или низшей замещающей группой) гетероалкилен (например, 2-20-членный, 2-12-членный, 2-8-членный, 2-6-членный, 4-6-членный, 2-3-членный или 4-5-членный), замещенный (например, замещенный замещающей группой, ограниченной по размеру замещающей группой или низшей замещающей группой) циклоалкилен (например, C₃-C₁₀, C₃-C₈, C₃-C₆, C₄-C₆ или C₅-C₆), замещенный (например, замещенный замещающей группой, ограниченной по размеру замещающей группой или низшей замещающей группой) гетероциклоалкилен (например, 3-10-членный, 3-8-членный, 3-6-членный, 4-6-членный, 4-5-членный или 5-6-членный), замещенный (например, замещенный замещающей группой, ограниченной по размеру замещающей группой или низшей замещающей группой) арилен (например, C₆-C₁₂, C₆-C₁₀ или фенил) или замещенный (например, замещенный замещающей группой, ограниченной по размеру замещающей группой или низшей замещающей группой) гетероарилен (например, 5-12-членный, 5-10-членный, 5-9-членный или 5-6-членный). В различных вариантах осуществления L^{1A} независимо представляет собой связь, -N(R²⁰)-, -O-, -S-, -C(O)-, -N(R²⁰)C(O)-, -C(O)N(R²¹)-, -N(R²⁰)C(O)N(R²¹)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -N(R²⁰)C(O)O-, -OC(O)N(R²¹)-, -OPO₂-O-, -O-P(O)(S)-O-, -O-P(O)(R²²)-O-, -O-P(S)(R²²)-O-, -O-P(O)(NR²⁰R²¹)-N-, -O-P(S)(NR²⁰R²¹)-N-, -O-P(O)(NR²⁰R²¹)-O-, -O-P(S)(NR²⁰R²¹)-O-, -P(O)(NR²⁰R²¹)-N-, -P(S)(NR²⁰R²¹)-N-, -P(O)(NR²⁰R²¹)-O-, -P(S)(NR²⁰R²¹)-O-, -S-S-, незамещенный гетероалкилен (например, 2-20-членный, 2-12-членный, 2-8-членный, 2-6-членный, 4-6-членный, 2-3-членный или 4-5-членный), незамещенный циклоалкилен

(например, C₃-C₁₀, C₃-C₈, C₃-C₆, C₄-C₆ или C₅-C₆), незамещенный гетероциклоалкилен (например, 3-10-членный, 3-8-членный, 3-6-членный, 4-6-членный, 4-5-членный или 5-6-членный), незамещенный арилен (например, C₆-C₁₂, C₆-C₁₀ или фенил) или незамещенный гетероарилен (например, 5-12-членный, 5-10-членный, 5-9-членный или 5-6-членный). В различных вариантах осуществления когда L^{1A} является замещенным, он замещен замещающей группой. В различных вариантах осуществления когда L^{1A} является замещенным, он замещен ограниченной по размеру замещающей группой. В различных вариантах осуществления когда L^{1A} является замещенным, он замещен низшей замещающей группой.

[0428] L^{1B} независимо представляет собой связь, -N(R²⁰)-, -O-, -S-, -C(O)-, -N(R²⁰)C(O)-, -C(O)N(R²¹)-, -N(R²⁰)C(O)N(R²¹)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -N(R²⁰)C(O)O-, -OC(O)N(R²¹)-, -OPO₂-O-, -O-P(O)(S)-O-, -O-P(O)(R²²)-O-, -O-P(S)(R²²)-O-, -O-P(O)(NR²⁰R²¹)-N-, -O-P(S)(NR²⁰R²¹)-N-, -O-P(O)(NR²⁰R²¹)-O-, -O-P(S)(NR²⁰R²¹)-O-, -P(O)(NR²⁰R²¹)-N-, -P(S)(NR²⁰R²¹)-N-, -P(O)(NR²⁰R²¹)-O-, -P(S)(NR²⁰R²¹)-O-, -S-S-, замещенный (например, замещенный замещающей группой, ограниченной по размеру замещающей группой или низшей замещающей группой) или незамещенный алкилен (например, C₁-C₂₀, C₁-C₁₂, C₁-C₈, C₁-C₆, C₁-C₄ или C₁-C₂), замещенный (например, замещенный замещающей группой, ограниченной по размеру замещающей группой или низшей замещающей группой) или незамещенный гетероалкилен (например, 2-20-членный, 2-12-членный, 2-8-членный, 2-6-членный, 4-6-членный, 2-3-членный или 4-5-членный), замещенный (например, замещенный замещающей группой, ограниченной по размеру замещающей группой или низшей замещающей группой) или незамещенный циклоалкилен (например, C₃-C₁₀, C₃-C₈, C₃-C₆, C₄-C₆ или C₅-C₆), замещенный (например, замещенный замещающей группой, ограниченной по размеру замещающей группой или низшей замещающей группой) или незамещенный гетероциклоалкилен (например, 3-10-членный, 3-8-членный, 3-6-членный, 4-6-членный, 4-5-членный или 5-6-членный), замещенный (например, замещенный замещающей группой, ограниченной по размеру замещающей группой или низшей замещающей группой) или незамещенный арилен (например, C₆-C₁₂, C₆-C₁₀ или фенил), или замещенный (например, замещенный замещающей группой, ограниченной по размеру замещающей группой или низшей замещающей группой) или незамещенный гетероарилен (например, 5-12-членный, 5-10-членный, 5-9-членный или 5-6-членный). В различных вариантах осуществления L^{1B} независимо представляет собой связь, -N(R²⁰)-, -O-, -S-, -C(O)-, -N(R²⁰)C(O)-, -C(O)N(R²¹)-, -N(R²⁰)C(O)N(R²¹)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -N(R²⁰)C(O)O-, -OC(O)N(R²¹)-, -OPO₂-O-, -O-P(O)(S)-O-, -O-P(O)(R²²)-O-, -O-P(S)(R²²)-O-, -O-P(O)(NR²⁰R²¹)-N-, -O-P(S)(NR²⁰R²¹)-N-, -O-P(O)(NR²⁰R²¹)-O-, -O-P(S)(NR²⁰R²¹)-O-, -P(O)(NR²⁰R²¹)-N-, -P(S)(NR²⁰R²¹)-N-, -P(O)(NR²⁰R²¹)-O-, -P(S)(NR²⁰R²¹)-O-, -S-S-, замещенный (например, замещенный замещающей группой, ограниченной по размеру замещающей группой или низшей замещающей группой) алкилен (например, C₁-C₂₀, C₁-C₁₂, C₁-C₈, C₁-C₆, C₁-C₄ или C₁-C₂), замещенный (например, замещенный замещающей группой, ограниченной по размеру

замещающей группой или низшей замещающей группой) гетероалкилен (например, 2-20-членный, 2-12-членный, 2-8-членный, 2-6-членный, 4-6-членный, 2-3-членный или 4-5-членный), замещенный (например, замещенный замещающей группой, ограниченной по размеру замещающей группой или низшей замещающей группой) циклоалкилен (например, C₃-C₁₀, C₃-C₈, C₃-C₆, C₄-C₆ или C₅-C₆), замещенный (например, замещенный замещающей группой, ограниченной по размеру замещающей группой или низшей замещающей группой) гетероциклоалкилен (например, 3-10-членный, 3-8-членный, 3-6-членный, 4-6-членный, 4-5-членный или 5-6-членный), замещенный (например, замещенный замещающей группой, ограниченной по размеру замещающей группой или низшей замещающей группой) арилен (например, C₆-C₁₂, C₆-C₁₀ или фенил) или замещенный (например, замещенный замещающей группой, ограниченной по размеру замещающей группой или низшей замещающей группой) гетероарилен (например, 5-12-членный, 5-10-членный, 5-9-членный или 5-6-членный). В различных вариантах осуществления L^{1B} независимо представляет собой связь, -N(R²⁰)-, -O-, -S-, -C(O)-, -N(R²⁰)C(O)-, -C(O)N(R²¹)-, -N(R²⁰)C(O)N(R²¹)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -N(R²⁰)C(O)O-, -OC(O)N(R²¹)-, -OPO₂-O-, -O-P(O)(S)-O-, -O-P(O)(R²²)-O-, -O-P(S)(R²²)-O-, -O-P(O)(NR²⁰R²¹)-N-, -O-P(S)(NR²⁰R²¹)-N-, -O-P(O)(NR²⁰R²¹)-O-, -O-P(S)(NR²⁰R²¹)-O-, -P(O)(NR²⁰R²¹)-N-, -P(S)(NR²⁰R²¹)-N-, -P(O)(NR²⁰R²¹)-O-, -P(S)(NR²⁰R²¹)-O-, -S-S-, незамещенный алкилен (например, C₁-C₂₀, C₁-C₁₂, C₁-C₈, C₁-C₆, C₁-C₄ или C₁-C₂), незамещенный гетероалкилен (например, 2-20-членный, 2-12-членный, 2-8-членный, 2-6-членный, 4-6-членный, 2-3-членный или 4-5-членный), незамещенный циклоалкилен (например, C₃-C₁₀, C₃-C₈, C₃-C₆, C₄-C₆ или C₅-C₆), незамещенный гетероциклоалкилен (например, 3-10-членный, 3-8-членный, 3-6-членный, 4-6-членный, 4-5-членный или 5-6-членный), незамещенный арилен (например, C₆-C₁₂, C₆-C₁₀ или фенил) или незамещенный гетероарилен (например, 5-12-членный, 5-10-членный, 5-9-членный или 5-6-членный). В различных вариантах осуществления когда L^{1B} является замещенным, он замещен замещающей группой. В различных вариантах осуществления когда L^{1B} является замещенным, он замещен ограниченной по размеру замещающей группой. В различных вариантах осуществления когда L^{1B} является замещенным, он замещен низшей замещающей группой.

[0429] L^{1C} независимо представляет собой связь, -N(R²⁰)-, -O-, -S-, -C(O)-, -N(R²⁰)C(O)-, -C(O)N(R²¹)-, -N(R²⁰)C(O)N(R²¹)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -N(R²⁰)C(O)O-, -OC(O)N(R²¹)-, -OPO₂-O-, -O-P(O)(S)-O-, -O-P(O)(R²²)-O-, -O-P(S)(R²²)-O-, -O-P(O)(NR²⁰R²¹)-N-, -O-P(S)(NR²⁰R²¹)-N-, -O-P(O)(NR²⁰R²¹)-O-, -O-P(S)(NR²⁰R²¹)-O-, -P(O)(NR²⁰R²¹)-N-, -P(S)(NR²⁰R²¹)-N-, -P(O)(NR²⁰R²¹)-O-, -P(S)(NR²⁰R²¹)-O-, -S-S-, замещенный (например, замещенный замещающей группой, ограниченной по размеру замещающей группой или низшей замещающей группой) или незамещенный алкилен (например, C₁-C₂₀, C₁-C₁₂, C₁-C₈, C₁-C₆, C₁-C₄ или C₁-C₂), замещенный (например, замещенный замещающей группой, ограниченной по размеру замещающей группой или низшей замещающей группой) или незамещенный гетероалкилен (например, 2-20-

членный, 2-12-членный, 2-8-членный, 2-6-членный, 4-6-членный, 2-3-членный или 4-5-членный), замещенный (например, замещенный замещающей группой, ограниченной по размеру замещающей группой или низшей замещающей группой) или незамещенный циклоалкилен (например, C₃-C₁₀, C₃-C₈, C₃-C₆, C₄-C₆ или C₅-C₆), замещенный (например, замещенный замещающей группой, ограниченной по размеру замещающей группой или низшей замещающей группой) или незамещенный гетероциклоалкилен (например, 3-10-членный, 3-8-членный, 3-6-членный, 4-6-членный, 4-5-членный или 5-6-членный), замещенный (например, замещенный замещающей группой, ограниченной по размеру замещающей группой или низшей замещающей группой) или незамещенный арилен (например, C₆-C₁₂, C₆-C₁₀ или фенил), или замещенный (например, замещенный замещающей группой, ограниченной по размеру замещающей группой или низшей замещающей группой) или незамещенный гетероарилен (например, 5-12-членный, 5-10-членный, 5-9-членный или 5-6-членный). В различных вариантах осуществления L^{1C} независимо представляет собой связь, -N(R²⁰)-, -O-, -S-, -C(O)-, -N(R²⁰)C(O)-, -C(O)N(R²¹)-, -N(R²⁰)C(O)N(R²¹)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -N(R²⁰)C(O)O-, -OC(O)N(R²¹)-, -OPO₂-O-, -O-P(O)(S)-O-, -O-P(O)(R²²)-O-, -O-P(S)(R²²)-O-, -O-P(O)(NR²⁰R²¹)-N-, -O-P(S)(NR²⁰R²¹)-N-, -O-P(O)(NR²⁰R²¹)-O-, -O-P(S)(NR²⁰R²¹)-O-, -P(O)(NR²⁰R²¹)-N-, -P(S)(NR²⁰R²¹)-N-, -P(O)(NR²⁰R²¹)-O-, -P(S)(NR²⁰R²¹)-O-, -S-S-, замещенный (например, замещенный замещающей группой, ограниченной по размеру замещающей группой или низшей замещающей группой) алкилен (например, C₁-C₂₀, C₁-C₁₂, C₁-C₈, C₁-C₆, C₁-C₄ или C₁-C₂), замещенный (например, замещенный замещающей группой, ограниченной по размеру замещающей группой или низшей замещающей группой) гетероалкилен (например, 2-20-членный, 2-12-членный, 2-8-членный, 2-6-членный, 4-6-членный, 2-3-членный или 4-5-членный), замещенный (например, замещенный замещающей группой, ограниченной по размеру замещающей группой или низшей замещающей группой) циклоалкилен (например, C₃-C₁₀, C₃-C₈, C₃-C₆, C₄-C₆ или C₅-C₆), замещенный (например, замещенный замещающей группой, ограниченной по размеру замещающей группой или низшей замещающей группой) гетероциклоалкилен (например, 3-10-членный, 3-8-членный, 3-6-членный, 4-6-членный, 4-5-членный или 5-6-членный), замещенный (например, замещенный замещающей группой, ограниченной по размеру замещающей группой или низшей замещающей группой) арилен (например, C₆-C₁₂, C₆-C₁₀ или фенил) или замещенный (например, замещенный замещающей группой, ограниченной по размеру замещающей группой или низшей замещающей группой) гетероарилен (например, 5-12-членный, 5-10-членный, 5-9-членный или 5-6-членный). В различных вариантах осуществления L^{1C} независимо представляет собой связь, -N(R²⁰)-, -O-, -S-, -C(O)-, -N(R²⁰)C(O)-, -C(O)N(R²¹)-, -N(R²⁰)C(O)N(R²¹)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -N(R²⁰)C(O)O-, -OC(O)N(R²¹)-, -OPO₂-O-, -O-P(O)(S)-O-, -O-P(O)(R²²)-O-, -O-P(S)(R²²)-O-, -O-P(O)(NR²⁰R²¹)-N-, -O-P(S)(NR²⁰R²¹)-N-, -O-P(O)(NR²⁰R²¹)-O-, -O-P(S)(NR²⁰R²¹)-O-, -P(O)(NR²⁰R²¹)-N-, -P(S)(NR²⁰R²¹)-N-, -P(O)(NR²⁰R²¹)-O-, -P(S)(NR²⁰R²¹)-O-, -S-S-, незамещенный алкилен (например, C₁-C₂₀, C₁-C₁₂, C₁-C₈, C₁-C₆, C₁-C₄ или C₁-C₂),

незамещенный гетероалкилен (например, 2-20-членный, 2-12-членный, 2-8-членный, 2-6-членный, 4-6-членный, 2-3-членный или 4-5-членный), незамещенный циклоалкилен (например, C₃-C₁₀, C₃-C₈, C₃-C₆, C₄-C₆ или C₅-C₆), незамещенный гетероциклоалкилен (например, 3-10-членный, 3-8-членный, 3-6-членный, 4-6-членный, 4-5-членный или 5-6-членный), незамещенный арилен (например, C₆-C₁₂, C₆-C₁₀ или фенил) или незамещенный гетероарилен (например, 5-12-членный, 5-10-членный, 5-9-членный или 5-6-членный). В различных вариантах осуществления когда L^{1C} является замещенным, он замещен замещающей группой. В различных вариантах осуществления когда L^{1C} является замещенным, он замещен ограниченной по размеру замещающей группой. В различных вариантах осуществления когда L^{1C} является замещенным, он замещен низшей замещающей группой.

[0430] R^{1C} независимо представляет собой замещенный (например, замещенный замещающей группой, ограниченной по размеру замещающей группой или низшей замещающей группой) или незамещенный алкил (например, C₁-C₂₀, C₁-C₁₂, C₁-C₈, C₁-C₆, C₁-C₄ или C₁-C₂), замещенный (например, замещенный замещающей группой, ограниченной по размеру замещающей группой или низшей замещающей группой) или незамещенный гетероалкил (например, 2-20-членный, 2-12-членный, 2-8-членный, 2-6-членный, 4-6-членный, 2-3-членный или 4-5-членный), замещенный (например, замещенный замещающей группой, ограниченной по размеру замещающей группой или низшей замещающей группой) или незамещенный циклоалкил (например, C₃-C₁₀, C₃-C₈, C₃-C₆, C₄-C₆ или C₅-C₆), замещенный (например, замещенный замещающей группой, ограниченной по размеру замещающей группой или низшей замещающей группой) или незамещенный гетероциклоалкил (например, 3-10-членный, 3-8-членный, 3-6-членный, 4-6-членный, 4-5-членный или 5-6-членный), замещенный (например, замещенный замещающей группой, ограниченной по размеру замещающей группой или низшей замещающей группой) или незамещенный арил (например, C₆-C₁₂, C₆-C₁₀ или фенил), или замещенный (например, замещенный замещающей группой, ограниченной по размеру замещающей группой или низшей замещающей группой) или незамещенный гетероарил (например, 5-12-членный, 5-10-членный, 5-9-членный или 5-6-членный). В различных вариантах осуществления R^{1C} независимо представляет собой замещенный (например, замещенный замещающей группой, ограниченной по размеру замещающей группой или низшей замещающей группой) алкил (например, C₁-C₂₀, C₁-C₁₂, C₁-C₈, C₁-C₆, C₁-C₄ или C₁-C₂), замещенный (например, замещенный замещающей группой, ограниченной по размеру замещающей группой или низшей замещающей группой) гетероалкил (например, 2-20-членный, 2-12-членный, 2-8-членный, 2-6-членный, 4-6-членный, 2-3-членный или 4-5-членный), замещенный (например, замещенный замещающей группой, ограниченной по размеру замещающей группой или низшей замещающей группой) циклоалкил (например, C₃-C₁₀, C₃-C₈, C₃-C₆, C₄-C₆ или C₅-C₆), замещенный (например, замещенный замещающей группой, ограниченной по размеру замещающей группой или низшей замещающей группой) гетероциклоалкил (например, 3-10-членный, 3-8-членный, 3-6-членный, 4-6-

членный, 4-5-членный или 5-6-членный), замещенный (например, замещенный замещающей группой, ограниченной по размеру замещающей группой или низшей замещающей группой) арил (например, C₆-C₁₂, C₆-C₁₀ или фенил), или замещенный (например, замещенный замещающей группой, ограниченной по размеру замещающей группой или низшей замещающей группой) гетероарил (например, 5-12-членный, 5-10-членный, 5-9-членный или 5-6-членный). В различных вариантах осуществления R^{1C} независимо представляет собой незамещенный алкил (например, C₁-C₂₀, C₁-C₁₂, C₁-C₈, C₁-C₆, C₁-C₄ или C₁-C₂), незамещенный гетероалкил (например, 2-20-членный, 2-12-членный, 2-8-членный, 2-6-членный, 4-6-членный, 2-3-членный или 4-5-членный), незамещенный циклоалкил (например, C₃-C₁₀, C₃-C₈, C₃-C₆, C₄-C₆ или C₅-C₆), незамещенный гетероциклоалкил (например, 3-10-членный, 3-8-членный, 3-6-членный, 4-6-членный, 4-5-членный или 5-6-членный), незамещенный арил (например, C₆-C₁₂, C₆-C₁₀ или фенил) или незамещенный гетероарил (например, 5-12-членный, 5-10-членный, 5-9-членный или 5-6-членный). В различных вариантах осуществления когда R^{1C} является замещенным, он замещен замещающей группой. В различных вариантах осуществления когда R^{1C} является замещенным, он замещен ограниченной по размеру замещающей группой. В различных вариантах осуществления когда R^{1C} является замещенным, он замещен низшей замещающей группой. В различных вариантах осуществления R^{1C} замещен оксо (=O).

[0431] L^{1D} независимо представляет собой связь, -N(R²⁰)-, -O-, -S-, -C(O)-, -N(R²⁰)C(O)-, -C(O)N(R²¹)-, -N(R²⁰)C(O)N(R²¹)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -N(R²⁰)C(O)O-, -OC(O)N(R²¹)-, -OPO₂-O-, -O-P(O)(S)-O-, -O-P(O)(R²²)-O-, -O-P(S)(R²²)-O-, -O-P(O)(NR²⁰R²¹)-N-, -O-P(S)(NR²⁰R²¹)-N-, -O-P(O)(NR²⁰R²¹)-O-, -O-P(S)(NR²⁰R²¹)-O-, -P(O)(NR²⁰R²¹)-N-, -P(S)(NR²⁰R²¹)-N-, -P(O)(NR²⁰R²¹)-O-, -P(S)(NR²⁰R²¹)-O-, -S-S-, замещенный (например, замещенный замещающей группой, ограниченной по размеру замещающей группой или низшей замещающей группой) или незамещенный алкилен (например, C₁-C₂₀, C₁-C₁₂, C₁-C₈, C₁-C₆, C₁-C₄ или C₁-C₂), замещенный (например, замещенный замещающей группой, ограниченной по размеру замещающей группой или низшей замещающей группой) или незамещенный гетероалкилен (например, 2-20-членный, 2-12-членный, 2-8-членный, 2-6-членный, 4-6-членный, 2-3-членный или 4-5-членный), замещенный (например, замещенный замещающей группой, ограниченной по размеру замещающей группой или низшей замещающей группой) или незамещенный циклоалкилен (например, C₃-C₁₀, C₃-C₈, C₃-C₆, C₄-C₆ или C₅-C₆), замещенный (например, замещенный замещающей группой, ограниченной по размеру замещающей группой или низшей замещающей группой) или незамещенный гетероциклоалкилен (например, 3-10-членный, 3-8-членный, 3-6-членный, 4-6-членный, 4-5-членный или 5-6-членный), замещенный (например, замещенный замещающей группой, ограниченной по размеру замещающей группой или низшей замещающей группой) или незамещенный арилен (например, C₆-C₁₂, C₆-C₁₀ или фенил), или замещенный (например, замещенный замещающей группой, ограниченной по размеру замещающей группой или низшей замещающей группой) или незамещенный гетероарилен (например, 5-12-членный, 5-10-

членный, 5-9-членный или 5-6-членный). В различных вариантах осуществления L^{1D} независимо представляет собой связь, $-N(R^{20})-$, $-O-$, $-S-$, $-C(O)-$, $-N(R^{20})C(O)-$, $-C(O)N(R^{21})-$, $-N(R^{20})C(O)N(R^{21})-$, $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, $-N(R^{20})C(O)O-$, $-OC(O)N(R^{21})-$, $-OPO_2-O-$, $-O-P(O)(S)-O-$, $-O-P(O)(R^{22})-O-$, $-O-P(S)(R^{22})-O-$, $-O-P(O)(NR^{20}R^{21})-N-$, $-O-P(S)(NR^{20}R^{21})-N-$, $-O-P(O)(NR^{20}R^{21})-O-$, $-O-P(S)(NR^{20}R^{21})-O-$, $-P(O)(NR^{20}R^{21})-N-$, $-P(S)(NR^{20}R^{21})-N-$, $-P(O)(NR^{20}R^{21})-O-$, $-P(S)(NR^{20}R^{21})-O-$, $-S-S-$, замещенный (например, замещенный замещающей группой, ограниченной по размеру замещающей группой или низшей замещающей группой) алкилен (например, C_1-C_{20} , C_1-C_{12} , C_1-C_8 , C_1-C_6 , C_1-C_4 или C_1-C_2), замещенный (например, замещенный замещающей группой, ограниченной по размеру замещающей группой или низшей замещающей группой) гетероалкилен (например, 2-20-членный, 2-12-членный, 2-8-членный, 2-6-членный, 4-6-членный, 2-3-членный или 4-5-членный), замещенный (например, замещенный замещающей группой, ограниченной по размеру замещающей группой или низшей замещающей группой) циклоалкилен (например, C_3-C_{10} , C_3-C_8 , C_3-C_6 , C_4-C_6 или C_5-C_6), замещенный (например, замещенный замещающей группой, ограниченной по размеру замещающей группой или низшей замещающей группой) гетероциклоалкилен (например, 3-10-членный, 3-8-членный, 3-6-членный, 4-6-членный, 4-5-членный или 5-6-членный), замещенный (например, замещенный замещающей группой, ограниченной по размеру замещающей группой или низшей замещающей группой) арилен (например, C_6-C_{12} , C_6-C_{10} или фенил) или замещенный (например, замещенный замещающей группой, ограниченной по размеру замещающей группой или низшей замещающей группой) гетероарилен (например, 5-12-членный, 5-10-членный, 5-9-членный или 5-6-членный). В различных вариантах осуществления L^{1D} независимо представляет собой связь, $-N(R^{20})-$, $-O-$, $-S-$, $-C(O)-$, $-N(R^{20})C(O)-$, $-C(O)N(R^{21})-$, $-N(R^{20})C(O)N(R^{21})-$, $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, $-N(R^{20})C(O)O-$, $-OC(O)N(R^{21})-$, $-OPO_2-O-$, $-O-P(O)(S)-O-$, $-O-P(O)(R^{22})-O-$, $-O-P(S)(R^{22})-O-$, $-O-P(O)(NR^{20}R^{21})-N-$, $-O-P(S)(NR^{20}R^{21})-N-$, $-O-P(O)(NR^{20}R^{21})-O-$, $-O-P(S)(NR^{20}R^{21})-O-$, $-P(O)(NR^{20}R^{21})-N-$, $-P(S)(NR^{20}R^{21})-N-$, $-P(O)(NR^{20}R^{21})-O-$, $-P(S)(NR^{20}R^{21})-O-$, $-S-S-$, незамещенный алкилен (например, C_1-C_{20} , C_1-C_{12} , C_1-C_8 , C_1-C_6 , C_1-C_4 или C_1-C_2), незамещенный гетероалкилен (например, 2-20-членный, 2-12-членный, 2-8-членный, 2-6-членный, 4-6-членный, 2-3-членный или 4-5-членный), незамещенный циклоалкилен (например, C_3-C_{10} , C_3-C_8 , C_3-C_6 , C_4-C_6 или C_5-C_6), незамещенный гетероциклоалкилен (например, 3-10-членный, 3-8-членный, 3-6-членный, 4-6-членный, 4-5-членный или 5-6-членный), незамещенный арилен (например, C_6-C_{12} , C_6-C_{10} или фенил) или незамещенный гетероарилен (например, 5-12-членный, 5-10-членный, 5-9-членный или 5-6-членный). В различных вариантах осуществления когда L^{1D} является замещенным, он замещен замещающей группой. В различных вариантах осуществления когда L^{1D} является замещенным, он замещен ограниченной по размеру замещающей группой. В различных вариантах осуществления когда L^{1D} является замещенным, он замещен низшей замещающей группой.

[0432] R^{1D} независимо представляет собой замещенный (например, замещенный

незамещенный гетероарил (например, 5-12-членный, 5-10-членный, 5-9-членный или 5-6-членный). В различных вариантах осуществления когда R^{1D} является замещенным, он замещен замещающей группой. В различных вариантах осуществления когда R^{1D} является замещенным, он замещен ограниченной по размеру замещающей группой. В различных вариантах осуществления когда R^{1D} является замещенным, он замещен низшей замещающей группой.

[0433] L^{1E} независимо представляет собой связь, $-N(R^{20})-$, $-O-$, $-S-$, $-C(O)-$, $-N(R^{20})C(O)-$, $-C(O)N(R^{21})-$, $-N(R^{20})C(O)N(R^{21})-$, $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, $-N(R^{20})C(O)O-$, $-OC(O)N(R^{21})-$, $-OPO_2-O-$, $-O-P(O)(S)-O-$, $-O-P(O)(R^{22})-O-$, $-O-P(S)(R^{22})-O-$, $-O-P(O)(NR^{20}R^{21})-N-$, $-O-P(S)(NR^{20}R^{21})-N-$, $-O-P(O)(NR^{20}R^{21})-O-$, $-O-P(S)(NR^{20}R^{21})-O-$, $-P(O)(NR^{20}R^{21})-N-$, $-P(S)(NR^{20}R^{21})-N-$, $-P(O)(NR^{20}R^{21})-O-$, $-P(S)(NR^{20}R^{21})-O-$, $-S-S-$, замещенный (например, замещенный замещающей группой, ограниченной по размеру замещающей группой или низшей замещающей группой) или незамещенный алкилен (например, C_1-C_{20} , C_1-C_{12} , C_1-C_8 , C_1-C_6 , C_1-C_4 или C_1-C_2), замещенный (например, замещенный замещающей группой, ограниченной по размеру замещающей группой или низшей замещающей группой) или незамещенный гетероалкилен (например, 2-20-членный, 2-12-членный, 2-8-членный, 2-6-членный, 4-6-членный, 2-3-членный или 4-5-членный), замещенный (например, замещенный замещающей группой, ограниченной по размеру замещающей группой или низшей замещающей группой) или незамещенный циклоалкилен (например, C_3-C_{10} , C_3-C_8 , C_3-C_6 , C_4-C_6 или C_5-C_6), замещенный (например, замещенный замещающей группой, ограниченной по размеру замещающей группой или низшей замещающей группой) или незамещенный гетероциклоалкилен (например, 3-10-членный, 3-8-членный, 3-6-членный, 4-6-членный, 4-5-членный или 5-6-членный), замещенный (например, замещенный замещающей группой, ограниченной по размеру замещающей группой или низшей замещающей группой) или незамещенный арилен (например, C_6-C_{12} , C_6-C_{10} или фенил), или замещенный (например, замещенный замещающей группой, ограниченной по размеру замещающей группой или низшей замещающей группой) или незамещенный гетероарил (например, 5-12-членный, 5-10-членный, 5-9-членный или 5-6-членный). В различных вариантах осуществления L^{1E} независимо представляет собой связь, $-N(R^{20})-$, $-O-$, $-S-$, $-C(O)-$, $-N(R^{20})C(O)-$, $-C(O)N(R^{21})-$, $-N(R^{20})C(O)N(R^{21})-$, $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, $-N(R^{20})C(O)O-$, $-OC(O)N(R^{21})-$, $-OPO_2-O-$, $-O-P(O)(S)-O-$, $-O-P(O)(R^{22})-O-$, $-O-P(S)(R^{22})-O-$, $-O-P(O)(NR^{20}R^{21})-N-$, $-O-P(S)(NR^{20}R^{21})-N-$, $-O-P(O)(NR^{20}R^{21})-O-$, $-O-P(S)(NR^{20}R^{21})-O-$, $-P(O)(NR^{20}R^{21})-N-$, $-P(S)(NR^{20}R^{21})-N-$, $-P(O)(NR^{20}R^{21})-O-$, $-P(S)(NR^{20}R^{21})-O-$, $-S-S-$, замещенный (например, замещенный замещающей группой, ограниченной по размеру замещающей группой или низшей замещающей группой) алкилен (например, C_1-C_{20} , C_1-C_{12} , C_1-C_8 , C_1-C_6 , C_1-C_4 или C_1-C_2), замещенный (например, замещенный замещающей группой, ограниченной по размеру замещающей группой или низшей замещающей группой) гетероалкилен (например, 2-20-членный, 2-12-членный, 2-8-членный, 2-6-членный, 4-6-членный, 2-3-членный или 4-5-членный), замещенный (например, замещенный замещающей группой, ограниченной по

размеру замещающей группой или низшей замещающей группой) циклоалкилен (например, C_3-C_{10} , C_3-C_8 , C_3-C_6 , C_4-C_6 или C_5-C_6), замещенный (например, замещенный замещающей группой, ограниченной по размеру замещающей группой или низшей замещающей группой) гетероциклоалкилен (например, 3-10-членный, 3-8-членный, 3-6-членный, 4-6-членный, 4-5-членный или 5-6-членный), замещенный (например, замещенный замещающей группой, ограниченной по размеру замещающей группой или низшей замещающей группой) арилен (например, C_6-C_{12} , C_6-C_{10} или фенил) или замещенный (например, замещенный замещающей группой, ограниченной по размеру замещающей группой или низшей замещающей группой) гетероарилен (например, 5-12-членный, 5-10-членный, 5-9-членный или 5-6-членный). В различных вариантах осуществления L^{IE} независимо представляет собой связь, $-N(R^{20})-$, $-O-$, $-S-$, $-C(O)-$, $-N(R^{20})C(O)-$, $-C(O)N(R^{21})-$, $-N(R^{20})C(O)N(R^{21})-$, $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, $-N(R^{20})C(O)O-$, $-OC(O)N(R^{21})-$, $-OPO_2-O-$, $-O-P(O)(S)-O-$, $-O-P(O)(R^{22})-O-$, $-O-P(S)(R^{22})-O-$, $-O-P(O)(NR^{20}R^{21})-N-$, $-O-P(S)(NR^{20}R^{21})-N-$, $-O-P(O)(NR^{20}R^{21})-O-$, $-O-P(S)(NR^{20}R^{21})-O-$, $-P(O)(NR^{20}R^{21})-N-$, $-P(S)(NR^{20}R^{21})-N-$, $-P(O)(NR^{20}R^{21})-O-$, $-P(S)(NR^{20}R^{21})-O-$, $-S-S-$, незамещенный гетероалкилен (например, 2-20-членный, 2-12-членный, 2-8-членный, 2-6-членный, 4-6-членный, 2-3-членный или 4-5-членный), незамещенный циклоалкилен (например, C_3-C_{10} , C_3-C_8 , C_3-C_6 , C_4-C_6 или C_5-C_6), незамещенный гетероциклоалкилен (например, 3-10-членный, 3-8-членный, 3-6-членный, 4-6-членный, 4-5-членный или 5-6-членный), незамещенный арилен (например, C_6-C_{12} , C_6-C_{10} или фенил) или незамещенный гетероарилен (например, 5-12-членный, 5-10-членный, 5-9-членный или 5-6-членный). В различных вариантах осуществления когда L^{IE} является замещенным, он замещен замещающей группой. В различных вариантах осуществления когда L^{IE} является замещенным, он замещен ограниченной по размеру замещающей группой. В различных вариантах осуществления когда L^{IE} является замещенным, он замещен низшей замещающей группой.

[0434] R^{IE} независимо представляет собой замещенный (например, замещенный замещающей группой, ограниченной по размеру замещающей группой или низшей замещающей группой) или незамещенный алкил (например, C_1-C_{20} , C_1-C_{12} , C_1-C_8 , C_1-C_6 , C_1-C_4 или C_1-C_2), замещенный (например, замещенный замещающей группой, ограниченной по размеру замещающей группой или низшей замещающей группой) или незамещенный гетероалкил (например, 2-20-членный, 2-12-членный, 2-8-членный, 2-6-членный, 4-6-членный, 2-3-членный или 4-5-членный), замещенный (например, замещенный замещающей группой, ограниченной по размеру замещающей группой или низшей замещающей группой) или незамещенный циклоалкил (например, C_3-C_{10} , C_3-C_8 , C_3-C_6 , C_4-C_6 или C_5-C_6), замещенный (например, замещенный замещающей группой, ограниченной по размеру замещающей группой или низшей замещающей группой) или незамещенный гетероциклоалкил (например, 3-10-членный, 3-8-членный, 3-6-членный, 4-6-членный, 4-5-членный или 5-6-членный), замещенный (например, замещенный замещающей группой, ограниченной по размеру замещающей группой или низшей

замещающей группой) или незамещенный арил (например, C_6-C_{12} , C_6-C_{10} или фенил), или замещенный (например, замещенный замещающей группой, ограниченной по размеру замещающей группой или низшей замещающей группой) или незамещенный гетероарил (например, 5-12-членный, 5-10-членный, 5-9-членный или 5-6-членный). В различных вариантах осуществления R^{IE} независимо представляет собой замещенный (например, замещенный замещающей группой, ограниченной по размеру замещающей группой или низшей замещающей группой) алкил (например, C_1-C_{20} , C_1-C_{12} , C_1-C_8 , C_1-C_6 , C_1-C_4 или C_1-C_2), замещенный (например, замещенный замещающей группой, ограниченной по размеру замещающей группой или низшей замещающей группой) гетероалкил (например, 2-20-членный, 2-12-членный, 2-8-членный, 2-6-членный, 4-6-членный, 2-3-членный или 4-5-членный), замещенный (например, замещенный замещающей группой, ограниченной по размеру замещающей группой или низшей замещающей группой) циклоалкил (например, C_3-C_{10} , C_3-C_8 , C_3-C_6 , C_4-C_6 или C_5-C_6), замещенный (например, замещенный замещающей группой, ограниченной по размеру замещающей группой или низшей замещающей группой) гетероциклоалкил (например, 3-10-членный, 3-8-членный, 3-6-членный, 4-6-членный, 4-5-членный или 5-6-членный), замещенный (например, замещенный замещающей группой, ограниченной по размеру замещающей группой или низшей замещающей группой) арил (например, C_6-C_{12} , C_6-C_{10} или фенил), или замещенный (например, замещенный замещающей группой, ограниченной по размеру замещающей группой или низшей замещающей группой) гетероарил (например, 5-12-членный, 5-10-членный, 5-9-членный или 5-6-членный). В различных вариантах осуществления R^{IE} независимо представляет собой незамещенный алкил (например, C_1-C_{20} , C_1-C_{12} , C_1-C_8 , C_1-C_6 , C_1-C_4 или C_1-C_2), незамещенный гетероалкил (например, 2-20-членный, 2-12-членный, 2-8-членный, 2-6-членный, 4-6-членный, 2-3-членный или 4-5-членный), незамещенный циклоалкил (например, C_3-C_{10} , C_3-C_8 , C_3-C_6 , C_4-C_6 или C_5-C_6), незамещенный гетероциклоалкил (например, 3-10-членный, 3-8-членный, 3-6-членный, 4-6-членный, 4-5-членный или 5-6-членный), незамещенный арил (например, C_6-C_{12} , C_6-C_{10} или фенил) или незамещенный гетероарил (например, 5-12-членный, 5-10-членный, 5-9-членный или 5-6-членный). В различных вариантах осуществления когда R^{IE} является замещенным, он замещен замещающей группой. В различных вариантах осуществления когда R^{IE} является замещенным, он замещен ограниченной по размеру замещающей группой. В различных вариантах осуществления когда R^{IE} является замещенным, он замещен низшей замещающей группой.

[0435] R^{20} независимо представляет собой водород или незамещенный алкил (например, C_1-C_{20} , C_1-C_{12} , C_1-C_8 , C_1-C_6 , C_1-C_4 или C_1-C_2). В различных вариантах осуществления R^{20} независимо представляет собой водород. В различных вариантах осуществления R^{20} независимо представляет собой незамещенный C_1-C_{20} алкил. В различных вариантах осуществления R^{20} независимо представляет собой водород или незамещенный C_1-C_{12} алкил. В различных вариантах осуществления R^{20} независимо представляет собой водород или незамещенный C_1-C_{10} алкил. В различных вариантах

низшей замещающей группой) или незамещенный гетероалкилен (например, 2-20-членный, 2-12-членный, 2-8-членный, 2-6-членный, 4-6-членный, 2-3-членный или 4-5-членный), замещенный (например, замещенный замещающей группой, ограниченной по размеру замещающей группой или низшей замещающей группой) или незамещенный циклоалкилен (например, C₃-C₁₀, C₃-C₈, C₃-C₆, C₄-C₆ или C₅-C₆), замещенный (например, замещенный замещающей группой, ограниченной по размеру замещающей группой или низшей замещающей группой) или незамещенный гетероциклоалкилен (например, 3-10-членный, 3-8-членный, 3-6-членный, 4-6-членный, 4-5-членный или 5-6-членный), замещенный (например, замещенный замещающей группой, ограниченной по размеру замещающей группой или низшей замещающей группой) или незамещенный арилен (например, C₆-C₁₂, C₆-C₁₀ или фенил), или замещенный (например, замещенный замещающей группой, ограниченной по размеру замещающей группой или низшей замещающей группой) или незамещенный гетероарилен (например, 5-12-членный, 5-10-членный, 5-9-членный или 5-6-членный). В различных вариантах осуществления L³ независимо представляет собой связь, связь, -N(R²³)-, -O-, -S-, -C(O)-, -N(R²³)C(O)-, -C(O)N(R²⁴)-, -N(R²³)C(O)N(R²⁴)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -N(R²³)C(O)O-, -OC(O)N(R²⁴)-, -OPO₂-O-, -O-P(O)(S)-O-, -O-P(O)(R²⁵)-O-, -O-P(S)(R²⁵)-O-, -O-P(O)(NR²³R²⁴)-N-, -O-P(S)(NR²³R²⁴)-N-, -O-P(O)(NR²³R²⁴)-O-, -O-P(S)(NR²³R²⁴)-O-, -P(O)(NR²³R²⁴)-N-, -P(S)(NR²³R²⁴)-N-, -P(O)(NR²³R²⁴)-O-, -P(S)(NR²³R²⁴)-O-, -S-S-, замещенный (например, замещенный замещающей группой, ограниченной по размеру замещающей группой или низшей замещающей группой) алкилен (например, C₁-C₂₀, C₁-C₁₂, C₁-C₈, C₁-C₆, C₁-C₄ или C₁-C₂), замещенный (например, замещенный замещающей группой, ограниченной по размеру замещающей группой или низшей замещающей группой) гетероалкилен (например, 2-20-членный, 2-12-членный, 2-8-членный, 2-6-членный, 4-6-членный, 2-3-членный или 4-5-членный), замещенный (например, замещенный замещающей группой, ограниченной по размеру замещающей группой или низшей замещающей группой) циклоалкилен (например, C₃-C₁₀, C₃-C₈, C₃-C₆, C₄-C₆ или C₅-C₆), замещенный (например, замещенный замещающей группой, ограниченной по размеру замещающей группой или низшей замещающей группой) гетероциклоалкилен (например, 3-10-членный, 3-8-членный, 3-6-членный, 4-6-членный, 4-5-членный или 5-6-членный), замещенный (например, замещенный замещающей группой, ограниченной по размеру замещающей группой или низшей замещающей группой) арилен (например, C₆-C₁₂, C₆-C₁₀ или фенил) или замещенный (например, замещенный замещающей группой, ограниченной по размеру замещающей группой или низшей замещающей группой) гетероарилен (например, 5-12-членный, 5-10-членный, 5-9-членный или 5-6-членный). В различных вариантах осуществления L³ независимо представляет собой связь, связь, -N(R²³)-, -O-, -S-, -C(O)-, -N(R²³)C(O)-, -C(O)N(R²⁴)-, -N(R²³)C(O)N(R²⁴)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -N(R²³)C(O)O-, -OC(O)N(R²⁴)-, -OPO₂-O-, -O-P(O)(S)-O-, -O-P(O)(R²⁵)-O-, -O-P(S)(R²⁵)-O-, -O-P(O)(NR²³R²⁴)-N-, -O-P(S)(NR²³R²⁴)-N-, -O-P(O)(NR²³R²⁴)-O-, -O-P(S)(NR²³R²⁴)-O-, -P(O)(NR²³R²⁴)-N-, -P(S)(NR²³R²⁴)-N-, -P(O)(NR²³R²⁴)-O-, -P(S)(NR²³R²⁴)-O-, -S-S-,

незамещенный алкилен (например, C₁-C₂₀, C₁-C₁₂, C₁-C₈, C₁-C₆, C₁-C₄ или C₁-C₂), незамещенный гетероалкилен (например, 2-20-членный, 2-12-членный, 2-8-членный, 2-6-членный, 4-6-членный, 2-3-членный или 4-5-членный), незамещенный циклоалкилен (например, C₃-C₁₀, C₃-C₈, C₃-C₆, C₄-C₆ или C₅-C₆), незамещенный гетероциклоалкилен (например, 3-10-членный, 3-8-членный, 3-6-членный, 4-6-членный, 4-5-членный или 5-6-членный), незамещенный арилен (например, C₆-C₁₂, C₆-C₁₀ или фенил) или незамещенный гетероарилен (например, 5-12-членный, 5-10-членный, 5-9-членный или 5-6-членный). В различных вариантах осуществления когда L³ является замещенным, он замещен замещающей группой. В различных вариантах осуществления когда L³ является замещенным, он замещен ограниченной по размеру замещающей группой. В различных вариантах осуществления когда L³ является замещенным, он замещен низшей замещающей группой.

[0459] L⁴ независимо представляет собой связь, связь, -N(R²³)-, -O-, -S-, -C(O)-, -N(R²³)C(O)-, -C(O)N(R²⁴)-, -N(R²³)C(O)N(R²⁴)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -N(R²³)C(O)O-, -OC(O)N(R²⁴)-, -OPO₂-O-, -O-P(O)(S)-O-, -O-P(O)(R²⁵)-O-, -O-P(S)(R²⁵)-O-, -O-P(O)(NR²³R²⁴)-N-, -O-P(S)(NR²³R²⁴)-N-, -O-P(O)(NR²³R²⁴)-O-, -O-P(S)(NR²³R²⁴)-O-, -P(O)(NR²³R²⁴)-N-, -P(S)(NR²³R²⁴)-N-, -P(O)(NR²³R²⁴)-O-, -P(S)(NR²³R²⁴)-O-, -S-S-, замещенный (например, замещенный замещающей группой, ограниченной по размеру замещающей группой или низшей замещающей группой) или незамещенный алкилен (например, C₁-C₂₀, C₁-C₁₂, C₁-C₈, C₁-C₆, C₁-C₄ или C₁-C₂), замещенный (например, замещенный замещающей группой, ограниченной по размеру замещающей группой или низшей замещающей группой) или незамещенный гетероалкилен (например, 2-20-членный, 2-12-членный, 2-8-членный, 2-6-членный, 4-6-членный, 2-3-членный или 4-5-членный), замещенный (например, замещенный замещающей группой, ограниченной по размеру замещающей группой или низшей замещающей группой) или незамещенный циклоалкилен (например, C₃-C₁₀, C₃-C₈, C₃-C₆, C₄-C₆ или C₅-C₆), замещенный (например, замещенный замещающей группой, ограниченной по размеру замещающей группой или низшей замещающей группой) или незамещенный гетероциклоалкилен (например, 3-10-членный, 3-8-членный, 3-6-членный, 4-6-членный, 4-5-членный или 5-6-членный), замещенный (например, замещенный замещающей группой, ограниченной по размеру замещающей группой или низшей замещающей группой) или незамещенный арилен (например, C₆-C₁₂, C₆-C₁₀ или фенил), или замещенный (например, замещенный замещающей группой, ограниченной по размеру замещающей группой или низшей замещающей группой) или незамещенный гетероарилен (например, 5-12-членный, 5-10-членный, 5-9-членный или 5-6-членный). В различных вариантах осуществления L⁴ представляет собой связь, связь, -N(R²³)-, -O-, -S-, -C(O)-, -N(R²³)C(O)-, -C(O)N(R²⁴)-, -N(R²³)C(O)N(R²⁴)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -N(R²³)C(O)O-, -OC(O)N(R²⁴)-, -OPO₂-O-, -O-P(O)(S)-O-, -O-P(O)(R²⁵)-O-, -O-P(S)(R²⁵)-O-, -O-P(O)(NR²³R²⁴)-N-, -O-P(S)(NR²³R²⁴)-N-, -O-P(O)(NR²³R²⁴)-O-, -O-P(S)(NR²³R²⁴)-O-, -P(O)(NR²³R²⁴)-N-, -P(S)(NR²³R²⁴)-N-, -P(O)(NR²³R²⁴)-O-, -P(S)(NR²³R²⁴)-O-, -S-S-, замещенный (например, замещенный

замещающей группой, ограниченной по размеру замещающей группой или низшей замещающей группой) алкилен (например, C_1-C_{20} , C_1-C_{12} , C_1-C_8 , C_1-C_6 , C_1-C_4 или C_1-C_2), замещенный (например, замещенный замещающей группой, ограниченной по размеру замещающей группой или низшей замещающей группой) гетероалкилен (например, 2-20-членный, 2-12-членный, 2-8-членный, 2-6-членный, 4-6-членный, 2-3-членный или 4-5-членный), замещенный (например, замещенный замещающей группой, ограниченной по размеру замещающей группой или низшей замещающей группой) циклоалкилен (например, C_3-C_{10} , C_3-C_8 , C_3-C_6 , C_4-C_6 или C_5-C_6), замещенный (например, замещенный замещающей группой, ограниченной по размеру замещающей группой или низшей замещающей группой) гетероциклоалкилен (например, 3-10-членный, 3-8-членный, 3-6-членный, 4-6-членный, 4-5-членный или 5-6-членный), замещенный (например, замещенный замещающей группой, ограниченной по размеру замещающей группой или низшей замещающей группой) арилен (например, C_6-C_{12} , C_6-C_{10} или фенил) или замещенный (например, замещенный замещающей группой, ограниченной по размеру замещающей группой или низшей замещающей группой) гетероарилен (например, 5-12-членный, 5-10-членный, 5-9-членный или 5-6-членный). В различных вариантах осуществления L^4 представляет собой связь, связь, $-N(R^{23})-$, $-O-$, $-S-$, $-C(O)-$, $-N(R^{23})C(O)-$, $-C(O)N(R^{24})-$, $-N(R^{23})C(O)N(R^{24})-$, $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, $-N(R^{23})C(O)O-$, $-OC(O)N(R^{24})-$, $-OPO_2-$, $-O-P(O)(S)-O-$, $-O-P(O)(R^{25})-O-$, $-O-P(S)(R^{25})-O-$, $-O-P(O)(NR^{23}R^{24})-N-$, $-O-P(S)(NR^{23}R^{24})-N-$, $-O-P(O)(NR^{23}R^{24})-O-$, $-O-P(S)(NR^{23}R^{24})-O-$, $-P(O)(NR^{23}R^{24})-N-$, $-P(S)(NR^{23}R^{24})-N-$, $-P(O)(NR^{23}R^{24})-O-$, $-P(S)(NR^{23}R^{24})-O-$, $-S-S-$, незамещенный алкилен (например, C_1-C_{20} , C_1-C_{12} , C_1-C_8 , C_1-C_6 , C_1-C_4 или C_1-C_2), незамещенный гетероалкилен (например, 2-20-членный, 2-12-членный, 2-8-членный, 2-6-членный, 4-6-членный, 2-3-членный или 4-5-членный), незамещенный циклоалкилен (например, C_3-C_{10} , C_3-C_8 , C_3-C_6 , C_4-C_6 или C_5-C_6), незамещенный гетероциклоалкилен (например, 3-10-членный, 3-8-членный, 3-6-членный, 4-6-членный, 4-5-членный или 5-6-членный), незамещенный арилен (например, C_6-C_{12} , C_6-C_{10} или фенил) или незамещенный гетероарилен (например, 5-12-членный, 5-10-членный, 5-9-членный или 5-6-членный). В различных вариантах осуществления когда L^4 является замещенным, он замещен замещающей группой. В различных вариантах осуществления когда L^4 является замещенным, он замещен ограниченной по размеру замещающей группой. В различных вариантах осуществления когда L^4 является замещенным, он замещен низшей замещающей группой.

[0460] R^{23} независимо представляет собой водород или незамещенный алкил (например, C_1-C_{23} , C_1-C_{12} , C_1-C_8 , C_1-C_6 , C_1-C_4 или C_1-C_2). В различных вариантах осуществления R^{23} независимо представляет собой водород. В различных вариантах осуществления R^{23} независимо представляет собой незамещенный C_1-C_{23} алкил. В различных вариантах осуществления R^{23} независимо представляет собой водород или незамещенный C_1-C_{12} алкил. В различных вариантах осуществления R^{23} независимо представляет собой водород или незамещенный C_1-C_{10} алкил. В различных вариантах осуществления R^{23} независимо представляет собой водород или незамещенный C_1-C_8

низшей замещающей группой) или незамещенный циклоалкилен (например, C_3-C_{10} , C_3-C_8 , C_3-C_6 , C_4-C_6 или C_5-C_6), замещенный (например, замещенный замещающей группой, ограниченной по размеру замещающей группой или низшей замещающей группой) или незамещенный гетероциклоалкилен (например, 3-10-членный, 3-8-членный, 3-6-членный, 4-6-членный, 4-5-членный или 5-6-членный), замещенный (например, замещенный замещающей группой, ограниченной по размеру замещающей группой или низшей замещающей группой) или незамещенный арилен (например, C_6-C_{12} , C_6-C_{10} или фенил), или замещенный (например, замещенный замещающей группой, ограниченной по размеру замещающей группой или низшей замещающей группой) или незамещенный гетероарилен (например, 5-12-членный, 5-10-членный, 5-9-членный или 5-6-членный). В различных вариантах осуществления L^5 независимо представляет собой связь, -NH-, -O-, -S-, -C(O)-, -NHC(O)-, -NHC(O)NH-, -C(O)O-, -OC(O)-, -C(O)NH-, замещенный (например, замещенный замещающей группой, ограниченной по размеру замещающей группой или низшей замещающей группой) алкилен (например, C_1-C_{20} , C_1-C_{12} , C_1-C_8 , C_1-C_6 , C_1-C_4 или C_1-C_2), замещенный (например, замещенный замещающей группой, ограниченной по размеру замещающей группой или низшей замещающей группой) гетероалкилен (например, 2-20-членный, 2-12-членный, 2-8-членный, 2-6-членный, 4-6-членный, 2-3-членный или 4-5-членный), замещенный (например, замещенный замещающей группой, ограниченной по размеру замещающей группой или низшей замещающей группой) циклоалкилен (например, C_3-C_{10} , C_3-C_8 , C_3-C_6 , C_4-C_6 или C_5-C_6), замещенный (например, замещенный замещающей группой, ограниченной по размеру замещающей группой или низшей замещающей группой) гетероциклоалкилен (например, 3-10-членный, 3-8-членный, 3-6-членный, 4-6-членный, 4-5-членный или 5-6-членный), замещенный (например, замещенный замещающей группой, ограниченной по размеру замещающей группой или низшей замещающей группой) арилен (например, C_6-C_{12} , C_6-C_{10} или фенил), или замещенный (например, замещенный замещающей группой, ограниченной по размеру замещающей группой или низшей замещающей группой) гетероарилен (например, 5-12-членный, 5-10-членный, 5-9-членный или 5-6-членный). В различных вариантах осуществления L^5 независимо представляет собой связь, -NH-, -O-, -S-, -C(O)-, -NHC(O)-, -NHC(O)NH-, -C(O)O-, -OC(O)-, -C(O)NH-, незамещенный алкилен (например, C_1-C_{20} , C_1-C_{12} , C_1-C_8 , C_1-C_6 , C_1-C_4 или C_1-C_2), незамещенный гетероалкилен (например, 2-20-членный, 2-12-членный, 2-8-членный, 2-6-членный, 4-6-членный, 2-3-членный или 4-5-членный), незамещенный циклоалкилен (например, C_3-C_{10} , C_3-C_8 , C_3-C_6 , C_4-C_6 или C_5-C_6), незамещенный гетероциклоалкилен (например, 3-10-членный, 3-8-членный, 3-6-членный, 4-6-членный, 4-5-членный или 5-6-членный), незамещенный арилен (например, C_6-C_{12} , C_6-C_{10} или фенил) или незамещенный гетероарилен (например, 5-12-членный, 5-10-членный, 5-9-членный или 5-6-членный). В различных вариантах осуществления когда L^5 является замещенным, он замещен замещающей группой. В различных вариантах осуществления когда L^5 является замещенным, он замещен ограниченной по размеру замещающей группой. В различных вариантах осуществления когда L^5 является замещенным, он

C_{12} , C_1-C_8 , C_1-C_6 , C_1-C_4 или C_1-C_2), незамещенный гетероалкилен (например, 2-20-членный, 2-12-членный, 2-8-членный, 2-6-членный, 4-6-членный, 2-3-членный или 4-5-членный), незамещенный циклоалкилен (например, C_3-C_{10} , C_3-C_8 , C_3-C_6 , C_4-C_6 или C_5-C_6), незамещенный гетероциклоалкилен (например, 3-10-членный, 3-8-членный, 3-6-членный, 4-6-членный, 4-5-членный или 5-6-членный), незамещенный арилен (например, C_6-C_{12} , C_6-C_{10} или фенил) или незамещенный гетероарилен (например, 5-12-членный, 5-10-членный, 5-9-членный или 5-6-членный). В различных вариантах осуществления когда L^{5A} является замещенным, он замещен замещающей группой. В различных вариантах осуществления когда L^{5A} является замещенным, он замещен ограниченной по размеру замещающей группой. В различных вариантах осуществления когда L^{5A} является замещенным, он замещен низшей замещающей группой.

[0465] L^{5B} представляет собой связь, -NH-, -O-, -S-, -C(O)-, -NHC(O)-, -NHC(O)NH-, -C(O)O-, -OC(O)-, -C(O)NH-, замещенный (например, замещенный замещающей группой, ограниченной по размеру замещающей группой или низшей замещающей группой) или незамещенный алкилен (например, C_1-C_{20} , C_1-C_{12} , C_1-C_8 , C_1-C_6 , C_1-C_4 или C_1-C_2), замещенный (например, замещенный замещающей группой, ограниченной по размеру замещающей группой или низшей замещающей группой) или незамещенный гетероалкилен (например, 2-20-членный, 2-12-членный, 2-8-членный, 2-6-членный, 4-6-членный, 2-3-членный или 4-5-членный), замещенный (например, замещенный замещающей группой, ограниченной по размеру замещающей группой или низшей замещающей группой) или незамещенный циклоалкилен (например, C_3-C_{10} , C_3-C_8 , C_3-C_6 , C_4-C_6 или C_5-C_6), замещенный (например, замещенный замещающей группой, ограниченной по размеру замещающей группой или низшей замещающей группой) или незамещенный гетероциклоалкилен (например, 3-10-членный, 3-8-членный, 3-6-членный, 4-6-членный, 4-5-членный или 5-6-членный), замещенный (например, замещенный замещающей группой, ограниченной по размеру замещающей группой или низшей замещающей группой) или незамещенный арилен (например, C_6-C_{12} , C_6-C_{10} или фенил), или замещенный (например, замещенный замещающей группой, ограниченной по размеру замещающей группой или низшей замещающей группой) или незамещенный гетероарилен (например, 5-12-членный, 5-10-членный, 5-9-членный или 5-6-членный). В различных вариантах осуществления L^{5B} представляет собой связь, -NH-, -O-, -S-, -C(O)-, -NHC(O)-, -NHC(O)NH-, -C(O)O-, -OC(O)-, -C(O)NH-, замещенный (например, замещенный замещающей группой, ограниченной по размеру замещающей группой или низшей замещающей группой) алкилен (например, C_1-C_{20} , C_1-C_{12} , C_1-C_8 , C_1-C_6 , C_1-C_4 или C_1-C_2), замещенный (например, замещенный замещающей группой, ограниченной по размеру замещающей группой или низшей замещающей группой) гетероалкилен (например, 2-20-членный, 2-12-членный, 2-8-членный, 2-6-членный, 4-6-членный, 2-3-членный или 4-5-членный), замещенный (например, замещенный замещающей группой, ограниченной по размеру замещающей группой или низшей замещающей группой) циклоалкилен (например, C_3-C_{10} , C_3-C_8 , C_3-C_6 , C_4-C_6 или C_5-C_6), замещенный (например,

замещенный замещающей группой, ограниченной по размеру замещающей группой или низшей замещающей группой) гетероциклоалкилен (например, 3-10-членный, 3-8-членный, 3-6-членный, 4-6-членный, 4-5-членный или 5-6-членный), замещенный (например, замещенный замещающей группой, ограниченной по размеру замещающей группой или низшей замещающей группой) арилен (например, C₆-C₁₂, C₆-C₁₀ или фенил), или замещенный (например, замещенный замещающей группой, ограниченной по размеру замещающей группой или низшей замещающей группой) гетероарилен (например, 5-12-членный, 5-10-членный, 5-9-членный или 5-6-членный). В различных вариантах осуществления L^{5B} представляет собой связь, -NH-, -O-, -S-, -C(O)-, -NHC(O)-, -NHC(O)NH-, -C(O)O-, -OC(O)-, -C(O)NH-, незамещенный алкилен (например, C₁-C₂₀, C₁-C₁₂, C₁-C₈, C₁-C₆, C₁-C₄ или C₁-C₂), незамещенный гетероалкилен (например, 2-20-членный, 2-12-членный, 2-8-членный, 2-6-членный, 4-6-членный, 2-3-членный или 4-5-членный), незамещенный циклоалкилен (например, C₃-C₁₀, C₃-C₈, C₃-C₆, C₄-C₆ или C₅-C₆), незамещенный гетероциклоалкилен (например, 3-10-членный, 3-8-членный, 3-6-членный, 4-6-членный, 4-5-членный или 5-6-членный), незамещенный арилен (например, C₆-C₁₂, C₆-C₁₀ или фенил) или незамещенный гетероарилен (например, 5-12-членный, 5-10-членный, 5-9-членный или 5-6-членный). В различных вариантах осуществления когда L^{5B} является замещенным, он замещен замещающей группой. В различных вариантах осуществления когда L^{5B} является замещенным, он замещен ограниченной по размеру замещающей группой. В различных вариантах осуществления когда L^{5B} является замещенным, он замещен низшей замещающей группой.

[0466] L^{5C} представляет собой связь, -NH-, -O-, -S-, -C(O)-, -NHC(O)-, -NHC(O)NH-, -C(O)O-, -OC(O)-, -C(O)NH-, замещенный (например, замещенный замещающей группой, ограниченной по размеру замещающей группой или низшей замещающей группой) или незамещенный алкилен (например, C₁-C₂₀, C₁-C₁₂, C₁-C₈, C₁-C₆, C₁-C₄ или C₁-C₂), замещенный (например, замещенный замещающей группой, ограниченной по размеру замещающей группой или низшей замещающей группой) или незамещенный гетероалкилен (например, 2-20-членный, 2-12-членный, 2-8-членный, 2-6-членный, 4-6-членный, 2-3-членный или 4-5-членный), замещенный (например, замещенный замещающей группой, ограниченной по размеру замещающей группой или низшей замещающей группой) или незамещенный циклоалкилен (например, C₃-C₁₀, C₃-C₈, C₃-C₆, C₄-C₆ или C₅-C₆), замещенный (например, замещенный замещающей группой, ограниченной по размеру замещающей группой или низшей замещающей группой) или незамещенный гетероциклоалкилен (например, 3-10-членный, 3-8-членный, 3-6-членный, 4-6-членный, 4-5-членный или 5-6-членный), замещенный (например, замещенный замещающей группой, ограниченной по размеру замещающей группой или низшей замещающей группой) или незамещенный арилен (например, C₆-C₁₂, C₆-C₁₀ или фенил), или замещенный (например, замещенный замещающей группой, ограниченной по размеру замещающей группой или низшей замещающей группой) или незамещенный гетероарилен (например, 5-12-членный, 5-10-членный, 5-9-членный или 5-6-членный). В

различных вариантах осуществления L^{5C} представляет собой связь, -NH-, -O-, -S-, -C(O)-, -NHC(O)-, -NHC(O)NH-, -C(O)O-, -OC(O)-, -C(O)NH-, замещенный (например, замещенный замещающей группой, ограниченной по размеру замещающей группой или низшей замещающей группой) алкилен (например, C_1-C_{20} , C_1-C_{12} , C_1-C_8 , C_1-C_6 , C_1-C_4 или C_1-C_2), замещенный (например, замещенный замещающей группой, ограниченной по размеру замещающей группой или низшей замещающей группой) гетероалкилен (например, 2-20-членный, 2-12-членный, 2-8-членный, 2-6-членный, 4-6-членный, 2-3-членный или 4-5-членный), замещенный (например, замещенный замещающей группой, ограниченной по размеру замещающей группой или низшей замещающей группой) циклоалкилен (например, C_3-C_{10} , C_3-C_8 , C_3-C_6 , C_4-C_6 или C_5-C_6), замещенный (например, замещенный замещающей группой, ограниченной по размеру замещающей группой или низшей замещающей группой) гетероциклоалкилен (например, 3-10-членный, 3-8-членный, 3-6-членный, 4-6-членный, 4-5-членный или 5-6-членный), замещенный (например, замещенный замещающей группой, ограниченной по размеру замещающей группой или низшей замещающей группой) арилен (например, C_6-C_{12} , C_6-C_{10} или фенил), или замещенный (например, замещенный замещающей группой, ограниченной по размеру замещающей группой или низшей замещающей группой) гетероарилен (например, 5-12-членный, 5-10-членный, 5-9-членный или 5-6-членный). В различных вариантах осуществления L^{5C} представляет собой связь, -NH-, -O-, -S-, -C(O)-, -NHC(O)-, -NHC(O)NH-, -C(O)O-, -OC(O)-, -C(O)NH-, незамещенный алкилен (например, C_1-C_{20} , C_1-C_{12} , C_1-C_8 , C_1-C_6 , C_1-C_4 или C_1-C_2), незамещенный гетероалкилен (например, 2-20-членный, 2-12-членный, 2-8-членный, 2-6-членный, 4-6-членный, 2-3-членный или 4-5-членный), незамещенный циклоалкилен (например, C_3-C_{10} , C_3-C_8 , C_3-C_6 , C_4-C_6 или C_5-C_6), незамещенный гетероциклоалкилен (например, 3-10-членный, 3-8-членный, 3-6-членный, 4-6-членный, 4-5-членный или 5-6-членный), незамещенный арилен (например, C_6-C_{12} , C_6-C_{10} или фенил) или незамещенный гетероарилен (например, 5-12-членный, 5-10-членный, 5-9-членный или 5-6-членный). В различных вариантах осуществления когда L^{5C} является замещенным, он замещен замещающей группой. В различных вариантах осуществления когда L^{5C} является замещенным, он замещен ограниченной по размеру замещающей группой. В различных вариантах осуществления когда L^{5C} является замещенным, он замещен низшей замещающей группой.

[0467] L^{5D} представляет собой связь, -NH-, -O-, -S-, -C(O)-, -NHC(O)-, -NHC(O)NH-, -C(O)O-, -OC(O)-, -C(O)NH-, замещенный (например, замещенный замещающей группой, ограниченной по размеру замещающей группой или низшей замещающей группой) или незамещенный алкилен (например, C_1-C_{20} , C_1-C_{12} , C_1-C_8 , C_1-C_6 , C_1-C_4 или C_1-C_2), замещенный (например, замещенный замещающей группой, ограниченной по размеру замещающей группой или низшей замещающей группой) или незамещенный гетероалкилен (например, 2-20-членный, 2-12-членный, 2-8-членный, 2-6-членный, 4-6-членный, 2-3-членный или 4-5-членный), замещенный (например, замещенный замещающей группой, ограниченной по размеру замещающей группой или низшей

замещающей группой) или незамещенный циклоалкилен (например, C₃-C₁₀, C₃-C₈, C₃-C₆, C₄-C₆ или C₅-C₆), замещенный (например, замещенный замещающей группой, ограниченной по размеру замещающей группой или низшей замещающей группой) или незамещенный гетероциклоалкилен (например, 3-10-членный, 3-8-членный, 3-6-членный, 4-6-членный, 4-5-членный или 5-6-членный), замещенный (например, замещенный замещающей группой, ограниченной по размеру замещающей группой или низшей замещающей группой) или незамещенный арилен (например, C₆-C₁₂, C₆-C₁₀ или фенил), или замещенный (например, замещенный замещающей группой, ограниченной по размеру замещающей группой или низшей замещающей группой) или незамещенный гетероарилен (например, 5-12-членный, 5-10-членный, 5-9-членный или 5-6-членный). В различных вариантах осуществления L^{5D} представляет собой связь, -NH-, -O-, -S-, -C(O)-, -NHC(O)-, -NHC(O)NH-, -C(O)O-, -OC(O)-, -C(O)NH-, замещенный (например, замещенный замещающей группой, ограниченной по размеру замещающей группой или низшей замещающей группой) алкилен (например, C₁-C₂₀, C₁-C₁₂, C₁-C₈, C₁-C₆, C₁-C₄ или C₁-C₂), замещенный (например, замещенный замещающей группой, ограниченной по размеру замещающей группой или низшей замещающей группой) гетероалкилен (например, 2-20-членный, 2-12-членный, 2-8-членный, 2-6-членный, 4-6-членный, 2-3-членный или 4-5-членный), замещенный (например, замещенный замещающей группой, ограниченной по размеру замещающей группой или низшей замещающей группой) циклоалкилен (например, C₃-C₁₀, C₃-C₈, C₃-C₆, C₄-C₆ или C₅-C₆), замещенный (например, замещенный замещающей группой, ограниченной по размеру замещающей группой или низшей замещающей группой) гетероциклоалкилен (например, 3-10-членный, 3-8-членный, 3-6-членный, 4-6-членный, 4-5-членный или 5-6-членный), замещенный (например, замещенный замещающей группой, ограниченной по размеру замещающей группой или низшей замещающей группой) арилен (например, C₆-C₁₂, C₆-C₁₀ или фенил), или замещенный (например, замещенный замещающей группой, ограниченной по размеру замещающей группой или низшей замещающей группой) гетероарилен (например, 5-12-членный, 5-10-членный, 5-9-членный или 5-6-членный). В различных вариантах осуществления L^{5D} представляет собой связь, -NH-, -O-, -S-, -C(O)-, -NHC(O)-, -NHC(O)NH-, -C(O)O-, -OC(O)-, -C(O)NH-, незамещенный алкилен (например, C₁-C₂₀, C₁-C₁₂, C₁-C₈, C₁-C₆, C₁-C₄ или C₁-C₂), незамещенный гетероалкилен (например, 2-20-членный, 2-12-членный, 2-8-членный, 2-6-членный, 4-6-членный, 2-3-членный или 4-5-членный), незамещенный циклоалкилен (например, C₃-C₁₀, C₃-C₈, C₃-C₆, C₄-C₆ или C₅-C₆), незамещенный гетероциклоалкилен (например, 3-10-членный, 3-8-членный, 3-6-членный, 4-6-членный, 4-5-членный или 5-6-членный), незамещенный арилен (например, C₆-C₁₂, C₆-C₁₀ или фенил) или незамещенный гетероарилен (например, 5-12-членный, 5-10-членный, 5-9-членный или 5-6-членный). В различных вариантах осуществления когда L^{5D} является замещенным, он замещен замещающей группой. В различных вариантах осуществления когда L^{5D} является замещенным, он замещен ограниченной по размеру замещающей группой. В различных вариантах осуществления когда L^{5D} является замещенным, он

C₁₂, C₁-C₈, C₁-C₆, C₁-C₄ или C₁-C₂), незамещенный гетероалкилен (например, 2-20-членный, 2-12-членный, 2-8-членный, 2-6-членный, 4-6-членный, 2-3-членный или 4-5-членный), незамещенный циклоалкилен (например, C₃-C₁₀, C₃-C₈, C₃-C₆, C₄-C₆ или C₅-C₆), незамещенный гетероциклоалкилен (например, 3-10-членный, 3-8-членный, 3-6-членный, 4-6-членный, 4-5-членный или 5-6-членный), незамещенный арилен (например, C₆-C₁₂, C₆-C₁₀ или фенил) или незамещенный гетероарилен (например, 5-12-членный, 5-10-членный, 5-9-членный или 5-6-членный). В различных вариантах осуществления когда L^{5E} является замещенным, он замещен замещающей группой. В различных вариантах осуществления когда L^{5E} является замещенным, он замещен ограниченной по размеру замещающей группой. В различных вариантах осуществления когда L^{5E} является замещенным, он замещен низшей замещающей группой.

[0469] L⁶ независимо представляет собой связь, -NH-, -O-, -S-, -C(O)-, -NHC(O)-, -NHC(O)NH-, -C(O)O-, -OC(O)-, -C(O)NH-, замещенный (например, замещенный замещающей группой, ограниченной по размеру замещающей группой или низшей замещающей группой) или незамещенный алкилен (например, C₁-C₂₀, C₁-C₁₂, C₁-C₈, C₁-C₆, C₁-C₄ или C₁-C₂), замещенный (например, замещенный замещающей группой, ограниченной по размеру замещающей группой или низшей замещающей группой) или незамещенный гетероалкилен (например, 2-20-членный, 2-12-членный, 2-8-членный, 2-6-членный, 4-6-членный, 2-3-членный или 4-5-членный), замещенный (например, замещенный замещающей группой, ограниченной по размеру замещающей группой или низшей замещающей группой) или незамещенный циклоалкилен (например, C₃-C₁₀, C₃-C₈, C₃-C₆, C₄-C₆ или C₅-C₆), замещенный (например, замещенный замещающей группой, ограниченной по размеру замещающей группой или низшей замещающей группой) или незамещенный гетероциклоалкилен (например, 3-10-членный, 3-8-членный, 3-6-членный, 4-6-членный, 4-5-членный или 5-6-членный), замещенный (например, замещенный замещающей группой, ограниченной по размеру замещающей группой или низшей замещающей группой) или незамещенный арилен (например, C₆-C₁₂, C₆-C₁₀ или фенил), или замещенный (например, замещенный замещающей группой, ограниченной по размеру замещающей группой или низшей замещающей группой) или незамещенный гетероарилен (например, 5-12-членный, 5-10-членный, 5-9-членный или 5-6-членный). В различных вариантах осуществления L⁶ независимо представляет собой связь, -NH-, -O-, -S-, -C(O)-, -NHC(O)-, -NHC(O)NH-, -C(O)O-, -OC(O)-, -C(O)NH-, замещенный (например, замещенный замещающей группой, ограниченной по размеру замещающей группой или низшей замещающей группой) алкилен (например, C₁-C₂₀, C₁-C₁₂, C₁-C₈, C₁-C₆, C₁-C₄ или C₁-C₂), замещенный (например, замещенный замещающей группой, ограниченной по размеру замещающей группой или низшей замещающей группой) гетероалкилен (например, 2-20-членный, 2-12-членный, 2-8-членный, 2-6-членный, 4-6-членный, 2-3-членный или 4-5-членный), замещенный (например, замещенный замещающей группой, ограниченной по размеру замещающей группой или низшей замещающей группой) циклоалкилен (например, C₃-C₁₀, C₃-C₈, C₃-C₆, C₄-C₆ или C₅-C₆), замещенный (например,

замещенный замещающей группой, ограниченной по размеру замещающей группой или низшей замещающей группой) гетероциклоалкилен (например, 3-10-членный, 3-8-членный, 3-6-членный, 4-6-членный, 4-5-членный или 5-6-членный), замещенный (например, замещенный замещающей группой, ограниченной по размеру замещающей группой или низшей замещающей группой) арилен (например, C₆-C₁₂, C₆-C₁₀ или фенил), или замещенный (например, замещенный замещающей группой, ограниченной по размеру замещающей группой или низшей замещающей группой) гетероарилен (например, 5-12-членный, 5-10-членный, 5-9-членный или 5-6-членный). В различных вариантах осуществления L⁶ независимо представляет собой связь, -NH-, -O-, -S-, -C(O)-, -NHC(O)-, -NHC(O)NH-, -C(O)O-, -OC(O)-, -C(O)NH-, незамещенный алкилен (например, C₁-C₂₀, C₁-C₁₂, C₁-C₈, C₁-C₆, C₁-C₄ или C₁-C₂), незамещенный гетероалкилен (например, 2-20-членный, 2-12-членный, 2-8-членный, 2-6-членный, 4-6-членный, 2-3-членный или 4-5-членный), незамещенный циклоалкилен (например, C₃-C₁₀, C₃-C₈, C₃-C₆, C₄-C₆ или C₅-C₆), незамещенный гетероциклоалкилен (например, 3-10-членный, 3-8-членный, 3-6-членный, 4-6-членный, 4-5-членный или 5-6-членный), незамещенный арилен (например, C₆-C₁₂, C₆-C₁₀ или фенил) или незамещенный гетероарилен (например, 5-12-членный, 5-10-членный, 5-9-членный или 5-6-членный). В различных вариантах осуществления когда L⁶ является замещенным, он замещен замещающей группой. В различных вариантах осуществления когда L⁶ является замещенным, он замещен ограниченной по размеру замещающей группой. В различных вариантах осуществления когда L⁶ является замещенным, он замещен низшей замещающей группой.

[0470] L^{6A} представляет собой связь, -NH-, -O-, -S-, -C(O)-, -NHC(O)-, -NHC(O)NH-, -C(O)O-, -OC(O)-, -C(O)NH-, замещенный (например, замещенный замещающей группой, ограниченной по размеру замещающей группой или низшей замещающей группой) или незамещенный алкилен (например, C₁-C₂₀, C₁-C₁₂, C₁-C₈, C₁-C₆, C₁-C₄ или C₁-C₂), замещенный (например, замещенный замещающей группой, ограниченной по размеру замещающей группой или низшей замещающей группой) или незамещенный гетероалкилен (например, 2-20-членный, 2-12-членный, 2-8-членный, 2-6-членный, 4-6-членный, 2-3-членный или 4-5-членный), замещенный (например, замещенный замещающей группой, ограниченной по размеру замещающей группой или низшей замещающей группой) или незамещенный циклоалкилен (например, C₃-C₁₀, C₃-C₈, C₃-C₆, C₄-C₆ или C₅-C₆), замещенный (например, замещенный замещающей группой, ограниченной по размеру замещающей группой или низшей замещающей группой) или незамещенный гетероциклоалкилен (например, 3-10-членный, 3-8-членный, 3-6-членный, 4-6-членный, 4-5-членный или 5-6-членный), замещенный (например, замещенный замещающей группой, ограниченной по размеру замещающей группой или низшей замещающей группой) или незамещенный арилен (например, C₆-C₁₂, C₆-C₁₀ или фенил), или замещенный (например, замещенный замещающей группой, ограниченной по размеру замещающей группой или низшей замещающей группой) или незамещенный гетероарилен (например, 5-12-членный, 5-10-членный, 5-9-членный или 5-6-членный). В

различных вариантах осуществления L^{6A} представляет собой связь, -NH-, -O-, -S-, -C(O)-, -NHC(O)-, -NHC(O)NH-, -C(O)O-, -OC(O)-, -C(O)NH-, замещенный (например, замещенный замещающей группой, ограниченной по размеру замещающей группой или низшей замещающей группой) алкилен (например, C_1-C_{20} , C_1-C_{12} , C_1-C_8 , C_1-C_6 , C_1-C_4 или C_1-C_2), замещенный (например, замещенный замещающей группой, ограниченной по размеру замещающей группой или низшей замещающей группой) гетероалкилен (например, 2-20-членный, 2-12-членный, 2-8-членный, 2-6-членный, 4-6-членный, 2-3-членный или 4-5-членный), замещенный (например, замещенный замещающей группой, ограниченной по размеру замещающей группой или низшей замещающей группой) циклоалкилен (например, C_3-C_{10} , C_3-C_8 , C_3-C_6 , C_4-C_6 или C_5-C_6), замещенный (например, замещенный замещающей группой, ограниченной по размеру замещающей группой или низшей замещающей группой) гетероциклоалкилен (например, 3-10-членный, 3-8-членный, 3-6-членный, 4-6-членный, 4-5-членный или 5-6-членный), замещенный (например, замещенный замещающей группой, ограниченной по размеру замещающей группой или низшей замещающей группой) арилен (например, C_6-C_{12} , C_6-C_{10} или фенил), или замещенный (например, замещенный замещающей группой, ограниченной по размеру замещающей группой или низшей замещающей группой) гетероарилен (например, 5-12-членный, 5-10-членный, 5-9-членный или 5-6-членный). В различных вариантах осуществления L^{6A} представляет собой связь, -NH-, -O-, -S-, -C(O)-, -NHC(O)-, -NHC(O)NH-, -C(O)O-, -OC(O)-, -C(O)NH-, незамещенный алкилен (например, C_1-C_{20} , C_1-C_{12} , C_1-C_8 , C_1-C_6 , C_1-C_4 или C_1-C_2), незамещенный гетероалкилен (например, 2-20-членный, 2-12-членный, 2-8-членный, 2-6-членный, 4-6-членный, 2-3-членный или 4-5-членный), незамещенный циклоалкилен (например, C_3-C_{10} , C_3-C_8 , C_3-C_6 , C_4-C_6 или C_5-C_6), незамещенный гетероциклоалкилен (например, 3-10-членный, 3-8-членный, 3-6-членный, 4-6-членный, 4-5-членный или 5-6-членный), незамещенный арилен (например, C_6-C_{12} , C_6-C_{10} или фенил) или незамещенный гетероарилен (например, 5-12-членный, 5-10-членный, 5-9-членный или 5-6-членный). В различных вариантах осуществления когда L^{6A} является замещенным, он замещен замещающей группой. В различных вариантах осуществления когда L^{6A} является замещенным, он замещен ограниченной по размеру замещающей группой. В различных вариантах осуществления когда L^{6A} является замещенным, он замещен низшей замещающей группой.

[0471] L^{6B} представляет собой связь, -NH-, -O-, -S-, -C(O)-, -NHC(O)-, -NHC(O)NH-, -C(O)O-, -OC(O)-, -C(O)NH-, замещенный (например, замещенный замещающей группой, ограниченной по размеру замещающей группой или низшей замещающей группой) или незамещенный алкилен (например, C_1-C_{20} , C_1-C_{12} , C_1-C_8 , C_1-C_6 , C_1-C_4 или C_1-C_2), замещенный (например, замещенный замещающей группой, ограниченной по размеру замещающей группой или низшей замещающей группой) или незамещенный гетероалкилен (например, 2-20-членный, 2-12-членный, 2-8-членный, 2-6-членный, 4-6-членный, 2-3-членный или 4-5-членный), замещенный (например, замещенный замещающей группой, ограниченной по размеру замещающей группой или низшей

замещающей группой) или незамещенный циклоалкилен (например, C₃-C₁₀, C₃-C₈, C₃-C₆, C₄-C₆ или C₅-C₆), замещенный (например, замещенный замещающей группой, ограниченной по размеру замещающей группой или низшей замещающей группой) или незамещенный гетероциклоалкилен (например, 3-10-членный, 3-8-членный, 3-6-членный, 4-6-членный, 4-5-членный или 5-6-членный), замещенный (например, замещенный замещающей группой, ограниченной по размеру замещающей группой или низшей замещающей группой) или незамещенный арилен (например, C₆-C₁₂, C₆-C₁₀ или фенил), или замещенный (например, замещенный замещающей группой, ограниченной по размеру замещающей группой или низшей замещающей группой) или незамещенный гетероарилен (например, 5-12-членный, 5-10-членный, 5-9-членный или 5-6-членный). В различных вариантах осуществления L^{6B} представляет собой связь, -NH-, -O-, -S-, -C(O)-, -NHC(O)-, -NHC(O)NH-, -C(O)O-, -OC(O)-, -C(O)NH-, замещенный (например, замещенный замещающей группой, ограниченной по размеру замещающей группой или низшей замещающей группой) алкилен (например, C₁-C₂₀, C₁-C₁₂, C₁-C₈, C₁-C₆, C₁-C₄ или C₁-C₂), замещенный (например, замещенный замещающей группой, ограниченной по размеру замещающей группой или низшей замещающей группой) гетероалкилен (например, 2-20-членный, 2-12-членный, 2-8-членный, 2-6-членный, 4-6-членный, 2-3-членный или 4-5-членный), замещенный (например, замещенный замещающей группой, ограниченной по размеру замещающей группой или низшей замещающей группой) циклоалкилен (например, C₃-C₁₀, C₃-C₈, C₃-C₆, C₄-C₆ или C₅-C₆), замещенный (например, замещенный замещающей группой, ограниченной по размеру замещающей группой или низшей замещающей группой) гетероциклоалкилен (например, 3-10-членный, 3-8-членный, 3-6-членный, 4-6-членный, 4-5-членный или 5-6-членный), замещенный (например, замещенный замещающей группой, ограниченной по размеру замещающей группой или низшей замещающей группой) арилен (например, C₆-C₁₂, C₆-C₁₀ или фенил), или замещенный (например, замещенный замещающей группой, ограниченной по размеру замещающей группой или низшей замещающей группой) гетероарилен (например, 5-12-членный, 5-10-членный, 5-9-членный или 5-6-членный). В различных вариантах осуществления L^{6B} представляет собой связь, -NH-, -O-, -S-, -C(O)-, -NHC(O)-, -NHC(O)NH-, -C(O)O-, -OC(O)-, -C(O)NH-, незамещенный алкилен (например, C₁-C₂₀, C₁-C₁₂, C₁-C₈, C₁-C₆, C₁-C₄ или C₁-C₂), незамещенный гетероалкилен (например, 2-20-членный, 2-12-членный, 2-8-членный, 2-6-членный, 4-6-членный, 2-3-членный или 4-5-членный), незамещенный циклоалкилен (например, C₃-C₁₀, C₃-C₈, C₃-C₆, C₄-C₆ или C₅-C₆), незамещенный гетероциклоалкилен (например, 3-10-членный, 3-8-членный, 3-6-членный, 4-6-членный, 4-5-членный или 5-6-членный), незамещенный арилен (например, C₆-C₁₂, C₆-C₁₀ или фенил) или незамещенный гетероарилен (например, 5-12-членный, 5-10-членный, 5-9-членный или 5-6-членный). В различных вариантах осуществления когда L^{6B} является замещенным, он замещен замещающей группой. В различных вариантах осуществления когда L^{6B} является замещенным, он замещен ограниченной по размеру замещающей группой. В различных вариантах осуществления когда L^{6B} является замещенным, он

C_{12} , C_1-C_8 , C_1-C_6 , C_1-C_4 или C_1-C_2), незамещенный гетероалкилен (например, 2-20-членный, 2-12-членный, 2-8-членный, 2-6-членный, 4-6-членный, 2-3-членный или 4-5-членный), незамещенный циклоалкилен (например, C_3-C_{10} , C_3-C_8 , C_3-C_6 , C_4-C_6 или C_5-C_6), незамещенный гетероциклоалкилен (например, 3-10-членный, 3-8-членный, 3-6-членный, 4-6-членный, 4-5-членный или 5-6-членный), незамещенный арилен (например, C_6-C_{12} , C_6-C_{10} или фенил) или незамещенный гетероарилен (например, 5-12-членный, 5-10-членный, 5-9-членный или 5-6-членный). В различных вариантах осуществления когда L^{6C} является замещенным, он замещен замещающей группой. В различных вариантах осуществления когда L^{6C} является замещенным, он замещен ограниченной по размеру замещающей группой. В различных вариантах осуществления когда L^{6C} является замещенным, он замещен низшей замещающей группой.

[0473] L^{6D} представляет собой связь, -NH-, -O-, -S-, -C(O)-, -NHC(O)-, -NHC(O)NH-, -C(O)O-, -OC(O)-, -C(O)NH-, замещенный (например, замещенный замещающей группой, ограниченной по размеру замещающей группой или низшей замещающей группой) или незамещенный алкилен (например, C_1-C_{20} , C_1-C_{12} , C_1-C_8 , C_1-C_6 , C_1-C_4 или C_1-C_2), замещенный (например, замещенный замещающей группой, ограниченной по размеру замещающей группой или низшей замещающей группой) или незамещенный гетероалкилен (например, 2-20-членный, 2-12-членный, 2-8-членный, 2-6-членный, 4-6-членный, 2-3-членный или 4-5-членный), замещенный (например, замещенный замещающей группой, ограниченной по размеру замещающей группой или низшей замещающей группой) или незамещенный циклоалкилен (например, C_3-C_{10} , C_3-C_8 , C_3-C_6 , C_4-C_6 или C_5-C_6), замещенный (например, замещенный замещающей группой, ограниченной по размеру замещающей группой или низшей замещающей группой) или незамещенный гетероциклоалкилен (например, 3-10-членный, 3-8-членный, 3-6-членный, 4-6-членный, 4-5-членный или 5-6-членный), замещенный (например, замещенный замещающей группой, ограниченной по размеру замещающей группой или низшей замещающей группой) или незамещенный арилен (например, C_6-C_{12} , C_6-C_{10} или фенил), или замещенный (например, замещенный замещающей группой, ограниченной по размеру замещающей группой или низшей замещающей группой) или незамещенный гетероарилен (например, 5-12-членный, 5-10-членный, 5-9-членный или 5-6-членный). В различных вариантах осуществления L^{6D} представляет собой связь, -NH-, -O-, -S-, -C(O)-, -NHC(O)-, -NHC(O)NH-, -C(O)O-, -OC(O)-, -C(O)NH-, замещенный (например, замещенный замещающей группой, ограниченной по размеру замещающей группой или низшей замещающей группой) алкилен (например, C_1-C_{20} , C_1-C_{12} , C_1-C_8 , C_1-C_6 , C_1-C_4 или C_1-C_2), замещенный (например, замещенный замещающей группой, ограниченной по размеру замещающей группой или низшей замещающей группой) гетероалкилен (например, 2-20-членный, 2-12-членный, 2-8-членный, 2-6-членный, 4-6-членный, 2-3-членный или 4-5-членный), замещенный (например, замещенный замещающей группой, ограниченной по размеру замещающей группой или низшей замещающей группой) циклоалкилен (например, C_3-C_{10} , C_3-C_8 , C_3-C_6 , C_4-C_6 или C_5-C_6), замещенный (например,

замещенный замещающей группой, ограниченной по размеру замещающей группой или низшей замещающей группой) гетероциклоалкилен (например, 3-10-членный, 3-8-членный, 3-6-членный, 4-6-членный, 4-5-членный или 5-6-членный), замещенный (например, замещенный замещающей группой, ограниченной по размеру замещающей группой или низшей замещающей группой) арилен (например, C_6-C_{12} , C_6-C_{10} или фенил), или замещенный (например, замещенный замещающей группой, ограниченной по размеру замещающей группой или низшей замещающей группой) гетероарилен (например, 5-12-членный, 5-10-членный, 5-9-членный или 5-6-членный). В различных вариантах осуществления L^{6D} представляет собой связь, -NH-, -O-, -S-, -C(O)-, -NHC(O)-, -NHC(O)NH-, -C(O)O-, -OC(O)-, -C(O)NH-, незамещенный алкилен (например, C_1-C_{20} , C_1-C_{12} , C_1-C_8 , C_1-C_6 , C_1-C_4 или C_1-C_2), незамещенный гетероалкилен (например, 2-20-членный, 2-12-членный, 2-8-членный, 2-6-членный, 4-6-членный, 2-3-членный или 4-5-членный), незамещенный циклоалкилен (например, C_3-C_{10} , C_3-C_8 , C_3-C_6 , C_4-C_6 или C_5-C_6), незамещенный гетероциклоалкилен (например, 3-10-членный, 3-8-членный, 3-6-членный, 4-6-членный, 4-5-членный или 5-6-членный), незамещенный арилен (например, C_6-C_{12} , C_6-C_{10} или фенил) или незамещенный гетероарилен (например, 5-12-членный, 5-10-членный, 5-9-членный или 5-6-членный). В различных вариантах осуществления когда L^{6D} является замещенным, он замещен замещающей группой. В различных вариантах осуществления когда L^{6D} является замещенным, он замещен ограниченной по размеру замещающей группой. В различных вариантах осуществления когда L^{6D} является замещенным, он замещен низшей замещающей группой.

[0474] L^{6E} представляет собой связь, -NH-, -O-, -S-, -C(O)-, -NHC(O)-, -NHC(O)NH-, -C(O)O-, -OC(O)-, -C(O)NH-, замещенный (например, замещенный замещающей группой, ограниченной по размеру замещающей группой или низшей замещающей группой) или незамещенный алкилен (например, C_1-C_{20} , C_1-C_{12} , C_1-C_8 , C_1-C_6 , C_1-C_4 или C_1-C_2), замещенный (например, замещенный замещающей группой, ограниченной по размеру замещающей группой или низшей замещающей группой) или незамещенный гетероалкилен (например, 2-20-членный, 2-12-членный, 2-8-членный, 2-6-членный, 4-6-членный, 2-3-членный или 4-5-членный), замещенный (например, замещенный замещающей группой, ограниченной по размеру замещающей группой или низшей замещающей группой) или незамещенный циклоалкилен (например, C_3-C_{10} , C_3-C_8 , C_3-C_6 , C_4-C_6 или C_5-C_6), замещенный (например, замещенный замещающей группой, ограниченной по размеру замещающей группой или низшей замещающей группой) или незамещенный гетероциклоалкилен (например, 3-10-членный, 3-8-членный, 3-6-членный, 4-6-членный, 4-5-членный или 5-6-членный), замещенный (например, замещенный замещающей группой, ограниченной по размеру замещающей группой или низшей замещающей группой) или незамещенный арилен (например, C_6-C_{12} , C_6-C_{10} или фенил), или замещенный (например, замещенный замещающей группой, ограниченной по размеру замещающей группой или низшей замещающей группой) или незамещенный гетероарилен (например, 5-12-членный, 5-10-членный, 5-9-членный или 5-6-членный). В

различных вариантах осуществления L^{6E} представляет собой связь, -NH-, -O-, -S-, -C(O)-, -NHC(O)-, -NHC(O)NH-, -C(O)O-, -OC(O)-, -C(O)NH-, замещенный (например, замещенный замещающей группой, ограниченной по размеру замещающей группой или низшей замещающей группой) алкилен (например, C_1-C_{20} , C_1-C_{12} , C_1-C_8 , C_1-C_6 , C_1-C_4 или C_1-C_2), замещенный (например, замещенный замещающей группой, ограниченной по размеру замещающей группой или низшей замещающей группой) гетероалкилен (например, 2-20-членный, 2-12-членный, 2-8-членный, 2-6-членный, 4-6-членный, 2-3-членный или 4-5-членный), замещенный (например, замещенный замещающей группой, ограниченной по размеру замещающей группой или низшей замещающей группой) циклоалкилен (например, C_3-C_{10} , C_3-C_8 , C_3-C_6 , C_4-C_6 или C_5-C_6), замещенный (например, замещенный замещающей группой, ограниченной по размеру замещающей группой или низшей замещающей группой) гетероциклоалкилен (например, 3-10-членный, 3-8-членный, 3-6-членный, 4-6-членный, 4-5-членный или 5-6-членный), замещенный (например, замещенный замещающей группой, ограниченной по размеру замещающей группой или низшей замещающей группой) арилен (например, C_6-C_{12} , C_6-C_{10} или фенил), или замещенный (например, замещенный замещающей группой, ограниченной по размеру замещающей группой или низшей замещающей группой) гетероарилен (например, 5-12-членный, 5-10-членный, 5-9-членный или 5-6-членный). В различных вариантах осуществления L^{6E} представляет собой связь, -NH-, -O-, -S-, -C(O)-, -NHC(O)-, -NHC(O)NH-, -C(O)O-, -OC(O)-, -C(O)NH-, незамещенный алкилен (например, C_1-C_{20} , C_1-C_{12} , C_1-C_8 , C_1-C_6 , C_1-C_4 или C_1-C_2), незамещенный гетероалкилен (например, 2-20-членный, 2-12-членный, 2-8-членный, 2-6-членный, 4-6-членный, 2-3-членный или 4-5-членный), незамещенный циклоалкилен (например, C_3-C_{10} , C_3-C_8 , C_3-C_6 , C_4-C_6 или C_5-C_6), незамещенный гетероциклоалкилен (например, 3-10-членный, 3-8-членный, 3-6-членный, 4-6-членный, 4-5-членный или 5-6-членный), незамещенный арилен (например, C_6-C_{12} , C_6-C_{10} или фенил) или незамещенный гетероарилен (например, 5-12-членный, 5-10-членный, 5-9-членный или 5-6-членный). В различных вариантах осуществления когда L^{6E} является замещенным, он замещен замещающей группой. В различных вариантах осуществления когда L^{6E} является замещенным, он замещен ограниченной по размеру замещающей группой. В различных вариантах осуществления когда L^{6E} является замещенным, он замещен низшей замещающей группой.

[0475] В различных вариантах осуществления L^7 независимо представляет собой замещенный (например, замещенный замещающей группой, ограниченной по размеру замещающей группой или низшей замещающей группой) или незамещенный алкилен (например, C_1-C_{20} , C_1-C_{12} , C_1-C_8 , C_1-C_6 , C_1-C_4 или C_1-C_2). В различных вариантах осуществления L^7 независимо представляет собой замещенный (например, замещенный замещающей группой, ограниченной по размеру замещающей группой или низшей замещающей группой) алкилен (например, C_1-C_{20} , C_1-C_{12} , C_1-C_8 , C_1-C_6 , C_1-C_4 или C_1-C_2). В различных вариантах осуществления L^7 независимо представляет собой незамещенный алкилен (например, C_1-C_{20} , C_1-C_{12} , C_1-C_8 , C_1-C_6 , C_1-C_4 или C_1-C_2).

или фенил), или замещенный (например, замещенный замещающей группой, ограниченной по размеру замещающей группой или низшей замещающей группой) гетероарил (например, 5-12-членный, 5-10-членный, 5-9-членный или 5-6-членный). В различных вариантах осуществления R^{8C} представляет собой водород, незамещенный алкил (например, C_1-C_{20} , C_1-C_{12} , C_1-C_8 , C_1-C_6 , C_1-C_4 или C_1-C_2), незамещенный гетероалкил (например, 2-20-членный, 2-12-членный, 2-8-членный, 2-6-членный, 4-6-членный, 2-3-членный или 4-5-членный), незамещенный циклоалкил (например, C_3-C_{10} , C_3-C_8 , C_3-C_6 , C_4-C_6 или C_5-C_6), незамещенный гетероциклоалкил (например, 3-10-членный, 3-8-членный, 3-6-членный, 4-6-членный, 4-5-членный или 5-6-членный), незамещенный арил (например, C_6-C_{12} , C_6-C_{10} или фенил) или незамещенный гетероарил (например, 5-12-членный, 5-10-членный, 5-9-членный или 5-6-членный). В различных вариантах осуществления когда R^{8C} является замещенным, он замещен замещающей группой. В различных вариантах осуществления когда R^{8C} является замещенным, он замещен ограниченной по размеру замещающей группой. В различных вариантах осуществления когда R^{8C} является замещенным, он замещен низшей замещающей группой (например, оксо). В различных вариантах осуществления R^{8C} представляет собой $-COOH$. В различных вариантах осуществления R^{8C} представляет собой $-CH_3$.

[0500] В различных вариантах осуществления R^{8D} представляет собой водород, замещенный (например, замещенный замещающей группой, ограниченной по размеру замещающей группой или низшей замещающей группой) или незамещенный алкил (например, C_1-C_{20} , C_1-C_{12} , C_1-C_8 , C_1-C_6 , C_1-C_4 или C_1-C_2), замещенный (например, замещенный замещающей группой, ограниченной по размеру замещающей группой или низшей замещающей группой) или незамещенный гетероалкил (например, 2-20-членный, 2-12-членный, 2-8-членный, 2-6-членный, 4-6-членный, 2-3-членный или 4-5-членный), замещенный (например, замещенный замещающей группой, ограниченной по размеру замещающей группой или низшей замещающей группой) или незамещенный циклоалкил (например, C_3-C_{10} , C_3-C_8 , C_3-C_6 , C_4-C_6 или C_5-C_6), замещенный (например, замещенный замещающей группой, ограниченной по размеру замещающей группой или низшей замещающей группой) или незамещенный гетероциклоалкил (например, 3-10-членный, 3-8-членный, 3-6-членный, 4-6-членный, 4-5-членный или 5-6-членный), замещенный (например, замещенный замещающей группой, ограниченной по размеру замещающей группой или низшей замещающей группой) или незамещенный арил (например, C_6-C_{12} , C_6-C_{10} или фенил), или замещенный (например, замещенный замещающей группой, ограниченной по размеру замещающей группой или низшей замещающей группой) или незамещенный гетероарил (например, 5-12-членный, 5-10-членный, 5-9-членный или 5-6-членный). В различных вариантах осуществления R^{8D} представляет собой водород, замещенный (например, замещенный замещающей группой, ограниченной по размеру замещающей группой или низшей замещающей группой) алкил (например, C_1-C_{20} , C_1-C_{12} , C_1-C_8 , C_1-C_6 , C_1-C_4 или C_1-C_2), замещенный (например, замещенный замещающей группой, ограниченной по размеру замещающей группой или низшей замещающей группой)

группой) гетероалкил (например, 2-20-членный, 2-12-членный, 2-8-членный, 2-6-членный, 4-6-членный, 2-3-членный или 4-5-членный), замещенный (например, замещенный замещающей группой, ограниченной по размеру замещающей группой или низшей замещающей группой) циклоалкил (например, C_3-C_{10} , C_3-C_8 , C_3-C_6 , C_4-C_6 или C_5-C_6), замещенный (например, замещенный замещающей группой, ограниченной по размеру замещающей группой или низшей замещающей группой) гетероциклоалкил (например, 3-10-членный, 3-8-членный, 3-6-членный, 4-6-членный, 4-5-членный или 5-6-членный), замещенный (например, замещенный замещающей группой, ограниченной по размеру замещающей группой или низшей замещающей группой) арил (например, C_6-C_{12} , C_6-C_{10} или фенил), или замещенный (например, замещенный замещающей группой, ограниченной по размеру замещающей группой или низшей замещающей группой) гетероарил (например, 5-12-членный, 5-10-членный, 5-9-членный или 5-6-членный). В различных вариантах осуществления R^{8D} представляет собой водород, незамещенный алкил (например, C_1-C_{20} , C_1-C_{12} , C_1-C_8 , C_1-C_6 , C_1-C_4 или C_1-C_2), незамещенный гетероалкил (например, 2-20-членный, 2-12-членный, 2-8-членный, 2-6-членный, 4-6-членный, 2-3-членный или 4-5-членный), незамещенный циклоалкил (например, C_3-C_{10} , C_3-C_8 , C_3-C_6 , C_4-C_6 или C_5-C_6), незамещенный гетероциклоалкил (например, 3-10-членный, 3-8-членный, 3-6-членный, 4-6-членный, 4-5-членный или 5-6-членный), незамещенный арил (например, C_6-C_{12} , C_6-C_{10} или фенил) или незамещенный гетероарил (например, 5-12-членный, 5-10-членный, 5-9-членный или 5-6-членный). В различных вариантах осуществления когда R^{8D} является замещенным, он замещен замещающей группой. В различных вариантах осуществления когда R^{8D} является замещенным, он замещен ограниченной по размеру замещающей группой. В различных вариантах осуществления когда R^{8D} является замещенным, он замещен низшей замещающей группой (например, оксо). В различных вариантах осуществления R^{8D} представляет собой $-COOH$.

[0501] В различных вариантах осуществления R^{8E} представляет собой водород, замещенный (например, замещенный замещающей группой, ограниченной по размеру замещающей группой или низшей замещающей группой) или незамещенный алкил (например, C_1-C_{20} , C_1-C_{12} , C_1-C_8 , C_1-C_6 , C_1-C_4 или C_1-C_2), замещенный (например, замещенный замещающей группой, ограниченной по размеру замещающей группой или низшей замещающей группой) или незамещенный гетероалкил (например, 2-20-членный, 2-12-членный, 2-8-членный, 2-6-членный, 4-6-членный, 2-3-членный или 4-5-членный), замещенный (например, замещенный замещающей группой, ограниченной по размеру замещающей группой или низшей замещающей группой) или незамещенный циклоалкил (например, C_3-C_{10} , C_3-C_8 , C_3-C_6 , C_4-C_6 или C_5-C_6), замещенный (например, замещенный замещающей группой, ограниченной по размеру замещающей группой или низшей замещающей группой) или незамещенный гетероциклоалкил (например, 3-10-членный, 3-8-членный, 3-6-членный, 4-6-членный, 4-5-членный или 5-6-членный), замещенный (например, замещенный замещающей группой, ограниченной по размеру замещающей группой или низшей замещающей группой) или незамещенный арил (например, C_6-C_{12} ,

С₆-С₁₀ или фенил), или замещенный (например, замещенный замещающей группой, ограниченной по размеру замещающей группой или низшей замещающей группой) или незамещенный гетероарил (например, 5-12-членный, 5-10-членный, 5-9-членный или 5-6-членный). В различных вариантах осуществления R^{8E} представляет собой водород, замещенный (например, замещенный замещающей группой, ограниченной по размеру замещающей группой или низшей замещающей группой) алкил (например, С₁-С₂₀, С₁-С₁₂, С₁-С₈, С₁-С₆, С₁-С₄ или С₁-С₂), замещенный (например, замещенный замещающей группой, ограниченной по размеру замещающей группой или низшей замещающей группой) гетероалкил (например, 2-20-членный, 2-12-членный, 2-8-членный, 2-6-членный, 4-6-членный, 2-3-членный или 4-5-членный), замещенный (например, замещенный замещающей группой, ограниченной по размеру замещающей группой или низшей замещающей группой) циклоалкил (например, С₃-С₁₀, С₃-С₈, С₃-С₆, С₄-С₆ или С₅-С₆), замещенный (например, замещенный замещающей группой, ограниченной по размеру замещающей группой или низшей замещающей группой) гетероциклоалкил (например, 3-10-членный, 3-8-членный, 3-6-членный, 4-6-членный, 4-5-членный или 5-6-членный), замещенный (например, замещенный замещающей группой, ограниченной по размеру замещающей группой или низшей замещающей группой) арил (например, С₆-С₁₂, С₆-С₁₀ или фенил), или замещенный (например, замещенный замещающей группой, ограниченной по размеру замещающей группой или низшей замещающей группой) гетероарил (например, 5-12-членный, 5-10-членный, 5-9-членный или 5-6-членный). В различных вариантах осуществления R^{8E} представляет собой водород, незамещенный алкил (например, С₁-С₂₀, С₁-С₁₂, С₁-С₈, С₁-С₆, С₁-С₄ или С₁-С₂), незамещенный гетероалкил (например, 2-20-членный, 2-12-членный, 2-8-членный, 2-6-членный, 4-6-членный, 2-3-членный или 4-5-членный), незамещенный циклоалкил (например, С₃-С₁₀, С₃-С₈, С₃-С₆, С₄-С₆ или С₅-С₆), незамещенный гетероциклоалкил (например, 3-10-членный, 3-8-членный, 3-6-членный, 4-6-членный, 4-5-членный или 5-6-членный), незамещенный арил (например, С₆-С₁₂, С₆-С₁₀ или фенил) или незамещенный гетероарил (например, 5-12-членный, 5-10-членный, 5-9-членный или 5-6-членный). В различных вариантах осуществления когда R^{8E} является замещенным, он замещен замещающей группой. В различных вариантах осуществления когда R^{8E} является замещенным, он замещен ограниченной по размеру замещающей группой. В различных вариантах осуществления когда R^{8E} является замещенным, он замещен низшей замещающей группой (например, оксо). В различных вариантах осуществления R^{8E} представляет собой -СООН.

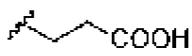
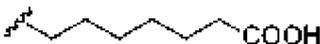
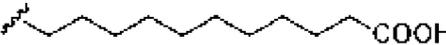
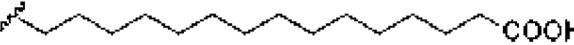
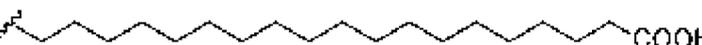
[0502] В различных вариантах осуществления соединение, включающее нуклеиновую кислоту, включает мотив (например, формулы (III), (III-a), (III-b), (III-c), (III-d), (III-e), (III-f), (III-g), (IV) или (IV-a)), описанный выше, включая любые аспекты, варианты осуществления, формулу изобретения, графические материалы (например, ФИГ. 1А-1О, таблицы (например, таблицы 1-5 и А-Н), примеры или схемы (например, схемы I, II, III и IV).

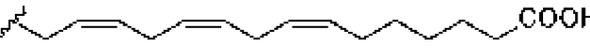
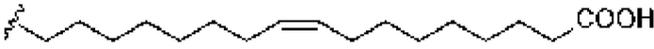
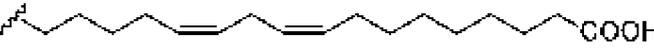
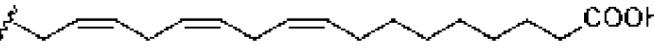
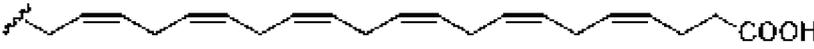
[0503] В различных вариантах осуществления мотив увеличения периода

полувыведения (HLEM) может быть сконструирован с одним или более независимыми -L²-COOH (например, структуры, приведенные в таблице 1), которые соединены с каркасом (например, структуры, приведенные в таблице 2) в L¹ или с линкерной группой L¹ (например, структуры, приведенные в таблице 3). В различных вариантах осуществления каркас и линкер могут быть объединены или вступать в реакцию с образованием L¹.

[0504] В различных вариантах осуществления соединение, включающее нуклеиновую кислоту, включает одну или более структур L²-COOH, приведенных в таблице 1 ниже.

Таблица 1. Структуры L² COOH

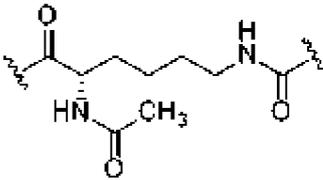
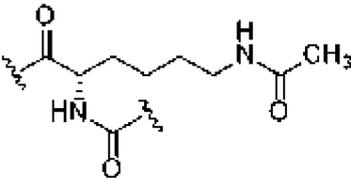
Описание L ²	Структура L ² -COOH
C4 насыщенный	
C6 насыщенный	
C8 насыщенный	
C10 насыщенный	
C12 насыщенный	
C14 насыщенный	
C16 насыщенный	
C18 насыщенный	
C20 насыщенный	
C22 насыщенный	
C24 насыщенный	
C14 мононенасыщенный	

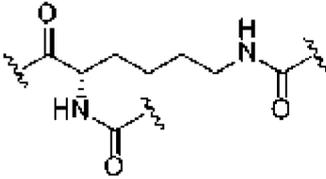
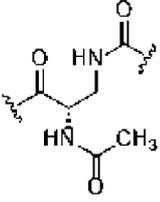
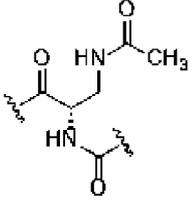
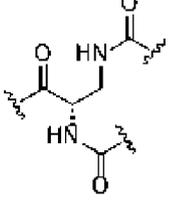
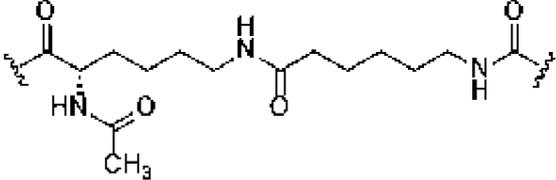
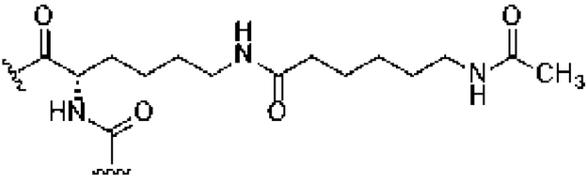
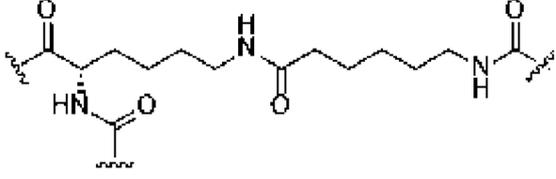
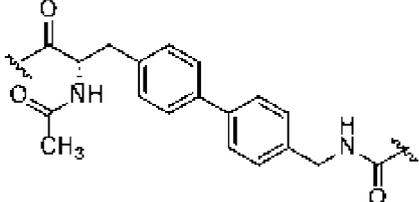
C14 полиненасыщенный	
C16 мононенасыщенный	
C16 триненасыщенный	
C18 олеат	
C18 линолеат	
C18 линоленовая-α	
C18 линоленовая-γ	
C20 эйкозеноат	
C20 эйкозодиенат	
C20 арахидонат	
C22 (докозагексаеновая кислота) ДГК	

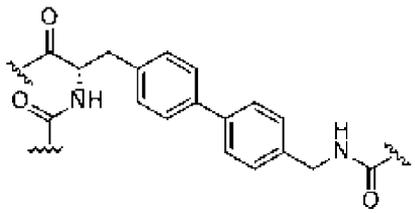
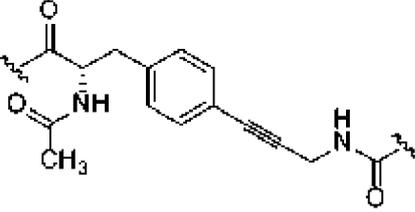
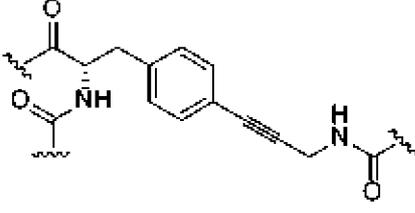
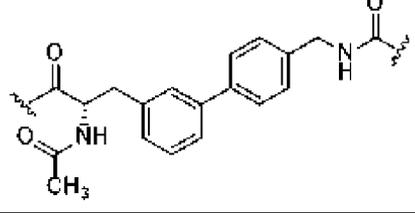
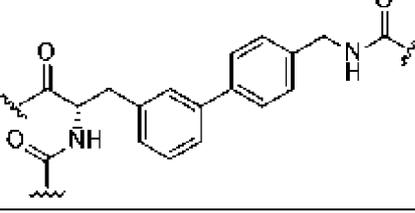
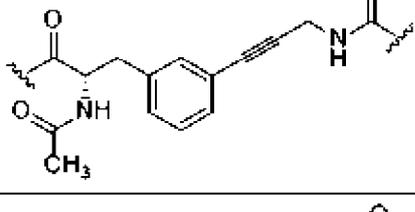
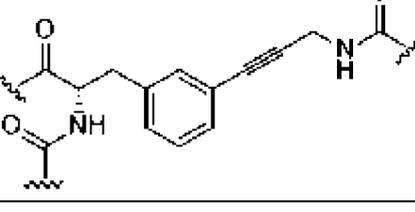
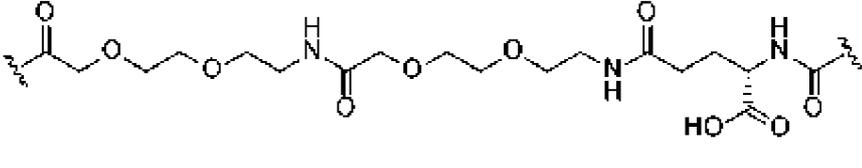
[0505] В различных вариантах осуществления соединения, включающее нуклеиновую кислоту, включает каркасную структуру, способствующую связыванию между L^1 и L^2 , представленную в таблице 2 ниже. В различных вариантах осуществления соединения, включающее нуклеиновую кислоту, включает каркас DTx-01 (моно-v01) из таблицы 2. В различных вариантах осуществления соединения, включающее нуклеиновую кислоту, включает каркас DTx-01 (моно-v02) из таблицы 2. В различных вариантах осуществления соединения, включающее нуклеиновую кислоту, включает каркас DTx-01 (бис) из таблицы 2. В различных вариантах осуществления соединения, включающее нуклеиновую кислоту, включает каркас DTx-03 (моно-v01) из таблицы 2. В различных вариантах осуществления соединения, включающее нуклеиновую кислоту, включает каркас DTx-03 (моно-v02) из таблицы 2. В различных вариантах осуществления соединения, включающее нуклеиновую кислоту, включает каркас DTx-03 (бис) из

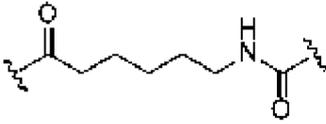
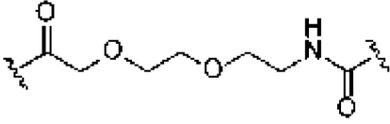
таблицы 2. В различных вариантах осуществления соединение, включающее нуклеиновую кислоту, включает каркас DTx-06 (моно-v01) из таблицы 2. В различных вариантах осуществления соединение, включающее нуклеиновую кислоту, включает каркас DTx-06 (моно-v02) из таблицы 2. В различных вариантах осуществления соединение, включающее нуклеиновую кислоту, включает каркас DTx-06 (бис) из таблицы 2. В различных вариантах осуществления соединение, включающее нуклеиновую кислоту, включает каркас DTx-08 (моно) из таблицы 2. В различных вариантах осуществления соединение, включающее нуклеиновую кислоту, включает каркас DTx-08 (бис) из таблицы 2. В различных вариантах осуществления соединение, включающее нуклеиновую кислоту, включает каркас DTx-09 (моно) из таблицы 2. В различных вариантах осуществления соединение, включающее нуклеиновую кислоту, включает каркас DTx-09 (бис) из таблицы 2. В различных вариантах осуществления соединение, включающее нуклеиновую кислоту, включает каркас DTx-10 (моно) из таблицы 2. В различных вариантах осуществления соединение, включающее нуклеиновую кислоту, включает каркас DTx-10 (бис) из таблицы 2. В различных вариантах осуществления соединение, включающее нуклеиновую кислоту, включает каркас DTx-11 (моно) из таблицы 2. В различных вариантах осуществления соединение, включающее нуклеиновую кислоту, включает каркас DTx-11 (бис) из таблицы 2. В различных вариантах осуществления соединение, включающее нуклеиновую кислоту, включает каркас DTx-12 из таблицы 2. В различных вариантах осуществления соединение, включающее нуклеиновую кислоту, включает каркас DTx-13 из таблицы 2. В различных вариантах осуществления соединение, включающее нуклеиновую кислоту, включает каркас DTx-14 из таблицы 2. В таблице 2 волнистые линии обозначают места присоединения к одной или более жирным кислотам и к атому, входящему в L^1 .

Таблица 2. Структуры каркасов, связанные с L^1

Название каркаса	Структура каркаса
DTx-01 (моно-v01)	
DTx-01 (моно-v02)	

<p>DTx-01 (бис)</p>	
<p>DTx-03 (моно-v01)</p>	
<p>DTx-03 (моно-v02)</p>	
<p>DTx-03 (бис)</p>	
<p>DTx-06 (моно-v01)</p>	
<p>DTx-06 (моно-v02)</p>	
<p>DTx-06 (бис)</p>	
<p>DTx-08 (моно)</p>	

DTx-08 (бис)	
DTx-09 (моно)	
DTx-09 (бис)	
DTx-10 (моно)	
DTx-10 (бис)	
DTx-11 (моно)	
DTx-11 (бис)	
DTx-12	

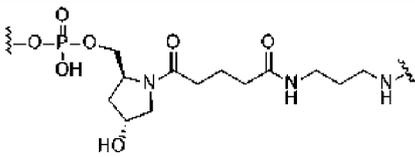
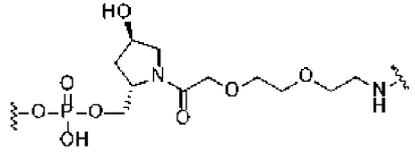
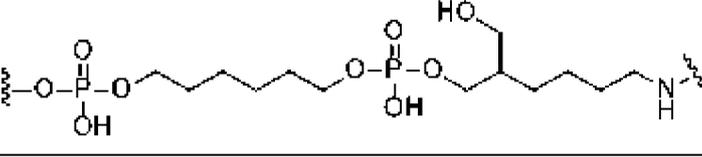
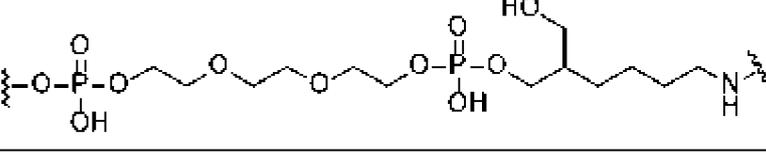
DTx-13	
DTx-14	

[0506] В различных вариантах осуществления соединения, включающее нуклеиновую кислоту, включает линкер L¹, имеющий структуру, приведенную в таблице 3 ниже. В различных вариантах осуществления соединения, включающее нуклеиновую кислоту, включает линкер C7 из таблицы 3. В различных вариантах осуществления соединения, включающее нуклеиновую кислоту, включает линкер C6 из таблицы 3. В различных вариантах осуществления соединения, включающее нуклеиновую кислоту, включает линкер C3 из таблицы 3. В различных вариантах осуществления соединения, включающее нуклеиновую кислоту, включает линкер 6A-SER из таблицы 3. В различных вариантах осуществления соединения, включающее нуклеиновую кислоту, включает линкер TEGN из таблицы 3. В различных вариантах осуществления соединения, включающее нуклеиновую кислоту, включает линкер C12 из таблицы 3. В различных вариантах осуществления соединения, включающее нуклеиновую кислоту, включает линкер AMC-N из таблицы 3. В различных вариантах осуществления соединения, включающее нуклеиновую кислоту, включает линкер 5A-MEG из таблицы 3. В различных вариантах осуществления соединения, включающее нуклеиновую кислоту, включает линкер AMC-P из таблицы 3. В различных вариантах осуществления соединения, включающее нуклеиновую кислоту, включает линкер C6-P из таблицы 3. В различных вариантах осуществления соединения, включающее нуклеиновую кислоту, включает линкер TEG-P из таблицы 3. В различных вариантах осуществления соединения, включающее нуклеиновую кислоту, включает линкер PYR-C5-C3 из таблицы 3. В различных вариантах осуществления соединения, включающее нуклеиновую кислоту, включает линкер PYR-DEG из таблицы 3. В различных вариантах осуществления соединения, включающее нуклеиновую кислоту, включает линкер SP6-PO-C7 из таблицы 3. В различных вариантах осуществления соединения, включающее нуклеиновую кислоту, включает линкер TEG9-PO-C7 из таблицы 3.

Таблица 3. Структуры линкеров, связанные с L¹

Аббревиатура линкера	Структура линкера
----------------------	-------------------

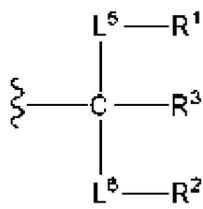
C7	
C6	
C3	
6A-SER	
TEGN	
C12	
AMC-N	
5A-MEG	
AMC-P	
C6-P	
TEG-P	

PYR-C5-C3	
PYR-DEG	
SP6-PO-C7	
TEG9-PO-C7	

[0507] В различных вариантах осуществления L^{1A} представляет собой замещенный или незамещенный 2-8-членный гетероалкилен, L^{1B} представляет собой замещенный или незамещенный 5-6-членный гетероциклоалкилен, и L^{1C} представляет собой замещенный или незамещенный гетероалкилен. В различных вариантах осуществления L^{1A} представляет собой $-OPO_2-O-CH_2-$, $-O-P(O)(S)-O-CH_2-$, $-O-P(O)(CH_3)-O-CH_2-$ или $-O-P(S)(CH_3)-CH_2-$, L^{1B} представляет собой замещенный или незамещенный гетероциклоалкилен, и L^{1C} представляет собой замещенный или незамещенный гетероалкилен. В различных вариантах осуществления L^{1A} представляет собой $-OPO_2-O-CH_2-$ или $-O-P(O)(S)-O-CH_2-$. В различных вариантах осуществления L^{1A} представляет собой $-O-P(O)(CH_3)-O-CH_2-$ или $-O-P(S)(CH_3)-CH_2-$. В различных вариантах осуществления L^{1B} представляет собой замещенный или незамещенный 5-6-членный гетероциклоалкилен. В различных вариантах осуществления L^{1B} представляет собой замещенный 5-6-членный гетероциклоалкилен. В различных вариантах осуществления L^{1B} представляет собой гидрокси (ОН)-замещенный 5-6-членный гетероциклоалкилен. В различных вариантах осуществления L^{1B} представляет собой незамещенный 5-6-членный гетероциклоалкилен. В различных вариантах осуществления L^{1B} представляет собой замещенный пирролидинилен. В различных вариантах осуществления L^{1B} представляет собой гидрокси (ОН)-замещенный пирролидинилен. В различных вариантах осуществления L^{1B} представляет собой незамещенный пирролидинилен. В различных вариантах осуществления L^{1B} представляет собой замещенный пиперидинилен. В различных вариантах осуществления L^{1B} представляет собой гидрокси (ОН)-замещенный пиперидинилен. В различных вариантах осуществления L^{1B} представляет собой незамещенный пиперидинилен. В различных вариантах осуществления L^{1C} представляет собой замещенный или незамещенный 2-12-членный гетероалкилен. В различных вариантах осуществления L^{1C} представляет собой замещенный 2-12-членный гетероалкилен. В различных вариантах осуществления L^{1C} представляет собой

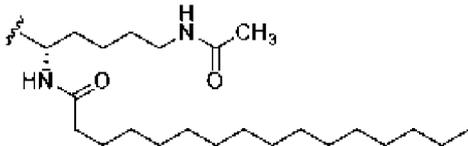
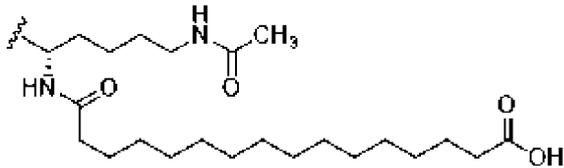
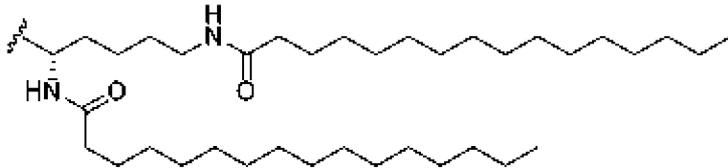
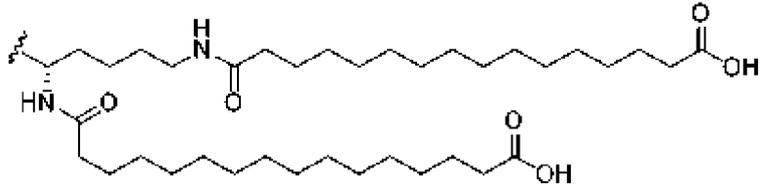
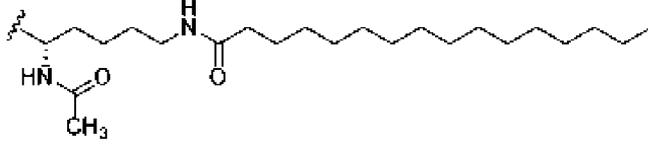
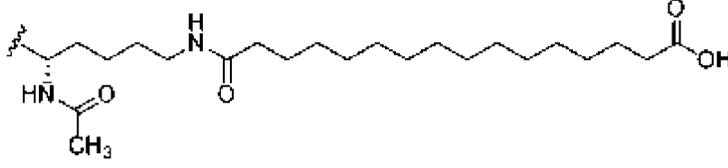
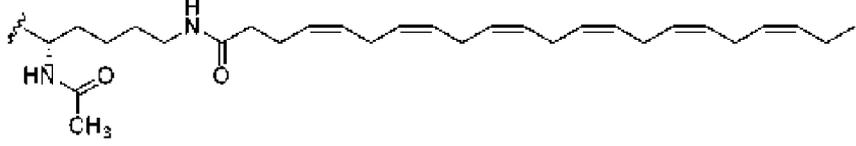
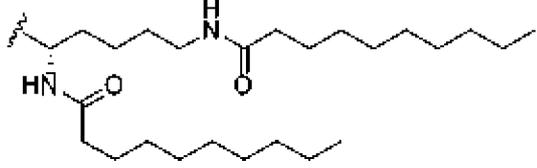
оксозамещенный 2-12-членный гетероалкилен. В различных вариантах осуществления L^{1C} представляет собой незамещенный 2-12-членный гетероалкилен.

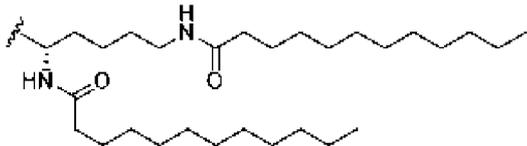
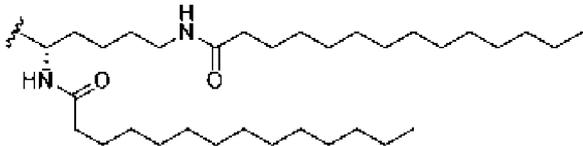
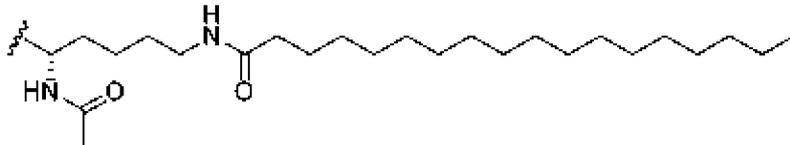
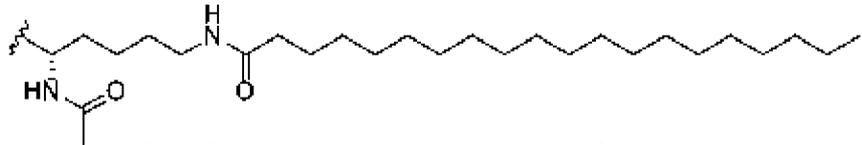
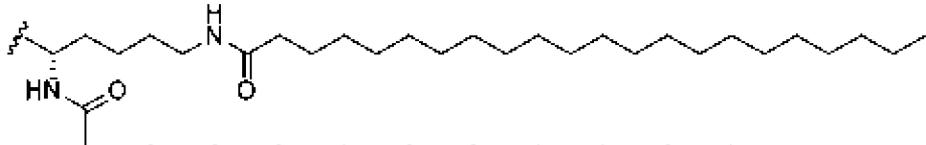
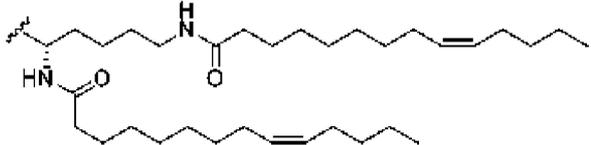
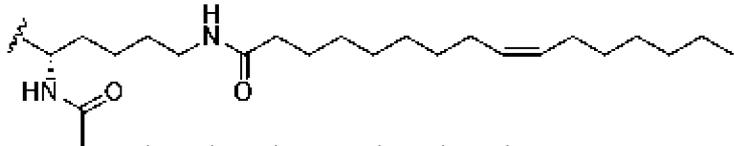
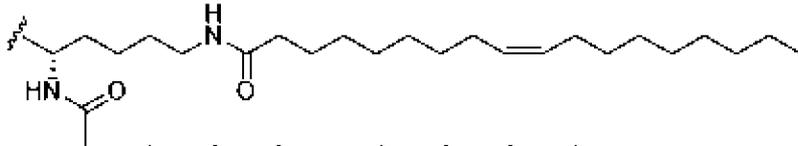
[0508] В различных вариантах осуществления домен захвата представлен структурой:

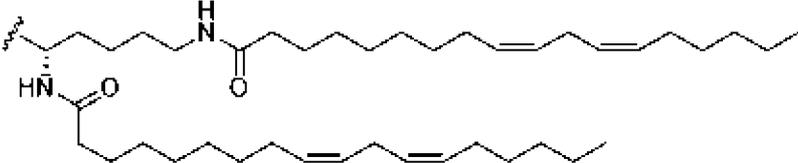
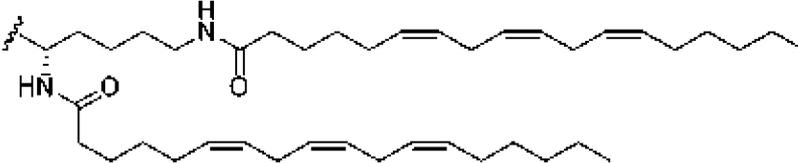
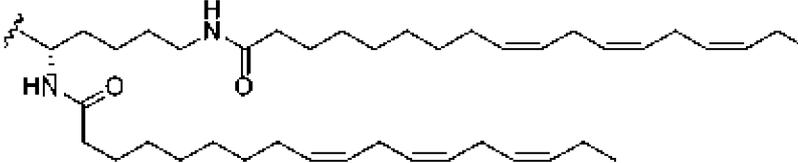
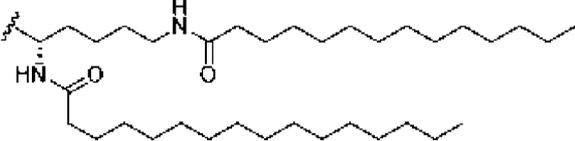
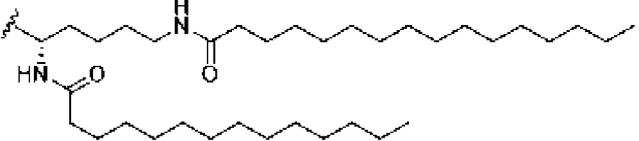
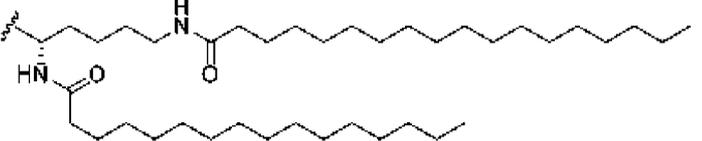
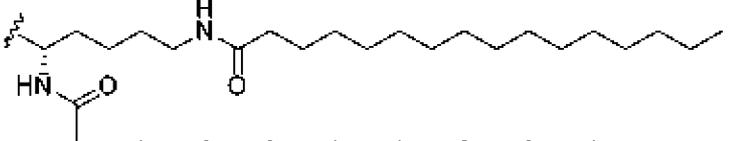
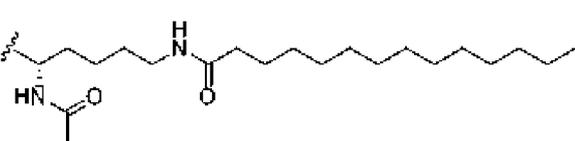
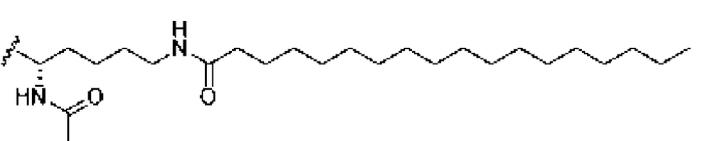


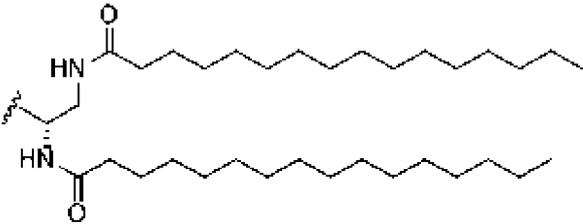
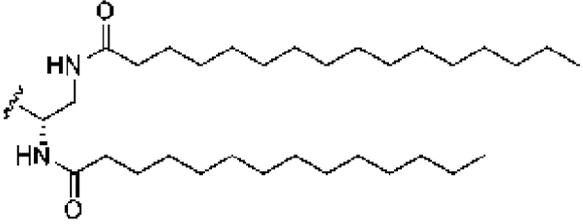
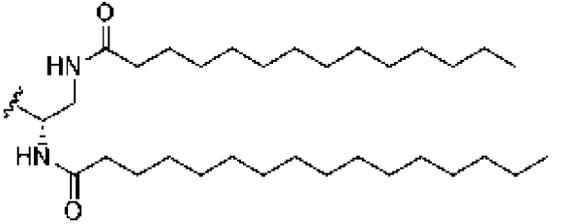
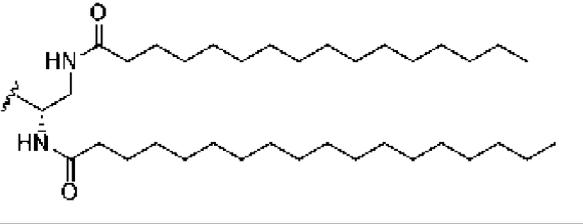
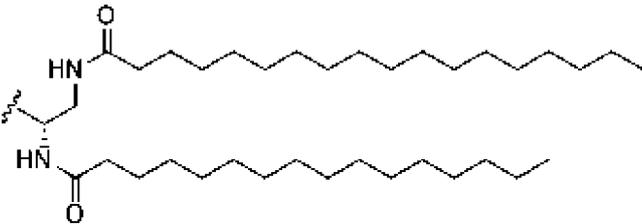
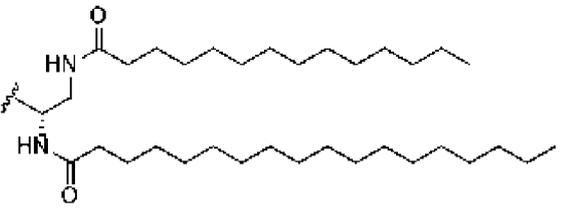
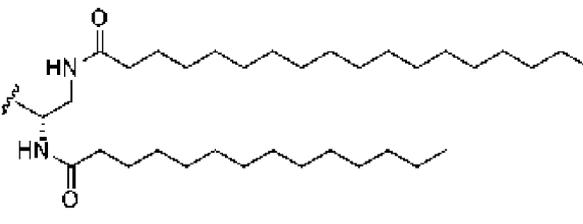
(IV-a). R^1, R^2, R^3, L^5 и L^6 являются такими, как описано выше.

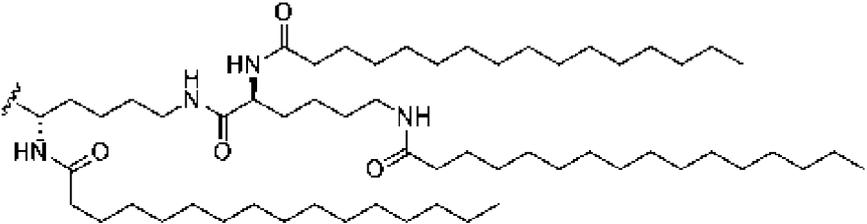
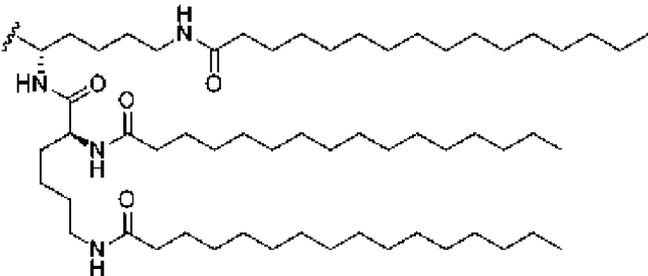
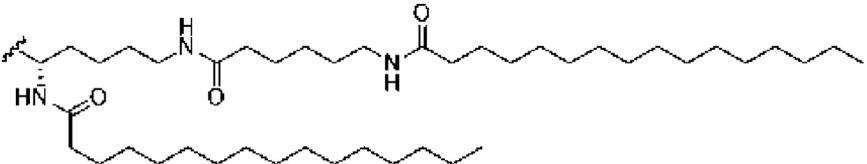
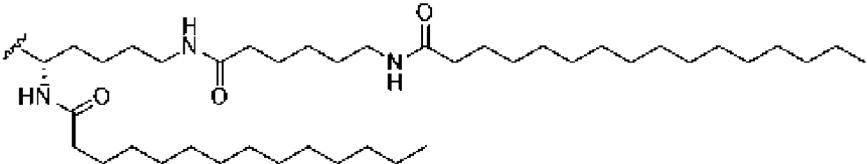
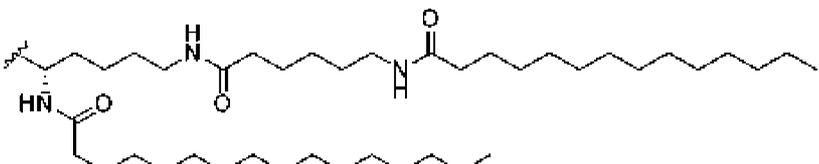
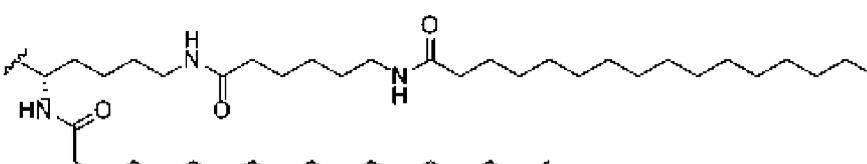
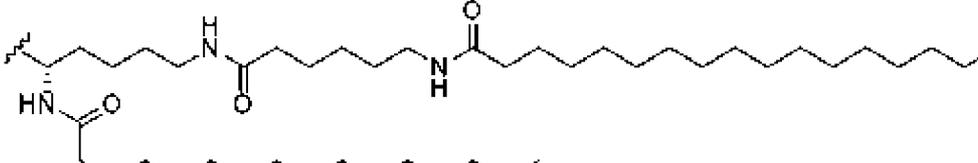
[0509] В различных вариантах осуществления соединение, включающее нуклеиновую кислоту, включает один или более доменов захвата, имеющих структуру, приведенную в таблице 4 ниже. В различных вариантах осуществления соединение, включающее нуклеиновую кислоту, включает домен DTx-01-01 из таблицы 4. В различных вариантах осуществления соединения, включающего нуклеиновую кислоту, включает домен 1 DTx-01-03 из таблицы 4. В различных вариантах осуществления соединения, включающего нуклеиновую кислоту, включает домен DTx-01-06 из таблицы 4. В различных вариантах осуществления соединения, включающего нуклеиновую кислоту, включает домен DTx-01-07 из таблицы 4. В различных вариантах осуществления соединения, включающего нуклеиновую кислоту, включает домен DTx-01-08 из таблицы 4. В различных вариантах осуществления соединения, включающего нуклеиновую кислоту, включает домен DTx-01-09 из таблицы 4. В различных вариантах осуществления соединения, включающего нуклеиновую кислоту, включает домен DTx-01-11 из таблицы 4. В различных вариантах осуществления соединения, включающего нуклеиновую кислоту, включает домен DTx-01-12 из таблицы 4. В различных вариантах осуществления соединения, включающего нуклеиновую кислоту, включает домен DTx-01-13 из таблицы 4. В различных вариантах осуществления соединения, включающего нуклеиновую кислоту, включает домен DTx-01-30 из таблицы 4. В различных вариантах осуществления соединения, включающего нуклеиновую кислоту, включает домен DTx-01-31 из таблицы 4. В различных вариантах осуществления соединения, включающего нуклеиновую кислоту, включает домен DTx-01-32 из таблицы 4. В различных вариантах осуществления соединения, включающего нуклеиновую кислоту, включает домен DTx-01-33 из таблицы 4. В различных вариантах осуществления соединения, включающего нуклеиновую кислоту, включает домен DTx-01-34 из таблицы 4. В различных вариантах осуществления соединения, включающего нуклеиновую кислоту, включает домен DTx-01-35 из таблицы 4. В различных вариантах осуществления соединения, включающего нуклеиновую кислоту, включает домен DTx-01-36 из таблицы 4. В различных вариантах осуществления соединения, включающего нуклеиновую кислоту, включает домен DTx-01-39 из таблицы 4. В различных вариантах осуществления соединения, включающего нуклеиновую кислоту, включает домен DTx-01-43 из таблицы 4. В различных вариантах осуществления соединения, включающего нуклеиновую кислоту, включает домен DTx-01-44 из таблицы 4.

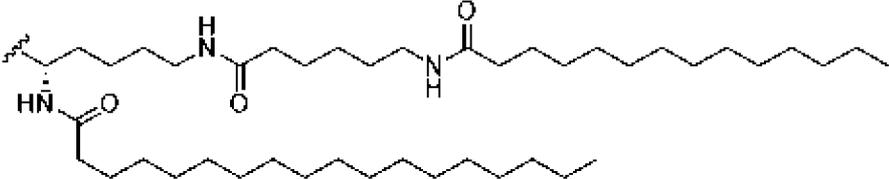
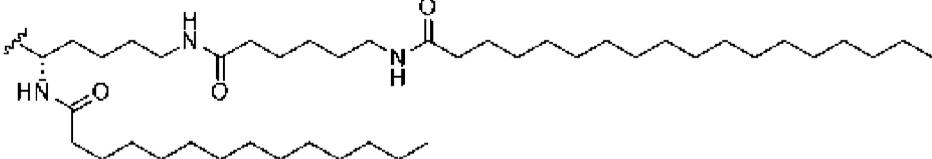
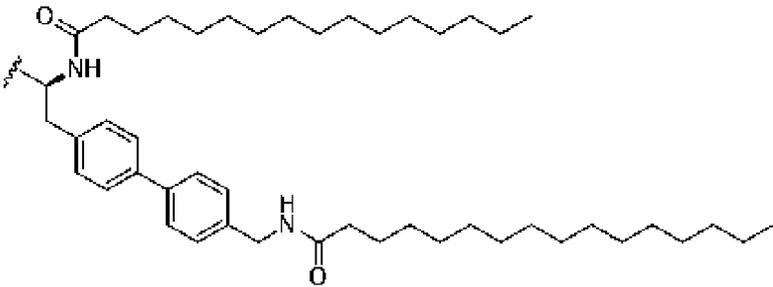
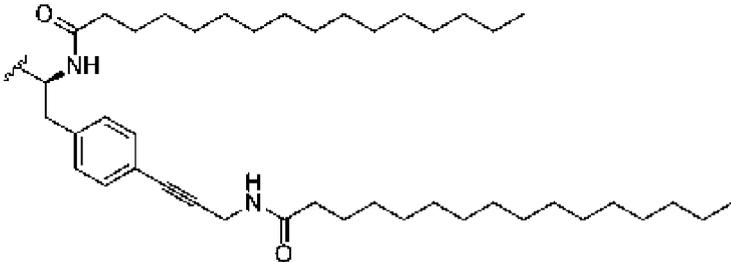
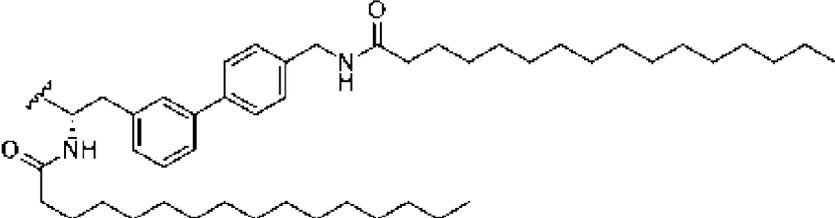
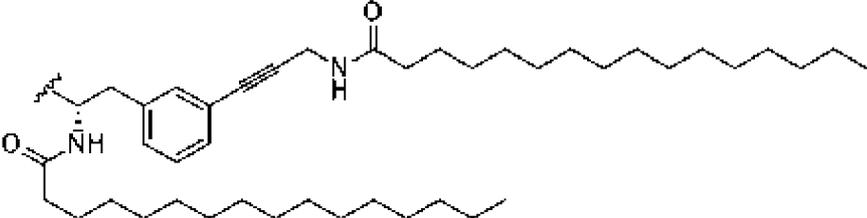
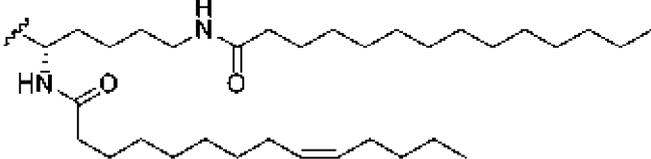
DTx-01-06	
DTx-01-07	
DTx-01-08	
DTx-01-09	
DTx-01-11	
DTx-01-12	
DTx-01-13	
DTx-01-30	

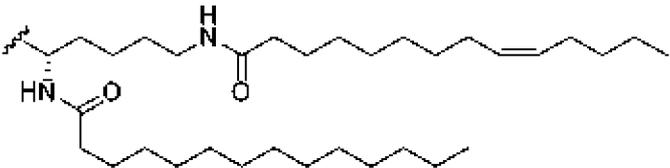
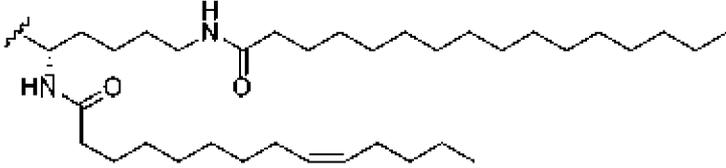
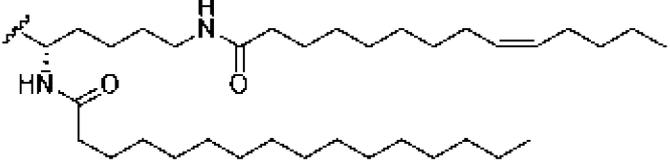
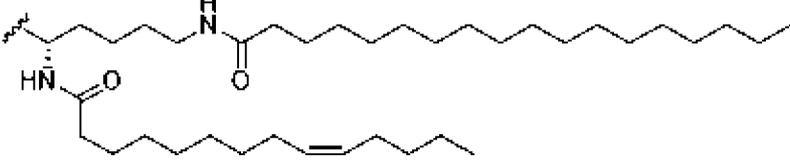
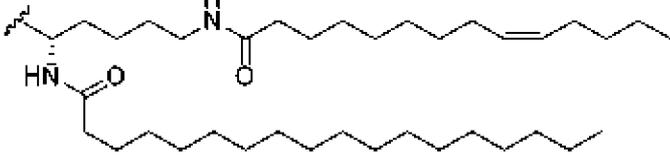
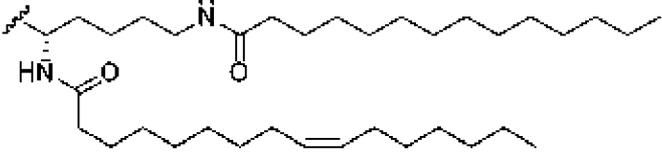
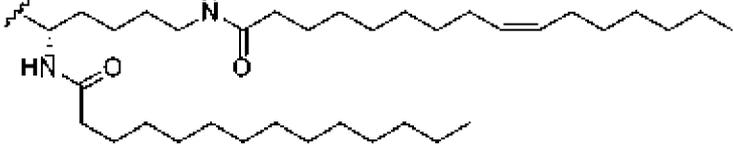
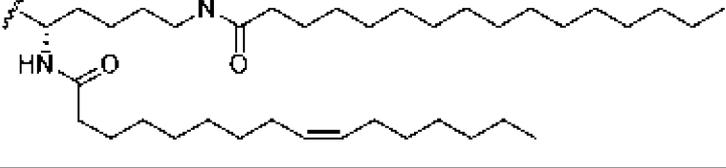
DTx-01-31	
DTx-01-32	
DTx-01-33	
DTx-01-34	
DTx-01-35	
DTx-01-36	
DTx-01-39	
DTx-01-43	

DTx-01-44	
DTx-01-45	
DTx-01-46	
DTx-01-50	
DTx-01-51	
DTx-01-52	
DTx-01-53	
DTx-01-54	
DTx-01-55	

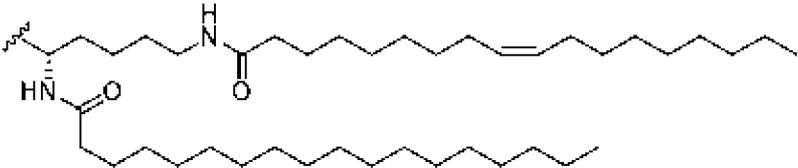
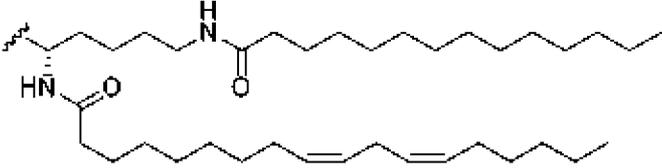
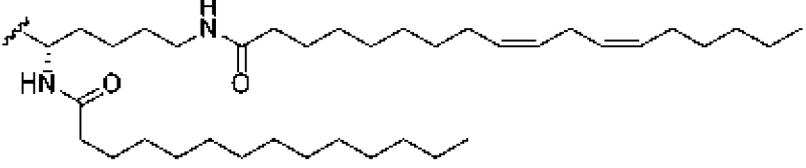
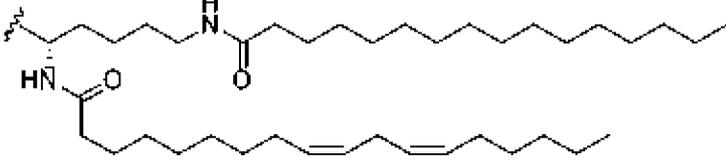
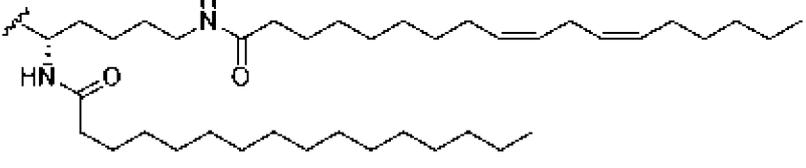
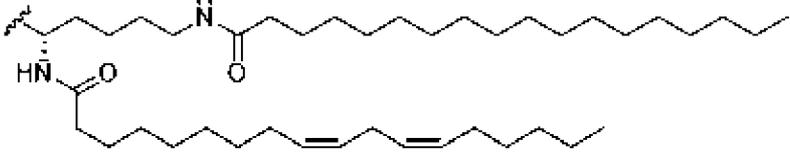
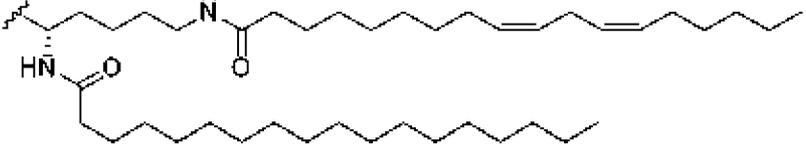
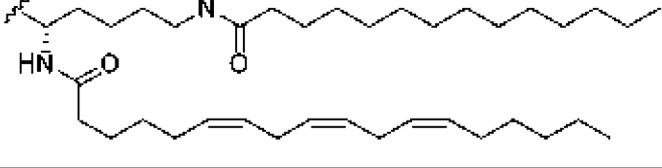
DTx-03-06	
DTx-03-50	
DTx-03-51	
DTx-03-52	
DTx-03-53	
DTx-03-54	
DTx-03-55	

DTx-04-01	
DTx-05-01	
DTx-06-06	
DTx-06-50	
DTx-06-51	
DTx-06-52	
DTx-06-53	

DTx-06-54	
DTx-06-55	
DTx-08-01	
DTx-09-01	
DTx-10-01	
DTx-11-01	
DTx-01-60	

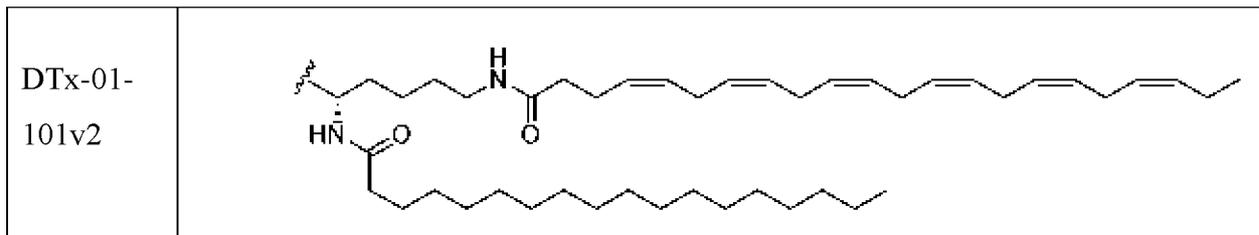
DTx-01-61	
DTx-01-62	
DTx-01-63	
DTx-01-64	
DTx-01-65	
DTx-01-66	
DTx-01-67	
DTx-01-68	

DTx-01-69	
DTx-01-70	
DTx-01-71	
DTx-01-72	
DTx-01-73	
DTx-01-74	
DTx-01-75	
DTx-01-76	

DTx-01-77	
DTx-01-78	
DTx-01-79	
DTx-01-80	
DTx-01-81	
DTx-01-82	
DTx-01-83	
DTx-01-84	

DTx-01-85	
DTx-01-86	
DTx-01-87	
DTx-01-88	
DTx-01-89	
DTx-01-90	
DTx-01-91	
DTx-01-92	

DTx-01-93	<p>Chemical structure of DTx-01-93: A diacylglycerol molecule. The sn-3' position is esterified with a saturated fatty acid (stearic acid). The sn-1' position is esterified with an unsaturated fatty acid (oleic acid).</p>
DTx-01-94	<p>Chemical structure of DTx-01-94: A diacylglycerol molecule. The sn-3' position is esterified with an unsaturated fatty acid (oleic acid). The sn-1' position is esterified with a saturated fatty acid (stearic acid).</p>
DTx-01-95	<p>Chemical structure of DTx-01-95: A diacylglycerol molecule. The sn-3' position is esterified with a saturated fatty acid (stearic acid). The sn-1' position is esterified with an unsaturated fatty acid (oleic acid).</p>
DTx-01-96	<p>Chemical structure of DTx-01-96: A diacylglycerol molecule. The sn-3' position is esterified with a saturated fatty acid (stearic acid). The sn-1' position is esterified with a polyunsaturated fatty acid (linolenic acid).</p>
DTx-01-97	<p>Chemical structure of DTx-01-97: A diacylglycerol molecule. The sn-3' position is esterified with a saturated fatty acid (stearic acid). The sn-1' position is esterified with a polyunsaturated fatty acid (linolenic acid).</p>
DTx-01-98	<p>Chemical structure of DTx-01-98: A diacylglycerol molecule. The sn-3' position is esterified with a saturated fatty acid (stearic acid). The sn-1' position is esterified with a polyunsaturated fatty acid (linolenic acid).</p>
DTx-01-99	<p>Chemical structure of DTx-01-99: A diacylglycerol molecule. The sn-3' position is esterified with a saturated fatty acid (stearic acid). The sn-1' position is esterified with a polyunsaturated fatty acid (linolenic acid).</p>
DTx-01-100	<p>Chemical structure of DTx-01-100: A diacylglycerol molecule. The sn-3' position is esterified with a saturated fatty acid (stearic acid). The sn-1' position is esterified with a polyunsaturated fatty acid (linolenic acid).</p>



[0510] В различных вариантах осуществления олигонуклеотид нацелен на матричную РНК. В различных вариантах осуществления олигонуклеотид нацелен на пре-мРНК. В различных вариантах осуществления олигонуклеотид нацелен на длинную некодирующую РНК.

[0511] В различных вариантах осуществления олигонуклеотид представляет собой одноцепочечный олигонуклеотид. В различных вариантах осуществления олигонуклеотид представляет собой двухцепочечный олигонуклеотид. В различных вариантах осуществления двухцепочечный олигонуклеотид представляет собой малую интерферирующую РНК (миРНК). В различных вариантах осуществления двухцепочечный олигонуклеотид представляет собой короткую шпилечную РНК (кшРНК). В различных вариантах осуществления двухцепочечный олигонуклеотид представляет собой миметик микроРНК.

[0512] В различных вариантах осуществления одноцепочечный олигонуклеотид представляет собой РНКазы Н-зависимый олигонуклеотид, которому необходима РНКазы Н для расщепления мРНК, которой он комплементарен. В различных вариантах осуществления одноцепочечный олигонуклеотид представляет собой одноцепочечную малую интерферирующую РНК. В различных вариантах осуществления одноцепочечный олигонуклеотид представляет собой микроРНК-нацеленный олигонуклеотид. В различных вариантах осуществления одноцепочечный олигонуклеотид представляет собой стерически блокирующий олигонуклеотид, который представляет собой олигонуклеотид, который гибридизуется с РНК-мишенью и препятствует активности РНК-мишени, но не вызывает деградации или расщепления РНК-мишени. В различных вариантах осуществления одноцепочечный олигонуклеотид представляет собой гидовую РНК CRISPR. В различных вариантах осуществления одноцепочечный олигонуклеотид представляет собой аптамер.

[0513] В различных вариантах осуществления нуклеиновая кислота включает один или более модифицированных нуклеотидов. В различных вариантах осуществления олигонуклеотид включает один или более модифицированных нуклеотидов. В различных вариантах осуществления модифицированный нуклеотид включает модифицированный сахарный фрагмент. В различных вариантах осуществления модифицированный нуклеотид включает модифицированную межнуклеотидную связь. В различных вариантах осуществления модифицированный нуклеотид включает модифицированное азотистое основание. В различных вариантах осуществления модифицированный нуклеотид включает модифицированную 5'-концевую фосфатную группу. В различных вариантах осуществления модифицированный нуклеотид включает модификацию по 5'-углероду

пентафуранозильного сахара. В различных вариантах осуществления модифицированный нуклеотид включает модификацию по 3'-углероду пентафуранозильного сахара. В различных вариантах осуществления модифицированный нуклеотид включает модификацию по 2'-углероду пентафуранозильного сахара.

[0514] В различных вариантах осуществления нуклеиновая кислота включает один или более модифицированных сахарных фрагментов. В различных вариантах осуществления олигонуклеотид включает один или более модифицированных сахарных фрагментов. В различных вариантах осуществления модифицированный сахарный фрагмент включает 2'-модификацию, т. е. сахарный фрагмент модифицирован по 2'-углероду пентафуранозильного сахара по сравнению с встречающимся в природе 2'-ОН РНК или 2'-Н ДНК. В различных вариантах осуществления 2'-модификация выбрана из 2'-фтор, 2'-OCF₃, 2'-O-CH₃ (также называемой «2'-ОМе» или «2'-О-метил»), 2'-OCH₂CH₂OCH₃ (также называемой «2'-О-метоксиэтил» или «2'-МОЕ»), 2'-O(CH₂)₂SCH₃, O-(CH₂)₂-O-N(CH₃)₂, -O(CH₂)₂O(CH₂)₂N(CH₃)₂ и -O-CH₂-C(=O)-N(H)CH₃. В различных вариантах осуществления 2'-модификация представляет собой 2'-фтор-модификацию. В различных вариантах осуществления 2'-модификация представляет собой 2'-О-метильную модификацию. В различных вариантах осуществления 2'-модификация представляет собой 2'-О-метоксиэтильную модификацию.

[0515] В различных вариантах осуществления 2'-модификация представляет собой бициклическую модификацию сахара, где рибоза имеет ковалентную связь между 2'- и 4'-углеродами. Нуклеотиды, включающие такие модифицированные сахарные фрагменты, могут называться «бициклическими нуклеиновыми кислотами» или «БНК». В различных вариантах осуществления ковалентная связь бициклической модификации сахара представляет собой связь 4'-CH₂-O-2' (метиленокси), также известную как «LNA». В различных вариантах осуществления ковалентная связь бициклической модификации сахара представляет собой связь 4'-(CH₂)₂-O-2' (этиленокси), также известную как «ENA». В различных вариантах осуществления ковалентная связь бициклической модификации сахара представляет собой связь 4'-CH(CH₃)-O-2' (метил(метиленокси)), также известную как «стерически затрудненный этил» или «сEt». В различных вариантах осуществления ковалентная связь бициклической модификации сахара представляет собой связь 4'-CH(CH₂-ОМе)-O-2', также известную как «с-МОЕ». В различных вариантах осуществления ковалентная связь бициклической модификации сахара представляет собой связь 4'-CH₂-N(CH₃)-O-2'. В различных вариантах осуществления ковалентная связь бициклической модификации сахара представляет собой связь 4'-CH₂-N(H)-O-2'. В различных вариантах осуществления бициклическая модификация сахара представляет собой D-сахар в альфа-конфигурации. В некоторых таких вариантах осуществления бициклическая модификация сахара представляет собой D-сахар в бета-конфигурации. В некоторых таких вариантах осуществления бициклическая модификация сахара представляет собой L-сахар в альфа-конфигурации. В некоторых таких вариантах осуществления бициклическая модификация сахара представляет собой L-сахар в бета-

конфигурации.

[0516] В некоторых вариантах осуществления модифицированный сахарный фрагмент представляет собой ациклическое производное нуклеозида, в котором отсутствует связь между 2'-углеродом и 3'-азотом сахарного кольца, также известное как «незамкнутая модификация сахара» («unlocked sugar modification»).

[0517] В различных вариантах осуществления модифицированный сахарный фрагмент представляет собой морфолиновый фрагмент, в котором пентафуранозильный сахар заменен шестичленным метиленморфолиновым кольцом.

[0518] В различных вариантах осуществления модифицированный нуклеотид включает модификацию по 6'-углероду морфолинового фрагмента. В различных вариантах осуществления модифицированный нуклеотид включает модификацию по 3'-азоту морфолинового фрагмента. В различных вариантах осуществления модифицированный нуклеотид включает модификацию по 2'-углероду морфолинового фрагмента.

[0519] В различных вариантах осуществления кислород пентафуранозильного сахара заменен серой с образованием тиосахара. В различных вариантах осуществления тиосахар модифицирован по 2'-углероду.

[0520] В различных вариантах осуществления нуклеиновая кислота включает одну или более модифицированных межнуклеотидных связей. В различных вариантах осуществления олигонуклеотид включает одну или более модифицированных межнуклеотидных связей. В различных вариантах осуществления модифицированная межнуклеотидная связь представляет собой тиофосфатную связь. В различных вариантах осуществления модифицированная межнуклеотидная связь представляет собой диамидофосфитную связь. В различных вариантах осуществления модифицированная межнуклеотидная связь представляет собой метилфосфонатную межнуклеотидную связь. В различных вариантах осуществления модифицированная межнуклеотидная связь представляет собой боранофосфонатную связь. В различных вариантах осуществления модифицированная межнуклеотидная связь представляет собой O-метиламидофосфитную связь. В различных вариантах осуществления модифицированная межнуклеотидная связь представляет собой амидофосфатную связь. В различных вариантах осуществления нуклеиновая кислота содержит положительно заряженный остов. В различных вариантах осуществления нуклеиновая кислота содержит неионогенный остов.

[0521] В различных вариантах осуществления нуклеиновая кислота включает одно или более модифицированных азотистых оснований. В различных вариантах осуществления олигонуклеотид включает одно или более модифицированных азотистых оснований. В различных вариантах осуществления модифицированное азотистое основание выбрано из 5-гидроксиметилцитозина, 7-деазагуанина и 7-деазаденина. В различных вариантах осуществления модифицированное азотистое основание выбрано из 7-деазаденина, 7-деазагуанозина, 2-аминопиридина и 2-пиридона. В различных вариантах осуществления модифицированное азотистое основание выбрано из 5-

замещенных пиримидинов, 6-азапиримидинов и N-2, N-6 и 0-6 замещенных пуринов, включая 2-аминопропиладенин, 5-пропинилурацил и 5-пропинилцитозин.

[0522] В различных вариантах осуществления 6'-углерод на 5'-конце нуклеиновой кислоты включает гидроксильную группу, фосфатную группу или модифицированную фосфатную группу. В различных вариантах осуществления 6'-углерод на 5'-конце олигонуклеотида включает гидроксильную группу, фосфатную группу или модифицированную фосфатную группу. В различных вариантах осуществления 5'-углерод на 5'-конце миРНК включает гидроксильную группу, фосфатную группу или модифицированную фосфатную группу. В различных вариантах осуществления 5'-конец одноцепочечной малой интерферирующей РНК включает гидроксильную группу, фосфатную группу или модифицированную фосфатную группу. В различных вариантах осуществления модифицированная фосфатная группа представляет собой 5'-(Е)-винилфосфонат.

[0523] В различных вариантах осуществления двухцепочечный олигонуклеотид содержит по меньшей мере одну 2'-О-метильную модификацию. В различных вариантах осуществления указанная по меньшей мере одна 2'-О-метильная модификация присутствует на антисмысловой цепи, смысловой цепи или как на антисмысловой цепи, так и на смысловой цепи. В различных вариантах осуществления двухцепочечный олигонуклеотид содержит по меньшей мере одну 2'-фтор-модификацию. В различных вариантах осуществления указанная по меньшей мере одна 2'-фтор-модификация присутствует на антисмысловой цепи, смысловой цепи или как на антисмысловой цепи, так и на смысловой цепи. В различных вариантах осуществления двухцепочечный олигонуклеотид содержит 2'-О-метильные модификации, чередующиеся с 2'-фтор-модификациями. В различных вариантах осуществления чередующиеся модификации сахара присутствуют на антисмысловой цепи, смысловой цепи или как на антисмысловой цепи, так и на смысловой цепи. В различных вариантах осуществления двухцепочечный олигонуклеотид содержит три 2'-О-метильных модификации на смысловой цепи и три 2'-фтор-модификации на антисмысловой цепи. В различных вариантах осуществления каждый нуклеотид в двухцепочечном олигонуклеотиде включает либо 2'-О-метильную модификацию, либо 2'-фтор-модификацию.

[0524] В различных вариантах осуществления двухцепочечный олигонуклеотид содержит по меньшей мере одну тиофосфатную связь. В различных вариантах осуществления двухцепочечный олигонуклеотид содержит от двух до тринадцати тиофосфатных связей. В различных вариантах осуществления двухцепочечный олигонуклеотид содержит четыре тиофосфатные связи. В различных вариантах осуществления двухцепочечный олигонуклеотид содержит две тиофосфатные связи на 3'-конце антисмысловой цепи и две тиофосфатные связи на 3'-конце смысловой цепи. В различных вариантах осуществления двухцепочечный олигонуклеотид содержит две тиофосфатные связи на 5'-конце антисмысловой цепи и две тиофосфатные связи на 3'-конце смысловой цепи. В различных вариантах осуществления двухцепочечный

олигонуклеотид содержит пять тиофосфатных связей. В различных вариантах осуществления двухцепочечный олигонуклеотид содержит шесть тиофосфатных связей. В различных вариантах осуществления двухцепочечный олигонуклеотид содержит семь тиофосфатных связей. В различных вариантах осуществления двухцепочечный олигонуклеотид содержит восемь тиофосфатных связей. В различных вариантах осуществления двухцепочечный олигонуклеотид содержит девять тиофосфатных связей. В различных вариантах осуществления двухцепочечный олигонуклеотид содержит десять тиофосфатных связей. В различных вариантах осуществления двухцепочечный олигонуклеотид содержит одиннадцать тиофосфатных связей. В различных вариантах осуществления двухцепочечный олигонуклеотид содержит двенадцать тиофосфатных связей. В различных вариантах осуществления двухцепочечный олигонуклеотид содержит тринадцать тиофосфатных связей. В различных вариантах осуществления двухцепочечный олигонуклеотид содержит две тиофосфатные связи на 3'-конце антисмысловой цепи, семь тиофосфатных связей на 5'-конце антисмысловой цепи, две тиофосфатные связи на 3'-конце смысловой цепи и две тиофосфатные связи на 5'-конце смысловой цепи.

[0525] В различных вариантах осуществления двухцепочечный олигонуклеотид может быть конъюгирован на любом из его 3'-концов с HLEM-содержащей частью соединения. В различных вариантах осуществления двухцепочечный олигонуклеотид конъюгирован на 3'-конце его антисмысловой цепи с HLEM-содержащей частью соединения. В различных вариантах осуществления двухцепочечный олигонуклеотид конъюгирован на 3'-конце его смысловой цепи с HLEM-содержащей частью соединения. В различных вариантах осуществления двухцепочечный олигонуклеотид конъюгирован с HLEM-содержащей частью на 3'-конце его смысловой цепи и с мотивом захвата на 5'-конце его смысловой цепи.

[0526] В различных вариантах осуществления двухцепочечный олигонуклеотид конъюгирован на любом из его 5'-концов с HLEM-содержащей частью соединения. В различных вариантах осуществления двухцепочечный олигонуклеотид конъюгирован на 5'-конце его антисмысловой цепи с HLEM-содержащей частью соединения. В различных вариантах осуществления двухцепочечный олигонуклеотид конъюгирован на 5'-конце его смысловой цепи с HLEM-содержащей частью соединения. В различных вариантах осуществления двухцепочечный олигонуклеотид конъюгирован с HLEM-содержащей частью на 5'-конце его смысловой цепи и с мотивом захвата на 3'-конце его смысловой цепи.

[0527] В различных вариантах осуществления соединение, включающее нуклеиновую кислоту (А), конъюгировано посредством фосфодиэфирной связи.

[0528] В различных вариантах осуществления двухцепочечный олигонуклеотид представляет собой миРНК, включающую 5'-(Е)-винилфосфонатную группу на 5'-конце антисмысловой цепи. В различных вариантах осуществления двухцепочечный олигонуклеотид представляет собой миметик микроРНК, включающий 5'-(Е)-

связывать сывороточный альбумин. В различных вариантах осуществления соединение обладает повышенным связыванием сывороточного альбумина по сравнению с идентичным соединением, не содержащим указанных одного или более необязательно различных мотивов увеличения периода полувыведения. В различных вариантах осуществления соединение обладает увеличенным периодом полувыведения из сыворотки по сравнению с идентичным соединением, не содержащим указанных одного или более необязательно различных мотивов увеличения периода полувыведения.

[0532] В различных вариантах осуществления соединение дополнительно включает лиганд. В различных вариантах осуществления лиганд может включать одно или более из синтетического соединения, пептида, антитела, углевода или дополнительной нуклеиновой кислоты. В различных вариантах осуществления лиганд может включать одно или более из пептида, антитела, углевода или дополнительной нуклеиновой кислоты. В различных вариантах осуществления мотив захвата независимо включает одно или более из пептида, антитела, углевода или дополнительной нуклеиновой кислоты. В различных вариантах осуществления один или более мотивов захвата включают одно или более из пептида, антитела, углевода или дополнительной нуклеиновой кислоты. В различных вариантах осуществления лиганд может заменять мотив захвата. В различных вариантах осуществления один или более лигандов могут заменять один или более мотивов захвата.

Фармацевтические композиции

[0533] Также в настоящем документе предложены фармацевтические составы или фармацевтическая композиция. В различных вариантах осуществления фармацевтический состав (например, композиция) включает соединение (например, формулы (I), (II), (III), (III-a), (III-b), (III-c), (III-d), (III-e), (III-f), (III-g), (IV) или (IV-a)), описанное выше, включая любые аспекты, варианты осуществления, формулу изобретения, графические материалы (например, ФИГ. 1A-1O, таблицы (например, таблицы 1-5 и A-H), примеры или схемы (например, схемы I, II, III и IV), и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

[0534] Фармацевтическая композиция может быть приготовлена и введена в широком диапазоне лекарственных форм. Описанные соединения могут быть введены перорально, ректально или путем инъекции (например, внутривенно, внутримышечно, внутрикожно, подкожно, интрадуоденально или внутривентриально).

[0535] Для приготовления фармацевтических композиций из описанных в настоящем документе соединений фармацевтически приемлемые носители могут быть твердыми либо жидкими. Препараты в твердой форме включают порошки, таблетки, драже, капсулы, крахмальные капсулы, суппозитории и диспергируемые гранулы. Твердый носитель может представлять собой одно или более веществ, которые также могут выполнять функцию разбавителей, вкусоароматических добавок, связующих веществ, консервантов, веществ для улучшения распадаемости таблеток или инкапсулирующего материала.

[0536] В порошках носитель может представлять собой тонкоизмельченное твердое вещество в смеси с тонкоизмельченным активным компонентом. В таблетках активный компонент может быть смешан с носителем, обладающим необходимыми связывающими свойствами, в подходящих соотношениях и спрессован до обеспечения требуемой формы и размера.

[0537] Порошки и таблетки предпочтительно содержат от 5% до 70% активного соединения. Подходящими носителями являются карбонат магния, стеарат магния, тальк, сахар, лактоза, пектин, декстрин, крахмал, желатин, трагакант, метилцеллюлоза, натрий-карбоксиметилцеллюлоза, легкоплавкий воск, масло какао и т. п. Подразумевается, что термин «препарат» включает состав активного соединения с инкапсулирующим материалом в качестве носителя, образующим капсулу, в которой активный компонент с другими носителями или без них окружен носителем, который, таким образом, связан с указанным активным компонентом. Аналогичным образом, включены крахмальные капсулы и таблетки для рассасывания. Таблетки, порошки, капсулы, драже, крахмальные капсулы и таблетки для рассасывания могут быть использованы в качестве твердых лекарственных форм, подходящих для перорального введения.

[0538] Для приготовления суппозиториев сначала расплавляют легкоплавкий воск, такой как смесь глицеридов жирных кислот или масло какао, и гомогенно диспергируют в нем активный компонент, например, путем перемешивания. Затем расплавленную гомогенную смесь разливают в формы подходящего размера, дают охладиться и тем самым затвердеть.

[0539] Препараты в жидкой форме включают растворы, суспензии и эмульсии, например, воду или растворы в воде/пропиленгликоле. Для парентеральной инъекции жидкие препараты могут быть приготовлены в виде раствора в водном растворе полиэтиленгликоля.

[0540] Водные растворы, подходящие для перорального применения, могут быть приготовлены путем растворения активного компонента в воде и добавления подходящих красителей, вкусоароматических добавок, стабилизаторов и загустителей, при необходимости. Водные суспензии, подходящие для перорального применения, могут быть приготовлены путем диспергирования тонкоизмельченного активного компонента в воде с вязким материалом, таким как натуральные или синтетические камеди, смолы, метилцеллюлоза, натрий-карбоксиметилцеллюлоза и другие хорошо известные суспендирующие агенты.

[0541] Кроме того, в настоящее изобретение включены препараты в твердой форме, предназначенные для превращения непосредственно перед применением в препараты в жидкой форме для перорального введения. Такие жидкие формы включают растворы, суспензии и эмульсии. Указанные препараты могут содержать, помимо активного компонента, красители, вкусоароматические добавки, стабилизаторы, буферы, искусственные и натуральные подсластители, диспергирующие вещества, загустители, солюбилизирующие средства и т. п.

[0542] Фармацевтический препарат предпочтительно находится в стандартной лекарственной форме. В такой форме препарат разделен на однократные дозы, содержащие соответствующие количества активного компонента. Стандартная лекарственная форма может представлять собой расфасованный препарат, при этом упаковка содержит дискретные количества препарата, такие как упакованные таблетки, капсулы и порошки во флаконах или ампулах. Кроме того, стандартная лекарственная форма может сама по себе представлять собой капсулу, таблетку, крахмальную капсулу или таблетку для рассасывания, или она может представлять собой подходящее количество любой из перечисленных форм в расфасованном виде.

[0543] Количество активного компонента в препарате с однократной дозой можно менять или регулировать в соответствии с конкретным применением и эффективностью активного компонента. При желании композиция может также содержать другие совместимые терапевтические средства.

[0544] Некоторые соединения могут иметь ограниченную растворимость в воде и, следовательно, могут требовать поверхностно-активного вещества или другого подходящего соразтворителя в композиции. Такие соразтворители включают: полисорбат 20, 60 и 80; Pluronic F-68, F-84 и P-103; циклодекстрин; и полиоксил 35 касторовое масло. Указанные соразтворители обычно применяют на уровне от приблизительно 0,01 мас.% до приблизительно 2 мас.%. Вязкость, превышающая вязкость простых водных растворов, может потребоваться для уменьшения вариабельности при дозировании составов, для уменьшения физического разделения компонентов суспензии или эмульсии состава и/или для иного улучшения состава. Такие загустители включают, например, поливиниловый спирт, поливинилпирролидон, метилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, карбоксиметилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, хондроитинсульфат и его соли, гиалуроновую кислоту и ее соли, а также комбинации перечисленных веществ. Указанные средства обычно применяют на уровне от приблизительно 0,01 мас.% до приблизительно 2 мас.%.

[0545] Фармацевтические композиции могут дополнительно включать компоненты для обеспечения замедленного высвобождения и/или удобства. Такие компоненты включают высокомолекулярные, анионные мукомиметические полимеры, гелеобразующие полисахариды и субстраты-носители тонкоизмельченного лекарственного средства.

[0546] Фармацевтическая композиция может быть предназначена для внутривенного применения. Фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество может включать буферы для доведения pH до диапазона, требуемого для внутривенного применения. Известно множество буферов, в том числе соли неорганических кислот, такие как фосфат, борат и сульфат.

[0547] В одном аспекте предложена клетка, содержащая соединение, включающее нуклеиновую кислоту (A) (например, формулы (I), (II), (III), (III-a), (III-b), (III-c), (III-d), (III-e), (III-f), (III-g), (IV) или (IV-a)), описанное выше, включая любые аспекты, варианты

осуществления, формулу изобретения, графические материалы (например, ФИГ. 1А-1О, таблицы (например, таблицы 1-5 и А-Н), примеры или схемы (например, схемы I, II, III и IV). В различных вариантах осуществления клетка содержит соединение, включающее олигонуклеотид. В различных вариантах осуществления клетка содержит соединение, включающее двухцепочечный олигонуклеотид. В различных вариантах осуществления клетка содержит соединение, включающее одноцепочечный олигонуклеотид.

[0548] В различных вариантах осуществления клетка, содержащая соединение, включающее нуклеиновую кислоту (А), может включать, не ограничиваясь перечисленным, фибробласт, клетку почки, эндотелиальную клетку, жировую клетку, нервную клетку, мышечную клетку, гепатоцит, Т-лимфоцит и В-лимфоцит. В различных вариантах осуществления клетка, содержащая соединение, включающее нуклеиновую кислоту (А), может включать, не ограничиваясь перечисленным, эндотелиальную клетку пупочной вены человека, клетку NIH3T3, клетку RAW264.7, клетку HEK293 или клетку SH-SY5Y.

Способы и применение

[0549] В одном аспекте предложен способ, включающий приведение клетки в контакт с соединением, как описано в настоящем документе. В различных вариантах осуществления способ включает приведение клетки в контакт с одним или более соединениями (например, формулы (I), (II), (III), (III-a), (III-b), (III-c), (III-d), (III-e), (III-f), (III-g), (IV) или (IV-a)), описанными выше, включая любые аспекты, варианты осуществления, формулу изобретения, графические материалы (например, ФИГ. 1А-1О, таблицы (например, таблицы 1-5 и А-Н), примеры или схемы (например, схемы I, II, III и IV). В различных вариантах осуществления приведение в контакт происходит *in vitro*. В различных вариантах осуществления приведение в контакт происходит *ex vivo*. В различных вариантах осуществления приведение в контакт происходит *in vivo*.

[0550] В одном аспекте предложен способ введения субъекту соединения, как описано в настоящем документе. В различных вариантах осуществления способ включает введение субъекту одного или более соединений (например, формулы (I), (II), (III), (III-a), (III-b), (III-c), (III-d), (III-e), (III-f), (III-g), (IV) или (IV-a)), описанных выше, включая любые аспекты, варианты осуществления, формулу изобретения, графические материалы (например, ФИГ. 1А-1О, таблицы (например, таблицы 1-5 и А-Н), примеры или схемы (например, схемы I, II, III и IV). В различных вариантах осуществления субъект имеет заболевание или расстройство глаз, печени, почек, сердца, жировой ткани, легких, мышц или селезенки.

[0551] В вариантах осуществления, относящихся к введению *in vivo* или субъекту, введение представляет собой системное введение, которое может включать, не ограничиваясь перечисленным, подкожное введение, внутривенное введение, внутримышечное введение и пероральное введение. В различных вариантах осуществления, относящихся к введению *in vivo* или субъекту, введение представляет собой локальное введение, которое может включать, не ограничиваясь перечисленным,

интравитреальное введение, интратекальное введение и внутривентрикулярное введение.

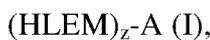
[0552] В одном аспекте предложено применение соединения, как описано в настоящем документе, в терапии. В другом аспекте предложено применение соединения, как описано в настоящем документе, для получения лекарственного средства.

[0553] В одном аспекте предложен способ введения соединения в клетку в организме субъекта. В различных вариантах осуществления способ включает введение указанному субъекту соединения, как описано в настоящем документе.

Варианты осуществления

[0554] Вариант осуществления 1. Соединение, содержащее нуклеиновую кислоту (A), ковалентно связанную с мотивом увеличения периода полувыведения (HLEM).

[0555] Вариант осуществления 2. Соединение согласно варианту осуществления 1, где соединение имеет формулу (I)



где z представляет собой целое число от 1 до 5.

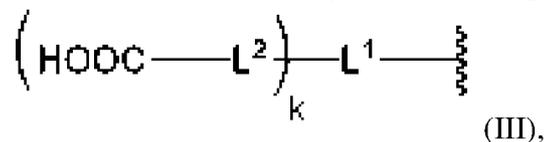
[0556] Вариант осуществления 3. Соединение согласно варианту осуществления 1, где нуклеиновая кислота ковалентно связана с мотивом захвата (UM).

[0557] Вариант осуществления 4. Соединение согласно варианту осуществления 3, где соединение имеет формулу (II):



где t представляет собой целое число от 1 до 5.

[0558] Вариант осуществления 5. Соединение согласно одному из вариантов осуществления 1-4, где мотив увеличения периода полувыведения имеет структуру:



где:

L¹ независимо представляет собой ковалентный линкер;

L² независимо представляет собой незамещенный алкилен; и

k представляет собой целое число от 1 до 5.

[0559] Вариант осуществления 6. Соединение согласно варианту осуществления 5, где

L¹ представляет собой L^{1A}-L^{1B}-L^{1C}-L^{1D}-L^{1E};

L² представляет собой незамещенный C₂-C₂₂ алкилен;

L^{1A}, L^{1B}, L^{1C}, L^{1D} и L^{1E} независимо представляют собой связь, -N(R²⁰)-, -O-, -S-, -C(O)-, -N(R²⁰)C(O)-, -C(O)N(R²¹)-, -N(R²⁰)C(O)N(R²¹)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -N(R²⁰)C(O)O-, -OC(O)N(R²¹)-, -OPO₂-O-, -O-P(O)(S)-O-, -O-P(O)(R²²)-O-, -O-P(S)(R²²)-O-, -O-P(O)(NR²⁰R²¹)-N-, -O-P(S)(NR²⁰R²¹)-N-, -O-P(O)(NR²⁰R²¹)-O-, -O-P(S)(NR²⁰R²¹)-O-, -P(O)(NR²⁰R²¹)-N-, -P(S)(NR²⁰R²¹)-N-, -P(O)(NR²⁰R²¹)-O-, -P(S)(NR²⁰R²¹)-O-, -S-S-, замещенный или незамещенный алкилен, замещенный или незамещенный гетероалкилен, замещенный или незамещенный циклоалкилен, замещенный или незамещенный

гетероциклоалкилен, замещенный или незамещенный арилен или замещенный или незамещенный гетероарилен; и

каждый R^{20} , R^{21} и R^{22} независимо представляет собой водород или незамещенный C_1 - C_{10} алкил.

[0560] Вариант осуществления 7. Соединение согласно одному из вариантов осуществления 5-6, где наибольшее измерение L^1 составляет менее 200 ангстрем.

[0561] Вариант осуществления 8. Соединение согласно одному из вариантов осуществления 5-6, где наибольшая линейная протяженность атомов L^1 составляет от 1 до 60 атомов в длину.

[0562] Вариант осуществления 9. Соединение согласно одному из вариантов осуществления 5-6, где наибольшее измерение каждого из L^{1A} , L^{1B} , L^{1C} , L^{1D} и L^{1E} независимо составляет менее 40 ангстрем.

[0563] Вариант осуществления 10. Соединение согласно одному из вариантов осуществления 5-6, где каждый из L^{1A} , L^{1B} , L^{1C} , L^{1D} и L^{1E} независимо имеет длину от 1 до 20 атомов.

[0564] Вариант осуществления 11. Соединение согласно одному из вариантов осуществления 1-10, где каждый из R^{20} , R^{21} и R^{22} независимо представляет собой водород или незамещенный C_1 - C_3 алкил.

[0565] Вариант осуществления 12. Соединение согласно одному из вариантов осуществления 1-11, где нуклеиновая кислота представляет собой олигонуклеотид.

[0566] Вариант осуществления 13. Соединение согласно варианту осуществления 12, где один L^{1A} присоединен к 3'-углероду олигонуклеотида.

[0567] Вариант осуществления 14. Соединение согласно варианту осуществления 12, где один L^{1A} присоединен к 3'-азоту олигонуклеотида.

[0568] Вариант осуществления 15. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 12-14, где один L^{1A} присоединен к 5'-углероду олигонуклеотида.

[0569] Вариант осуществления 16. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 12-16, где один L^{1A} присоединен к 6'-углероду олигонуклеотида.

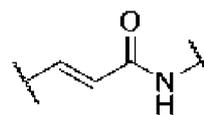
[0570] Вариант осуществления 17. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 12-14, где один L^{1A} присоединен к 2'-углероду олигонуклеотида.

[0571] Вариант осуществления 18. Соединение согласно одному из вариантов осуществления 12-14, где один L^{1A} присоединен к азотистому основанию олигонуклеотида.

[0572] Вариант осуществления 19. Соединение согласно одному из вариантов осуществления 5-18, где L^{1A} независимо представляет собой -O-, -C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -OPO₂-O-, -O-P(O)(S)-O-, -O-P(O)(CH₃)-O-, -O-P(S)(CH₃)-O-, -O-P(O)(N(CH₃)₂)-N-, -O-P(O)(N(CH₃)₂)-O-, -O-P(S)(N(CH₃)₂)-N-, -O-P(S)(N(CH₃)₂)-O-, -P(O)(N(CH₃)₂)-N-, -P(O)(N(CH₃)₂)-O-, -P(S)(N(CH₃)₂)-N-, -P(S)(N(CH₃)₂)-O-, замещенный или незамещенный алкилен или замещенный или незамещенный гетероалкилен.

[0573] Вариант осуществления 20. Соединение согласно одному из вариантов

осуществления 6-19, где L^{1A} независимо представляет собой



[0574] Вариант осуществления 21. Соединение согласно одному из вариантов осуществления 6-19, где L^{1A} независимо представляет собой -OPO₂-O- или -OP(O)(S)-O-.

[0575] Вариант осуществления 22. Соединение согласно одному из вариантов осуществления 6-19, где L^{1A} независимо представляет собой -O-.

[0576] Вариант осуществления 23. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 6-19, где L^{1A} независимо представляет собой -C(O)-.

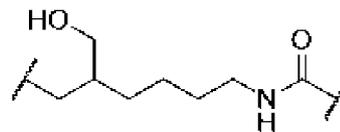
[0577] Вариант осуществления 24. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 6-19, где L^{1A} независимо представляет собой -O-P(O)(N(CH₃)₂)-N-.

[0578] Вариант осуществления 25. Соединение согласно одному из вариантов осуществления 6-22, где L^{1B} независимо представляет собой замещенный или незамещенный алкилен или замещенный или незамещенный гетероалкилен.

[0579] Вариант осуществления 26. Соединение согласно одному из вариантов осуществления 6-22, где L^{1B} независимо представляет собой -L¹⁰-NH-C(O)- или -L¹⁰-C(O)-NH-, где L¹⁰ представляет собой замещенный или незамещенный алкилен.

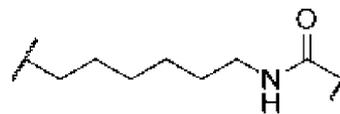
[0580] Вариант осуществления 27. Соединение согласно одному из вариантов

осуществления 6-22, где L^{1B} независимо представляет собой



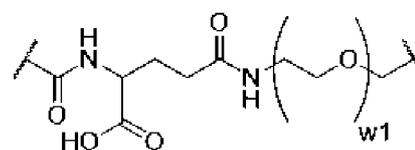
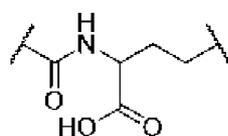
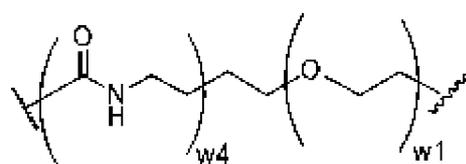
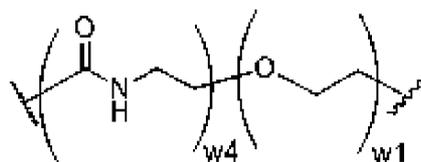
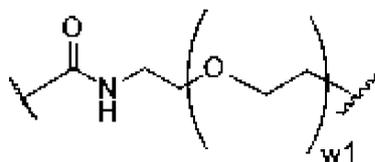
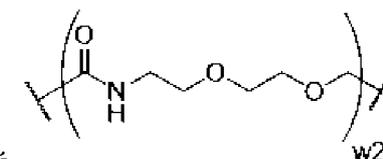
[0581] Вариант осуществления 28. Соединение согласно одному из вариантов

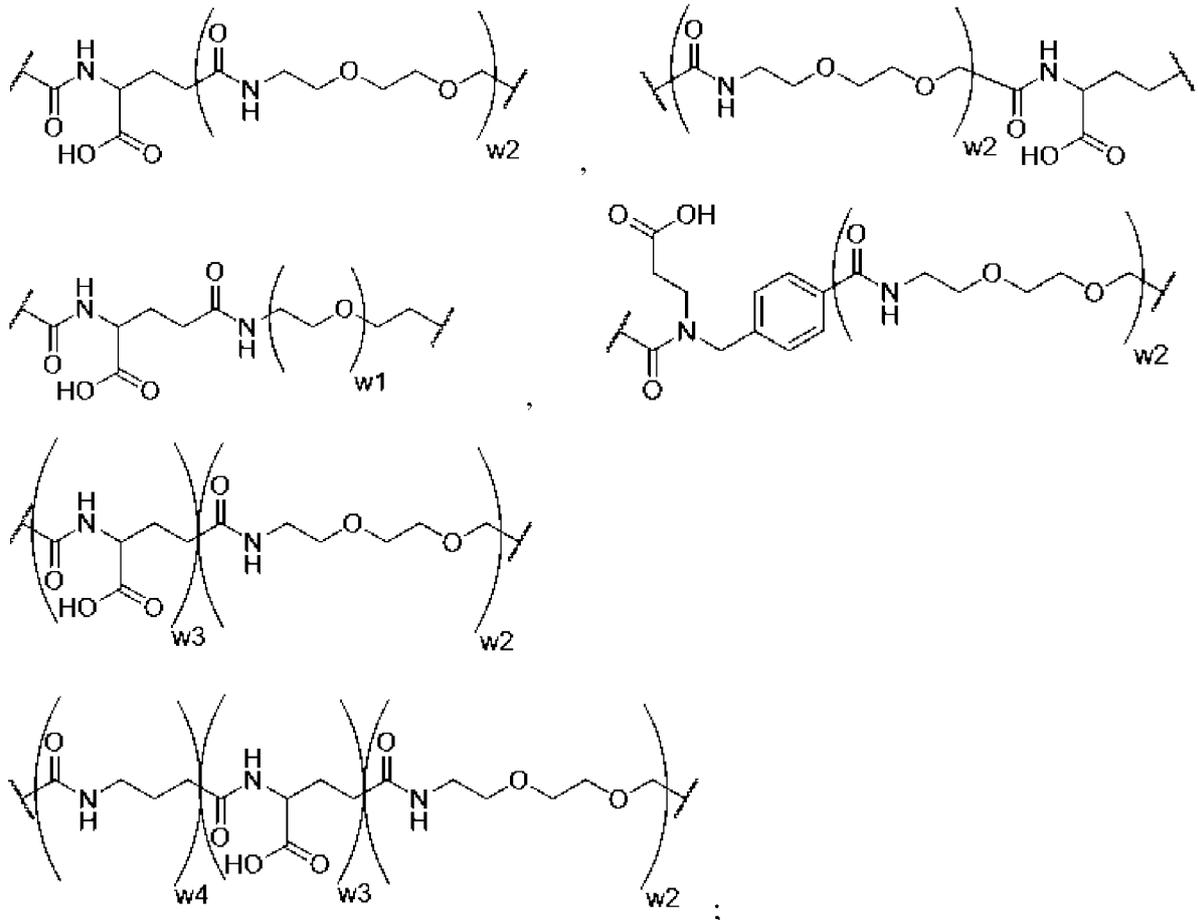
осуществления 6-22, где L^{1B} независимо представляет собой



[0582] Вариант осуществления 29. Соединение согласно одному из вариантов

осуществления 6-22, где L^{1B} независимо представляет собой





или

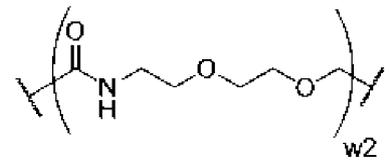
w1 представляет собой целое число от 0 до 10;

w2 представляет собой целое число от 0 до 5;

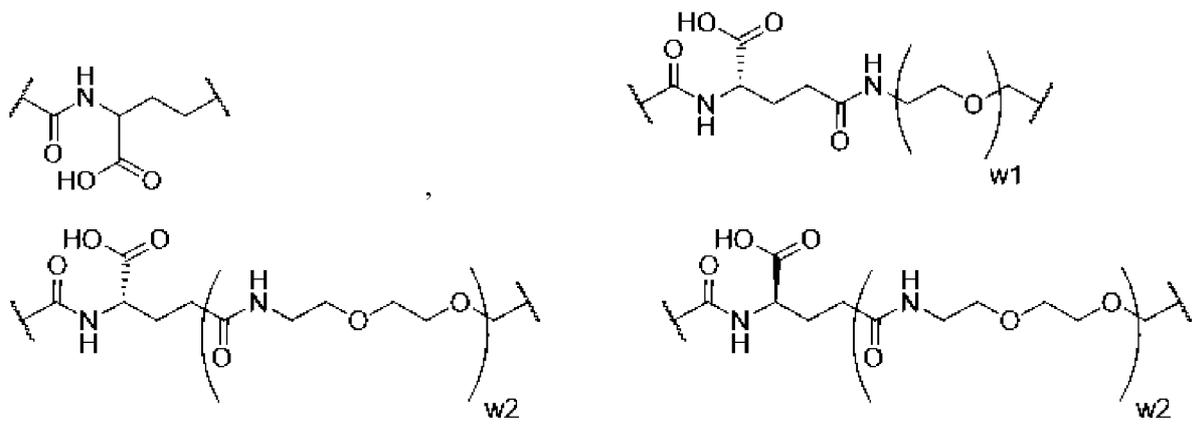
w3 представляет собой целое число от 0 до 5; и

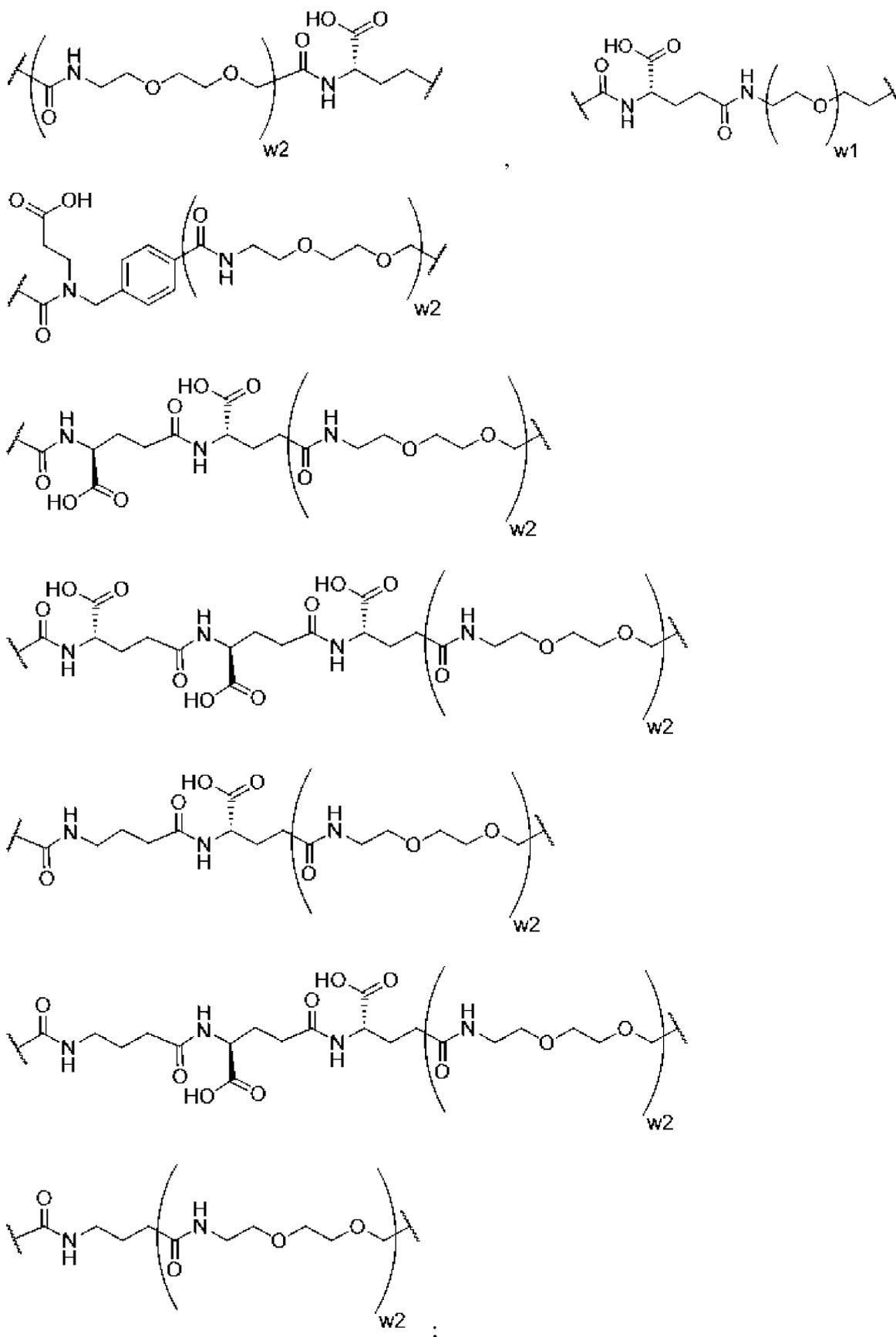
w4 представляет собой целое число от 0 до 5.

[0583] Вариант осуществления 30. Соединение согласно одному из вариантов



осуществления 6-22, где L^{1B} независимо представляет собой





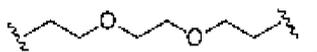
или

или

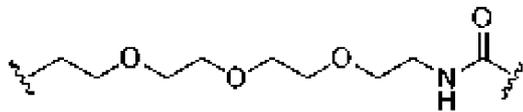
w_1 представляет собой целое число от 0 до 10; и
 w_2 представляет собой целое число от 0 до 5.

[0584] Вариант осуществления 31. Соединение согласно одному из вариантов

осуществления 6-22, где L^{1B} независимо представляет собой



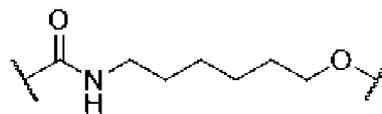
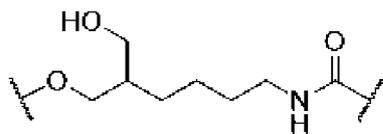
[0585] Вариант осуществления 32. Соединение согласно одному из вариантов осуществления 6-22, где L^{1B} независимо представляет собой



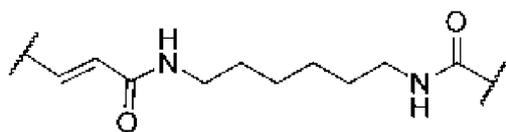
[0586] Вариант осуществления 33. Соединение согласно одному из вариантов осуществления 6-32, где $-L^{1A}-L^{1B}-$ независимо представляет собой $-O-L^{10}-NH-C(O)-$ или $-O-L^{10}-C(O)-NH-$, где L^{10} независимо представляет собой замещенный или незамещенный алкилен, замещенный или незамещенный гетероалкилен или замещенный или незамещенный гетероалкенилен.

[0587] Вариант осуществления 34. Соединение согласно одному из вариантов осуществления 6-32, где $-L^{1A}-L^{1B}-$ независимо представляет собой $-O-L^{10}-NH-C(O)-$, где L^{10} независимо представляет собой замещенный или незамещенный C_5-C_8 алкилен.

[0588] Вариант осуществления 35. Соединение согласно одному из вариантов осуществления 6-32, где $-L^{1A}-L^{1B}-$ независимо представляет собой



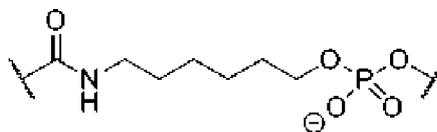
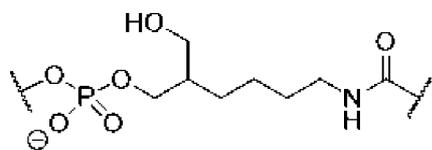
или

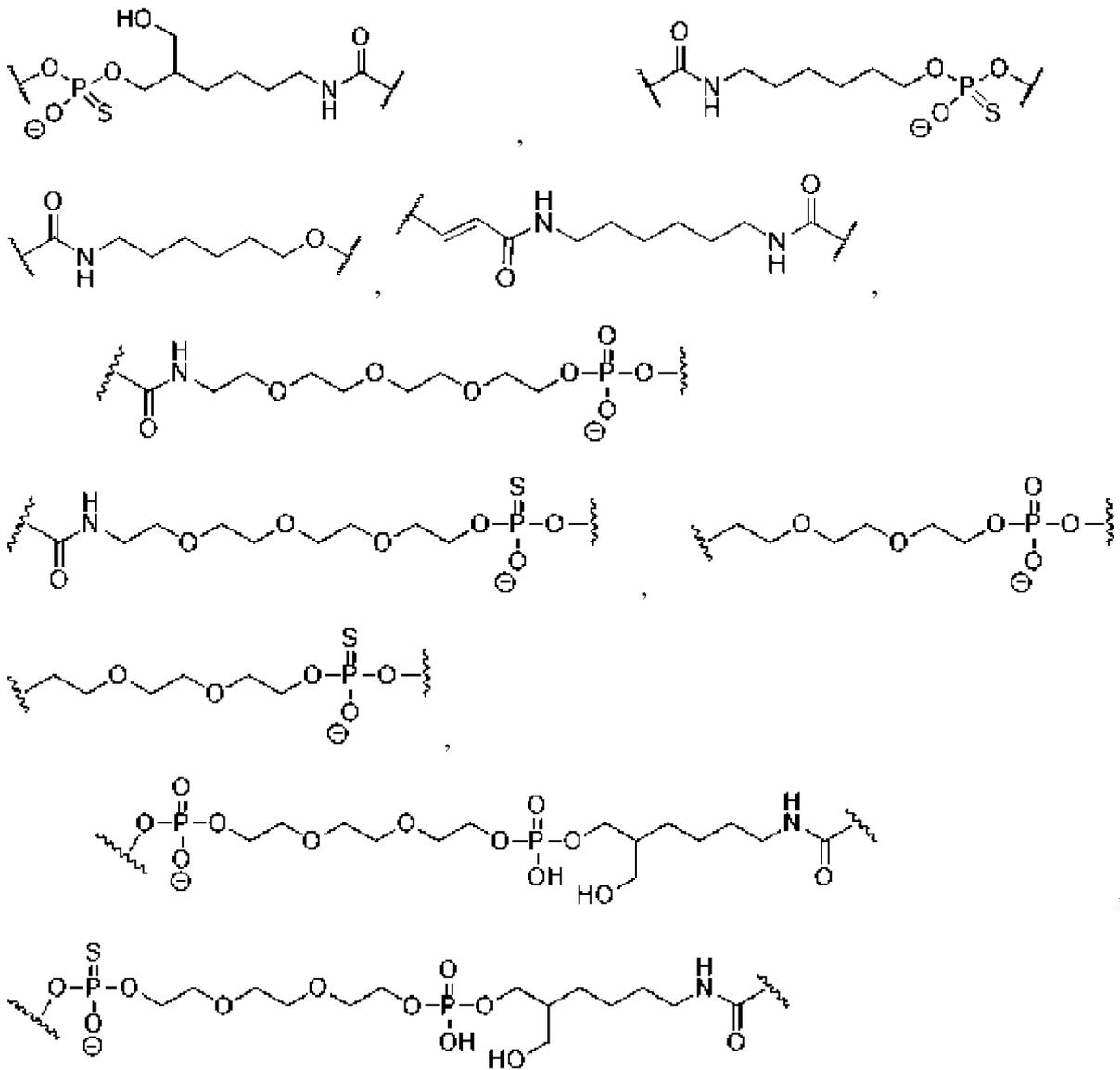


[0589] Вариант осуществления 36. Соединение согласно одному из вариантов осуществления 6-32, где $-L^{1A}-L^{1B}-$ независимо представляет собой $-OPO_2-O-L^{10}-NH-C(O)-$, $-OP(O)(S)-O-L^{10}-NH-C(O)-$, $-OPO_2-O-L^{10}-C(O)-NH-$ или $-OP(O)(S)-O-L^{10}-C(O)-NH-$, где L^{10} независимо представляет собой замещенный или незамещенный алкилен.

[0590] Вариант осуществления 37. Соединение согласно одному из вариантов осуществления 6-32, где $-L^{1A}-L^{1B}-$ независимо представляет собой $-OPO_2-O-L^{10}-NH-C(O)-$ или $-OP(O)(S)-O-L^{10}-NH-C(O)-$, где L^{10} независимо представляет собой замещенный или незамещенный C_5-C_8 алкилен.

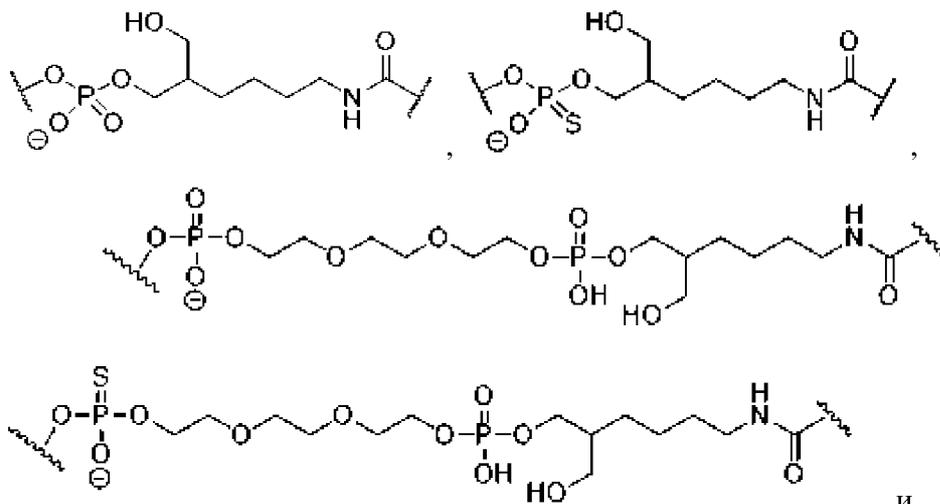
[0591] Вариант осуществления 38. Соединение согласно одному из вариантов осуществления 6-37, где $-L^{1A}-L^{1B}-$ независимо представляет собой





или

[0592] **Вариант осуществления 39.** Соединение согласно одному из вариантов осуществления 12-38, где $-L^{1A}-L^{1B}-$ независимо представляет собой

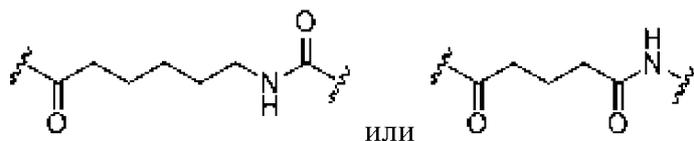


или

и присоединен к 3'-углероду олигонуклеотида.

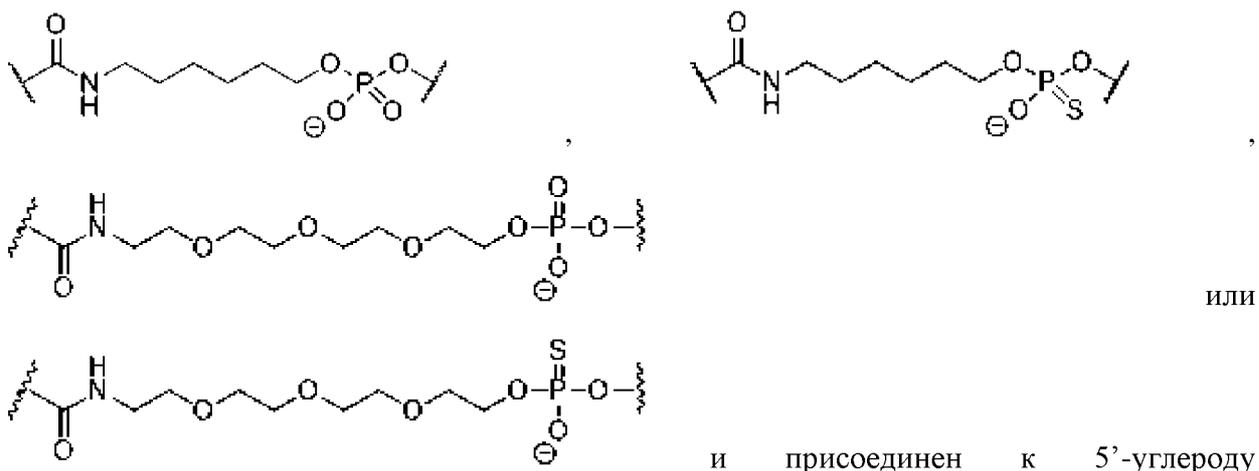
[0593] **Вариант осуществления 40.** Соединение согласно одному из вариантов

осуществления 12-38, где $-L^{1A}-L^{1B}-$ независимо представляет собой



и присоединен к 3'-азоту олигонуклеотида.

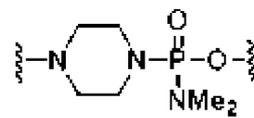
[0594] Вариант осуществления 41. Соединение согласно одному из вариантов осуществления 12-38, где $-L^{1A}-L^{1B}-$ независимо представляет собой



олигонуклеотида.

[0595] Вариант осуществления 42. Соединение согласно одному из вариантов

осуществления 12-38, где $-L^{1A}-L^{1B}-$ независимо представляет собой



и

присоединен к 6'-углероду олигонуклеотида.

[0596] Вариант осуществления 43. Соединение согласно одному из вариантов осуществления 12-42, где $-L^{1A}-L^{1B}-$ независимо присоединен к азотистому основанию олигонуклеотида.

[0597] Вариант осуществления 44. Соединение согласно одному из вариантов осуществления 6-43, где:

L^{1C} независимо представляет собой замещенный или незамещенный алкилен или замещенный или незамещенный гетероалкилен;

L^{1D} независимо представляет собой связь, замещенный или незамещенный алкилен, замещенный или незамещенный гетероалкилен, замещенный или незамещенный арилен или замещенный или незамещенный гетероарилен; и

L^{1E} независимо представляет собой связь, замещенный или незамещенный гетероалкилен или $-NHC(O)-$.

[0598] Вариант осуществления 45. Соединение согласно одному из вариантов осуществления 6-43, где

L^{1C} независимо представляет собой замещенный или незамещенный C_1-C_{10} алкилен

или замещенный или незамещенный 2-10-членный гетероалкилен;

L^{1D} независимо представляет собой связь, замещенный или незамещенный C_1-C_{10} алкилен или замещенный или незамещенный 2-10-членный гетероалкилен; и

L^{1E} независимо представляет собой связь, замещенный или незамещенный 2-10-членный гетероалкилен или $-NHC(O)-$.

[0599] Вариант осуществления 46. Соединение согласно одному из вариантов осуществления 6-43, где:

L^{1C} независимо представляет собой замещенный или незамещенный C_1-C_7 алкилен или замещенный или незамещенный 5-8-членный гетероалкилен;

L^{1D} независимо представляет собой связь, замещенный или незамещенный C_1-C_7 алкилен или замещенный или незамещенный 5-8-членный гетероалкилен; и

L^{1E} независимо представляет собой связь, замещенный или незамещенный 6-8-членный гетероалкилен или $-NHC(O)-$.

[0600] Вариант осуществления 47. Соединение согласно одному из вариантов осуществления 6-43, где:

L^{1C} независимо представляет собой R^{1C} -замещенный или незамещенный C_1-C_7 алкилен или R^{1C} -замещенный или незамещенный 5-8-членный гетероалкилен;

L^{1D} независимо представляет собой связь, R^{1D} -замещенный или незамещенный C_1-C_7 алкилен или R^{1D} -замещенный или незамещенный 5-8-членный гетероалкилен; и

L^{1E} независимо представляет собой связь, R^{1E} -замещенный или незамещенный 6-8-членный гетероалкилен или $-NHC(O)-$;

R^{1C} независимо представляет собой оксо или $-L^{8C}-L^{2C}-R^{8C}$;

R^{1D} независимо представляет собой оксо или $-L^{8D}-L^{2D}-R^{8D}$;

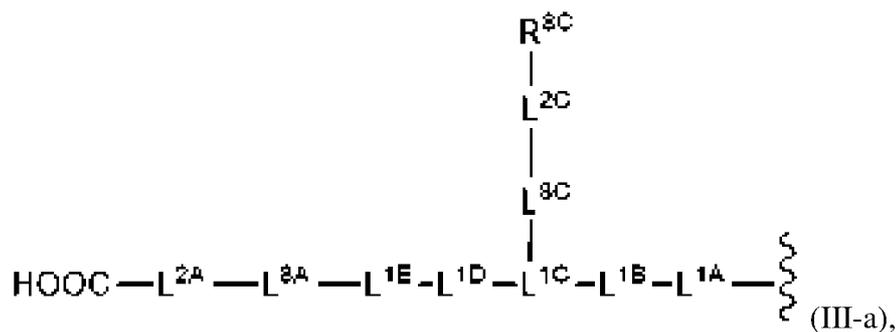
R^{1E} независимо представляет собой оксо или $-L^{8E}-L^{2E}-R^{8E}$;

каждый L^{8C} , L^{8D} и L^{8E} независимо представляет собой связь, замещенный или незамещенный C_1-C_6 алкилен или замещенный или незамещенный 2-6-членный гетероалкилен,

каждый L^{2C} , L^{2D} и L^{2E} независимо представляет собой связь или незамещенный алкилен; и

каждый R^{8C} , R^{8D} и R^{8E} независимо представляет собой водород, замещенный или незамещенный алкил или замещенный или незамещенный гетероалкил.

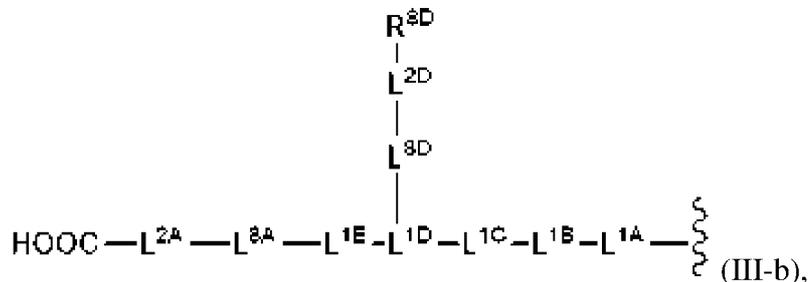
[0601] Вариант осуществления 48. Соединение согласно одному из вариантов осуществления 5-47, где мотив увеличения периода полувыведения имеет структуру:



где L^{8A} независимо представляет собой связь, замещенный или незамещенный алкилен или замещенный или незамещенный гетероалкилен; и

L^{2A} независимо представляет собой связь или незамещенный алкилен.

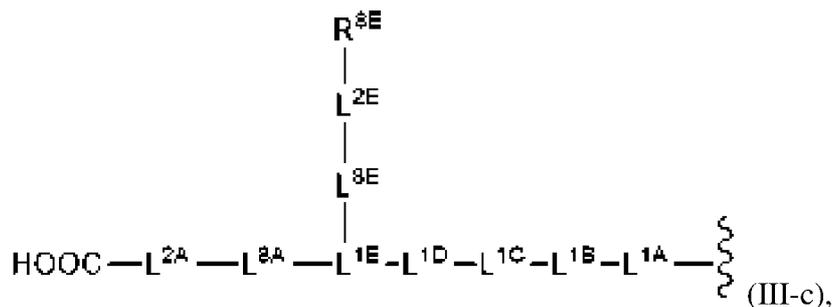
[0602] Вариант осуществления 49. Соединение согласно одному из вариантов осуществления 5-47, где мотив увеличения периода полувыведения имеет структуру:



где L^{8A} независимо представляет собой связь, замещенный или незамещенный алкилен или замещенный или незамещенный гетероалкилен; и

L^{2A} независимо представляет собой связь или незамещенный алкилен.

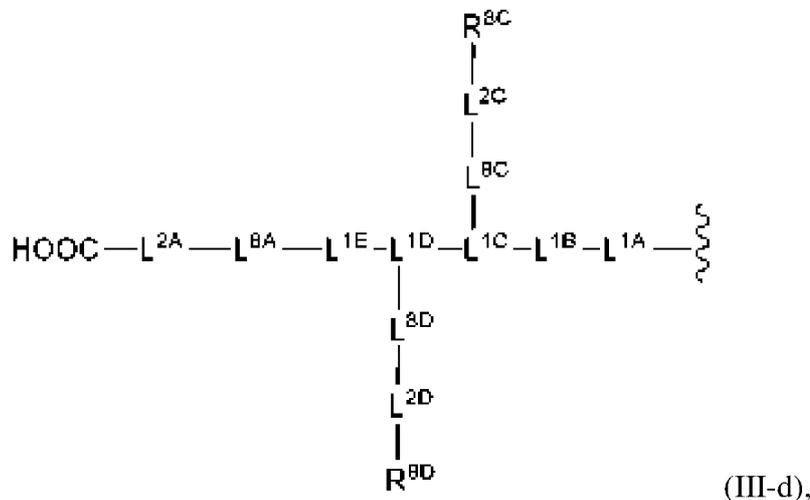
[0603] Вариант осуществления 50. Соединение согласно одному из вариантов осуществления 5-47, где мотив увеличения периода полувыведения имеет структуру:



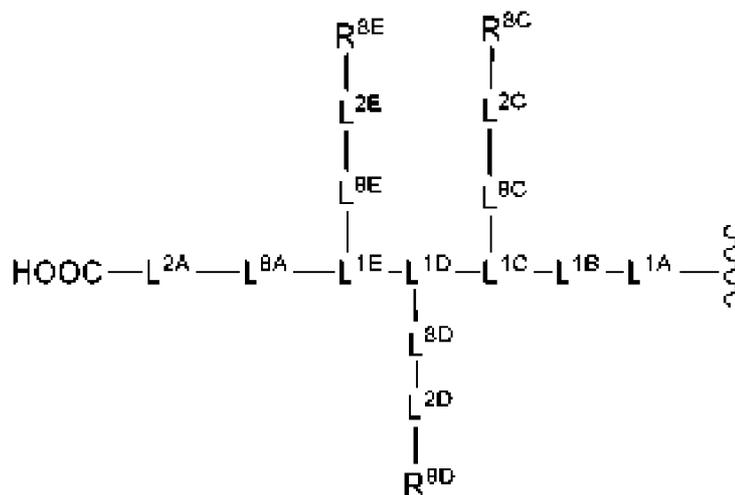
где L^{8A} независимо представляет собой связь, замещенный или незамещенный алкилен или замещенный или незамещенный гетероалкилен; и

L^{2A} независимо представляет собой связь или незамещенный алкилен.

[0604] Вариант осуществления 51. Соединение согласно одному из вариантов осуществления 5-47, где мотив увеличения периода полувыведения имеет структуру:



где L^{8A} независимо представляет собой связь, замещенный или незамещенный



(III-g),

где L^{8A} независимо представляет собой связь, замещенный или незамещенный алкилен или замещенный или незамещенный гетероалкилен; и

L^{2A} независимо представляет собой связь или незамещенный алкилен.

[0608] Вариант осуществления 55. Соединение согласно одному из вариантов осуществления 5-54, где:

R^{1C} независимо представляет собой $-NHC(O)-L^{2C}-R^{8C}$;

L^{2C} независимо представляет собой связь или незамещенный C_2-C_{22} алкилен; и

R^{8C} независимо представляет собой водород, незамещенный C_1-C_3 алкил или $-COOH$.

[0609] Вариант осуществления 56. Соединение согласно одному из вариантов осуществления 5-54, где:

R^{1C} независимо представляет собой $-NHC(O)-L^{2C}-R^{8C}$;

L^{2C} независимо представляет собой связь; и

R^{8C} независимо представляет собой незамещенный C_1-C_3 алкил.

[0610] Вариант осуществления 57. Соединение согласно одному из вариантов осуществления 5-54, где:

R^{1C} независимо представляет собой $-NHC(O)-L^{2C}-R^{8C}$;

L^{2C} независимо представляет собой незамещенный $C_{10}-C_{22}$ алкилен; и

R^{8C} независимо представляет собой незамещенный C_1-C_3 алкил или $-COOH$.

[0611] Вариант осуществления 58. Соединение согласно одному из вариантов осуществления 5-54, где:

R^{1D} независимо представляет собой $-NHC(O)-L^{2D}-R^{8D}$;

L^{2D} независимо представляет собой связь или незамещенный C_2-C_{22} алкилен;

R^{8D} независимо представляет собой водород, незамещенный C_1-C_3 алкил или $-COOH$.

[0612] Вариант осуществления 59. Соединение согласно одному из вариантов осуществления 5-54, где:

R^{1E} независимо представляет собой $-NHC(O)-L^{2E}-R^{8E}$;

L^{2E} независимо представляет собой связь или незамещенный C_2-C_{22} алкилен;

R^{8E} независимо представляет собой водород, незамещенный C_1 - C_3 алкил или -COOH.

[0613] Вариант осуществления 60. Соединение согласно одному из вариантов осуществления 5-59, где:

L^{1C} независимо представляет собой R^{1C} -замещенный или незамещенный C_3 - C_7 алкилен;

L^{1D} независимо представляет собой связь или незамещенный арилен;

L^{1E} независимо представляет собой R^{1E} -замещенный или незамещенный 5-8-членный гетероалкилен или -NHC(O)-.

[0614] Вариант осуществления 61. Соединение согласно одному из вариантов осуществления 5-59, где

L^{1C} независимо представляет собой R^{1C} -замещенный или незамещенный 5-8-членный гетероалкилен;

L^{1D} независимо представляет собой связь или R^{1D} -замещенный или незамещенный 5-8-членный гетероалкилен;

L^{1E} независимо представляет собой R^{1E} -замещенный или незамещенный 5-8-членный гетероалкилен или -NHC(O)-;

каждый R^{1C} , R^{1D} или R^{1E} независимо представляет собой оксо или -COOH.

[0615] Вариант осуществления 62. Соединение согласно одному из вариантов осуществления 5-59, где:

L^{1C} независимо представляет собой R^{1C} -замещенный C_2 - C_5 алкил;

L^{1D} независимо представляет собой незамещенный фенилен или незамещенный бифенилен; и

L^{1E} независимо представляет собой R^{1E} -замещенный или незамещенный 5-8-членный гетероалкилен или -NHC(O)-; и

R^{1C} независимо представляет собой -NHC(O)- L^{2C} - R^{8C} ;

L^{2C} независимо представляет собой связь или незамещенный C_{10} - C_{22} алкилен;

R^{8C} независимо представляет собой незамещенный C_1 - C_3 алкил или -COOH; и

R^{1E} представляет собой оксо.

[0616] Вариант осуществления 63. Соединение согласно одному из вариантов осуществления 5-59, где:

L^{1C} независимо представляет собой R^{1C} -замещенный или незамещенный этилен или n-пентилен;

L^{1D} независимо представляет собой связь;

L^{1E} независимо представляет собой -NHC(O)-;

R^{1C} независимо представляет собой -NHC(O)- L^{2C} - R^{8C} ;

L^{2C} независимо представляет собой связь или незамещенный C_{10} - C_{22} алкилен; и

R^{8C} независимо представляет собой незамещенный C_1 - C_3 алкил или -COOH.

[0617] Вариант осуществления 64. Соединение согласно одному из вариантов осуществления 5-59, где:

L^{1C} независимо представляет собой R^{1C} -замещенный или незамещенный н-пентилен;

L^{1D} независимо представляет собой оксозамещенный или незамещенный 5-8-членный гетероалкилен;

L^{1E} независимо представляет собой $-NHC(O)-$; и

R^{1C} независимо представляет собой $-NHC(O)-L^{2C}-R^{8C}$;

L^{2C} независимо представляет собой связь или незамещенный $C_{10}-C_{22}$ алкилен; и

R^{8C} независимо представляет собой незамещенный C_1-C_3 алкил или $-COOH$.

[0618] Вариант осуществления 65. Соединение согласно одному из вариантов осуществления 5-59, где:

L^{1C} независимо представляет собой R^{1C} -замещенный метилен;

L^{1D} независимо представляет собой связь; и

L^{1E} независимо представляет собой $-NHC(O)-$; и

R^{1C} независимо представляет собой $-L^{8C}-L^{2C}-R^{8C}$;

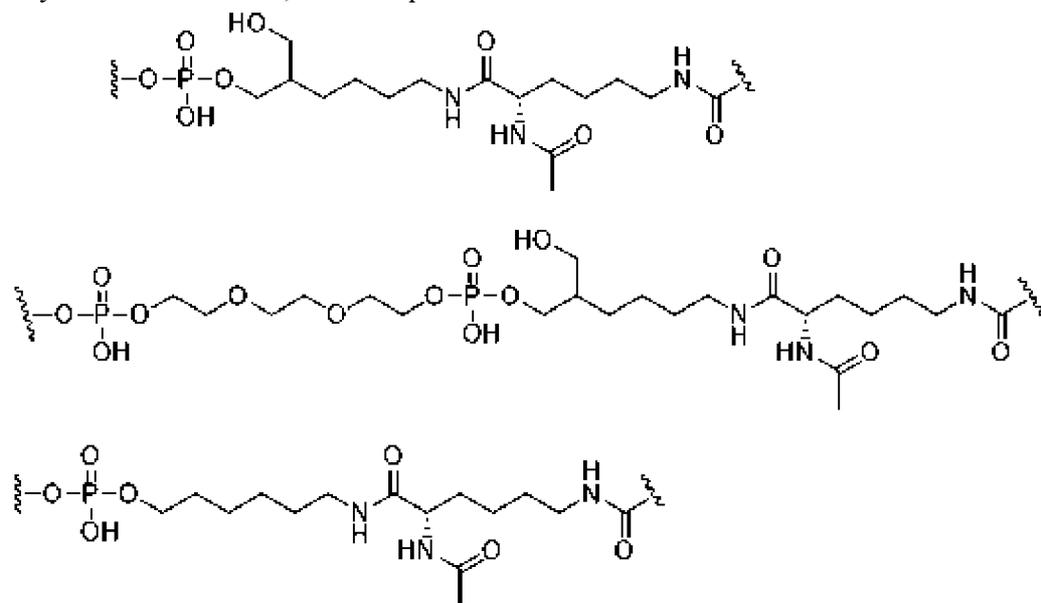
L^{8C} независимо представляет собой незамещенный C_1-C_6 алкилен или оксозамещенный 2-12-членный гетероалкилен;

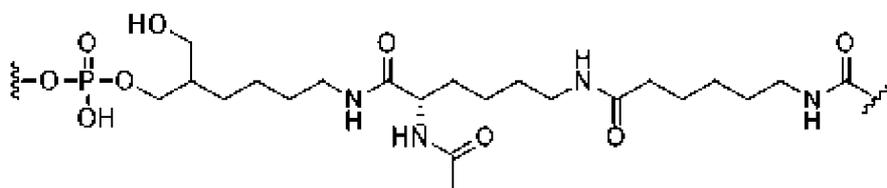
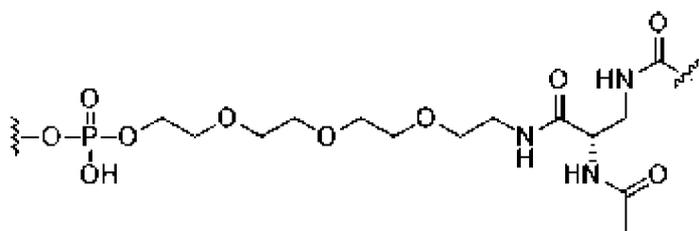
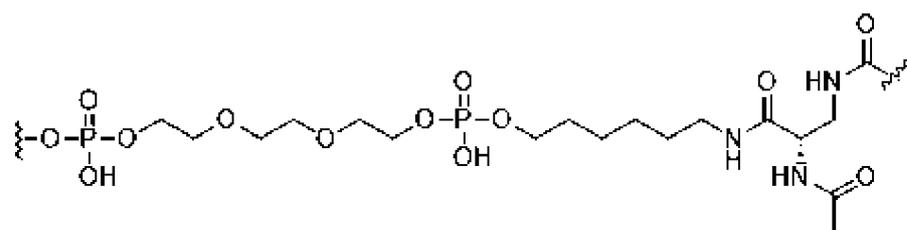
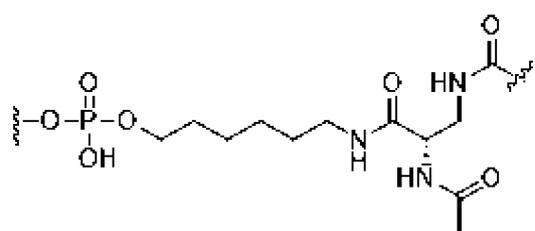
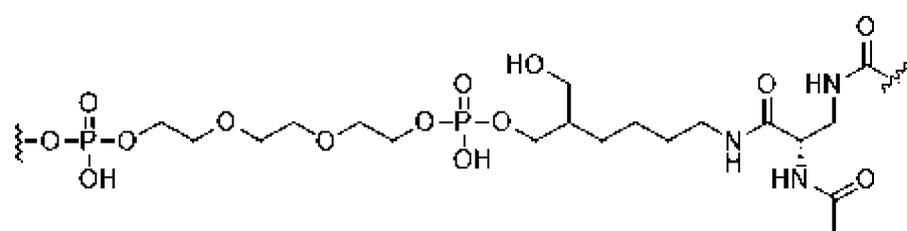
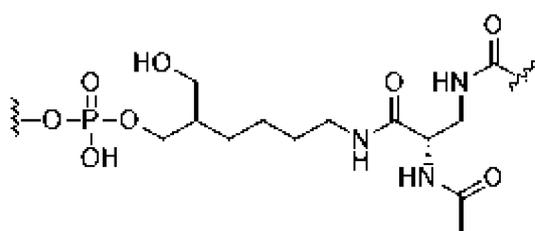
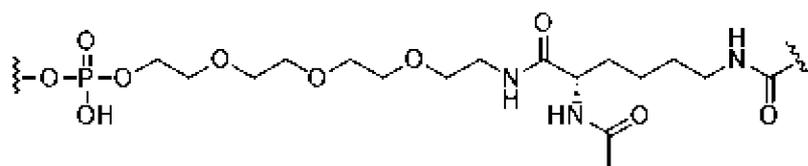
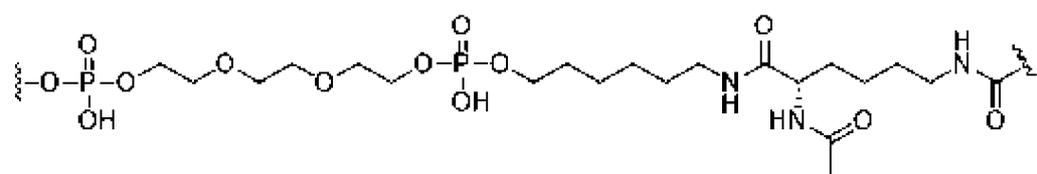
L^{2C} независимо представляет собой связь; и

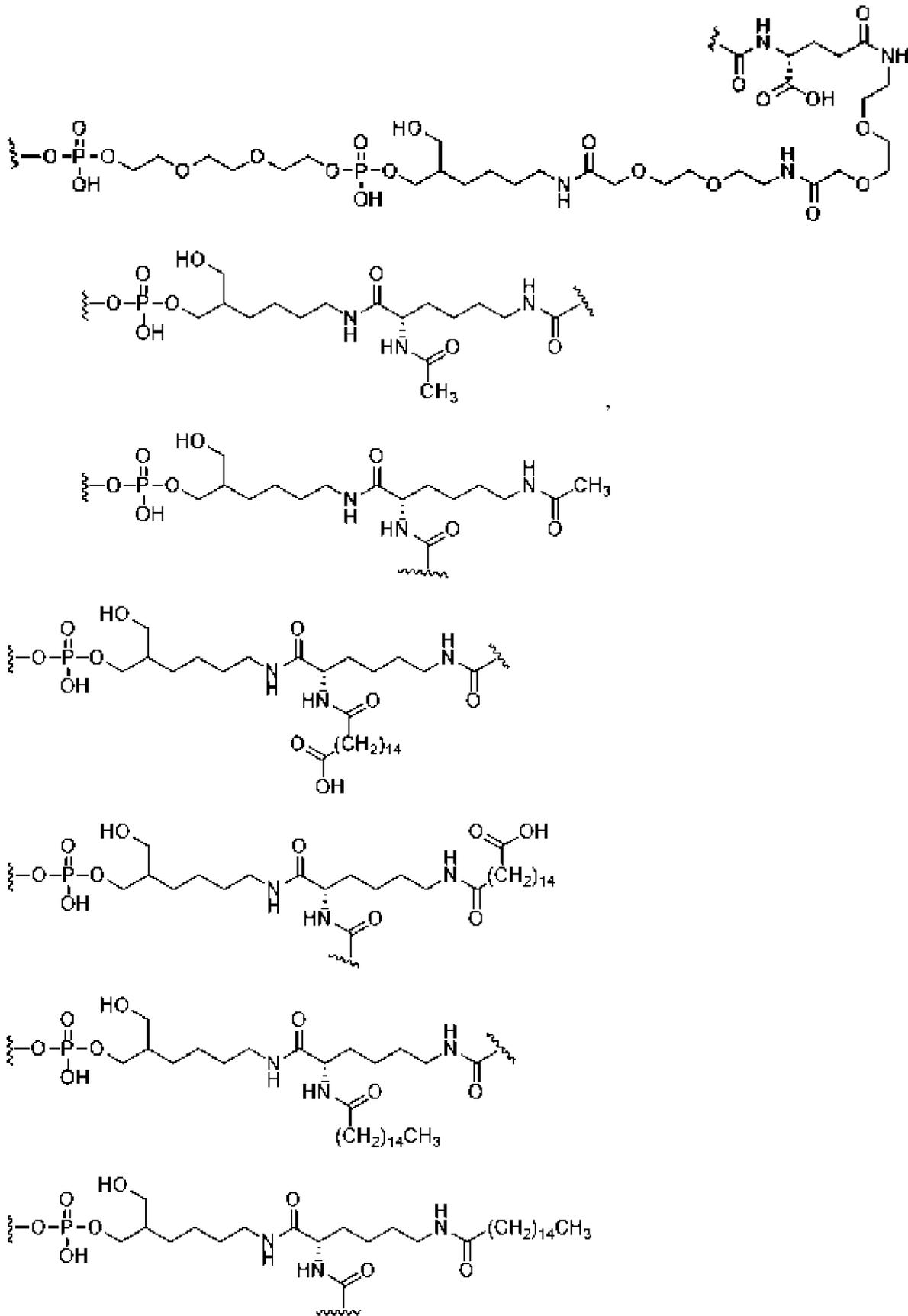
R^{8C} независимо представляет собой незамещенный C_1-C_6 алкил или оксозамещенный 2-12-членный гетероалкил.

[0619] Вариант осуществления 66. Соединение согласно варианту осуществления 65, где R^{8C} независимо представляет собой незамещенный C_1-C_6 алкил или оксо- и C_1-C_{15} алкилзамещенный 2-12-членный гетероалкил.

[0620] Вариант осуществления 67. Соединение согласно одному из вариантов осуществления 5-66, где L^1 представляет собой:







ИЛИ

[0621] Вариант осуществления 68. Соединение согласно одному из вариантов осуществления 5-67, где каждый L², L^{2A}, L^{2C}, L^{2D} или L^{2E} независимо представляет собой незамещенный C₂-C₂₂ алкилен.

незамещенный неразветвленный насыщенный C₁₂-C₁₈ алкилен.

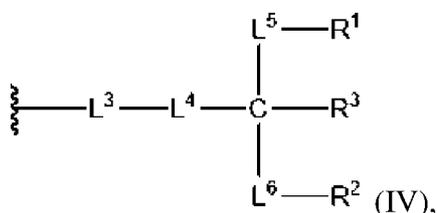
[0636] Вариант осуществления 83. Соединение согласно одному из вариантов осуществления 5-67, где каждый L², L^{2A}, L^{2C}, L^{2D} или L^{2E} представляет собой незамещенный неразветвленный насыщенный C₁₂-C₁₆ алкилен.

[0637] Вариант осуществления 84. Соединение согласно одному из вариантов осуществления 5-67, где каждый L², L^{2A}, L^{2C}, L^{2D} или L^{2E} представляет собой незамещенный неразветвленный насыщенный C₁₄-C₁₅ алкилен.

[0638] Вариант осуществления 85. Соединение согласно одному из вариантов осуществления 5-84, содержащее от одного до пяти необязательно различных мотивов увеличения периода полувыведения.

[0639] Вариант осуществления 86. Соединение согласно одному из вариантов осуществления 5-84, содержащее только один мотив увеличения периода полувыведения.

[0640] Вариант осуществления 87. Соединение согласно одному из вариантов осуществления 3-86, где мотив захвата независимо имеет структуру:



где:

L³ и L⁴ независимо представляют собой связь, -N(R²³)-, -O-, -S-, -C(O)-, -N(R²³)C(O)-, -C(O)N(R²⁴)-, -N(R²³)C(O)N(R²⁴)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -N(R²³)C(O)O-, -OC(O)N(R²⁴)-, -OPO₂-O-, -O-P(O)(S)-O-, -O-P(O)(R²⁵)-O-, -O-P(S)(R²⁵)-O-, -O-P(O)(NR²³R²⁴)-N-, -O-P(S)(NR²³R²⁴)-N-, -O-P(O)(NR²³R²⁴)-O-, -O-P(S)(NR²³R²⁴)-O-, -P(O)(NR²³R²⁴)-N-, -P(S)(NR²³R²⁴)-N-, -P(O)(NR²³R²⁴)-O-, -P(S)(NR²³R²⁴)-O-, -S-S-, замещенный или незамещенный алкилен, замещенный или незамещенный гетероалкилен, замещенный или незамещенный циклоалкилен, замещенный или незамещенный гетероциклоалкилен, замещенный или незамещенный арилен или замещенный или незамещенный гетероарилен;

L⁵ представляет собой -L^{5A}-L^{5B}-L^{5C}-L^{5D}-L^{5E}-;

L⁶ представляет собой -L^{6A}-L^{6B}-L^{6C}-L^{6D}-L^{6E}-;

R¹ и R² независимо представляют собой незамещенный C₁-C₂₅ алкил, где по меньшей мере один из R¹ и R² представляет собой незамещенный C₉-C₁₉ алкил;

R³ представляет собой водород, -NH₂, -OH, -SH, -C(O)H, -C(O)NH₂, -NHC(O)H, -NHC(O)OH, -NHC(O)NH₂, -C(O)OH, -OC(O)H, -N₃, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил;

L^{5A}, L^{5B}, L^{5C}, L^{5D}, L^{5E}, L^{6A}, L^{6B}, L^{6C}, L^{6D} и L^{6E} независимо представляют собой связь, -NH-, -O-, -S-, -C(O)-, -NHC(O)-, -NHC(O)NH-, -C(O)O-, -OC(O)-, -C(O)NH-, замещенный

или незамещенный алкилен, замещенный или незамещенный гетероалкилен, замещенный или незамещенный циклоалкилен, замещенный или незамещенный гетероциклоалкилен, замещенный или незамещенный арилен или замещенный или незамещенный гетероарилен; и

каждый R^{23} , R^{24} и R^{25} независимо представляет собой водород или незамещенный C_1 - C_{10} алкил.

[0641] Вариант осуществления 88. Соединение согласно одному из вариантов осуществления 4-87, где t равно 1.

[0642] Вариант осуществления 89. Соединение согласно одному из вариантов осуществления 4-87, где t равно 2.

[0643] Вариант осуществления 90. Соединение согласно одному из вариантов осуществления 4-87, где t равно 3.

[0644] Вариант осуществления 91. Соединение согласно одному из вариантов осуществления 4-90, где каждый из R^{23} , R^{24} и R^{25} независимо представляет собой водород или незамещенный C_1 - C_3 алкил.

[0645] Вариант осуществления 92. Соединение согласно одному из вариантов осуществления 87-90, где один L^3 присоединен к $3'$ -углероду олигонуклеотида.

[0646] Вариант осуществления 93. Соединение согласно одному из вариантов осуществления 87-90, где один L^3 присоединен к $3'$ -азоту олигонуклеотида.

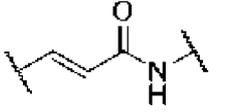
[0647] Вариант осуществления 94. Соединение согласно одному из вариантов осуществления 87-90, где один L^3 присоединен к $5'$ -углероду олигонуклеотида.

[0648] Вариант осуществления 95. Соединение согласно одному из вариантов осуществления 87-90, где один L^3 присоединен к $6'$ -углероду олигонуклеотида.

[0649] Вариант осуществления 96. Соединение согласно одному из вариантов осуществления 87-90, где один L^3 присоединен к азотистому основанию олигонуклеотида.

[0650] Вариант осуществления 97. Соединение согласно одному из вариантов осуществления 87-96, где L^3 и L^4 независимо представляют собой связь, $-NH-$, $-O-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, $-OPO_2-O-$, $-O-P(O)(S)-O-$, $-O-P(O)(CH_3)-O-$, $-O-P(S)(CH_3)-O-$, $-O-P(O)(N(CH_3)_2)-N-$, $-O-P(O)(N(CH_3)_2)-O-$, $-O-P(S)(N(CH_3)_2)-N-$, $-O-P(S)(N(CH_3)_2)-O-$, $-P(O)(N(CH_3)_2)-N-$, $-P(O)(N(CH_3)_2)-O-$, $-P(S)(N(CH_3)_2)-N-$, $-P(S)(N(CH_3)_2)-O-$, замещенный или незамещенный алкилен или замещенный или незамещенный гетероалкилен.

[0651] Вариант осуществления 98. Соединение согласно одному из вариантов

осуществления 87-97, где L^3 независимо представляет собой .

[0652] Вариант осуществления 99. Соединение согласно одному из вариантов осуществления 87-97, где L^3 независимо представляет собой $-OPO_2-O-$ или $-OP(O)(S)-O-$.

[0653] Вариант осуществления 100. Соединение согласно одному из вариантов осуществления 87-98, где L^3 независимо представляет собой $-O-$.

[0654] Вариант осуществления 101. Соединение согласно любому из вариантов

осуществления 87-97, где L^3 независимо представляет собой $-C(O)-$.

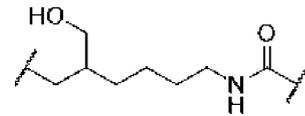
[0655] Вариант осуществления 102. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 87-97, где L^3 независимо представляет собой $-O-P(O)(N(CH_3)_2)-N-$.

[0656] Вариант осуществления 103. Соединение согласно одному из вариантов осуществления 87-102, где L^4 независимо представляет собой замещенный или незамещенный алкилен или замещенный или незамещенный гетероалкилен.

[0657] Вариант осуществления 104. Соединение согласно одному из вариантов осуществления 87-102, где L^4 независимо представляет собой $-L^7-NH-C(O)-$ или $-L^7-C(O)-NH-$, где L^7 представляет собой замещенный или незамещенный алкилен.

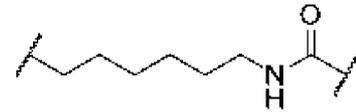
[0658] Вариант осуществления 105. Соединение согласно одному из вариантов

осуществления 87-104, где L^4 независимо представляет собой



[0659] Вариант осуществления 106. Соединение согласно одному из вариантов

осуществления 87-104, где L^4 независимо представляет собой

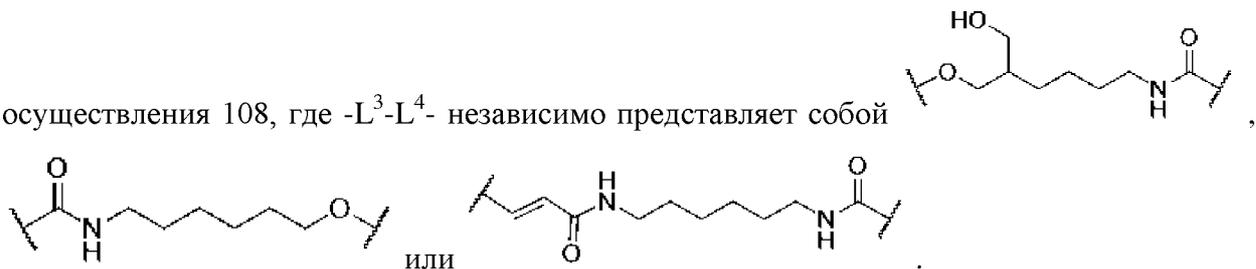


[0660] Вариант осуществления 107. Соединение согласно одному из вариантов осуществления 87-106, где $-L^3-L^4-$ независимо представляет собой $-O-L^7-NH-C(O)-$ или $-O-L^7-C(O)-NH-$, где L^7 независимо представляет собой замещенный или незамещенный алкилен, замещенный или незамещенный гетероалкилен или замещенный или незамещенный гетероалкенилен.

[0661] Вариант осуществления 107. Соединение согласно варианту осуществления 107, где $-L^3-L^4-$ независимо представляет собой $-O-L^7-NH-C(O)-$, где L^7 независимо представляет собой замещенный или незамещенный C_5-C_8 алкилен.

[0662] Вариант осуществления 109. Соединение согласно варианту

осуществления 108, где $-L^3-L^4-$ независимо представляет собой

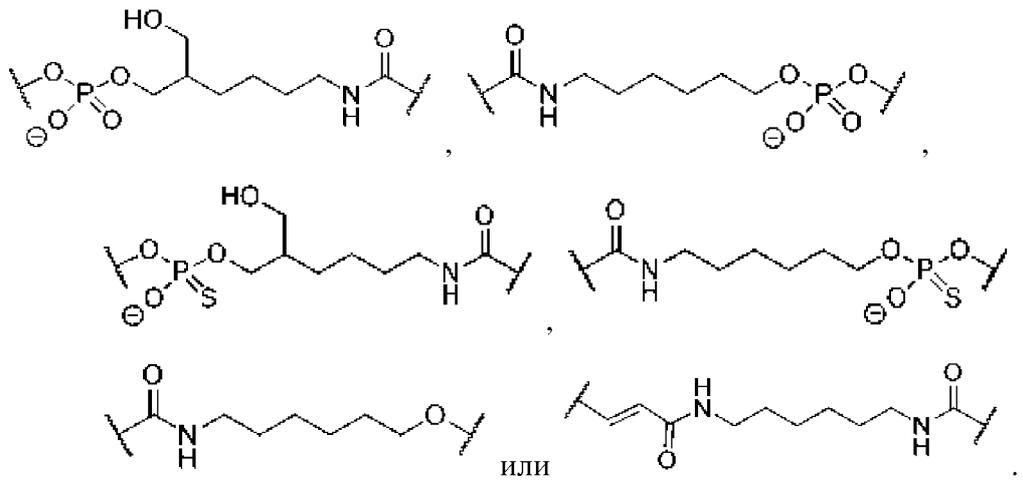


[0663] Вариант осуществления 110. Соединение согласно одному из вариантов осуществления 87-97, где $-L^3-L^4-$ независимо представляет собой $-OPO_2-O-L^7-NH-C(O)-$, $-OP(O)(S)-O-L^7-NH-C(O)-$, $-OPO_2-O-L^7-C(O)-NH-$ или $-OP(O)(S)-O-L^7-C(O)-NH-$, где L^7 независимо представляет собой замещенный или незамещенный алкилен.

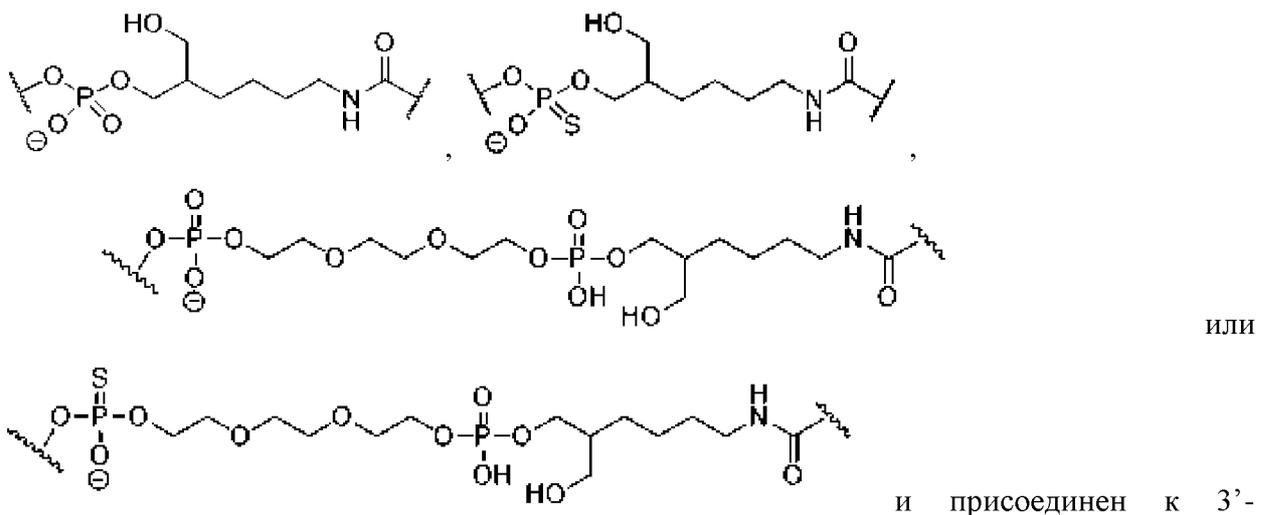
[0664] Вариант осуществления 111. Соединение согласно варианту осуществления 110, где $-L^3-L^4-$ независимо представляет собой $-OPO_2-O-L^7-NH-C(O)-$ или $-OP(O)(S)-O-L^7-NH-C(O)-$, где L^7 независимо представляет собой замещенный или

незамещенный C₅-C₈ алкилен.

[0665] Вариант осуществления 112. Соединение согласно варианту осуществления 111, где -L³-L⁴- независимо представляет собой

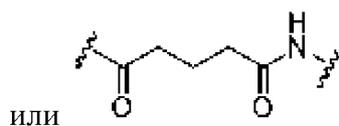


[0666] Вариант осуществления 113. Соединение согласно варианту осуществления 112, где -L³-L⁴- независимо представляет собой



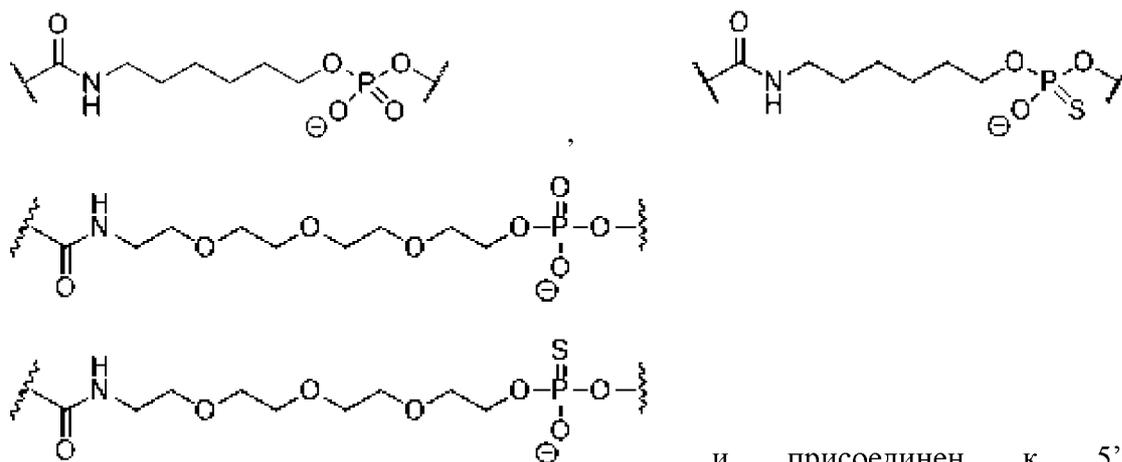
углероду олигонуклеотида.

[0667] Вариант осуществления 114. Соединение согласно варианту осуществления 112, где -L³-L⁴- независимо представляет собой



и присоединен к 3'-азоту олигонуклеотида.

[0668] Вариант осуществления 115. Соединение согласно варианту осуществления 112, где -L³-L⁴- независимо представляет собой

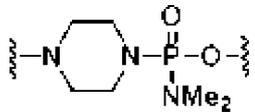


или

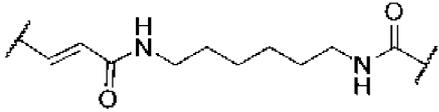
и присоединен к 5'-углероду

олигонуклеотида.

[0669] Вариант осуществления 116. Соединение согласно варианту

осуществления 112, где $-L^3-L^4-$ независимо представляет собой  и присоединен к 6'-углероду олигонуклеотида.

[0670] Вариант осуществления 117. Соединение согласно варианту осуществления 112, где $-L^3-L^4-$ независимо представляет собой

 и присоединен к азотистому основанию олигонуклеотида.

[0671] Вариант осуществления 118. Соединение согласно одному из вариантов осуществления 87-117, где R^3 независимо представляет собой водород.

[0672] Вариант осуществления 119. Соединение согласно одному из вариантов осуществления 87-118, где L^6 независимо представляет собой $-NHC(O)-$, $-C(O)NH-$, замещенный или незамещенный алкилен или замещенный или незамещенный гетероалкилен.

[0673] Вариант осуществления 120. Соединение согласно варианту осуществления 119, где L^6 независимо представляет собой $-NHC(O)-$.

[0674] Вариант осуществления 121. Соединение согласно варианту осуществления 119, где

L^{6A} независимо представляет собой связь или незамещенный алкилен;

L^{6B} независимо представляет собой связь, $-NHC(O)-$ или незамещенный арилен;

L^{6C} независимо представляет собой связь, незамещенный алкилен или незамещенный арилен;

L^{6D} независимо представляет собой связь или незамещенный алкилен; и

L^{6E} независимо представляет собой связь или $-NHC(O)-$.

[0675] Вариант осуществления 122. Соединение согласно варианту

осуществления 119, где

L^{6A} независимо представляет собой связь или незамещенный C_1-C_8 алкилен;

L^{6B} независимо представляет собой связь, $-NHC(O)-$ или незамещенный фенилен;

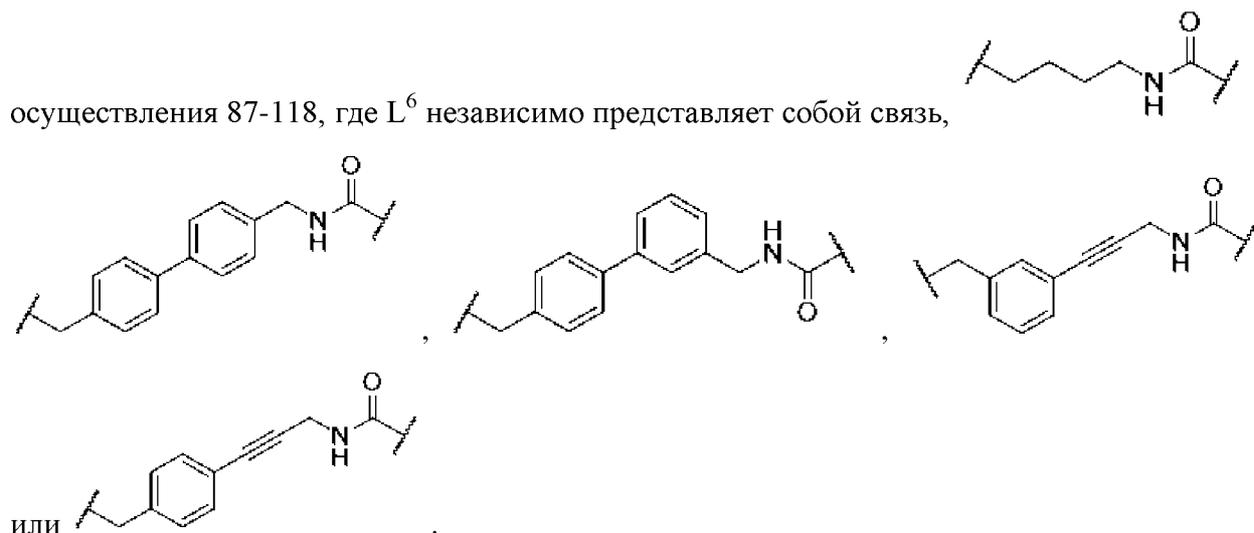
L^{6C} независимо представляет собой связь, незамещенный C_2-C_8 алкинилен или незамещенный фенилен;

L^{6D} независимо представляет собой связь или незамещенный C_1-C_8 алкилен; и

L^{6E} независимо представляет собой связь или $-NHC(O)-$.

[0676] Вариант осуществления 123. Соединение согласно одному из вариантов

осуществления 87-118, где L^6 независимо представляет собой связь,



[0677] Вариант осуществления 124. Соединение согласно одному из вариантов осуществления 87-123, где L^5 независимо представляет собой $-NHC(O)-$, $-C(O)NH-$, замещенный или незамещенный алкилен или замещенный или незамещенный гетероалкилен.

[0678] Вариант осуществления 125. Соединение согласно одному из вариантов осуществления 87-123, где L^5 независимо представляет собой $-NHC(O)-$.

[0679] Вариант осуществления 126. Соединение согласно одному из вариантов осуществления 87-123, где

L^{5A} независимо представляет собой связь или незамещенный алкилен;

L^{5B} независимо представляет собой связь, $-NHC(O)-$ или незамещенный арилен;

L^{5C} независимо представляет собой связь, незамещенный алкилен или незамещенный арилен;

L^{5D} независимо представляет собой связь или незамещенный алкилен; и

L^{5E} независимо представляет собой связь или $-NHC(O)-$.

[0680] Вариант осуществления 127. Соединение согласно одному из вариантов осуществления 87-123, где

L^{5A} независимо представляет собой связь или незамещенный C_1-C_8 алкилен;

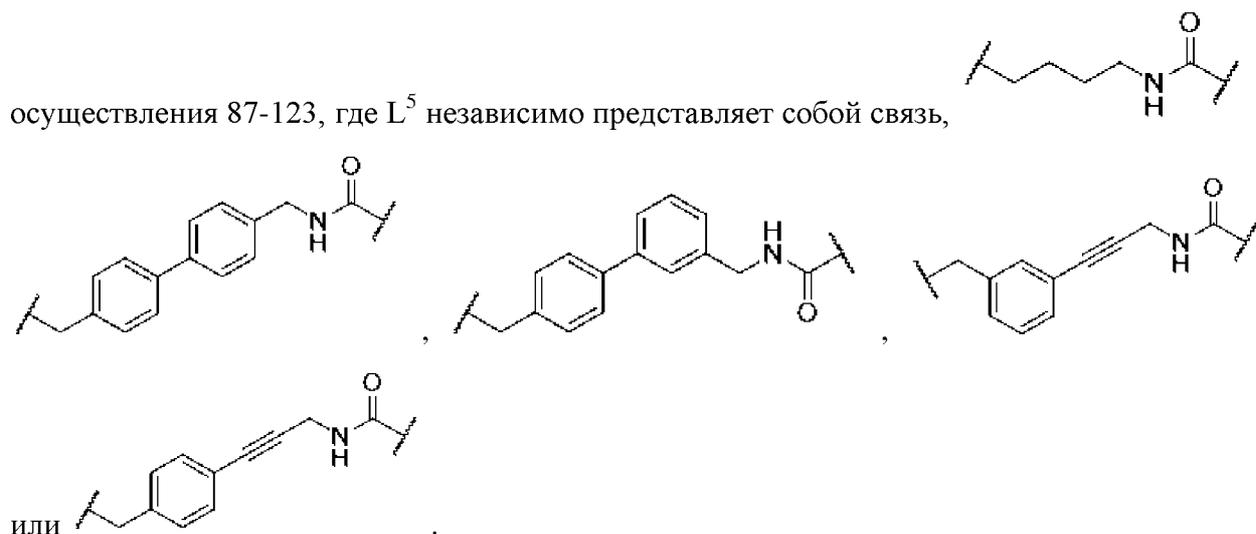
L^{5B} независимо представляет собой связь, $-NHC(O)-$ или незамещенный фенилен;

L^{5C} независимо представляет собой связь, незамещенный C_2-C_8 алкинилен или незамещенный фенилен;

L^{5D} независимо представляет собой связь или незамещенный C_1 - C_8 алкилен; и

L^{5E} независимо представляет собой связь или $-NHC(O)-$.

[0681] Вариант осуществления 128. Соединение согласно одному из вариантов



[0682] Вариант осуществления 129. Соединение согласно одному из вариантов осуществления 87-123, где R^1 представляет собой незамещенный C_1 - C_{17} алкил.

[0683] Вариант осуществления 130. Соединение согласно одному из вариантов осуществления 87-123, где R^1 представляет собой незамещенный C_{11} - C_{17} алкил.

[0684] Вариант осуществления 131. Соединение согласно одному из вариантов осуществления 87-123, где R^1 представляет собой незамещенный C_{13} - C_{17} алкил.

[0685] Вариант осуществления 132. Соединение согласно одному из вариантов осуществления 87-123, где R^1 представляет собой незамещенный C_{14} - C_{15} алкил.

[0686] Вариант осуществления 133. Соединение согласно одному из вариантов осуществления 87-123, где R^1 представляет собой незамещенный неразветвленный C_1 - C_{17} алкил.

[0687] Вариант осуществления 134. Соединение согласно одному из вариантов осуществления 87-123, где R^1 представляет собой незамещенный неразветвленный C_{11} - C_{17} алкил.

[0688] Вариант осуществления 135. Соединение согласно одному из вариантов осуществления 87-123, где R^1 представляет собой незамещенный неразветвленный C_{13} - C_{17} алкил.

[0689] Вариант осуществления 136. Соединение согласно одному из вариантов осуществления 87-123, где R^1 представляет собой незамещенный неразветвленный C_{14} - C_{15} алкил.

[0690] Вариант осуществления 137. Соединение согласно одному из вариантов осуществления 87-123, где R^1 представляет собой незамещенный неразветвленный насыщенный C_1 - C_{17} алкил.

[0691] Вариант осуществления 138. Соединение согласно одному из вариантов осуществления 87-123, где R^1 представляет собой незамещенный неразветвленный

осуществления 12-152, где олигонуклеотид представляет собой одноцепочечный олигонуклеотид или двухцепочечный олигонуклеотид.

[0707] Вариант осуществления 154. Соединение согласно варианту осуществления 153, где двухцепочечный олигонуклеотид представляет собой малую интерферирующую РНК, короткую шпилечную РНК или миметик микроРНК.

[0708] Вариант осуществления 155. Соединение согласно варианту осуществления 153, где одноцепочечный олигонуклеотид представляет собой одноцепочечную малую интерферирующую РНК, РНКазы Н-зависимый олигонуклеотид, микроРНК-нацеленный олигонуклеотид, стерически блокирующий олигонуклеотид, олигонуклеотид, обеспечивающий пропуск экзона, гидовую РНК CRISPR или аптамер.

[0709] Вариант осуществления 156. Соединение согласно одному из вариантов осуществления 1-152, где нуклеиновая кислота содержит один или более модифицированных нуклеотидов.

[0710] Вариант осуществления 157. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1-156, где нуклеиновая кислота содержит один или более модифицированных сахарных фрагментов.

[0711] Вариант осуществления 158. Соединение согласно варианту осуществления 157, где модифицированный сахарный фрагмент содержит 2'-модификацию или незамкнутую модификацию сахара.

[0712] Вариант осуществления 159. Соединение согласно варианту осуществления 158, где 2'-модификация выбрана из 2'-фтор-модификации, 2'-О-метильной модификации, 2'-О-метоксиэтила и бициклической модификации сахара.

[0713] Вариант осуществления 160. Соединение согласно варианту осуществления 159, где бициклическая модификация сахара выбрана из связи 4'-СН(СН₃)-О-2', связи 4'-(СН₂)₂-О-2', связи 4'-СН(СН₂-ОМе)-О-2', связи 4'-СН₂-N(СН₃)-О-2' и связи 4'-СН₂-N(Н)-О-2'.

[0714] Вариант осуществления 161. Соединение согласно варианту осуществления 157, где модифицированный сахарный фрагмент представляет собой морфолиновый фрагмент.

[0715] Вариант осуществления 162. Соединение согласно одному из вариантов осуществления 1-161, где нуклеиновая кислота содержит одну или более модифицированных межнуклеотидных связей.

[0716] Вариант осуществления 163. Соединение согласно варианту осуществления 162, где модифицированная межнуклеотидная связь выбрана из тиофосфатной связи и диамидофосфитной связи.

[0717] Вариант осуществления 164. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 156-163, где нуклеиновая кислота представляет собой малую интерферирующую РНК (миРНК) или одноцепочечную малую интерферирующую РНК (оцРНКи), и 5'-углерод на 5'-конце антисмысловой цепи содержит гидроксильную группу, фосфатную группу или модифицированную фосфатную группу.

[0718] Вариант осуществления 165. Соединение нуклеиновой кислоты согласно варианту осуществления 164, где модифицированная фосфатная группа представляет собой 5'-(Е)-винилфосфонат.

[0719] Вариант осуществления 166. Соединение согласно варианту осуществления 154, где олигонуклеотид представляет собой двухцепочечный олигонуклеотид, содержащий антисмысловую цепь, гибридизованную со смысловой цепью, и каждая из антисмысловой цепи и смысловой цепи независимо имеет длину от 15 до 30 нуклеотидов.

[0720] Вариант осуществления 167. Соединение согласно варианту осуществления 166, где каждая из антисмысловой цепи и смысловой цепи имеет длину от 17 до 25 нуклеотидов.

[0721] Вариант осуществления 168. Соединение согласно варианту осуществления 166, где каждая из антисмысловой цепи и смысловой цепи имеет длину от 19 до 23 нуклеотидов.

[0722] Вариант осуществления 169. Соединение согласно варианту осуществления 154, где олигонуклеотид является одноцепочечным и имеет длину от 8 до 30 нуклеотидов.

[0723] Вариант осуществления 170. Соединение согласно варианту осуществления 169, где олигонуклеотид имеет длину от 12 до 25 нуклеотидов.

[0724] Вариант осуществления 171. Соединение согласно варианту осуществления 169, где олигонуклеотид имеет длину от 15 до 25 нуклеотидов.

[0725] Вариант осуществления 172. Соединение согласно варианту осуществления 169, где олигонуклеотид имеет длину от 17 до 23 нуклеотидов.

[0726] Вариант осуществления 173. Соединение согласно одному из вариантов осуществления 1-172, где соединение способно связывать сывороточный белок.

[0727] Вариант осуществления 174. Соединение согласно одному из вариантов осуществления 1-172, где соединение способно связывать сывороточный альбумин.

[0728] Вариант осуществления 175. Соединение согласно одному из вариантов осуществления 1-172, где соединение обладает повышенным связыванием сывороточного альбумина по сравнению с идентичным соединением, не содержащим указанных одного или более необязательно различных мотивов увеличения периода полувыведения.

[0729] Вариант осуществления 176. Соединение согласно одному из вариантов осуществления 1-172, где соединение обладает увеличенным периодом полувыведения из сыворотки по сравнению с идентичным соединением, не содержащим указанных одного или более необязательно различных мотивов увеличения периода полувыведения.

[0730] Вариант осуществления 177. Соединение согласно одному из вариантов осуществления 1-176, где соединение дополнительно содержит лиганд.

[0731] Вариант осуществления 178. Соединение согласно варианту осуществления 177, где лиганд включает пептид, антитело, углевод или дополнительную нуклеиновую кислоту.

[0732] Вариант осуществления 179. Соединение согласно одному из вариантов осуществления 3-86, где мотив захвата включает пептид, антитело, углевод или дополнительную нуклеиновую кислоту.

[0733] Вариант осуществления 180. Способ, включающий приведение клетки в контакт с соединением согласно одному из вариантов осуществления 1-179.

[0734] Вариант осуществления 181. Способ согласно варианту осуществления 180, где приведение в контакт происходит *in vitro*.

[0735] Вариант осуществления 182. Способ согласно варианту осуществления 180, где приведение в контакт происходит *ex vivo*.

[0736] Вариант осуществления 183. Способ согласно варианту осуществления 180, где приведение в контакт происходит *in vivo*.

[0737] Вариант осуществления 184. Способ, включающий введение субъекту соединения согласно одному из вариантов осуществления 1-179.

[0738] Вариант осуществления 185. Способ согласно варианту осуществления 184, где субъект имеет заболевание или расстройство глаз, печени, почек, сердца, жировой ткани, легких, мышц или селезенки.

[0739] Вариант осуществления 186. Соединение согласно одному из вариантов осуществления 1-179 для применения в терапии.

[0740] Вариант осуществления 187. Соединение согласно одному из вариантов осуществления 1-179 для применения для получения лекарственного средства.

[0741] Вариант осуществления 188. Способ введения нуклеиновой кислоты в клетку в организме субъекта, включающий введение указанному субъекту соединения согласно одному из вариантов осуществления 1-179.

[0742] Вариант осуществления 189. Клетка, содержащая соединение согласно одному из вариантов осуществления 1-179.

[0743] Вариант осуществления 190. Фармацевтическая композиция, содержащая фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество и соединение согласно одному из вариантов осуществления 1-179.

ПРИМЕРЫ

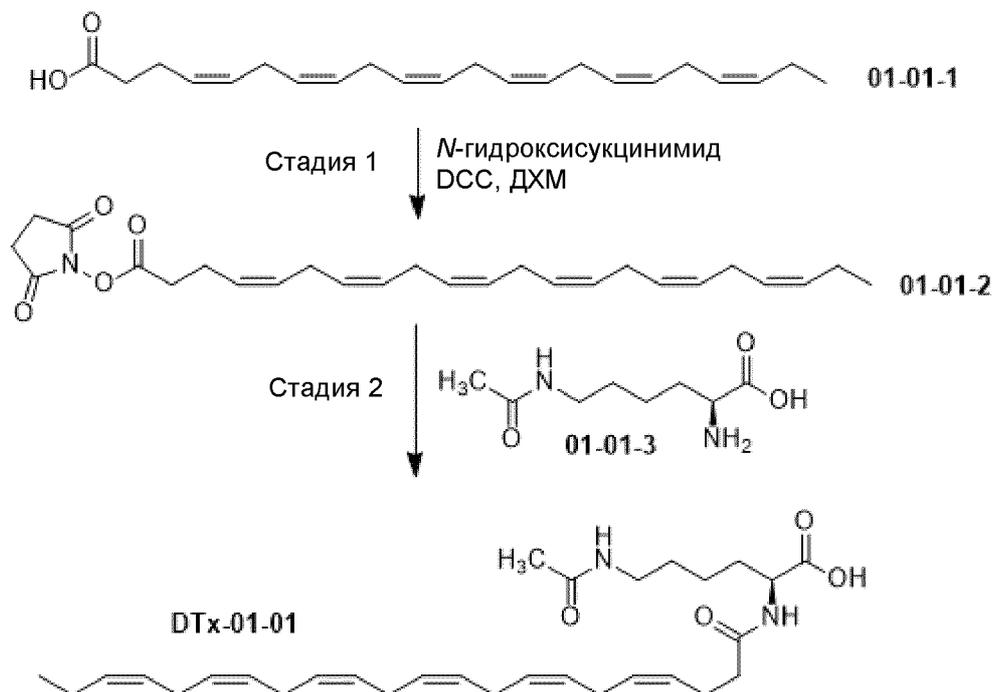
[0744] Следующие примеры дополнительно описывают настоящее изобретение и используются только в иллюстративных целях, и их не следует рассматривать как имеющие ограничительный характер.

[0745] Соединения, раскрытые в настоящем документе, могут быть синтезированы способами, описанными ниже, или путем модификации этих способов. Пути модификации методики включают, среди прочего, температуру, растворитель, реагенты и т. д., известные специалистам в данной области техники. В общем случае при осуществлении любого из способов получения соединений, раскрытых в настоящем документе, может оказаться необходимым и/или желательным защитить чувствительные или реакционноспособные группы на любой из рассматриваемых молекул. Это может быть достигнуто с помощью обычных защитных групп, таких как группы, описанные в

источниках *Protective Groups in Organic Chemistry* (ed. J.F.W. McOmie, Plenum Press, 1973); и P.G.M. Green, T.W. Wutts, *Protecting Groups in Organic Synthesis* (3rd ed.) Wiley, New York (1999), которые оба настоящим включены в настоящий документ посредством ссылки в полном объеме. Защитные группы могут быть удалены в ходе подходящей последующей стадии с использованием способов, известных из уровня техники. Превращения в синтетической химии, используемые при синтезе применимых соединений, известны в данной области техники и включают, например, описанные в источниках R. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers, 1989, или L. Paquette, ed., *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons, 1995, которые оба настоящим включены в настоящий документ посредством ссылки в полном объеме. Пути, показанные и описанные в настоящем документе, являются лишь иллюстративными и не подразумевают и не должны толковаться как ограничивающие объем формулы изобретения каким-либо образом. Специалисты в данной области техники смогут установить модификации раскрытых синтезов и разработать альтернативные пути на основе представленных в настоящем документе описаний; все такие модификации и альтернативные пути входят в объем формулы изобретения.

Синтезы липидных мотивов

Синтез DTx-01-01



Стадия 1: синтез промежуточного соединения 01-01-2

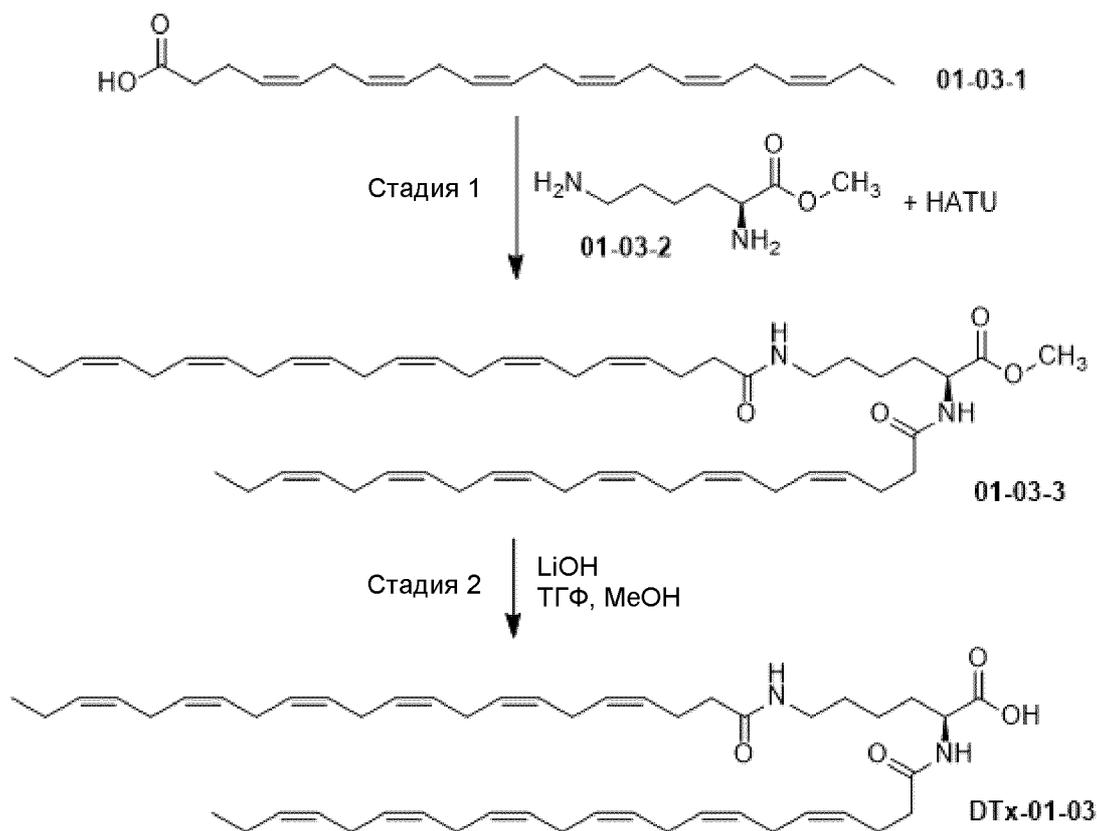
[0746] К перемешиваемому раствору **01-01-1** (5,0 г, 0,015 моль) в ДХМ (500 мл) при комнатной температуре добавляли DMAP (0,17 г, 0,0015 моль), DCC (4,86 г, 0,016 моль), а затем N-гидроксисукцинимид (1,92 г, 0,016 моль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре. Через 16 ч реакционную смесь фильтровали

через воронку Шотта. Фильтрат упаривали с получением неочищенного **01-01-2** в виде светло-желтой жидкости (6,0 г, 92,5%), которую использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 2: синтез липидного мотива DTx-01-01

[0747] К перемешиваемому раствору **01-01-3** (1,3 г, 0,006 моль) в ДМФА (20 мл) при комнатной температуре медленно добавляли Et₃N (3 мл, 0,020 моль), а затем **01-01-2** (2,93 г, 0,007 моль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре. Через 16 ч реакционную смесь по каплям гасили ледяной водой, а затем экстрагировали EtOAc. Объединенный органический экстракт промывали ледяной водой, рассолом, сушили над Na₂SO₄, а затем упаривали с получением неочищенного **DTx-01-01**, который очищали с помощью колоночной хроматографии (3% MeOH в ДХМ) с получением липидного мотива **DTx-01-01** в виде вязкой коричневой жидкости (1,3 г, 51%). ЖХ-МС m/z (M+H)⁺: 499,4; ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 0,92 (t, J=7,6 Гц, 3H), 1,24-1,66 (m, 10H), 1,82 (s, 3H), 2,02-2,33 (m, 7H), 2,73-2,98 (m, 9H), 3,94 (br s, 1H), 5,27-5,34 (m, 10H), 7,70 (br s, 1H), 7,78 (br s, 1H).

Синтез DTx-01-03



Стадия 1: синтез промежуточного соединения 01-03-3

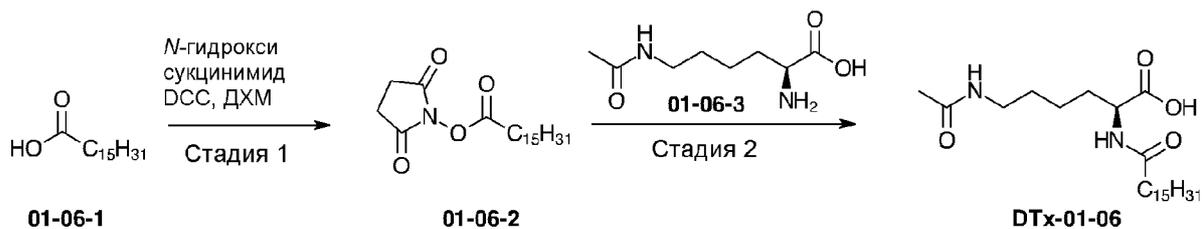
[0748] К перемешиваемому раствору **01-03-1** (15 г, 0,045 моль) в ДМФА (300 мл) при комнатной температуре медленно добавляли DIPEA (39,86 мл, 0,11 моль), HATU (17,1 г, 0,045 моль) и **01-03-2** (3,6 г, 0,022 моль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре. Через 16 ч реакционную смесь по каплям гасили ледяной водой и

экстрагировали ДХМ. Объединенный органический экстракт промывали ледяной водой, рассолом, сушили над Na_2SO_4 , а затем упаривали с получением неочищенного **01-03-3**, который очищали колоночной хроматографией (20% EtOAc в петролейном эфире) с получением **01-03-3** в виде вязкой светло-коричневой жидкости (11,2 г, 63,7%).

Стадия 2: синтез липидного мотива DTx-01-03

[0749] К перемешиваемому раствору **01-03-3** (10 г, 0,012 моль) в MeOH (100 мл) при 0°C медленно добавляли LiOH (1,07 г, 0,025 моль) в воде (50 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре. Через 4 часа к реакционной смеси по каплям добавляли ледяную воду. Смесь подкисляли 1,5 М HCl, а затем экстрагировали ДХМ. Объединенный органический экстракт промывали ледяной водой, рассолом, сушили над Na_2SO_4 , а затем упаривали с получением неочищенного **DTx-01-03**, который очищали с помощью колоночной хроматографии (3% MeOH в ДХМ) с получением липидного мотива **DTx-01-03** в виде вязкой светло-коричневой жидкости (7,5 г, 77%). ЖХ-МС m/z (M+H)⁺: 767,5; ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 0,954 (t, J=3,6 Гц, 6H), 1,23-1,66 (m, 8H), 1,99-2,33 (m, 12H), 2,69-2,82 (m, 22H), 4,13 (t, J=3,6 Гц, 1H), 5,25-5,36 (m, 22H), 7,76 (t, J=5,2 Гц, 1H), 8,03 (d, J=7,6 Гц, 1H), 12,5 (br s, 1H).

Синтез липидного мотива DTx-01-06



Стадия 1: синтез промежуточного соединения 01-06-2

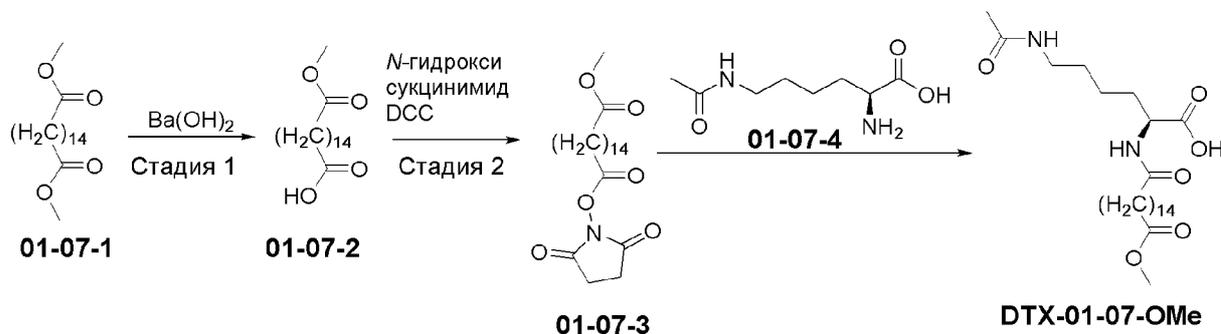
[0750] К перемешиваемому раствору линейной жирной кислоты **01-06-1** (5,0 г, 0,018 моль) в ДХМ (100 мл) при комнатной температуре добавляли DMAP (0,208 г, 0,0018 моль), DCC (5,22 г, 0,018 моль), а затем N-гидрохисукцинимид (2,07 г, 0,018 моль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре. Через 16 ч реакционную смесь фильтровали через воронку Шотта. Фильтрат упаривали с получением неочищенного **01-06-2** в виде грязно-белого твердого вещества (6,0 г, 88%), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 2: синтез липидного мотива DTx-01-06

[0751] К перемешиваемому раствору **01-06-3** (1,02 г, 0,054 моль) в ДМФА (40 мл) при комнатной температуре медленно добавляли Et₃N (2,3 мл, 0,016 моль) и **01-06-2** (2 г, 0,047 моль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре. Через 16 ч реакционную смесь по каплям гасили ледяной водой, а затем экстрагировали EtOAc. Объединенный органический экстракт промывали охлажденной водой, рассолом, сушили над Na_2SO_4 , а затем упаривали с получением неочищенного **DTx-01-06**, который очищали колоночной хроматографией (3% MeOH в ДХМ) с получением липидного мотива **DTx-01-06** в виде грязно-белого твердого вещества (2,0 г, 88%). МС (ESI) m/z (M+H)⁺: 427,4;

^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 0,97 (t, $J=7,2$ Гц, 3H), 1,36-1,77 (m, 31H), 1,83 (s, 3H), 2,09 (t, $J=6,4$ Гц, 2H), 2,98 (d, $J=6,0$ Гц, 2H), 5,57 (d, $J=8,0$ Гц, 2H), 7,79 (br s, 1H), 7,97 (d, $J=7,6$ Гц, 1H).

Синтез метилового эфира липидного мотива DTx-01-07 (DTx-01-07-OMe)



Стадия 1: синтез промежуточного соединения 01-07-2

[0752] К перемешиваемому раствору **01-07-1** (15 г, 0,063 моль) в MeOH (100 мл) при комнатной температуре медленно добавляли Ba(OH)₂ (20 г, 0,063 моль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре. Через 16 ч реакционную смесь гасили ледяной водой. Гашеную реакционную смесь подкисляли 1,5 М HCl, а затем экстрагировали EtOAc. Объединенный органический экстракт промывали водой, рассолом, сушили над Na₂SO₄, а затем упаривали с получением неочищенного **01-07-2**. В результате очистки колоночной хроматографией (15% EtOAc в петролейном эфире) получили **01-07-2** в виде грязно-белого твердого вещества (15,2 г, 79,5%).

Стадия 2: синтез промежуточного соединения 01-07-3

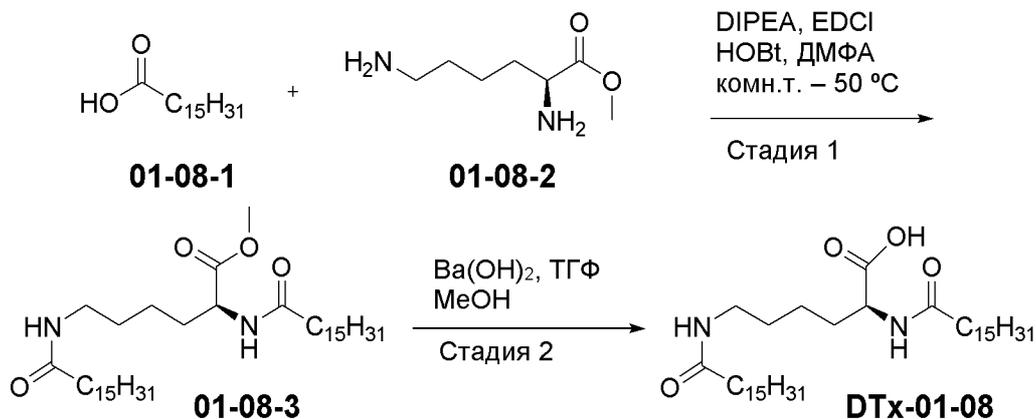
[0753] К перемешиваемому раствору **01-07-2** (5,0 г, 0,016 моль) в ДХМ (500 мл) при комнатной температуре добавляли DMAP (0,182 г, 0,0016 моль) и DCC (4,98 г, 0,016 моль), а затем N-гидроксисукцинимид (2,1 г, 0,016 моль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре. Через 16 ч реакционную смесь фильтровали через воронку Шотта. Фильтрат упаривали с получением неочищенного **01-07-3** в виде светло-желтой жидкости (5,0 г, 75%), которую использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 3: синтез липидного мотива DTx-01-07

[0754] К перемешиваемому раствору **01-07-4** (0,94 г, 0,005 моль) в ДМФА (40 мл) при комнатной температуре медленно добавляли Et₃N (2,12 мл, 0,015 моль), а затем **01-07-3** (2,0 г, 0,005 моль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре. Через 16 ч реакционную смесь по каплям гасили ледяной водой, а затем экстрагировали EtOAc. Объединенный органический экстракт промывали ледяной водой, рассолом, сушили над Na₂SO₄, а затем упаривали с получением неочищенного **DTx-01-07-OMe**, который очищали колоночной хроматографией (3% MeOH в ДХМ) с получением метилового эфира липидного мотива **DTx-01-07** (т. е. **DTx-01-07-OMe**) в виде грязно-белого твердого вещества (2,0 г, 84%). ЖХ-МС m/z (M+H)⁺: 471,4; ^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 1,47-1,67 (m, 30H), 1,77 (s, 3H), 2,09 (t, $J=7,2$ Гц, 2H), 2,28 (d, $J=7,2$ Гц, 2H), 2,99 (q, $J=6,4$ Гц,

2H), 3,57 (s, 3H), 4,11 (t, $J=4,8$ Гц, 1H), 7,79 (br s, 1H), 7,97 (d, $J=7,6$ Гц, 1H).

Синтез липидного мотива DTx-01-08

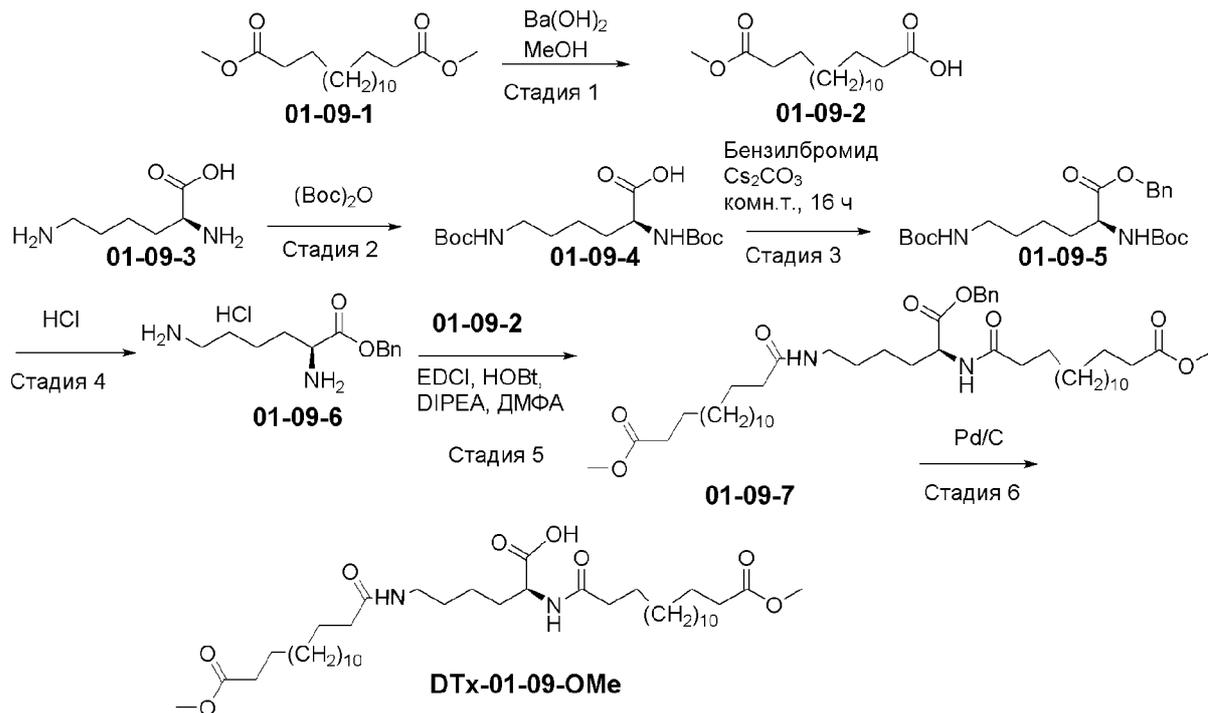


Стадия 1: синтез соединения 01-08-3

[0755] К перемешиваемому раствору линейной жирной кислоты **01-08-1** (25,58 г, 0,099 моль) в ДМФА (500 мл) при комнатной температуре добавляли DIPEA (42,66 мл, 0,245 моль) и соединение **01-08-2** (8,0 г, 0,049 моль), затем EDCI (18,97 г, 0,099 моль) и HOBT (13,37 г, 0,099 моль). Полученную смесь перемешивали при 50 °С. Через 16 ч реакционную смесь гасили ледяной водой и экстрагировали ДХМ. Объединенный органический экстракт промывали водой, рассолом, сушили над Na₂SO₄, а затем упаривали с получением неочищенного **01-08-3**, который перекристаллизовывали (20% МТБЭ в петролейном эфире) с получением **01-08-3** в виде грязно-белого твердого вещества (18 г, 56%).

Стадия 2: синтез липидного мотива DTx-01-08

[0756] К перемешиваемому раствору **01-08-3** (10 г, 0,0156 моль) в MeOH и ТГФ (1:1; 200 мл) при комнатной температуре медленно добавляли Ba(OH)₂ (9,92 г, 0,031 моль, растворенный в MeOH). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре. Через 6 ч реакционную смесь по каплям гасили ледяной водой, а затем подкисляли 1,5 М HCl. Смесь фильтровали и осадок перекристаллизовывали (МТБЭ в петролейном эфире) с получением липидного мотива **DTx-01-08** в виде грязно-белого твердого вещества (7,2 г, 74,2%). МС (ESI) m/z (M+H)⁺: 623,6; ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 0,868 (m, 6H), 1,25-1,69 (m, 58H), 2,03 (t, $J=7,2$ Гц, 2H), 2,11 (t, $J=7,6$ Гц, 2H), 2,99 (q, $J=8,4$ Гц, 2H), 4,15-4,20 (m, 1H), 7,42 (br s, 1H), 7,65 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 12,09 (br s, 1H).

Синтез метилового эфира липидного мотива DTx-01-09 (DTx-01-09-OMe)

Стадия 1: синтез промежуточного соединения 01-09-2

[0757] К перемешиваемому раствору **01-09-1** (15 г, 0,063 моль) в MeOH (100 мл) при комнатной температуре медленно добавляли $\text{Ba}(\text{OH})_2$ (20 г, 0,063 моль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре. Через 16 ч реакционную смесь гасили ледяной водой, подкисляли 1,5 М HCl и экстрагировали EtOAc. Объединенный органический экстракт промывали водой, рассолом, сушили над Na_2SO_4 , а затем упаривали с получением неочищенного **01-09-2**, который очищали колоночной хроматографией (15% EtOAc в петролейном эфире) с получением продукта **01-09-2** в виде грязно-белого твердого вещества (15,2 г, 79,5%).

Стадия 2: синтез промежуточного соединения 01-09-4

[0758] К перемешиваемому раствору **01-09-3** (15 г, 0,102 моль) в 1,4-диоксане (100 мл) и воде (50 мл) при комнатной температуре медленно добавляли NaHCO_3 (18,98 г, 0,226 моль) и ангидрид BOC (49,2 мл, 0,226 моль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре. Через 16 ч реакционную смесь по каплям гасили ледяной водой и экстрагировали ДХМ. Объединенный органический экстракт промывали ледяной водой, рассолом, сушили над Na_2SO_4 , а затем упаривали с получением неочищенного **01-09-4**, который очищали колоночной хроматографией (30% EtOAc в петролейном эфире) с получением **01-09-4** в виде вязкой светло-желтой жидкости (20 г, 56%).

Стадия 3: синтез промежуточного соединения 01-09-5

[0759] К перемешиваемому раствору **01-09-4** (15 г, 0,043 моль) в ДМФА (150 мл) при комнатной температуре медленно добавляли Cs_2CO_3 (14 г, 0,043 моль) и бензилбромид (5,6 мл, 0,047 моль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре. Через 16 ч реакционную смесь по каплям гасили ледяной водой и

экстрагировали EtOAc. Объединенный органический экстракт промывали ледяной водой, рассолом, сушили над Na_2SO_4 , а затем упаривали с получением неочищенного **01-09-5**, который очищали колоночной хроматографией (18% EtOAc в петролейном эфире) с получением **01-09-5** в виде вязкой бесцветной жидкости (15,2 г, 77%).

Стадия 4: синтез промежуточного соединения 01-09-6

[0760] К перемешиваемому раствору **01-09-5** (10 г, 0,022 моль) в 1,4-диоксане (50 мл) при комнатной температуре медленно добавляли 4 М HCl в 1,4-диоксане (23 мл, 0,091 моль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре. Через 16 ч реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали растиранием в диэтиловом эфире с получением **01-09-6** в виде грязно-белого твердого вещества (15,2 г, 79,5%).

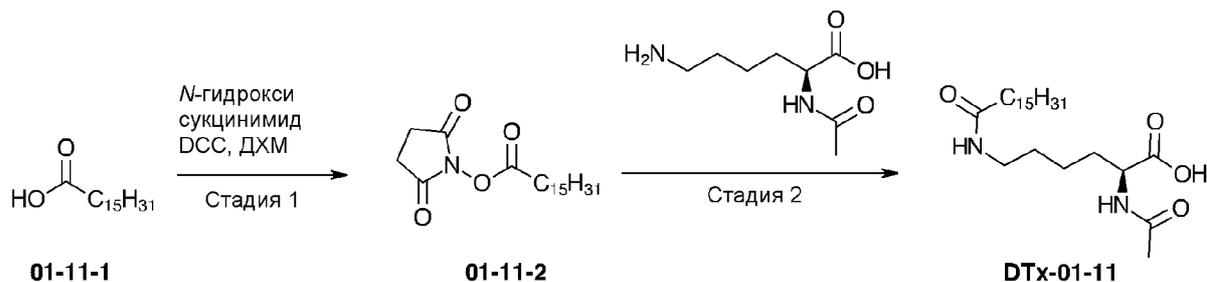
Стадия 5: синтез промежуточного соединения 01-09-7

[0761] К перемешиваемому раствору **01-09-6** (7,0 г, 0,025 моль) в ДМФА (100 мл) при комнатной температуре медленно добавляли DIPEA (22,4 мл, 0,128 моль), **01-09-2** (15,05 г, 0,05 моль), EDCI (9,5 г, 0,05 моль) и HOBT (6,75 г, 0,05 моль). Полученную смесь перемешивали при 50 °C. Через 16 ч реакционную смесь по каплям гасили ледяной водой и экстрагировали ДХМ. Объединенный органический экстракт промывали ледяной водой, рассолом, сушили над Na_2SO_4 , а затем упаривали с получением неочищенного **01-09-7**. В результате перекристаллизации (МТБЭ в петролейном эфире) получили **01-09-7** в виде грязно-белого твердого вещества (10 г, 49,7%).

Стадия 6: синтез липидного мотива DTx-01-09

[0762] К перемешиваемому раствору **01-09-7** (10 г, 0,099 моль) в ТГФ (100 мл) и EtOAc (100 мл) при комнатной температуре добавляли 10% Pd/C (1,0 г). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре под давлением водорода 3 кг/см². Через 16 ч смесь фильтровали через целит и упаривали фильтрат с получением неочищенного **DTx-01-09-OMe**. В результате перекристаллизации (20% МТБЭ в петролейном эфире) получили метиловый эфир липидного мотива **DTx-01-09** (т. е. **DTx-01-09-OMe**) в виде светло-желтого твердого вещества (5,3 г, 60%). ЖХ-МС m/z (M+H)⁺: 711,5; ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 1,23-1,52 (m, 55H), 2,01 (t, J=9,6 Гц, 2H), 2,08-2,11 (m, 2H), 2,28 (t, J=9,6 Гц, 4H), 2,99 (q, J=8,4 Гц, 2H), 3,57 (s, 6H), 4,11-4,12 (m, 1H), 7,72 (t, J=5,2 Гц, 1H), 7,96 (d, J=7,6 Гц, 1H).

Синтез липидного мотива DTx-01-11

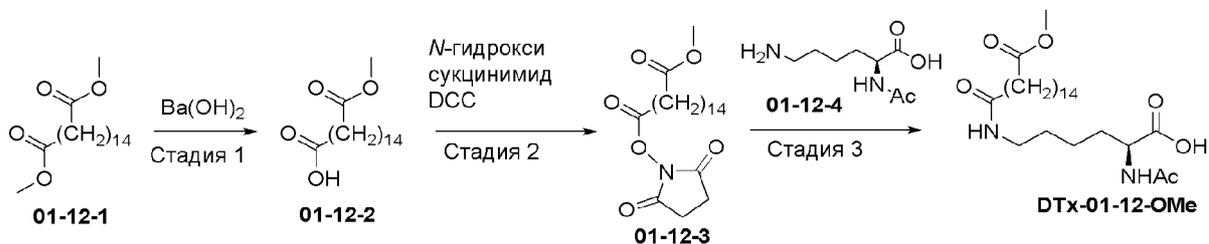


Стадия 1: синтез промежуточного соединения 01-11-2

[0763] К перемешиваемому раствору линейной жирной кислоты **01-11-1** (5,0 г, 0,018 моль) в ДХМ (100 мл) при комнатной температуре добавляли DMAP (0,208 г, 0,0018 моль) и DCC (5,22 г, 0,018 моль), а затем N-гидроксисукцинимид (2,07 г, 0,018 моль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре. Через 16 ч реакционную смесь фильтровали через воронку Шотта. В результате упаривания фильтрата получили неочищенный **01-11-2** в виде грязно-белого твердого вещества (6,0 г, 88%), которое непосредственно использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 2: синтез липидного мотива DTx-01-11

[0764] К перемешиваемому раствору **01-11-3** (2,05 г, 0,01 моль) в ДМФА (80 мл) при комнатной температуре медленно добавляли Et₃N (4,6 мл, 0,032 моль) и **01-11-2** (4,0 г, 0,01 моль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре. Через 16 ч реакционную смесь по каплям гасили ледяной водой, а затем экстрагировали EtOAc. Объединенный органический экстракт промывали ледяной водой, рассолом, сушили над Na₂SO₄, а затем упаривали с получением неочищенного **DTx-01-11**, который очищали колоночной хроматографией (3% MeOH в ДХМ) с получением липидного мотива **DTx-01-11** в виде грязно-белого твердого вещества (3,1 г, 66,5%). МС (ESI) m/z (M+H)⁺: 427,4; ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 0,85 (t, J=6,8 Гц, 3H), 1,23-1,73 (m, 31H), 1,83 (s, 3H), 2,02 (t, J=7,2 Гц, 2H), 3,00 (q, J=6,0 Гц, 2H), 4,10 (dd, J=8,4, 4,4 Гц, 2H), 7,74 (d, J=5,2 Гц, 1H), 8,07 (br s, 1H), 12,45 (br s, 1H).

Синтез метилового эфира липидного мотива DTx-01-12 (DTx-01-12-OMe)*Стадия 1: синтез промежуточного соединения 01-12-2*

[0765] К перемешиваемому раствору **01-12-1** (15 г, 0,063 моль) в MeOH (100 мл) при комнатной температуре медленно добавляли Ba(OH)₂ (20 г, 0,063 моль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре. Через 16 ч реакционную смесь гасили ледяной водой, подкисляли 1,5 М HCl и экстрагировали EtOAc. Объединенный органический экстракт промывали водой, рассолом, сушили над Na₂SO₄, а затем упаривали с получением неочищенного **01-12-2**. В результате очистки колоночной хроматографией (15% EtOAc в петролейном эфире) получили **01-12-2** в виде грязно-белого твердого вещества (15,2 г, 79,5%).

Стадия 2: синтез промежуточного соединения 01-12-3

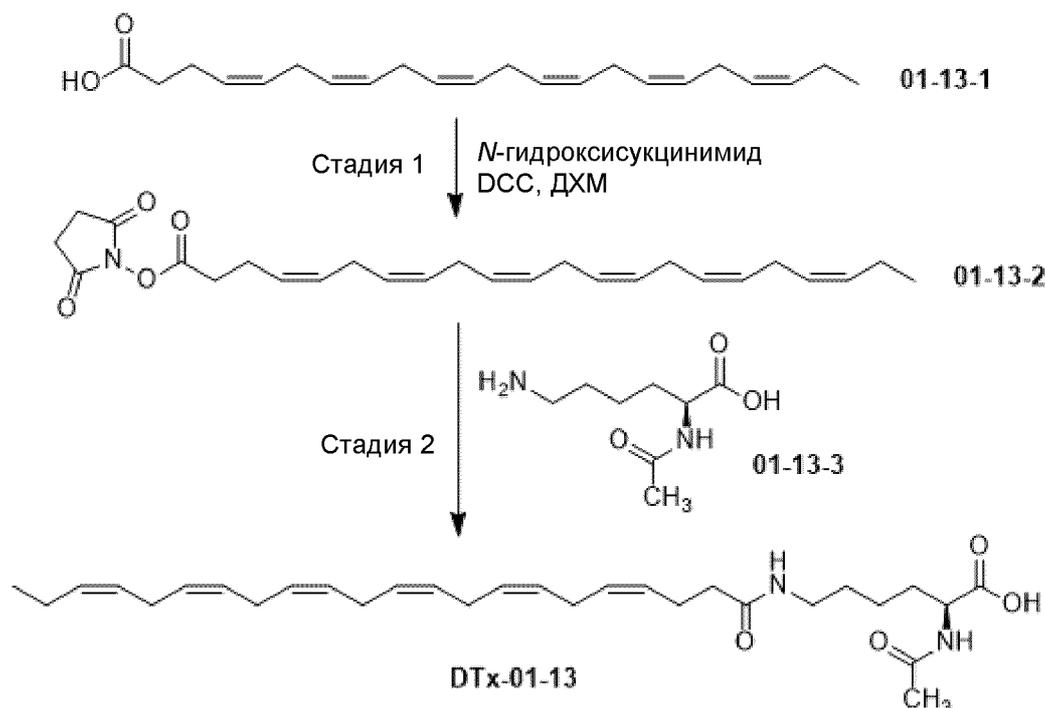
[0766] К перемешиваемому раствору **01-12-2** (5,0 г, 0,016 моль) в ДХМ (500 мл) при комнатной температуре добавляли DMAP (0,182 г, 0,0016 моль) и DCC (4,98 г, 0,016 моль), а затем N-гидроксисукцинимид (2,1 г, 0,016 моль). Полученную смесь

перемешивали при комнатной температуре. Через 16 ч реакционную смесь фильтровали через воронку Шотта. Фильтрат упаривали с получением неочищенного **01-12-3** в виде светло-желтой жидкости (5,0 г, 75%), которую непосредственно использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 3: синтез липидного мотива DTx-01-12

[0767] К перемешиваемому раствору **01-12-4** (0,94 г, 0,005 моль) в ДМФА (40 мл) при комнатной температуре медленно добавляли Et₃N (2,12 мл, 0,015 моль) и **01-12-3** (2,0 г, 0,05 моль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре. Через 16 ч реакционную смесь по каплям гасили ледяной водой и экстрагировали EtOAc. Объединенный органический экстракт промывали ледяной водой, рассолом, сушили над Na₂SO₄, а затем упаривали с получением неочищенного **DTx-01-12-OMe**. В результате очистки колоночной хроматографией (3% MeOH в ДХМ) получили метиловый эфир липидного мотива **DTx-01-12** (т. е. **DTx-01-12-OMe**) в виде грязно-белого твердого вещества (1,5 г, 63,2%). ЖХ-МС m/z (M+H)⁺: 471,4; ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 1,22-1,66 (m, 30H), 1,83 (s, 3H), 2,01 (t, J=7,6 Гц, 2H), 2,27 (d, J=7,2 Гц, 2H), 2,99 (q, J=6,4 Гц, 2H), 3,57 (s, 3H), 4,10 (t, J=4,8 Гц, 1H), 7,72(t, J=5,2 Гц, 1H), 8,06 (d, J=8,0 Гц, 1H), 12,47 (br s, 1H).

Синтез липидного мотива DTx-01-13



Стадия 1: синтез промежуточного соединения 01-13-2

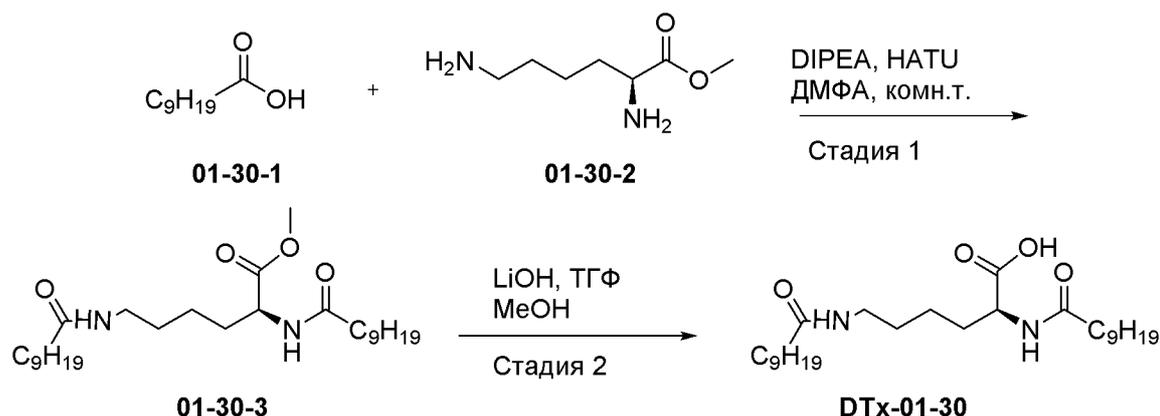
[0768] К перемешиваемому раствору **01-13-1** (5,0 г, 0,015 моль) в ДХМ (500 мл) при комнатной температуре добавляли DMAP (0,17 г, 0,0015 моль) и DCC (4,86 г, 0,016 моль), а затем *N*-гидроксисукцинимид (1,92 г, 0,016 моль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре. Через 16 ч реакционную смесь фильтровали через воронку Шотта и упаривали фильтрат с получением неочищенного **01-13-2** в виде

светло-желтой жидкости (6,0 г, 92,5%). Неочищенное промежуточное соединение непосредственно использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 2: синтез липидного мотива DTx-01-13

[0769] К перемешиваемому раствору **01-13-3** (1,3 г, 0,006 моль) в ДМФА (20 мл) при комнатной температуре медленно добавляли Et₃N (3 мл, 0,020 моль) и **01-13-2** (2,93 г, 0,007 моль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре. Через 16 ч реакционную смесь по каплям гасили ледяной водой и экстрагировали EtOAc. Объединенный органический экстракт промывали ледяной водой, рассолом, сушили над Na₂SO₄, а затем упаривали с получением неочищенного **DTx-01-13**, который очищали с помощью колоночной хроматографии (3% MeOH в ДХМ) с получением липидного мотива **DTx-01-13** в виде вязкой коричневой жидкости (2,1 г, 61%). ЖХ-МС m/z (M+H)⁺: 499,4; ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 0,90 (t, J=7,2 Гц, 3H), 1,22-1,67 (m, 7H), 1,75 (s, 3H), 1,98-2,27 (m, 7H), 2,73-2,95 (m, 9H), 2,96 (dd, J=12,4, 6,4 Гц, 2H), 4,06-4,09 (m, 1H), 5,23-5,37 (m, 10H), 7,79 (br s, 1H), 7,91 (t, J=7,6 Гц, 1H).

Синтез липидного мотива DTx-01-30



Стадия 1: синтез промежуточного соединения 01-30-3

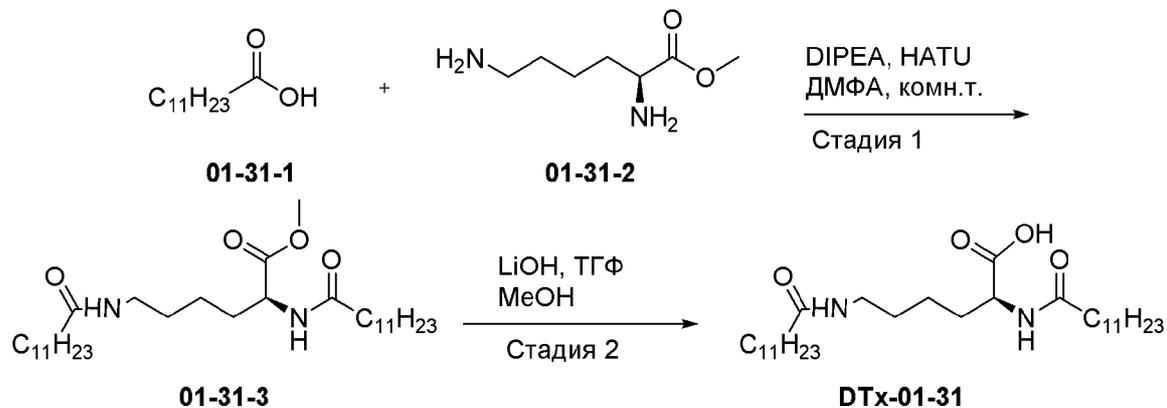
[0770] К перемешиваемому раствору **01-30-2** (3 г, 0,01 моль) в ДМФА (50 мл) при комнатной температуре медленно добавляли DIPEA (13,8 мл, 0,077 моль), линейную жирную кислоту **01-30-1** (4,4 г, 0,0154 моль) и HATU (5,87 г, 0,0154 моль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре. Через 16 ч реакционную смесь гасили ледяной водой. Осадок отделяли фильтрованием, а затем сушили в вакууме с получением **01-30-3** в виде грязно-белого твердого вещества (3,2 г, 53,15%).

Стадия 2: синтез липидного мотива DTx-01-30

[0771] К перемешиваемому раствору **01-30-3** (3,2 г, 0,0068 моль) в MeOH (30 мл), THF (30 мл) и воде (3 мл) добавляли LiOH·H₂O (0,86 г, 0,0251 моль). Полученную реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч. Затем реакционную смесь концентрировали в вакууме, а затем нейтрализовали 1,5 н. HCl. Осадок отделяли фильтрованием, промывали водой и сушили в вакууме с получением неочищенного **DTx-01-30**. В результате перекристаллизации (80% ДХМ в гексане) получили липидный мотив **DTx-01-30** в виде грязно-белого твердого вещества (2,2 г, 73,3%). ЖХ-МС m/z (M+H)⁺:

455,5; ^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 0,88-0,92 (t, J=7,2 Гц, 6H), 1,17-1,55 (m, 33H), 1,64 (t, J=7,0 Гц, 1H), 2,00 (t, J=7,2 Гц, 2H), 2,06-2,10 (m, 2H), 2,97-2,99 (m, 2H), 4,11 (t, J=8,4 Гц, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,96 (d, J=7,6 Гц, 1H), 12,47 (br s, 1H).

Синтез липидного мотива DTx-01-31

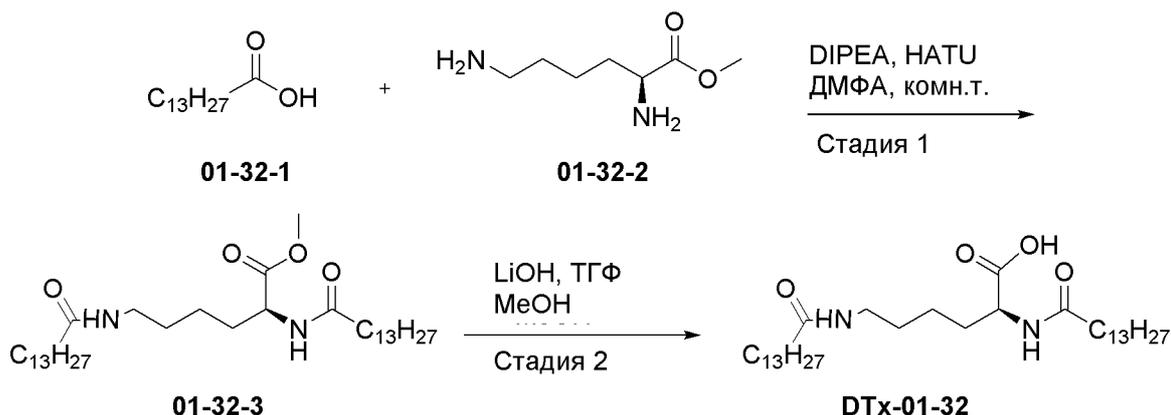


Стадия 1: синтез промежуточного соединения 01-31-3

[0772] К перемешиваемому раствору **01-31-2** (3 г, 0,0128 моль) в ДМФА (50 мл) при комнатной температуре медленно добавляли DIPEA (13,8 мл, 0,077 моль), линейную жирную кислоту **01-31-1** (3,1 г, 0,0154 моль) и NATU (5,87 г, 0,0154 моль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре. Через 16 ч реакционную смесь гасили ледяной водой. Твердые вещества отделяли фильтрованием и сушили в вакууме с получением **01-01-3** в виде грязно-белого твердого вещества (3,4 г, 50,7%).

Стадия 2: синтез липидного мотива DTx-01-31

[0773] К перемешиваемому раствору **01-01-3** (3 г, 0,0057 моль) в MeOH (10 мл), THF (10 мл) и воде (3 мл) добавляли LiOH·H₂O (0,8 г, 0,0019 моль). Реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч. Затем реакционную смесь концентрировали в вакууме, а затем нейтрализовали 1,5 н. HCl. Осадок отделяли фильтрованием, промывали водой и сушили в вакууме с получением неочищенного **DTx-01-31**. В результате перекристаллизации (80% ДХМ в гексане) получили липидный мотив **DTx-01-31** в виде грязно-белого твердого вещества (2,3 г, 79,3%). ЖХ-МС m/z (M+H)⁺: 511,5; ^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 0,86-0,90 (t, J=7,2 Гц, 6H), 1,33-1,54 (m, 42H), 1,64 (t, J=7,9 Гц, 1H), 1,98-2,08 (m, 4H), 2,96 (t, J=6,3 Гц, 2H), 4,02-4,18 (m, 1H), 7,71-7,79 (m, 2H).

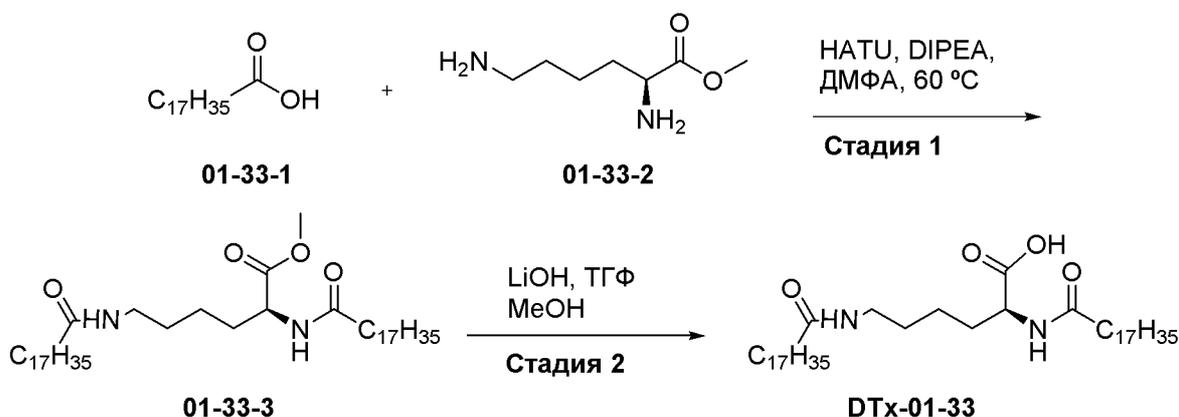
Синтез липидного мотива DTx-01-32

Стадия 1: синтез промежуточного соединения 01-32-3

[0774] К перемешиваемому раствору **01-32-2** (3 г, 0,01 моль) в ДМФА (50 мл) при комнатной температуре медленно добавляли DIPEA (13,8 мл, 0,077 моль), линейную жирную кислоту **01-32-1** (4,4 г, 0,0154 моль) и NATU (5,87 г, 0,0154 моль). Полученную смесь перемешивали при 60 °С. Через 16 ч реакционную смесь гасили ледяной водой, твердые вещества отделяли фильтрованием и сушили в вакууме с получением **01-32-3** в виде грязно-белого твердого вещества (3,5 г, 53,2%).

Стадия 2: синтез липидного мотива DTx-01-32

[0775] К перемешиваемому раствору **01-32-3** (3,5 г, 0,0051 моль) в MeOH (10 мл), ТГФ (10 мл) и воде (3 мл) добавляли LiOH·H₂O (0,8 г, 0,0154 моль). Реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч. Затем реакционную смесь концентрировали в вакууме и нейтрализовали 1,5 н. HCl. Твердые вещества отделяли фильтрованием, промывали водой и сушили в вакууме с получением неочищенного **DTx-01-32**. В результате перекристаллизации (80% ДХМ в гексане) получили липидный мотив **DTx-01-32** в виде грязно-белого твердого вещества (2,3 г, 79,3%). ЖХ-МС m/z (M+H)⁺: 567,2; ¹H-ЯМР (400 МГц, TFA-d): δ 0,87-0,98 (m, 6H), 1,20-1,58 (m, 41H), 1,74-1,92 (m, 8H), 2,18-2,21 (m, 2H), 2,73 (t, J=7,6 Гц, 2H), 3,05 (t, J=7,6 Гц, 2H), 3,60 (t, J=7,8 Гц, 2H).

Синтез липидного мотива DTx-01-33

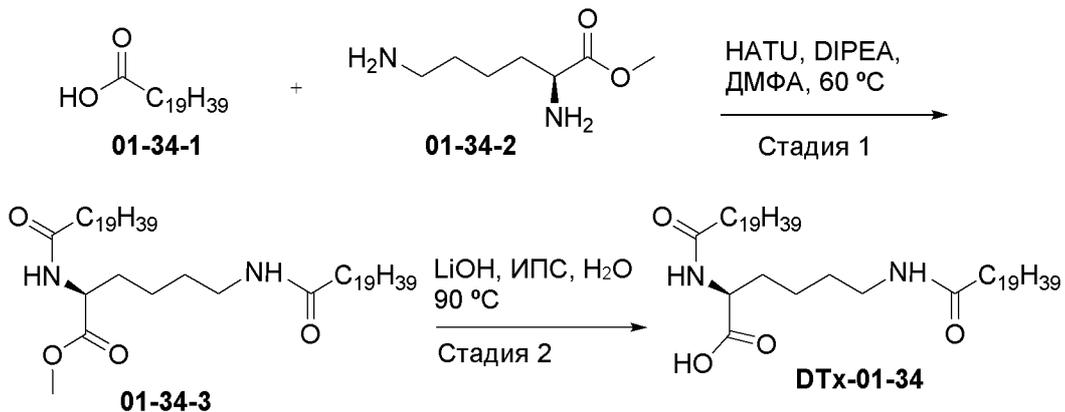
Стадия 1: синтез промежуточного соединения 01-33-3

[0776] К перемешиваемому раствору **01-33-2** (5 г, 0,0312 моль) в ДМФА (100 мл) при комнатной температуре медленно добавляли DIPEA (32 мл, 0,1872 моль), линейную жирную кислоту **01-33-1** (26,6 г, 0,0936 моль) и HATU (41,5 г, 0,1092 моль). Через 16 ч реакционную смесь гасили ледяной водой. Неочищенный **01-33-3** отделяли фильтрованием из реакционной смеси и сушили в вакууме. В результате очистки растиранием в ТГФ получили **01-33-3** в виде грязно-белого твердого вещества (8,5 г, 39,5%).

Стадия 2: синтез липидного мотива DTx-01-33

[0777] К перемешиваемому раствору **01-33-3** (5 г, 0,0072 моль) в MeOH (75 мл), ТГФ (75 мл) и воде (3 мл) добавляли LiOH·H₂O (0,60 г, 0,0144 моль). Реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч. Затем реакционную смесь концентрировали в вакууме и нейтрализовали 1,5 н. HCl. Твердые вещества фильтровали, промывали водой и сушили в вакууме с получением неочищенного DTx-01-33. В результате перекристаллизации (ИПС) получили липидный мотив DTx-01-33 в виде грязно-белого твердого вещества (2,3 г, 47%). ЖХ-МС m/z (M+H)⁺: 680; ¹H-ЯМР (400 МГц, TFA-d): δ 1,10-1,18 (m, 6H), 1,62-1,80 (m, 57H), 2,06-2,20 (m, 8H), 2,49-2,50 (m, 2H), 2,96-3,01 (m, 2H), 3,32-3,35 (m, 2H), 3,87-3,98 (m, 2H).

Синтез липидного мотива DTx-01-34



Стадия 1: синтез промежуточного соединения 01-34-3

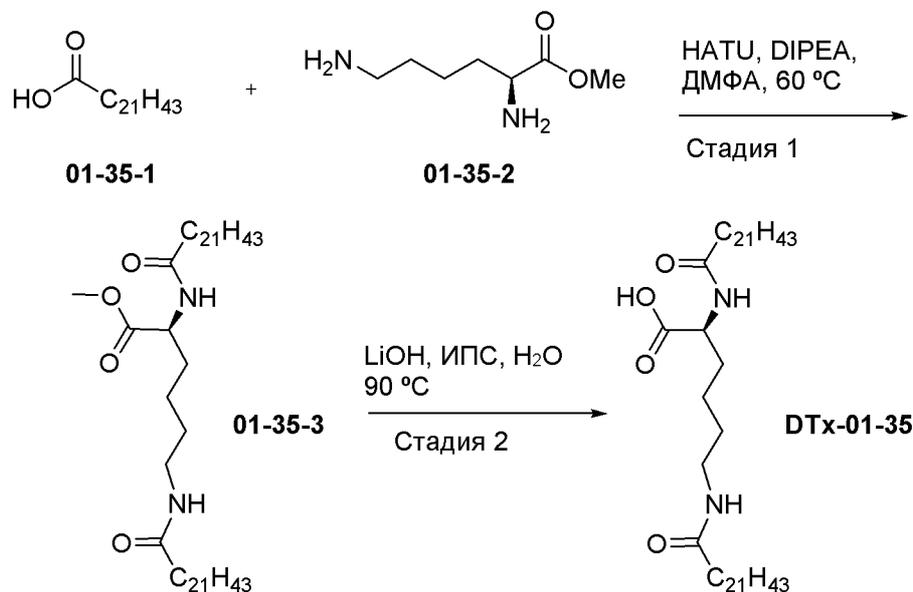
[0778] К перемешиваемому раствору **01-34-2** (5 г, 0,0312 моль) в ДМФА (100 мл) при комнатной температуре медленно добавляли DIPEA (32 мл, 0,1872 моль), линейную жирную кислоту **01-34-1** (29,2 г, 0,0936 моль) и HATU (41,5 г, 0,1092 моль). Полученную смесь перемешивали при 50 °С. Через 16 ч реакционную смесь гасили ледяной водой, твердые вещества отделяли фильтрованием, а затем сушили в вакууме. В результате очистки твердых веществ растиранием в ТГФ получили **01-34-3** в виде грязно-белого твердого вещества (10 г, 43%).

Стадия 2: синтез липидного мотива DTx-01-34

[0779] К перемешиваемому раствору **01-34-3** (5 г, 0,0066 моль) в смеси ИПС:вода 9:1 (150 мл) добавляли LiOH·H₂O (0,56 г, 0,0133 моль). Реакционную смесь перемешивали при 90 °С. Через 1 ч реакционную смесь концентрировали в вакууме, а затем

нейтрализовали 1,5 н. HCl. Осадок отделяли фильтрованием, промывали водой и сушили в вакууме. В результате перекристаллизации (ИПС) осадка получили липидный мотив **DTx-01-34** в виде грязно-белого твердого вещества (3,2 г, 65%). ЖХ-МС m/z (M+H)⁺: 736,2; ¹H-ЯМР (400 МГц, TFA-d): δ 1,13-1,17 (m, 6H), 1,48-1,79 (m, 65H), 2,05-2,19 (m, 8H), 2,48-2,49 (m, 2H), 2,95-2,96 (m, 2H), 3,28-3,34 (m, 2H), 3,85-3,96 (m, 2H).

Синтез липидного мотива DTx-01-35

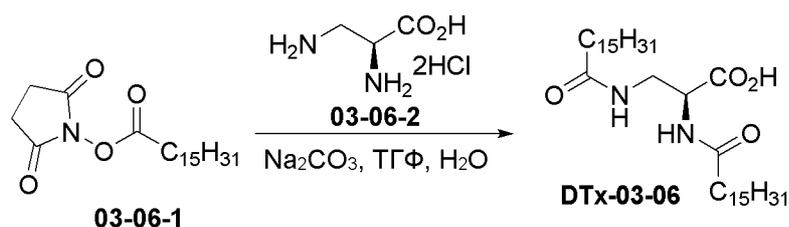


Стадия 1: синтез промежуточного соединения 01-35-3

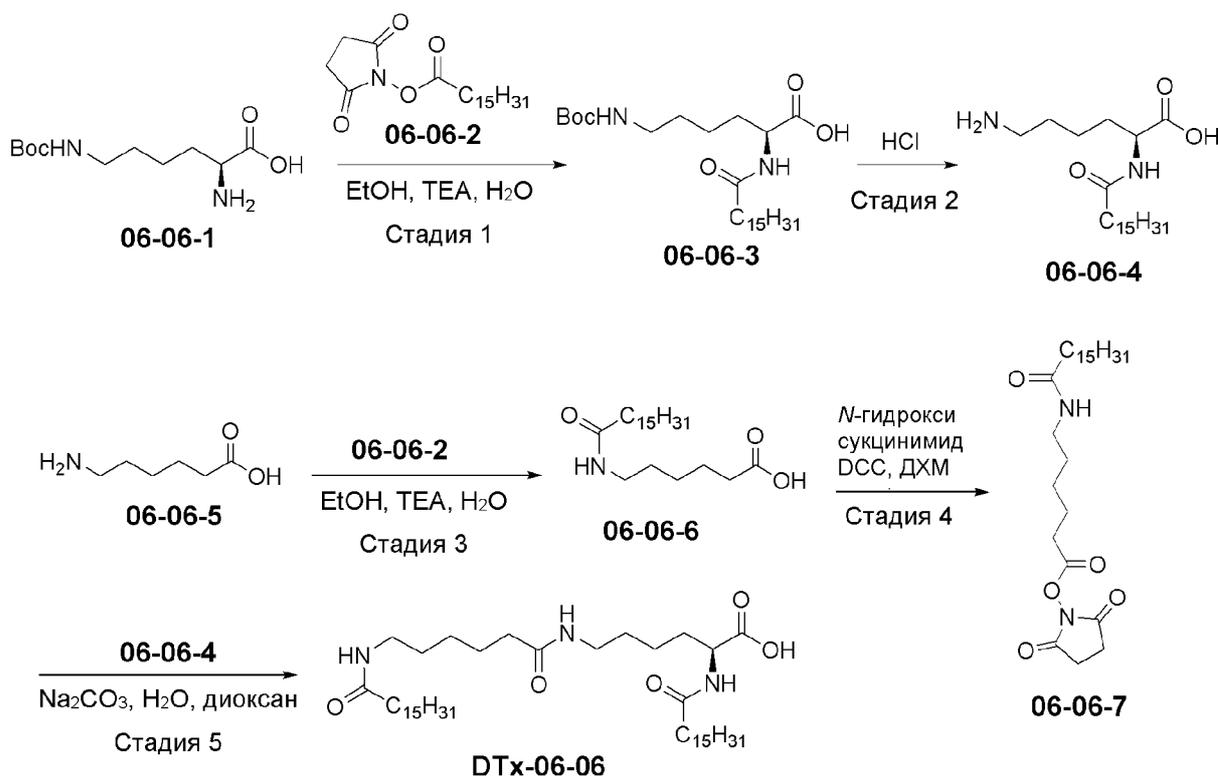
[0780] К перемешиваемому раствору **01-35-2** (5 г, 0,0312 моль) в ДМФА (100 мл) при комнатной температуре медленно добавляли DIPEA (32 мл, 0,1872 моль), линейную жирную кислоту **01-35-1** (31,8 г, 0,0936 моль) и HATU (41,5 г, 0,1092 моль). Полученную смесь перемешивали при 60 °С. Через 16 ч реакционную смесь гасили ледяной водой, твердые вещества отделяли фильтрованием, а затем сушили в вакууме. В результате очистки твердых веществ растиранием в ТГФ получили **01-35-3** в виде грязно-белого твердого вещества (7 г, 28%).

Стадия 2: синтез липидного мотива DTx-01-35

[0781] К перемешиваемому раствору **01-35-3** (5 г, 0,0062 моль) в смеси ИПС:вода 9:1 (150 мл) добавляли LiOH·H₂O (0,52 г, 0,0124 моль). Реакционную смесь перемешивали при 90 °С. Через 1 ч реакционную смесь концентрировали в вакууме, а затем нейтрализовали 1,5 н. HCl. Твердые вещества отделяли фильтрованием, промывали водой и сушили в вакууме с получением неочищенного **DTx-01-35**. В результате перекристаллизации из ИПС получили липидный мотив **DTx-01-35** в виде грязно-белого твердого вещества (3,1 г, 63%). ЖХ-МС m/z (M+H)⁺: 792,2; ¹H-ЯМР (400 МГц, TFA-d): δ 1,06-1,22 (m, 6H), 1,49-1,88 (m, 73H), 1,99-2,29 (m, 8H), 2,49-2,51 (m, 2H), 2,95-3,10 (m, 2H), 3,32-3,34 (m, 2H), 3,86-3,90 (m, 2H).

Синтез липидного мотива DTx-03-06

[0782] К перемешиваемому раствору **03-06-2** (1,2 г, 0,0068 моль) в 65% водн. EtOH (40 мл) при комнатной температуре медленно добавляли Et_3N (4,75 мл, 0,034 моль) и NHS-линейную жирную кислоту **03-06-1** (6,0 г, 0,170 моль). Полученную смесь перемешивали при 75 °С. Через 16 ч реакционную смесь нейтрализовали 1,5 н. HCl. Осадок отделяли фильтрованием, промывали водой и сушили. В результате очистки осадка растиранием в ДХМ получили липидный мотив **DTx-03-06** в виде грязно-белого твердого вещества (2,3 г, 57%). ЖХ-МС m/z ($\text{M}+\text{H}$)⁺: 581,5; ¹H-ЯМР (400 МГц, TFA-d): δ 0,78-0,82 (m, 6H), 1,21-1,40 (m, 49H), 1,62-1,79 (m, 4H), 2,35-2,46 (m, 2H), 2,96-2,30 (m, 2H), 3,89-4,03 (m, 2H).

Синтез липидного мотива DTx-06-06*Стадия 1: синтез промежуточного соединения 06-06-3*

[0783] К перемешиваемому раствору **06-06-1** (4,6 г, 0,0169 моль) в 65% водн. EtOH (60 мл) при комнатной температуре медленно добавляли Et_3N (5,9 мл, 0,042 моль) и NHS-линейную жирную кислоту **06-06-2** (6 г, 0,00186 моль). Полученную смесь перемешивали

при 75 °С. Через 16 ч реакционную смесь нейтрализовали 1,5 н. HCl. Осадок отделяли фильтрованием, промывали водой и сушили. В результате очистки осадка колоночной хроматографией (3% MeOH в ДХМ) получили **06-06-3** в виде грязно-белого твердого вещества (5,0 г, 62%).

Стадия 2: синтез промежуточного соединения 06-06-4

[0784] К перемешиваемому раствору **06-06-3** (7 г, 0,014 моль) в 1,4-диоксане (50 мл) при комнатной температуре медленно добавляли 4 М HCl в 1,4-диоксане (50 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре. Через 16 ч реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного **06-06-4**, которое растирали с диэтиловым эфиром с получением **06-06-4** в виде грязно-белого твердого вещества (4,5 г, 81%).

Стадия 3: синтез промежуточного соединения 06-06-6

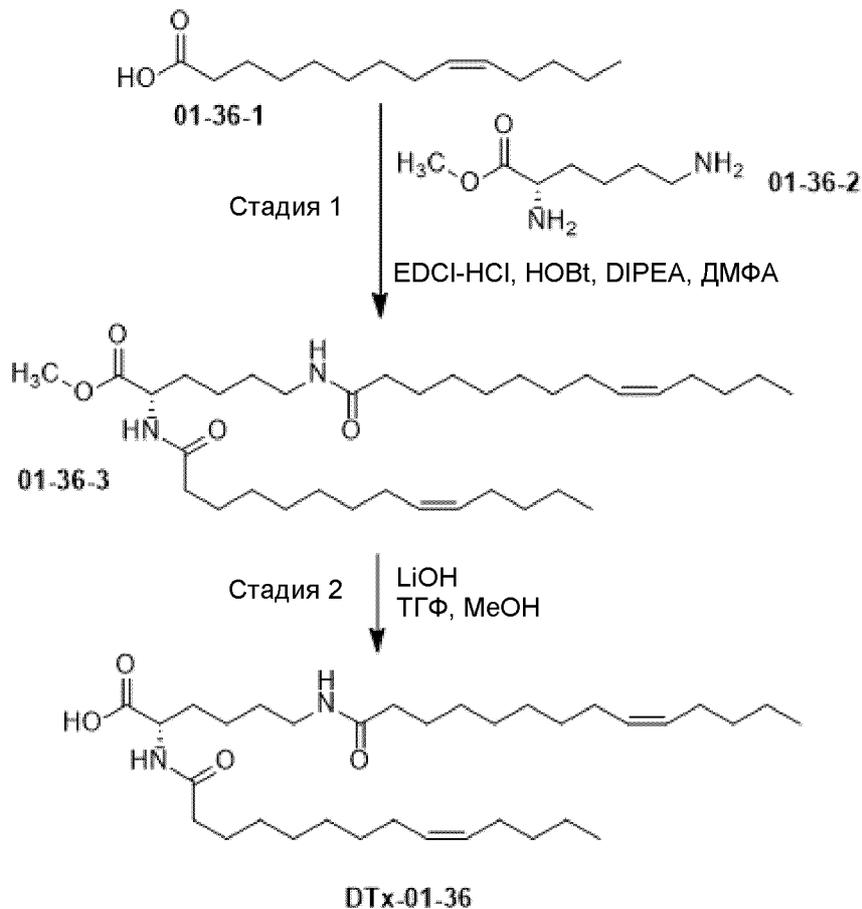
[0785] К перемешиваемому раствору **06-06-5** (5 г, 0,038 моль) в 65% водн. EtOH (40 мл) при комнатной температуре медленно добавляли Et₃N (13,3 мл, 0,095 моль) и NHS-линейную жирную кислоту **06-06-2** (13 г, 0,038 моль). Полученную смесь перемешивали при 75 °С. Через 16 ч реакционную смесь нейтрализовали 1,5 н. HCl. Осадок отделяли фильтрованием, промывали водой и сушили с получением **06-06-6** в виде грязно-белого твердого вещества (4,2 г, 30%).

Стадия 4: синтез промежуточного соединения 06-06-7

[0786] К перемешиваемому раствору **06-06-6** (3,8 г, 0,010 моль) в ДХМ (80 мл) при комнатной температуре добавляли DMAP (0,12 г, 0,001 моль) и DCC (2,1 г, 0,010 моль), а затем N-гидроксисукцинимид (1,17 г, 0,010 моль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Затем реакционную смесь фильтровали через воронку Шотта, а затем фильтрат упаривали с получением неочищенного **06-06-7** в виде грязно-белого твердого вещества (4,7 г, 100%), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 5: синтез липидного мотива DTx-06-06

[0787] К перемешиваемому раствору **06-06-4** (4 г, 0,009 моль) в 1 М Na₂CO₃ (50 мл) и 1,4-диоксане (100 мл) при комнатной температуре медленно добавляли **06-06-7** (4,5 г, 0,096 моль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре. Через 16 ч реакционную смесь нейтрализовали 1,5 н. HCl. Осадок отделяли фильтрованием, промывали водой и сушили. В результате очистки осадка растиранием в MeOH получили липидный мотив **DTx-06-06** в виде грязно-белого твердого вещества (2,3 г, 32%). ЖХ-МС m/z (M+H)⁺: 737,6; ¹H-ЯМР (400 МГц, TFA-d): δ 0,77-0,79 (m, 6H), 1,22-1,52 (m, 51H), 1,68-1,81 (m, 11H), 2,10-2,18 (m, 2H), 2,50-2,67 (m, 5H), 2,94-2,98 (m, 2H), 3,49-3,60 (m, 4H).

Синтез липидного мотива DTx-01-36

[0788] *Стадия 1:* К перемешиваемому раствору **01-36-1** (0,73 г, 0,0032 моль) в ДМФА (6 мл) добавляли DIPEA (1,16 мл, 0,0064 моль), **01-36-2** (0,3 г, 0,0013 моль), а затем EDCI (0,543 г, 0,0028 моль), HOBT (0,382 г, 0,0028 моль) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. За ходом реакции наблюдали с помощью ЖХ-МС. Реакционную смесь гасили ледяной водой и экстрагировали ДХМ. Объединенный органический экстракт промывали водой, соляным раствором, сушили над Na₂SO₄, упаривали с получением неочищенного продукта, который далее очищали колоночной хроматографией с использованием 3% MeOH в ДХМ в качестве элюента, с получением продукта **01-36-3** в виде грязно-белого твердого вещества. (0,54 г, 61%)

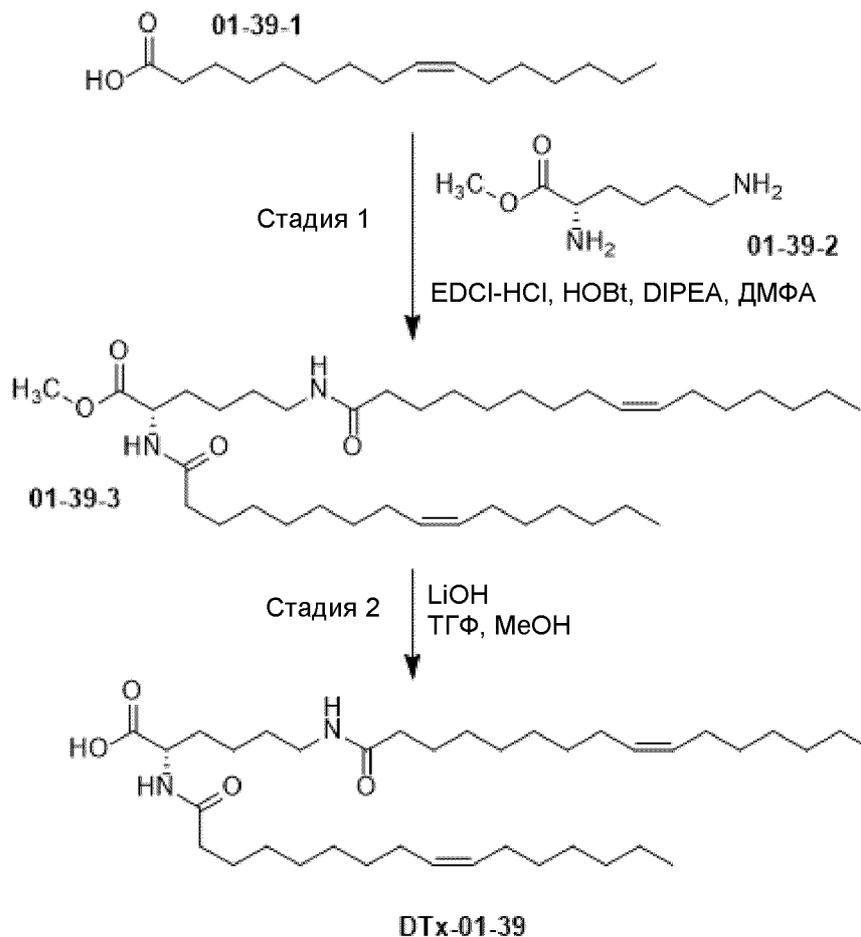
[0789] *Стадия 2:* К перемешиваемому раствору соединения **01-36-3** (0,5 г, 0,0009 моль) в MeOH, ТГФ (10 мл; 1:1) и H₂O (0,25 мл) добавляли LiOH·H₂O (0,071 г, 0,0018 моль) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 16 часов. За ходом реакции наблюдали с помощью ЖХ-МС, реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта, который нейтрализовали 1,5 н. HCl. Осажденное твердое вещество экстрагировали ДХМ. Объединенный органический экстракт промывали водой, соляным раствором, сушили над Na₂SO₄, упаривали с получением неочищенного продукта, который далее очищали

колоночной хроматографией с использованием 3% MeOH в ДХМ в качестве элюента, с получением продукта **DTx-01-36** в виде грязно-белого твердого вещества. (0,35 г, 73%)

Результаты анализа DTx-01-36

[0790] ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 0,84 (t, *J*=6,8 Гц, 6H), 1,27-1,66 (m, 35H), 1,98-2,10 (m, 12H), 2,93-2,99 (m, 2H), 4,08-4,14 (m, 1H), 5,27-5,35 (m, 4H), 7,71 (t, *J*=5,2 Гц, 1H), 7,96 (d, *J*=7,6 Гц, 1H), 12,49 (bs, 1H). **ЖХ-МС:** 563,5 (M+1).

Синтез липидного мотива DTx-01-39



[0791] Стадия 1: К перемешиваемому раствору соединения **01-39-1** (2,04 г, 0,0080 моль) в ДМФА (20 мл) добавляли DIPEA (2,96 мл, 0,016 моль), соединение **01-39-2** (0,75 г, 0,0032) затем EDCI (1,35 г, 0,0070 моль), HOBT (0,95 г, 0,0070 моль) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали при 50 °С в течение 16 часов. За ходом реакции наблюдали с помощью ЖХ-МС. Реакционную смесь гасили ледяной водой и экстрагировали ДХМ. Объединенный органический экстракт промывали водой, соляным раствором, сушили над Na₂SO₄, упаривали с получением неочищенного продукта, который далее очищали колоночной хроматографией с использованием 3% MeOH в ДХМ в качестве элюента, с получением продукта **01-39-3** в виде грязно-белого твердого вещества. (1,9 г, 79%)

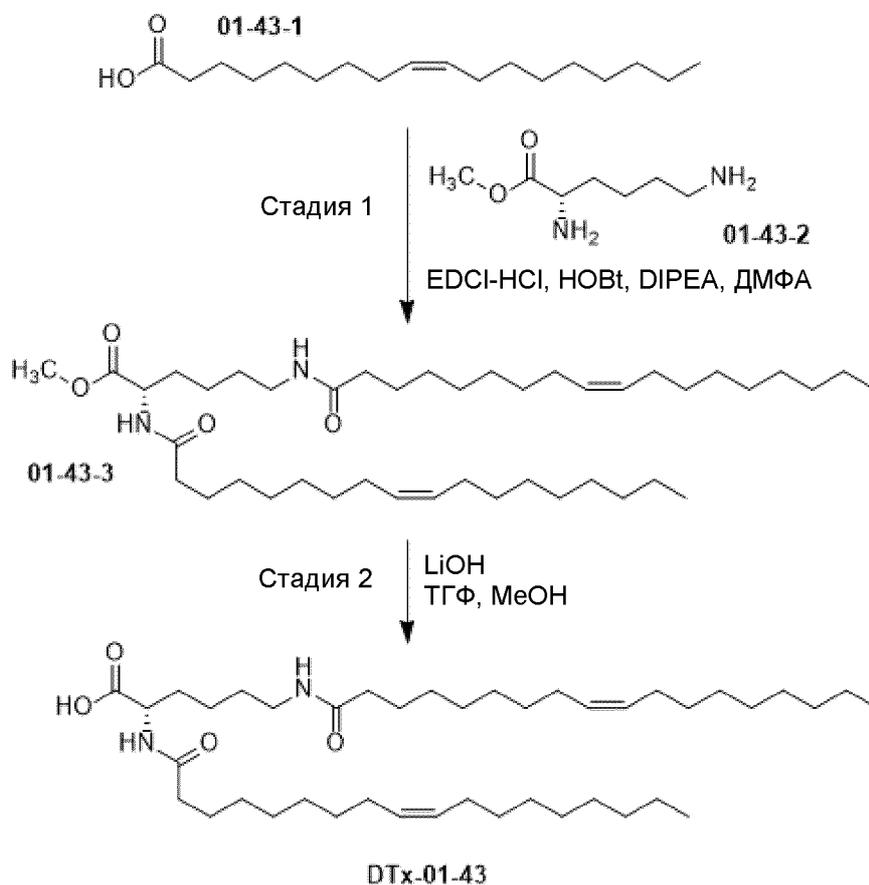
[0792] Стадия 2: К перемешиваемому раствору соединения **01-39-3** (1,5 г, 0,0023 моль) в MeOH, ТГФ (30 мл; 1:1) и H₂O (3 мл) добавляли LiOH·H₂O (0,194 г, 0,0046 моль) и

перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 16 часов. За ходом реакции наблюдали с помощью ЖХ-МС, реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта, который нейтрализовали 1,5 н. HCl. Осажденное твердое вещество экстрагировали ДХМ. Объединенный органический экстракт промывали водой, соляным раствором, сушили над Na₂SO₄, упаривали с получением неочищенного продукта, который далее очищали колоночной хроматографией с использованием 3% MeOH в ДХМ в качестве элюента, с получением продукта **DTx-01-39** в виде желтого твердого вещества. (1,2 г, 82%)

Результаты анализа DTx-01-39

[0793] ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 0,83 (t, J=6,8 Гц, 6H), 1,23-1,78 (m, 42H), 1,96-2,08 (m, 12H), 2,98 (d, J=5,6 Гц, 2H), 4,08-4,10 (m, 1H), 5,28-5,31 (m, 4H), 7,71 (t, J=5,2 Гц, 1H), 7,95 (d, J=8,4 Гц, 1H), 12,43 (bs, 1H). ЖХ-МС: 619,5 (M+1).

Синтез липидного мотива DTx-01-43



[0794] *Стадия 1:* К перемешиваемому раствору соединения **01-43-1** (3,5 г, 0,0107 моль) в ДМФА (50 мл) добавляли DIPEA (3,9 мл, 0,021 моль), дигидрохлорид соединения **01-43-2** (1 г, 0,0043 моль), затем EDCI (1,8 г, 0,0094 моль), HOBT (1,2 г, 0,0094 моль) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. За ходом реакции наблюдали с помощью ЖХ-МС. Реакционную смесь гасили ледяной водой и экстрагировали ДХМ. Объединенный органический экстракт промывали водой, соляным раствором, сушили над Na₂SO₄, упаривали с получением

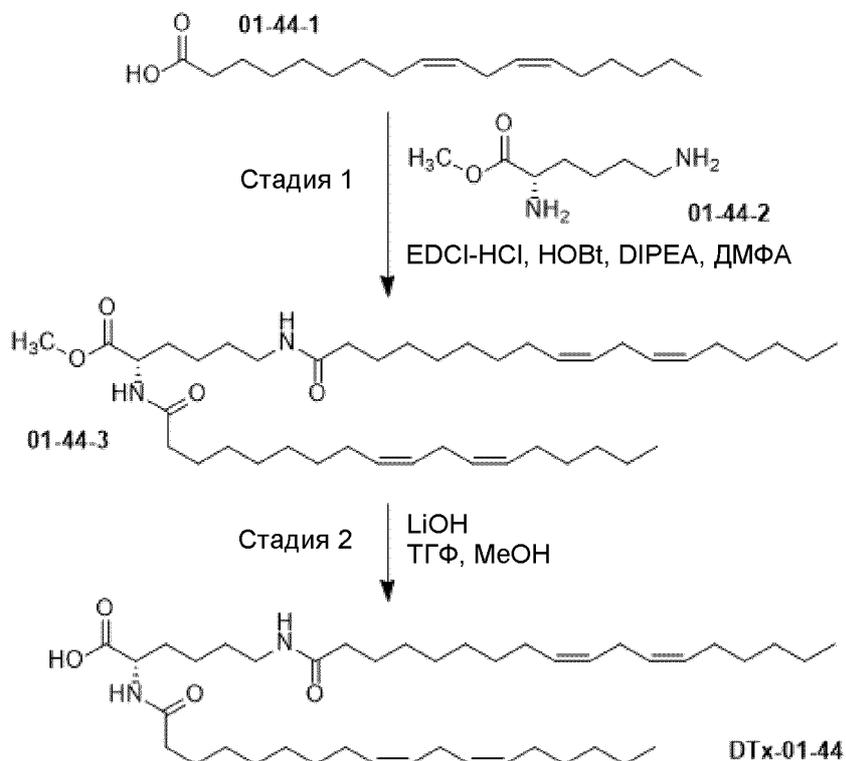
неочищенного продукта, который далее очищали колоночной хроматографией с использованием 3% MeOH в ДХМ в качестве элюента, с получением продукта **01-43-3** в виде грязно-белого твердого вещества. (2,6 г, 88,7%)

[0795] Стадия 2: К перемешиваемому раствору соединения **01-43-3** (2,5 г, 0,0036 моль) в MeOH, ТГФ (40 мл; 1:1) и H₂O (2 мл) добавляли LiOH·H₂O (0,297 г, 0,0072 моль) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 16 часов. За ходом реакции наблюдали с помощью ЖХ-МС, реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта, который нейтрализовали 1,5 н. HCl. Осажденное твердое вещество экстрагировали ДХМ. Объединенный органический экстракт промывали водой, соляным раствором, сушили над Na₂SO₄, упаривали с получением неочищенного продукта, который далее очищали колоночной хроматографией с использованием 3% MeOH в ДХМ в качестве элюента, с получением продукта **DTx-01-43** в виде грязно-белого твердого вещества. (2,1 г, 90,6%)

Результаты анализа DTx-01-43

[0796] ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 0,83 (t, J=6,8 Гц, 6H), 1,05-1,65 (m, 48H), 1,96-2,16 (m, 14H), 2,98-2,99 (m, 2H), 4,11-4,16 (m, 1H), 5,29-5,37 (m, 4H), 7,71 (bs, 1H), 7,92 (d, J=6,4 Гц, 1H). ЖХ-МС: 676,5 (M+1).

Синтез липидного мотива DTx-01-44



[0797] Стадия 1: К перемешиваемому раствору соединения **01-44-1** (5,1 г, 0,0018 моль) в DMF (50 мл) добавляли DIPEA (6,7 мл, 0,036 моль), соединение **01-44-2** (1,7 г, 0,0072 моль), затем EDCI (3,06 г, 0,016 моль), HOBT (2,16 г, 0,016 моль) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16

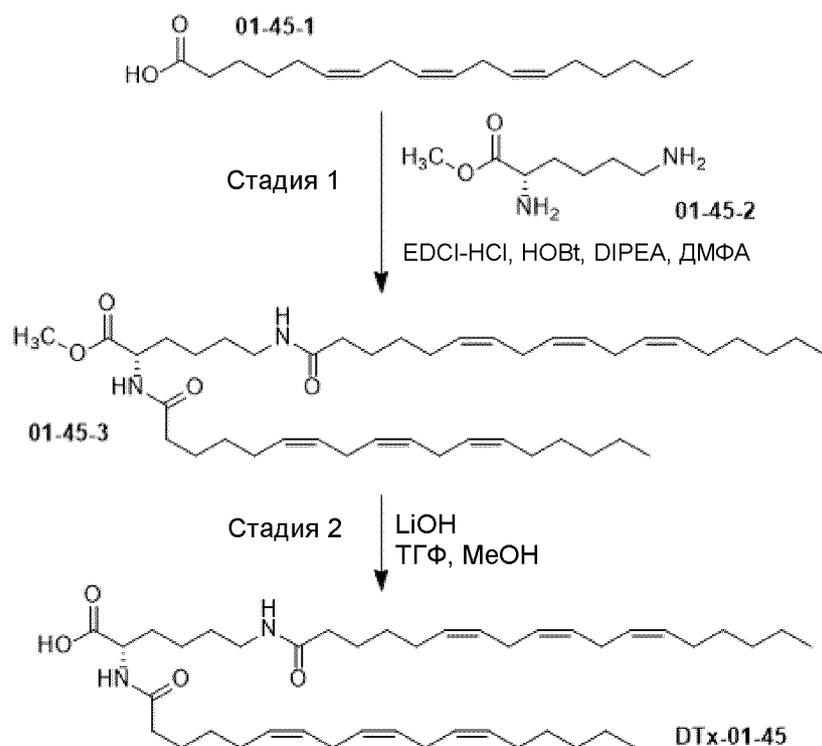
часов. За ходом реакции наблюдали с помощью ЖХ-МС. Реакционную смесь гасили ледяной водой и экстрагировали ДХМ. Объединенный органический экстракт промывали водой, соляным раствором, сушили над Na_2SO_4 , упаривали с получением неочищенного продукта, который далее очищали колоночной хроматографией с использованием 3% MeOH в ДХМ в качестве элюента, с получением продукта **01-44-3** в виде грязно-белого твердого вещества. (5 г, 85%)

[0798] Стадия 2: К перемешиваемому раствору соединения **01-44-3** (5 г, 0,0072 моль) в MeOH , ТГФ (150 мл; 1:1) и H_2O (3 мл) добавляли $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (0,60 г, 0,0144 моль) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 16 часов. За ходом реакции наблюдали с помощью ЖХ-МС, реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта, который нейтрализовали 1,5 н. HCl . Осажденное твердое вещество экстрагировали ДХМ. Объединенный органический экстракт промывали водой, соляным раствором, сушили над Na_2SO_4 , упаривали с получением неочищенного продукта, который далее очищали колоночной хроматографией с использованием 3% MeOH в ДХМ в качестве элюента, с получением продукта **DTx-01-44** в виде светло-желтой вязкой жидкости. (2,2 г, 45%)

Результаты анализа DTx-01-44

[0799] $^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, DMCO-d_6): δ 0,86 (t, $J=5,2$ Гц, 6H), 1,25-1,70 (m, 38H), 2,01-2,18 (m, 12H), 2,73 (t, $J=6,4$ Гц, 4H), 2,98-3,00 (m, 2H), 4,12-4,24 (m, 1H), 5,29-5,36 (m, 8H), 7,72 (t, $J=5,2$ Гц, 1H), 7,95 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 12,45 (bs, 1H). ЖХ-МС: 672,6 (M+1).

Синтез липидного мотива DTx-01-45



[0800] Стадия 1: К перемешиваемому раствору соединения **01-45-1** (0,656 г, 0,0023 моль) в ДМФА (5 мл) добавляли DIPEA (1,00 мл, 0,0053 моль), дигидрохлорид

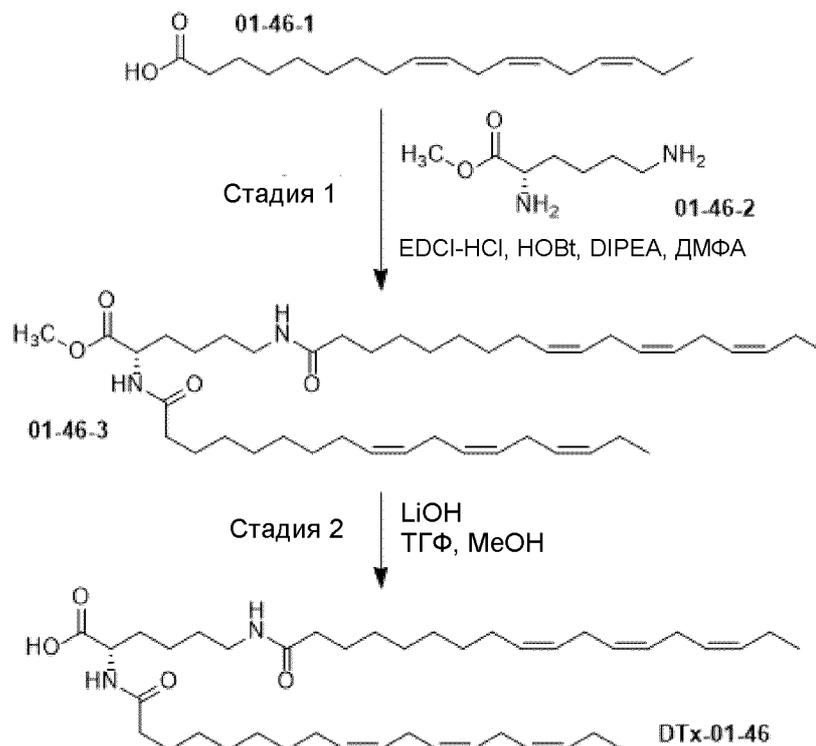
соединения **04-45-2** (0,25 г, 0,0011 моль), затем EDCI (0,45 г, 0,0023 моль), HOBT (0,318 г, 0,0023 моль) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. За ходом реакции наблюдали с помощью ЖХ-МС. Реакционную смесь гасили ледяной водой и экстрагировали ДХМ. Объединенный органический экстракт промывали водой, соляным раствором, сушили над Na_2SO_4 , упаривали с получением неочищенного продукта, который далее очищали колоночной хроматографией с использованием 3% MeOH в ДХМ в качестве элюента, с получением продукта **01-45-3** в виде грязно-белого твердого вещества. (0,61 г, 83,56%)

[0801] Стадия 2: К перемешиваемому раствору соединения **04-45-3** (0,6 г, 0,0008 моль) в MeOH, ТГФ (12 мл; 1:1) и H_2O (0,6 мл) добавляли $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (0,074 г, 0,0018 моль) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 16 часов. За ходом реакции наблюдали с помощью ЖХ-МС, реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта, который нейтрализовали 1,5 н. HCl. Осажденное твердое вещество экстрагировали ДХМ. Объединенный органический экстракт промывали водой, соляным раствором, сушили над Na_2SO_4 , упаривали с получением неочищенного продукта, который далее очищали колоночной хроматографией с использованием 3% MeOH в ДХМ в качестве элюента, с получением продукта **DTx-01-45** в виде грязно-белого твердого вещества. (0,55 г, 94,8%)

Результаты анализа DTx-01-45

[0802] ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 0,86 (t, $J=6,0$ Гц, 6H), 1,27-1,50 (m, 26H), 2,01-2,10 (m, 12H), 2,77-2,80 (m, 8H), 2,96-2,98 (m, 2H), 3,98-4,01 (m, 1H), 5,32-5,37 (m, 12H), 7,61 (bs, 1H), 7,75 (bs, 1H). ЖХ-МС: 668,4 (M+1).

Синтез DTx-01-46



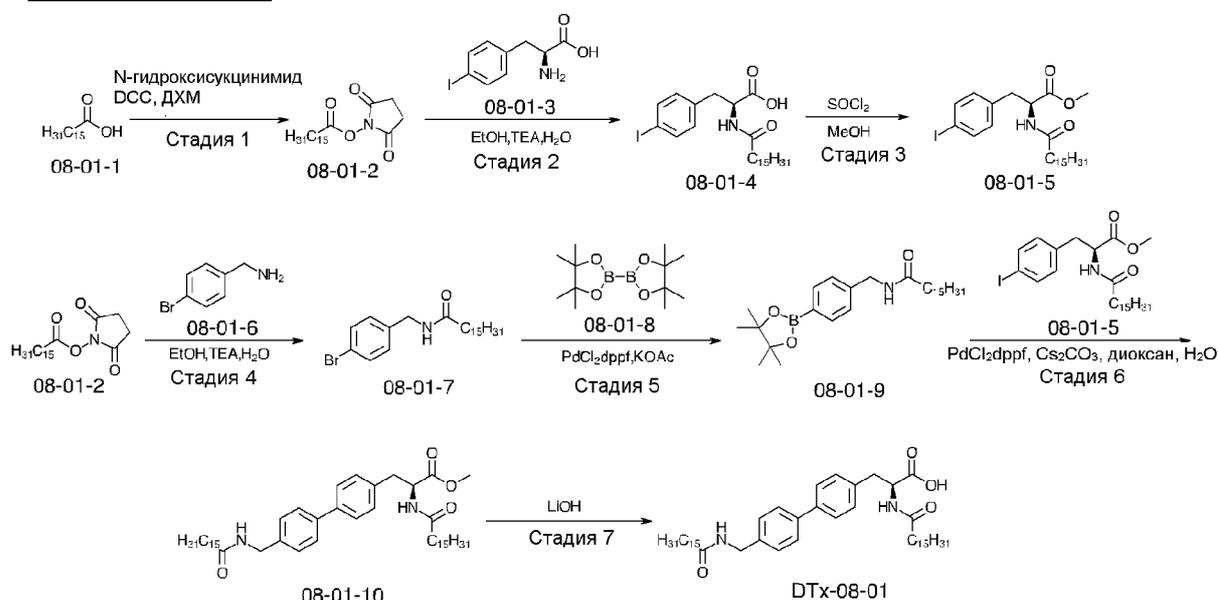
[0803] Стадия 1: К перемешиваемому раствору соединения **01-46-1** (2,00 г, 0,0071 моль) в ДМФА (20 мл) добавляли DIPEA (2,6 мл, 0,0143 моль), соединение **01-46-2** (0,67 г, 0,0029 моль), затем EDCI (1,20 г, 0,0063 моль), HOBT (0,085 г, 0,0063 моль) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. За ходом реакции наблюдали с помощью ЖХ-МС. Реакционную смесь гасили ледяной водой и экстрагировали ДХМ. Объединенный органический экстракт промывали водой, соляным раствором, сушили над Na_2SO_4 , упаривали с получением неочищенного продукта, который далее очищали колоночной хроматографией с использованием 3% MeOH в ДХМ в качестве элюента, с получением продукта **01-46-3** в виде грязно-белого твердого вещества. (1,8 г, 78%)

[0804] Стадия 2: К перемешиваемому раствору соединения **01-46-3** (2,4 г, 0,0035 моль) в MeOH, ТГФ (75 мл; 1:1) и H_2O (2,5 мл) добавляли $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (0,0288 г, 0,0070 моль) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 16 часов. За ходом реакции наблюдали с помощью ЖХ-МС, реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта, который нейтрализовали 1,5 н. HCl. Осажденное твердое вещество экстрагировали ДХМ. Объединенный органический экстракт промывали водой, соляным раствором, сушили над Na_2SO_4 , упаривали с получением неочищенного продукта, который далее очищали колоночной хроматографией с использованием 3% MeOH в ДХМ в качестве элюента, с получением продукта **DTx-01-46** в виде светло-желтой вязкой жидкости. (1,5 г, 64%)

Результаты анализа DTx-01-46

[0805] ^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 0,91 (t, $J=7,6$ Гц, 6H), 1,24-1,68 (m, 31H), 2,01-2,10 (m, 10H), 2,78 (t, $J=6,0$ Гц, 4H), 2,88-2,99 (m, 3H), 5,27-5,36 (m, 1H), 5,29-5,36 (m, 12H), 7,71 (t, $J=5,2$ Гц, 1H), 7,96 (d, $J=8,0$ Гц, 1H). ЖХ-МС: 668,6 (M+1).

Синтез DTx-08-01



[0806] Стадия 1: К перемешиваемому раствору соединения **08-01-1** (10 г, 0,0389

моль) в ДХМ (200 мл) добавляли DMAP (0,47 г, 0,0038 моль), DCC (8,04 г, 0,0389 моль), а затем N-гидроксисукцинимид (4,48 г, 0,0389 моль) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. За ходом реакции наблюдали с помощью ЖХ-МС. Реакционную смесь фильтровали через воронку Шотта, фильтрат упаривали с получением неочищенного продукта **08-01-02** в виде грязно-белого твердого вещества, которое непосредственно использовали для следующей стадии (10 г, 72%).

[0807] *Стадия 2:* К перемешиваемому раствору соединения **08-01-2** (10 г, 0,0283 моль) в 65% водн. этаноле (100 мл) медленно добавляли Et₃N (11,8 мл, 0,0849 моль), соединение **08-01-3** (10,6 г, 0,0368 моль) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали при 75 °С в течение 16 часов. За ходом реакции наблюдали с помощью ЖХ-МС. Реакционную смесь нейтрализовали 1,5 н. HCl, выпавшее в осадок твердое вещество отфильтровывали, промывали водой и сушили с получением продукта **08-01-4** в виде грязно-белого твердого вещества. (11 г, 73%)

[0808] *Стадия 3:* К перемешиваемому раствору соединения **08-01-4** (11 г, 0,0207 моль) в метаноле (110 мл) медленно добавляли тионилхлорид (44 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. За ходом реакции наблюдали с помощью ЖХ-МС. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который растирали с диэтиловым эфиром с получением чистого соединения **08-01-5** в виде грязно-белого твердого вещества (9 г, 80%).

[0809] *Стадия 4:* К перемешиваемому раствору соединения **08-01-2** (5 г, 0,0141 моль) в 65% водн. этаноле (50 мл) медленно добавляли Et₃N (6 мл, 0,0424 моль), соединение **08-01-6** (3,3 г, 0,0184 моль) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали при 75 °С в течение 16 часов. За ходом реакции наблюдали с помощью ЖХ-МС. Реакционную смесь нейтрализовали 1,5 н. HCl, выпавшее в осадок твердое вещество отфильтровывали, промывали водой и сушили с получением продукта **08-01-7** в виде грязно-белого твердого вещества. (5,1 г, 85%)

[0810] *Стадия 5:* К перемешиваемому раствору соединения **08-01-7** (5 г, 0,0117 моль) в диоксане (100 мл) добавляли **08-01-8** ((4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (4,4 г, 0,0176 моль)) и AcOK (3,4 г, 0,0353 моль). После дегазации азотом к реакционной смеси добавляли Pd(dppf)Cl₂ (0,48 г, 0,0005 моль). Полученную смесь перемешивали при 90 °С в течение 12 часов. За ходом реакции наблюдали с помощью ЖХ-МС, реакционную смесь фильтровали через слой целита и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта, который далее очищали колоночной хроматографией с использованием 3% MeOH в ДХМ в качестве элюента, с получением продукта **01-08-9** в виде коричневого твердого вещества. (4,8 г, 86%)

[0811] *Стадия 6:* К перемешиваемому раствору соединения **01-08-5** (4,5 г, 0,0082 моль) в диоксане (90 мл) и воде (9 мл) добавляли соединение **01-08-9** (4,68 г, 0,0099 моль) и Cs₂CO₃ (8,1 г, 0,0248 моль). После дегазации азотом к реакционной смеси добавляли

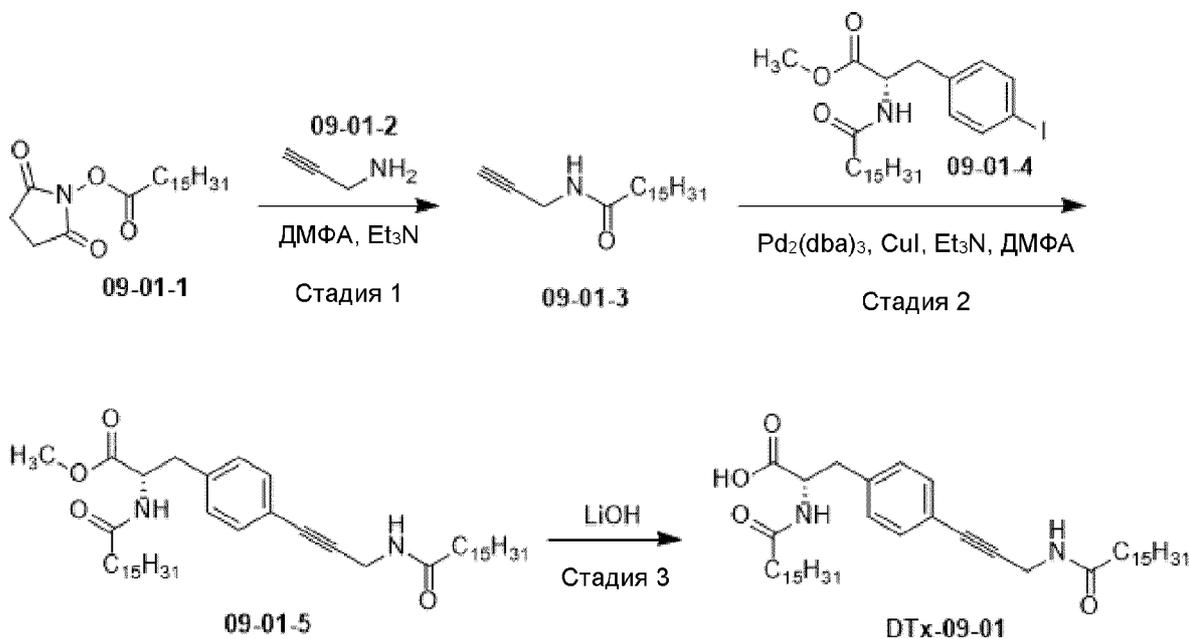
Pd(dppf)Cl_2 (0,67 г, 0,0008 моль). Полученную смесь перемешивали при 90 °С в течение 3 часов. За ходом реакции наблюдали с помощью ЖХ-МС, реакционную смесь фильтровали через слой целита и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта, который далее очищали колоночной хроматографией с использованием 3% MeOH в ДХМ в качестве элюента, с получением продукта **01-08-10** в виде коричневого твердого вещества. (1 г, 14,2%)

[0812] Стадия 7: К перемешиваемому раствору соединения **01-08-10** (1 г, 0,0013 моль) в MeOH, ТГФ (6,5 мл; 13 мл) и H_2O (6,5 мл) добавляли $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (0,16 г, 0,0039 моль) и перемешивали реакционную смесь при 50°С в течение 3 часов. За ходом реакции наблюдали с помощью ЖХ-МС, реакционную смесь концентрировали в вакууме. Полученный продукт нейтрализовали 1,5 н. HCl , выпавшее в осадок твердое вещество отфильтровывали, промывали водой и сушили в вакууме с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт растирали с MeOH с получением чистого **DTx-08-01** в виде грязно-белого твердого вещества (0,5 г, 51%).

Результаты анализа DTx-08-01

[0813] ^1H -ЯМР (400 МГц, TFA- d_1): δ 0,78-0,79 (m, 6H), 1,08-1,49 (m, 48H), 1,49-1,50 (m, 2H), 1,72-1,83 (m, 2H), 2,69-2,71 (m, 2H), 5,77-2,82 (m, 2H), 3,41 (d, $J=14,8$ Гц, 1H), 3,53 (d, $J=14,4$ Гц, 1H), 4,66 (s, 2H), 5,16-5,18 (m, 1H), 7,23 (d, $J=8,0$ Гц, 2H), 7,33 (d, $J=8,0$ Гц, 2H), 7,58 (t, $J=2,4$ Гц, 4H). ЖХ-МС: 748,6 (M+1).

Синтез DTx-09-01



[0814] Стадия 1: К перемешиваемому раствору соединения **09-01-1** (10 г, 0,0283 моль) в ДМФА (100 мл) медленно добавляли Et_3N (11,7 мл, 0,0849 моль), соединение **09-01-2** (2,02 г, 0,0368 моль) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали при 50 °С в течение 16 часов. За ходом реакции наблюдали с помощью ЖХ-МС. Реакционную смесь нейтрализовали 1,5 н. HCl , выпавшее в осадок твердое вещество

отфильтровывали, промывали водой и сушили с получением продукта **09-01-3** в виде грязно-белого твердого вещества. (4,5 г, 55%)

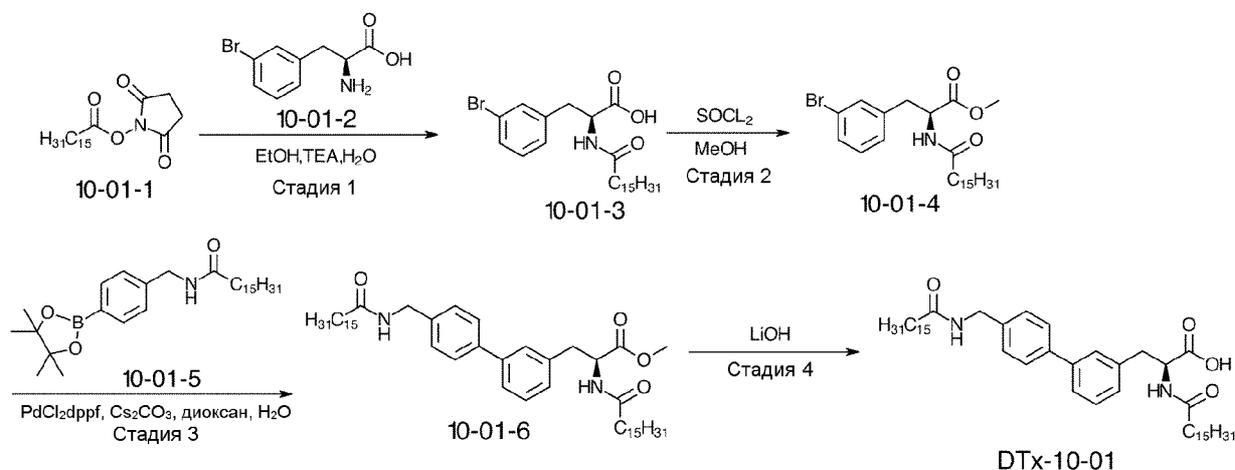
[0815] Стадия 2: К перемешиваемому раствору соединения **09-01-4** (5 г, 0,092 моль) в ДМФА (50 мл) добавляли соединение **09-01-3** (3,5 г, 0,0119 моль), ТЕА (15 мл) и CuI (0,20 г, 0,0011 моль). После дегазации азотом к реакционной смеси добавляли Pd₂(dba)₃ (0,67 г, 0,0007 моль). Полученную смесь перемешивали при 50 °С в течение 3 часов. За ходом реакции наблюдали с помощью ЖХ-МС, реакционную смесь фильтровали через слой целита и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта, который далее очищали колоночной хроматографией с использованием 25% EtOAc в гексане в качестве элюента, с получением продукта **09-01-5** в виде грязно-белого твердого вещества. (1 г, 15,6%)

[0816] Стадия 3: К перемешиваемому раствору соединения **09-01-5** (1 г, 0,0014 моль) в MeOH, ТГФ (6,5 мл; 13 мл) и H₂O (6,5 мл) добавляли LiOH·H₂O (0,17 г, 0,0042 моль) и перемешивали реакционную смесь при 50°С в течение 2 часов. За ходом реакции наблюдали с помощью ЖХ-МС, реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта, который нейтрализовали 1,5 н. HCl, выпавшее в осадок твердое вещество отфильтровывали, промывали водой и сушили в вакууме с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт далее очищали колоночной хроматографией с использованием 3% MeOH в ДХМ в качестве элюента, с получением продукта **DTx-09-01** в виде светло-коричневого твердого вещества (0,5 г, 51%).

Результаты анализа DTx-09-01

[0817] ¹H-ЯМР (400 МГц, TFA-d1): δ 0,89-0,92 (m, 6H), 1,20-1,40 (m, 49H), 1,67-1,70 (m, 2H), 1,82-1,86 (m, 2H), 2,71-2,75 (m, 2H), 5,91-2,95 (m, 2H), 3,47 (d, J=14,8 Гц, 1H), 3,61 (d, J=14,8 Гц, 1H), 4,52 (s, 2H), 7,25 (d, J=8,0 Гц, 2H), 7,50 (d, J=8,0 Гц, 2H). **ЖХ-МС:** 696,5 (M+1).

Синтез DTx-10-01



[0818] Стадия 1: К перемешиваемому раствору соединения **10-01-1** (5 г, 0,0141 моль) в 65% водн. этаноле (50 мл) медленно добавляли Et₃N (10 мл, 0,0707 моль), соединение **10-01-2** (3,45 г, 0,0141 моль) при комнатной температуре. Полученную смесь

перемешивали при 75 °С в течение 16 часов. За ходом реакции наблюдали с помощью ЖХ-МС. Реакционную смесь нейтрализовали 1,5 н. HCl, выпавшее в осадок твердое вещество отфильтровывали, промывали водой и сушили с получением продукта **10-01-3** в виде грязно-белого твердого вещества. (5,5 г, 80,6%)

[0819] Стадия 2: К перемешиваемому раствору соединения **10-01-3** (5,5 г, 0,0113 моль) в метаноле (550 мл) медленно добавляли тионилхлорид (22 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. За ходом реакции наблюдали с помощью ЖХ-МС. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который растирали с диэтиловым эфиром с получением чистого соединения **10-01-4** в виде грязно-белого твердого вещества (4,3 г, 76%).

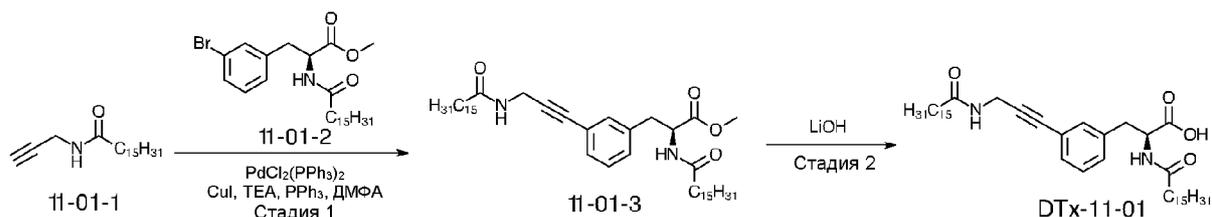
[0820] Стадия 3: К перемешиваемому раствору соединения **10-01-4** (4,3 г, 0,0086 моль) в диоксане (90 мл) и воде (9 мл) добавляли соединение **10-01-5** (4,5 г, 0,00952 моль) и Cs₂CO₃ (8,4,6 г, 0,0259 моль). После дегазации азотом к реакционной смеси добавляли Pd(dppf)Cl₂ (0,7 г, 0,0008 моль). Полученную смесь перемешивали при 90 °С в течение 3 часов. За ходом реакции наблюдали с помощью ЖХ-МС, реакционную смесь фильтровали через слой целита и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта, который далее очищали колоночной хроматографией с использованием 3% MeOH в ДХМ в качестве элюента, с получением продукта **10-01-6** в виде коричневого твердого вещества. (1,1 г, 16,68%)

[0821] Стадия 4: К перемешиваемому раствору соединения **10-01-6** (1,1 г, 0,0014 моль) в MeOH, ТГФ (6,5 мл; 13 мл) и H₂O (6,5 мл) добавляли LiOH·H₂O (0,18 г, 0,0042 моль) и перемешивали реакционную смесь при 50°С в течение 3 часов. За ходом реакции наблюдали с помощью ЖХ-МС, реакционную смесь концентрировали в вакууме. Полученный продукт нейтрализовали 1,5 н. HCl, выпавшее в осадок твердое вещество отфильтровывали, промывали водой и сушили в вакууме с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт растирали с MeOH с получением чистого **DTx-10-01** в виде грязно-белого твердого вещества (0,7 г, 64%).

Результаты анализа DTx-10-01

[0822] ¹H-ЯМР (400 МГц, TFA-d1): δ 0,78-0,80 (m, 6H), 1,13-1,45 (m, 50H), 1,73-1,75 (m, 2H), 2,39-2,43 (m, 1H), 2,70-2,74 (m, 2H), 3,14-3,20 (m, 1H), 3,46-3,51 (m, 2H), 4,68 (s, 2H), 5,17-5,20 (m, 1H), 7,17 (d, J=7,2 Гц, 1H), 7,33-7,43 (m, 4H), 7,50 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,57-7,58 (m, 2H). **ЖХ-МС:** 748,5 (M+1)

Синтез DTx-11-01



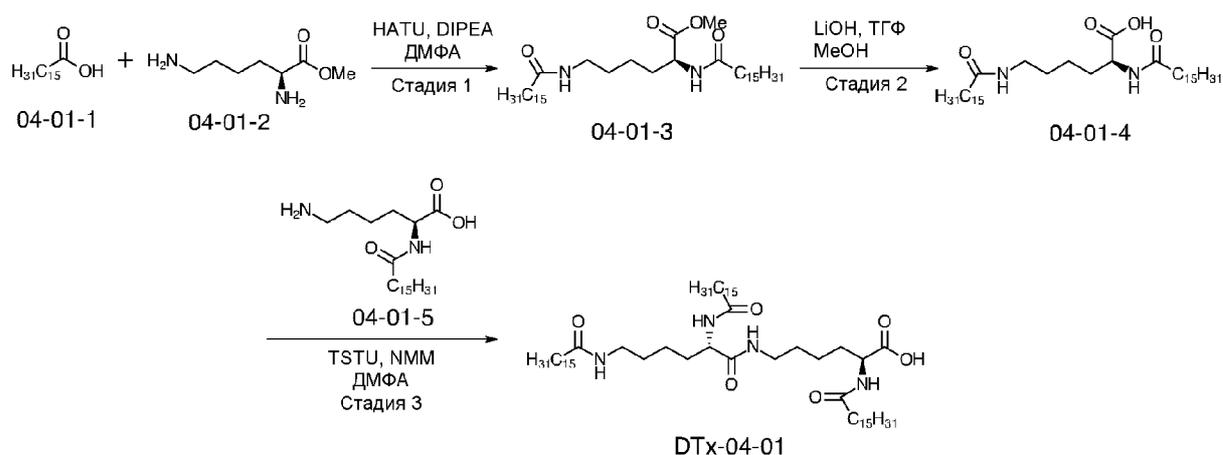
[0823] *Стадия 1:* К перемешиваемому раствору соединения **11-01-1** (2,68 г, 0,0091 моль) в ДМФА (35 мл) в герметично закрытой пробирке добавляли соединение **11-01-2** (3,5 г, 0,0070 моль), TEA (18 мл), PPh₃ (0,18 г, 0,0007 моль) и CuI (0,16 г, 0,0008 моль). После дегазации азотом к реакционной смеси добавляли PdCl₂(Ph₃P)₂ (0,39 г, 0,0005 моль). Полученную смесь перемешивали при 110 °С в течение 3 часов. За ходом реакции наблюдали с помощью ЖХ-МС, реакционную смесь фильтровали через слой целита и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта, который далее очищали колоночной хроматографией с использованием 25% EtOAc в гексане в качестве элюента, с получением продукта **11-01-3** в виде грязно-белого твердого вещества. (1 г, 20%)

[0824] *Стадия 2:* К перемешиваемому раствору соединения **11-01-3** (1 г, 0,0014 моль) в MeOH, ТГФ (6,5 мл; 13 мл) и H₂O (6,5 мл) добавляли LiOH·H₂O (0,17 г, 0,0042 моль) и перемешивали реакционную смесь при 50°С в течение 2 часов. За ходом реакции наблюдали с помощью ЖХ-МС, реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта, который нейтрализовали 1,5 н. HCl, выпавшее в осадок твердое вещество отфильтровывали, промывали водой и сушили в вакууме с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт далее очищали колоночной хроматографией с использованием 3% MeOH в ДХМ в качестве элюента, с получением продукта **DTx-11-01** в виде светло-коричневого твердого вещества (0,7 г, 71%).

Результаты анализа DTx-11-01

[0825] ¹H-ЯМР (400 МГц, TFA-d₁): δ 0,87-0,90 (m, 6H), 1,31-1,47 (m, 48H), 1,65-1,68 (m, 2H), 1,81-1,85 (m, 2H), 2,71-2,74 (m, 2H), 2,89-2,95 (m, 2H), 3,42 (d, J=14,8 Гц, 1H), 3,57 (d, J=14,8 Гц, 1H), 4,50 (s, 2H), 5,20-5,24 (m, 1H), 7,25 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,39 (t, J=8,0 Гц, 1H), 7,47 (d, J=7,6 Гц, 1H). ЖХ-МС: 696,5 (M+1).

Синтез DTx-04-01



[0826] *Стадия 1:* К перемешиваемому раствору соединения **04-01-2** (5 г, 0,021 моль) в ДМФА (100 мл) медленно добавляли DIPEA (19,7 мл, 0,107 моль), соединение **04-01-1** (13,73 г, 0,053 моль), HATU (12,23 г, 0,032 моль) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. За

ходом реакции наблюдали с помощью ЖХ-МС. Реакционную смесь гасили ледяной водой и отфильтровывали твердое вещество, сушили твердое вещество в вакууме с получением продукта **04-01-3** в виде грязно-белого твердого вещества (9,1 г, 67%).

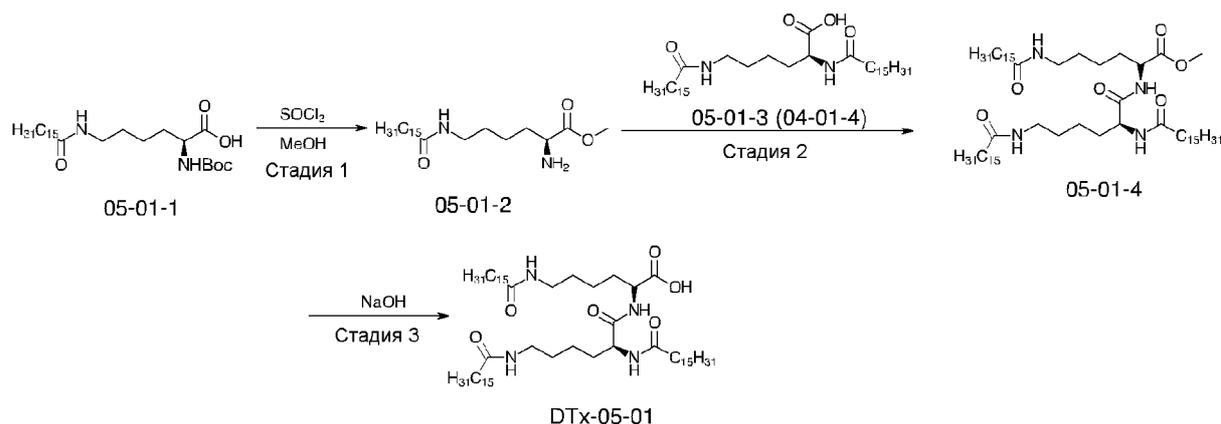
[0827] *Стадия 2:* К перемешиваемому раствору соединения **04-01-3** (5 г, 0,0078 моль) в MeOH, ТГФ (100 мл; 1:1) и H₂O (5 мл) добавляли LiOH·H₂O (0,660 г, 0,0157 моль) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 16 часов. За ходом реакции наблюдали с помощью ЖХ-МС, реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта, который нейтрализовали 1,5 н. HCl, выпавшее в осадок твердое вещество отфильтровывали, промывали водой и сушили в вакууме с получением продукта **04-01-4** в виде грязно-белого твердого вещества (3,9 г, 80%).

[0828] *Стадия 3:* К перемешиваемому раствору соединения **04-01-4** (3,0 г, 0,0048 моль) в ДМФА (60 мл) добавляли NMM (15 мл), а затем TSTU (2,18 г, 0,0096 моль) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Добавляли к реакционной смеси соединение **5** (3,69 г, 0,0096 моль) при 0 °С, а затем перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь нейтрализовали 1,5 н. HCl, выпавшее в осадок твердое вещество отфильтровывали, промывали водой и сушили. Неочищенный продукт растирали с MeOH с получением продукта **DTx-04-01** в виде грязно-белого твердого вещества. (2,8 г, 58%).

Результаты анализа DTx-04-01

[0829] ¹H-ЯМР (400 МГц, TFA-d): δ 1,09-1,13 (m, 9H), 1,57-2,16 (m, 84H), 2,38-2,44 (m, 3H), 2,77-2,94 (m, 4H), 3,18-3,31 (m, 5H), 3,69-3,81 (m, 5H), 4,87-4,92 (m, 1H). ЖХ-МС: 990,8 (M+1).

Синтез DTx-05-01



[0830] *Стадия 1:* К перемешиваемому раствору соединения **05-01-1** (5 г, 0,0103 моль) в метаноле (50 мл) медленно добавляли тионилхлорид (3,8 мл, 0,0516 моль) при 0 °С. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Полученную смесь упаривали и растирали с диэтиловым эфиром с получением соединения **05-01-2** в виде грязно-белого твердого вещества, которое сразу же использовали для следующей стадии (3,5 г, 85%).

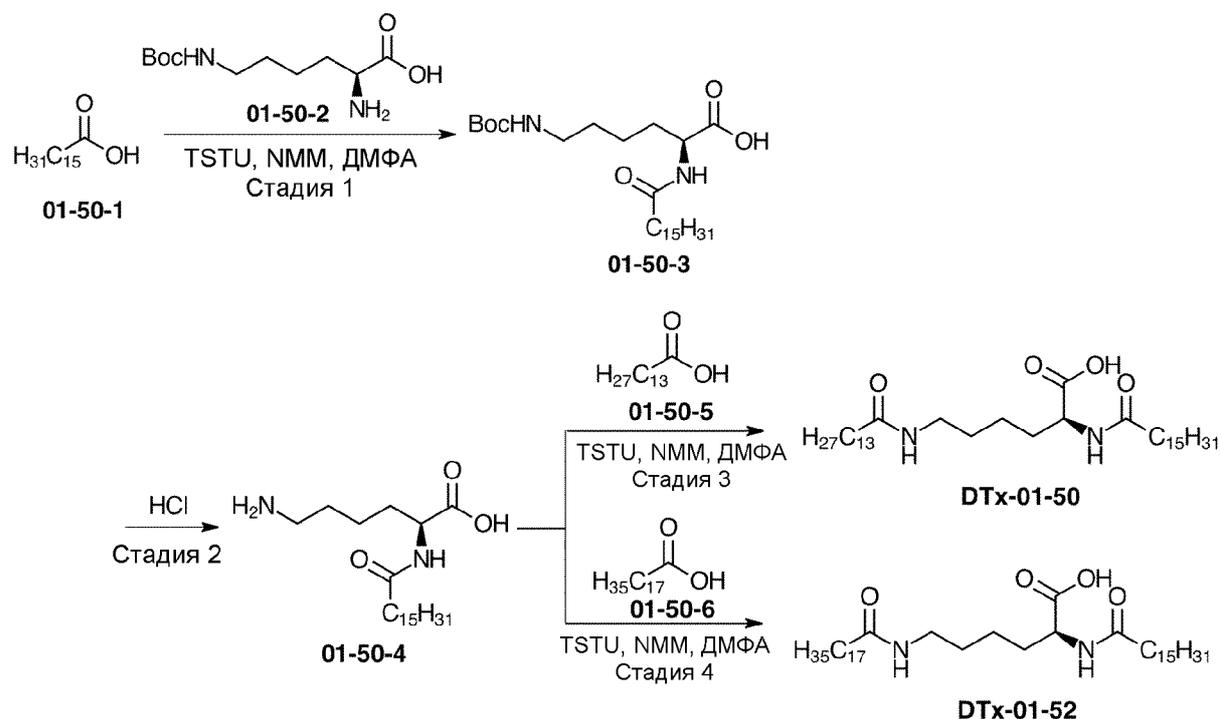
[0831] Стадия 2. К перемешиваемому раствору соединения **05-01-2** (2,89 г, 0,0067 моль) в ДМФА (35 мл) медленно добавляли DIPEA (1,55 мл, 0,0084 моль), соединение **05-01-3** (3,5 г, 0,0056 моль) и НВТУ (2,12 г, 0,0056 моль) при 0 °С. Полученную смесь перемешивали при 50 °С в течение 16 часов. За ходом реакции наблюдали с помощью ЖХ-МС. Реакционную смесь нейтрализовали 1,5 н. HCl, выпавшее в осадок твердое вещество отфильтровывали, промывали водой и сушили с получением соединения **05-01-4** в виде светло-коричневого твердого вещества. (3,2 г, 69%).

[0832] Стадия 3: К перемешиваемому раствору соединения **05-01-4** (3,2 г, 0,0031 моль) в MeOH, ТГФ (60 мл, 1:1) и H₂O (3 мл) добавляли NaOH (0,25 г, 0,0062 моль) и перемешивали реакционную смесь при 50°С в течение 16 часов. За ходом реакции наблюдали с помощью ЖХ-МС, реакционную смесь концентрировали и нейтрализовали 1,5 н. HCl. Осажденное твердое вещество отфильтровывали, промывали водой и сушили. Неочищенный продукт растирали с MeOH с получением **DTx-05-01** в виде светло-коричневого твердого вещества. (2,3 г, 73%).

Результаты анализа DTx-05-01

[0833] ¹H-ЯМР (400 МГц, TFA-d): δ 0,87-0,89 (m, 9H), 1,60-1,80 (m, 76H), 1,94-2,14 (m, 15H), 2,55-2,59 (m, 2H), 2,70-2,75 (m, 4H), 3,59-3,60 (m, 4H), 4,73-4,76 (m, 1H). **ЖХ-МС:** 990,8 (M+1).

Синтез DTx-01-50 и DTx-01-52



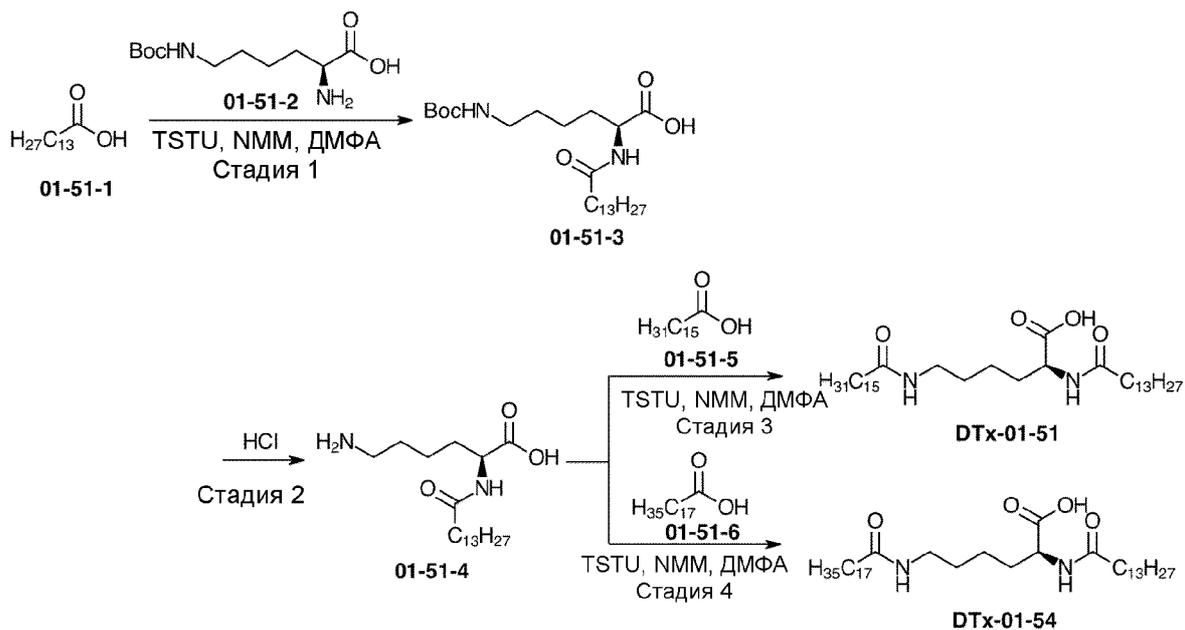
[0834] Стадия 1: К перемешиваемому раствору **01-50-1** (5,0 г, 0,019 моль) в ДМФА (50 мл) добавляли NMM (25 мл), а затем TSTU (6,46 г, 0,021 моль) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Добавляли к реакционной смеси **01-50-2** (7,2 г, 0,029 моль) при 0 °С, а затем перемешивали при 70 °С в течение 5 часов, после чего концентрировали. Остаток

нейтрализовали 1,5 н. HCl, выпавшее в осадок твердое вещество отфильтровывали, промывали водой и сушили. Неочищенный продукт растирали с MeOH с получением продукта **01-50-3** в виде коричневого твердого вещества. (9,1 г, 96%).

[0835] *Стадия 2:* К перемешиваемому раствору соединения **01-50-3** (9,1 г, 0,018 моль) в 1,4-диоксане (45 мл) медленно добавляли 4 М HCl в диоксане (45 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который растирали с диэтиловым эфиром с получением чистого соединения **01-50-4** в виде грязно-белого твердого вещества (6,5 г, 82%).

[0836] *Стадия 3:* К перемешиваемому раствору соединения **01-50-5** (1,5 г, 0,0065 моль) в ДМФА (45 мл) добавляли NMM (23 мл), а затем TSTU (2,17 г, 0,0072 моль) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Добавляли к реакционной смеси **01-50-4** (3,32 г, 0,0078 моль) при 0 °С, а затем перемешивали при 70 °С в течение 5 часов, после чего концентрировали. Остаток нейтрализовали 1,5 н. HCl, выпавшее в осадок твердое вещество отфильтровывали, промывали водой и сушили. Неочищенный продукт растирали с MeOH с получением продукта **DTx-01-50** в виде светло-коричневого твердого вещества. (2,1 г, 53%). **ЖХ-МС:** 595,5 (M+1), ¹H-ЯМР- (400 МГц, TFA-d): δ 0,93-0,95 (m, 6H), 1,38-1,65 (m, 44H), 1,65-1,69 (m, 2H), 1,84-2,06 (m, 7H), 2,20-2,24 (m, 1H), 2,67 (t, J=7,6 Гц, 2H), 2,82 (t, J=7,9 Гц, 2H), 3,68 (t, J=6,8 Гц, 2H), 4,93 (t, J=8,0 Гц, 1H).

[0837] *Стадия 4:* К перемешиваемому раствору соединения **6** (1,5 г, 0,0052 моль) в ДМФА (45 мл) добавляли NMM (23 мл), а затем TSTU (1,74 г, 0,0058 моль) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Добавляли к реакционной смеси соединение **4** (2,66 г, 0,0063 моль) при 0 °С, а затем перемешивали при 70 °С в течение 5 часов, после чего концентрировали. Остаток нейтрализовали 1,5 н. HCl, выпавшее в осадок твердое вещество отфильтровывали, промывали водой и сушили. Неочищенный продукт растирали с MeOH с получением продукта **DTx-01-52** в виде светло-коричневого твердого вещества. (2,2 г, 64%). **ЖХ-МС:** 652,5 (M+1). **[0838]** ¹H-ЯМР (400 МГц, TFA-d): δ 0,93-0,94 (m, 6H), 1,37-1,59 (m, 52H), 1,66-1,68 (m, 2H), 1,84-2,05 (m, 7H), 2,20-2,23 (m, 1H), 2,67 (t, J=7,3 Гц, 2H), 2,81 (t, J=7,5 Гц, 2H), 3,69 (t, J=6,2 Гц, 2H), 4,92 (t, J=4,9 Гц, 1H).

Синтез DTx-01-51 и DTx-01-54

[0839] *Стадия 1:* К перемешиваемому раствору **01-51-1** (5,0 г, 0,021 моль) в ДМФА (50 мл) добавляли NMM (25 мл), а затем TSTU (7,25 г, 0,024 моль) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Добавляли к реакционной смеси соединение **01-51-2** (8,09 г, 0,032 моль) при 0 °С, а затем перемешивали при 70 °С в течение 5 часов, после чего концентрировали. Остаток нейтрализовали 1,5 н. HCl, выпавшее в осадок твердое вещество отфильтровывали, промывали водой и сушили. Неочищенный продукт растирали с MeOH с получением продукта **01-51-3** в виде коричневого твердого вещества. (9 г, 90%).

[0840] *Стадия 2:* К перемешиваемому раствору соединения **01-51-3** (9 г, 0,014 моль) в 1,4-диоксане (45 мл) медленно добавляли 4 М HCl в диоксане (45 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который растирали с диэтиловым эфиром с получением чистого соединения **01-51-4** в виде грязно-белого твердого вещества (6,6 г, 81%).

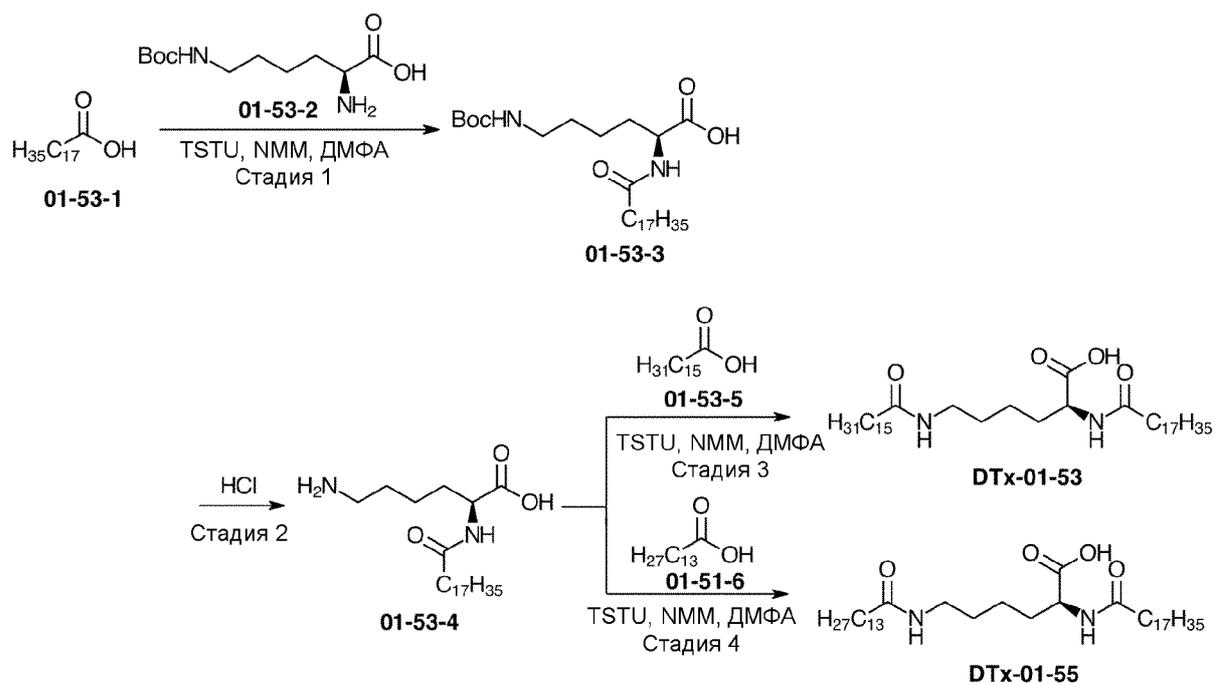
[0841] *Стадия 3:* К перемешиваемому раствору соединения **01-51-5** (1,5 г, 0,0058 моль) в ДМФА (45 мл) добавляли NMM (23 мл), а затем TSTU (1,93 г, 0,0064 моль) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Добавляли к реакционной смеси соединение **01-51-4** (2,76 г, 0,0070 моль) при 0 °С, а затем перемешивали при 70 °С в течение 5 часов, после чего концентрировали. Остаток нейтрализовали 1,5 н. HCl, выпавшее в осадок твердое вещество отфильтровывали, промывали водой и сушили. Неочищенный продукт растирали с MeOH с получением продукта **DTx-01-51** в виде светло-коричневого твердого вещества. (2,4 г, 68%). ЖХ-МС: 595,5 (M+1). ¹H-ЯМР (400 МГц, TFA-d): δ 0,89-0,92 (m, 6H), 1,34-1,50 (m,

44H), 1,63-1,65 (m, 2H), 1,81-2,08 (m, 7H), 2,20-2,21 (m, 1H), 2,63 (t, $J=7,3$ Гц, 2H), 2,78 (t, $J=7,4$ Гц, 2H), 3,65 (t, $J=6,4$ Гц, 2H), 4,89 (t, $J=7,1$ Гц, 1H).

[0842] Стадия 4: К перемешиваемому раствору соединения **01-51-6** (1,5 г, 0,0052 моль) в ДМФА (45 мл) добавляли NMM (23 мл), а затем TSTU (1,74 г, 0,0058 моль) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Добавляли к реакционной смеси соединение **01-51-4** (2,49 г, 0,0063 моль) при 0 °С, а затем перемешивали при 70 °С в течение 5 часов, после чего концентрировали. Остаток нейтрализовали 1,5 н. HCl, выпавшее в осадок твердое вещество отфильтровывали, промывали водой и сушили. Неочищенный продукт растирали с MeOH с получением продукта **DTx-01-54** в виде светло-коричневого твердого вещества. (2,2 г, 66%). ЖХ-МС: 624,6 (M+1).

[0843] ¹H-ЯМР (400 МГц, TFA-d): δ 0,89-0,90 (m, 6H), 1,32-1,57 (m, 49H), 1,62-1,64 (m, 2H), 1,74-1,99 (m, 6H), 2,14-2,18 (m, 1H), 2,61 (t, $J=7,6$ Гц, 2H), 2,76 (t, $J=7,6$ Гц, 2H), 3,62 (t, $J=7,0$ Гц, 2H), 4,85-4,88 (m, 1H).

Синтез DTx-01-53 и DTx-01-55



[0844] Стадия 1: К перемешиваемому раствору соединения **1** (5,0 г, 0,017 моль) в ДМФА (50 мл) добавляли NMM (25 мл), а затем TSTU (5,82 г, 0,019 моль) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Добавляли к реакционной смеси соединение **2** (5,18 г, 0,021 моль) при 0 °С, а затем перемешивали при 70 °С в течение 5 часов, после чего концентрировали. Реакционную смесь нейтрализовали 1,5 н. HCl, выпавшее в осадок твердое вещество отфильтровывали, промывали водой и сушили. Неочищенный продукт растирали с MeOH с получением продукта **3** в виде коричневого твердого вещества. (8,6 г, 95%).

[0845] Стадия 2: К перемешиваемому раствору соединения **3** (8,6 г, 0,016 моль) в 1,4-диоксане (43 мл) медленно добавляли 4 М HCl в диоксане (43 мл) при комнатной

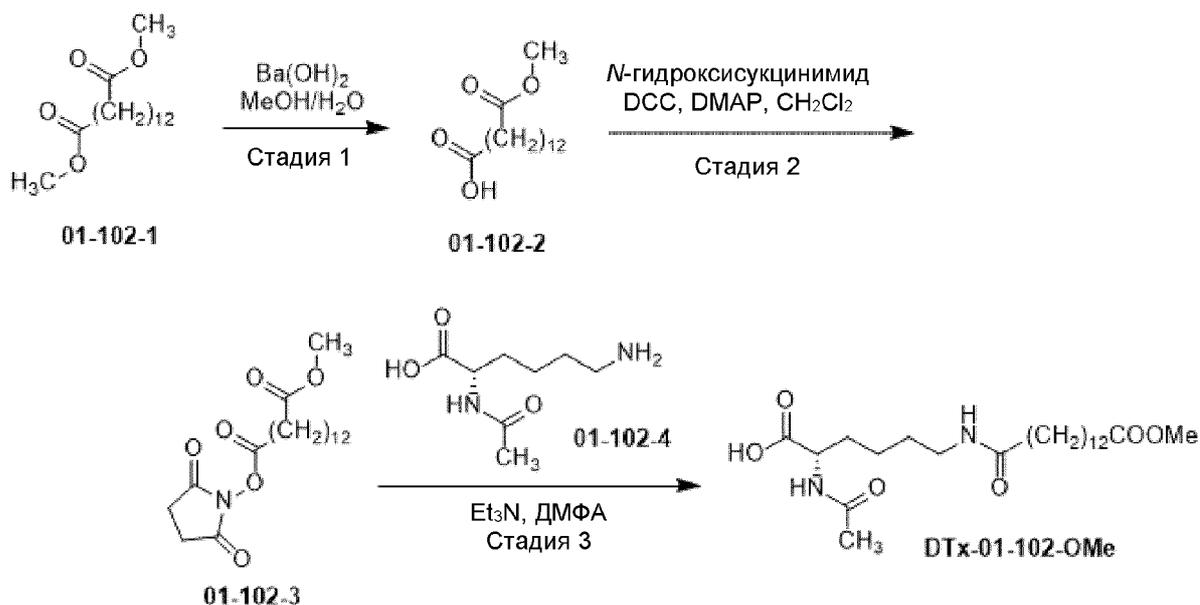
температуре. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который растирали с диэтиловым эфиром с получением чистого соединения **4** в виде грязно-белого твердого вещества (7 г, 93%).

[0846] *Стадия 3:* К перемешиваемому раствору соединения **5** (1,5 г, 0,0058 моль) в ДМФА (45 мл) добавляли NMM (23 мл), а затем TSTU (1,94 г, 0,0064 моль) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Добавляли к реакционной смеси соединение **4** (3,15 г, 0,0070 моль) при 0 °С, а затем перемешивали при 70 °С в течение 5 часов, после чего концентрировали. Реакционную смесь нейтрализовали 1,5 н. HCl, выпавшее в осадок твердое вещество отфильтровывали, промывали водой и сушили. Неочищенный продукт растирали с MeOH с получением продукта **DTx-01-53** в виде светло-коричневого твердого вещества. (2,2 г, 57%). **ЖХ-МС:** 652,6 (M+1). **¹H-ЯМР (400 МГц, TFA-d):** δ 0,82-0,85 (m, 6H), 1,27-1,50 (m, 52H), 1,54-1,58 (m, 2H), 1,73-1,94 (m, 7H), 2,07-2,14 (m, 1H), 2,56 (t, $J=8,0$ Гц, 2H), 2,71 (t, $J=8,0$ Гц, 2H), 3,58 (t, $J=6,8$ Гц, 2H), 4,81-4,84 (m, 1H).

[0847] *Стадия 4:* К перемешиваемому раствору соединения **6** (1,5 г, 0,0065 моль) в ДМФА (45 мл) добавляли NMM (23 мл), а затем TSTU (2,17 г, 0,0072 моль) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Добавляли к реакционной смеси соединение **4** (3,53 г, 0,0078 моль) при 0 °С, а затем перемешивали при 70 °С в течение 5 часов, после чего концентрировали. Остаток нейтрализовали 1,5 н. HCl, выпавшее в осадок твердое вещество отфильтровывали, промывали водой и сушили. Неочищенный продукт растирали с MeOH с получением продукта **DTx-01-55** в виде светло-коричневого твердого вещества. (2,3 г, 56%). **ЖХ-МС:** 624,6 (M+1).

[0848] **¹H-ЯМР (400 МГц, TFA-d):** δ 0,90-0,93 (m, 6H), 1,35-1,49 (m, 48H), 1,60-1,63 (m, 2H), 1,77-2,02 (m, 7H), 2,17-2,21 (m, 1H), 2,64 (t, $J=7,6$ Гц, 2H), 2,78 (t, $J=7,7$ Гц, 2H), 3,65 (t, $J=7,0$ Гц, 2H), 4,88-4,91 (m, 1H).

Синтез метилового эфира липидного мотива DTx-01-102 (DTx-01-102-OMe)



Стадия 1: синтез промежуточного соединения 01-102-2

[0849] К перемешиваемому раствору **01-102-1** (10 г, 34,9 моль) в MeOH (25 мл) при комнатной температуре медленно добавляли Ba(OH)₂ (3,0 г, 17,4 моль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре. Через 48 ч реакционную смесь гасили ледяной водой, подкисляли 1,5 М HCl и экстрагировали EtOAc. Объединенный органический экстракт промывали водой, рассолом, сушили над Na₂SO₄, а затем упаривали с получением неочищенного **01-102-2**. В результате очистки колоночной хроматографией (15% EtOAc в петролейном эфире) получили **01-102-2** в виде грязно-белого твердого вещества (5,7 г, 60,0%).

Стадия 2: синтез промежуточного соединения 01-102-3

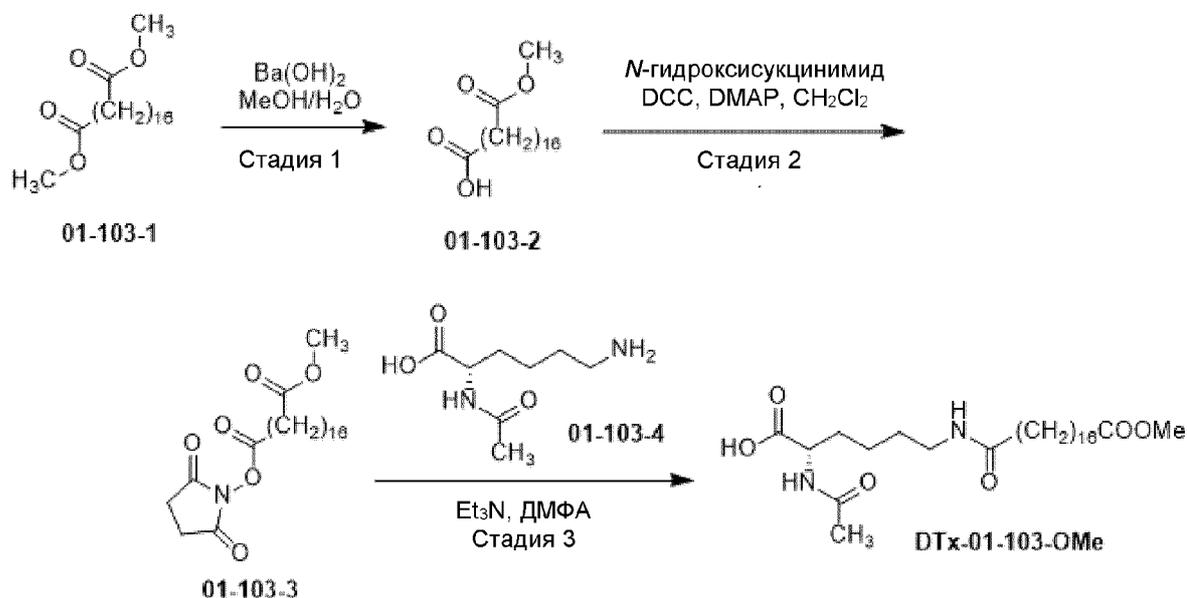
[0850] К перемешиваемому раствору **01-102-2** (5,7 г, 20,9 моль) в ДХМ (250 мл) при комнатной температуре добавляли DMAP (0,257 г, 2,1 моль) и DCC (6,48 г, 31,4 моль), а затем N-гидрохисукцинимид (2,4 г, 20,9 моль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре. Через 16 ч реакционную смесь фильтровали через воронку Шотта. Фильтрат упаривали с получением неочищенного **01-102-3** в виде светло-желтой жидкости (5,0 г, 65%), которую непосредственно использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 3: синтез липидного мотива DTx-01-102

[0851] К перемешиваемому раствору **01-102-4** (2,54 г, 13,5 моль) в ДМФА (100 мл) при комнатной температуре медленно добавляли Et₃N (5,6 мл, 40,5 моль), а затем **01-102-3** (5,0 г, 13,5 моль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре. Через 16 ч реакционную смесь по каплям гасили ледяной водой и экстрагировали EtOAc. Объединенный органический экстракт промывали ледяной водой, рассолом, сушили над Na₂SO₄, а затем упаривали с получением неочищенного **DTx-01-102-OMe**. В результате очистки колоночной хроматографией (3% MeOH в ДХМ) получили метиловый эфир

липидного мотива **DTx-01-102** (т. е. **DTx-01-102-OMe**) в виде грязно-белого твердого вещества (2 г, 33,4%). ЖХ-МС m/z ($M+H$)⁺: 443,3; ¹H-ЯМР (400 МГц, TFA): δ 1,30-1,51 (m, 17H), 1,60-1,85 (m, 8H), 1,99 (m, 0,5H), 2,22-2,24 (m, 2H), 2,39 (s, 1H), 2,48-2,51 (m, 2H), 2,74-2,79 (m, 4H), 3,62-3,65 (m, 2H), 3,86 (s, 3H), 4,86-4,88 (m, 0,5 H).

Синтез метилового эфира липидного мотива DTx-01-103 (DTx-01-103-OMe)



Стадия 1: синтез промежуточного соединения 01-103-2

[0852] К перемешиваемому раствору **01-103-1** (3 г, 8,76 моль) в MeOH (15 мл) при комнатной температуре медленно добавляли $Ba(OH)_2$ (0,75 г, 4,4 моль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре. Через 48 ч реакцию смесь гасили ледяной водой, подкисляли 1,5 М HCl и экстрагировали EtOAc. Объединенный органический экстракт промывали водой, рассолом, сушили над Na_2SO_4 , а затем упаривали с получением неочищенного **01-103-2**. В результате очистки колоночной хроматографией (10% EtOAc в петролейном эфире) получили **01-103-2** в виде грязно-белого твердого вещества (2,5 г, 86,8%).

Стадия 2: синтез промежуточного соединения 01-103-3

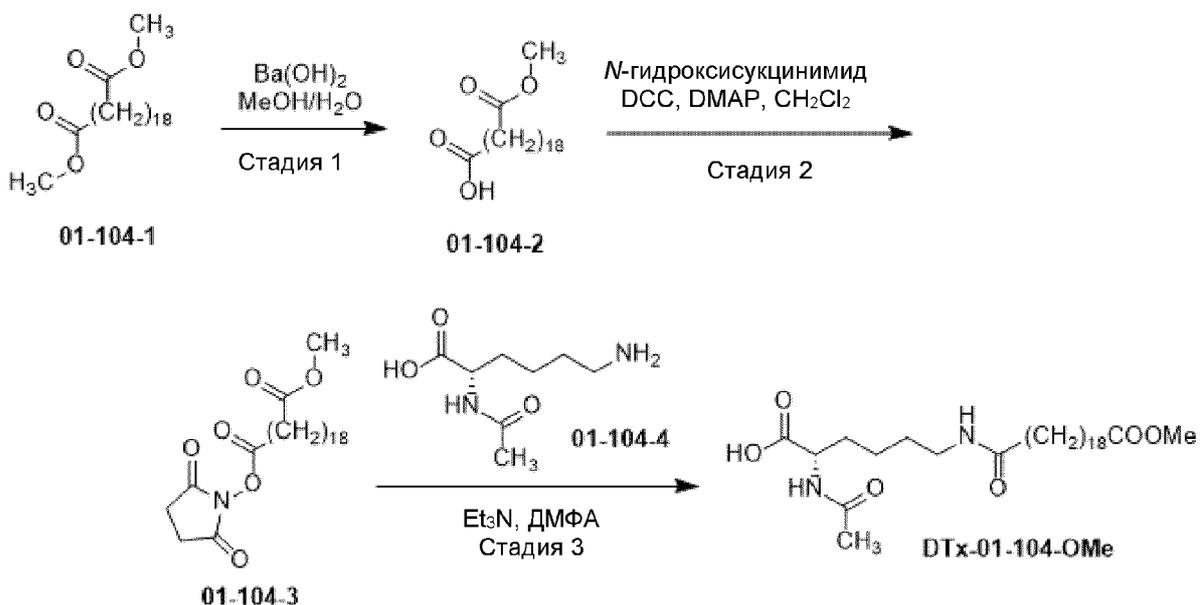
[0853] К перемешиваемому раствору **01-103-2** (2,5 г, 7,6 моль) в ДХМ (100 мл) при комнатной температуре добавляли DMAP (0,093 г, 0,76 моль) и DCC (2,35 г, 11,4 моль), а затем *N*-гидроксисукцинимид (0,87 г, 7,6 моль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре. Через 16 ч реакцию смесь фильтровали через воронку Шотта. Фильтрат упаривали с получением неочищенного **01-103-3** в виде светло-желтой жидкости (3,4 г, ~100%), которую непосредственно использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 3: синтез липидного мотива DTx-01-103

[0854] К перемешиваемому раствору **01-103-4** (1,49 г, 7,9 моль) в ДМФА (60 мл) при комнатной температуре медленно добавляли Et_3N (3,3 мл, 23,7 моль), а затем **01-103-3** (3,4 г, 7,9 моль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре. Через 16

ч реакцию смесь по каплям гасили ледяной водой и экстрагировали EtOAc. Объединенный органический экстракт промывали ледяной водой, рассолом, сушили над Na_2SO_4 , а затем упаривали с получением неочищенного **DTx-01-103-OMe**. В результате очистки колоночной хроматографией (3% MeOH в ДХМ) получили метиловый эфир липидного мотива **DTx-01-103** (т. е. **DTx-01-103-OMe**) в виде грязно-белого твердого вещества (2,1 г, 53,3%). ЖХ-МС m/z ($M+H$)⁺: 499,4; ¹H-ЯМР (400 МГц, TFA): δ 1,40-1,70 (m, 24H), 1,71-1,80 (m, 2H), 1,81-1,90 (m, 2H), 1,91-2,05 (m, 4H), 2,1-2,2 (m, 1H), 2,25-2,4 (m, 1H), 2,55 (s, 3H), 2,57-2,7 (m, 3H), 2,85-2,95 (m, 2H), 3,72-3,82 (m, 2H), 3,99 (s, 3H), 5,0-5,1 (m, 1H).

Синтез метилового эфира липидного мотива DTx-01-104 (DTx-01-104-OMe)



Стадия 1: синтез промежуточного соединения 01-104-2

[0855] К перемешиваемому раствору **01-104-1** (5 г, 13,5 моль) в MeOH (30 мл) при комнатной температуре медленно добавляли $\text{Ba}(\text{OH})_2$ (2,3 г, 13,5 моль). Полученную смесь перемешивали при 50 °С. Через 48 ч реакцию смесь гасили ледяной водой, подкисляли 1,5 М HCl и экстрагировали EtOAc. Объединенный органический экстракт промывали водой, рассолом, сушили над Na_2SO_4 , а затем упаривали с получением неочищенного **01-104-2**. В результате очистки колоночной хроматографией (10% EtOAc в петролейном эфире) получили **01-104-2** в виде грязно-белого твердого вещества (4,1 г, 85%).

Стадия 2: синтез промежуточного соединения 01-104-3

[0856] К перемешиваемому раствору **01-104-2** (4,1 г, 11,5 моль) в ДХМ (120 мл) при комнатной температуре добавляли DMAP (0,140 г, 1,15 моль) и DCC (3,55 г, 17,2 моль), а затем *N*-гидроксисукцинимид (1,3 г, 11,5 моль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре. Через 16 ч реакцию смесь фильтровали через воронку Шотта. Фильтрат упаривали с получением неочищенного **01-104-3** в виде

светло-желтой жидкости (3,7 г, 71%), которую непосредственно использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 3: синтез липидного мотива DTx-01-104

[0857] К перемешиваемому раствору **01-104-4** (1,32 г, 7,02 моль) в ДМФА (50 мл) при комнатной температуре медленно добавляли Et₃N (2,94 мл, 21,1 моль), **01-104-3** (3,7 г, 7,02 моль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре. Через 16 ч реакционную смесь по каплям гасили ледяной водой и экстрагировали EtOAc. Объединенный органический экстракт промывали ледяной водой, рассолом, сушили над Na₂SO₄, а затем упаривали с получением неочищенного **DTx-01-104-OMe**. В результате очистки колоночной хроматографией (3% MeOH в ДХМ) получили метиловый эфир липидного мотива **DTx-01-104** (т. е. **DTx-01-104-OMe**) в виде грязно-белого твердого вещества (2,3 г, 53,6%). ЖХ-МС m/z (M+H)⁺: 527,3; ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 1,25-1,52 (m, 30H), 1,55-1,90 (m, 9H), 1,95-1,99 (m, 1H), 2,10-2,30 (m, 1,5H), 2,38 (s, 3H), 2,45-2,49 (m, 2H), 2,72-2,81 (m, 3H), 3,60-3,63 (m 2H), 3,83 (s, 3H), 4,82-4,85 (m, 1H).

[0858] Мотивы, представленные в приведенных выше схемах синтеза, а также дополнительные мотивы перечислены в таблицах, приведенных в настоящем документе.

[0859] При синтезе некоторых мотивов получают мотив, содержащий метилэфирную защитную группу. Например, при синтезе домена захвата DTx-01-12 получают DTx-01-12-OMe - метиловый эфир DTx-01-12. После конъюгации с соединением нуклеиновой кислоты метилэфирная защитная группа удаляется и больше не присутствует в домене захвата. Таким образом, как показано в таблицах и на графических материалах в настоящем документе, эти отдельные домены представлены без метилэфирной защитной группы.

Конъюгирование липидных мотивов с двухцепочечными олигонуклеотидами

[0860] Как описано на схемах I, II, III и IV ниже, различные мотивы конъюгировали с миРНК. В таблице 5 ниже представлены миРНК. В приведенных последовательностях обозначения «m», «e», «f» и «*» обозначают 2'-О-метильные остатки, 2'-О-метоксиэтильные остатки, остатки 2'-дезоксидезокси-2'-фтора и тиофосфатные связи, соответственно. PO₄ обозначает концевую фосфатную группу.

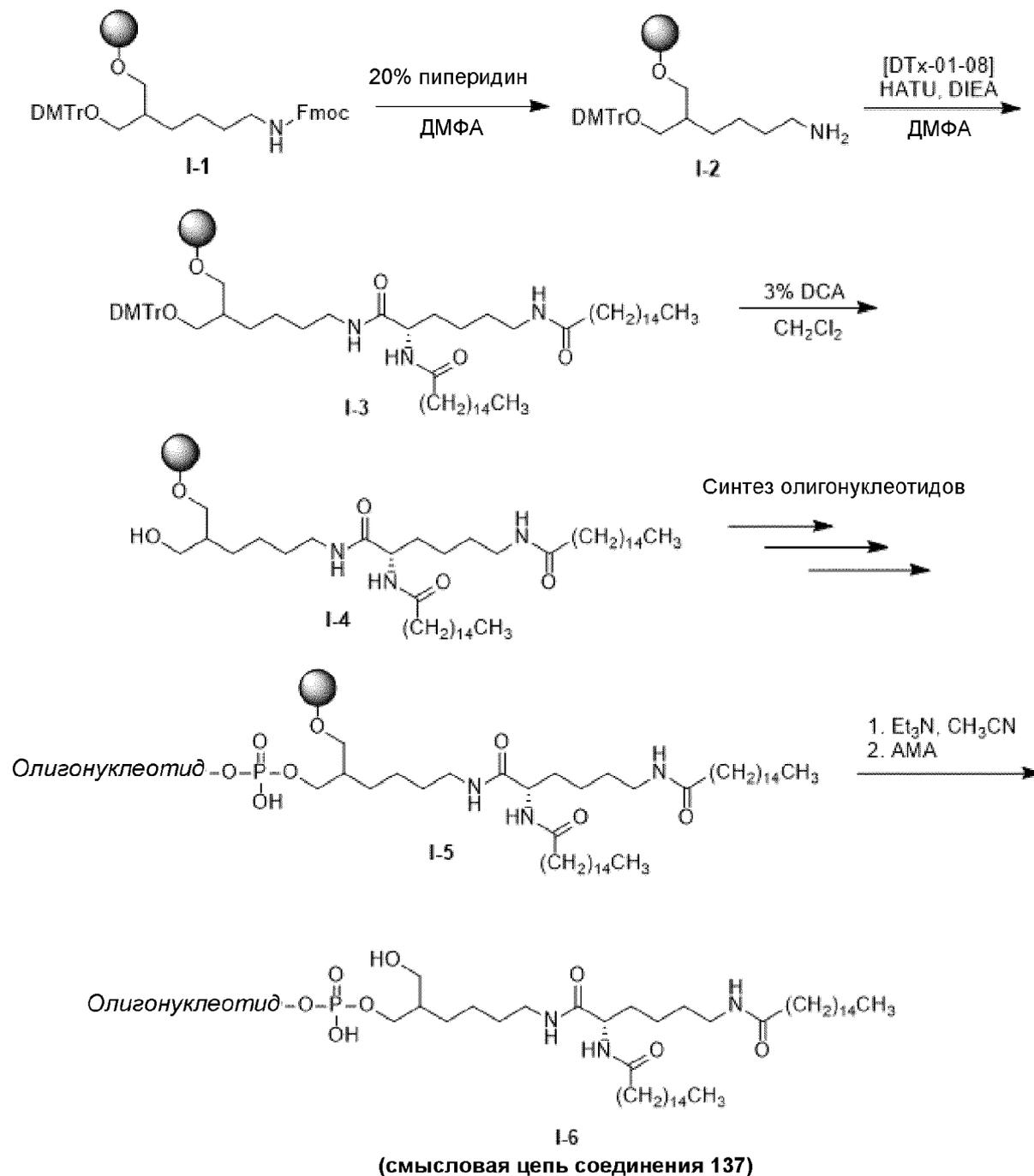
Таблица 5. Молекулы миРНК

название миРНК	Свойства миРНК	
DTxO-0003	<i>Мишень</i> PTEN	<i>Смысловая последовательность (от 5' к 3')</i> fG mA fU mG fA mU fG mU fU fU fG mA fA mA fC mU fA mU fU*T*T (SEQ ID NO: 1)
		<i>Антисмысловая последовательность (от 5' к 3')</i> PO ₄ -mA fA mU fA mG fU mU fU mC mA mA fA mC fA mU fC mA fU mC*T*T (SEQ ID NO: 2)
DTxO-0038	<i>Мишень</i> PTEN	<i>Смысловая последовательность (от 5' к 3')</i> fA*mC*fC mU fG mA fU mC fA mU fU mA fU mA fG mA fU*mA*fA (SEQ ID NO: 3)

название миРНК	Свойства миРНК
	<i>Антисмысловая последовательность (от 5' к 3')</i> PO_4^- eT*fU*mA fU mC fU mA fU mA fA mU fG mA fU mC fA mG fG mU *T *T (SEQ ID NO: 4)

[0861] Соединения миРНК конъюгировали с HLEM и/или мотивами захвата в соответствии со схемой I, II, III или IV, в соответствующих случаях. Структуры, включая место присоединения к смысловой цепи (5'-конец или 3'-конец), показаны на ФИГ. 1.

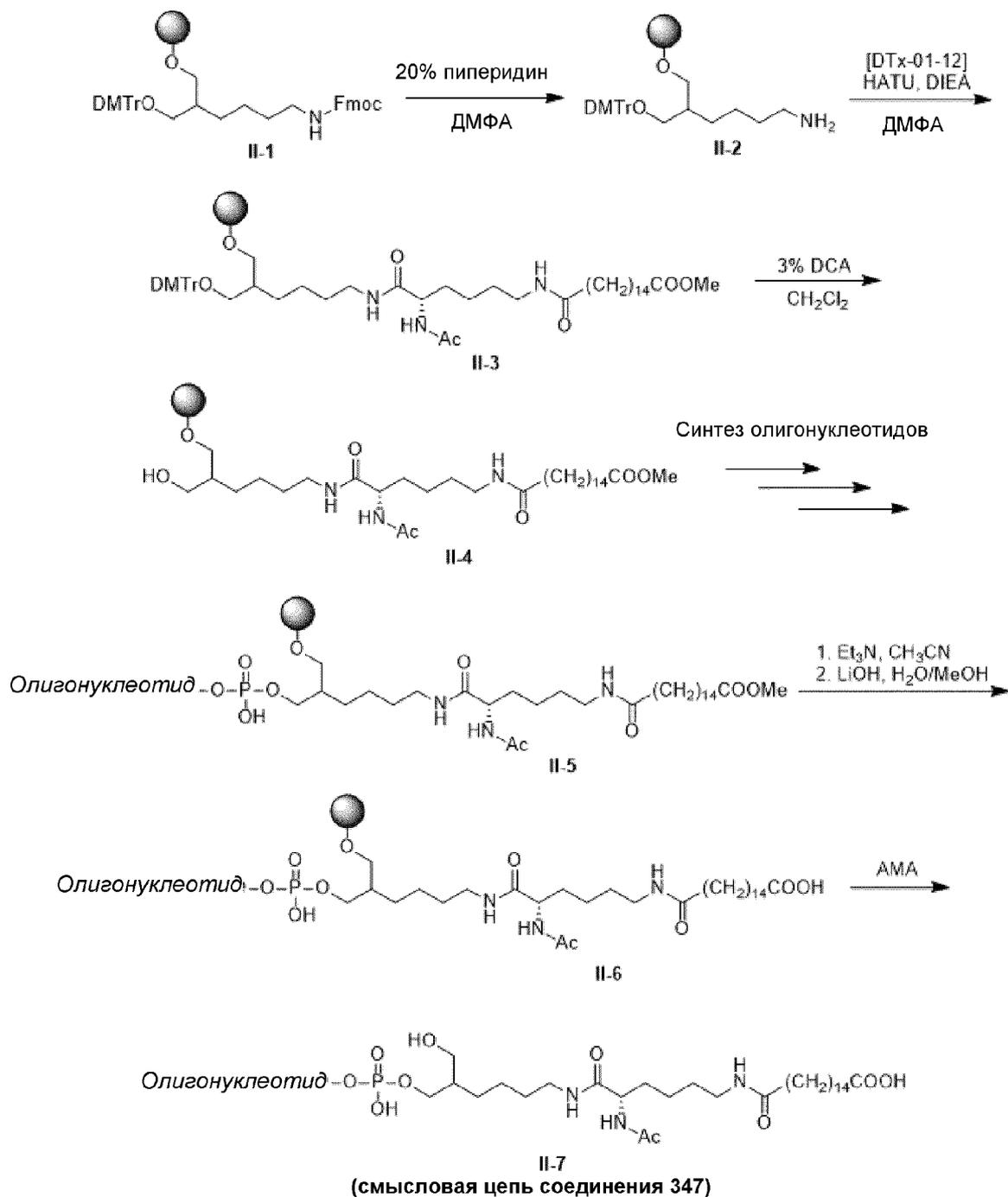
СХЕМА I. Конъюгация мотива захвата с 3'-концом смысловой (или пассажирской) цепи двухцепочечного олигонуклеотида



[0862] На приведенной выше схеме I показано получение смысловой цепи

двухцепочечного олигонуклеотида, конъюгированной с липидным фрагментом на 3'-конце смысловой цепи, на примере смысловой цепи **соединения DT-000137**. Вкратце, гранулы 3'-амино CPG (стекло с контролируемым размером пор) **I-1** (Glen Research, № по каталогу 20-2958), модифицированные DMT и Fmoc-защищенным линкером C7, проиллюстрированные выше, обрабатывали 20% пиперидином/ДМФА с получением гранул CPG с C7-аминолинкером со снятой Fmoc-защитой **I-2**. Затем DTx-01-08 подвергали конденсации с **I-2** с использованием HATU и DIEA в ДМФА с получением нагруженных липидами гранул CPG **I-3**, которые обрабатывали 3% дихлоруксусной кислотой (DCA) в ДХМ для удаления защитной группы DMT и получения **I-4**. Синтез олигонуклеотидов смысловой цепи DTxO-0003 на **I-4** осуществляли с помощью стандартного амидофосфитного синтеза и получали модифицированные олигонуклеотид-связанные гранулы CPG **I-5**. Последующая обработка **I-5** сначала триэтиламинем в ацетонитриле, затем АМА [гидроксид аммония (28%)/метиламин (40%) (1:1 об./об.)] обеспечила снятие защиты и отщепление DTx-01-08-конъюгированного олигонуклеотида от гранул с получением неочищенного **I-6**. Это соединение затем очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ и определяли его характеристики с помощью МС MALDI-TOF (матрично-активированная лазерная десорбция/ионизация с времяпролетной масс-спектрометрией) с использованием пика [M+H].

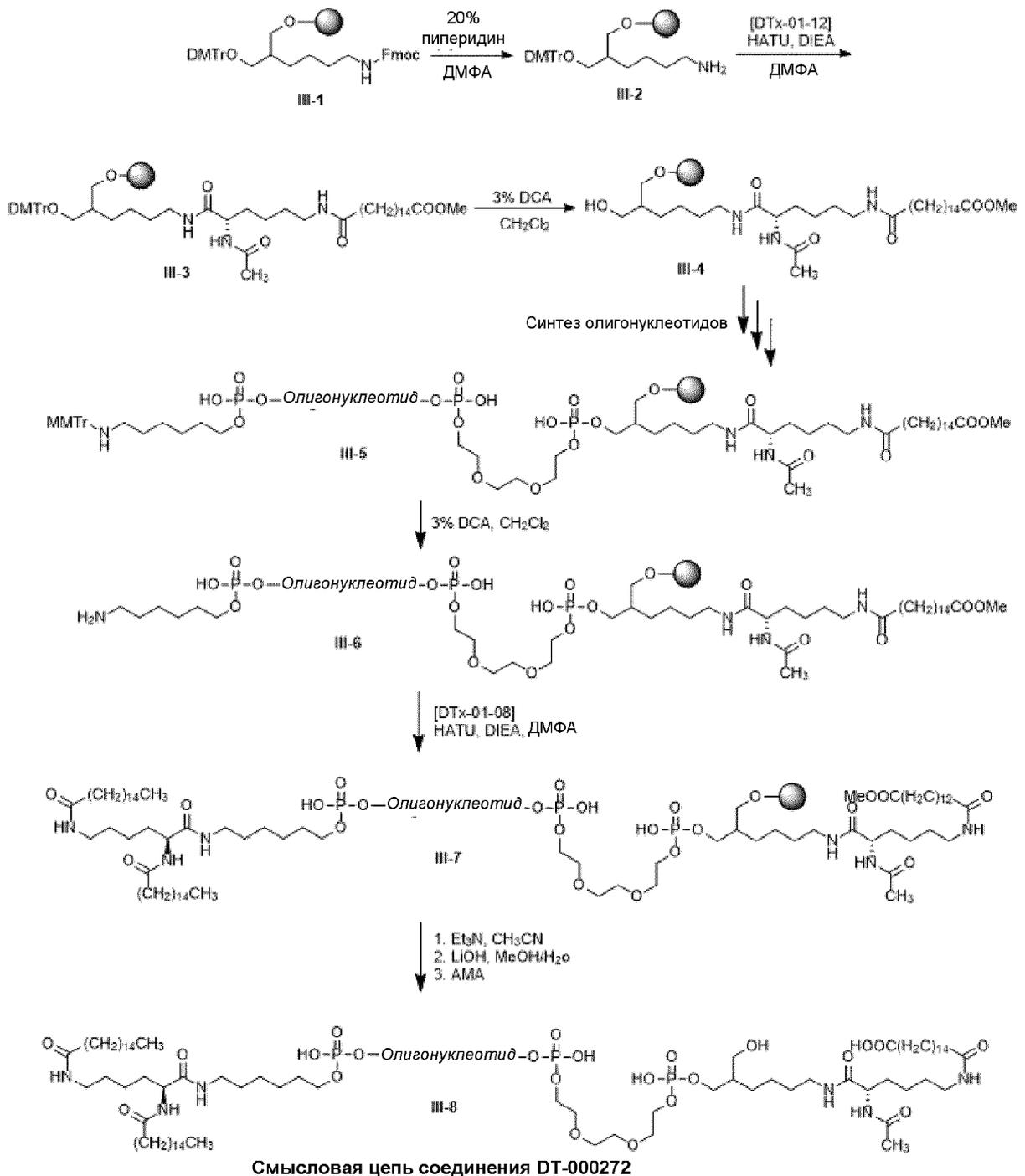
СХЕМА II. Конъюгация HLEM с 3'-концом смысловой (или пассажирской) цепи двухцепочечного олигонуклеотида



[0863] На приведенной выше схеме II показано получение смысловой цепи двухцепочечного олигонуклеотида, конъюгированной с жирной кислотой HLEM на 3'-конце, на примере смысловой цепи **соединения DT-000347**. Вкратце, гранулы 3'-амино CPG **II-1** (Glen Research, № по каталогу 20-2958), модифицированные DMT и Fmoc-защищенным линкером C7, проиллюстрированные выше, обрабатывали 20% пиперидином/DMФА с получением гранул CPG с C7-аминолинкером со снятой Fmoc-защитой **II-2**. Затем защищенный метиловым эфиром DTx-01-12 подвергали конденсации с **II-2** с использованием HATU и DIEA в DMФА с получением нагруженных жирными кислотами гранул CPG **II-3**, которые затем обрабатывали 3% дихлоруксусной кислотой (DCA) в ДХМ для удаления защитной группы DMT и получения **II-4**. Синтез

олигонуклеотидов смысловой цепи миРНК DTxO-0038 проводили на **II-4** с помощью стандартного амидофосфитного синтеза с получением **II-5**. На этой стадии CPG-связанный олигонуклеотид сначала обрабатывают триэтиламино в ацетонитриле для удаления фосфатзащитных групп, а затем 0,5 М LiOH в растворе метанол:вода 3:1 об./об. для гидролиза концевого метилового эфира. Последующая обработка **II-6** АМА [гидроксид аммония (28%)/метиламин (40%) (1:1, об./об.)] высвобождает конъюгированный олигонуклеотид с подложки и гидролизует все оставшиеся защитные группы оснований с образованием неочищенного **II-7** - смысловой цепи **соединения DT-000347**. Это соединение затем очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ и определяли его характеристики с помощью MS MALDI-TOF, отслеживая пик [M+H].

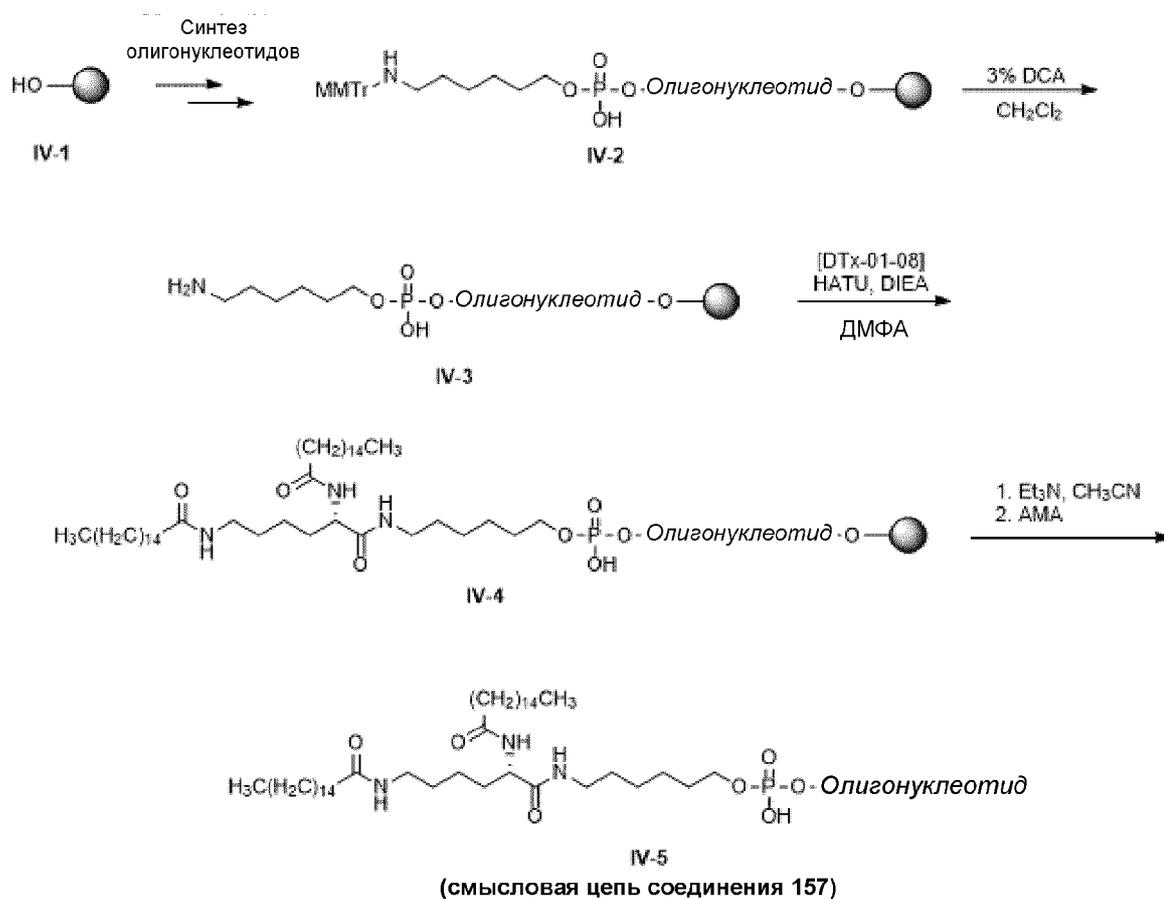
СХЕМА III. Конъюгация мотива захвата с 3'-концом и мотива HLEM с 5'-концом смысловой (или пассажирской) цепи двухцепочечного олигонуклеотида



[0864] На приведенной выше схеме III показано получение смысловой цепи двухцепочечного олигонуклеотида, конъюгированной с жирной кислотой мотива захвата на 5'-конце и жирной кислотой HLEM на 3'-конце, на примере смысловой цепи соединения DT-000272. Вкратце, гранулы 3'-амино CPG III-1 (Glen Research, № по каталогу 20-2958), модифицированные DMT и Fmoc-защищенным линкером C7, проиллюстрированные выше, обрабатывали 20% пиперидином/DMФА с получением гранул CPG с C7-аминолинкером со снятой Fmoc-защитой III-2. Затем защищенный метиловым эфиром DTx-01-12 подвергали конденсации с III-2 с использованием HATU и DIEA в DMФА с получением нагруженных жирными кислотами гранул CPG III-3,

которые затем обрабатывали 3% дихлоруксусной кислотой (DCA) в ДХМ для удаления защитной группы DMT и получения **III-4**. Синтез олигонуклеотидов смысловой цепи миРНК DTxO-0038 проводили на **III-4** с помощью стандартного амидофосфитного синтеза. Завершающую конденсацию проводили с амидофосфитом (Glen Research, № по каталогу 10-1906), который включал защищенный монометокситритилом (MMTr) 6С-алкиламин, как показано в структуре **III-5**. После удаления MMT с помощью 3% дихлоруксусной кислоты (DCA) в ДХМ соединение **III-6** подвергали конденсации с DTx-01-08 с использованием HATU и DIEA в ДМФА с получением **III-7**. В результате поэтапного снятия защиты с помощью триэтиламина в ацетонитриле (для удаления фосфатзащитных групп), 0,5 М LiOH в растворе метанол:вода 3:1 об./об. (для гидролиза метилового эфира) и АМА [гидроксид аммония (28%)/метиламин (40%) (1:1, об./об.)] (для удаления защитных групп оснований и отщепления олигонуклеотида от смолы для синтеза) получили неочищенный **III-8**. В результате очистки с использованием ОФ-ВЭЖХ получили смысловую цепь, которую можно было использовать для соединения DT-000272. Проверку чистоты и идентификацию **III-8** осуществляли с помощью аналитической ОФ-ВЭЖХ и МС MALDI-TOF с использованием пика [M+H], соответственно.

СХЕМА IV. Конъюгация мотива захвата с 5'-концом смысловой (или пассажирской) цепи двухцепочечного олигонуклеотида



[0865] На приведенной выше схеме IV показано получение смысловой цепи

двухцепочечного олигонуклеотида, конъюгированной с жирной кислотой мотива захвата на 5'-конце, на примере смысловой цепи **соединения DT-000157**. Вкратце, синтез олигонуклеотидов проводили на гранулах CPG **IV-1** (Glen Research, № по каталогу 20-5041-xx) с помощью стандартного амидофосфитного синтеза. Завершающую конденсацию проводили с амидофосфитом (Glen Research, № по каталогу 10-1906), который включал защищенный монометокситритилом (MMTr) 6С-алкиламин, как показано в структуре **IV-2**. MMTr удаляли 3% дихлоруксусной кислотой (DCA) в ДХМ с получением **IV-3**. Свободный алкиламин подвергали конденсации с DTx-01-08, используя NATU и DIEA в ДМФА, с получением **IV-4**. В результате поэтапного снятия защиты с помощью триэтиламина в ацетонитриле (для удаления фосфатзащитных групп) и АМА [гидроксид аммония (28%)/метиламин (40%) (1:1, об./об.)] (для удаления защитных групп оснований и отщепления олигонуклеотида от смолы для синтеза) получили неочищенный **IV-5**. В результате очистки с использованием ОФ-ВЭЖХ получили смысловую цепь, которую можно было использовать для соединения 157. Проверку чистоты и идентификацию **IV-5** осуществляли с помощью аналитической ОФ-ВЭЖХ и МС MALDI-TOF с использованием пика [M+H], соответственно.

ОБРАЗОВАНИЕ ДУПЛЕКСА

[0866] Для каждой из смысловых цепей, синтезированных согласно схемам **I, II, III** или **IV** и перечисленных выше, комплементарную антисмысловую цепь получали с помощью стандартного амидофосфитного синтеза, очищали с помощью ионообменной ВЭЖХ и определяли характеристики с помощью МС MALDI-TOF с использованием пика [M+ H]. Дуплекс был образован путем смешивания равных молярных эквивалентов смысловой и антисмысловой цепей, нагревания до 90°C в течение 5 минут, а затем медленного охлаждения до комнатной температуры. Образование дуплекса подтверждали с помощью неденатурирующего PAGE (электрофорез в полиакриламидном геле).

Биологические данные

Общие процедуры и методы

[0867] Следующие примеры, безусловно, не должны рассматриваться как ограничивающие изобретение каким-либо определенным образом. Вариации этих примеров в пределах объема формулы изобретения находятся в компетенции специалиста в данной области техники и считаются входящими в объем вариантов осуществления, описанных и заявленных в настоящем документе. Читателю будет ясно, что специалист, ознакомившийся с настоящим раскрытием и имеющий опыт в данной области техники, способен получить и использовать изобретение без исчерпывающих примеров.

Культура клеток

[0868] Клетки HEK293 были приобретены в ATCC и культивированы в среде DMEM, содержащей 10% эмбриональной бычьей сыворотки (FBS), 2 mM L-глутамин, 1X заменимых аминокислот, 100 ЕД/мл пенициллина и 100 мг/мл стрептомицина в инкубаторе с увлажненной атмосферой при 37°C с 5% CO₂.

[0869] Клетки HUVEC были приобретены у Cell Applications (Сан-Диего,

Калифорния) и культивированы в запатентованной клеточной среде HUVEC, содержащей 2% сыворотки, 100 ЕД/мл пенициллина и 100 мг/мл стрептомицина.

Трансфекция

[0870] За 24 часа до трансфекции клетки HEK293 высевали в 96-луночные планшеты по 10000 клеток/лунку в 90 мкл среды, не содержащей антибиотиков. Олигонуклеотид или конъюгаты олигонуклеотидов разбавляли в PBS до концентрации, в 100 раз превышающей желаемую. Отдельно Lipofectamine RNAiMax (Life Technologies) разбавляли 1:66,7 в среде без добавок (например, FBS, антибиотиков и т. д.). Затем олигонуклеотид в 100-кратной концентрации в PBS подвергали образованию комплекса с RNAiMAX путем добавления 1 части олигонуклеотида в PBS к 9 частям lipofectamine/среды. После инкубации в течение 20 минут 10 мкл комплексов олигонуклеотид:RNAiMAX добавляли к посеянными за 24 часа до этого клеткам, содержащим 90 мкл среды, не содержащей антибиотиков. Комплексы удаляли через 24 часа и заменяли средой, содержащей антибиотики. РНК выделяли через 48 часов после трансфекции.

Эксперименты по свободному захвату

[0871] Клетки HUVEC высевали по 10000 клеток/лунку в 96-луночные планшеты, покрытые коллагеном. На следующий день после посева среду HUVEC удаляли и клетки дважды промывали PBS, содержащим кальций и магний. После последней промывки клетки инкубировали с соединениями в различных концентрациях в бессывороточной среде HUVEC в течение 24 часов. Через 24 часа среду, содержащую соединение, удаляли и заменяли нормальной средой HUVEC еще на 24 часа. Затем клетки дважды промывали PBS, содержащим кальций и магний, а затем готовили к выделению РНК в соответствии с протоколом производителя (см. выше). В альтернативной концепции, когда эффект альбумина не представлял интереса, клетки инкубировали с соединениями в различных концентрациях в нормальной среде HUVEC, содержащей 2% сыворотки, в течение 48 часов. Через 48 часов клетки дважды промывали PBS, содержащим кальций и магний, а затем готовили к выделению РНК в соответствии с протоколом производителя (см. ниже).

Эксперименты по свободному захвату в присутствии различных концентраций альбумина

[0872] Клетки HUVEC высевали по 10000 клеток/лунку в 96-луночные планшеты, покрытые коллагеном. На следующий день после посева среду HUVEC удаляли и клетки дважды промывали PBS, содержащим кальций и магний. После последней промывки клетки инкубировали с соединением в течение 24 часов в бессывороточной среде, не содержащей альбумина или содержащей 0,03125%, 0,625%, 0,125%, 0,25% или 0,5% бычьего сывороточного альбумина. Через 24 часа среду, содержащую соединение, удаляли и заменяли нормальной средой HUVEC еще на 24 часа. Затем клетки дважды промывали PBS, содержащим кальций и магний, а затем готовили к выделению РНК в соответствии с протоколом производителя (см. ниже).

Выделение РНК, обратная транскрипция и количественная ПЦР

[0873] РНК выделяли с использованием набора RNeasy 96 (Qiagen) в соответствии с протоколом производителя. Ее обратно транскрибировали в кДНК с использованием случайных праймеров и набора для обратной транскрипции кДНК высокой производительности (ThermoFisher Scientific) в термоциклере SimpliAmp (ThermoFisher Scientific) в соответствии с инструкциями производителя. Количественную ПЦР проводили с использованием ген-специфичных праймеров (Thermofisher Scientific; IDTDNA), зондов TaqMan (Thermofisher Scientific; IDTDNA) и универсального мастер-микса для ПЦР TaqMan (Thermofisher Scientific) на системе ПЦР в реальном времени StepOnePlus (Thermofisher Scientific) в соответствии с инструкцией производителя. Для анализа количественной ПЦР экспрессию мРНК нормировали к экспрессии 18s рРНК, мРНК β -актина или HPRT1 (гены домашнего хозяйства) по методу относительных значений Ct (величина порогового цикла) в соответствии с передовыми методами, предложенными в источнике Nature Protocols (Schmittgen, T.D. & Livak, K.J. Analyzing real-time PCR data by the comparative C(T) method. Nat Protoc 3, 1101-1108 (2008)).

Исследования системной доставки

[0874] После акклиматизации в течение 7 дней мышей взвешивали в ночь перед исследованием и распределяли по группам в зависимости от массы тела. В день начала исследования мышам вводили PBS или исследуемое соединение посредством внутривенной инъекции. Концепция дозирования и продолжительность исследования представлены в разделе биологических данных. Через некоторое время мышей усыпляли путем асфиксии CO₂ с последующим вторичным подтверждением усыпления посредством смещения шейных позвонков, либо через семь дней после однократной инъекции, либо через семь дней после последней дозы, когда использовались повторные инъекции. Затем представляющие интерес ткани удаляли и 30-300 мг помещали в RNALater сразу после иссечения. Через 24 часа ткань удаляли из RNALater, промакивали насухо и помещали в тризол в пробирках, содержащих шарики lysing matrix D от MPBioMedical. Ткань гомогенизировали с помощью системы MPBio FastPrep-24. Затем проводили экстракцию хлороформом, добавляя 0,2 мл на 1 мл тризола. Образцы тщательно перемешивали, центрифугировали на максимальной скорости в микроцентрифуге при 4 °C в течение 15 минут и водный слой собирали. Затем РНК осаждали, добавляя к водной фазе 1,5 объема абсолютного этанола. Осажденную РНК затем очищали с использованием набора RNeasy 96 от Qiagen в соответствии с инструкциями производителя, заменяя буфер RW1 буфером RLT.

Результаты

Выбор PTEN в качестве мишени для миРНК

[0875] PTEN был выбран в качестве мишени для миРНК, потому что он повсеместно экспрессируется во всех клетках и тканях и является мишенью, которая часто используется для характеристики новых технологий для доставки миРНК и антисмысловых молекул.

Соединения нуклеиновых кислот, конъюгированные с мотивами захвата и

PBS	Среднее							101
	S.E.M.							1,634
DT-000155	Среднее	8,038	1,276	9,101	23,55	47,17	90,84	
	S.E.M.	1,521	0,0601	1,121	0,4324	4,738	1,361	
DT-000175	Среднее	0,2545	0,5559	4,663	18,09	65,35	89,92	
	S.E.M.	0,03518	0,06072	0,5386	1,058	2,443	7,903	
DT-000176	Среднее	1,841	13,81	53,48	60,76	87,7	80,12	
	S.E.M.	0,1939	1,061	1,432	1,173	5,993	2,351	
DT-000177	Среднее	0,2545	0,3163	2,211	14,77	40,64	74,93	
	S.E.M.	0,0254	0,02867	0,2396	1,531	1,61	1,838	
DT-000178	Среднее	0,3601	0,4556	3,466	20,08	55,78	76,34	
	S.E.M.	0,04931	0,05902	0,4511	1,111	1,822	3,005	
DT-000179	Среднее	0,6218	3,246	34,45	74,16	95,58	106,7	
	S.E.M.	0,1083	0,3326	1,41	2,854	3,292	4,649	
DT-000180	Среднее	2,803	0,7823	9,561	27,8	93,84	86,73	
	S.E.M.	0,5419	0,06249	0,6731	1,088	2,387	2,494	
DT-000181	Среднее	1,736	1,042	7,511	30,19	70,22	86,51	
	S.E.M.	0,2451	0,08638	0,8459	1,783	1,812	5,071	
DTx-0038	Среднее	65,98	80,54	79,94	85,07	94,9	82,56	
	S.E.M.	4,486	4,458	2,022	1,69	4,489	4,969	

Таблица А-2. Свободный захват конъюгированной анти-PTEN миРНК DTx-0003 в клетках HUVEC

		1000 нМ	300 нМ	100 нМ	30 нМ	10 нМ	0 нМ
PBS	Среднее						100,1
	S.E.M.						2,013
DT-000137	Среднее	11,65	15,7	27,63	55,96	85,59	
	S.E.M.	0,4	0,43	0,66	1,19	5,908	
DT-000149	Среднее	10,25	13,55	27,62	58,88	78,97	
	S.E.M.	0,534	0,445	1,175	1,067	1,817	
DT-000166	Среднее	11,06	14,18	17,54	40,01	65,58	
	S.E.M.	0,409	3,084	1,203	0,43	2,32	
DT-000167	Среднее	10,96	12,39	17,19	39,75	64,79	
	S.E.M.	0,843	0,546	0,431	1,529	3,385	
DT-00003	Среднее	94,64	Н.Т.	99,21	Н.Т.	Н.Т.	
	S.E.M.	1,912	Н.Т.	0,966	Н.Т.	Н.Т.	

Таблица А-3. Свободный захват конъюгированной анти-PTEN миРНК DTx-0003 в клетках HUVEC

		1000 нМ	300 нМ	100 нМ	30 нМ	10 нМ	0 нМ
PBS	Среднее	--	--	--	--	--	100,1

	S.E.M.	--	--	--	--	--	1,99
DT-000137	Среднее	14,4	18,7	32,42	66,12	91,82	--
	S.E.M.	0,5134	0,2595	0,3392	2,332	2,828	--
DT-000150	Среднее	23,88	59,64	80,96	95,43	105,1	--
	S.E.M.	0,3894	2,479	2,642	2,24	3,061	
DT-000168	Среднее	15,37	27,85	47,55	73,72	91,1	--
	S.E.M.	0,7087	0,777	1,415	1,653	2,442	
DT-000169	Среднее	16,04	30,78	53,75	80,72	89,22	--
	S.E.M.	0,8565	0,9835	2,592	2,178	2,438	
DT-00003	Среднее	100,1	Н.Т.	100,8	Н.Т.	Н.Т.	--
	S.E.M.	2,984	Н.Т.	0,8872	Н.Т.	Н.Т.	

Таблица А-4. Свободный захват конъюгированной анти-PTEN миРНК DTx-0003 в клетках HUVEC

		1000 нМ	300 нМ	100 нМ	30 нМ	10 нМ	0 нМ
PBS	Среднее	--	--	--	--	--	100,1
	S.E.M.	--	--	--	--	--	1,357
DT-000149	Среднее	10,2	14,2	27,74	61,82	86,31	--
	S.E.M.	0,1473	0,5998	0,988	1,003	3,714	--
DT-000150	Среднее	19,39	50,64	70,35	84,08	92,98	--
	S.E.M.	1,415	1,582	0,9226	1,767	1,759	
DT-000170	Среднее	10,52	15,89	21,55	47,79	72,11	--
	S.E.M.	0,5894	1,208	0,6576	1,75	2,21	
DT-000171	Среднее	9,928	15,59	20,73	42,72	69,77	--
	S.E.M.	0,5832	2,176	0,7722	1,657	1,538	
DT-00003	Среднее	94,18	Н.Т.	98,98	Н.Т.	Н.Т.	--
	S.E.M.	1,585	Н.Т.	3,688	Н.Т.	Н.Т.	

[0877] Подгруппу соединений, оцененных в таблице А-1, оценивали *in vivo*. Соединения DT-000155, DT-000175, DT-000176, DT-000177 и DT-000178 были протестированы в первом исследовании. Соединения DT-000155, DT-000179, DT-000180 и DT-000183 были протестированы во втором исследовании. Мышам C57Bl6/J внутривенно вводили однократную дозу либо PBS, либо 30 мг/кг миРНК, содержащих мотивы захвата. Через семь дней после инъекции мышей усыпляли, извлекали ткани и выделяли РНК. Среднее подавление экспрессии мРНК PTEN рассчитывали из 4-5 параллельных анализов на вариант воздействия. Многие из соединений дозозависимо ингибировали экспрессию мРНК PTEN в ряде тканей, в большей степени, чем у мышей, получавших носитель (таблицы В1, С1 и D1 для первого исследования; таблицы В2, С2 и D2 для второго

исследования). Эти данные демонстрируют, что мотивы захвата улучшают активность миРНК in vivo.

Таблица В-1. Нокдаун мРНК PTEN в мышцах после однократной внутривенной инъекции миРНК, конъюгированной с DTx, мышам C57Bl6/J

	Носитель		30 мг/кг	
	Среднее	SEM	Среднее	SEM
PBS	100,6	3,57	--	--
DT-000155	--	--	48,02	3,50
DT-000175	--	--	43,61	2,55
DT-000176	--	--	82,93	3,74
DT-000177	--	--	46,48	2,52
DT-000178	--	--	47,88	4,84

Таблица В-2. Нокдаун мРНК PTEN в мышцах после однократной внутривенной инъекции миРНК, конъюгированной с DTx, мышам C57Bl6/J

	Носитель		30 мг/кг	
	Среднее	SEM	Среднее	SEM
PBS	100,7	3,813	--	--
DT-000155	--	--	52,26	4,17
DT-000179	--	--	32,45	5,87
DT-000180	--	--	22,57	5,30
DT-000181	--	--	51,55	4,32

Таблица С-1. Нокдаун мРНК PTEN в сердце после однократной внутривенной инъекции миРНК, конъюгированной с DTx, мышам C57Bl6/J

	Носитель		30 мг/кг	
	Среднее	S.E.M	Среднее	S.E.M
PBS	100,7	4,1	--	--
DT-000155	--	--	65,9	3,273
DT-000175	--	--	61,66	4,989
DT-000176	--	--	77,18	3,368
DT-000177	--	--	73,7	3,896
DT-000178	--	--	75,37	5,772

Таблица С-2. Нокдаун мРНК PTEN в сердце после однократной внутривенной инъекции миРНК, конъюгированной с DTx, мышам C57Bl6/J

	Носитель		30 мг/кг	
	Среднее	SEM	Среднее	SEM

PBS	100,8	4,371	--	--
DT-000155	--	--	65,21	3,964
DT-000179	--	--	74,63	3,708
DT-000180	--	--	68,57	9,983
DT-000181	--	--	65,79	5,032

Таблица D-1. Нокдаун мРНК РТЕН в диафрагме после однократной внутривенной инъекции миРНК, конъюгированной с DTx, мышам C57Bl6/J

	Носитель		30 мг/кг	
	Среднее	SEM	Среднее	SEM
PBS	100,5	3,379	--	--
DT-000155	--	--	47,52	4,673
DT-000175	--	--	45,78	3,941
DT-000176	--	--	59,79	2,177
DT-000177	--	--	56,8	1,808
DT-000178	--	--	77,69	7,978

Таблица D-2. Нокдаун мРНК РТЕН в диафрагме после однократной внутривенной инъекции миРНК, конъюгированной с DTx, мышам C57Bl6/J

	Носитель		30 мг/кг	
	Среднее	SEM	Среднее	SEM
PBS	100,4	3,111	--	--
DT-000155	--	--	49,01	4,934
DT-000179	--	--	54,93	1,821
DT-000180	--	--	66,1	7,977
DT-000181	--	--	49,25	1,823

[0878] Для идентификации мотивов, которые взаимодействуют с альбумином и увеличивают период полувыведения миРНК *in vivo*, были разработаны мотивы увеличения периода полувыведения (см., например, таблицы 1, 2 и 3). Некоторые описанные в настоящем документе мотивы увеличения периода полувыведения тестировали на их способность облегчать экспрессию мРНК и связывание альбумина при конъюгации с миРНК, также имеющей мотив захвата.

[0879] Соединение DT-000146 конъюгировано с доменом захвата DTx-01-08 на 3'-конце смысловой цепи анти-РТЕН миРНК (DTxO-0003), а также конъюгировано с мотивом увеличения периода полувыведения, включая DTx-01-12 (см. фиг. 1). Чтобы подтвердить, что конъюгация мотивов как с 5'-, так и с 3'-концом смысловой цепи не влияет на способность анти-РТЕН миРНК подавлять мРНК, соединения DT-000146, DT-000137 и неконъюгированную анти-РТЕН миРНК DTx-0003 трансфицировали в клетки

DT-000137 (мотив захвата)	Среднее	10,55	14,14	26,58	56,47	83,48	
	SEM	1,434	0,8127	0,8438	3,277	4,21	
DT-000146 (мотив HELM+мотив захвата)	Среднее	10,49	16,25	31,92	68,53	92,46	
	SEM	0,6643	1,515	1,839	3,02	5,601	
DTxO-0003 (неконъюгированная)	Среднее	103,1		105,5		109,3	
	SEM	2,474		7,265		6,454	
PBS	Среднее						100,1
	SEM						1,831

[0881] Чтобы понять, является ли аффинность соединения DT-000146 к альбумину более высокой по сравнению с DT-000137, 100 нМ соединений DT-000146, DT-000137 и DTxO-0003 инкубировали в течение 24 часов с клетками HUVES в бессывороточной среде, не содержащей альбумина или содержащей возрастающие концентрации альбумина (от 0,03125% до 0,5%). Как и выше, этот эксперимент проводили в отсутствие реагента для трансфекции. Каждую обработку проводили в четырех параллельных анализах. Через 24 часа соединения удаляли и среду заменяли обычной средой HUVES. Затем выделяли РНК и проводили QT-PCR для оценки экспрессии мРНК PTEN, и рассчитывали среднюю экспрессию мРНК PTEN из четырех параллельных анализов. В таблице G представлен средний процент экспрессии мРНК PTEN относительно контроля PBS, остающийся после каждой обработки. В то время как DT-000137 и соединение DT-000146 обладали схожими эффектами в отношении ингибирования экспрессии мРНК PTEN в отсутствие альбумина, соединение DT-000146 было гораздо менее эффективным в подавлении экспрессии мРНК PTEN по сравнению с DT-000137 при всех оцененных концентрациях альбумина. Повышенная ингибирующая активность соединения DT-000146 в присутствии альбумина дает основания полагать, что соединение DT-000146 имеет более высокую аффинность к альбумину, чем DT-000137. Как и ожидалось, неконъюгированная миРНК DTxO-0038 не ингибировала экспрессию мРНК PTEN в отсутствие или в присутствии альбумина.

Таблица G. Свободный захват в клетках HUVES, инкубированных с различными концентрациями альбумина

	DT-000137 (мотив захвата)		DT-000146 (мотив HELM+мотив захвата)		DTxO-0003 (неконъюгированная)	
	среднее	SEM	среднее	SEM	среднее	SEM
Альбумин	среднее	SEM	среднее	SEM	среднее	SEM
0%	4,156	0,271	4,670	0,372	100,705	6,575
0,03125%	13,121	1,196	49,744	1,140	100,915	7,899
0,0625%	22,212	1,398	75,590	3,458	100,129	2,937

0,125%	48,828	2,963	109,961	2,921	100,088	2,391
0,25%	62,524	1,115	107,625	6,338	100,207	3,723
0,5%	79,063	2,529	116,683	4,315	100,326	4,602

[0882] Для оценки свойств связывания альбумина и ингибирования мРНК соединения с противоположным присоединением мотива захвата и мотива увеличения периода полувыведения были разработаны соединения DT-000156 и DT-000157. В соединении DT-000156 мотив захвата (включая DTx-01-08) был конъюгирован с 5'-концом смысловой цепи анти-PTEN миРНК, а мотив HLEM (включая DTx-01-12) был конъюгирован с 3'-концом смысловой цепи анти-PTEN миРНК. В соединении DT-000157 мотив захвата (включая DTx-01-08) был конъюгирован с 5'-концом смысловой цепи анти-PTEN миРНК. Для этих соединений использовали анти-PTEN миРНК DTxO-0038.

[0883] Чтобы определить аффинность соединения DT-000156 к альбумину по сравнению с соединением DT-000157, 1000 нМ соединений DT-000156, DT-000157 и DTxO-0038 инкубировали в течение 24 часов с клетками HUVEC в бессывороточной среде, не содержащей альбумина или содержащей возрастающие концентрации альбумина (от 0,03125% до 0,5%). Как и выше, этот эксперимент проводили в отсутствие реагента для трансфекции. Каждую обработку проводили в четырех параллельных анализах. Через 24 часа соединения удаляли и среду заменяли обычной средой HUVEC. Затем выделяли РНК и проводили QT-PCR для оценки экспрессии мРНК PTEN, и рассчитывали среднюю экспрессию мРНК PTEN из четырех параллельных анализов. В таблице Н представлен средний процент экспрессии мРНК PTEN относительно контроля PBS, остающийся после каждой обработки.

[0884] В то время как в отсутствие альбумина или при самой низкой протестированной концентрации альбумина соединение DT-000157 (только мотив захвата) и соединение DT-000156 (мотив захвата и мотив увеличения периода полувыведения) оказывали схожее действие по ингибированию экспрессии мРНК PTEN, при более высоких оцененных концентрациях альбумина соединение DT-000156 было гораздо менее эффективным в подавлении экспрессии мРНК PTEN по сравнению с соединением DT-000157. Повышенная ингибирующая активность соединения DT-000156 в присутствии альбумина дает основания полагать, что соединение DT-000156 имеет более высокую аффинность к альбумину, чем соединение DT-000157. Однако активность DT-000156 не была ингибирована до уровня, наблюдавшегося для DT-000146, что дает основания полагать, что некоторая альбумин-связывающая активность DT-000156 была утрачена по сравнению с DT-000146. Как и ожидалось, неконъюгированная миРНК DTxO-0038 не ингибировала экспрессию мРНК PTEN в отсутствие или в присутствии альбумина.

Таблица Н. Свободный захват в клетках HUVEC, инкубированных с различными концентрациями альбумина

	DT-000157	DT-000156	DTxO-0038
--	-----------	-----------	-----------

	(мотив захвата)		(мотив HLEM+мотив захвата)		(неконъюгированная)	
Альбумин	среднее	SEM	среднее	SEM	среднее	SEM
0%	2,182	0,333	0,621	0,163	100,059	1,980
0,03125%	5,915	1,011	6,773	0,960	100,024	1,254
0,0625%	13,849	0,539	20,586	1,064	100,137	2,976
0,125%	21,020	1,153	41,966	4,152	100,249	3,977
0,25%	32,539	1,460	65,522	5,115	100,487	5,897
0,5%	54,731	3,029	85,123	4,826	100,124	2,922

Активность после интравитреального введения

[0885] Соединения DT-000137 и DT-000146 тестировали на активность в глазу. Мышам C57Bl/6 вводили путем интравитреальной инъекции либо воду, либо 700 пмоль DT-000137, DT-000146 или DTx-0003. Через семь дней после инъекции мышей усыпляли и выделяли сетчатку. РНК выделяли из сетчатки, проводили QT-PCR и количественно определяли экспрессию мРНК PTEN относительно гена домашнего хозяйства. Как показано в таблице I, активность DT-000146, имеющего как мотив HLEM, так и мотив захвата, была сопоставима с активностью DT-000137, имеющего только мотив захвата. Эти данные свидетельствуют о том, что в условиях *in vivo*, где не ожидается, что связывание альбумина будет способствовать распределению или периоду полувыведения (например, в глазу), мотив HLEM не ингибирует и не улучшает активность в сочетании с мотивом захвата.

Таблица I. Экспрессия мРНК PTEN после интравитреальной инъекции

	PBS	DT-000137 (мотив захвата)	DT-000146 (мотив HLEM+мотив захвата)	DTxO-0003 (неконъюгированная)
среднее	101,3	39,08	44,23	85,83
SEM	5,137	4,531	2,860	4,103

Улучшенная активность конъюгатов с мотивом увеличения периода полувыведения после системного введения

[0886] Для оценки активности соединений, содержащих мотивы увеличения периода полувыведения, *in vivo* мышам внутривенно вводили три дозы PBS или 10 мг/кг соединения DT-000156 или соединения DT-000157. PBS использовали в качестве контрольного воздействия. Различные ткани собирали через семь дней после третьей инъекции, выделяли РНК и подвергали обратной транскрипции. Затем проводили QT-PCR для количественной оценки экспрессии мРНК PTEN и рассчитывали среднюю экспрессию

мРНК РТЕН из параллельных анализов (n=5 для обработки каждым соединением; n=8-10 для обработки PBS). В таблице J представлен средний процент экспрессии мРНК РТЕН относительно контроля PBS, остающийся после каждой обработки.

[0887] Соединение DT-000156, конъюгированное как с мотивом захвата, так и с мотивом увеличения периода полувыведения, проявляло улучшенную активность по сравнению с соединением DT-000157 в сердце, жировой ткани, диафрагме, селезенке, почках и легких. Активность соединений DT-000157 и DT-000156 в мышцах была сходной. Как и ожидалось, из-за гематоэнцефалического барьера ни одно из соединений не проявляло ингибирующей активности в головном мозге.

[0888] В совокупности с данными, представленными в таблице I, демонстрирующими, что соединение, включающее HLEM и мотив захвата, в глазу проявляет одинаковую активность с соединением, включающим только мотив захвата, данные в таблице J дают основания полагать, что улучшенная активность обусловлена присутствием мотива HLEM.

Таблица J. Ингибирование мРНК РТЕН in vivo после введения соединений с мотивами захвата и увеличения периода полувыведения

Ткань	Воздействие			
	PBS	DT-000157 (мотив захвата)	DT-000156 (мотив HLEM+мотив захвата)	
Печень	101,7	16,96	13,36	Среднее
	6,211	1,308	0,5161	SEM
Сердце	101,1	92,42	62,85	Среднее
	5,075	6,689	2,014	SEM
Мышцы	102,6	67,95	72,99	Среднее
	7,879	4,992	4,807	SEM
Жир	100,8	59,89	35,25	Среднее
	5,048	6,453	1,782	SEM
Диафрагма	101,6	66,22	50,54	Среднее
	5,63	5,762	3,567	SEM
Селезенка	100,3	85	77,49	Среднее
	2,593	2,883	3,478	SEM
Почка	100,3	80,4	66,47	Среднее
	2,657	2,034	1,835	SEM
Легкое	100,3	80,4	66,47	Среднее

	2,657	2,034	1,835	SEM
Головной мозг	100,1	99,38	102,4	Среднее
	1,601	2,421	2,607	SEM

Изменение линкеров, места конъюгации и жирных кислот для влияния на связывание альбумина

[0889] Были разработаны дополнительные соединения для оценки влияния состава линкера, места присоединения к смысловой цепи и природы жирной кислоты на связывание альбумина. Соединения показаны на ФИГ. 1А-1О.

[0890] Соединения DT-000272, DT-000273, DT-000274, DT-000275, DT-000276, DT-000277 и DT-000278 тестировали в условиях трансфекции в клетки НЕК293 в отсутствие альбумина. Обработку каждым соединением проводили в четырех параллельных анализах. Через 48 часов выделяли РНК и проводили QT-PCR для оценки экспрессии мРНК PTEN, и рассчитывали среднюю экспрессию мРНК PTEN из четырех параллельных анализов. В таблице К представлен средний процент экспрессии мРНК PTEN относительно контроля PBS, остающийся после каждой обработки.

Таблица К. Соединения с мотивом увеличения периода полувыведения, трансфицированные в клетки НЕК293

		30 нМ	10 нМ	3 нМ	1 нМ	0,3 нМ	0,1 нМ	0 нМ
PBS	Среднее	--	--	--	--	--	--	97,97
	S.E.M.	--	--	--	--	--	--	1,792
DT-000272	Среднее	23,84	22,49	41,39	58,78	74,25	81,59	--
	S.E.M.	2,249	0,344	1,843	4,341	4,853	1,191	--
DT-000273	Среднее	22,32	23,31	44,21	61,61	72,73	88,7	--
	S.E.M.	2,283	0,8081	2,981	4,408	1,121	1,806	--
DT-000274	Среднее	19,1	29,63	49,96	70,63	87,84	94,77	--
	S.E.M.	0,5287	2,174	3,746	4,924	1,802	1,617	--
DT-000275	Среднее	20,01	22,34	45,41	67,93	75,9	85,35	--
	S.E.M.	0,3908	1,107	1,323	4,948	2,163	3,058	--
DT-000276	Среднее	18,68	25,46	52,73	72,77	80,06	87,27	--
	S.E.M.	0,4813	1,4	2,843	3,093	0,9232	2,706	--
DT-000277	Среднее	22,27	18,83	53,41	72,39	76,99	88,18	--
	S.E.M.	1,326	1,01	4,188	7,048	0,9873	1,257	--
DT-000278	Среднее	20,46	20,63	41,38	59,34	81,53	83,46	--
	S.E.M.	0,79	0,7769	2,189	5,696	1,384	1,443	--
DT-000155	Среднее	18,97	21,26	47,05	69,98	72,88	82,01	--

	S.E.M.	0,6513	1,33	2,538	1,062	1,956	1,752	--
DT-000157	Среднее	20,08	18,34	39,14	55,85	81,86	88,2	--
	S.E.M.	1,34	0,5183	2,643	4,027	4,882	1,405	--
DT-000156	Среднее	16,41	18,95	42,79	60,81	69,77	81,3	--
	S.E.M.	0,1791	0,7763	3,376	4,649	1,619	2,885	--
DTx-0038	Среднее	23,71	40,19	67,59	83,07	99,74	100,4	--
	S.E.M.	1,135	0,7574	3,173	7,208	1,829	2,519	--

[0891] Соединения DT-000272, DT-000273, DT-000274, DT-000275, DT-000276, DT-000277 и DT-000278 также тестировали в условиях свободного захвата в клетках HUVEC в отсутствие альбумина. Эти соединения содержат отличные от DT-000156 линкеры. Также тестировали DT-000155 (DTx-0038 с мотивом захвата, конъюгированным с 3'-концом смысловой цепи), соединения DT-000156 и DT-00157, и DTxO-0038. Соединения инкубировали в концентрациях 30 нМ, 100 нМ, 300 нМ и 1000 нМ в клетках HUVEC в бессывороточной среде без альбумина. Через 24 часа соединения удаляли и среду заменяли обычной средой HUVEC. Затем выделяли РНК и проводили QT-PCR для оценки экспрессии мРНК PTEN, и рассчитывали среднюю экспрессию мРНК PTEN из четырех параллельных анализов. В таблице L представлен средний процент экспрессии мРНК PTEN, остающийся после каждой обработки. Каждое конъюгированное соединение проявляло дозозависимое ингибирование экспрессии мРНК PTEN.

Таблица L. Активность соединений с мотивом увеличения периода полувыведения в клетках HUVEC

		1000 нМ	300 нМ	100 нМ	30 нМ	0 нМ
DT-000272	среднее	4,023	14,71	28,94	58,19	
	SEM	0,9129	1,487	0,5741	1,679	
DT-000273	среднее	2,719	17,68	31,72	62,1	
	SEM	0,2863	0,7797	3,026	2,91	
DT-000274	среднее	4,174	20,92	41,61	67,72	
	SEM	0,6073	0,9499	4,047	4,47	
DT-000275	среднее	2,429	19,95	25,59	68,21	
	SEM	0,6601	1,312	1,979	3,964	
DT-000276	среднее	1,874	25,94	39,55	82,98	
	SEM	0,1885	1,669	2,657	5,217	
DT-000277	среднее	5,318	16,53	30,68	78,38	
	SEM	0,4925	1,336	3,364	5,139	
DT-000278	среднее	3,83	17,68	25,67	52,17	
	SEM	0,8672	0,6715	1,478	2,228	

DT-000155	среднее	6,726	10,67	18,14	44,37	
	SEM	0,3916	0,3119	1,66	6,2	
DT-000157	среднее	7,561	13,53	29,47	54,49	
	SEM	0,6344	1,239	2,601	9,18	
DT-000156	среднее	4,429	15,9	31,1	68,93	
	SEM	0,6542	0,6215	4,966	0,2299	
DTxO-0038	среднее	92,7	97,29	93,49	97,56	
	SEM	3,157	4,21	6,05	4,193	
PBS	среднее					106,9
	SEM					5,116

[0892] Тот же набор соединений тестировали в клетках HUVEC в присутствии различных концентраций альбумина. Соединения инкубировали в концентрации 300 нМ в течение 24 часов в клетках HUVEC в бессывороточной среде без альбумина, с 0,03125% альбумина, 0,0625% альбумина или 0,125% альбумина. Каждую обработку проводили в четырех параллельных анализах. Через 48 часов соединения удаляли и среду заменяли обычной средой HUVEC. Затем выделяли РНК и проводили QT-PCR для оценки экспрессии мРНК PTEN, и рассчитывали среднюю экспрессию мРНК PTEN из четырех параллельных анализов. В таблице М представлен средний процент экспрессии мРНК PTEN, остающийся после каждой обработки. Активность всех соединений, содержащих как мотив увеличения периода полувыведения, так и мотив захвата, была ослаблена по сравнению с активностью соединений, содержащих только мотив захвата (сравните DT-000157 с DT-000272, DT-000273, DT-000274, DT-000275 и DT-000276; сравните DT-000155 с DT-000277 и DT-000278). Как и в экспериментах без альбумина, все соединения вели себя одинаково в отсутствие альбумина.

Таблица М. Свободный захват соединений с мотивом увеличения периода полувыведения в присутствии альбумина

	0,12500%		0,06250%		0,03125%		0%	
	среднее	SEM	среднее	SEM	среднее	SEM	среднее	SEM
DT-000272	74,76	12,99	74,5	3,626	47,94	4,978	3,868	0,9762
DT-000273	88,79	7,255	102,1	3,721	73,96	2,417	7,112	0,8185
DT-000274	81,85	4,246	95,14	9,706	67,58	5,949	8,989	0,6818
DT-000275	93,32	10,3	101,2	3,757	75,92	9,759	7,354	0,7503
DT-000276	99,26	8,936	128,2	13,87	78,5	6,694	13,84	0,5167
DT-000277	84,93	4,603	83,02	3,179	57,6	3,561	5,813	0,6723
DT-000278	59,28	6,825	70,25	2,167	49,99	4,41	6,053	1,293
DT-000155	47,02	1,904	29,22	2,569	13,32	2,097	4,882	0,9676
DT-000157	47,69	1,73	32,43	2,806	14,47	0,8225	4,883	0,5676
DT-000156	74,07	2,712	87,2	8,552	63,22	3,838	4,34	0,855
DTxO-0038	85,85	7,422	100,8	11,35	90,53	2,392	101,7	5,529
PBS	100,7	7,058	100,1	2,71	101,2	8,808	100,1	2,878

[0893] Было проведено дополнительное исследование для проверки активности

DT-000350 в клетках HUVEC в присутствии различных количеств альбумина. Соединения инкубировали в концентрации 1000 нМ в течение 24 часов в клетках HUVEC в бессывороточной среде без альбумина, с 0,03125%, 0,0625%, 0,125%, 0,25% и 0,5% альбумина. Каждую обработку проводили в четырех параллельных анализах. Через 48 часов соединения удаляли и среду заменяли обычной средой HUVEC. Затем выделяли РНК и проводили QT-PCR для оценки экспрессии мРНК PTEN, и рассчитывали среднюю экспрессию мРНК PTEN из четырех параллельных анализов. В таблице N представлен средний процент экспрессии мРНК PTEN, остающийся после каждой обработки. Активность всех соединений, содержащих как мотив увеличения периода полувыведения, так и мотив захвата, была ослаблена по сравнению с активностью соединений, содержащих только мотив захвата (сравните DT-000155 с DT-000272, DT-000273, DT-000274 и DT-00350).

Таблица N. Свободный захват соединений с мотивом увеличения периода полувыведения в присутствии альбумина

Альбумин		DT-000272	DT-000273	DT-000274	DT-000350	DT-000155
0,50%	среднее	91,4	92,1	99,2	99,5	47,4
	SEM	3,8	1,9	5	1,2	4,6
0,25%	среднее	72,1	81,9	98,3	72,6	27,4
	SEM	5,7	5,3	2,3	1,7	2,1
0,13%	среднее	29,5	42,6	87,8	37,6	24,2
	SEM	3	1,5	2,6	2,1	4,4
0,06%	среднее	34,3	34,8	56	38,2	31
	SEM	2,9	2,8	2,4	0,8	7,8
0,03%	среднее	27,1	32,9	38,9	36,7	22,9
	SEM	2,4	1,8	0,9	1,8	10,6
0%	среднее	15,5	18,6	30,3	13,2	30
	SEM	1,4	1	2,4	0,7	8,5

Улучшенная активность конъюгатов с мотивом увеличения периода полувыведения после системного введения

[0894] Для оценки активности дополнительных мотивов увеличения периода полувыведения *in vivo* мышам один раз в два дня внутривенно вводили одну дозу 10 мг/кг или три дозы 10 мг/кг соединений DT-000272, DT-000273, DT-000274 и DT-000350. Соединение DT-000155, имеющее только мотив захвата, было выбрано для сравнения с соединениями, имеющими как мотив захвата, так и мотив увеличения периода полувыведения. Также тестировали DT-000183 - соединение, имеющее мотив GaNac с тремя ветвями, связанный с 3'-концом смысловой цепи DTx-0038 через линкер C7OH. В

качестве контроля использовали PBS, одну или три дозы соответственно. Различные ткани собирали через семь дней после третьей инъекции, выделяли РНК и подвергали обратной транскрипции. Затем проводили QT-PCR для количественной оценки экспрессии мРНК PTEN и рассчитывали среднюю экспрессию мРНК PTEN из параллельных анализов (n=5 для обработки каждым соединением; n=5 для обработки PBS). В таблице N представлен средний процент экспрессии мРНК PTEN относительно контроля PBS, остающийся после каждой обработки.

[0895] В совокупности эти данные дают основания полагать, что линкер в составе HLEM влияет на отличающуюся активность соединений с HLEM и мотивом захвата по сравнению с соединениями только с мотивом захвата.

Таблица О. Ингибирование мРНК PTEN in vivo после введения соединений с мотивами захвата и увеличения периода полувыведения

Воздействие	Ткань	Три дозы		Одна доза	
		Среднее	SEM	Среднее	SEM
PBS	Сердце	101,2	8,2	100,3	3,7
	Диафрагма	100,0	1,2	100,2	2,8
	Легкое	100,0	0,3	100,3	3,7
	Почка	100,1	2,5	100,3	3,9
	Мышцы	100,5	5,0	100,4	4,5
	Селезенка	95,7	6,6	100,1	2,4
	Печень	100,1	2,2	100,3	4,1
DT-000157	Сердце	64,6	2,9	78,6	1,4
	Диафрагма	78,8	1,7	91,3	1,3
	Легкое	62,6	1,6	81,2	5,6
	Почка	88,2	3,6	97,7	2,4
	Мышцы	60,4	2,8	80,9	4,6
	Селезенка	101,6	4,7	96,7	3,2
	Печень	14,4	0,8	23,1	1,2
DT-000183	Сердце	101,3	9,3	105,6	5,4
	Диафрагма	99,7	4,7	104,8	2,2
	Легкое	87,4	5,4	87,0	4,9
	Почка	95,9	2,8	88,5	1,9
	Мышцы	88,4	2,2	107,2	4,1
	Селезенка	108,5	3,7	115,7	3,0
	Печень	22,5	0,2	36,5	1,6
DT-000272	Сердце	76,23	4,9	70,3	6,1
	Диафрагма	81,8	2,9	83,3	1,5

	Легкое	66,0	2,2	63,3	5,7
	Почка	106,4	0,8	89,0	3,9
	Мышцы	69,5	1,7	86,3	6,2
	Селезенка	97,2	3,2	99,9	4,5
	Печень	14,2	0,7	24,5	2,0
DT-000273	Сердце	64,5	4,3	71,2	6,8
	Диафрагма	76,4	0,5	84,4	1,0
	Легкое	59,0	2,8	70,7	3,7
	Почка	102,1	2,4	91,8	3,1
	Мышцы	65,7	2,2	82,3	7,9
	Селезенка	96,1	3,2	92,8	3,7
	Печень	13,0	0,5	22,5	1,1
DT-000274	Сердце	80,8	5,3	91,4	9,5
	Диафрагма	80,4	1,7	89,8	1,9
	Легкое	70,1	4,5	79,3	3,9
	Почка	109,5	3,6	105,8	4,2
	Мышцы	79,1	4,3	90,6	3,6
	Селезенка	97,5	3,1	85,8	2,4
	Печень	13,3	0,5	18,9	1,9
DT-000350	Сердце	78,1	4,5	79,4	6,0
	Диафрагма	82,2	2,8	92,0	1,8
	Легкое	71,6	4,6	80,0	6,0
	Почка	113,9	6,1	107,7	1,2
	Мышцы	79,8	4,8	83,2	6,2
	Селезенка	94,2	1,6	92,2	3,6
	Печень	14,9	0,7	22,5	0,7

[0896] Хотя изобретение было описано со ссылкой на варианты осуществления и примеры, следует исходить из того, что возможны многочисленные и различные модификации без отступления от сущности настоящего изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, содержащее нуклеиновую кислоту (A), ковалентно связанную с мотивом увеличения периода полувыведения (HLEM).

2. Соединение по п. 1, где соединение имеет формулу (I)
(HLEM)_z-A (I),

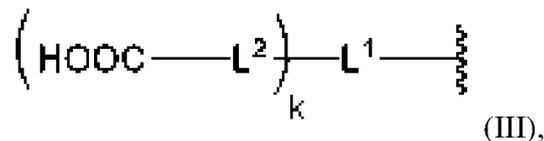
где z представляет собой целое число от 1 до 5.

3. Соединение по п. 1, где нуклеиновая кислота ковалентно связана с мотивом захвата (UM).

4. Соединение по п. 3, где соединение имеет формулу (II)
(HLEM)_z-A-(UM)_t (II),

где t представляет собой целое число от 1 до 5.

5. Соединение по п. 1, где мотив увеличения периода полувыведения имеет структуру:



где:

L¹ независимо представляет собой ковалентный линкер;

L² независимо представляет собой незамещенный алкилен; и

k представляет собой целое число от 1 до 5.

6. Соединение по п. 5, где

L¹ представляет собой L^{1A}-L^{1B}-L^{1C}-L^{1D}-L^{1E};

L² представляет собой незамещенный C₂-C₂₂ алкилен;

L^{1A}, L^{1B}, L^{1C}, L^{1D} и L^{1E} независимо представляют собой связь, -N(R²⁰)-, -O-, -S-, -C(O)-, -N(R²⁰)C(O)-, -C(O)N(R²¹)-, -N(R²⁰)C(O)N(R²¹)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -N(R²⁰)C(O)O-, -OC(O)N(R²¹)-, -OPO₂-O-, -O-P(O)(S)-O-, -O-P(O)(R²²)-O-, -O-P(S)(R²²)-O-, -O-P(O)(NR²⁰R²¹)-N-, -O-P(S)(NR²⁰R²¹)-N-, -O-P(O)(NR²⁰R²¹)-O-, -O-P(S)(NR²⁰R²¹)-O-, -P(O)(NR²⁰R²¹)-N-, -P(S)(NR²⁰R²¹)-N-, -P(O)(NR²⁰R²¹)-O-, -P(S)(NR²⁰R²¹)-O-, -S-S-, замещенный или незамещенный алкилен, замещенный или незамещенный гетероалкилен, замещенный или незамещенный циклоалкилен, замещенный или незамещенный гетероциклоалкилен, замещенный или незамещенный арилен или замещенный или незамещенный гетероарилен; и

каждый R²⁰, R²¹ и R²² независимо представляет собой водород или незамещенный C₁-C₁₀ алкил.

7. Соединение по п. 5, где наибольшее измерение L¹ составляет менее 200 ангстрем.

8. Соединение по п. 5, где наибольшая линейная протяженность атомов L¹ составляет от 1 до 60 атомов в длину.

9. Соединение по п. 6, где наибольшее измерение каждого из L^{1A}, L^{1B}, L^{1C}, L^{1D} и L^{1E} независимо составляет менее 40 ангстрем.

10. Соединение по п. 6, где каждый из L^{1A} , L^{1B} , L^{1C} , L^{1D} и L^{1E} независимо имеет длину от 1 до 20 атомов.

11. Соединение по п. 1, где каждый из R^{20} , R^{21} и R^{22} независимо представляет собой водород или незамещенный C_1 - C_3 алкил.

12. Соединение по п. 1, где нуклеиновая кислота представляет собой олигонуклеотид.

13. Соединение по п. 12, где один L^{1A} присоединен к 3'-углероду олигонуклеотида.

14. Соединение по п. 12, где один L^{1A} присоединен к 3'-азоту олигонуклеотида.

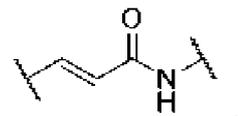
15. Соединение по п. 12, где один L^{1A} присоединен к 5'-углероду олигонуклеотида.

16. Соединение по п. 12, где один L^{1A} присоединен к 6'-углероду олигонуклеотида.

17. Соединение по п. 12, где один L^{1A} присоединен к 2'-углероду олигонуклеотида.

18. Соединение по п. 12, где один L^{1A} присоединен к азотистому основанию олигонуклеотида.

19. Соединение по п. 6, где L^{1A} независимо представляет собой $-O-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, $-OPO_2-O-$, $-O-P(O)(S)-O-$, $-O-P(O)(CH_3)-O-$, $-O-P(S)(CH_3)-O-$, $-O-P(O)(N(CH_3)_2)-N-$, $-O-P(O)(N(CH_3)_2)-O-$, $-O-P(S)(N(CH_3)_2)-N-$, $-O-P(S)(N(CH_3)_2)-O-$, $-P(O)(N(CH_3)_2)-N-$, $-P(O)(N(CH_3)_2)-O-$, $-P(S)(N(CH_3)_2)-N-$, $-P(S)(N(CH_3)_2)-O-$, замещенный или незамещенный алкилен или замещенный или незамещенный гетероалкилен.



20. Соединение по п. 6, где L^{1A} независимо представляет собой

21. Соединение по п. 6, где L^{1A} независимо представляет собой $-OPO_2-O-$ или $-OP(O)(S)-O-$.

22. Соединение по п. 6, где L^{1A} независимо представляет собой $-O-$.

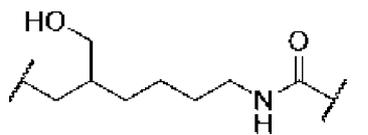
23. Соединение по п. 6, где L^{1A} независимо представляет собой $-C(O)-$.

24. Соединение по п. 6, где L^{1A} независимо представляет собой $-O-P(O)(N(CH_3)_2)-N-$.

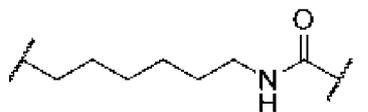
25. Соединение по п. 6, где L^{1B} независимо представляет собой замещенный или незамещенный алкилен или замещенный или незамещенный гетероалкилен.

26. Соединение по п. 6, где L^{1B} независимо представляет собой $-L^{10}-NH-C(O)-$ или $-L^{10}-C(O)-NH-$, где L^{10} представляет собой замещенный или незамещенный алкилен.

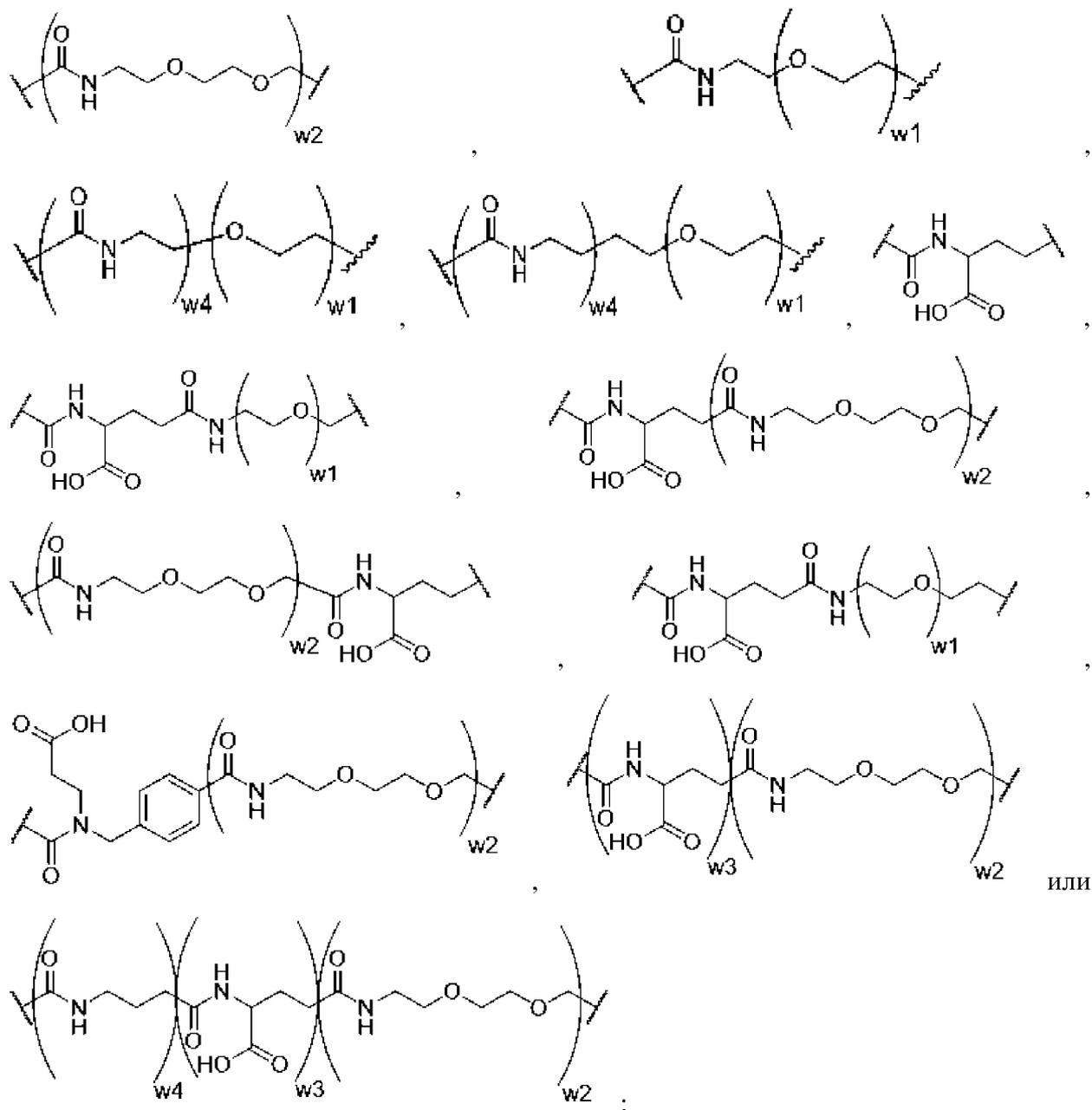
27. Соединение по п. 6, где L^{1B} независимо представляет собой.



28. Соединение по п. 6, где L^{1B} независимо представляет собой.



29. Соединение по п. 6, где L^{1B} независимо представляет собой



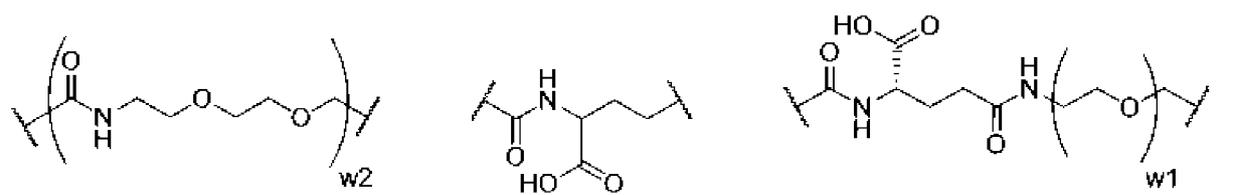
w_1 представляет собой целое число от 0 до 10;

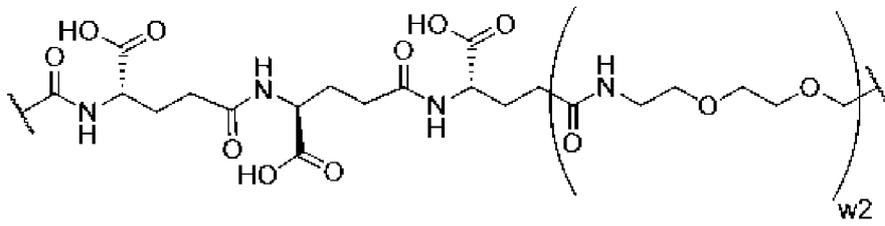
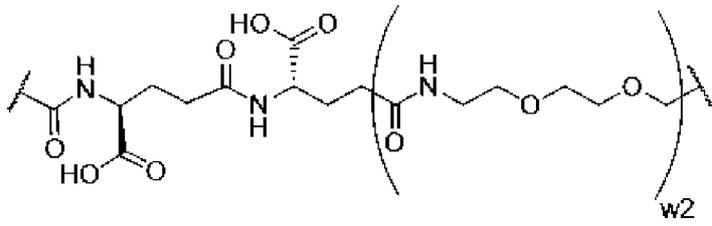
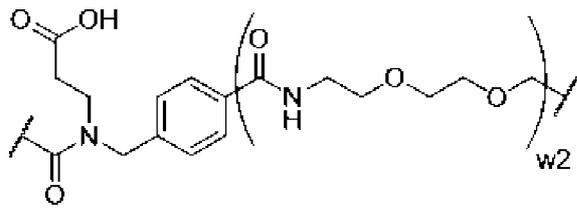
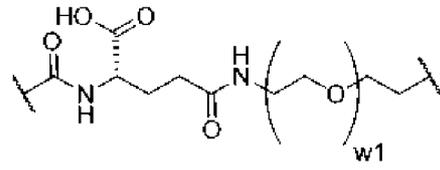
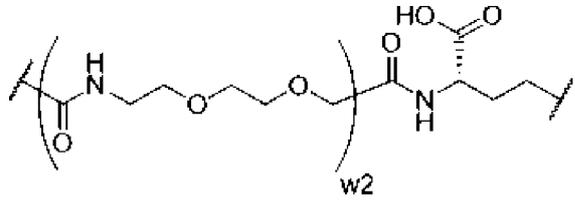
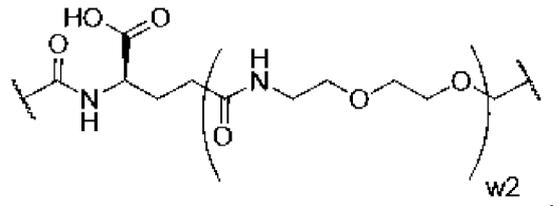
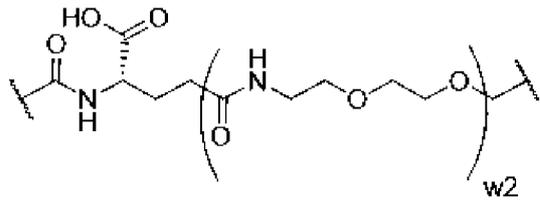
w_2 представляет собой целое число от 0 до 5;

w_3 представляет собой целое число от 0 до 5; и

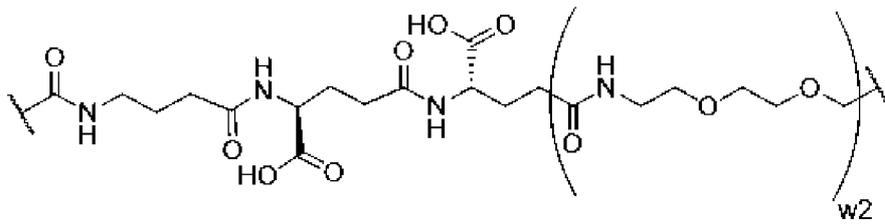
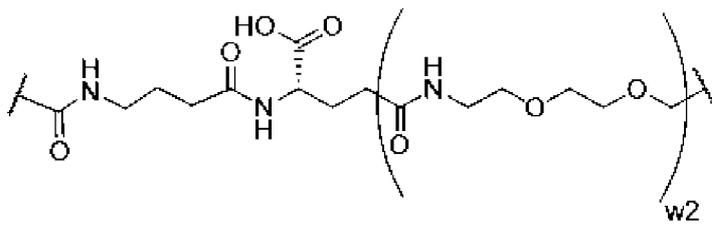
w_4 представляет собой целое число от 0 до 5.

30. Соединение по п. 6, где L^{1B} независимо представляет собой

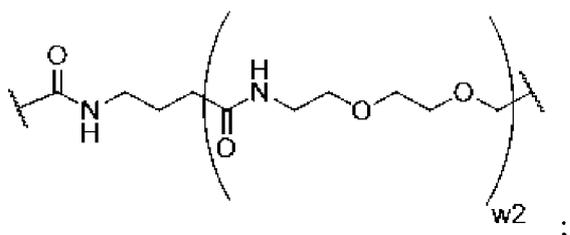




или



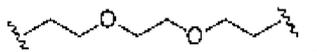
или



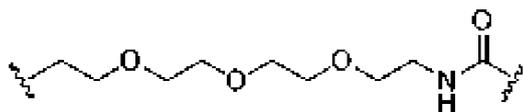
w1 представляет собой целое число от 0 до 10; и

w2 представляет собой целое число от 0 до 5.

31. Соединение по п. 6, где L^{1B} независимо представляет собой



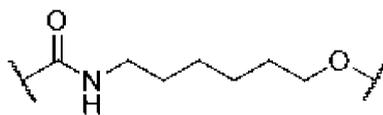
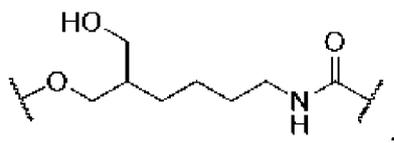
32. Соединение по п. 6, где L^{1B} независимо представляет собой



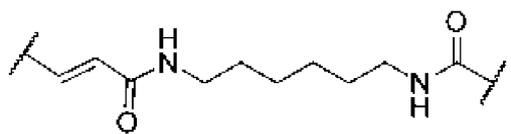
33. Соединение по п. 6, где $-L^{1A}-L^{1B}-$ независимо представляет собой $-O-L^{10}-NH-C(O)-$ или $-O-L^{10}-C(O)-NH-$, где L^{10} независимо представляет собой замещенный или незамещенный алкилен, замещенный или незамещенный гетероалкилен или замещенный или незамещенный гетероалкенилен.

34. Соединение по п. 6, где $-L^{1A}-L^{1B}-$ независимо представляет собой $-O-L^{10}-NH-C(O)-$, где L^{10} независимо представляет собой замещенный или незамещенный C_5-C_8 алкилен.

35. Соединение по п. 6, где $-L^{1A}-L^{1B}-$ независимо представляет собой



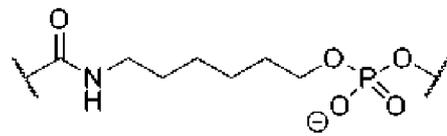
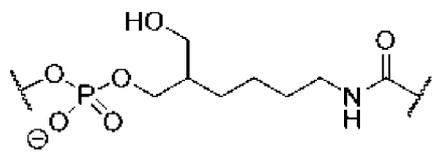
или

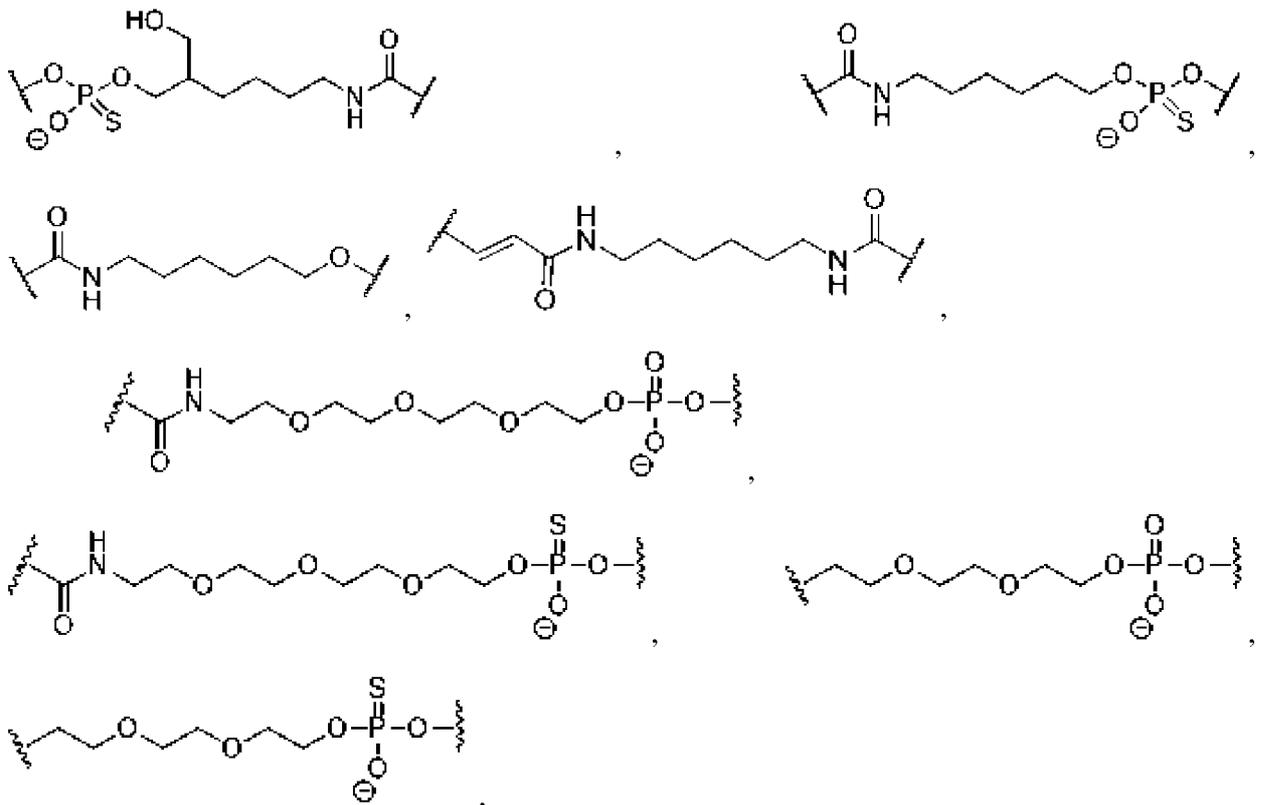


36. Соединение по п. 6, где $-L^{1A}-L^{1B}-$ независимо представляет собой $-OPO_2-O-L^{10}-NH-C(O)-$, $-OP(O)(S)-O-L^{10}-NH-C(O)-$, $-OPO_2-O-L^{10}-C(O)-NH-$ или $-OP(O)(S)-O-L^{10}-C(O)-NH-$, где L^{10} независимо представляет собой замещенный или незамещенный алкилен.

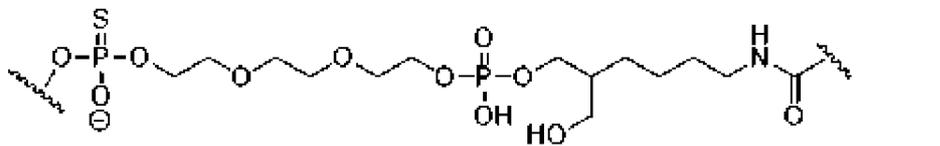
37. Соединение по п. 6, где $-L^{1A}-L^{1B}-$ независимо представляет собой $-OPO_2-O-L^{10}-NH-C(O)-$ или $-OP(O)(S)-O-L^{10}-NH-C(O)-$, где L^{10} независимо представляет собой замещенный или незамещенный C_5-C_8 алкилен.

38. Соединение по п. 6, где $-L^{1A}-L^{1B}-$ независимо представляет собой

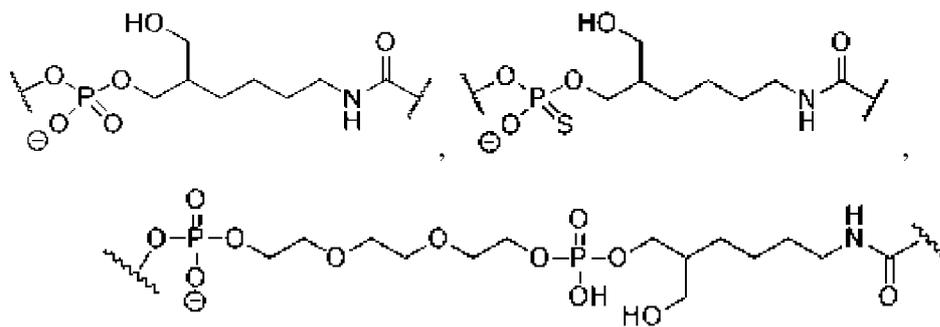




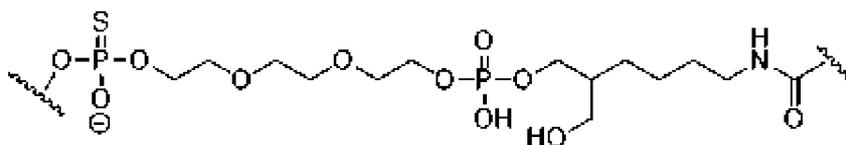
или



39. Соединение по п. 12, где $-L^{1A}-L^{1B}-$ независимо представляет собой



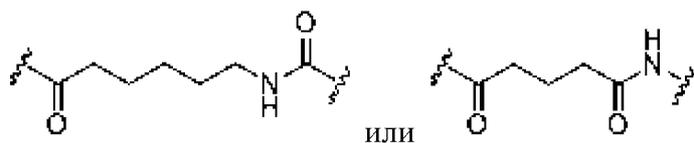
или



и присоединен к 3'-

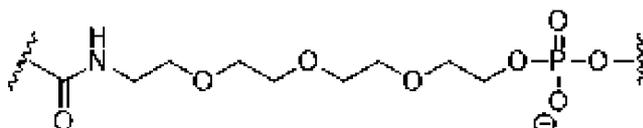
углероду олигонуклеотида.

40. Соединение по п. 12, где $-L^{1A}-L^{1B}-$ независимо представляет собой

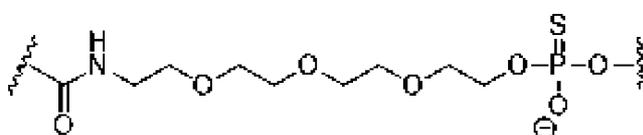


и присоединен к 3'-азоту олигонуклеотида.

41. Соединение по п. 12, где $-L^{1A}-L^{1B}-$ независимо представляет собой



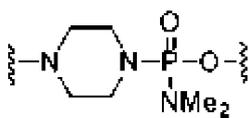
или



и присоединен к 5'-углероду

олигонуклеотида.

42. Соединение по п. 12, где $-L^{1A}-L^{1B}-$ независимо представляет собой



и присоединен к 6'-углероду олигонуклеотида.

43. Соединение по п. 12, где $-L^{1A}-L^{1B}-$ независимо присоединен к азотистому основанию олигонуклеотида.

44. Соединение по п. 6, где:

L^{1C} независимо представляет собой замещенный или незамещенный алкилен или замещенный или незамещенный гетероалкилен;

L^{1D} независимо представляет собой связь, замещенный или незамещенный алкилен, замещенный или незамещенный гетероалкилен, замещенный или незамещенный арилен или замещенный или незамещенный гетероарилен; и

L^{1E} независимо представляет собой связь, замещенный или незамещенный гетероалкилен или $-\text{NHC(O)}-$.

45. Соединение по п. 6, где

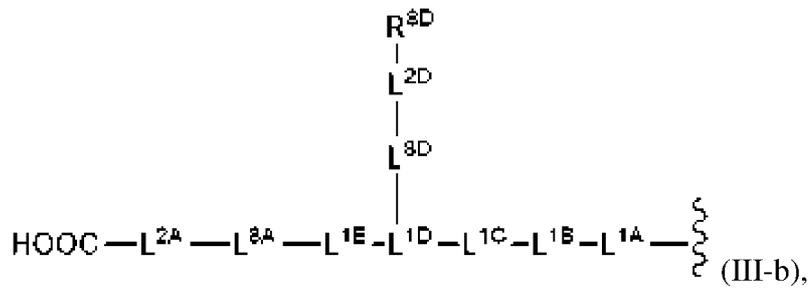
L^{1C} независимо представляет собой замещенный или незамещенный C_1-C_{10} алкилен или замещенный или незамещенный 2-10-членный гетероалкилен;

L^{1D} независимо представляет собой связь, замещенный или незамещенный C_1-C_{10} алкилен или замещенный или незамещенный 2-10-членный гетероалкилен; и

L^{1E} независимо представляет собой связь, замещенный или незамещенный 2-10-членный гетероалкилен или $-\text{NHC(O)}-$.

46. Соединение по п. 6, где:

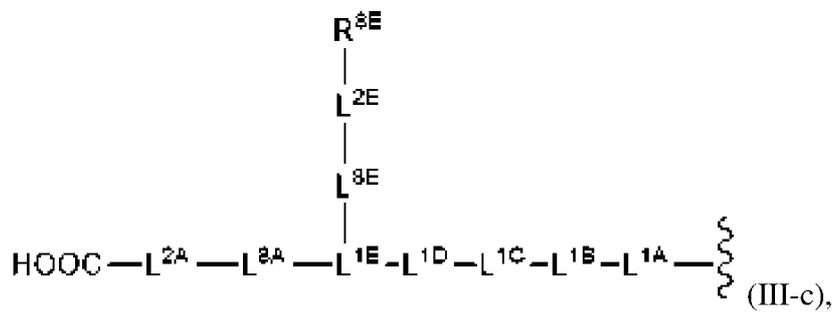
L^{1C} независимо представляет собой замещенный или незамещенный C_1-C_7 алкилен



где L^{8A} независимо представляет собой связь, замещенный или незамещенный алкилен или замещенный или незамещенный гетероалкилен; и

L^{2A} независимо представляет собой связь или незамещенный алкилен.

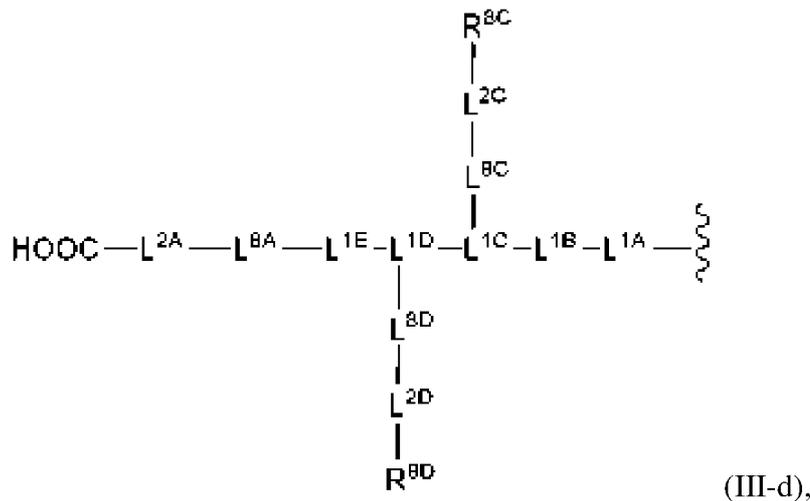
50. Соединение по п. 47, где мотив увеличения периода полувыведения имеет структуру:



где L^{8A} независимо представляет собой связь, замещенный или незамещенный алкилен или замещенный или незамещенный гетероалкилен; и

L^{2A} независимо представляет собой связь или незамещенный алкилен.

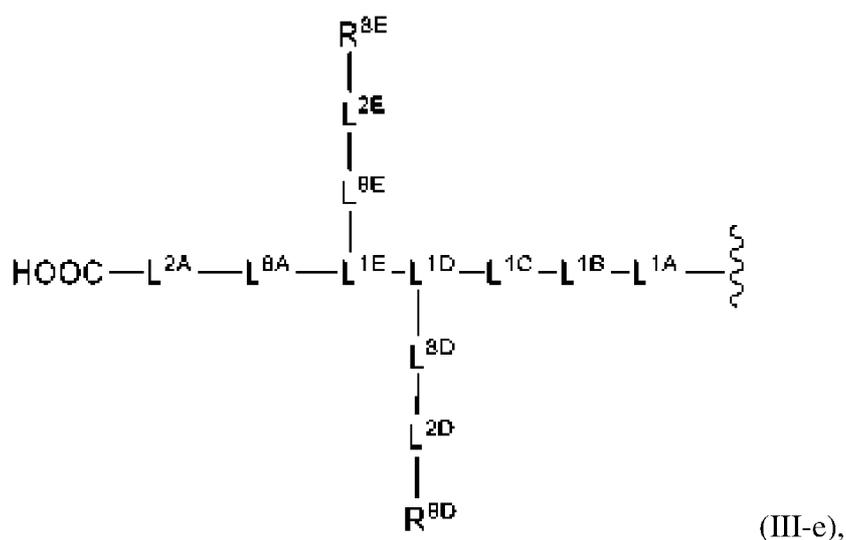
51. Соединение по п. 47, где мотив увеличения периода полувыведения имеет структуру:



где L^{8A} независимо представляет собой связь, замещенный или незамещенный алкилен или замещенный или незамещенный гетероалкилен; и

L^{2A} независимо представляет собой связь или незамещенный алкилен.

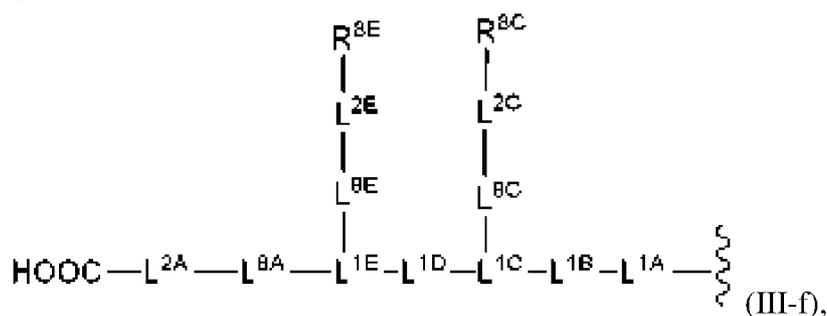
52. Соединение по п. 47, где мотив увеличения периода полувыведения имеет структуру:



где L^{8A} независимо представляет собой связь, замещенный или незамещенный алкилен или замещенный или незамещенный гетероалкилен; и

L^{2A} независимо представляет собой связь или незамещенный алкилен.

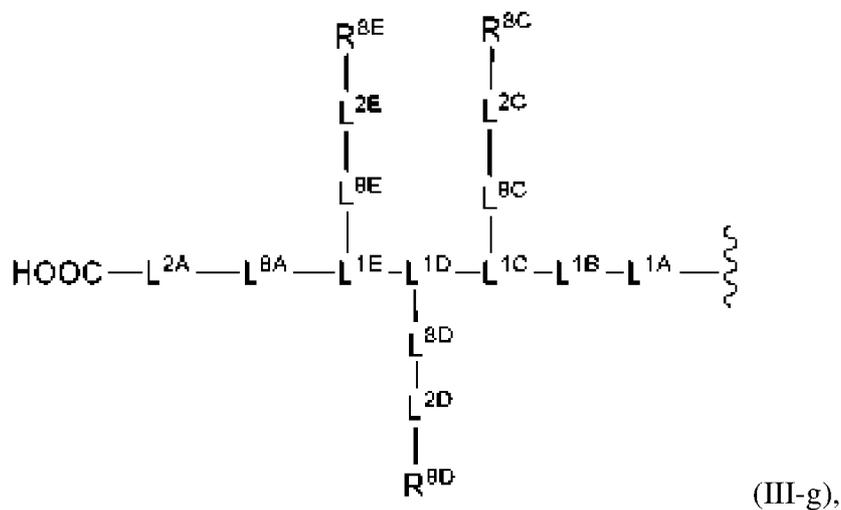
53. Соединение по п. 47, где мотив увеличения периода полувыведения имеет структуру:



где L^{8A} независимо представляет собой связь, замещенный или незамещенный алкилен или замещенный или незамещенный гетероалкилен; и

L^{2A} независимо представляет собой связь или незамещенный алкилен.

54. Соединение по п. 47, где мотив увеличения периода полувыведения имеет структуру:



где L^{8A} независимо представляет собой связь, замещенный или незамещенный алкилен или замещенный или незамещенный гетероалкилен; и

L^{2A} независимо представляет собой связь или незамещенный алкилен.

55. Соединение по п. 47, где:

R^{1C} независимо представляет собой $-NHC(O)-L^{2C}-R^{8C}$;

L^{2C} независимо представляет собой связь или незамещенный C_2-C_{22} алкилен; и

R^{8C} независимо представляет собой водород, незамещенный C_1-C_3 алкил или $-COOH$.

56. Соединение по п. 47, где:

R^{1C} независимо представляет собой $-NHC(O)-L^{2C}-R^{8C}$;

L^{2C} независимо представляет собой связь; и

R^{8C} независимо представляет собой незамещенный C_1-C_3 алкил.

57. Соединение по п. 47, где:

R^{1C} независимо представляет собой $-NHC(O)-L^{2C}-R^{8C}$;

L^{2C} независимо представляет собой незамещенный $C_{10}-C_{22}$ алкилен; и

R^{8C} независимо представляет собой незамещенный C_1-C_3 алкил или $-COOH$.

58. Соединение по п. 47, где:

R^{1D} независимо представляет собой $-NHC(O)-L^{2D}-R^{8D}$;

L^{2D} независимо представляет собой связь или незамещенный C_2-C_{22} алкилен;

R^{8D} независимо представляет собой водород, незамещенный C_1-C_3 алкил или $-COOH$.

59. Соединение по п. 47, где:

R^{1E} независимо представляет собой $-NHC(O)-L^{2E}-R^{8E}$;

L^{2E} независимо представляет собой связь или незамещенный C_2-C_{22} алкилен;

R^{8E} независимо представляет собой водород, незамещенный C_1-C_3 алкил или $-COOH$.

60. Соединение по п. 47, где:

L^{1C} независимо представляет собой R^{1C} -замещенный или незамещенный C_3-C_7 алкилен;

L^{1D} независимо представляет собой связь или незамещенный арилен;

L^{1E} независимо представляет собой R^{1E} -замещенный или незамещенный 5-8-членный гетероалкилен или $-NHC(O)-$.

61. Соединение по п. 47, где

L^{1C} независимо представляет собой R^{1C} -замещенный или незамещенный 5-8-членный гетероалкилен;

L^{1D} независимо представляет собой связь или R^{1D} -замещенный или незамещенный 5-8-членный гетероалкилен;

L^{1E} независимо представляет собой R^{1E} -замещенный или незамещенный 5-8-членный гетероалкилен или $-NHC(O)-$;

каждый R^{1C} , R^{1D} или R^{1E} независимо представляет собой оксо или $-COOH$.

62. Соединение по п. 47, где:

L^{1C} независимо представляет собой R^{1C} -замещенный C_2-C_5 алкил;

L^{1D} независимо представляет собой незамещенный фенилен или незамещенный бифенилен; и

L^{1E} независимо представляет собой R^{1E} -замещенный или незамещенный 5-8-членный гетероалкилен или $-NHC(O)-$; и

R^{1C} независимо представляет собой $-NHC(O)-L^{2C}-R^{8C}$;

L^{2C} независимо представляет собой связь или незамещенный $C_{10}-C_{22}$ алкилен;

R^{8C} независимо представляет собой незамещенный C_1-C_3 алкил или $-COOH$; и

R^{1E} представляет собой оксо.

63. Соединение по п. 47, где:

L^{1C} независимо представляет собой R^{1C} -замещенный или незамещенный этилен или n -пентилен;

L^{1D} независимо представляет собой связь;

L^{1E} независимо представляет собой $-NHC(O)-$;

R^{1C} независимо представляет собой $-NHC(O)-L^{2C}-R^{8C}$;

L^{2C} независимо представляет собой связь или незамещенный $C_{10}-C_{22}$ алкилен; и

R^{8C} независимо представляет собой незамещенный C_1-C_3 алкил или $-COOH$.

64. Соединение по п. 47, где:

L^{1C} независимо представляет собой R^{1C} -замещенный или незамещенный n -пентилен;

L^{1D} независимо представляет собой оксозамещенный или незамещенный 5-8-членный гетероалкилен;

L^{1E} независимо представляет собой $-NHC(O)-$; и

R^{1C} независимо представляет собой $-NHC(O)-L^{2C}-R^{8C}$;

L^{2C} независимо представляет собой связь или незамещенный $C_{10}-C_{22}$ алкилен; и

R^{8C} независимо представляет собой незамещенный C_1-C_3 алкил или $-COOH$.

65. Соединение по п. 47, где:

L^{1C} независимо представляет собой R^{1C} -замещенный метилен;

L^{1D} независимо представляет собой связь; и

L^{1E} независимо представляет собой $-NHC(O)-$; и

R^{1C} независимо представляет собой $-L^{8C}-L^{2C}-R^{8C}$;

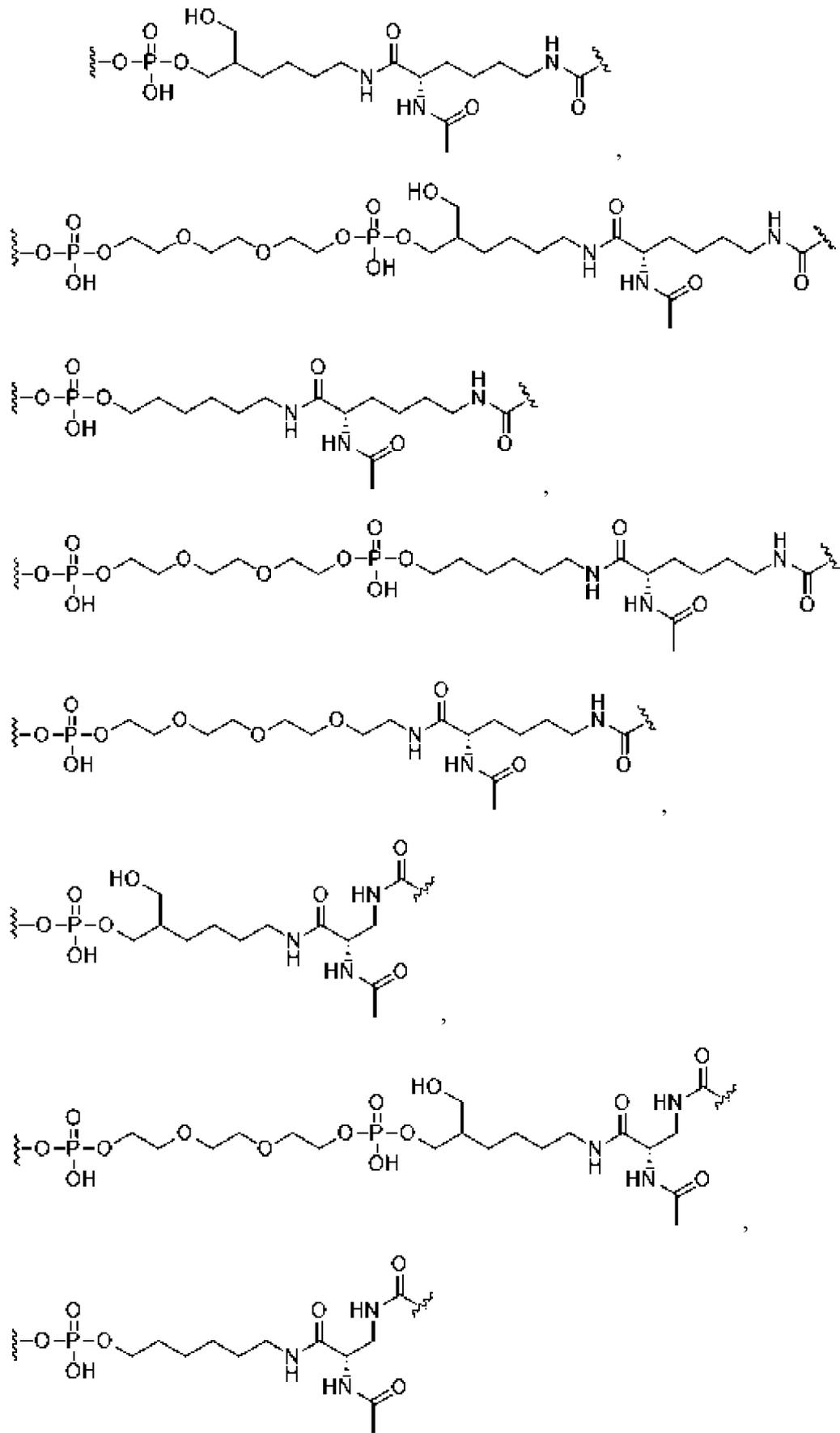
L^{8C} независимо представляет собой незамещенный C_1-C_6 алкилен или оксозамещенный 2-12-членный гетероалкилен;

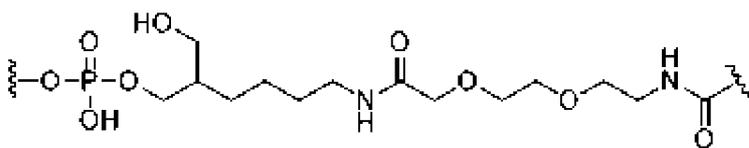
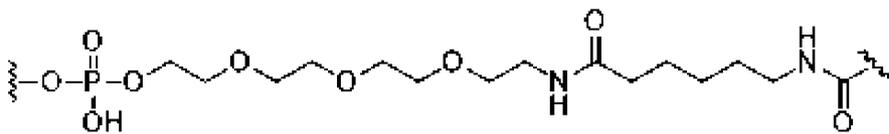
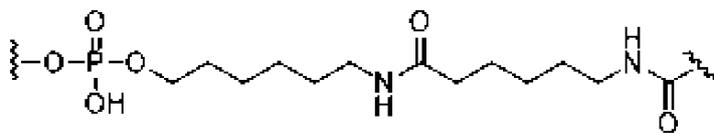
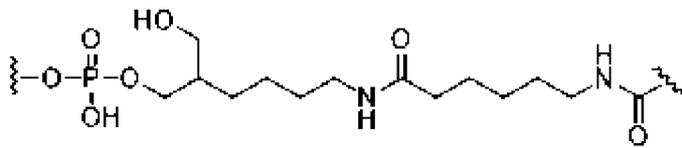
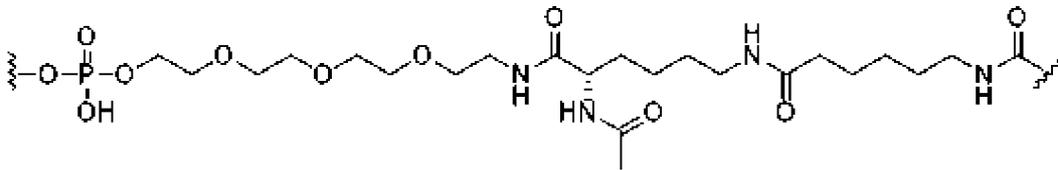
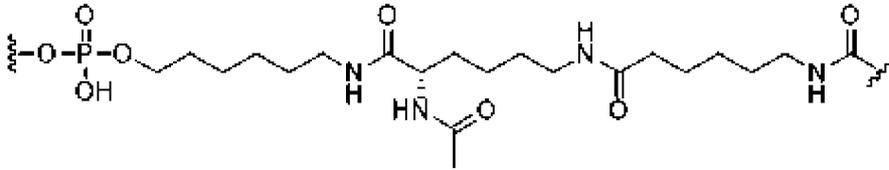
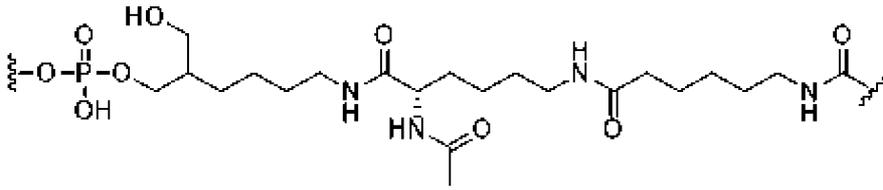
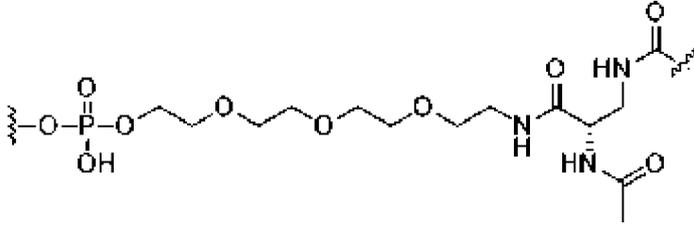
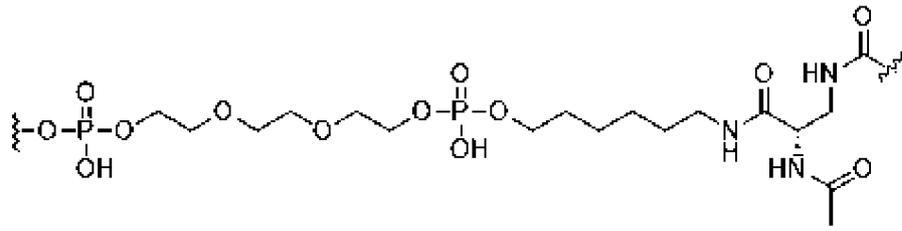
L^{2C} независимо представляет собой связь; и

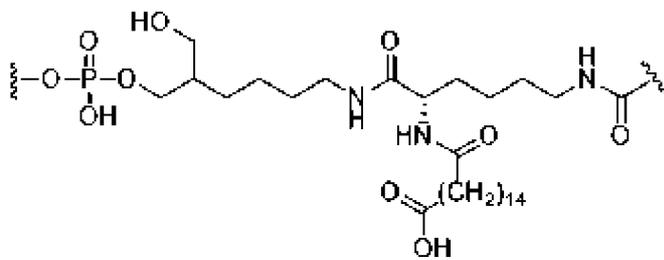
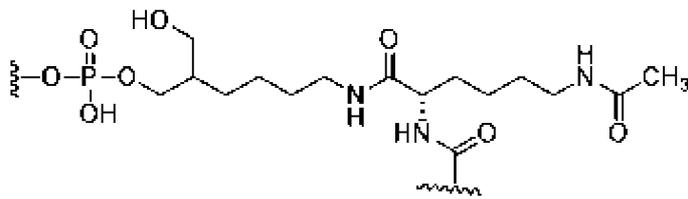
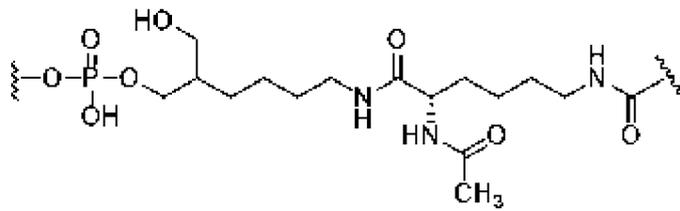
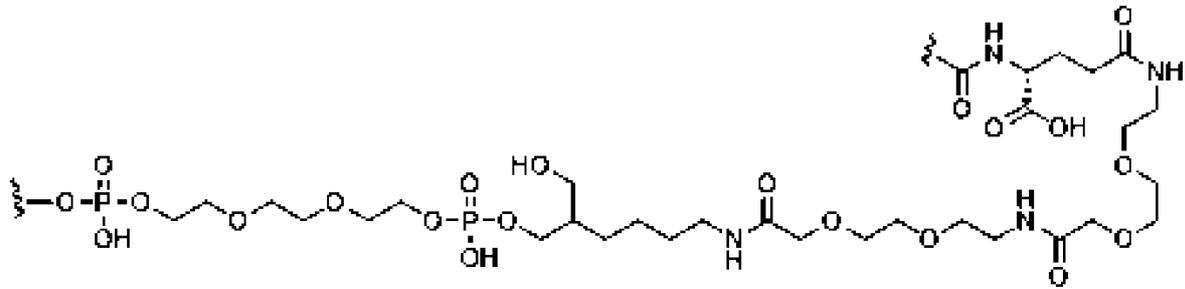
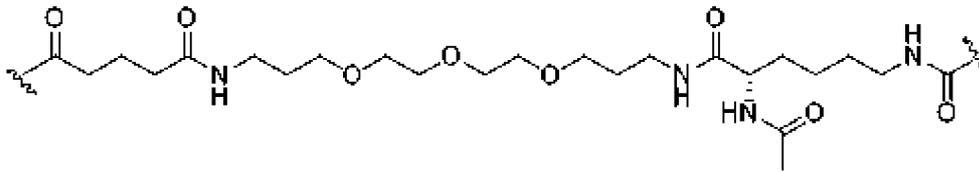
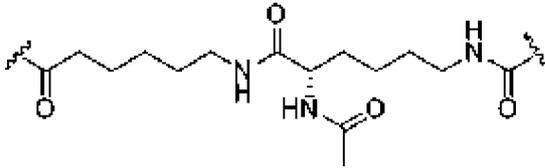
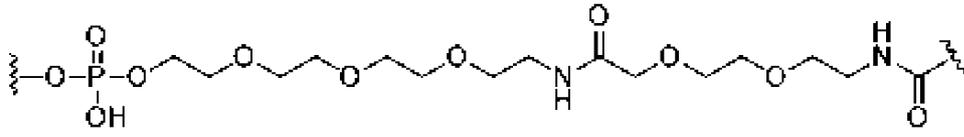
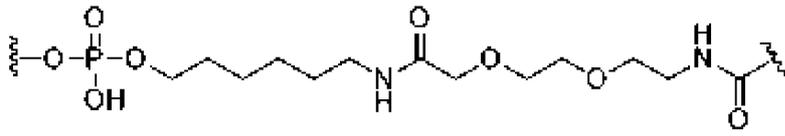
R^{8C} независимо представляет собой незамещенный C_1-C_6 алкил или оксозамещенный 2-12-членный гетероалкил.

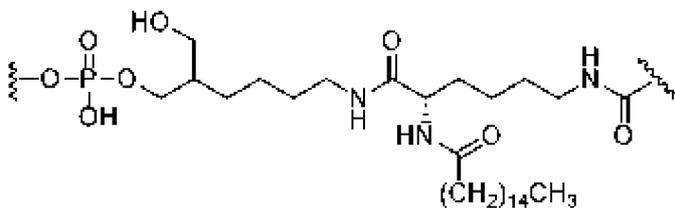
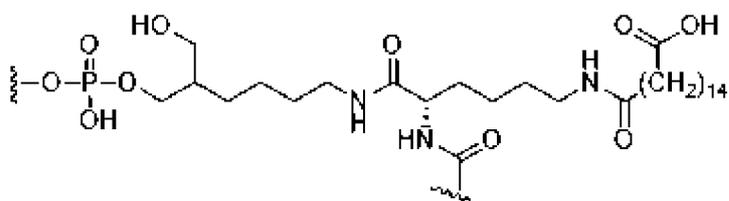
66. Соединение по п. 65, где R^{8C} независимо представляет собой незамещенный C_1-C_6 алкил или оксо- и C_1-C_{15} алкилзамещенный 2-12-членный гетероалкил.

67. Соединение по п. 5, где L^1 представляет собой:

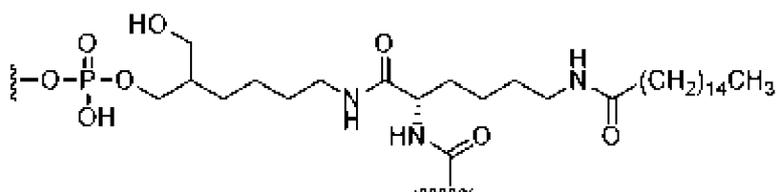








или



68. Соединение по любому из пп. 48-57, где каждый L^2 , L^{2A} , L^{2C} , L^{2D} или L^{2E} независимо представляет собой незамещенный C_2 - C_{22} алкилен.

69. Соединение по п. 68, где каждый L^2 , L^{2A} , L^{2C} , L^{2D} или L^{2E} независимо представляет собой незамещенный C_5 - C_{22} алкилен.

70. Соединение по п. 68, где каждый L^2 , L^{2A} , L^{2C} , L^{2D} или L^{2E} независимо представляет собой незамещенный C_{10} - C_{22} алкилен.

71. Соединение по п. 68, где каждый L^2 , L^{2A} , L^{2C} , L^{2D} или L^{2E} представляет собой незамещенный C_{12} - C_{22} алкилен.

72. Соединение по п. 68, где каждый L^2 , L^{2A} , L^{2C} , L^{2D} или L^{2E} представляет собой незамещенный C_{12} - C_{18} алкилен.

73. Соединение по п. 68, где каждый L^2 , L^{2A} , L^{2C} , L^{2D} или L^{2E} представляет собой незамещенный C_{12} - C_{16} алкилен.

74. Соединение по п. 68, где каждый L^2 , L^{2A} , L^{2C} , L^{2D} или L^{2E} представляет собой незамещенный C_{14} - C_{15} алкилен.

75. Соединение по п. 68, где каждый L^2 , L^{2A} , L^{2C} , L^{2D} или L^{2E} представляет собой незамещенный неразветвленный C_{10} - C_{22} алкилен.

76. Соединение по п. 68, где каждый L^2 , L^{2A} , L^{2C} , L^{2D} или L^{2E} представляет собой незамещенный неразветвленный C_{12} - C_{22} алкилен.

77. Соединение по п. 68, где каждый L^2 , L^{2A} , L^{2C} , L^{2D} или L^{2E} представляет собой незамещенный неразветвленный C_{12} - C_{18} алкилен.

78. Соединение по п. 68, где каждый L^2 , L^{2A} , L^{2C} , L^{2D} или L^{2E} представляет собой незамещенный неразветвленный C_{12} - C_{16} алкилен.

79. Соединение по п. 68, где каждый L^2 , L^{2A} , L^{2C} , L^{2D} или L^{2E} представляет собой незамещенный неразветвленный C_{14} - C_{15} алкилен.

80. Соединение по п. 68, где каждый L^2 , L^{2A} , L^{2C} , L^{2D} или L^{2E} представляет собой незамещенный неразветвленный насыщенный C_{10} - C_{22} алкилен.

81. Соединение по п. 68, где каждый L^2 , L^{2A} , L^{2C} , L^{2D} или L^{2E} представляет собой незамещенный неразветвленный насыщенный C_{12} - C_{22} алкилен.

82. Соединение по п. 68, где каждый L^2 , L^{2A} , L^{2C} , L^{2D} или L^{2E} представляет собой незамещенный неразветвленный насыщенный C_{12} - C_{18} алкилен.

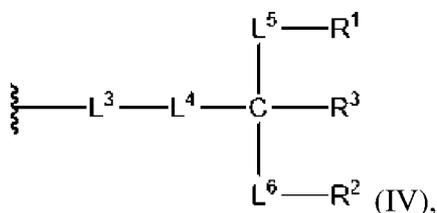
83. Соединение по п. 68, где каждый L^2 , L^{2A} , L^{2C} , L^{2D} или L^{2E} представляет собой незамещенный неразветвленный насыщенный C_{12} - C_{16} алкилен.

84. Соединение по п. 68, где каждый L^2 , L^{2A} , L^{2C} , L^{2D} или L^{2E} представляет собой незамещенный неразветвленный насыщенный C_{14} - C_{15} алкилен.

85. Соединение по п. 5, содержащее от одного до пяти необязательно различных мотивов увеличения периода полувыведения.

86. Соединение по п. 5, содержащее только один мотив увеличения периода полувыведения.

87. Соединение по п. 3, где мотив захвата независимо имеет структуру:



где:

L^3 и L^4 независимо представляют собой связь, $-N(R^{23})-$, $-O-$, $-S-$, $-C(O)-$, $-N(R^{23})C(O)-$, $-C(O)N(R^{24})-$, $-N(R^{23})C(O)N(R^{24})-$, $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, $-N(R^{23})C(O)O-$, $-OC(O)N(R^{24})-$, $-OPO_2-O-$, $-O-P(O)(S)-O-$, $-O-P(O)(R^{25})-O-$, $-O-P(S)(R^{25})-O-$, $-O-P(O)(NR^{23}R^{24})-N-$, $-O-P(S)(NR^{23}R^{24})-N-$, $-O-P(O)(NR^{23}R^{24})-O-$, $-O-P(S)(NR^{23}R^{24})-O-$, $-P(O)(NR^{23}R^{24})-N-$, $-P(S)(NR^{23}R^{24})-N-$, $-P(O)(NR^{23}R^{24})-O-$, $-P(S)(NR^{23}R^{24})-O-$, $-S-S-$, замещенный или незамещенный алкилен, замещенный или незамещенный гетероалкилен, замещенный или незамещенный циклоалкилен, замещенный или незамещенный гетероциклоалкилен, замещенный или незамещенный арилен или замещенный или незамещенный гетероарилен;

L^5 представляет собой $-L^{5A}-L^{5B}-L^{5C}-L^{5D}-L^{5E}-$;

L^6 представляет собой $-L^{6A}-L^{6B}-L^{6C}-L^{6D}-L^{6E}-$;

R^1 и R^2 независимо представляют собой незамещенный C_1 - C_{25} алкил, где по меньшей мере один из R^1 и R^2 представляет собой незамещенный C_9 - C_{19} алкил;

R^3 представляет собой водород, $-NH_2$, $-OH$, $-SH$, $-C(O)H$, $-C(O)NH_2$, $-NHC(O)H$, $-NHC(O)OH$, $-NHC(O)NH_2$, $-C(O)OH$, $-OC(O)H$, $-N_3$, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил;

L^{5A} , L^{5B} , L^{5C} , L^{5D} , L^{5E} , L^{6A} , L^{6B} , L^{6C} , L^{6D} и L^{6E} независимо представляют собой связь, $-NH-$, $-O-$, $-S-$, $-C(O)-$, $-NHC(O)-$, $-NHC(O)NH-$, $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, $-C(O)NH-$, замещенный или незамещенный алкилен, замещенный или незамещенный гетероалкилен, замещенный

или незамещенный циклоалкилен, замещенный или незамещенный гетероциклоалкилен, замещенный или незамещенный арилен или замещенный или незамещенный гетероарилен; и

каждый R^{23} , R^{24} и R^{25} независимо представляет собой водород или незамещенный C_1-C_{10} алкил.

88. Соединение по п. 4, где t равно 1.

89. Соединение по п. 4, где t равно 2.

90. Соединение по п. 4, где t равно 3.

91. Соединение по п. 4, где каждый из R^{23} , R^{24} и R^{25} независимо представляет собой водород или незамещенный C_1-C_3 алкил.

92. Соединение по п. 87, где один L^3 присоединен к 3'-углероду олигонуклеотида.

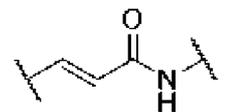
93. Соединение по п. 87, где один L^3 присоединен к 3'-азоту олигонуклеотида.

94. Соединение по п. 87, где один L^3 присоединен к 5'-углероду олигонуклеотида.

95. Соединение по п. 87, где один L^3 присоединен к 6'-углероду олигонуклеотида.

96. Соединение по п. 87, где один L^3 присоединен к азотистому основанию олигонуклеотида.

97. Соединение по п. 87, где L^3 и L^4 независимо представляют собой связь, -NH-, -O-, -C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -OPO₂-O-, -O-P(O)(S)-O-, -O-P(O)(CH₃)-O-, -O-P(S)(CH₃)-O-, -O-P(O)(N(CH₃)₂)-N-, -O-P(O)(N(CH₃)₂)-O-, -O-P(S)(N(CH₃)₂)-N-, -O-P(S)(N(CH₃)₂)-O-, -P(O)(N(CH₃)₂)-N-, -P(O)(N(CH₃)₂)-O-, -P(S)(N(CH₃)₂)-N-, -P(S)(N(CH₃)₂)-O-, замещенный или незамещенный алкилен или замещенный или незамещенный гетероалкилен.



98. Соединение по п. 87, где L^3 независимо представляет собой

99. Соединение по п. 87, где L^3 независимо представляет собой -OPO₂-O- или -OP(O)(S)-O-.

100. Соединение по п. 87, где L^3 независимо представляет собой -O-.

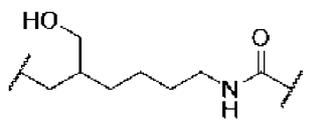
101. Соединение по п. 87, где L^3 независимо представляет собой -C(O)-.

102. Соединение по п. 87, где L^3 независимо представляет собой -O-P(O)(N(CH₃)₂)-N-.

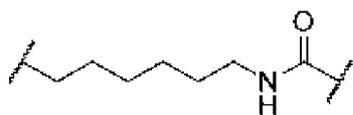
103. Соединение по п. 87, где L^4 независимо представляет собой замещенный или незамещенный алкилен или замещенный или незамещенный гетероалкилен.

104. Соединение по п. 87, где L^4 независимо представляет собой -L⁷-NH-C(O)- или -L⁷-C(O)-NH-, где L⁷ представляет собой замещенный или незамещенный алкилен.

105. Соединение по п. 87, где L^4 независимо представляет собой



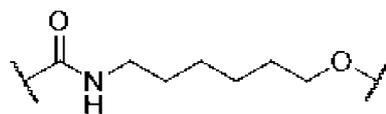
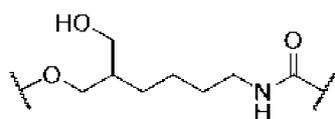
106. Соединение по п. 87, где L^4 независимо представляет собой



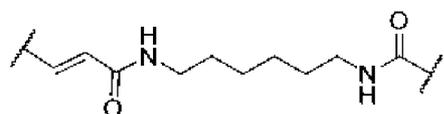
107. Соединение по п. 87, где $-L^3-L^4-$ независимо представляет собой $-O-L^7-NH-C(O)-$ или $-O-L^7-C(O)-NH-$, где L^7 независимо представляет собой замещенный или незамещенный алкилен, замещенный или незамещенный гетероалкилен или замещенный или незамещенный гетероалкенилен.

108. Соединение по п. 107, где $-L^3-L^4-$ независимо представляет собой $-O-L^7-NH-C(O)-$, где L^7 независимо представляет собой замещенный или незамещенный C_5-C_8 алкилен.

109. Соединение по п. 108, где $-L^3-L^4-$ независимо представляет собой



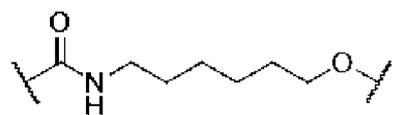
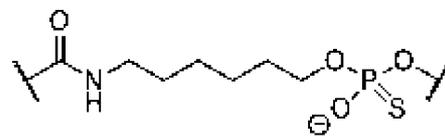
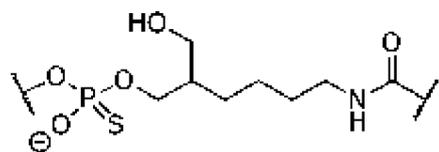
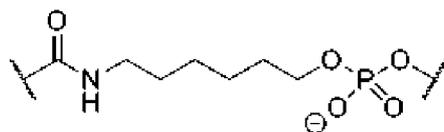
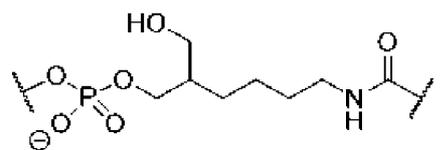
или



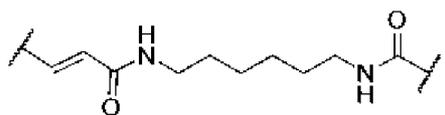
110. Соединение по п. 87, где $-L^3-L^4-$ независимо представляет собой $-OPO_2-O-L^7-NH-C(O)-$, $-OP(O)(S)-O-L^7-NH-C(O)-$, $-OPO_2-O-L^7-C(O)-NH-$ или $-OP(O)(S)-O-L^7-C(O)-NH-$, где L^7 независимо представляет собой замещенный или незамещенный алкилен.

111. Соединение по п. 110, где $-L^3-L^4-$ независимо представляет собой $-OPO_2-O-L^7-NH-C(O)-$ или $-OP(O)(S)-O-L^7-NH-C(O)-$, где L^7 независимо представляет собой замещенный или незамещенный C_5-C_8 алкилен.

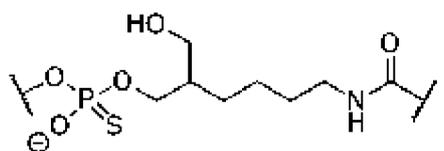
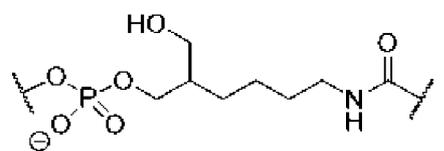
112. Соединение по п. 111, где $-L^3-L^4-$ независимо представляет собой



или



113. Соединение по п. 112, где $-L^3-L^4-$ независимо представляет собой



незамещенный гетероалкилен.

120. Соединение по п. 119, где L^6 независимо представляет собой $-NHC(O)-$.

121. Соединение по п. 119, где

L^{6A} независимо представляет собой связь или незамещенный алкилен;

L^{6B} независимо представляет собой связь, $-NHC(O)-$ или незамещенный арилен;

L^{6C} независимо представляет собой связь, незамещенный алкилен или незамещенный арилен;

L^{6D} независимо представляет собой связь или незамещенный алкилен; и

L^{6E} независимо представляет собой связь или $-NHC(O)-$.

122. Соединение по п. 119, где

L^{6A} независимо представляет собой связь или незамещенный C_1-C_8 алкилен;

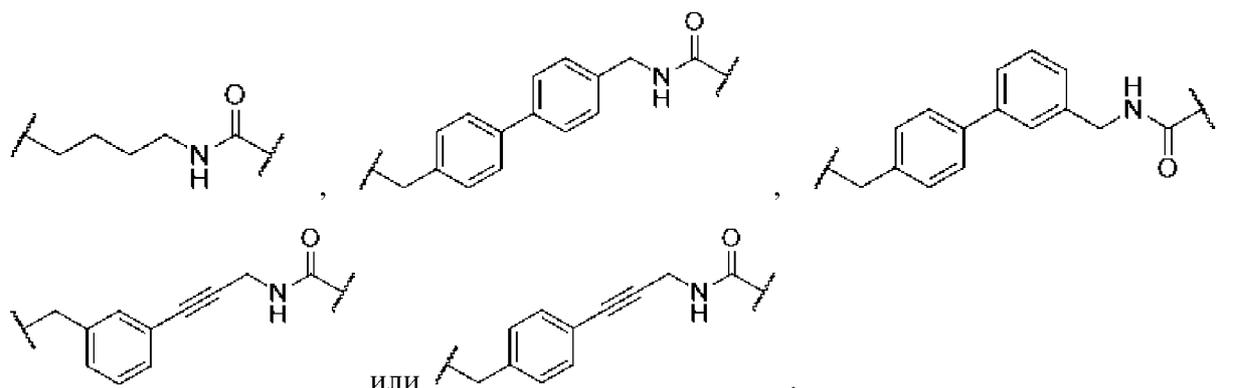
L^{6B} независимо представляет собой связь, $-NHC(O)-$ или незамещенный фенилен;

L^{6C} независимо представляет собой связь, незамещенный C_2-C_8 алкинилен или незамещенный фенилен;

L^{6D} независимо представляет собой связь или незамещенный C_1-C_8 алкилен; и

L^{6E} независимо представляет собой связь или $-NHC(O)-$.

123. Соединение по п. 87, где L^6 независимо представляет собой связь,



124. Соединение по п. 87, где L^5 независимо представляет собой $-NHC(O)-$, $-C(O)NH-$, замещенный или незамещенный алкилен или замещенный или незамещенный гетероалкилен.

125. Соединение по п. 87, где L^5 независимо представляет собой $-NHC(O)-$.

126. Соединение по п. 87, где

L^{5A} независимо представляет собой связь или незамещенный алкилен;

L^{5B} независимо представляет собой связь, $-NHC(O)-$ или незамещенный арилен;

L^{5C} независимо представляет собой связь, незамещенный алкилен или незамещенный арилен;

L^{5D} независимо представляет собой связь или незамещенный алкилен; и

L^{5E} независимо представляет собой связь или $-NHC(O)-$.

127. Соединение по п. 87, где

L^{5A} независимо представляет собой связь или незамещенный C_1-C_8 алкилен;

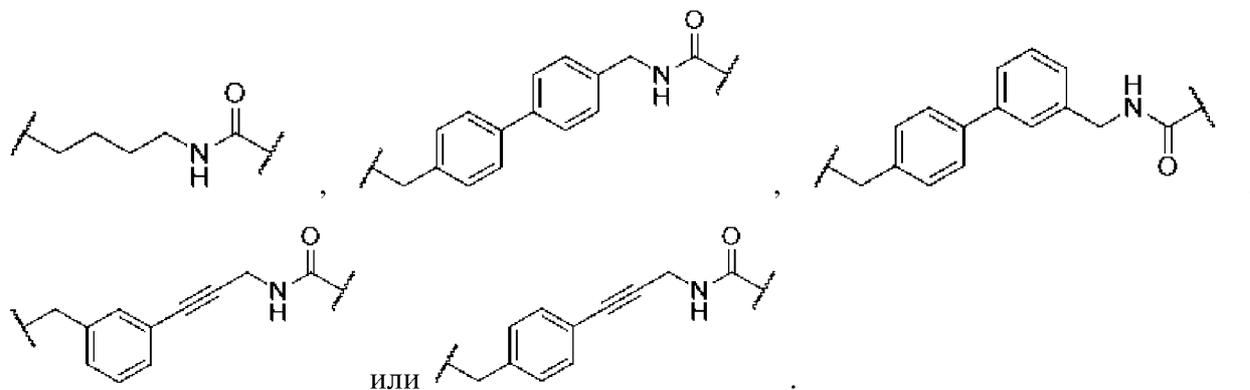
L^{5B} независимо представляет собой связь, $-NHC(O)-$ или незамещенный фенилен;

L^{5C} независимо представляет собой связь, незамещенный C_2-C_8 алкинилен или незамещенный фенилен;

L^{5D} независимо представляет собой связь или незамещенный C_1-C_8 алкилен; и

L^{5E} независимо представляет собой связь или $-NHC(O)-$.

128. Соединение по п. 87, где L^5 независимо представляет собой связь,



129. Соединение по п. 87, где R^1 представляет собой незамещенный C_1-C_{17} алкил.

130. Соединение по п. 87, где R^1 представляет собой незамещенный $C_{11}-C_{17}$ алкил.

131. Соединение по п. 87, где R^1 представляет собой незамещенный $C_{13}-C_{17}$ алкил.

132. Соединение по п. 87, где R^1 представляет собой незамещенный $C_{14}-C_{15}$ алкил.

133. Соединение по п. 87, где R^1 представляет собой незамещенный неразветвленный C_1-C_{17} алкил.

134. Соединение по п. 87, где R^1 представляет собой незамещенный неразветвленный $C_{11}-C_{17}$ алкил.

135. Соединение по п. 87, где R^1 представляет собой незамещенный неразветвленный $C_{13}-C_{17}$ алкил.

136. Соединение по п. 87, где R^1 представляет собой незамещенный неразветвленный $C_{14}-C_{15}$ алкил.

137. Соединение по п. 87, где R^1 представляет собой незамещенный неразветвленный насыщенный C_1-C_{17} алкил.

138. Соединение по п. 87, где R^1 представляет собой незамещенный неразветвленный насыщенный $C_{11}-C_{17}$ алкил.

139. Соединение по п. 87, где R^1 представляет собой незамещенный неразветвленный насыщенный $C_{13}-C_{17}$ алкил.

140. Соединение по п. 87, где R^1 представляет собой незамещенный неразветвленный насыщенный $C_{14}-C_{15}$ алкил.

141. Соединение по п. 87, где R^2 представляет собой незамещенный C_1-C_{17} алкил.

142. Соединение по п. 87, где R^2 представляет собой незамещенный $C_{11}-C_{17}$ алкил.

143. Соединение по п. 87, где R^2 представляет собой незамещенный $C_{13}-C_{17}$ алкил.

144. Соединение по п. 87, где R^2 представляет собой незамещенный $C_{14}-C_{15}$ алкил.

145. Соединение по п. 87, где R^2 представляет собой незамещенный неразветвленный C_1-C_{17} алкил.

146. Соединение по п. 87, где R^2 представляет собой незамещенный неразветвленный C_{11} - C_{17} алкил.

147. Соединение по п. 87, где R^2 представляет собой незамещенный неразветвленный C_{13} - C_{17} алкил.

148. Соединение по п. 87, где R^2 представляет собой незамещенный неразветвленный C_{14} - C_{15} алкил.

149. Соединение по п. 87, где R^2 представляет собой незамещенный неразветвленный насыщенный C_1 - C_{17} алкил.

150. Соединение по п. 87, где R^2 представляет собой незамещенный неразветвленный насыщенный C_{11} - C_{17} алкил.

151. Соединение по п. 87, где R^2 представляет собой незамещенный неразветвленный насыщенный C_{13} - C_{17} алкил.

152. Соединение по п. 87, где R^2 представляет собой незамещенный неразветвленный насыщенный C_{14} - C_{15} алкил.

153. Соединение по п. 12, где олигонуклеотид представляет собой одноцепочечный олигонуклеотид или двухцепочечный олигонуклеотид.

154. Соединение по п. 153, где двухцепочечный олигонуклеотид представляет собой малую интерферирующую РНК, короткую шпилечную РНК или миметик микроРНК.

155. Соединение по п. 153, где одноцепочечный олигонуклеотид представляет собой одноцепочечную малую интерферирующую РНК, РНКазы Н-зависимый олигонуклеотид, анти-микроРНК олигонуклеотид, стерически блокирующий олигонуклеотид, олигонуклеотид, обеспечивающий пропуск экзона, гидовую РНК CRISPR или аптамер.

156. Соединение по п. 1, где нуклеиновая кислота содержит один или более модифицированных нуклеотидов.

157. Соединение по п. 1, где нуклеиновая кислота содержит один или более модифицированных сахарных фрагментов.

158. Соединение по п. 157, где модифицированный сахарный фрагмент содержит 2'-модификацию или незамкнутую модификацию сахара.

159. Соединение по п. 158, где 2'-модификация выбрана из 2'-фтор-модификации, 2'-О-метильной модификации, 2'-О-метоксиэтила и бициклической модификации сахара.

160. Соединение по п. 159, где бициклическая модификация сахара выбрана из связи 4'- $CH(CH_3)-O-2'$, связи 4'- $(CH_2)_2-O-2'$, связи 4'- $CH(CH_2-OMe)-O-2'$, связи 4'- $CH_2-N(CH_3)-O-2'$ и связи 4'- $CH_2-N(H)-O-2'$.

161. Соединение по п. 157, где модифицированный сахарный фрагмент представляет собой морфолиновый фрагмент.

162. Соединение по п. 1, где нуклеиновая кислота содержит одну или более модифицированных межнуклеотидных связей.

163. Соединение по п. 162, где модифицированная межнуклеотидная связь выбрана

из тиофосфатной связи и диамидофосфитной связи.

164. Соединение по п. 156, где нуклеиновая кислота представляет собой малую интерферирующую РНК (миРНК) или одноцепочечную малую интерферирующую РНК (оцРНКи), и 5'-углерод на 5'-конце антисмысловой цепи содержит гидроксильную группу, фосфатную группу или модифицированную фосфатную группу.

165. Соединение нуклеиновой кислоты по п. 164, где модифицированная фосфатная группа представляет собой 5'-(Е)-винилфосфонат.

166. Соединение по п. 154, где олигонуклеотид представляет собой двухцепочечный олигонуклеотид, содержащий антисмысловую цепь, гибридизованную со смысловой цепью, и каждая из антисмысловой цепи и смысловой цепи независимо имеет длину от 15 до 30 нуклеотидов.

167. Соединение по п. 166, где каждая из антисмысловой цепи и смысловой цепи имеет длину от 17 до 25 нуклеотидов.

168. Соединение по п. 166, где каждая из антисмысловой цепи и смысловой цепи имеет длину от 19 до 23 нуклеотидов.

169. Соединение по п. 154, где олигонуклеотид является одноцепочечным и имеет длину от 8 до 30 нуклеотидов.

170. Соединение по п. 169, где олигонуклеотид имеет длину от 12 до 25 нуклеотидов.

171. Соединение по п. 169, где олигонуклеотид имеет длину от 15 до 25 нуклеотидов.

172. Соединение по п. 169, где олигонуклеотид имеет длину от 17 до 23 нуклеотидов.

173. Соединение по п. 1, где соединение способно связывать сывороточный белок.

174. Соединение по п. 1, где соединение способно связывать сывороточный альбумин.

175. Соединение по п. 1, где соединение обладает повышенным связыванием сывороточного альбумина по сравнению с идентичным соединением, не содержащим указанных одного или более необязательно различных мотивов увеличения периода полувыведения.

176. Соединение по п. 1, где соединение обладает увеличенным периодом полувыведения из сыворотки по сравнению с идентичным соединением, не содержащим указанных одного или более необязательно различных мотивов увеличения периода полувыведения.

177. Соединение по п. 1, где соединение дополнительно содержит лиганд.

178. Соединение по п. 177, где лиганд включает пептид, антитело, углевод или дополнительную нуклеиновую кислоту.

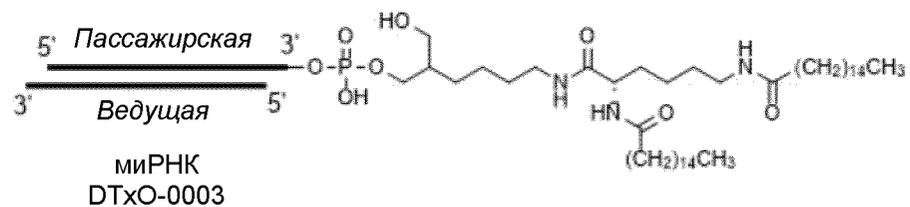
179. Соединение по п. 3, где мотив захвата включает пептид, антитело, углевод или дополнительную нуклеиновую кислоту.

180. Способ, включающий приведение клетки в контакт с соединением по п. 1.

181. Способ по п. 180, где приведение в контакт происходит *in vitro*.
182. Способ по п. 180, где приведение в контакт происходит *ex vivo*.
183. Способ по п. 180, где приведение в контакт происходит *in vivo*.
184. Способ, включающий введение субъекту соединения по п. 1.
185. Способ по п. 184, где субъект имеет заболевание или расстройство глаз, печени, почек, сердца, жировой ткани, легких, мышц или селезенки.
186. Соединение по п. 1 для применения в терапии.
187. Соединение по п. 1 для применения для получения лекарственного средства.
188. Способ введения нуклеиновой кислоты в клетку в организме субъекта, включающий введение указанному субъекту соединения по п. 1.
189. Клетка, содержащая соединение по п. 1.
190. Фармацевтическая композиция, содержащая фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество и соединение по п. 1.

По доверенности

DT-000137



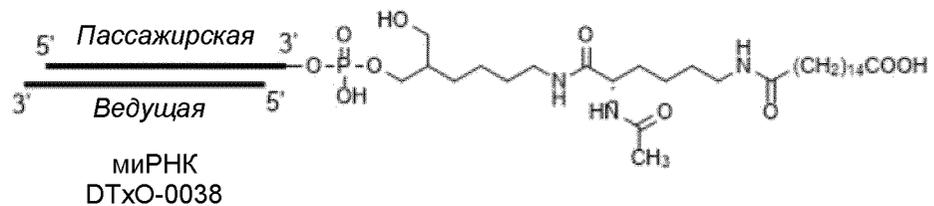
ФИГ. 1А

DT-000146



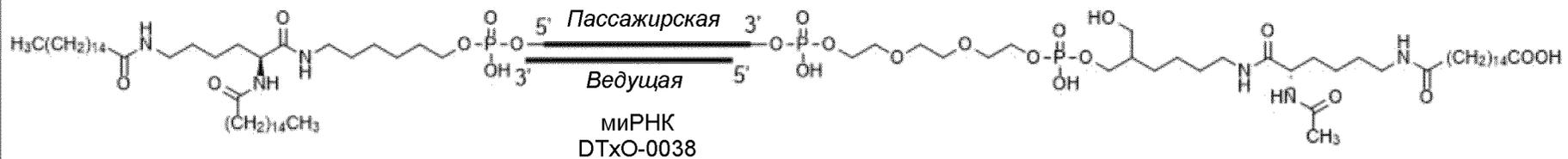
ФИГ. 1В

DT-000347



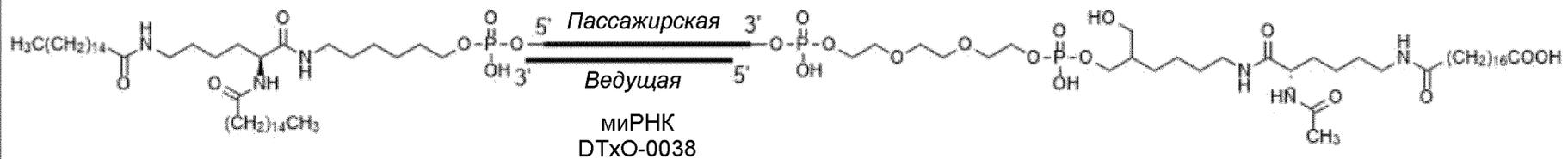
ФИГ. 1С

DT-000272



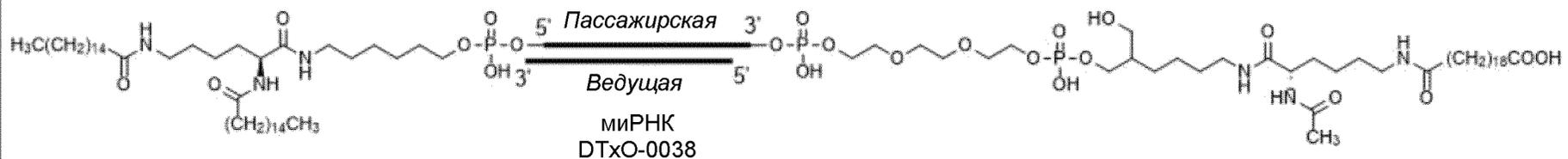
ФИГ. 1G

DT-000273



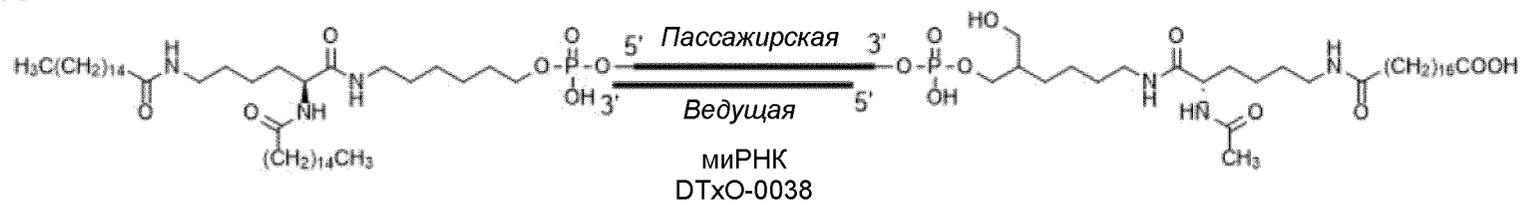
ФИГ. 1H

DT-000274



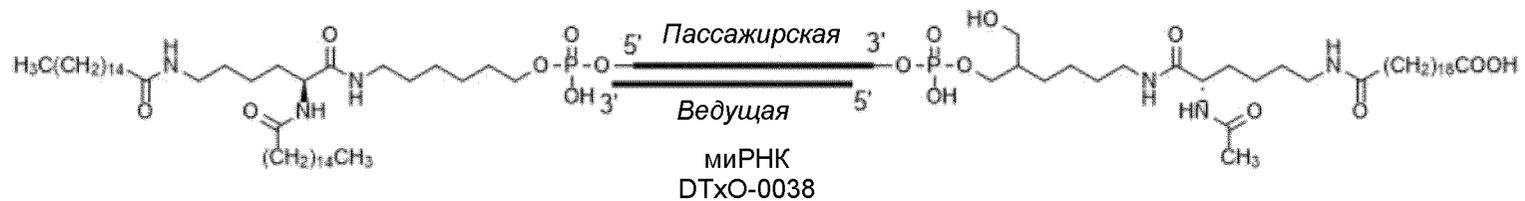
ФИГ. 1I

DT-000275



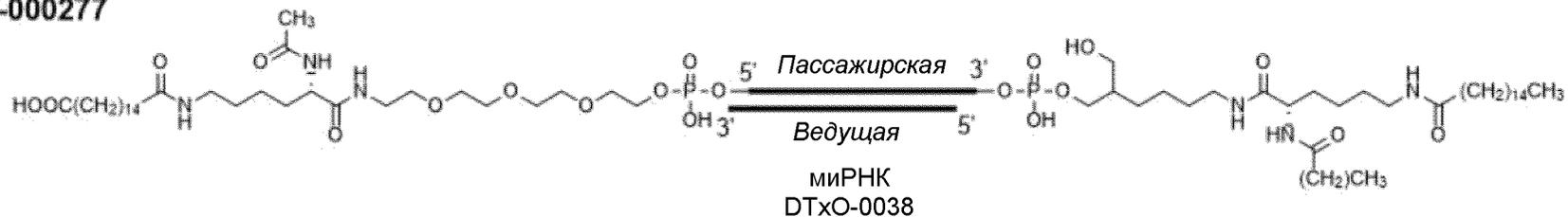
ФИГ. 1J

DT-000276



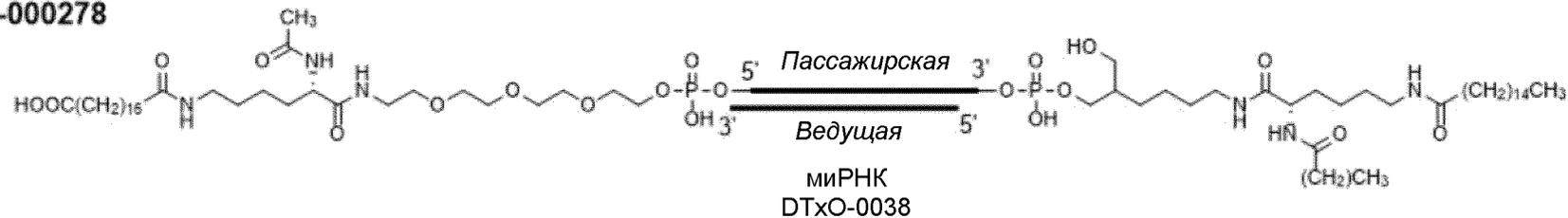
ФИГ. 1K

DT-000277



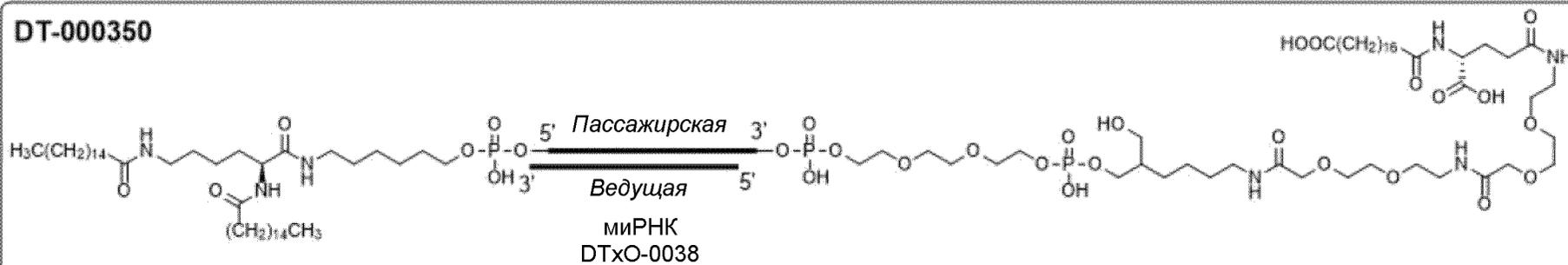
ФИГ. 1L

DT-000278



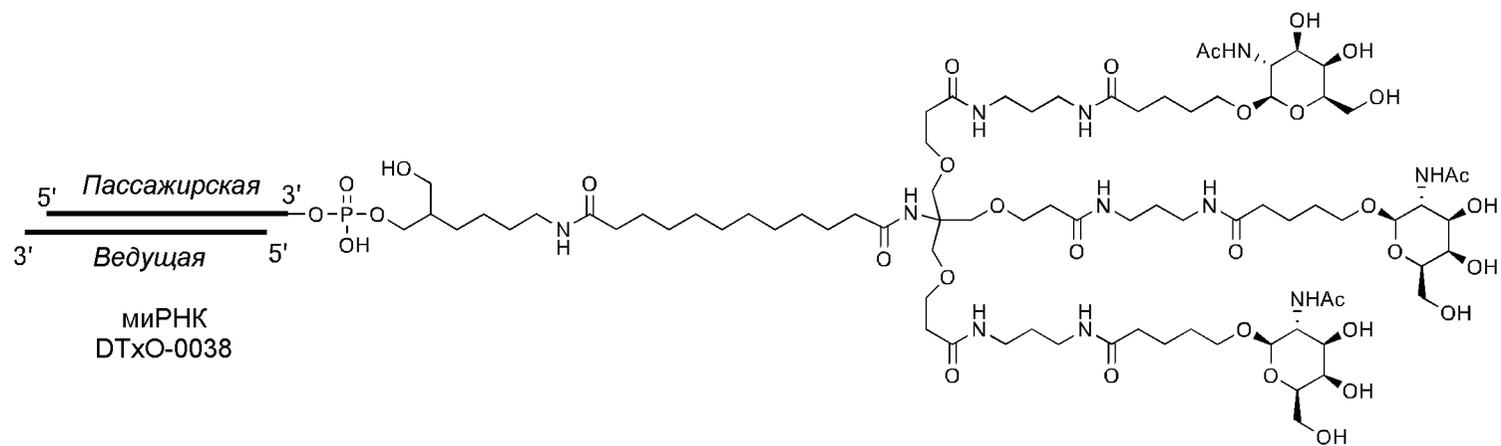
ФИГ. 1M

DT-000350



ФИГ. 1N

DT-000183



ФИГ. 10