

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 202391356 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2023.09.11

(22) Дата подачи заявки  
2021.11.05

(51) Int. Cl. *A61K 31/713* (2006.01)  
*A61K 47/54* (2017.01)  
*A61K 47/56* (2017.01)  
*A61K 47/60* (2017.01)  
*A61K 47/64* (2017.01)  
*C12N 15/113* (2010.01)

(54) НАПРАВЛЕННЫЕ КОНЬЮГАТЫ, СОДЕРЖАЩИЕ МОДИФИЦИРОВАННУЮ миРНК

(31) 63/110,837

(32) 2020.11.06

(33) US

(86) PCT/US2021/058232

(87) WO 2022/098990 2022.05.12

(71) Заявитель:

АРБУТУС БИОФАРМА  
КОРПОРЭЙШН (СА)

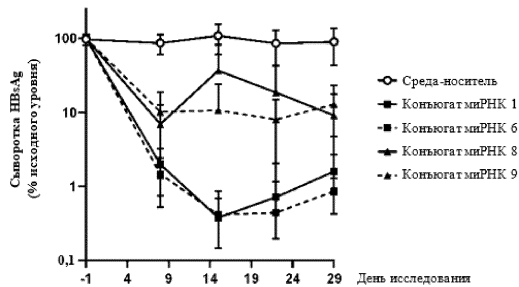
(72) Изобретатель:

Дейли Оуэн М., Ли Эми К. Х., София  
Майкл Дж., Тай Эмили П. (US)

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к определенным нуклеиновым кислотам, например двухцепочечным молекулам миРНК, а также к конъюгатам, которые содержат нацеливающий фрагмент, миРНК и необязательные связывающие группы. Конъюгаты пригодны для нацеливания на миРНК.



A1

202391356

202391356

A1

## ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-578054EA/023

### НАПРАВЛЕННЫЕ КОНЬЮГАТЫ, СОДЕРЖАЩИЕ МОДИФИЦИРОВАННУЮ МИРНК

#### ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННУЮ(ЫЕ) ЗАЯВКУ(И)

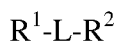
В этой патентной заявке испрашивается преимущество приоритета заявки США с серийным номером 63/110,837, поданной 6 ноября 2020 г., которая включена в настоящий документ посредством ссылки.

#### УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Нуклеиновые кислоты, включая миРНК, можно использовать в качестве терапевтических средств. В настоящее время существует потребность в композициях и способах, которые можно использовать для доставки (*например*, мишени) миРНК живым субъектам.

#### КРАТКОЕ СОДЕРЖАНИЕ

Настоящее изобретение относится к конъюгату формулы (I):



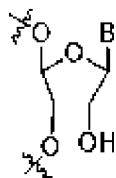
(I)

или его соль, где:

$R^1$  представляет собой нацеливающий лиганд, содержащий одну или несколько сахаридных групп;

L представляет собой необязательный линкер; и

$R^2$  представляет собой молекулу миРНК, которая содержит по меньшей мере одну разблокированную нуклеиновую кислоту (UNA) следующей формулы:



где B представляет собой азотистое основание.

Настоящее изобретение также относится к синтетическим промежуточным соединениям и раскрытым здесь способам, которые можно использовать для получения соединений формулы I.

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

#### КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ФИГУР

**Фигура 1:** показаны данные, описанные в примере 2.

**Фигура 2:** показаны данные, описанные в примере 3.

**Фигура 3:** показаны данные, описанные в примере 4.

**Фигура 4:** показаны данные, описанные в примере 5.

**Фигура 5:** показаны данные, описанные в примере 6.

#### ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

Используемые здесь следующие термины имеют приписанные им значения, если не указано иное.

Используемый здесь термин «конъюгат» включает соединения формулы (I), которые содержат молекулу миРНК, содержащую по меньшей мере одну разблокированную нуклеиновую кислоту (UNA), связанную с нацеливающим лигандом. Таким образом, термины соединение и конъюгат могут использоваться здесь взаимозаменяемо.

Используемый здесь термин «малая интерферирующая РНК» или «миРНК» относится к двухцепочечной РНК (*т. е.* дуплексной РНК), которая способна снижать или ингибировать экспрессию целевого гена или последовательности (*например*, опосредуя деградацию или ингибируя трансляцию мРНК, комплементарных последовательности миРНК), когда миРНК находится в той же клетке, что и целевой ген или последовательность. миРНК может иметь существенную или полную идентичность с целевым геном или последовательностью или может содержать область несовпадения (*т. е.* мотив несоответствия). В определенных вариантах осуществления длина миРНК может составлять около 19-25 (дуплекс) нуклеотидов, и предпочтительно около 20-24, 21-22 или 21-23 (дуплекс) нуклеотидов. Дуплексы миРНК могут содержать 3'-свисающих конца длиной от около 1 до около 4 нуклеотидов или от около 2 до около 3 нуклеотидов и 5'-фосфатных конца. Примеры миРНК включают без ограничения двухцепочечную полинуклеотидную молекулу, собранную из двух отдельных цепочечных молекул, где одна нить представляет собой смысловую нить, а другая представляет собой комплементарную антисмысловую нить. Используемые здесь миРНК включают по меньшей мере одну UNA.

В определенных вариантах осуществления 5'- и/или 3'-свисающий конец на одной или обеих цепях миРНК содержит 1-4 (*например*, 1, 2, 3 или 4) модифицированных и/или немодифицированных дезокситимидиновых (t или dT) нуклеотида, 1-4 (*например*, 1, 2, 3 или 4) модифицированных (*например*, 2'OMe) и/или немодифицированных уридиновых (U) рибонуклеотида и/или 1-4 (*например*, 1, 2, 3 или 4) модифицированных (*например*, 2'OMe) и/или немодифицированных рибонуклеотида или дезоксирибонуклеотида, имеющих комплементарность последовательности-мишени (*например*, 3'-свисающий конец в антисмысловой цепи) или комплементарной ей цепи (*например*, 3'-свисающий конец в смысловой цепи).

Предпочтительно, миРНК синтезируют химическим путем. миРНК также можно получить путем расщепления более длинных дсРНК (*например*, дсРНК длиной более около 25 нуклеотидов) с помощью РНазы III *E. coli* или Dicer. Эти ферменты превращают дсРНК в биологически активную миРНК (*см.*, *например*, Yang et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 99:9942-9947 (2002); Calegari et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 99:14236 (2002); Byrom et al., Ambion TechNotes, 10(1):4-6 (2003); Kawasaki et al., Nucleic Acids Res., 31:981-987 (2003); Knight et al., Science, 293:2269-2271 (2001); и Robertson et al., J. Biol. Chem., 243:82 (1968)). Предпочтительно дсРНК имеют длину по меньшей мере от 50 нуклеотидов до

около 100, 200, 300, 400 или 500 нуклеотидов. дсРНК может иметь длину 1000, 1500, 2000, 5000 нуклеотидов или больше. дсРНК может кодировать полный транскрипт гена или частичный транскрипт гена. В определенных случаях миРНК может кодироваться плазмидой (*например*, транскрибироваться в виде последовательностей, которые автоматически складываются в дуплексы с петлями шпильки).

Фраза «ингибирование экспрессии гена-мишени» относится к способности миРНК настоящего изобретения подавлять, снижать или ингибировать экспрессию гена-мишени. Для изучения степени молчания генов тестовый образец (*например*, биологический образец интересующего организма, экспрессирующего целевой ген, или образец клеток в культуре, экспрессирующих целевой ген) контактирует с миРНК, которая подавляет, уменьшает или ингибирует экспрессию целевого гена. Экспрессию целевого гена в тестируемом образце сравнивают с экспрессией целевого гена в контрольном образце (*например*, биологическом образце интересующего организма, экспрессирующего целевой ген, или образце клеток в культуре, экспрессирующем целевой ген), т. е. не связывается с миРНК. Контрольным образцам (*например*, образцам, экспрессирующим целевой ген) может быть присвоено значение 100%. В конкретных вариантах осуществления замалчивание, ингибирование или снижение экспрессии гена-мишени достигается, когда значение тестируемого образца относительно контрольного образца (*например*, только буфер, последовательность миРНК, нацеленная на другой ген, скремблированная последовательность миРНК и др. *например*) составляет около 100%, 99%, 98%, 97%, 96%, 95%, 94%, 93%, 92%, 91%, 90%, 89%, 88%, 87%, 86%, 85%, 84%, 83%, 82%, 81%, 80%, 79%, 78%, 77%, 76%, 75%, 70%, 65%, 60%, 55%, 50%, 45%, 40%, 35%, 30%, 25%, 20%, 15%, 10%, 5% или 0%. Подходящие анализы включают без ограничения исследование уровней белка или мРНК с использованием методов, известных специалистам в данной области, таких как, *например*, дот-блоты, нозерн-блоты, гибридизация *in situ*, ELISA, иммунопреципитация, определение функции фермента, а также фенотипические анализы, известные специалистам в данной области.

Термин «синтетическая активирующая группа» относится к группе, которая может быть присоединена к атому для активации этого атома, чтобы позволить ему образовать ковалентную связь с другой реакционноспособной группой. Понятно, что природа синтетической активирующей группы может зависеть от атома, который она активирует. Например, когда синтетическая активирующая группа присоединена к атому кислорода, синтетическая активирующая группа представляет собой группу, которая будет активировать этот атом кислорода для образования связи (например, сложноэфирной, карбаматной или эфирной связи) с другой реакционноспособной группой. Такие синтетические активирующие группы известны. Примеры синтетических активирующих групп, которые могут быть присоединены к атому кислорода, включают, но не ограничиваются ими, ацетат, сукцинат, трифлат и мезилат. Когда синтетическая активирующая группа присоединена к атому кислорода карбоновой кислоты, синтетическая активирующая группа может представлять собой группу, полученную из

известного реагента сочетания (например, известного реагента сочетания амида). Такие связывающие реагенты известны. Примеры таких реагентов сочетания включают без ограничения N, N'-дициклогексилкарбодимид (DCC), гидроксibenзотриазол (HOBT), N-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбонат (EDC), (бензотриазол-1-илокси)трис(диметиламино)фосфония гексафторфосфат (BOP), бензотриазол-1-илокситрипирролидинофосфония гексафторфосфат (PyBOP) или O-бензотриазол-1-ил-N,N,N',N'-тетраметилурия гексафторфосфат (HBTU).

«Эффективное количество» или «терапевтически эффективное количество» терапевтической нуклеиновой кислоты, такой как миРНК, представляет собой количество, достаточное для получения желаемого эффекта, *например*, ингибирования экспрессии последовательности-мишени по сравнению с нормальным уровнем экспрессии, обнаруженным в отсутствие миРНК. В конкретных вариантах осуществления ингибирование экспрессии целевого гена или целевой последовательности достигается, когда значение, полученное с помощью миРНК, относительно контроля (*например*, только буфер, последовательность миРНК, нацеленная на другой ген, скремблированная последовательность миРНК и *т. д.*) составляет около 100%, 99%, 98%, 97%, 96%, 95%, 94%, 93%, 92%, 91%, 90%, 89%, 88%, 87%, 86%, 85%, 84%, 83%, 82%, 81%, 80%, 79%, 78%, 77%, 76%, 75%, 70%, 65%, 60%, 55%, 50%, 45%, 40%, 35%, 30%, 25%, 20%, 15%, 10%, 5% или 0%. Подходящие анализы для измерения экспрессии гена-мишени или последовательности-мишени включают без ограничения исследование уровней белка или мРНК с использованием методов, известных специалистам в данной области, таких как, *например*, дот-блоттинг, нозерн-блоттинг, *in situ* гибридизация, ELISA, иммунопреципитация, определение функции фермента, а также фенотипические анализы, известные специалистам в данной области.

Используемый здесь термин «нуклеиновая кислота» относится к полимеру, содержащему по меньшей мере два нуклеотида (*т. е.* дезоксирибонуклеотиды или рибонуклеотиды) либо в одноцепочечной, либо в двухцепочечной форме, и включает ДНК и РНК. «Нуклеотиды» содержат сахар дезоксирибозу (ДНК) или рибозу (РНК), основание и фосфатную группу. Нуклеотиды связаны друг с другом через фосфатные группы. «Основания» включают пурины и пиримидины, которые также включают природные соединения аденина, тимина, гуанина, цитозина, урацила, инозина и природные аналоги, а также синтетические производные пуринов и пиримидинов, которые включают без ограничения модификации, которые помещают новые реакционноспособные группы, такие как без ограничения амины, спирты, тиолы, карбоксилаты и алкилгалогениды. Нуклеиновые кислоты включают нуклеиновые кислоты, содержащие известные аналоги нуклеотидов или модифицированные остатки цепи или связи, которые являются синтетическими, встречающимися в природе и не встречающимися в природе, и которые обладают такими же связывающими свойствами, что и эталонная нуклеиновая кислота. Примеры таких аналогов и/или модифицированных остатков включают без ограничения фосфоротиоаты, фосфорамидаты, метилфосфонаты,

хирально-метилфосфонаты, 2'-О-метилрибонуклеотиды и пептидно-нуклеиновые кислоты (PNA). Кроме того, нуклеиновые кислоты могут включать один или несколько фрагментов UNA.

Термин «нуклеиновая кислота» включает любой олигонуклеотид или полинуклеотид, причем фрагменты, содержащие до 60 нуклеотидов, обычно называют олигонуклеотидами, а более длинные фрагменты называют полинуклеотидами. Дезоксирибоолигонуклеотид состоит из 5-углеродного сахара, называемого дезоксирибозой, ковалентно соединенного с фосфатом у 5'- и 3'-углеродов этого сахара с образованием чередующегося неразветвленного полимера. ДНК может быть в форме, *например*, антисмысловых молекул, плазмидной ДНК, предварительно конденсированной ДНК, продукта ПЦР, векторов, кассет экспрессии, химерных последовательностей, хромосомной ДНК или производных и комбинаций этих групп. Рибоолигонуклеотид состоит из аналогичной повторяющейся структуры, в которой 5-углеродный сахар представляет собой рибозу. РНК может быть в форме, *например*, малой интерферирующей РНК (миРНК), дайсер-субстратной дсРНК, короткой шпилечной РНК (кшРНК), асимметричной интерферирующей РНК (аиРНК), микроРНК (miРНК), мРНК, тРНК, рРНК, вирусной РНК (вРНК) и их комбинаций. Соответственно, в контексте данного изобретения термины «полинуклеотид» и «олигонуклеотид» относятся к полимеру или олигомеру нуклеотидных или нуклеозидных мономеров, состоящих из встречающихся в природе оснований, сахаров и межсахарных (каркасных) связей. Термины «полинуклеотид» и «олигонуклеотид» также включают полимеры или олигомеры, содержащие не встречающиеся в природе мономеры или их части, которые функционируют сходным образом. Такие модифицированные или замещенные олигонуклеотиды часто предпочтительнее нативных форм из-за таких свойств, как, *например*, усиленное клеточное поглощение, пониженная иммуногенность и повышенная стабильность в присутствии нуклеаз.

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

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

«Продукт гена», используемый в данном документе, относится к продукту гена, такому как транскрипт РНК или полипептид.

Используемый здесь термин «алкил», сам по себе или как часть другого заместителя, означает, если не указано иное, углеводородный радикал с прямой или разветвленной цепью, имеющий указанное число атомов углерода (т. е.  $C_{1-8}$  означает от одного до восьми углеродов). Примеры алкильных групп включают метил, этил, н-пропил, изо-пропил, н-бутил, трет-бутил, изобутил, втор-бутил, н-пентил, н-гексил, н-гептил, н-октил и т. п. Термин «алкенил» относится к ненасыщенному алкильному радикалу, имеющему одну или несколько двойных связей. Точно так же термин «алкинил» относится к ненасыщенному алкильному радикалу, имеющему одну или несколько тройных связей. Примеры таких ненасыщенных алкильных групп включают винил, 2-пропенил, кротил, 2-изопентенил, 2-(бутадиенил), 2,4-пентадиенил, 3-(1,4-пентадиенил), этинил, 1- и 3-пропинил, 3-бутинил, а также высшие гомологи и изомеры.

Термин «алкилен», сам по себе или как часть другого заместителя, означает двухвалентный радикал, полученный из алкана (включая прямые и разветвленные алканы), примерами которого являются  $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$  и  $-CH(CH_3)CH_2CH_2-$ .

Термин «циклоалкил», «карбоциклический» или «карбоцикл» относится к углеводородной кольцевой системе, имеющей общее число атомов в кольце от 3 до 20 (например, 3-20-членный циклоалкил представляет собой циклоалкил с 3-20 атомами в кольце или  $C_{3-20}$  циклоалкил представляет собой циклоалкил с 3-20 атомами углерода в кольце), и для 3-5-членного циклоалкила, полностью насыщенного или имеющего не более одной двойной связи между вершинами кольца, и для 6-членного циклоалкила или более, полностью насыщенного или имеющего не более двух двойных связей между вершинами кольца. Используемые здесь термины «циклоалкил», «карбоциклический» или «карбоцикл» также означают бициклическую, полициклическую и спироциклическую углеводородную кольцевую систему, такую как, например, бицикло[2.2.1]гептан, пинан, бицикло[2.2.2]октан, адамантан, норборен, спироциклический  $C_{5-12}$  алкан и т. д. Используемые здесь термины «алкенил», «алкинил», «циклоалкил», «карбоцикл» и «карбоциклический» включают их моно- и полигалогенированные варианты.

Термин «гетероциклоалкил», «гетероциклический» или «гетероцикл» относится к насыщенному или частично ненасыщенному радикалу кольцевой системы, имеющему в целом от 3 до 20 атомов в кольце (например, 3-20-членный гетероциклоалкил представляет собой гетероциклоалкильный радикал с 3-20 кольцевыми атомами,  $C_{2-19}$ -гетероциклоалкил представляет собой гетероциклоалкил, имеющий 3-10 кольцевых атомов, из которых от 2 до 19 кольцевых атомов представляют собой углерод), который содержит от одного до десяти гетероатомов, выбранных из N, O и S, где атомы азота и серы необязательно окислены, атом(ы) азота необязательно кватернизован(ы) в виде кольцевых атомов. Если не указано иное, «гетероциклоалкил», «гетероциклический» или «гетероцикл» может представлять собой моноциклическую, бициклическую, спироциклическую или полициклическую систему колец. Неограничивающие примеры «гетероциклоалкильных», «гетероциклических» колец или «гетероциклов» включают пирролидин, пиперидин, N-метилпиперидин, имидазолидин, пиазолидин, бутиролактam, валеролактam,

имидазолидинон, гидантоин, диоксолан, фталимид, пиперидин, пиримидин-2,4(1H,3H)-дион, 1,4-диоксан, морфолин, тиоморфолин, тиоморфолин-S-оксид, тиоморфолин-S, S-оксид, пиперазин, пиран, пиридон, 3-пирролин, тиопиран, пирон, тетрагидрофуран, тетрагидротиофен, хинуклидин, тропан, 2-азаспиро[3.3]гептан, (1R,5S)-3-азабицикло[3.2.1]октан, (1s,4s)-2-азабицикло[2.2.2]октан, (1R,4R)-2-окса-5-азабицикло[2.2.2] октан и т. п. «Гетероциклоалкильная», «гетероциклическая» группа или группа «гетероцикла» группа может быть присоединена к остальной части молекулы через один или несколько атомов углерода или гетероатомов в кольце. «Гетероциклоалкил», «гетероциклический» или «гетероцикл» могут включать их моно- и полигалогенированные варианты.

Термины «алкокси» и «алкилтио» используются в их обычном смысле и относятся к алкильным группам, присоединенным к остальной части молекулы через атом кислорода («окси») или тиогруппу, и дополнительно включают моно- и их полигалогенированные варианты.

Термины «гало» или «галоген», сами по себе или как часть другого заместителя, означают, если не указано иное, атом фтора, хлора, брома или йода. Предполагается, что термин «(галоген)алкил» включает как «алкильный», так и «галогеналкильный» заместитель. Кроме того, подразумевается, что термин «галогеналкил» включает моногалогеналкил и полигалогеналкил. Например, термин «C<sub>1-4</sub>галогеналкил» включает трифторметил, 2,2,2-трифторэтил, 4-хлорбутил, 3-бромпропил, дифторметил и т. п.

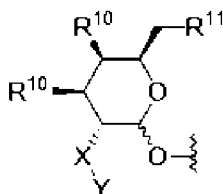
Термин «арил» означает карбоциклическую ароматическую группу, содержащую 6-14 атомов углерода, конденсированную или неконденсированную с одной или несколькими группами. Примеры арильных групп включают фенил, нафтил, бифенил и т. п., если не указано иное.

Термин «гетероарил» относится к арильному кольцу(ам), которые содержат от одного до пяти гетероатомов, выбранных из N, O и S, где атомы азота и серы необязательно окислены и атом(ы) азота необязательно кватернизованы. Гетероарильная группа может быть присоединена к остальной части молекулы через гетероатом. Примеры гетероарильных групп включают пиридил, пиридазинил, пиразинил, пиримидинил, триазинил, хинолинил, хиноксалинил, хиназолинил, циннолинил, фталазинил, бензотриазинил, пуринил, бензимидазолил, бензопиразолил, бензотриазолил, бензизоксазолил, изобензофурил, изоиндолил, индолизинил, бензотриазинил, тиенопиридинил, тиенопиримидинил, пиазолопиримидинил, имидазопиридины, бензотиаксолил, бензофуранил, бензотиенил, индолил, хинолил, изохинолил, изотиазолил, пиазолил, индазолил, птеридинил, имидазолил, триазолил, тетразолил, оксазолил, изоксазолил, тиадиазолил, пирролил, тиазолил, фурил, тиенил и тому подобное.

Термин сахарид включает моносахариды, дисахариды и трисахариды. Термин включает глюкозу, сахарозу, фруктозу, галактозу и рибозу, а также дезоксисахара, такие как дезоксирибоза, и аминсахара, такие как галактозамин. Производные сахаридов могут быть легко получены, как описано в публикациях международных патентных заявок WO



96/34005 и 97/03995. Сахарид можно удобно связать с остатком соединения формулы I через эфирную связь, тиоэфирную связь (например, S-гликозид), аминный азот (например, N-гликозид) или углерод-углеродную связь (например, C-гликозид). В одном варианте осуществления сахарид можно удобно связать с остатком соединения формулы I через эфирную связь. В одном варианте осуществления термин сахарид включает группу формулы:



где:

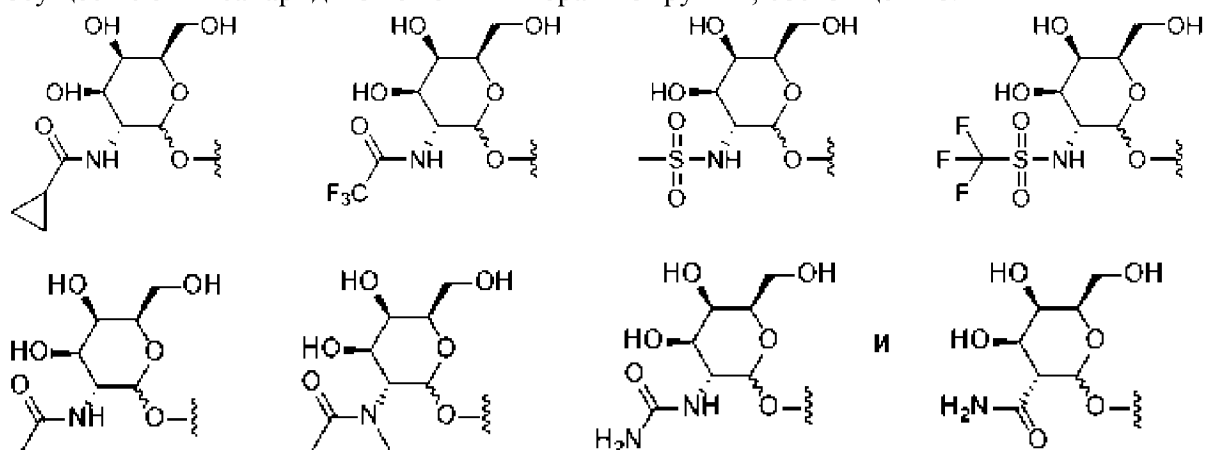
X представляет собой  $\text{NR}^3$  и Y выбран из  $-(\text{C}=\text{O})\text{R}^4$ ,  $-\text{SO}_2\text{R}^5$  и  $-(\text{C}=\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$ ; или X представляет собой  $-(\text{C}=\text{O})-$  и Y представляет собой  $\text{NR}^8\text{R}^9$ ;

$\text{R}^3$  представляет собой водород или  $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ алкил;

$\text{R}^4$ ,  $\text{R}^5$ ,  $\text{R}^6$ ,  $\text{R}^7$ ,  $\text{R}^8$  и  $\text{R}^9$  каждый независимо выбран из группы, включающей водород,  $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ алкил,  $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ галогеналкил,  $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ алкокси и  $(\text{C}_3\text{-C}_6)$ циклоалкил, который необязательно замещен одной или несколькими группами, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена,  $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ алкила,  $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ галогеналкила,  $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ алкокси и  $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ галогеналкокси;

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

$\text{R}^{11}$  представляет собой  $-\text{OH}$ ,  $-\text{NR}^8\text{R}^9$ ,  $-\text{F}$  или 5-членный гетероцикл, который необязательно замещен одной или несколькими группами, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, гидроксила, карбоксила, амина,  $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ алкила,  $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ галогеналкила,  $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ алкокси и  $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ галогеналкокси. В другом варианте осуществления сахарид может быть выбран из группы, состоящей из:



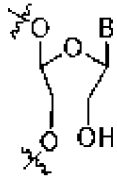
В другом варианте осуществления сахарид может быть:



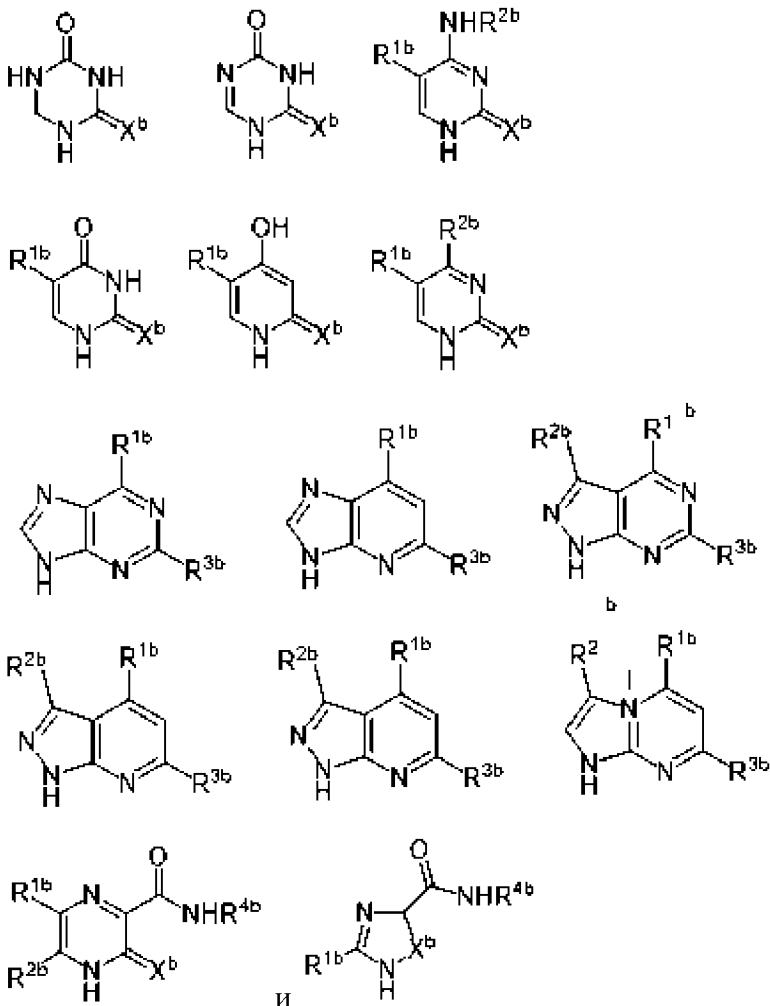
N-ацетилгалактозамином (GalNAc) GalPro.

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

В одном варианте осуществления незаблокированная нуклеиновая кислота (UNA) имеет следующую формулу:



где В представляет собой азотистое основание. В одном варианте осуществления В представляет собой неприродное азотистое основание. В одном варианте осуществления В представляет собой природное азотистое основание. В одном варианте осуществления В представляет собой азотистое основание, которое содержит пурин или пиримидин. В одном варианте осуществления В представляет собой азотистое основание, выбранное из:



где:

$R^{1b}$  выбран из группы, состоящей из H, Me, F, Cl, Br, I, OH,  $NH_2$ , SH, OMe,  $NO_2$ ,  $NHOH$ ,  $NHOMe$ ,  $NHNH_2$ ,  $C=ONH_2$ ,  $C_1$ - $C_8$  алкила и 5- или 6-членного гетероарила;

$R^{2b}$  выбран из группы, состоящей из H, OH, OMe,  $NH_2$ ,  $NHMe$ ,  $C=ONH_2$ ,  $C_1$ - $C_8$  алкила и 5- или 6-членного гетероарила;

$R^{3b}$  выбран из группы, состоящей из H, F, Cl, Br, I, OH, S,  $NH_2$ , SH, OMe,  $NO_2$ ,  $NHOH$ ,  $NHOMe$ ,  $NHNH_2$ ,  $C=ONH_2$ ,  $C_1$ - $C_8$  алкила и 5- или 6-членного гетероарила;

$R^{4b}$  выбран из группы, состоящей из H,  $NH_2$  и  $C_1$ - $C_8$  алкила; и

$X^b$  представляет собой  $NR^{2b}$ , O или S.

В одном варианте осуществления В выбран из аденина (A), цитозина (C), гуанина (G) и урацила (U).

Термин «соли» включает любой анионный и катионный комплекс, такой как комплекс, образованный между катионным липидом и одним или несколькими анионами. Неограничивающие примеры анионов включают неорганические и органические анионы, *например*, гидрид, фторид, хлорид, бромид, йодид, оксалат (*например*, гемиоксалат), фосфат, фосфонат, гидрофосфат, дигидрофосфат, оксид, карбонат, бикарбонат, нитрат, нитрит, нитрид, бисульфит, сульфид, сульфит, бисульфат, сульфат, тиосульфат, гидросульфат, борат, формиат, ацетат, бензоат, цитрат, тартрат, лактат, акрилат, полиакрилат, фумарат, малеат, итаконат, гликолят, глюконат, малат, манделат, тиглат, аскорбат, салицилат, полиметакрилат, перхлорат, хлорат, хлорит, гипохлорит, бромат, гипобромит, йодат, алкилсульфонат, арилсульфонат, арсенат, арсенит, хромат, дихромат, цианид, цианат, тиоцианат, гидроксид, пероксид, перманганат и их смеси. В конкретных вариантах осуществления соли катионных липидов, раскрытые в данном документе, представляют собой кристаллические соли.

Термин «ацил» включает любой алкил, алкенил или алкинил, в котором углерод в месте присоединения замещен оксогруппой, как определено ниже. Ниже приведены неограничивающие примеры ацильных групп:  $-C(=O)$ алкил,  $-C(=O)$ алкенил и  $-C(=O)$ алкинил.

Термин «фузогенный» относится к способности липидной частицы, такой как SNALP, сливаться с мембранами клетки. Мембранами могут быть как плазматическая мембрана, так и мембраны, окружающие органеллы, *например*, эндосомы, ядра и т. п.

Используемый здесь термин «водный раствор» относится к композиции, содержащей полностью или частично воду.

Используемый здесь термин «раствор органического липида» относится к композиции, содержащей полностью или частично органический растворитель, содержащий липид.

«Дистальный участок», используемый в данном документе, относится к физически отделенному участку, который не ограничивается соседним капиллярным руслом, но включает участки, широко распространенные в организме.

«Стабильность в сыворотке» по отношению к частицам нуклеиновых кислот и

липидов, таким как SNALP, означает, что частица не подвергается значительному расщеплению после воздействия сыворотки или нуклеазного анализа, которые могут значительно расщепить свободную ДНК или РНК. Подходящие анализы включают, например, стандартный анализ сыворотки, анализ ДНКазы или анализ РНКазы.

«Системная доставка», как используется в данном документе, относится к доставке липидных частиц, которая приводит к широкому биораспределению активного агента, такого как миРНК, в организме. Некоторые методы введения могут привести к системной доставке одних средств, но не других. Системная доставка означает, что полезное, предпочтительно терапевтическое количество агента воздействует на большинство частей тела. Для достижения широкого биораспределения обычно требуется время жизни в крови, при котором агент не подвергается быстрой деградации или выведению (например, через органы первого прохождения (печень, легкие и *т. п.*) или за счет быстрого неспецифического связывания клеток) до того, как достигнет очага заболевания, удаленного от места введения. Системная доставка липидных частиц может осуществляться любым способом, известным в данной области, включая, например, внутривенный, подкожный и внутрибрюшинный. В предпочтительном варианте системная доставка липидных частиц осуществляется внутривенно.

«Местная доставка», как используется в данном документе, относится к доставке активного агента, такого как миРНК, непосредственно к целевому месту внутри организма. Например, агент может быть доставлен локально путем прямой инъекции в место заболевания, другое место-мишень или орган-мишень, такой как печень, сердце, поджелудочная железа, почка и *т. п.*

Используемый здесь для описания соотношения липид:миРНК, термин «липид» относится к общему количеству липидов в частице.

Специалистам в данной области будет понятно, что соединения изобретения, имеющие хиральный центр, могут существовать и быть выделены в оптически активных и рацемических формах. Некоторые соединения могут проявлять полиморфизм. Следует понимать, что настоящее изобретение охватывает любую рацемическую, оптически активную, полиморфную или стереоизомерную форму или их смеси соединения настоящего изобретения, которые обладают описанными здесь полезными свойствами, в данной области техники хорошо известно, как получать оптически активные формы (например, разделением рацемической формы методами перекристаллизации, синтезом из оптически активных исходных материалов, хиральным синтезом или хроматографическим разделением с использованием хиральной стационарной фазы).

Когда связь в формуле соединения здесь изображена нестереохимически (например, плоской), атом, к которому присоединена связь, включает все стереохимические возможности. Если специально не указано иное, когда связь в формуле соединения здесь изображена определенным стереохимическим образом (например, жирным шрифтом, жирным клином, пунктиром или пунктирным клином), следует понимать, что атом, к которому присоединена стереохимическая связь обогащен

изображенным абсолютным стереоизомером. В одном варианте осуществления соединение может составлять по меньшей мере 51% изображенного абсолютного стереоизомера. В другом варианте осуществления соединение может составлять по меньшей мере 60% изображенного абсолютного стереоизомера. В другом варианте осуществления соединения может составлять по меньшей мере 80% изображенного абсолютного стереоизомера. В другом варианте осуществления соединения может составлять по меньшей мере 90% изображенного абсолютного стереоизомера. В другом варианте осуществления соединения может составлять по меньшей мере 95% изображенного абсолютного стереоизомера. В другом варианте осуществления соединения может составлять по меньшей мере 99% изображенного абсолютного стереоизомера.

Если в настоящем документе не указано иное, термин «около» при использовании в связи со значением или диапазоном значений означает плюс или минус 5% от указанного значения или диапазона значений.

### **Генерация молекул миРНК**

миРНК может быть представлена в нескольких формах, включая, *например*, один или несколько выделенных дуплексов малой интерферирующей РНК (миРНК), более длинную двухцепочечную РНК (дсРНК) или миРНК или дсРНК, транскрибированных из транскрипционной кассеты в плазмиде ДНК. В определенных вариантах осуществления миРНК может быть получена ферментативным путем или с помощью частичного/полного органического синтеза, а модифицированные рибонуклеотиды могут быть введены с помощью ферментативного или органического синтеза *in vitro*. В определенных случаях каждую нить получают химическим путем. Способы синтеза молекул РНК известны в данной области, *например*, способы химического синтеза, как описано у Verma and Eckstein (1998) или как описано здесь. миРНК, включая миРНК по меньшей мере с одним UNA и их конъюгаты, можно получить, например, с использованием способов, описанных в международных публикациях WO 2017/177326 и WO 2018/191278.

Способы выделения РНК, синтеза РНК, гибридизации нуклеиновых кислот, создания и скрининга библиотек кДНК и проведения ПЦР хорошо известны в данной области (*см.*, *например*, Gubler и Hoffman, *Gene*, 25:263-269 (1983); Sambrook *et al.*, *выше*; Ausubel *et al.*, *выше*), как и методы ПЦР (*см.*, патенты США №№ 4,683,195 и 4,683,202; *PCR Protocols: A Guide to Methods u Applications* (Innis *et al.*, eds, 1990)). Библиотеки экспрессии также хорошо известны специалистам в данной области. Дополнительные основные тексты, раскрывающие общие способы использования в этом изобретении, включают Sambrook *et al.*, *Molecular Cloning, A Laboratory Manual* (2nd ed. 1989); Krieglner, *Gene Transfer and Expression: A Laboratory Manual* (1990); and *Current Protocols in Molecular Biology* (Ausubel *et al.*, eds., 1994). Раскрытие этих ссылок включено в настоящий документ посредством ссылки во всей их полноте для всех целей.

Как правило, миРНК синтезируют химическим путем. Олигонуклеотиды, которые содержат молекулы миРНК изобретения, могут быть синтезированы с использованием

любого из множества методов, известных в данной области, таких как описанные в Usman et al., J. Am. Chem. Soc., 109:7845 (1987); Scaringe et al., Nucl. Acids Res., 18:5433 (1990); Wincott et al., Nucl. Acids Res., 23:2677-2684 (1995); и Wincott et al., Methods Mol. Bio., 74:59 (1997). В синтезе олигонуклеотидов используются обычные защитные и связывающие группы нуклеиновых кислот, такие как диметокситритил на 5'-конце и фосфорамидиты на 3'-конце. В качестве неограничивающего примера можно провести синтез в небольшом масштабе на синтезаторе Applied Biosystems с использованием протокола масштаба 0,2μ моль. В качестве альтернативы, синтеза в масштабе 0,2μ моля можно проводить на синтезаторе для 96-луночных планшетов от Protogene (Пало-Альто, Калифорния). Однако больший или меньший масштаб синтеза также входит в объем настоящего изобретения. Подходящие реагенты для синтеза олигонуклеотидов, способы снятия защиты с РНК и способы очистки РНК известны специалистам в данной области.

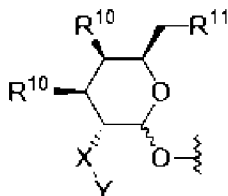
Молекулы миРНК могут быть собраны из двух различных олигонуклеотидов, где один олигонуклеотид содержит смысловую цепь, а другой содержит антисмысловую цепь миРНК. Например, каждую цепь можно синтезировать отдельно и соединить вместе путем гибридизации или лигирования после синтеза и/или снятия защиты.

#### Варианты осуществления настоящего изобретения

Одним аспектом изобретения является соединение формулы I, как изложено в кратком описании сущности изобретения, или его соль.

В одном варианте осуществления  $R^1$  представляет собой  $-C(H)_{(3-p)}(L^3\text{-сахарид})_p$ , где каждый  $L^3$  независимо представляет собой связывающую группу;  $p$  равен 1, 2 или 3; и сахарид представляет собой моносахарид или дисахарид.

В одном варианте осуществления сахарид представляет собой:



где:

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

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

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

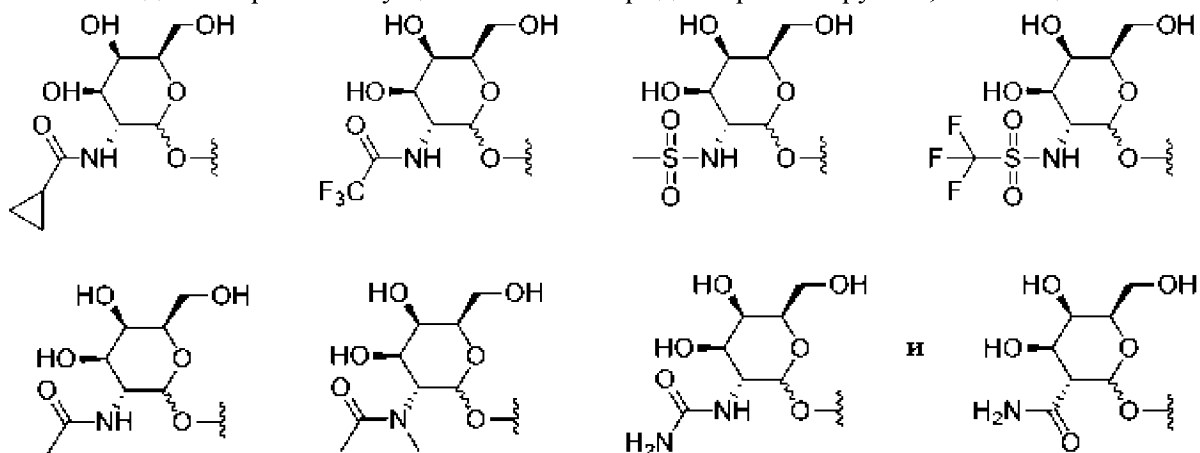
$R^{10}$  представляет собой  $-OH$ ,  $-NR^8R^9$  или  $-F$ ; и

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

группы, состоящей из галогена, гидроксила, карбоксила, аминогруппы, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкила, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)галогеналкила, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкокси и (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)галогеналкокси;

или его соль.

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



и их солей.

В одном варианте осуществления сахарид представляет собой:



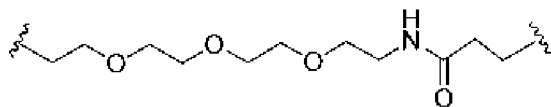
#### N-ацетилгалактозамин (GalNAc) GalPro

В одном варианте осуществления каждый L<sup>3</sup> независимо представляет собой двухвалентную, разветвленную или неразветвленную, насыщенную или ненасыщенную углеводородную цепь, содержащую от 0 до 50 атомов углерода, где один или несколько (например, 1, 2, 3 или 4) атомов углерода в углеводородной цепи необязательно заменены на -O-, -NR<sup>X</sup>-, -NR<sup>X</sup>-C(=O)-, -C(=O)-NR<sup>X</sup>- или -S-, и где R<sup>X</sup> представляет собой водород или (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, и где углеводородная цепь необязательно замещена одним или несколькими (например, 1, 2, 3 или 4) заместителями, выбранными из (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)циклоалкила, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алканоила, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алканоилокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкоксикарбонила, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкилтио, азидо, циано, нитро, галогена, гидрокси, оксо (=O), карбокси, арила, арилокси, гетероарила и гетероарилокси.

В одном варианте осуществления каждый L<sup>3</sup> независимо представляет собой двухвалентную, разветвленную или неразветвленную, насыщенную или ненасыщенную углеводородную цепь, содержащую от 1 до 20 атомов углерода, где один или несколько (например, 1, 2, 3 или 4) атомов углерода в углеводородной цепи необязательно заменены на -O-, -NR<sup>X</sup>-, -NR<sup>X</sup>-C(=O)-, -C(=O)-NR<sup>X</sup>- или -S-, и где R<sup>X</sup> представляет собой водород или (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, и где углеводородная цепь необязательно замещена одним или несколькими (например, 1, 2, 3 или 4) заместителями, выбранными из (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)циклоалкила, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алканоила, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алканоилокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкоксикарбонила, (C<sub>1</sub>-

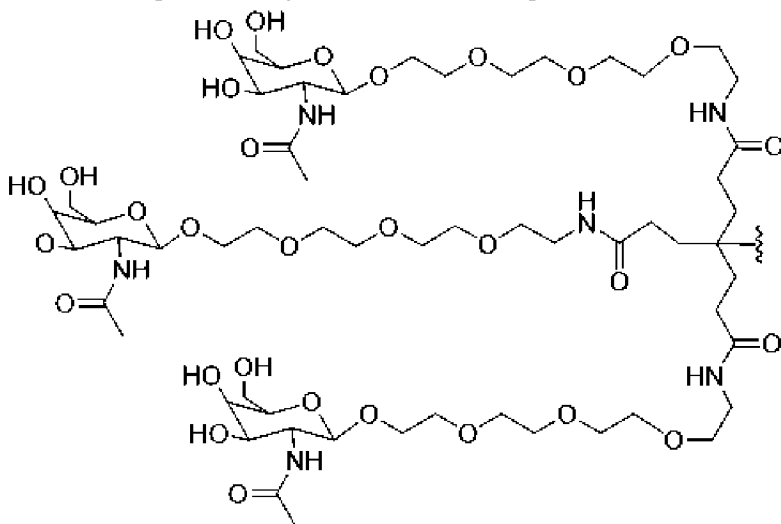
C<sub>6</sub>)алкилтио, азидо, циано, нитро, галогена, гидрокси, оксо (=O), карбокси, арила, арилокси, гетероарила и гетероарилокси.

В одном варианте осуществления L<sup>3</sup> представляет собой:



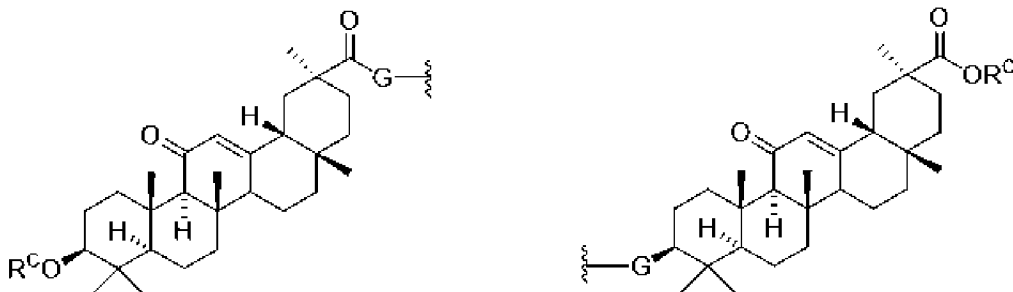
или его соль.

В одном варианте осуществления R<sup>1</sup> представляет собой:



или его соль.

В одном варианте осуществления R<sup>1</sup> представляет собой:



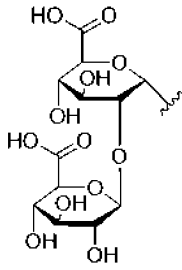
где G представляет собой -NH- или -O-;

R<sup>C</sup> представляет собой водород, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)алкил, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)галогеналкил, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)алкокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алканоил, (C<sub>3</sub>-C<sub>20</sub>)циклоалкил, (C<sub>3</sub>-C<sub>20</sub>)гетероцикл, арил, гетероарил, моносахарид, дисахарид или трисахарид; и где циклоалкил, гетероцикл, арил, гетероарил и сахарид необязательно замещены одной или несколькими группами, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, карбоксила, гидроксила, амина, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкила, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)галогеналкила, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкокси и (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)галогеналкокси;

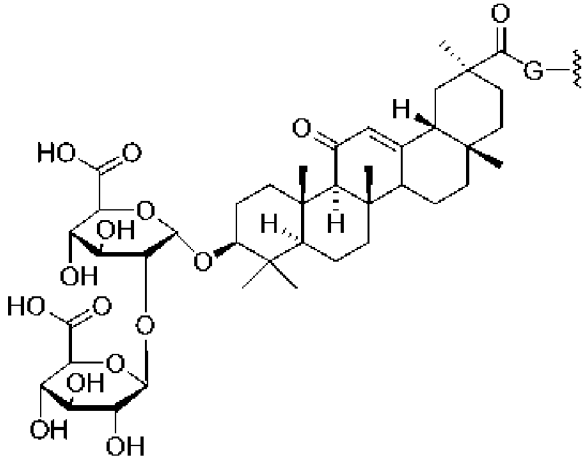
или его соль.

В одном варианте осуществления R<sup>C</sup> представляет собой:





В одном варианте осуществления  $R^1$  представляет собой:

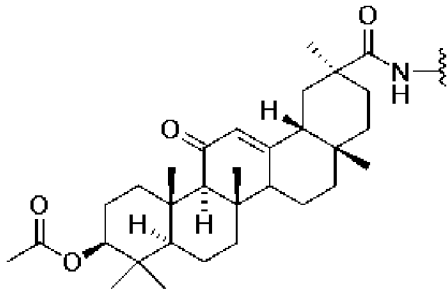


В одном варианте осуществления  $R^C$  представляет собой:

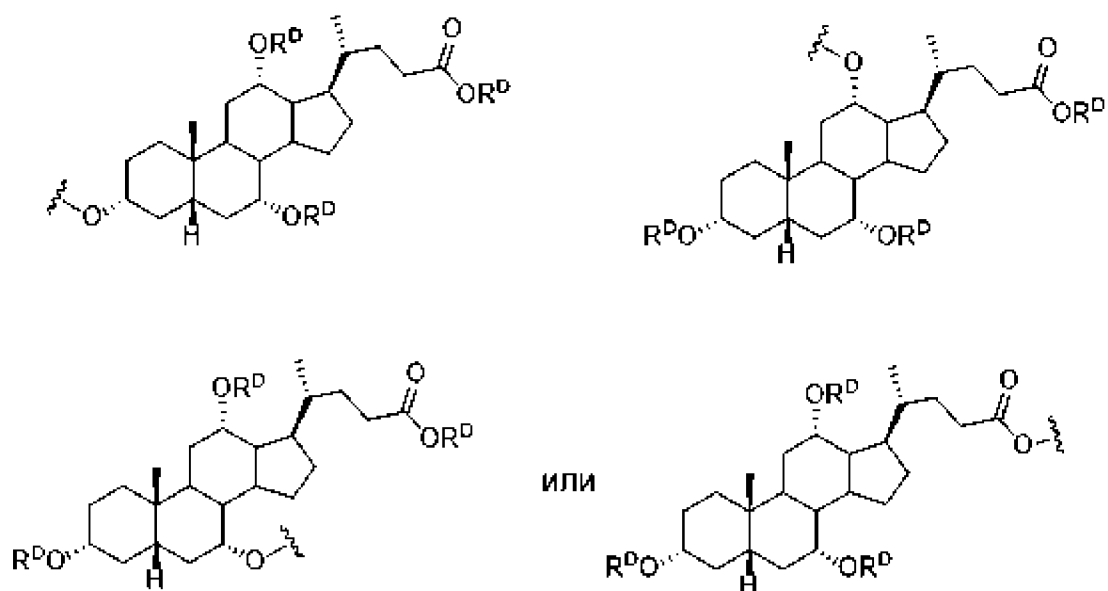


В одном варианте осуществления G представляет собой -NH-.

В одном варианте осуществления  $R^1$  представляет собой:



В одном варианте осуществления  $R^1$  представляет собой:



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

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

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

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

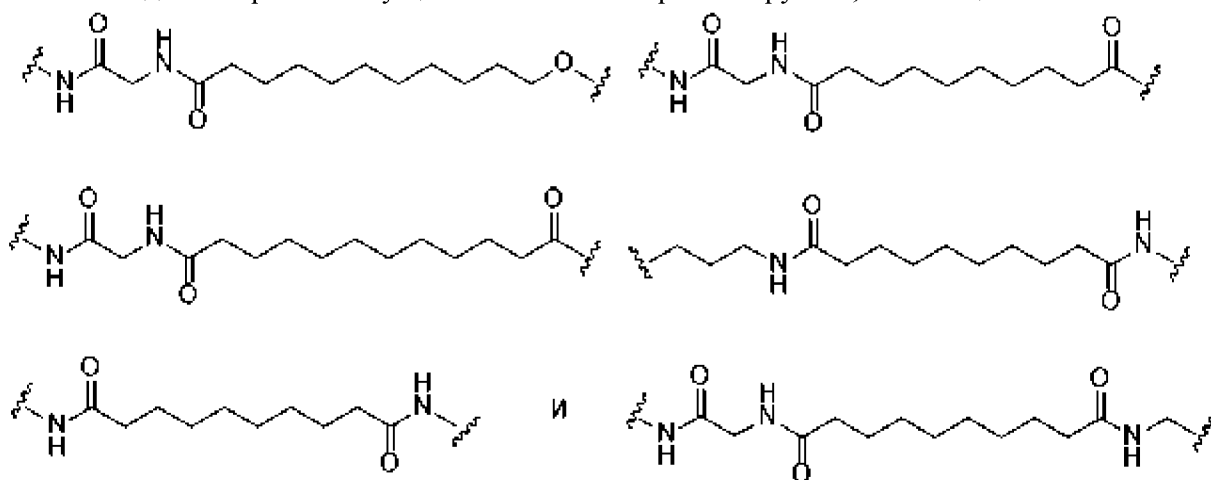
В одном варианте осуществления  $L^1$  и  $L^2$  независимо представляют собой двухвалентную, разветвленную или неразветвленную, насыщенную или ненасыщенную

углеводородную цепь, содержащую от 1 до 14 атомов углерода, где один или несколько (например, 1, 2, 3 или 4) атомов углерода в углеводородной цепи необязательно заменены на  $-O-$ ,  $-NR^X-$ ,  $-NR^X-C(=O)-$ ,  $-C(=O)-NR^X-$  или  $-S-$ , и где  $R^X$  представляет собой водород или  $(C_1-C_6)$  алкил, и где углеводородная цепь необязательно замещена одним или несколькими (например, 1, 2, 3 или 4) заместителями, выбранными из  $(C_1-C_6)$ алкокси,  $(C_3-C_6)$ циклоалкила,  $(C_1-C_6)$ алканоила,  $(C_1-C_6)$ алканоилокси,  $(C_1-C_6)$ алкоксикарбонила,  $(C_1-C_6)$ алкилтио, азидо, циано, нитро, галогена, гидрокси, оксо ( $=O$ ), карбокси, арила, арилокси, гетероарила и гетероарилокси.

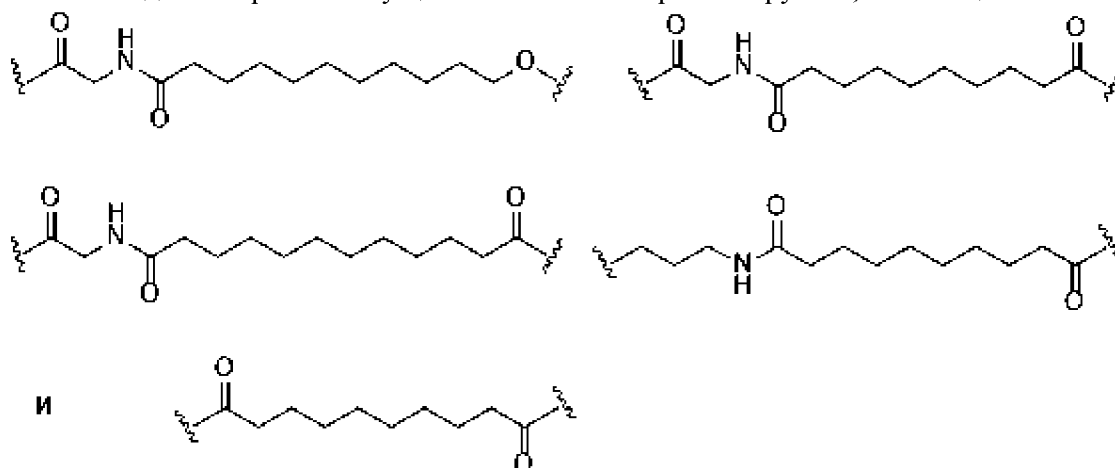
В одном варианте осуществления  $L^1$  связан с  $R^1$  через  $-NH-$ ,  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-(C=O)-$ ,  $-(C=O)-NH-$ ,  $-NH-(C=O)-$ ,  $-(C=O)-O-$ ,  $-NH-(C=O)-NH-$  или  $-NH-(SO_2)-$ .

В одном варианте осуществления  $L^2$  связан с  $R^2$  через  $-O-$ .

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



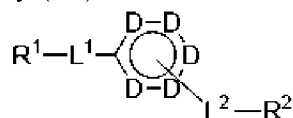
В одном варианте осуществления  $L^1$  выбран из группы, состоящей из:



и их солей.

В одном варианте осуществления  $L^2$  представляет собой  $-CH_2-O-$  или  $-CH_2-CH_2-O-$ .

В одном варианте осуществления соединение формулы II имеет следующую формулу (IIa):



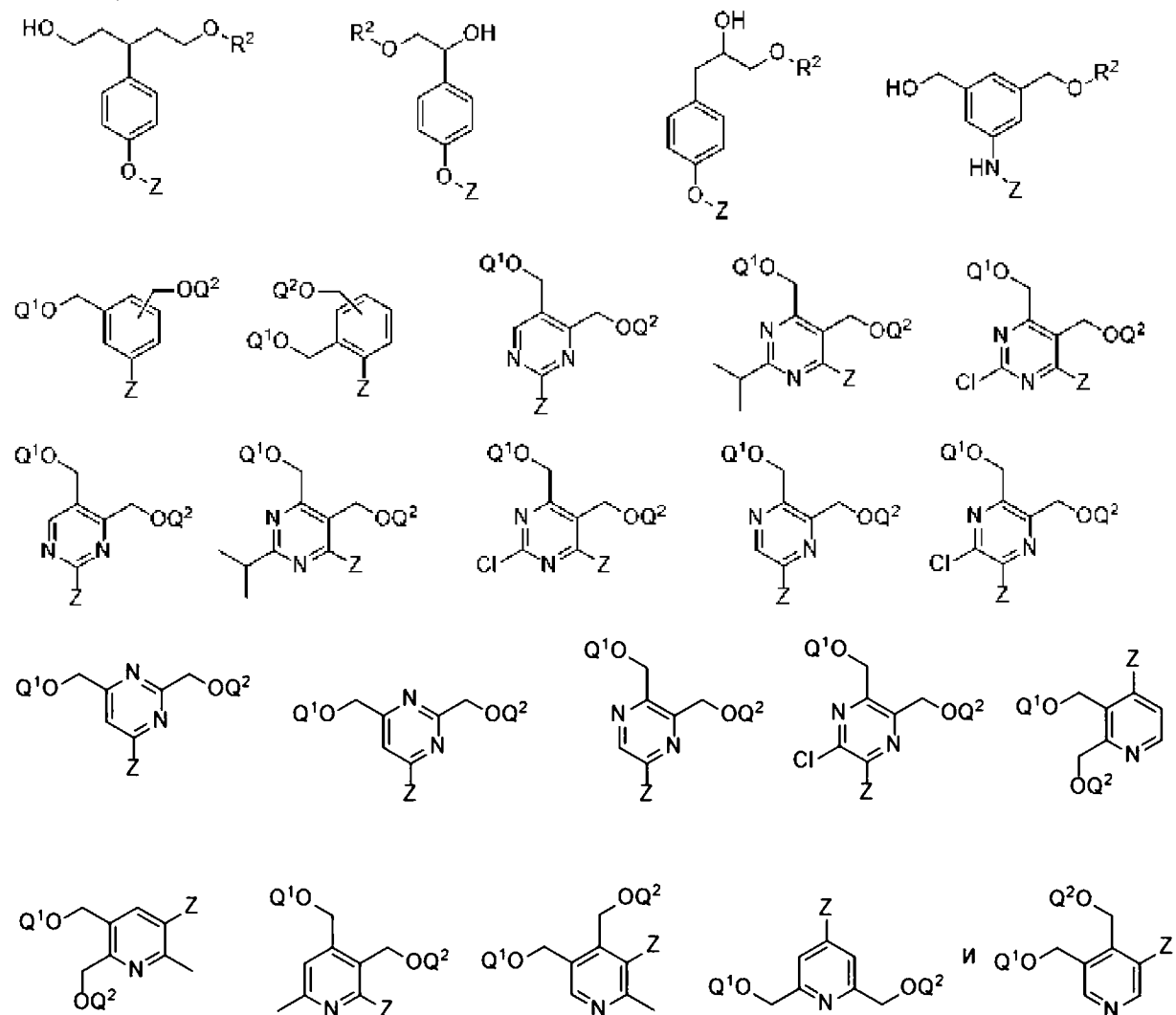
(IIIa)

где:

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

или его соль.

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



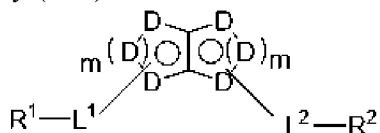
где:

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

Z представляет собой  $-L^1-R^1$ ;

и их солей.

В одном варианте осуществления соединение формулы I имеет следующую формулу (IIIb):



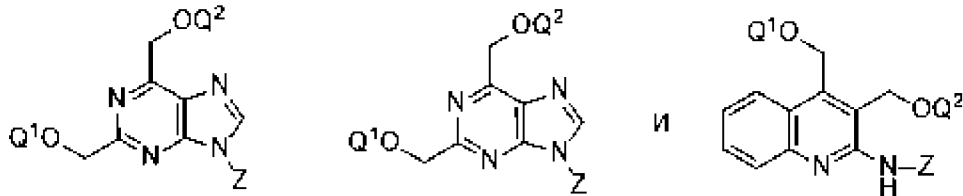
(Ib)

где:

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

каждый m независимо равен 1 или 2; или его соль.

В одном варианте осуществления соединение формулы Ib выбрано из группы, состоящей из:



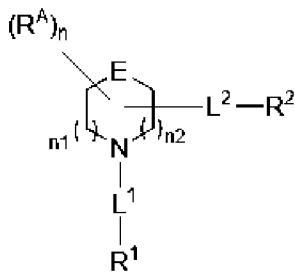
где:

$\text{Q}^1$  представляет собой водород и  $\text{Q}^2$  представляет собой  $\text{R}^2$ ; или  $\text{Q}^1$  представляет собой  $\text{R}^2$  и  $\text{Q}^2$  представляет собой водород;

Z представляет собой  $-\text{L}^1-\text{R}^1$ ;

и их солей.

В одном варианте осуществления соединение формулы I имеет следующую формулу (IIc):



(IIc)

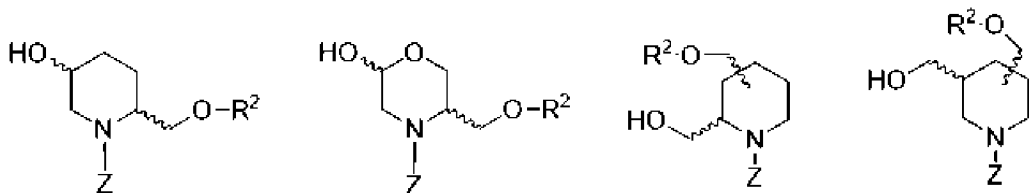
где E представляет собой  $-\text{O}-$  или  $-\text{CH}_2-$ ;

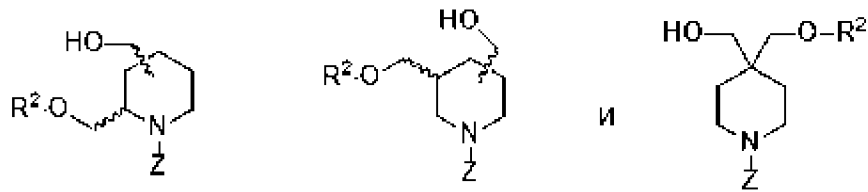
n выбран из группы, состоящей из 0, 1, 2, 3 и 4; и

каждый из n1 и n2 независимо выбран из группы, состоящей из 0, 1, 2 и 3;

или его соль.

В определенных вариантах осуществления соединение формулы (IIc) выбрано из группы, состоящей из:

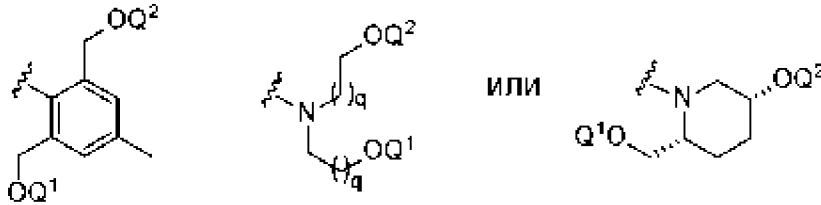




где Z представляет собой  $-L^1-R^1$ ;

и их солей.

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



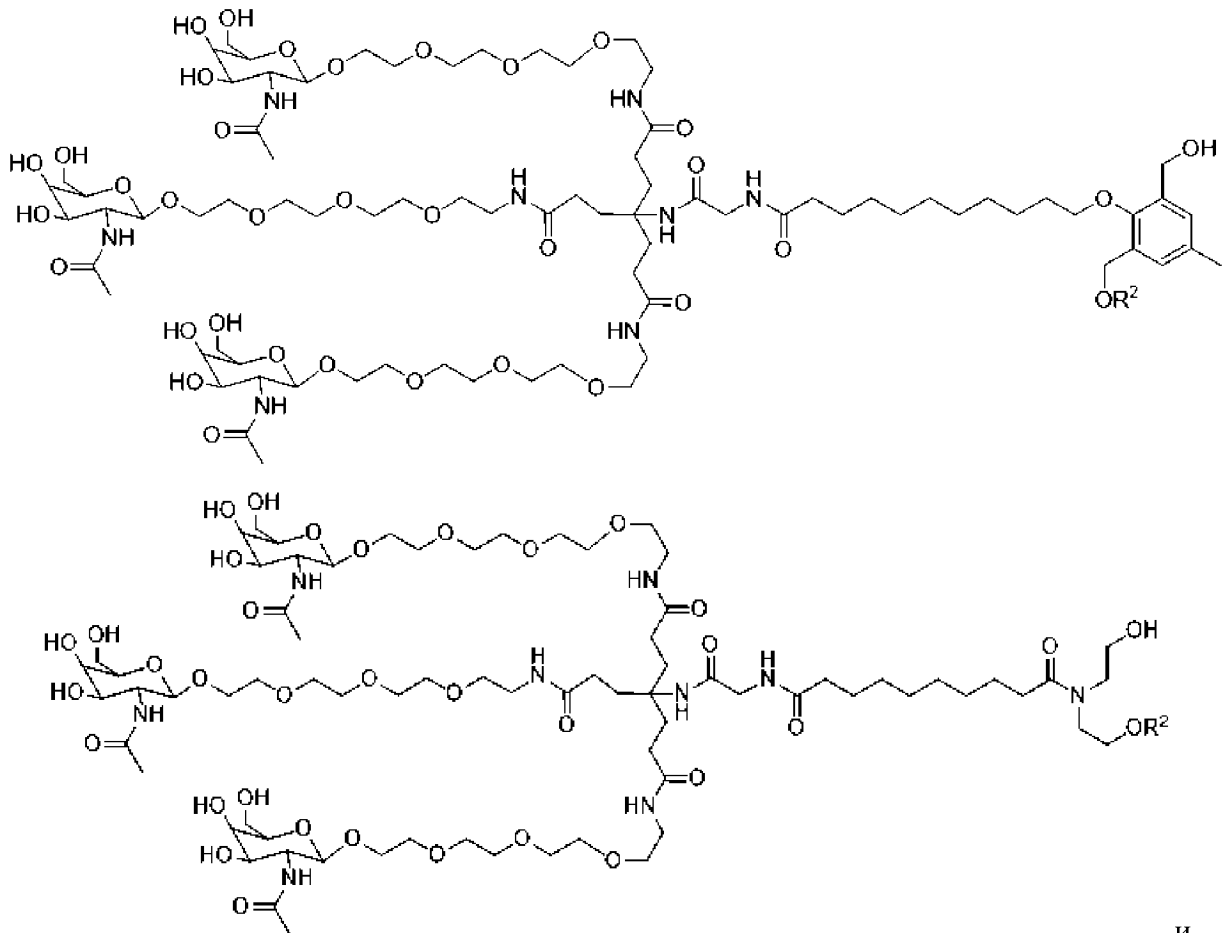
где:

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

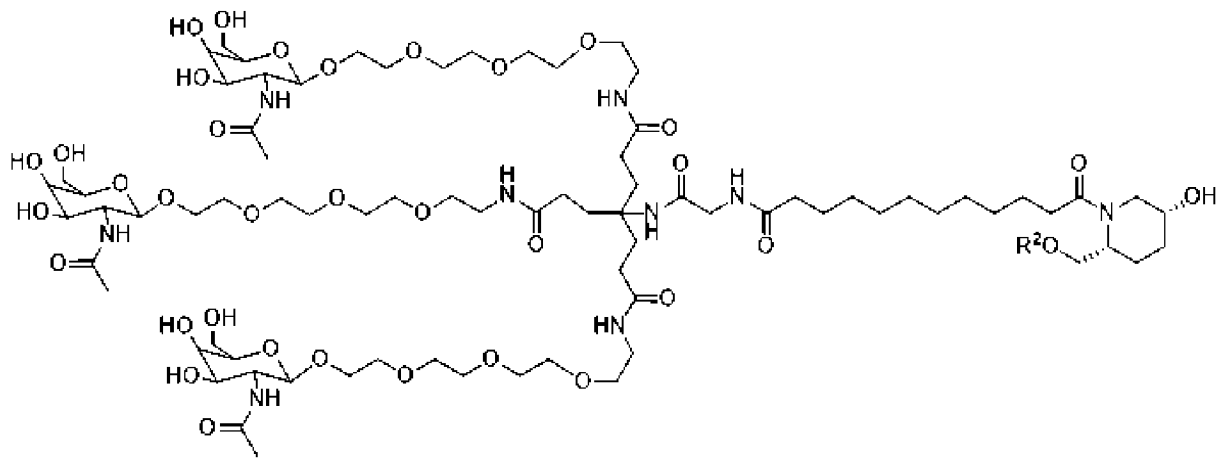
каждый q независимо равен 0, 1, 2, 3, 4 или 5;

или его соль.

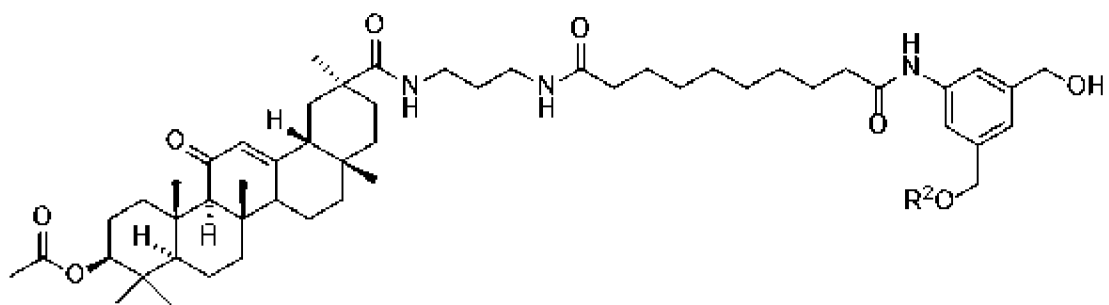
В одном варианте осуществления соединение формулы (I) выбрано из группы, состоящей из:



и

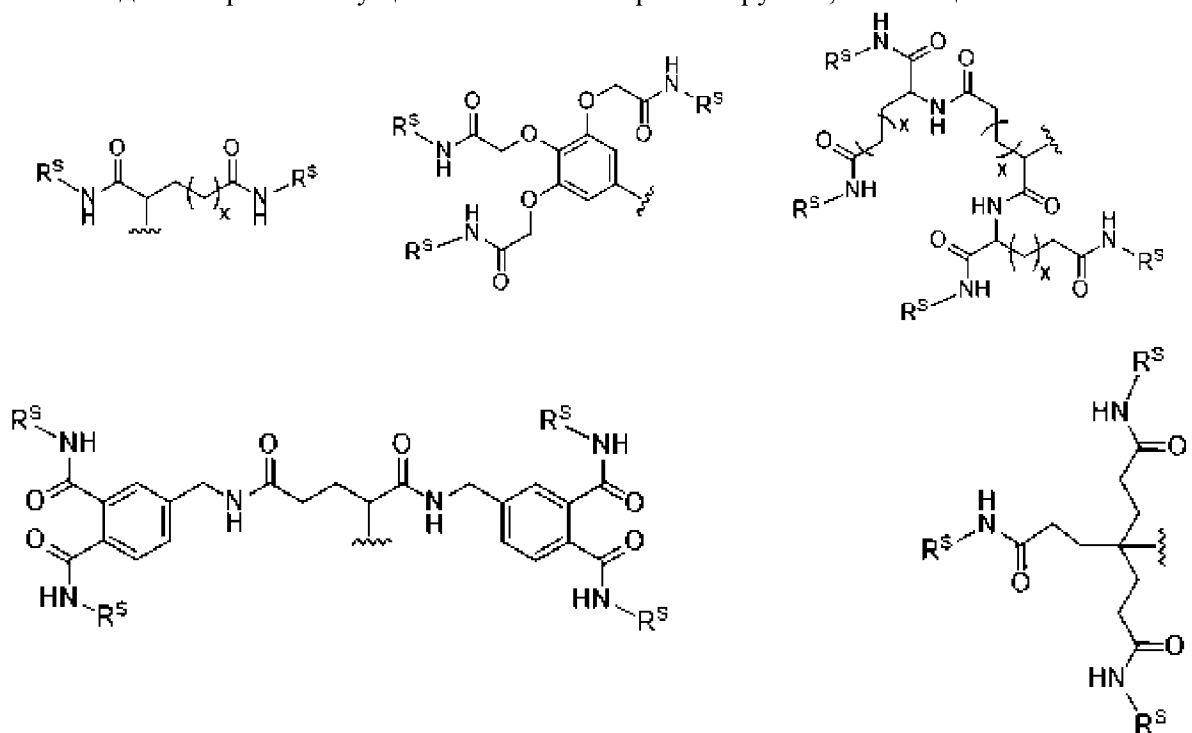


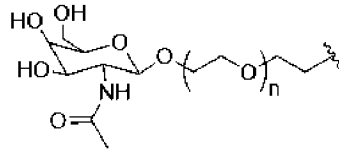
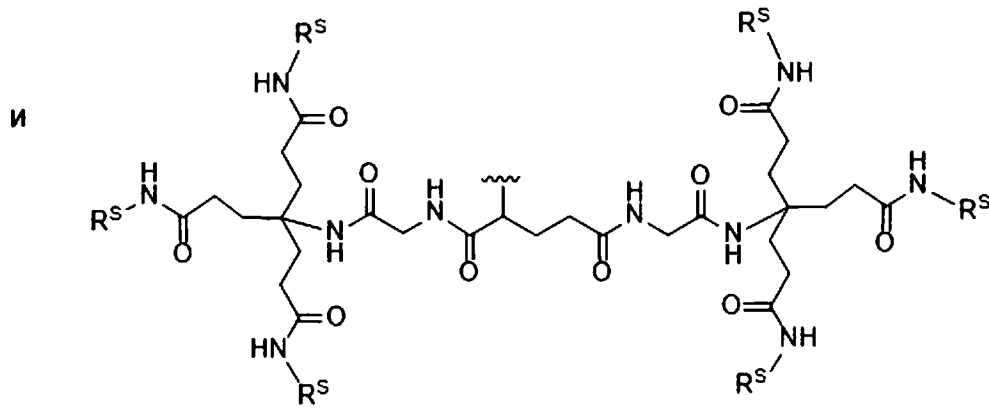
И



и их солей.

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



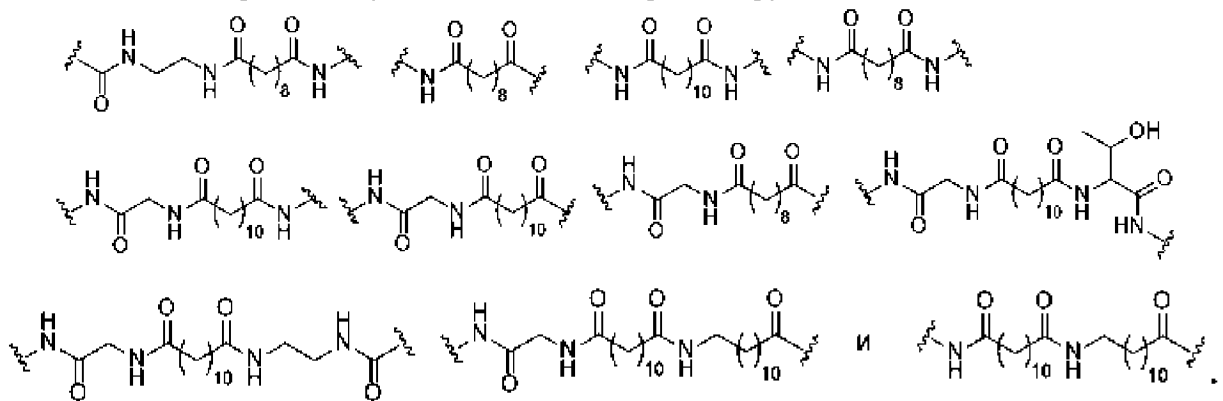


где  $R^S$  представляет собой

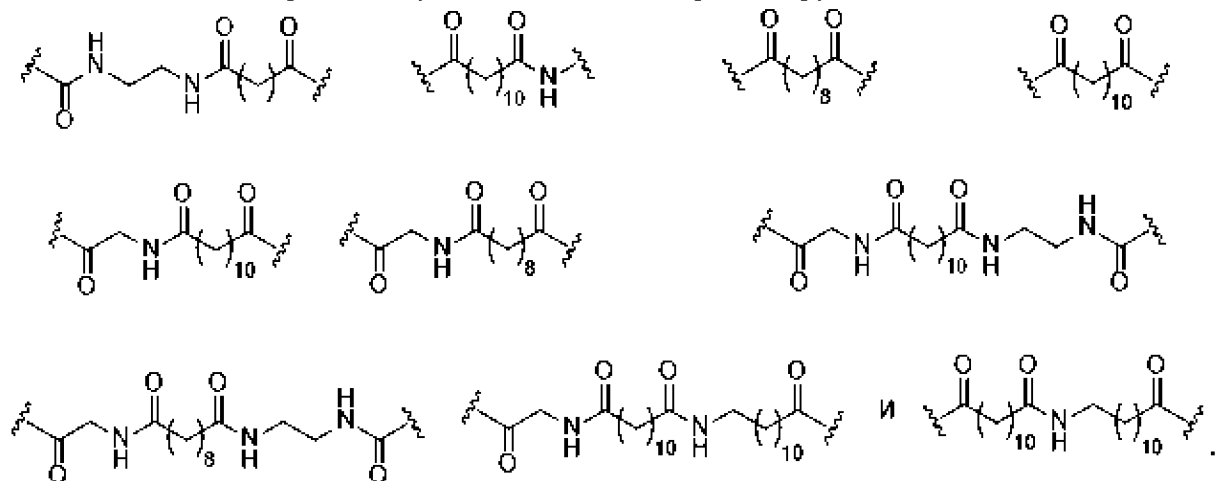
$n$  равен 2, 3 или 4;

$x$  представляет собой 1 или 2.

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



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



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

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

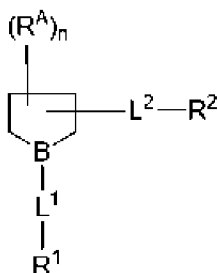


В одном варианте осуществления  $L^2$  представляет собой  $-\text{CH}_2\text{O}-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$  или  $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{O}-$ .

В одном варианте осуществления каждый  $R^A$  независимо представляет собой гидроксил или  $\text{C}_{1-8}$  алкил, который необязательно замещен гидроксилом.

В одном варианте осуществления каждый  $R^A$  независимо выбран из группы, состоящей из гидрокси, метила и  $-\text{CH}_2\text{OH}$ .

В одном варианте осуществления соединение формулы I имеет следующую формулу (IIg):



(IIg)

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

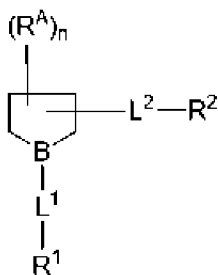
$L^1$  отсутствует или представляет собой -NH-;

$L^2$  представляет собой  $\text{C}_{1-4}$  алкилен-O-, который необязательно замещен гидроксилом или галогеном;

n равен 0, 1 или 2;

или его соль.

В одном варианте осуществления соединение формулы I имеет следующую формулу (IIg):



(IIg)

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

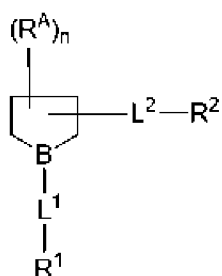
$L^1$  отсутствует или представляет собой -NH-;

$L^2$  представляет собой  $\text{C}_{1-4}$  алкилен-O-, который необязательно замещен гидроксилом или галогеном;

n равен 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 или 7;

или его соль.

В одном варианте осуществления соединение формулы I имеет следующую формулу (IIg):



(IIg)

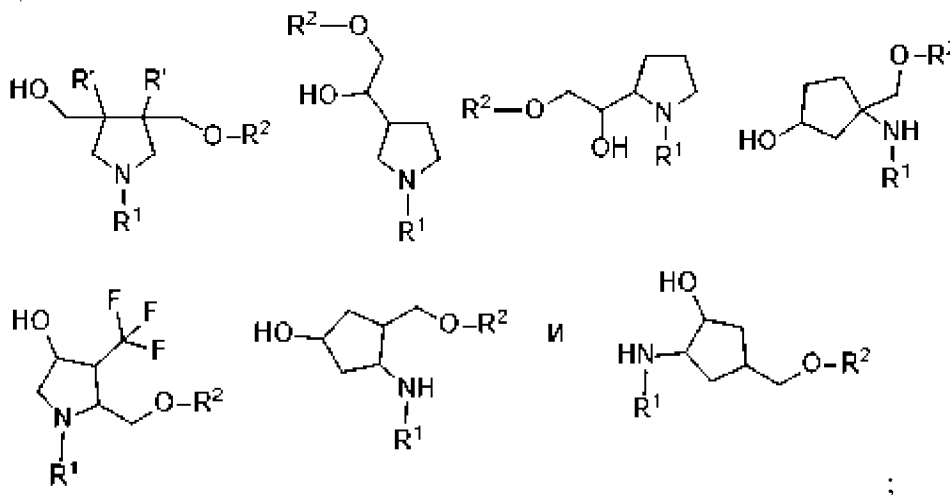
где В представляет собой -N- или -CH-;

L<sup>1</sup> отсутствует или представляет собой -NH-;L<sup>2</sup> представляет собой C<sub>1-4</sub> алкилен-О-, который необязательно замещен гидроксилем или галогеном;

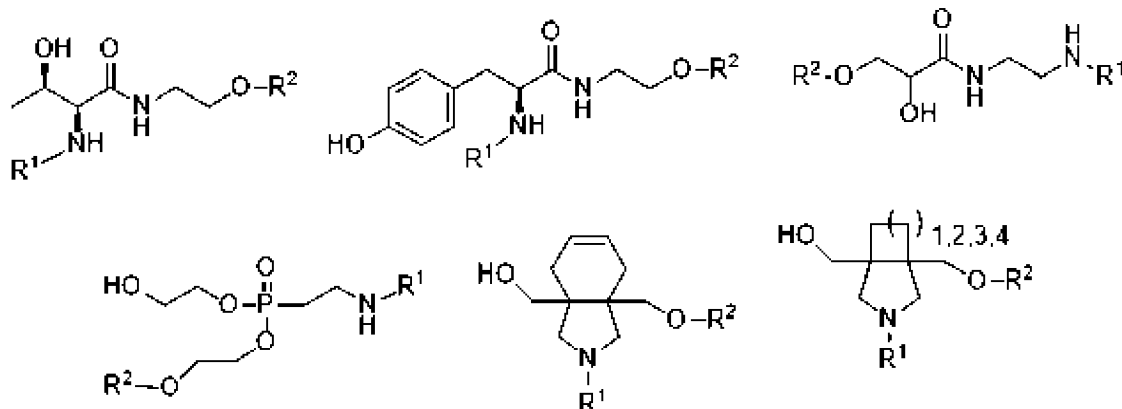
n равен 0, 1, 2, 3 или 4;

или его соль.

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

где R<sup>1</sup> представляет собой C<sub>1-9</sub> алкил, C<sub>2-9</sub> алкенил или C<sub>2-9</sub> алкинил; где C<sub>1-9</sub> алкил, C<sub>2-9</sub> алкенил или C<sub>2-9</sub> алкинил необязательно замещен галогеном или гидроксилем; и их солей.

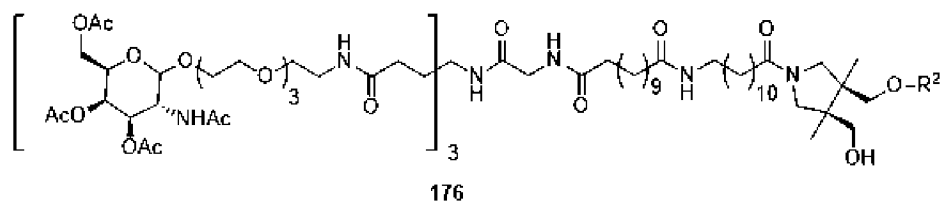
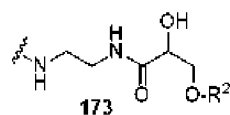
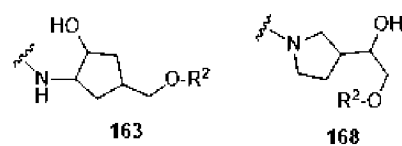
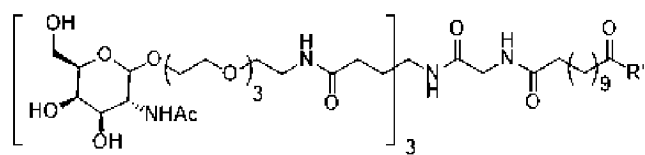
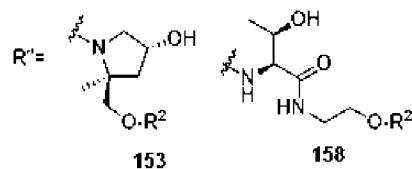
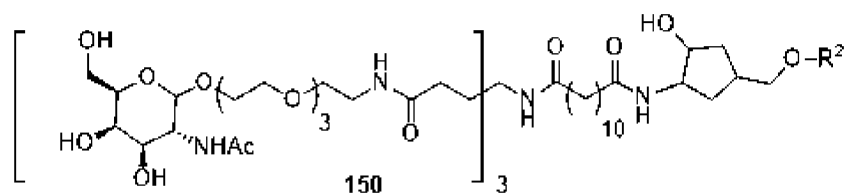
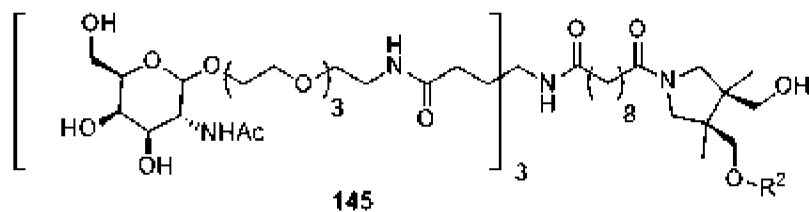
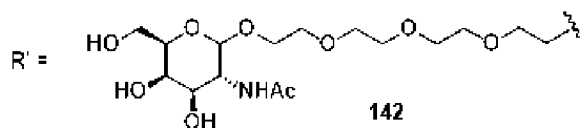
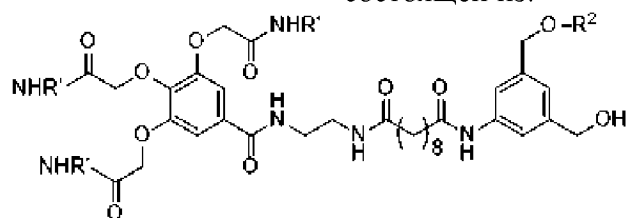
В одном варианте осуществления соединение формулы I выбрано из группы, состоящей из:



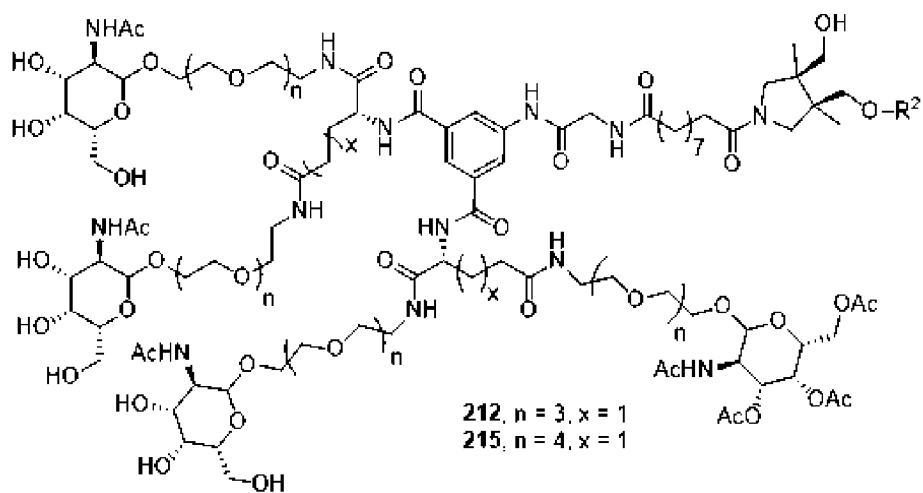
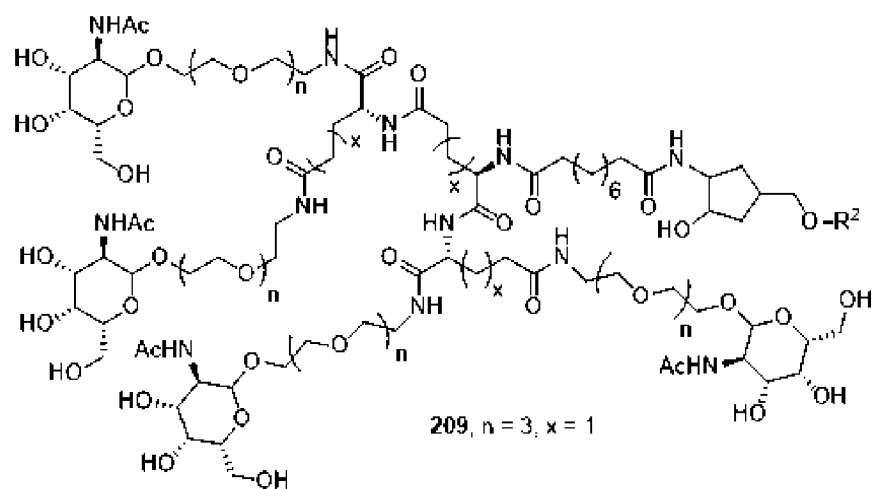
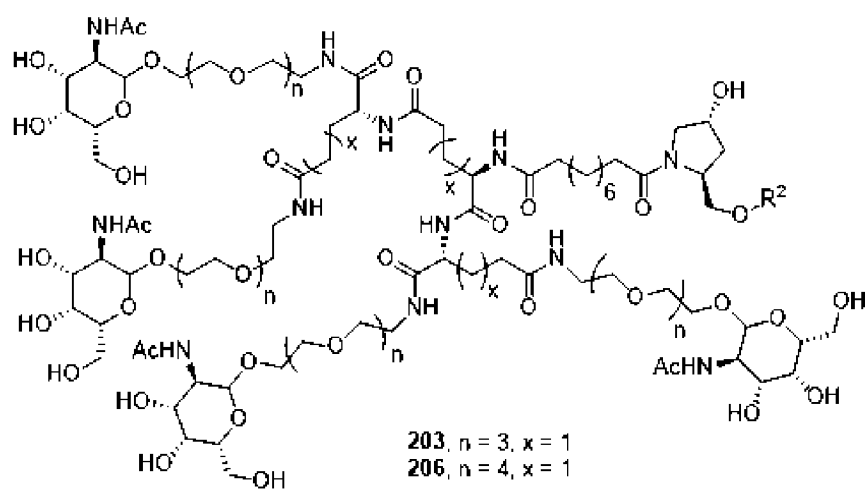


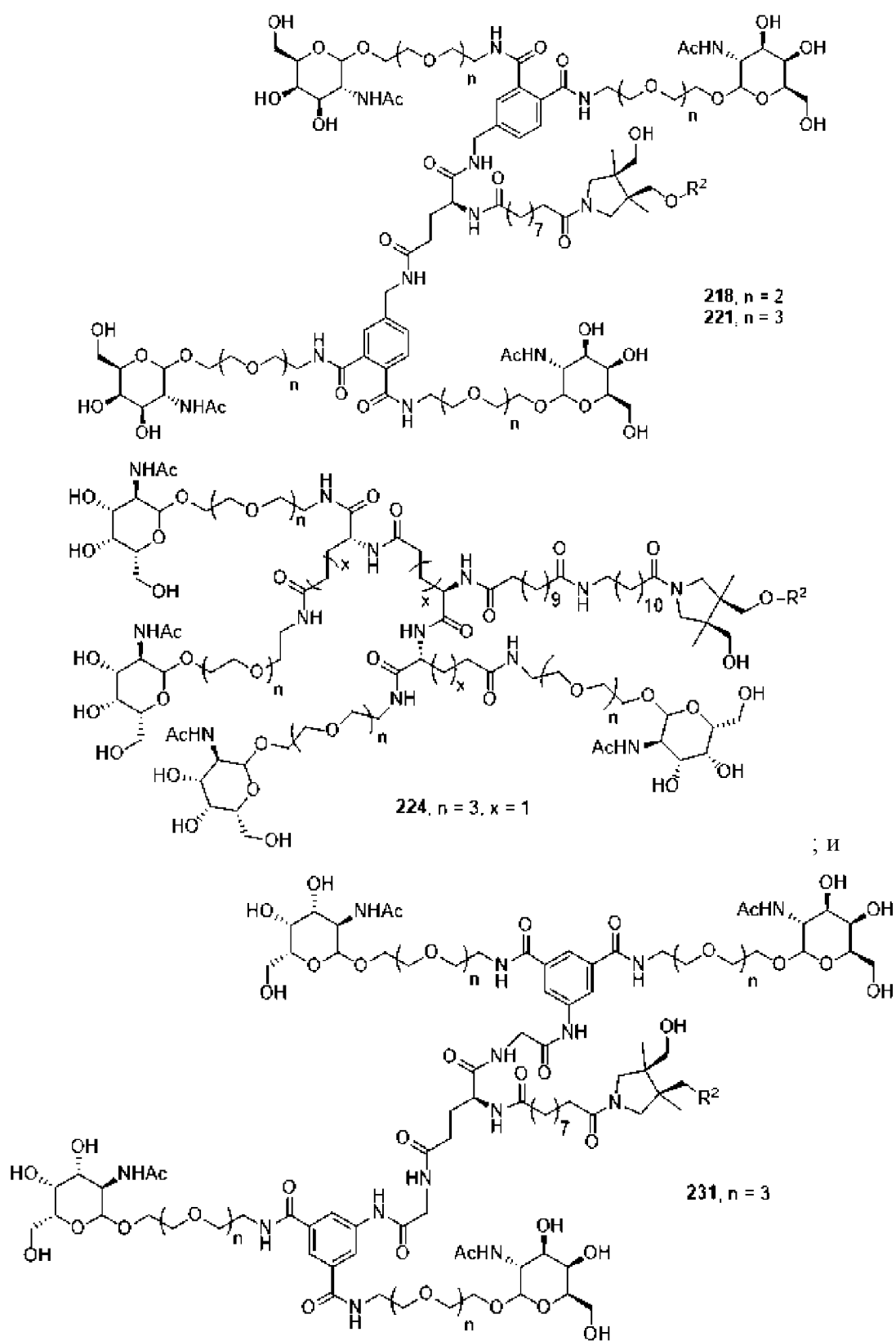
и их солей.

В одном варианте осуществления соединение формулы I или его соль выбраны из группы, состоящей из:

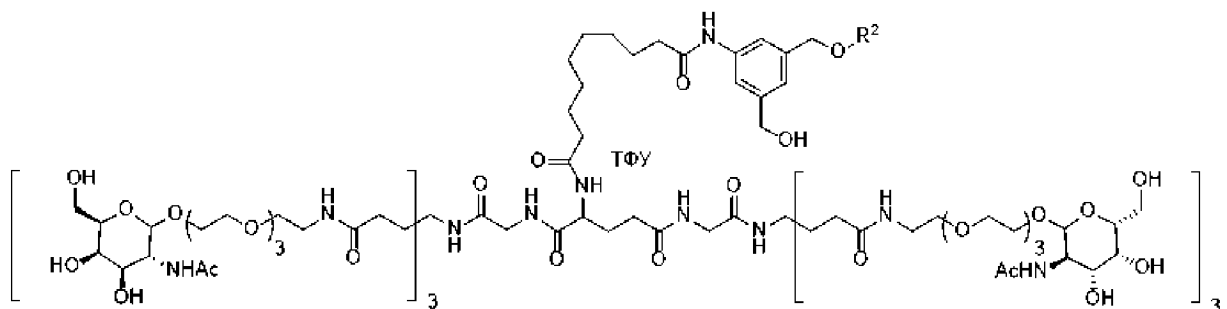
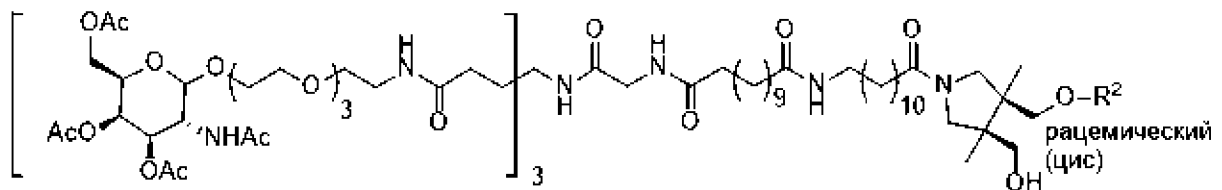
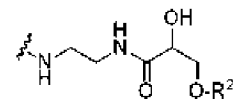
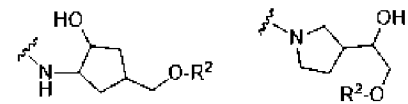
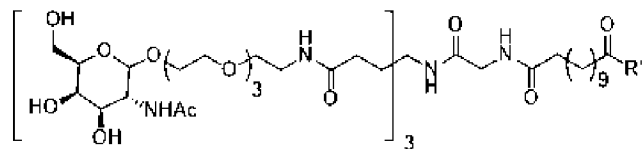
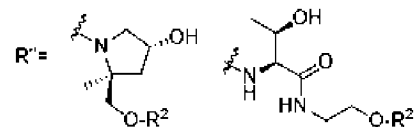
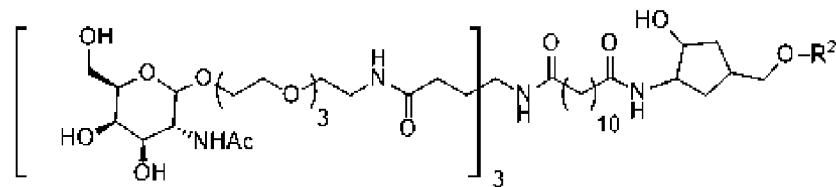
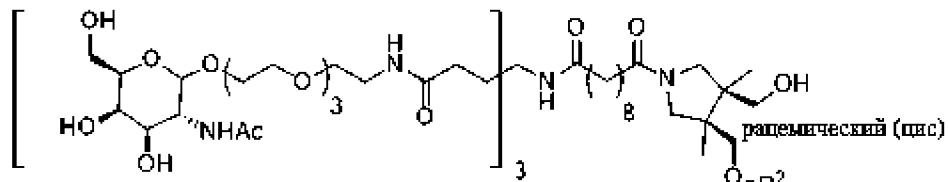
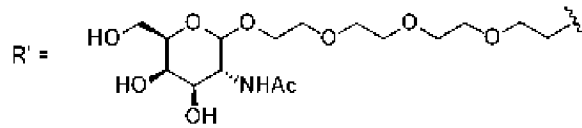
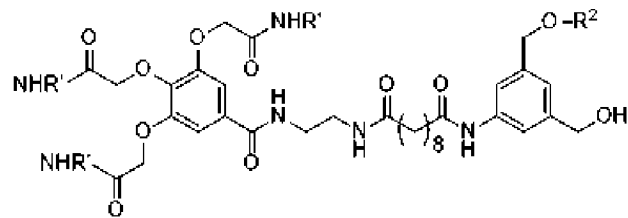


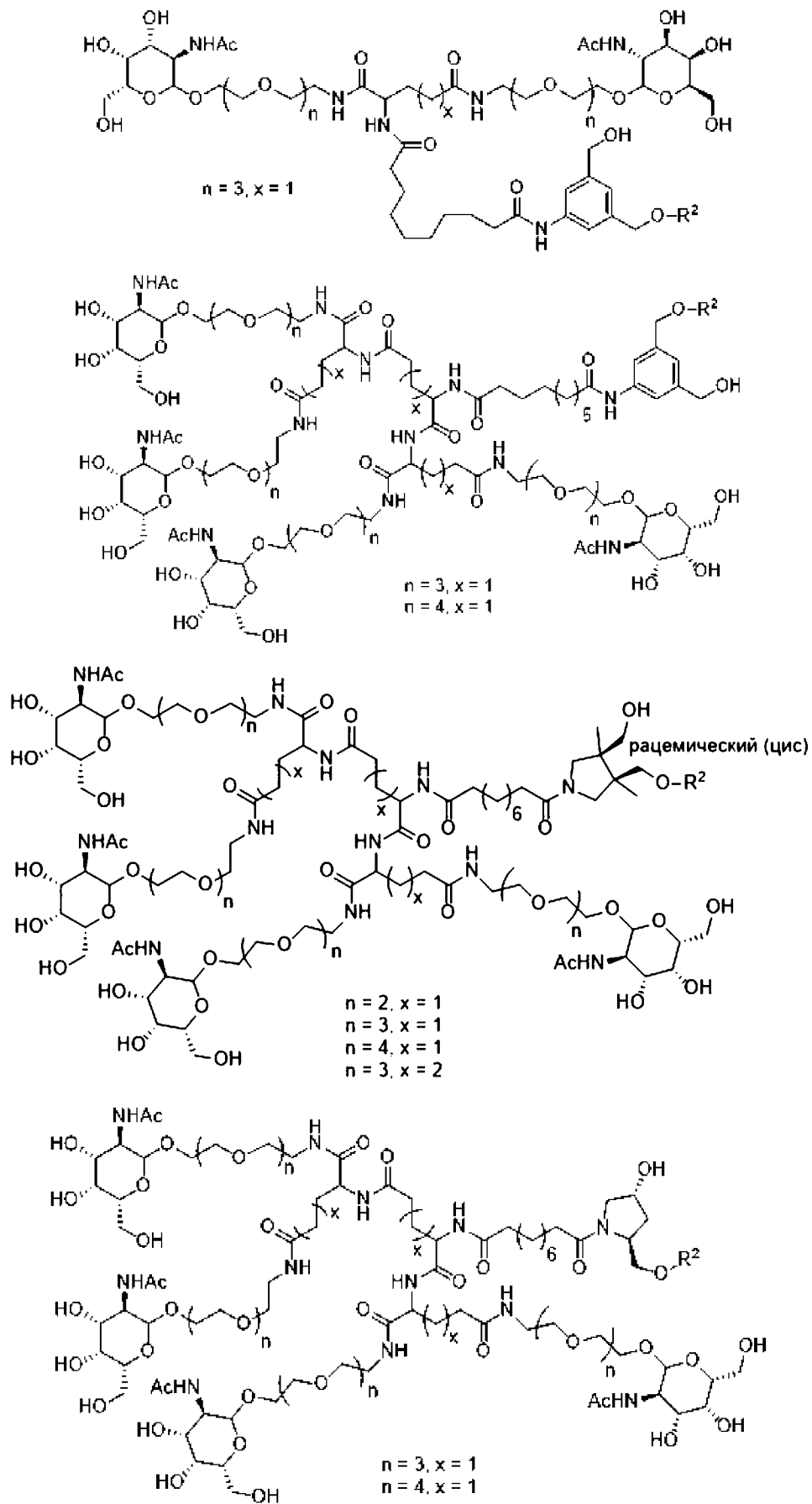




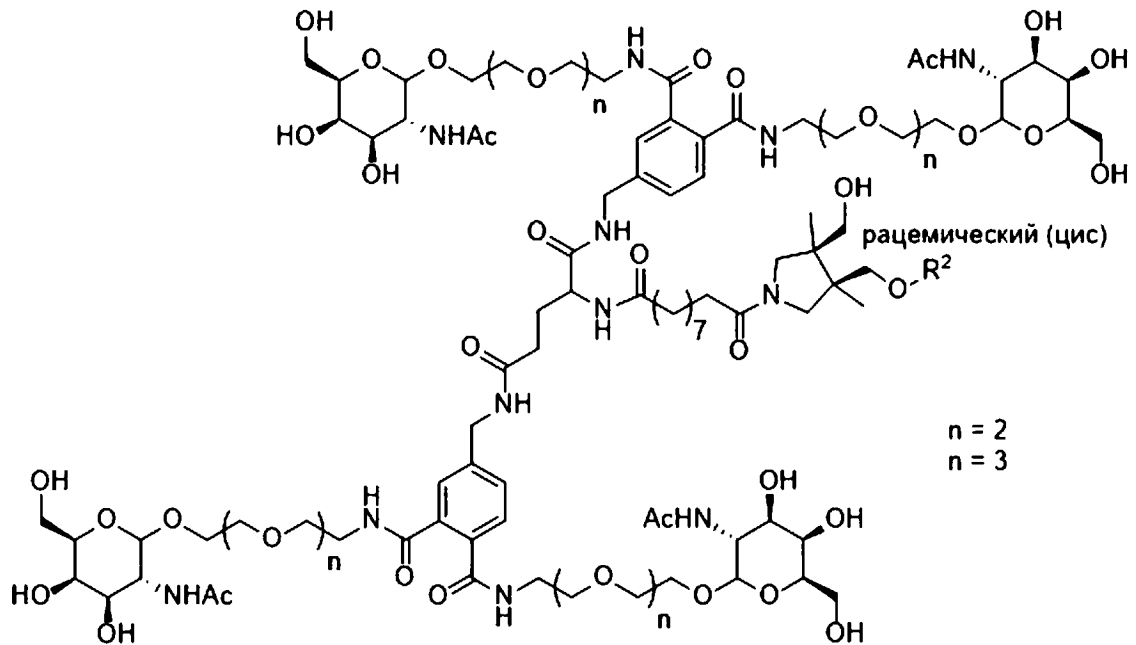
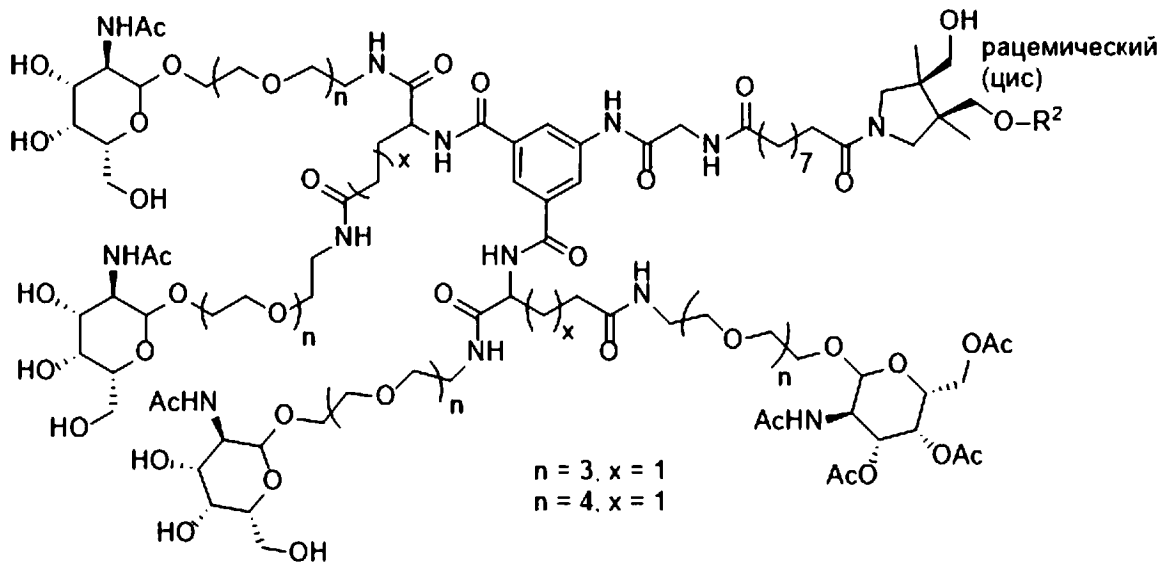
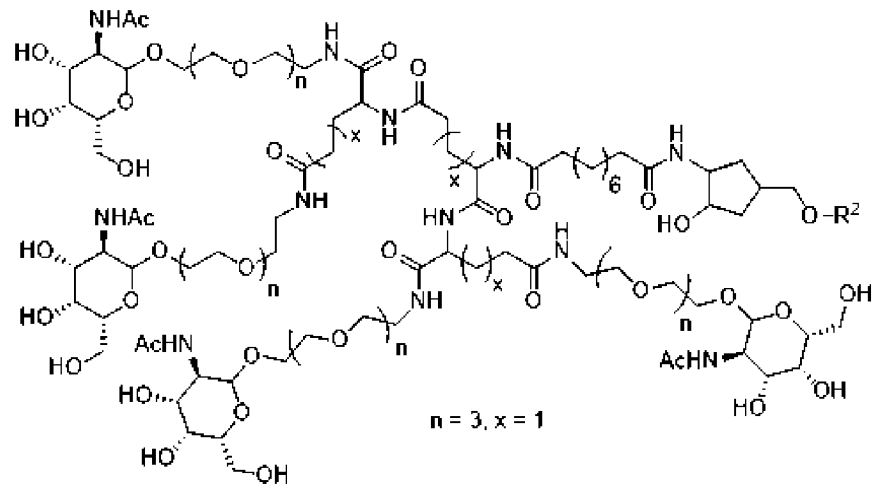


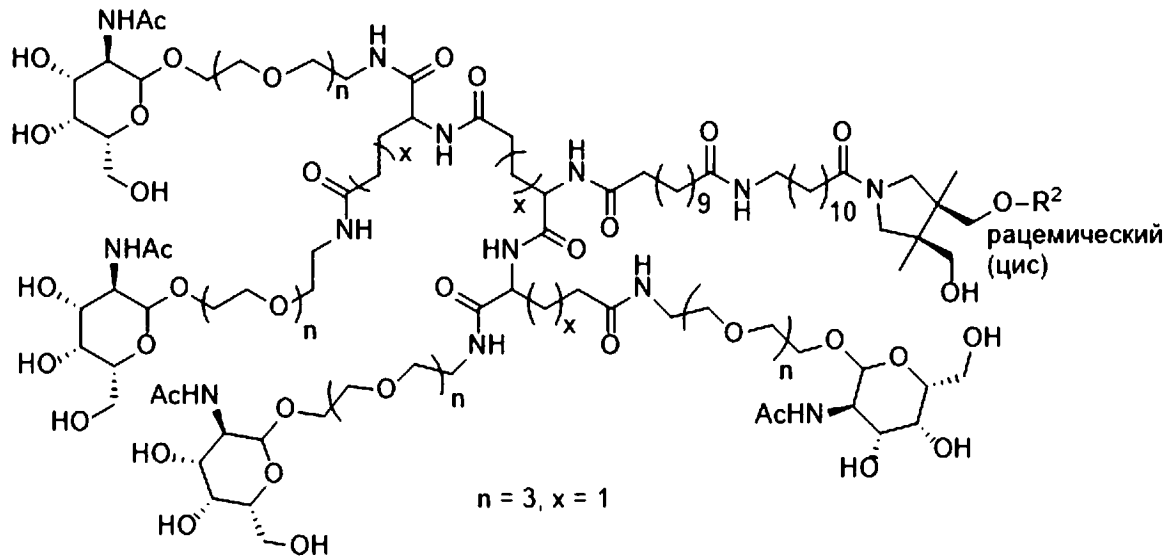
В одном варианте осуществления соединения формулы I или его соль выбраны из группы, состоящей из:



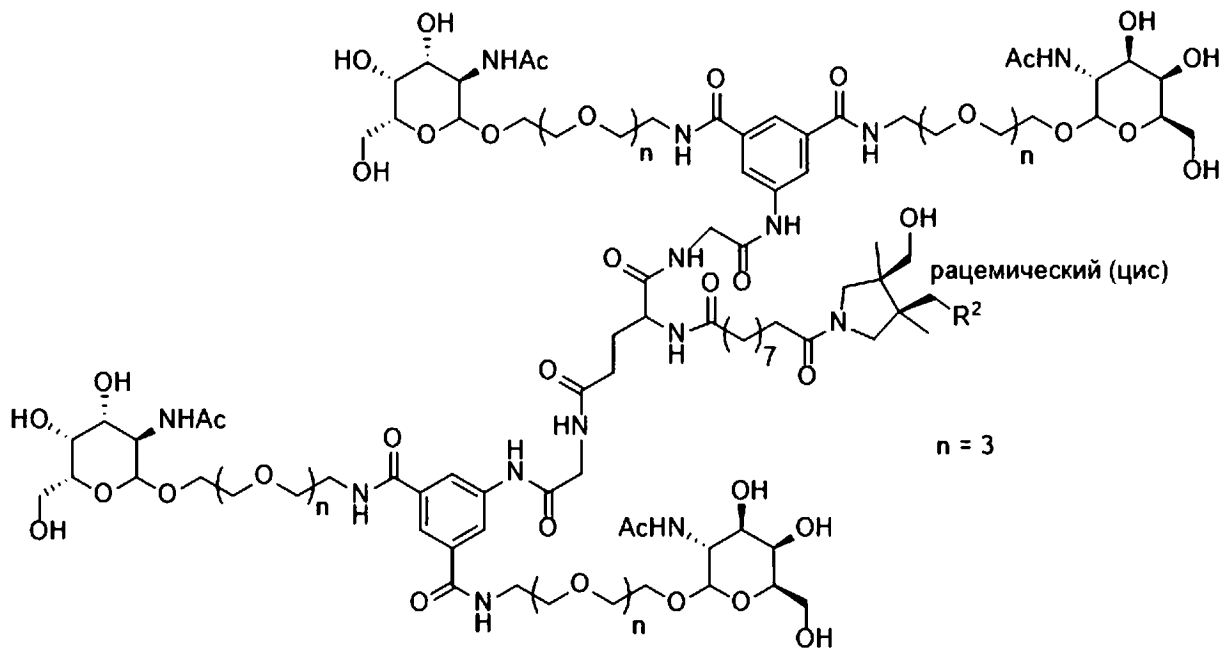






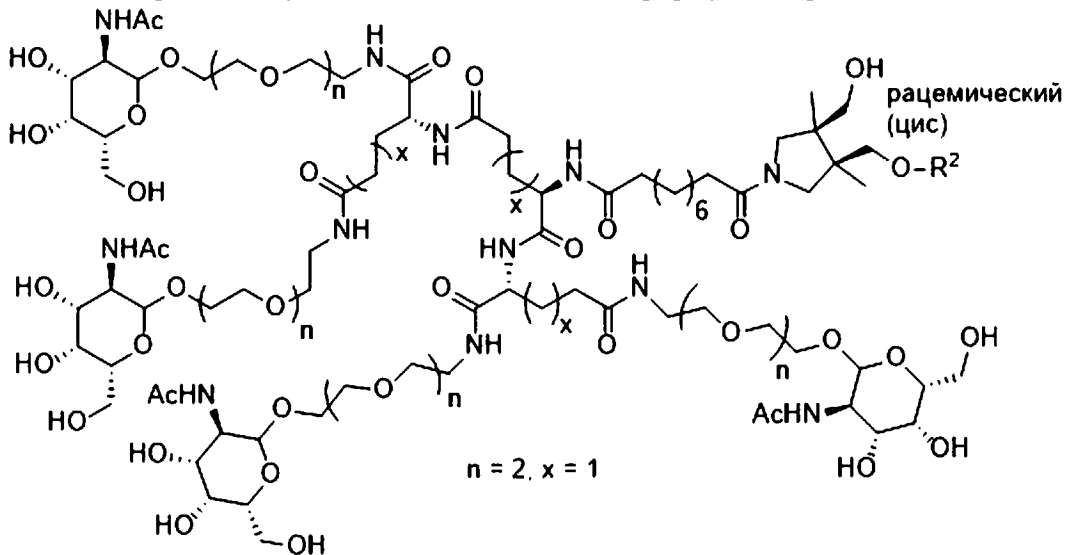


; и



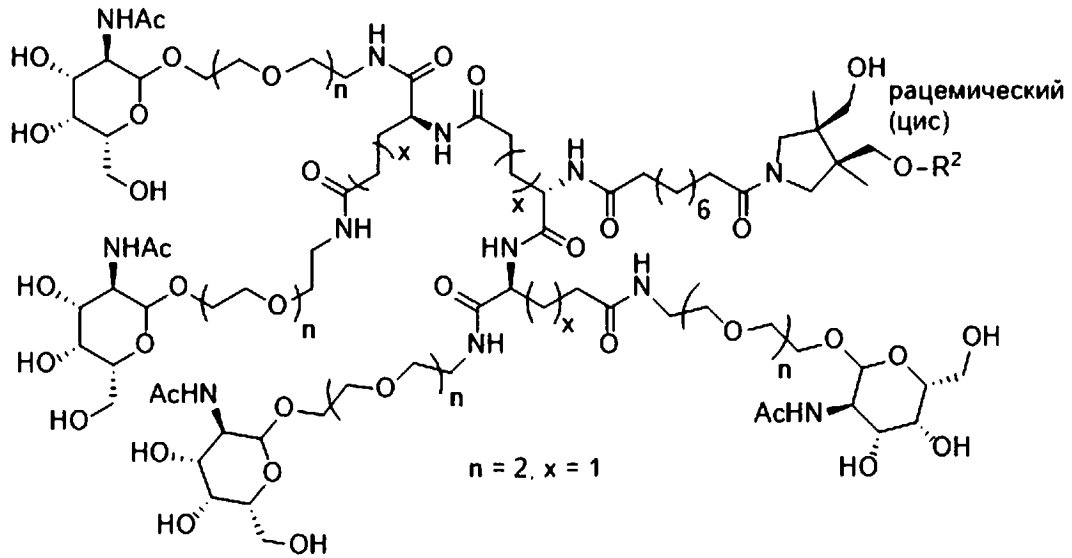
или их фармацевтически приемлемых солей.

В одном варианте осуществления соединение формулы I представляет собой:



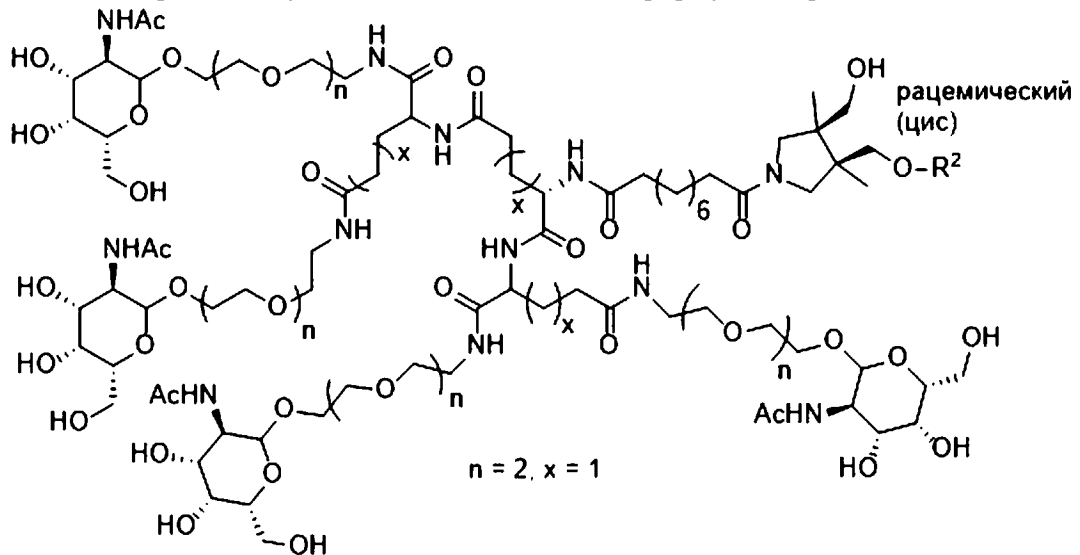
или его фармацевтически приемлемую соль

В одном варианте осуществления соединение формулы I представляет собой:



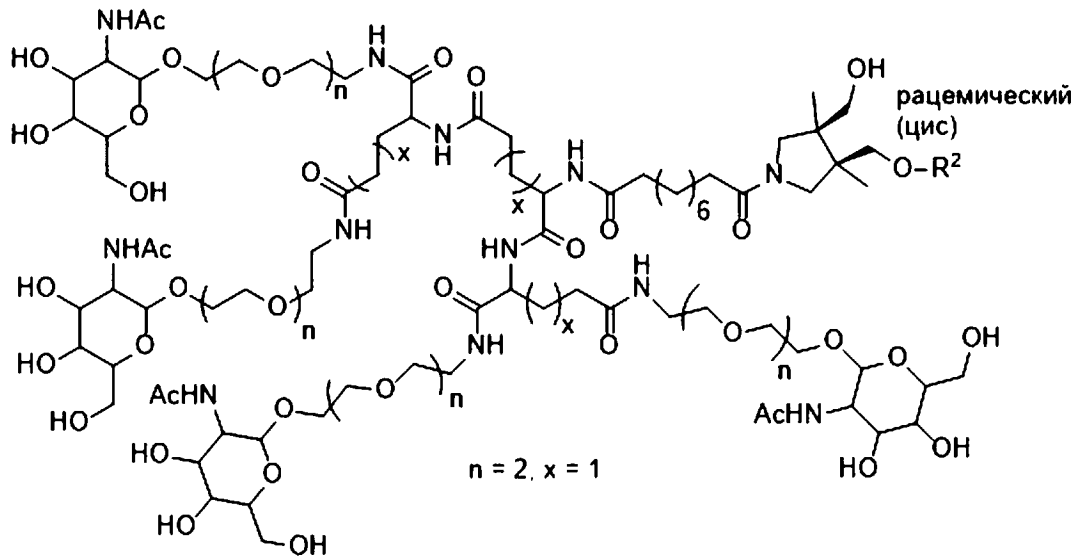
или его фармацевтически приемлемую соль

В одном варианте осуществления соединение формулы I представляет собой:



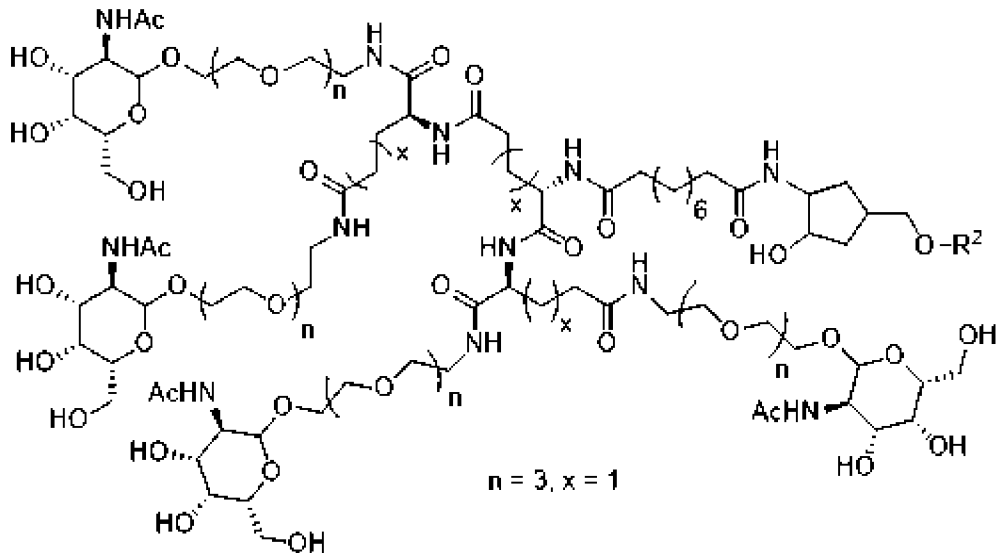
или его фармацевтически приемлемую соль.

В одном варианте осуществления соединение формулы I представляет собой:



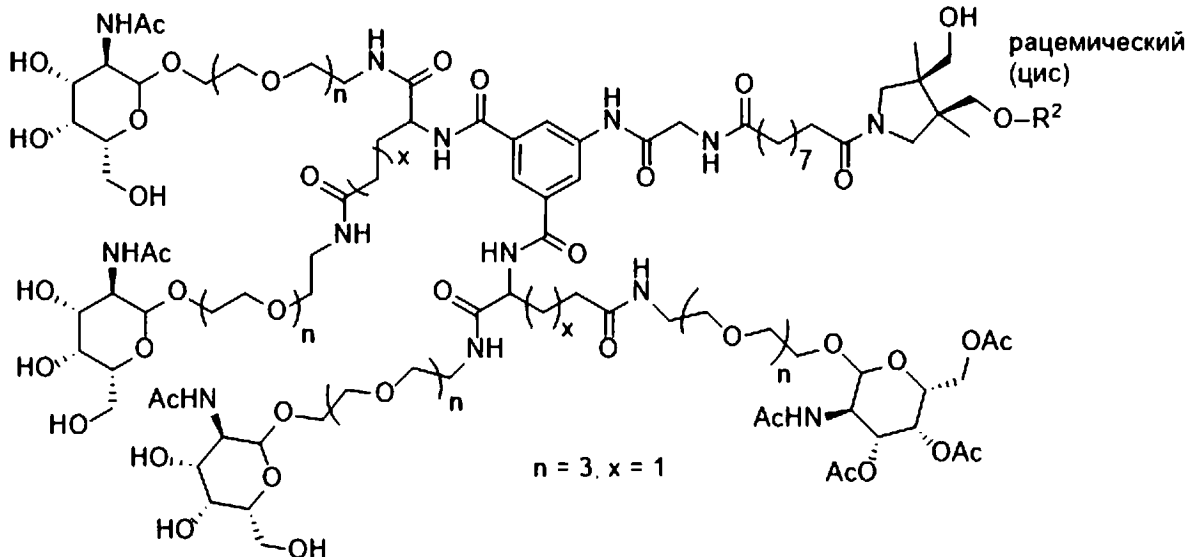
или фармацевтически приемлемую соль.

В одном варианте осуществления соединение формулы I представляет собой:



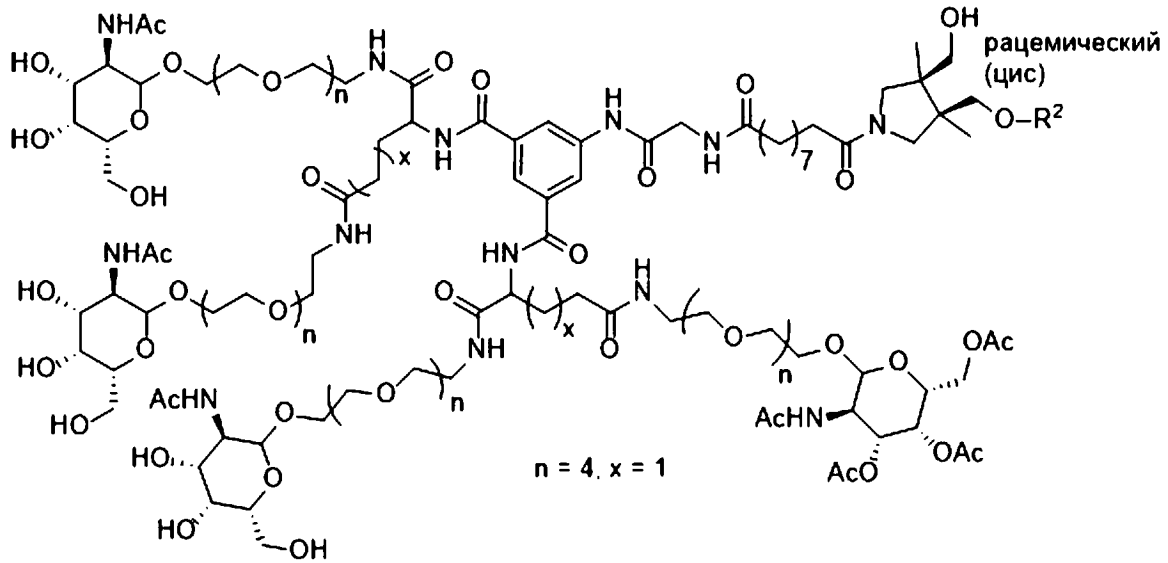
или его фармацевтически приемлемую соль.

В одном варианте осуществления соединение формулы I представляет собой:



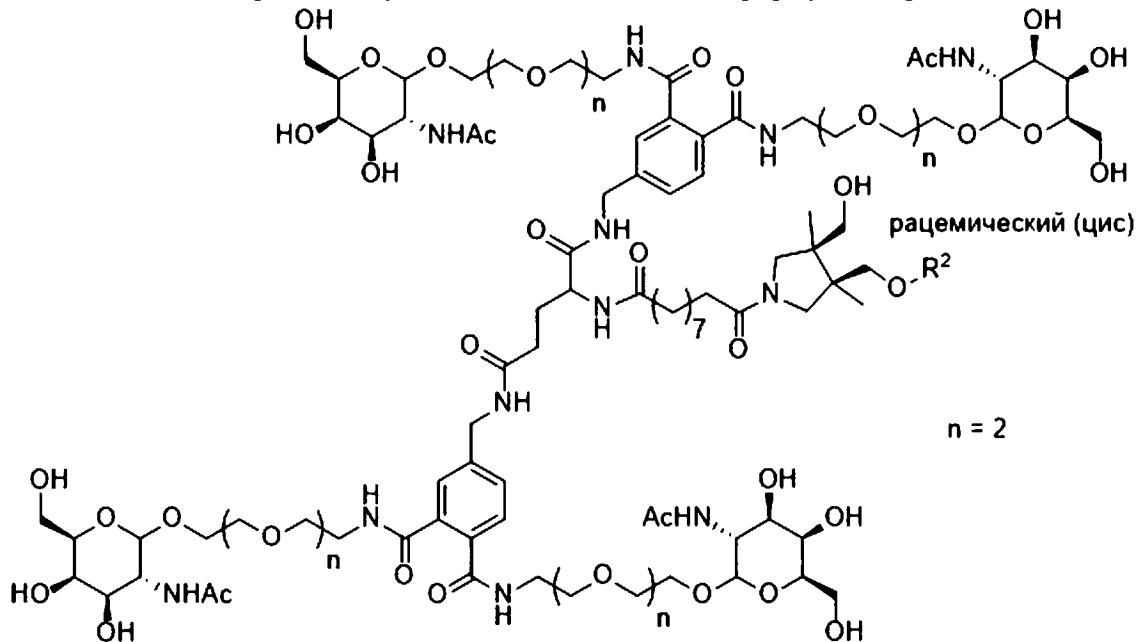
или его фармацевтически приемлемую соль.

В одном варианте осуществления соединение формулы I представляет собой:



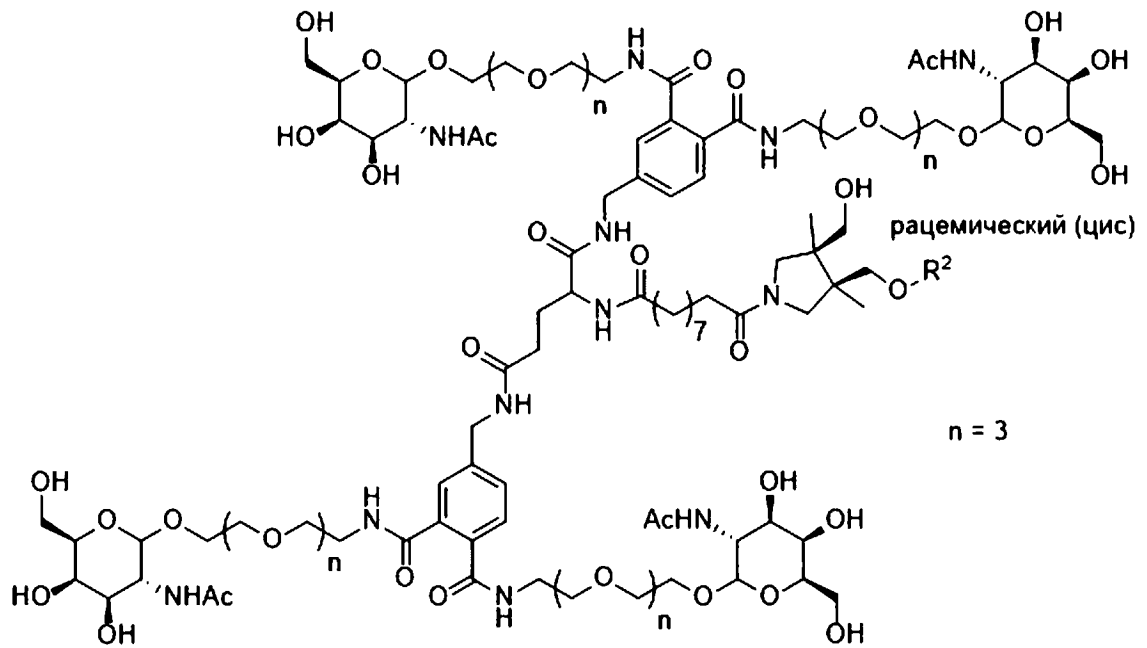
или его фармацевтически приемлемую соль.

В одном варианте осуществления соединение формулы I представляет собой:



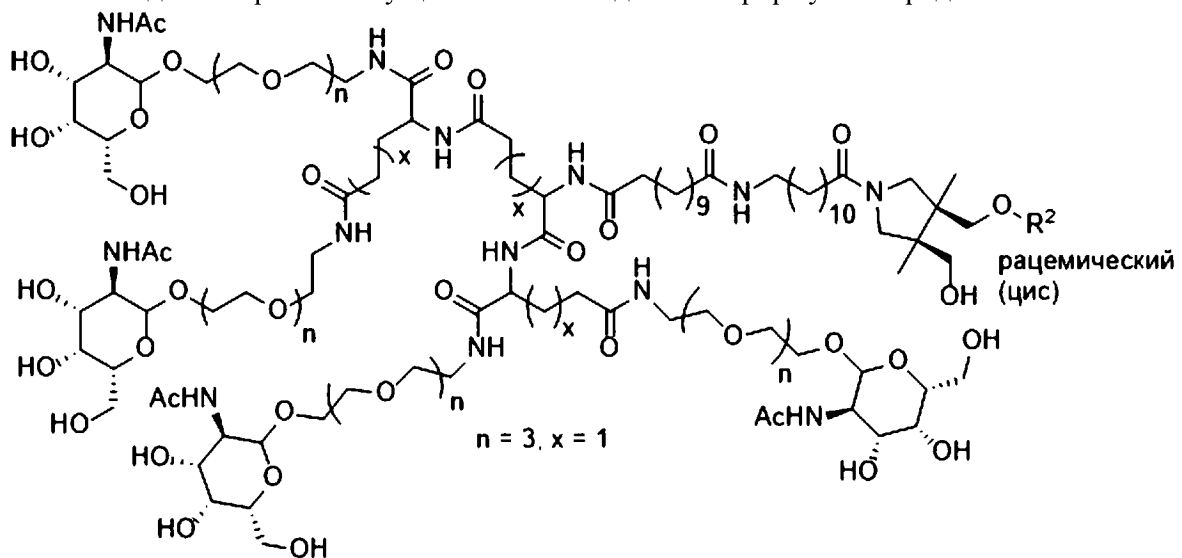
или его фармацевтически приемлемую соль.

В одном варианте осуществления соединение формулы I представляет собой:



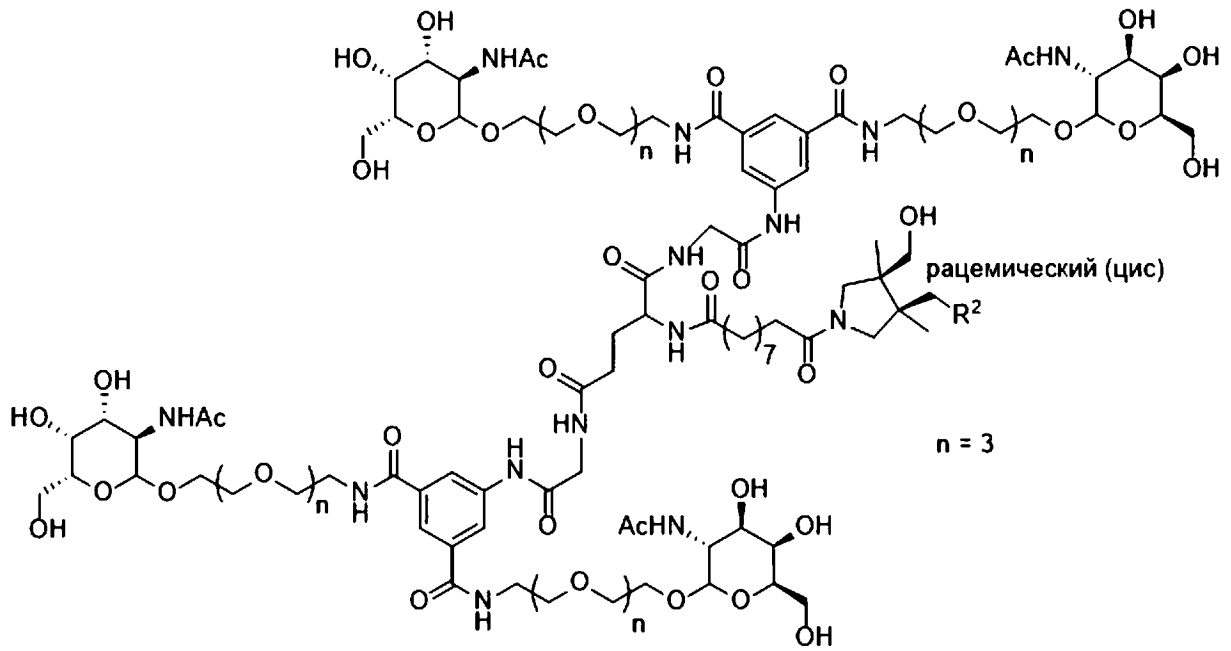
или его фармацевтически приемлемую соль.

В одном варианте осуществления соединение формулы I представляет собой:



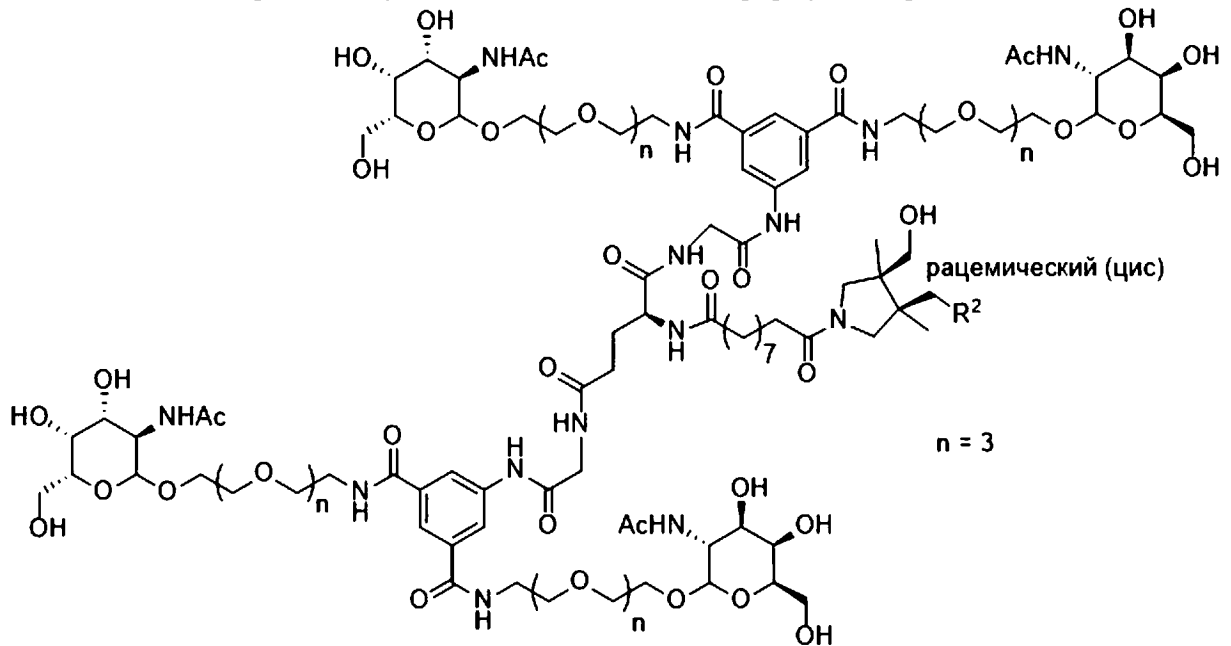
или его фармацевтически приемлемую соль.

В одном варианте осуществления соединение формулы I представляет собой:



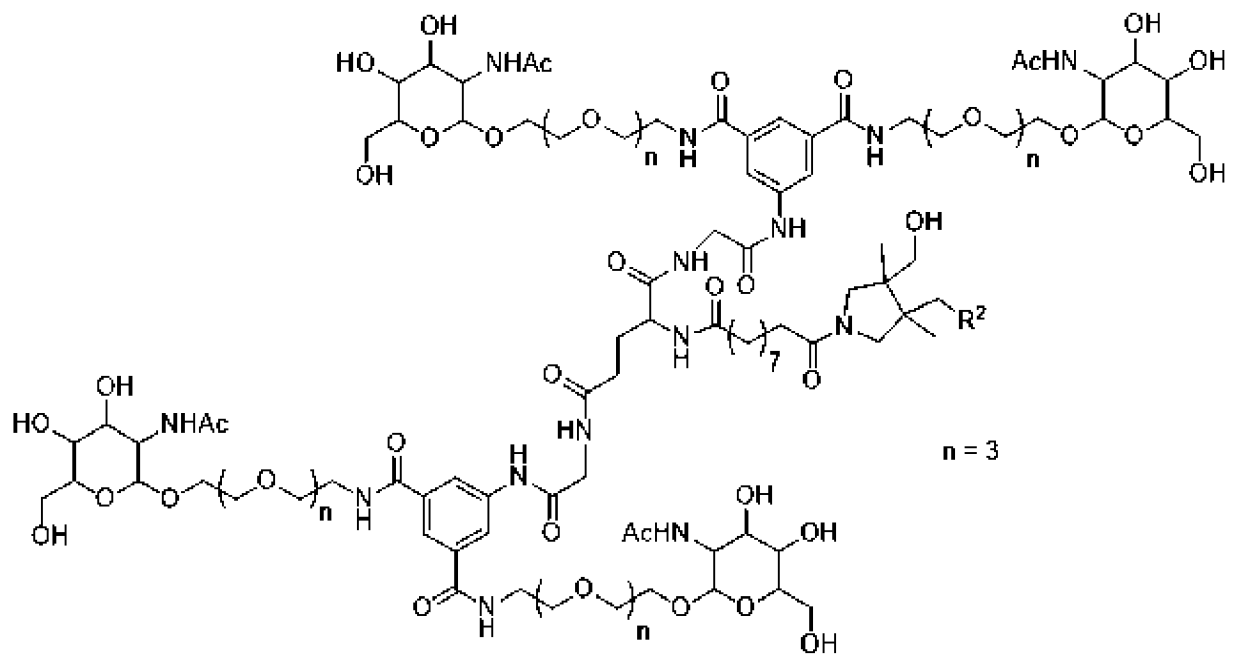
или его фармацевтически приемлемую соль.

В одном варианте осуществления соединение формулы I представляет собой:



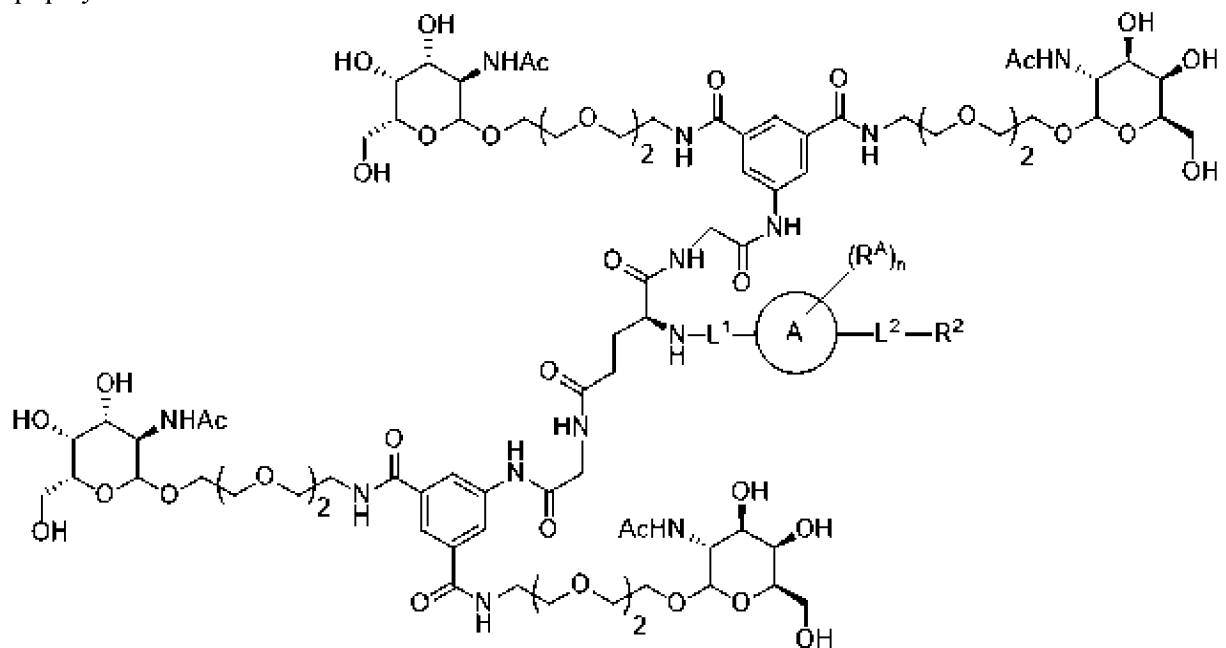
или его фармацевтически приемлемую соль.

В одном варианте осуществления соединение формулы I представляет собой:



или его фармацевтически приемлемую соль.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы:

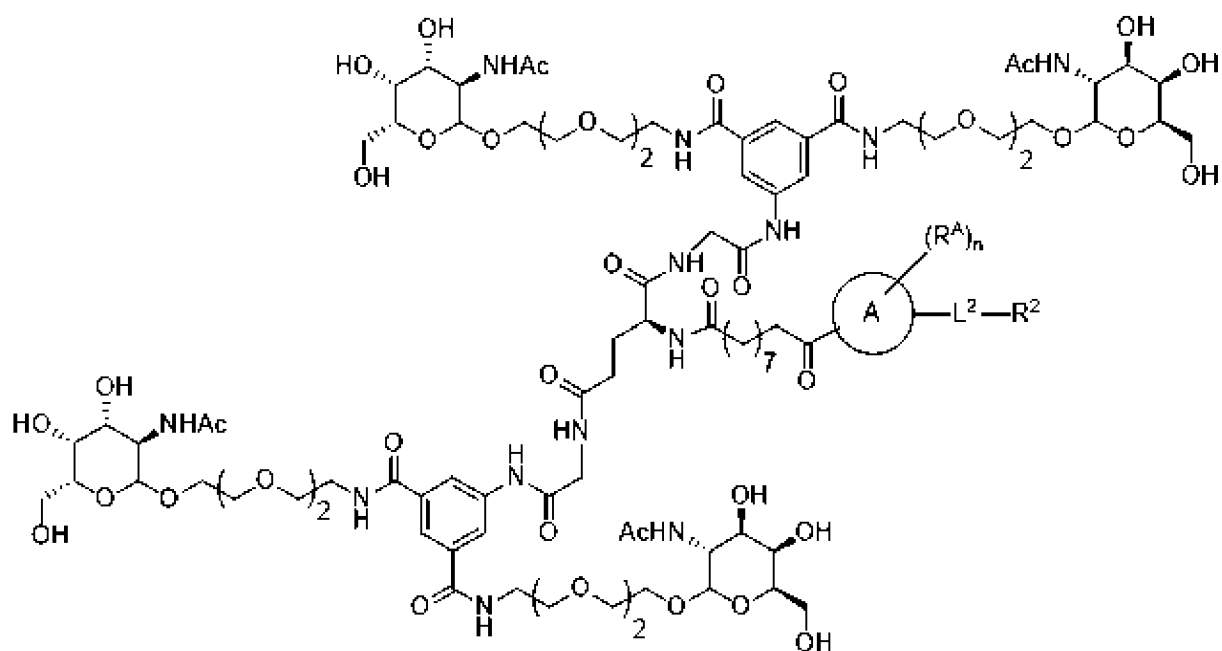


(I)

или его соль.

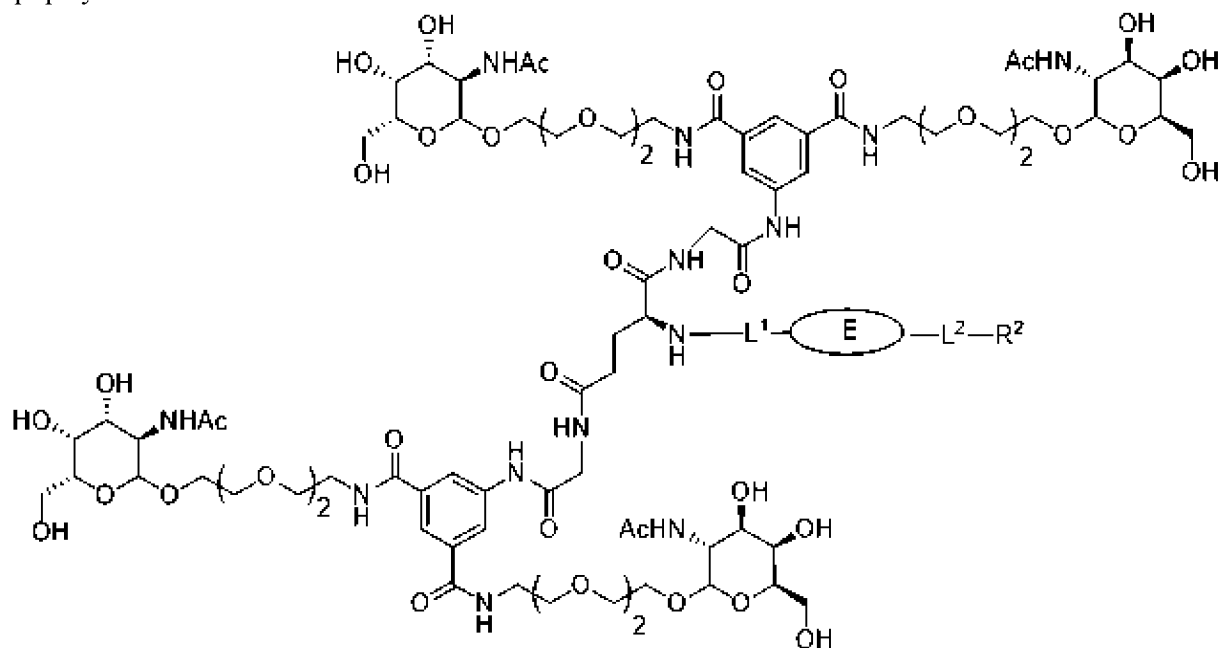
В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы:





или его соль.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы:

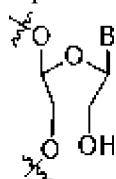


где:

$L^1$  отсутствует или представляет собой связывающую группу;

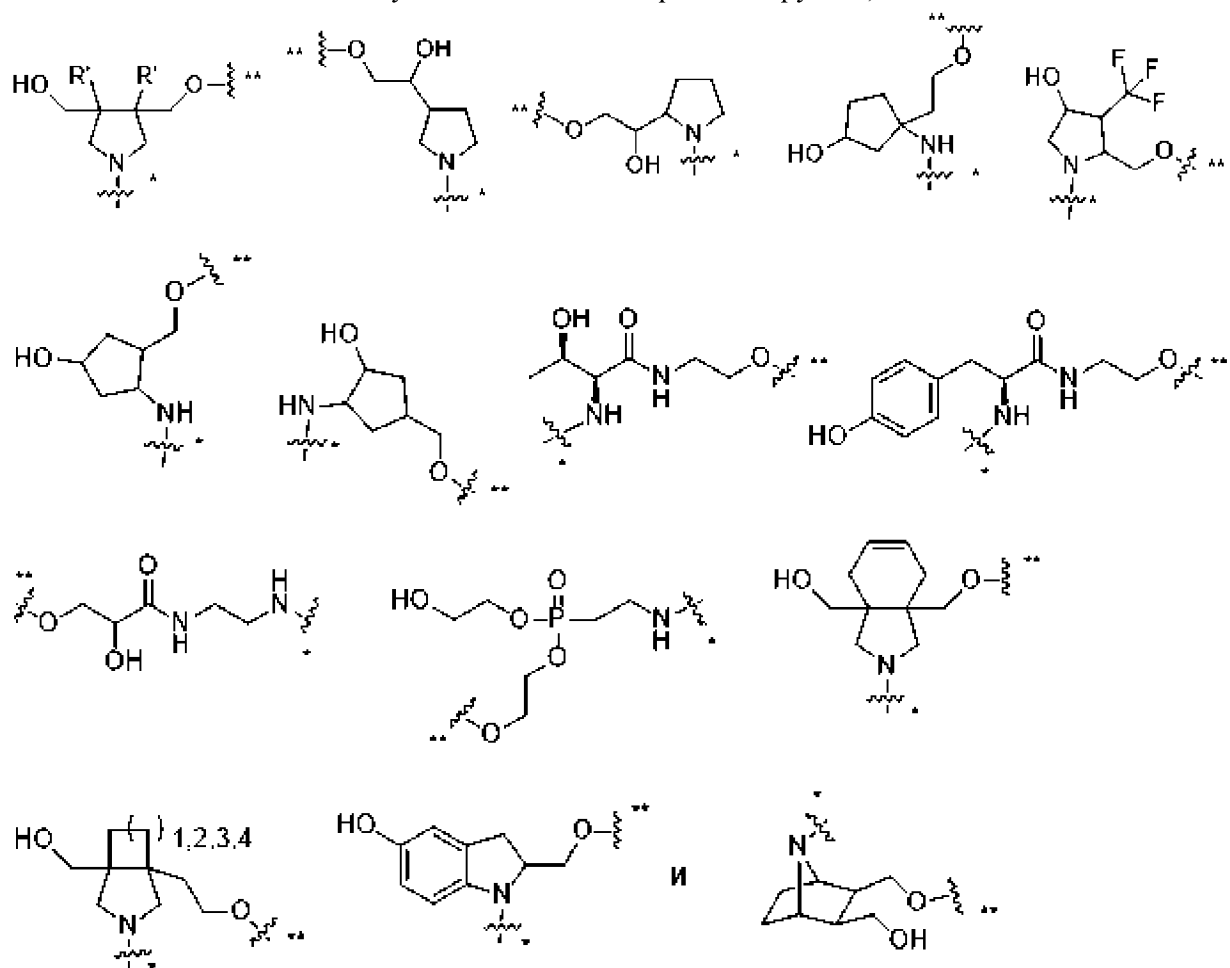
$L^2$  отсутствует или представляет собой связывающую группу;

$R^2$  представляет собой молекулу миРНК, которая содержит по меньшей мере одну разблокированную нуклеиновую кислоту (UNA) следующей формулы:



где В представляет собой азотистое основание;

кольцо Е является двухвалентным и выбрано из группы, состоящей из:



где:

каждый R' независимо представляет собой C<sub>1-9</sub> алкил, C<sub>2-9</sub> алкенил или C<sub>2-9</sub> алкинил; где C<sub>1-9</sub> алкил, C<sub>2-9</sub> алкенил или C<sub>2-9</sub> алкинил необязательно замещен галогеном или гидроксиллом;

валентность, отмеченная \*, присоединена к L<sup>1</sup> или присоединена к R<sup>1</sup>, если L<sup>1</sup> отсутствует; и

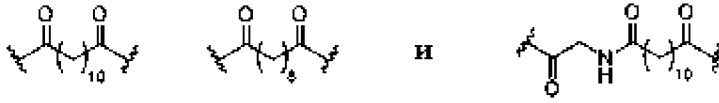
валентность, отмеченная \*\*, присоединена к L<sup>2</sup> или присоединена к R<sup>2</sup>, если L<sup>2</sup> отсутствует;

или его соль.

В одном варианте осуществления L<sup>1</sup> и L<sup>2</sup> независимо представляют собой двухвалентную, разветвленную или неразветвленную, насыщенную или ненасыщенную углеводородную цепь, содержащую от 1 до 50 атомов углерода, где один или несколько (например, 1, 2, 3 или 4) атомов углерода в углеводородной цепи необязательно заменены на -O-, -NR<sup>X</sup>-, -NR<sup>X</sup>-C(=O)-, -C(=O)-NR<sup>X</sup>- или -S-, и где R<sup>X</sup> представляет собой водород или (C1-C6)алкил, и где углеводородная цепь необязательно замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из (C1-C6)алкокси, (C3-C6)циклоалкила, (C1-C6)алканоила, (C1-C6)алканоилокси, (C1-C6)алкоксикарбонила, (C1-C6)алкилтио, азида,

циано, нитро, галогена, гидроксид, оксо (=O), карбокси, арила, арилокси, гетероарила и гетероарилокси.

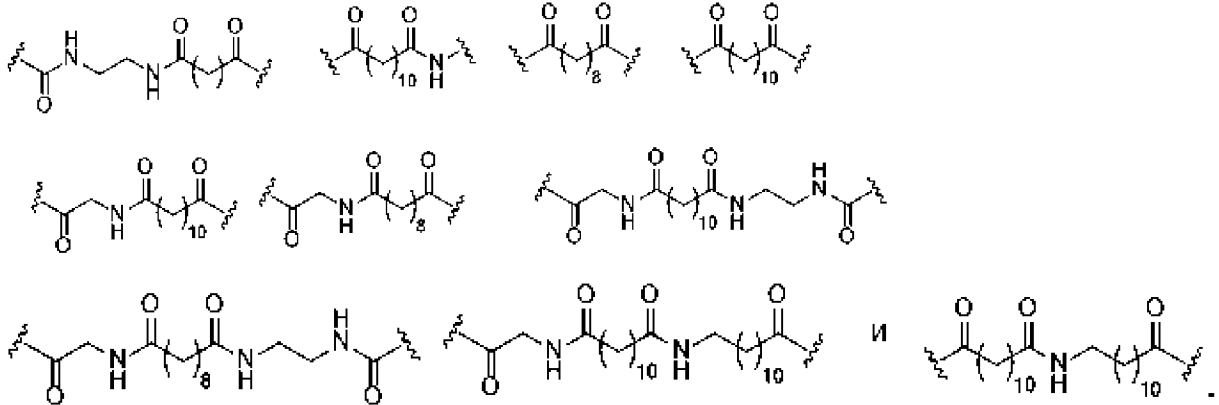
В одном варианте осуществления  $L^1$  выбран из группы, состоящей из:



или их соли.

В одном варианте осуществления  $L^1$  связан с  $V^1$  через связь, выбранную из группы, состоящей из: -O-, -S-, -(C=O)-, -(C=O)-NH-, -NH-(C=O)-, -(C=O)-O-, -NH-(C=O)-NH- или -NH-(SO<sub>2</sub>)-

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

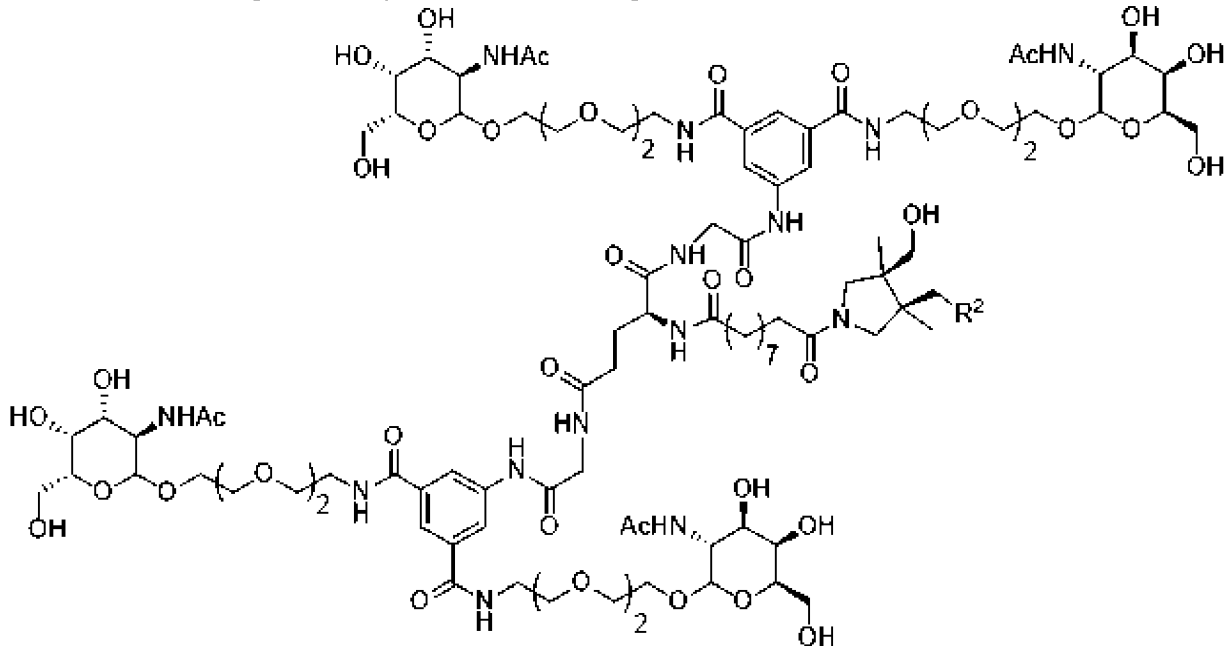


В одном варианте осуществления  $L^2$  связан с  $R^2$  через -O-.

В одном варианте осуществления  $L^2$  представляет собой C<sub>1-4</sub> алкилен-O-, который необязательно замещен гидроксидом.

В одном варианте осуществления  $L^2$  отсутствует.

В одном варианте осуществления изобретение относится к соединению,



или его соли, где  $R^2$  представляет собой нуклеиновую кислоту.

Одним аспектом данного изобретения является фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы I и фармацевтически приемлемый носитель.

Другим аспектом данного изобретения является способ доставки двухцепочечной миРНК в печень животного, включающий введение животному соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли.

Другой аспект настоящего изобретения представляет собой способ лечения заболевания или расстройства (например, заболевания печени или вирусной инфекции, такой как вирусная инфекция гепатита В) у животного, включающий введение соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли, животному.

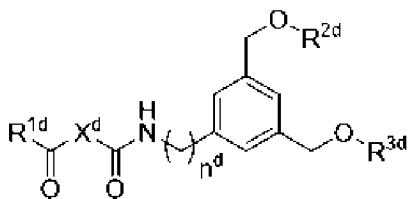
Определенные варианты осуществления настоящего изобретения обеспечивают соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль для применения в медицинской терапии.

Определенные варианты осуществления настоящего изобретения обеспечивают соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль для профилактического или терапевтического лечения заболевания или расстройства (например, заболевания печени или вирусной инфекции, такой как инфекция, вызванная вирусом гепатита В) у животного.

Определенные варианты осуществления настоящего изобретения обеспечивают применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли для приготовления лекарственного средства для лечения заболевания или расстройства (например, заболевания печени или вирусной инфекции, такой как инфекция, вызванная вирусом гепатита В) у животного.

В определенных вариантах осуществления животное представляет собой млекопитающее, такое как человек (например, пациент, инфицированный ВГВ).

В одном варианте осуществления соединение формулы I имеет следующую формулу (Id):



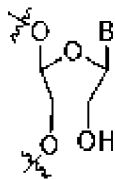
(Id)

где:

$\text{R}^{1d}$  выбран из:



промежуточным соединением для получения соединения формулы Id, где  $R^{2d}$  представляет собой миРНК, содержащую по меньшей мере одну разблокированную нуклеиновую кислоту (UNA) следующей формулы:



где В представляет собой азотистое основание.

В одном варианте осуществления линкер в  $R^{3d}$  имеет молекулярную массу от около 20 дальтон до около 1000 дальтон.

В одном варианте осуществления линкер в  $R^{3d}$  имеет молекулярную массу от около 20 дальтон до около 500 дальтон.

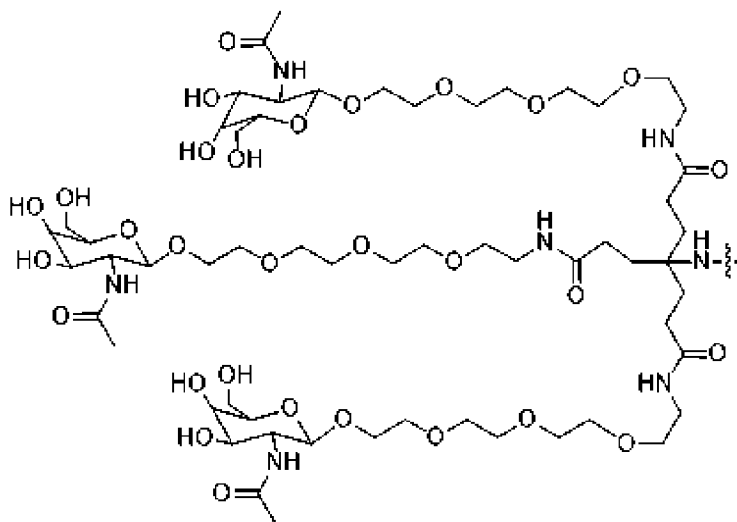
В одном варианте осуществления линкер в  $R^{3d}$  отделяет твердую подложку от остатка соединения формулы I на расстояние от около 5 ангстрем до около 40 ангстрем включительно.

В одном варианте осуществления линкер в  $R^{3d}$  представляет собой двухвалентную, разветвленную или неразветвленную, насыщенную или ненасыщенную углеводородную цепь, содержащую от 2 до 15 атомов углерода, где один или несколько (например, 1, 2, 3 или 4) атомов углерода необязательно заменены на (-O-) или (-N(H)-), и где цепь необязательно замещена на углероде одним или несколькими (например, 1, 2, 3 или 4) заместителями, выбранными из (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)циклоалкила, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алканоила, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алканоилокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкоксикарбонила, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкилтио, азидо, циано, нитро, галогена, гидрокси, оксо (=O), карбокси, арила, арилокси, гетероарила и гетероарилокси.

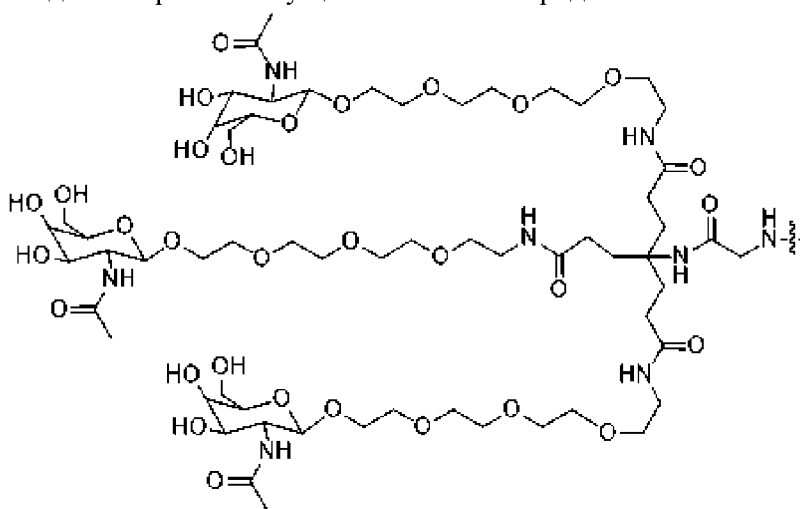
В одном варианте осуществления линкер в  $R^{3d}$  представляет собой двухвалентную, разветвленную или неразветвленную, насыщенную или ненасыщенную углеводородную цепь, содержащую от 2 до 10 атомов углерода, где один или несколько (например, 1, 2, 3 или 4) атомов углерода необязательно заменены на (-O-) или (-N(H)-), и где цепь необязательно замещена на углероде одним или несколькими (например, 1, 2, 3 или 4) заместителями, выбранными из (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)циклоалкила, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алканоила, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алканоилокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкоксикарбонила, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкилтио, азидо, циано, нитро, галогена, гидрокси, оксо (=O), карбокси, арила, арилокси, гетероарила и гетероарилокси.

В одном варианте осуществления линкер в  $R^{3d}$  представляет собой -C(=O)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(=O)N(H)-.

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



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

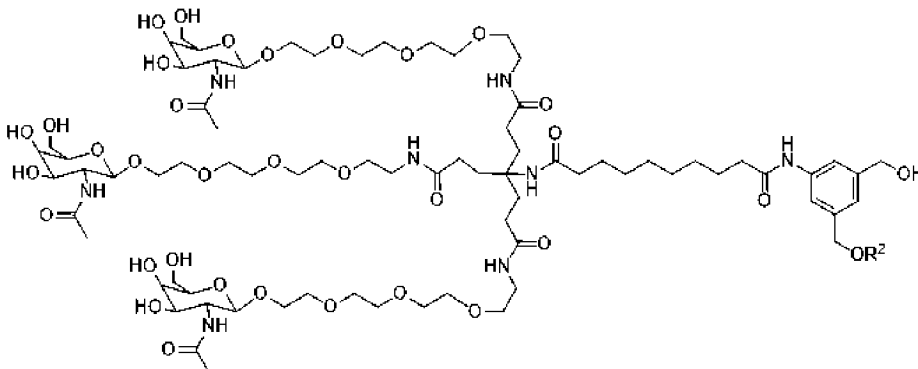


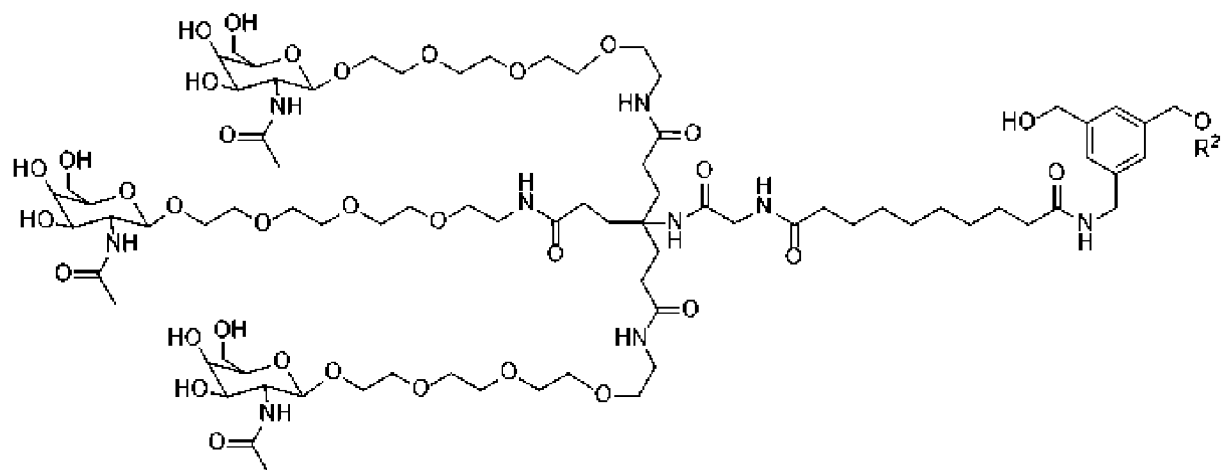
В одном варианте осуществления  $X^d$  представляет собой  $C_8$ алкилен.

В одном варианте осуществления  $n^d$  равен 0.

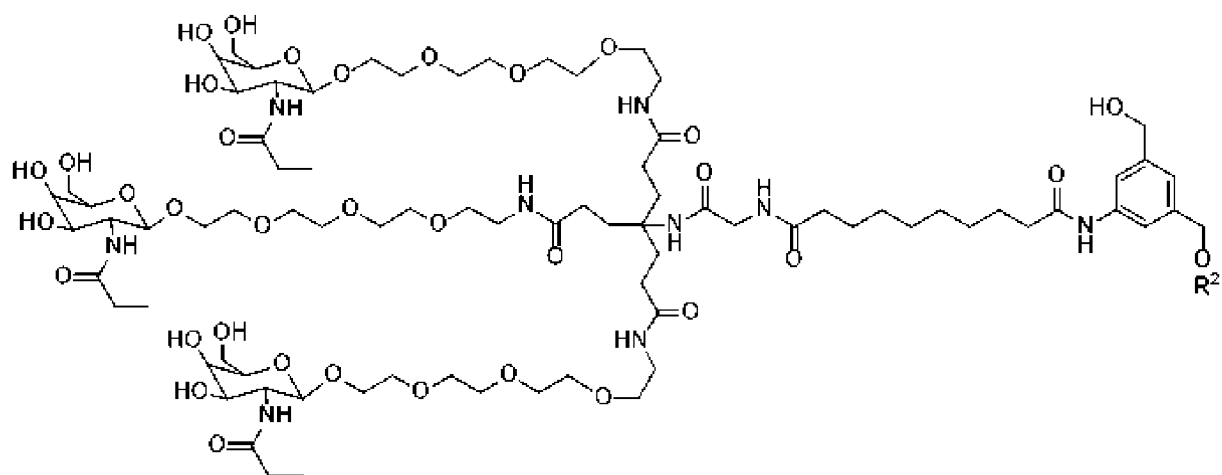
В одном варианте осуществления  $R^{3d}$  представляет собой H.

В другом варианте осуществления соединение (Id) или его соль выбраны из группы, состоящей из:





и



и их солей.

Другой аспект настоящего изобретения представляет собой способ лечения заболевания или расстройства (например, вирусной инфекции, такой как вирусная инфекция гепатита В) у животного, включающий введение соединения формулы (Id) или его фармацевтически приемлемой соли животному.

Определенные варианты осуществления настоящего изобретения обеспечивают соединение формулы (Id) или его фармацевтически приемлемую соль для применения в медицинской терапии.

Определенные варианты осуществления настоящего изобретения обеспечивают соединение формулы (Id) или его фармацевтически приемлемую соль для профилактического или терапевтического лечения заболевания или расстройства (например, вирусной инфекции, такой как инфекция, вызванная вирусом гепатита В) у животного.

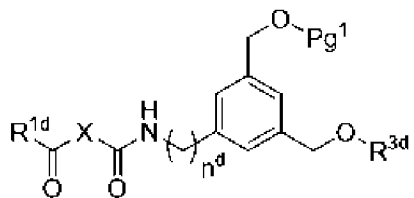
Определенные варианты осуществления настоящего изобретения обеспечивают применение соединения формулы (Id) или его фармацевтически приемлемой соли для приготовления лекарственного средства для лечения заболевания или расстройства (например, вирусной инфекции, такой как инфекция, вызванная вирусом гепатита В) у животного.

В определенных вариантах осуществления животное представляет собой



млекопитающее, такое как человек (например, пациент, инфицированный ВГВ).

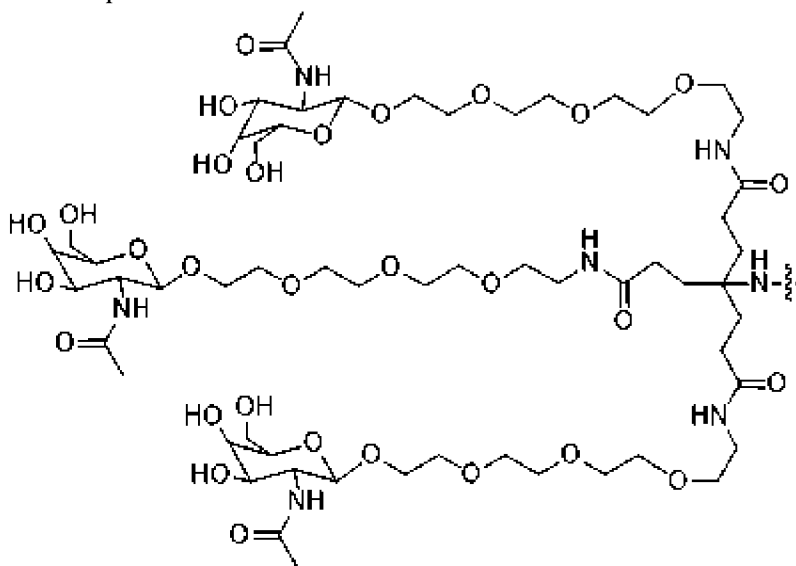
Настоящее изобретение также относится к синтетическим промежуточным продуктам и описанным здесь способам, которые можно использовать для получения соединений формулы (Id). Например, настоящее изобретение включает промежуточное соединение формулы Ie:



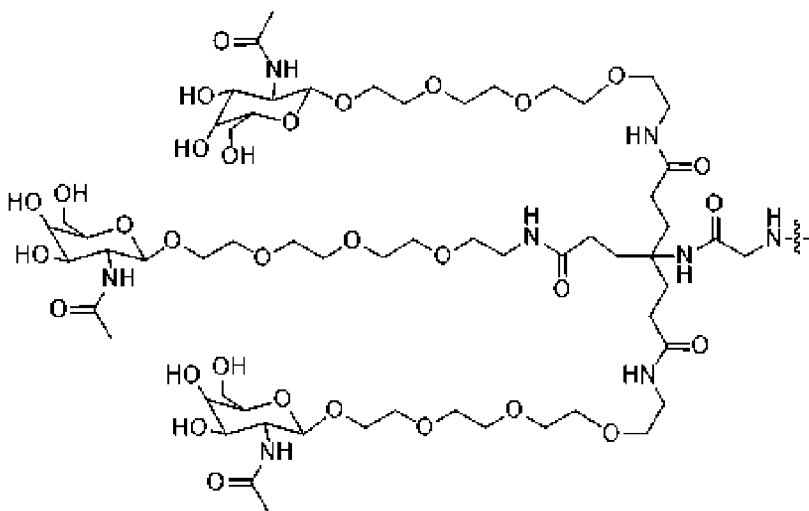
(Ie)

или его соль, где:

$R^{1d}$  выбран из:



и



$X^d$  представляет собой  $C_{2-8}$  алкилен;

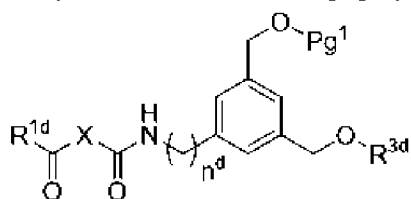
$n^d$  равен 0 или 1;

$Pg^1$  представляет собой H или подходящую защитную группу; и

$R^{3d}$  представляет собой H, защитную группу, ковалентную связь с твердой подложкой или связь со связующей группой, которая связана с твердой подложкой.

В одном варианте осуществления  $Pg^1$  представляет собой ТМТг (триметокситритил), ДМТг (диметокситритил), ММТг (монометокситритил) или Тг (тритил).

Настоящее изобретение также относится к способу получения соединения формулы (Id), как описано в данном документе, предусматривающему воздействие на соответствующее соединение формулы (Ie):



(Ie)

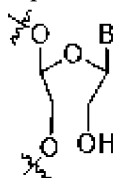
где:

$X^d$  представляет собой  $C_{2-8}$  алкилен;

$n^d$  равен 0 или 1;

$Pg^1$  представляет собой H; и

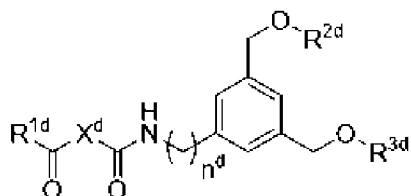
$R^{3d}$  представляет собой ковалентную связь с твердой подложкой или связь с линкерной группой, которая связана с твердой подложкой, с условиями твердофазного синтеза нуклеиновой кислоты с получением соответствующего соединения формулы Id, где  $R^{2d}$  представляет собой молекулу миРНК, содержащую по меньшей мере одну разблокированную нуклеиновую кислоту (UNA) следующей формулы:



где В представляет собой азотистое основание.

В одном варианте осуществления способ дополнительно предусматривает удаление соединения с твердой подложки с получением соответствующего соединения формулы Id, где  $R^{3d}$  представляет собой H.

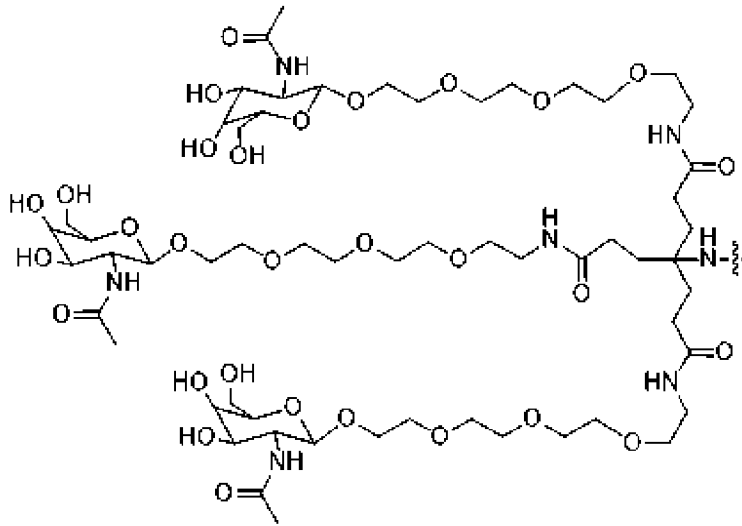
В одном варианте осуществления соединение не является соединением формулы Id:



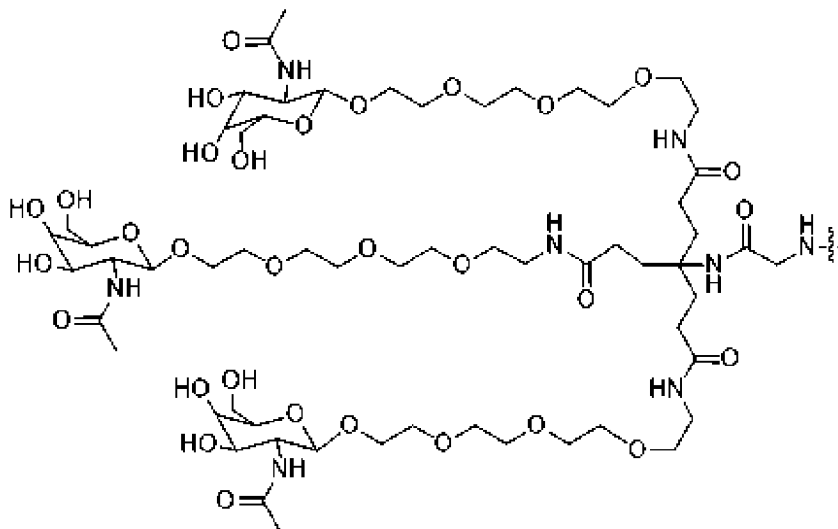
(Id)

или его соль, где:

$R^{1d}$  выбран из:



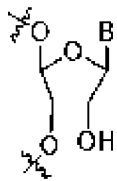
и



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

$N^d$  равен 0 или 1;

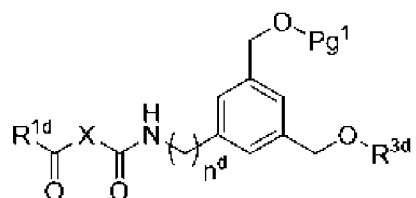
$R^{2d}$  представляет собой молекулу миРНК, которая содержит по меньшей мере одну разблокированную нуклеиновую кислоту следующей формулы:



где  $B$  представляет собой азотистое основание; и

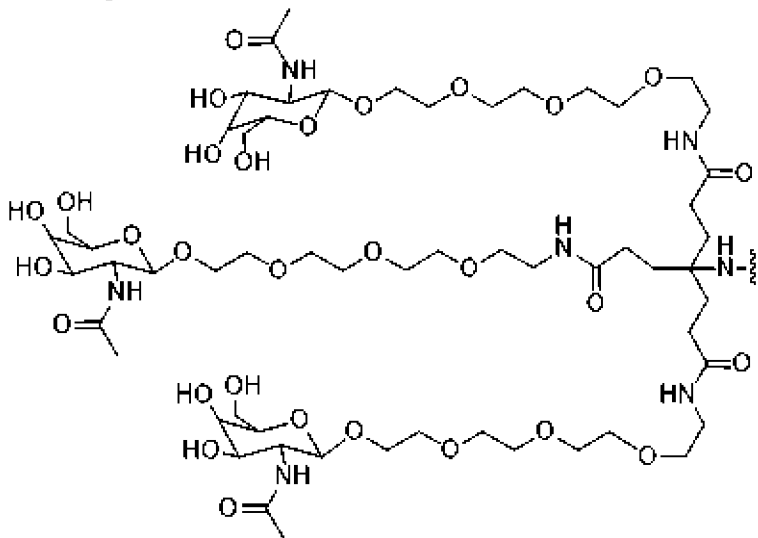
$R^{3d}$  представляет собой  $H$ , защитную группу, ковалентную связь с твердой подложкой или связь со связующей группой, которая связана с твердой подложкой.

В одном варианте осуществления соединение не является соединением формулы Ie:

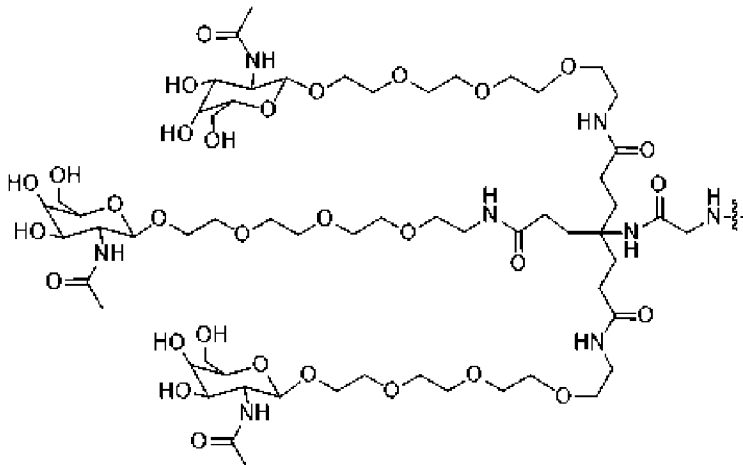


(Ie)

или его соль, где:

 $R^{1d}$  выбран из:

и

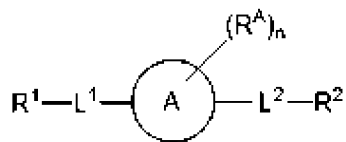
 $X^d$  представляет собой  $C_{2-8}$  алкилен; $n^d$  равен 0 или 1; $Pg^1$  представляет собой H или подходящую защитную группу; и $R^{3d}$  представляет собой H, защитную группу, ковалентную связь с твердой подложкой или связь со связующей группой, которая связана с твердой подложкой.В одном варианте осуществления  $R^{3d}$  представляет собой H.В одном варианте осуществления  $R^{3d}$  представляет собой ковалентную связь с твердой подложкой.В одном варианте осуществления  $R^{3d}$  представляет собой связь со связующей

группой, которая связана с твердой подложкой, при этом связующая группа представляет собой двухвалентную, разветвленную или неразветвленную, насыщенную или ненасыщенную углеводородную цепь, содержащую от 2 до 15 атомов углерода, где один или несколько (например, 1, 2, 3 или 4) атомов углерода необязательно заменены на (-O-) или (-N(H)-), и при этом цепь необязательно замещена на углеводе одним или несколькими (например, 1, 2, 3 или 4) заместителем, выбранным из (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)циклоалкила, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алканоила, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алканоилокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкоксикарбонила, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкилтио, азида, циано, нитро, галогена, гидроксид, оксо (=O), карбокси, арила, арилокси, гетероарила и гетероарилокси.

В одном варианте осуществления R<sup>3d</sup> представляет собой связь со связующей группой, которая связана с твердой подложкой, при этом связующая группа представляет собой двухвалентную, разветвленную или неразветвленную, насыщенную или ненасыщенную углеводородную цепь, содержащую от 2 до 10 атомов углерода, где один или несколько (например, 1, 2, 3 или 4) атомов углерода необязательно заменены на (-O-) или (-N(H)-), и при этом цепь необязательно замещена на углеводе одним или несколькими (например, 1, 2, 3 или 4) заместителем, выбранным из (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)циклоалкила, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алканоила, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алканоилокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкоксикарбонила, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкилтио, азида, циано, нитро, галогена, гидроксид, оксо (=O), карбокси, арила, арилокси, гетероарила и гетероарилокси.

В одном варианте осуществления R<sup>3d</sup> представляет собой связь со связующей группой, которая связана с твердой подложкой, где связующая группа представляет собой -C(=O)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(=O)N(H)-.

В одном варианте осуществления изобретение обеспечивает соединение формулы (I):



(I)

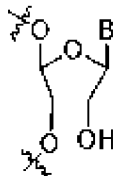
где:

R<sup>1</sup> представляет собой H или синтетическую активирующую группу;

L<sup>1</sup> отсутствует или представляет собой связывающую группу;

L<sup>2</sup> отсутствует или представляет собой связывающую группу;

R<sup>2</sup> представляет собой молекулу миРНК, содержащую по меньшей мере одну разблокированную нуклеиновую кислоту следующей формулы:



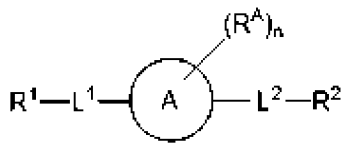
где B представляет собой азотистое основание;

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

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

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

В одном варианте осуществления изобретение обеспечивает соединение формулы (II):



(II)

где:

$R^1$  представляет нацеливающий лиганд;

$L^1$  отсутствует или представляет собой связывающую группу;

$L^2$  отсутствует или представляет собой связывающую группу;

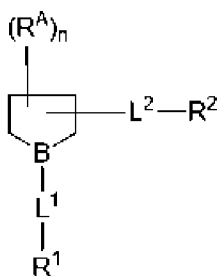
$R^2$  представляет собой H или синтетическую активирующую группу;

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

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

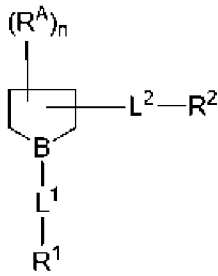
$R^B$  представляет собой водород, защитную группу, ковалентную связь с твердой подложкой или связь со связывающей группой, которая связана с твердой подложкой; и n равен 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10; или его соль.

В одном варианте осуществления изобретение обеспечивает соединение формулы (IIg):





В одном варианте осуществления изобретение обеспечивает соединение формулы (IIg):



(IIg)

где:

B представляет собой -N- или -CH-;

L<sup>1</sup> отсутствует или представляет собой связывающую группу;

L<sup>2</sup> представляет собой C<sub>1-4</sub> алкилен-O-, который необязательно замещен гидроксилем или галогеном;

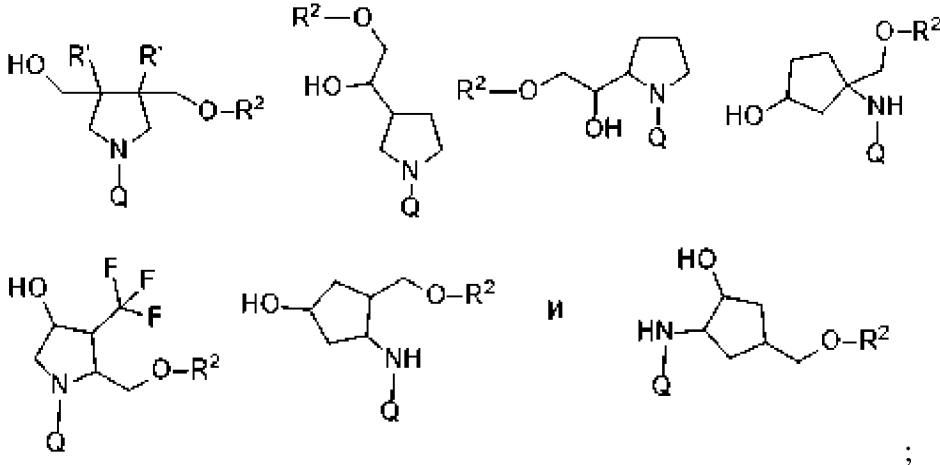
n равен 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 или 7;

R<sup>1</sup> представляет собой H или синтетическую активирующую группу; и

R<sup>2</sup> представляет собой H или синтетическую активирующую группу;

или его соль.

В одном варианте осуществления изобретение обеспечивает соединение, выбранное из группы, состоящей из:



где Q представляет собой -L<sup>1</sup>-R<sup>1</sup>;

L<sup>1</sup> отсутствует или представляет собой связывающую группу;

R<sup>1</sup> представляет собой C<sub>1-9</sub> алкил, C<sub>2-9</sub> алкенил или C<sub>2-9</sub> алкинил; где C<sub>1-9</sub> алкил, C<sub>2-9</sub> алкенил или C<sub>2-9</sub> алкинил необязательно замещены галогеном или гидроксилем;

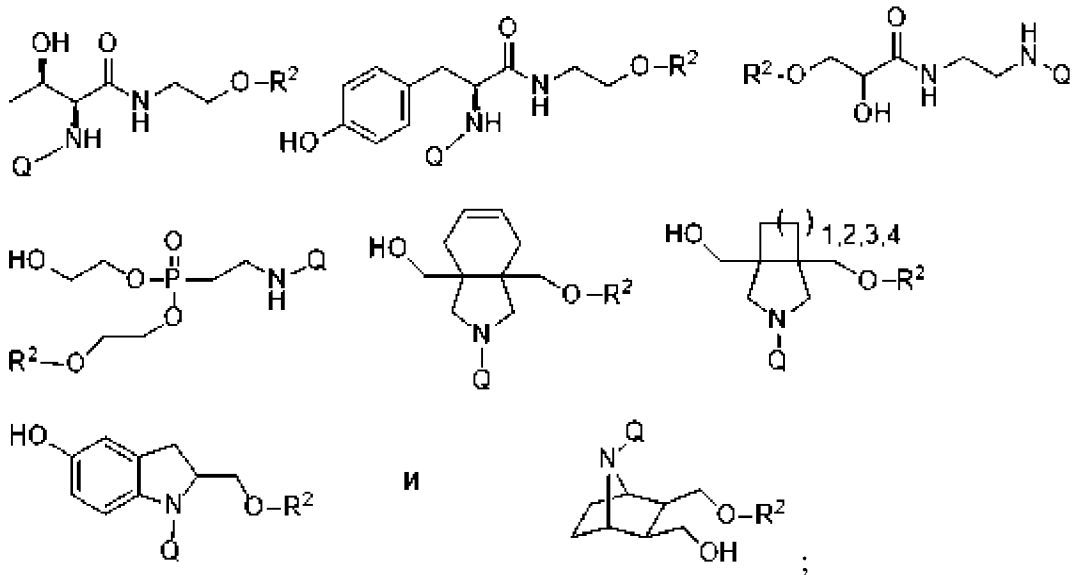
R<sup>1</sup> представляет собой H или синтетическую активирующую группу; и

R<sup>2</sup> представляет собой H или синтетическую активирующую группу;

или его соль.

В одном варианте осуществления изобретение обеспечивает соединение, выбранное из группы, состоящей из:





где:

Q представляет собой  $-L^1-R^1$ ;

$L^1$  отсутствует или представляет собой связывающую группу;

$R^1$  представляет собой H или синтетическую активирующую группу; и

$R^2$  представляет собой H или синтетическую активирующую группу;

или его соль.

В одном варианте осуществления  $R^1$  представляет собой H или синтетическую активирующую группу, полученную из DCC, HOBT, EDC, BOP, PyBOP или HBTU.

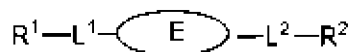
В одном варианте осуществления  $R^2$  представляет собой H, ацетат, трифлат, мезилат или сукцинат.

В одном варианте осуществления  $R^1$  представляет собой синтетическую активирующую группу, полученную из DCC, HOBT, EDC, BOP, PyBOP или HBTU.

В одном варианте осуществления  $R^2$  представляет собой ацетат, трифлат, мезилат или сукцинат.

В одном варианте осуществления  $L^1$  представляет собой двухвалентную, разветвленную или неразветвленную, насыщенную или ненасыщенную углеводородную цепь, содержащую от 5 до 20 атомов углерода, где один или несколько (например, 1, 2, 3 или 4) атомов углерода в углеводородной цепи необязательно заменены на  $-O-$ ,  $-NH-$ ,  $-NH-C(=O)-$ ,  $-C(=O)-NH-$  или  $-S-$ .

В одном варианте осуществления изобретение обеспечивает соединение формулы (III):



(III)

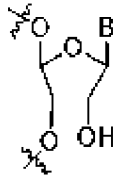
где:

$R^1$  представляет собой нацеливающий лиганд, содержащий одну или несколько сахаридных групп;

$L^1$  отсутствует или представляет собой связывающую группу;

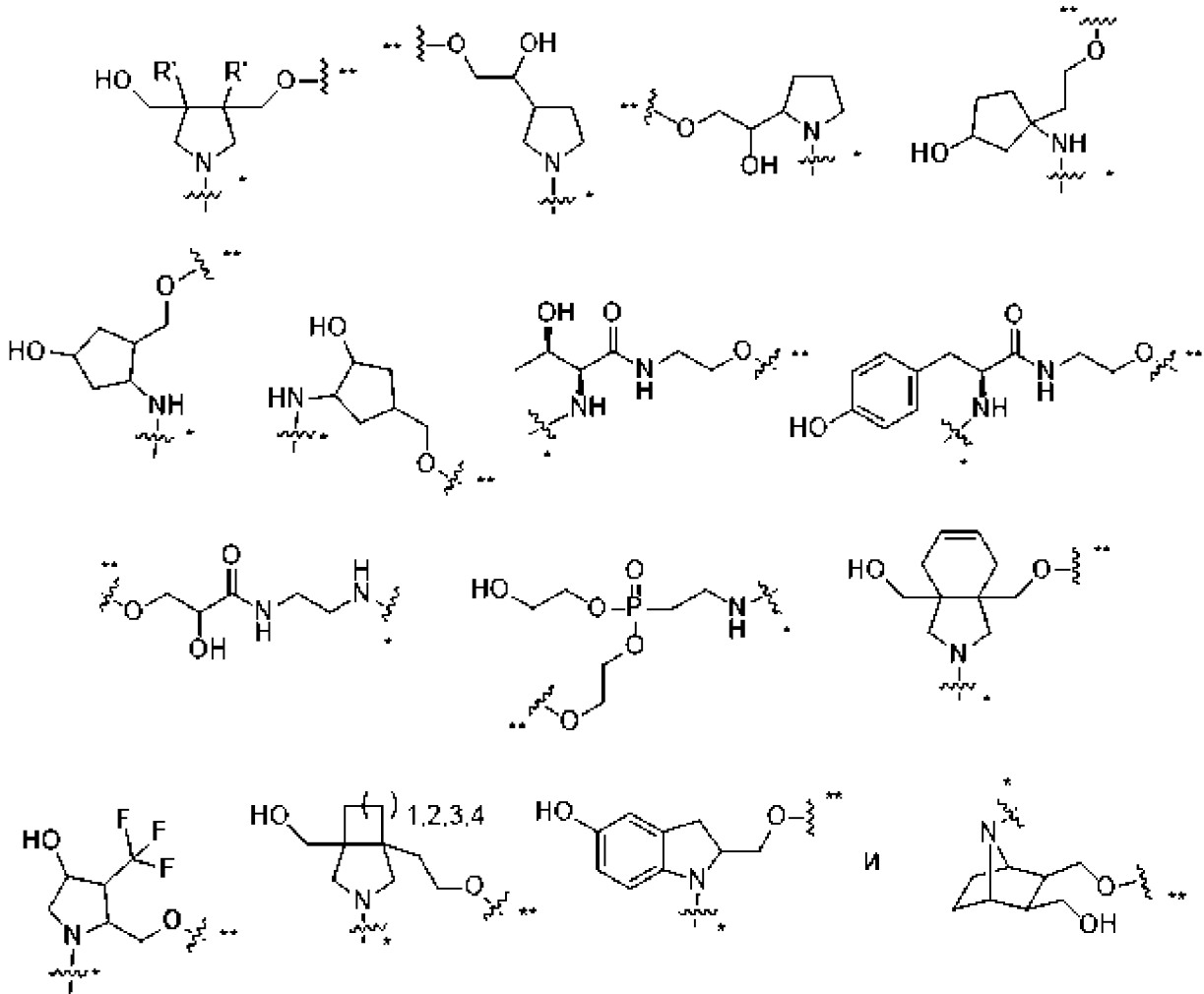
$L^2$  отсутствует или представляет собой связывающую группу;

$R^2$  представляет собой молекулу миРНК, содержащую по меньшей мере одну разблокированную нуклеиновую кислоту следующей формулы:



где В представляет собой азотистое основание;

кольцо Е является двухвалентным и выбрано из группы, состоящей из:



где:

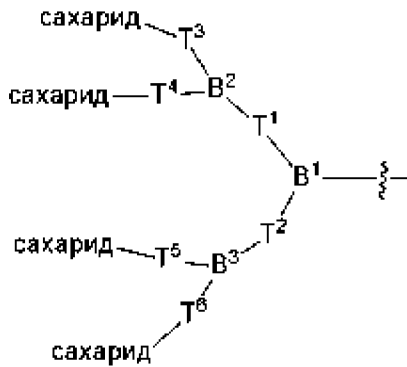
каждый  $R'$  независимо представляет собой  $C_{1-9}$  алкил,  $C_{2-9}$  алкенил или  $C_{2-9}$  алкинил; где  $C_{1-9}$  алкил,  $C_{2-9}$  алкенил или  $C_{2-9}$  алкинил необязательно замещен галогеном или гидроксилем;

валентность, отмеченная \*, присоединена к  $L^1$  или присоединена к  $R^1$ , если  $L^1$  отсутствует; и

валентность, отмеченная \*\*, присоединена к  $L^2$  или присоединена к  $R^2$ , если  $L^2$  отсутствует;

или его соль.

В одном варианте осуществления  $R^1$  содержит 2-8 сахаридов.  
 В одном варианте осуществления  $R^1$  содержит 2-6 сахаридов.  
 В одном варианте осуществления  $R^1$  содержит 2-4 сахара.  
 В одном варианте осуществления  $R^1$  содержит 3-8 сахаридов.  
 В одном варианте осуществления  $R^1$  содержит 3-6 сахаридов.  
 В одном варианте осуществления  $R^1$  содержит 3-4 сахара.  
 В одном варианте осуществления  $R^1$  содержит 3 сахара.  
 В одном варианте осуществления  $R^1$  содержит 4 сахара.  
 В одном варианте осуществления  $R^1$  имеет следующую формулу:



где:

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

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

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

$T^1$  отсутствует или представляет собой связывающую группу;

$T^2$  отсутствует или представляет собой связывающую группу;

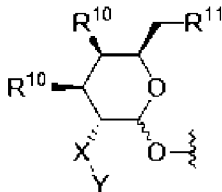
$T^3$  отсутствует или представляет собой связывающую группу;

$T^4$  отсутствует или представляет собой связывающую группу;

$T^5$  отсутствует или представляет собой связывающую группу; и

$T^6$  отсутствует или представляет собой связывающую группу

В одном варианте осуществления каждый сахарид независимо выбран из:



где:

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

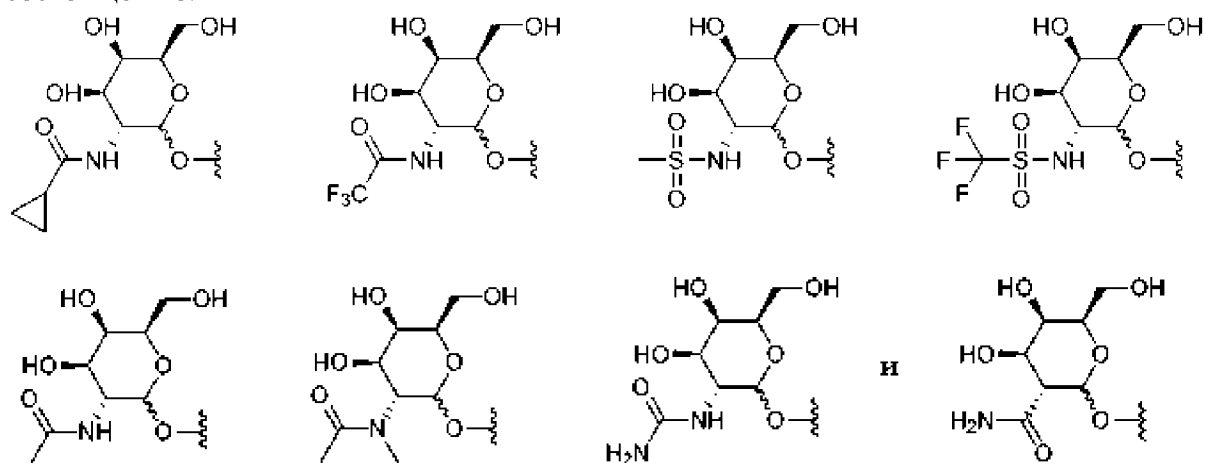
$R^3$  представляет собой водород или  $(C_1-C_4)$ алкил;

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

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

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

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



В одном варианте осуществления каждый сахарид независимо представляет собой:



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

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

В одном варианте осуществления каждый из  $T^1$ ,  $T^2$ ,  $T^3$ ,  $T^4$ ,  $T^5$  и  $T^6$  независимо отсутствует или представляет собой разветвленную или неразветвленную, насыщенную или ненасыщенную углеводородную цепь, содержащую от 1 до 50 атомов углерода, где один или несколько (например, 1, 2, 3 или 4) атомов углерода в углеводородной цепи необязательно заменены на  $-O-$ ,  $-NR^X-$ ,  $-NR^X-C(=O)-$ ,  $-C(=O)-NR^X-$  или  $-S-$ , и где  $R^X$  представляет собой водород или  $(C_1-C_6)$ алкил, и где углеводородная цепь необязательно замещена одним или несколькими (например, 1, 2, 3 или 4) заместителями, выбранными из  $(C_1-C_6)$ алкокси,  $(C_3-C_6)$ циклоалкила,  $(C_1-C_6)$ алканоила,  $(C_1-C_6)$ алканоилокси,  $(C_1-C_6)$ алкоксикарбонила,  $(C_1-C_6)$ алкилтио, азидо, циано, нитро, галогена, гидрокси, оксо

(=O), карбокси, арила, арилокси, гетероарила и гетероарилокси.

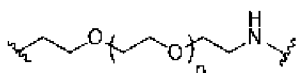
В одном варианте осуществления каждый из  $T^1$ ,  $T^2$ ,  $T^3$ ,  $T^4$ ,  $T^5$  и  $T^6$  независимо отсутствует или представляет собой разветвленную или неразветвленную, насыщенную или ненасыщенную углеводородную цепь, содержащую от 1 до 20 атомов углерода, где один или несколько (например, 1,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

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

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

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

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

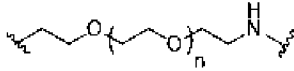


где:

$n=1, 2, 3$ .

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

группы, состоящей из:



где:

$n=1, 2, 3$ .

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

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

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

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

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

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

В одном варианте осуществления  $B^1$  содержит силильную группу.

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

В одном варианте осуществления  $B^1$  содержит сахарид.

В одном варианте осуществления  $B^1$  содержит фосфатную группу.

В одном варианте осуществления  $B^1$  содержит фосфонатную группу.

В одном варианте осуществления  $B^1$  содержит арил.

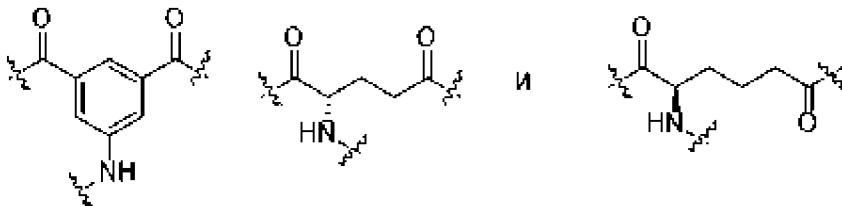
В одном варианте осуществления  $B^1$  содержит фенильное кольцо.

В одном варианте осуществления  $B^1$  представляет собой фенильное кольцо.

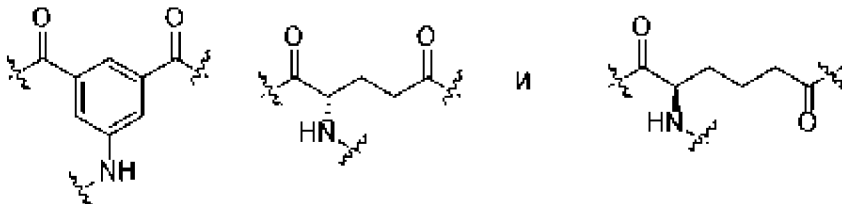
В одном варианте осуществления  $B^1$  представляет собой  $CH$ .

В одном варианте осуществления  $B^1$  содержит гетероарил.

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



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



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

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

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

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

В одном варианте осуществления  $B^2$  содержит силильную группу.

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

В одном варианте осуществления  $B^2$  содержит сахарид.

В одном варианте осуществления  $B^2$  содержит фосфатную группу.

В одном варианте осуществления  $B^2$  содержит фосфонатную группу.

В одном варианте осуществления  $B^2$  содержит арил.

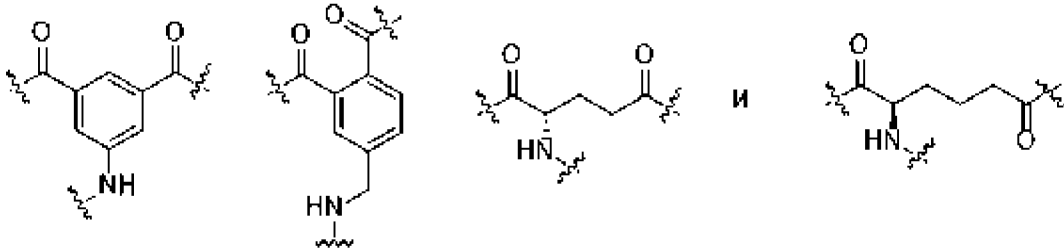
В одном варианте осуществления  $B^2$  содержит фенильное кольцо.

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

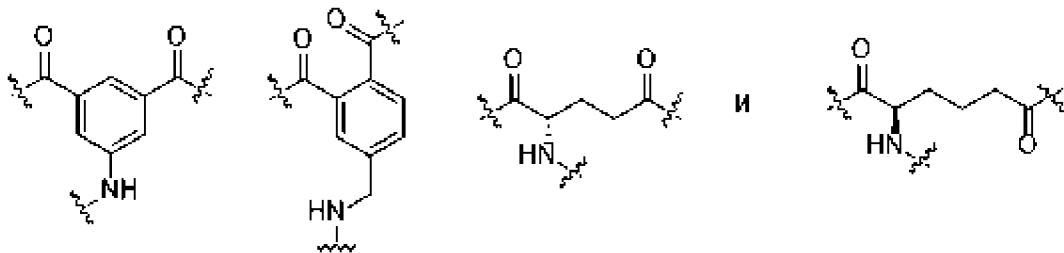
В одном варианте осуществления  $B^2$  представляет собой СН.

В одном варианте осуществления  $B^2$  содержит гетероарил.

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



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



или его соль.

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

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

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

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

В одном варианте осуществления  $B^3$  содержит силильную группу.

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

В одном варианте осуществления  $B^3$  содержит сахарид.

В одном варианте осуществления  $B^3$  содержит фосфатную группу.

В одном варианте осуществления  $B^3$  содержит фосфонатную группу.

В одном варианте осуществления  $B^3$  содержит арил.

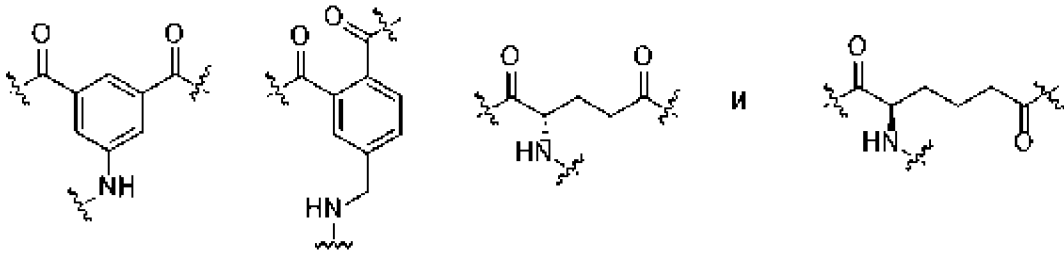
В одном варианте осуществления  $B^3$  содержит фенильное кольцо.

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

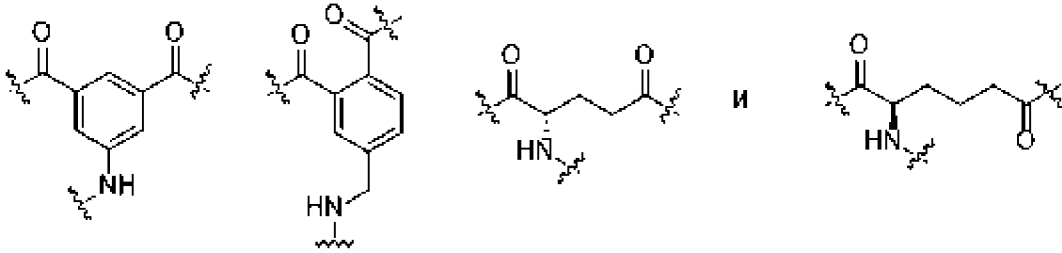
В одном варианте осуществления  $B^3$  представляет собой СН.

В одном варианте осуществления  $B^3$  содержит гетероарил.

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



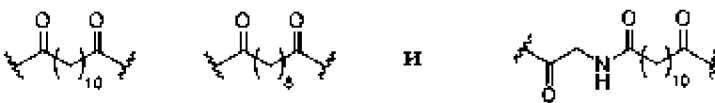
В одном варианте осуществления  $B^3$  выбран из группы, состоящей из:



или его соли.

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

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

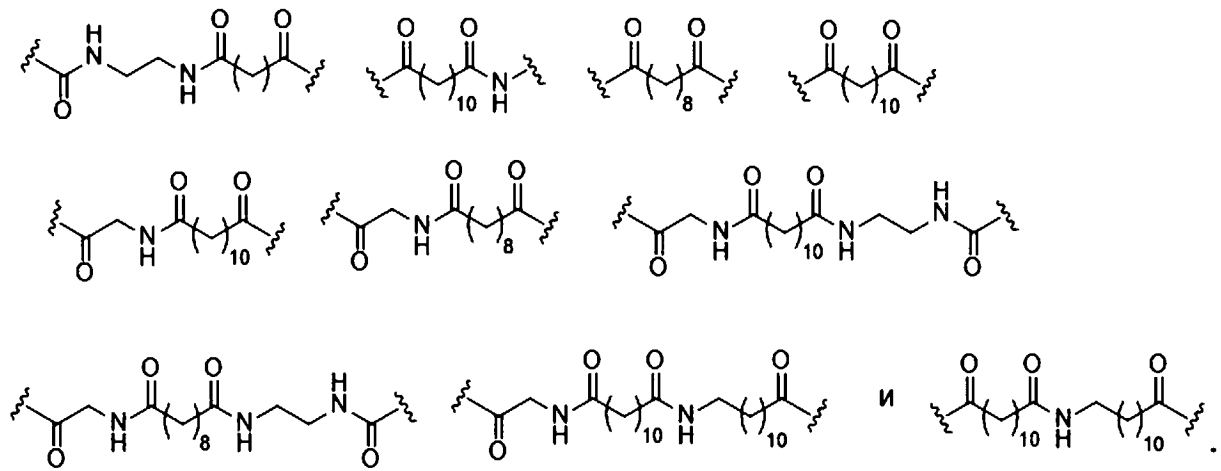


или его соли.

В одном варианте осуществления  $L^1$  связан с  $B^1$  через связь, выбранную из группы, состоящей из:  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-C(=O)-$ ,  $-(C=O)-NH-$ ,  $-NH-(C=O)-$ ,  $-(C=O)-O-$ ,  $-NH-(C=O)-NH-$  или  $-NH-(SO_2)-$ .

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





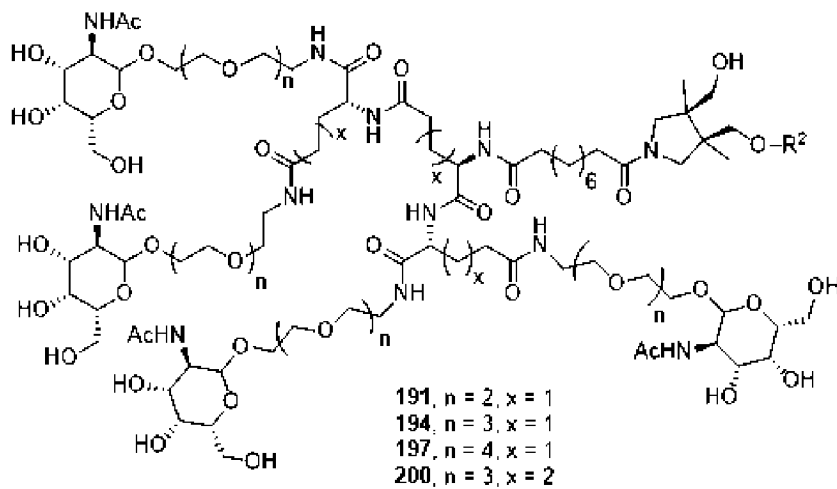
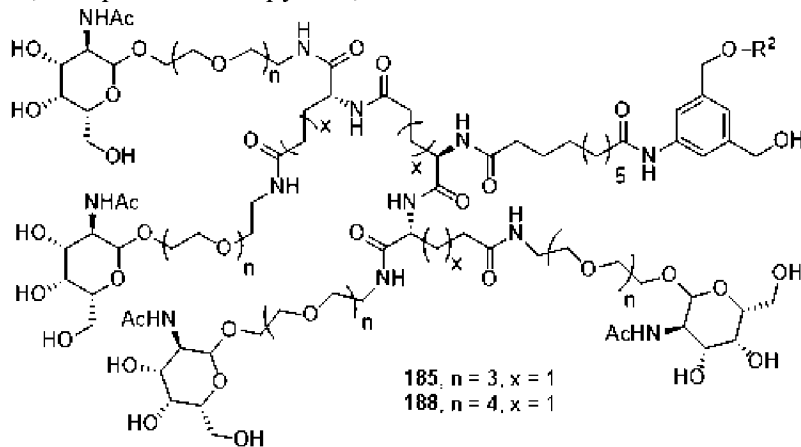
В одном варианте осуществления  $L^2$  связан с  $R^2$  через -O-.

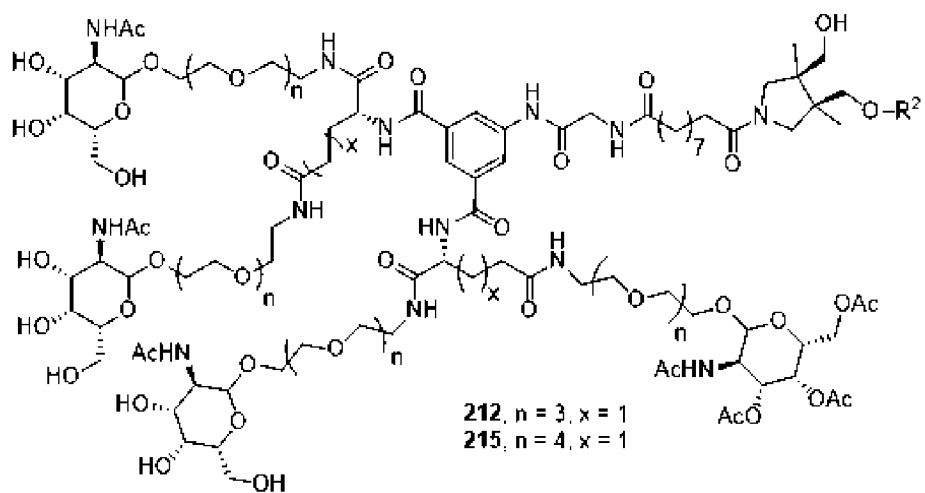
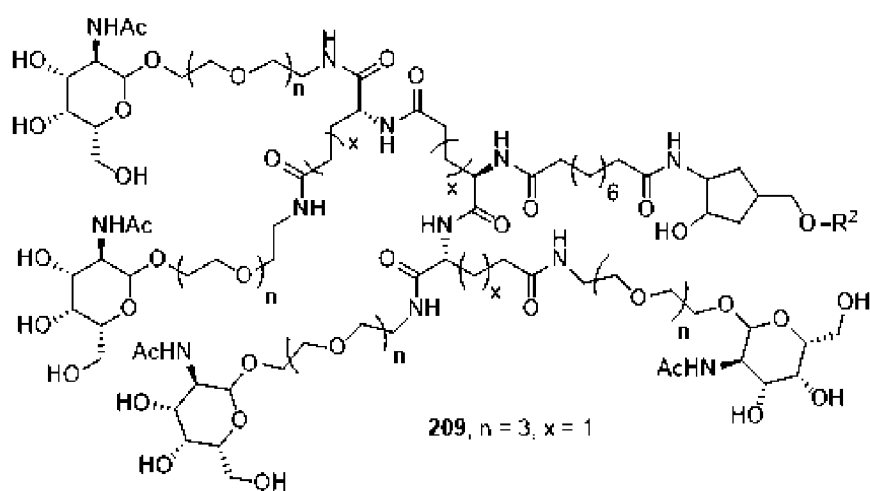
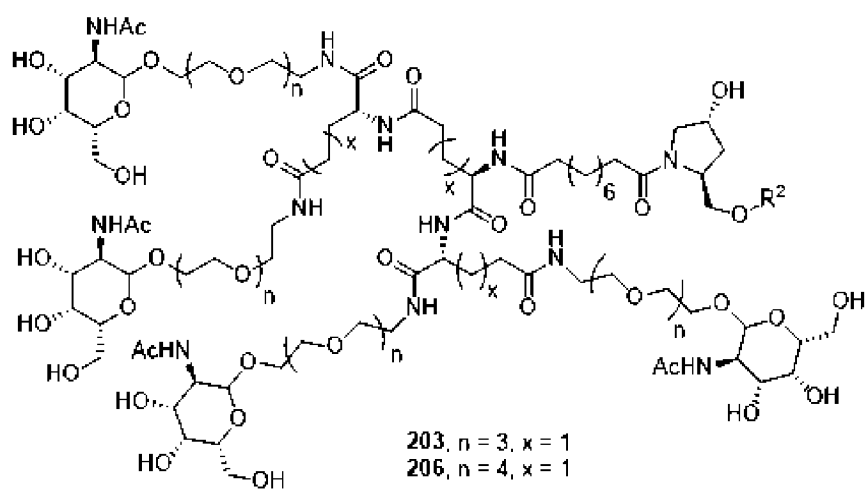
В одном варианте осуществления  $L^2$  представляет собой  $C_{1-4}$  алкилен-O-, который необязательно замещен гидроксигруппой.

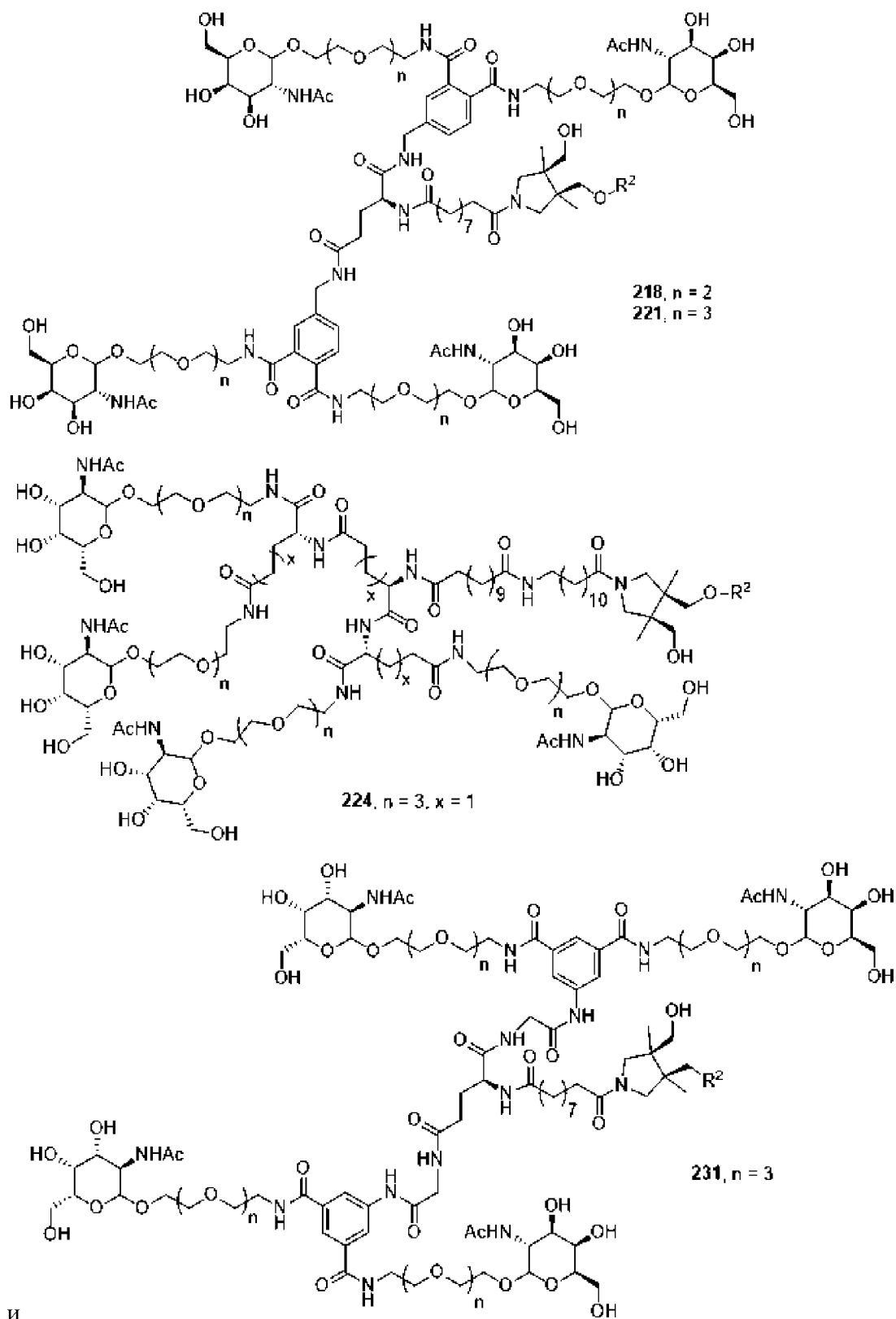
В одном варианте осуществления  $L^2$  связан с  $R^2$  через -O-.

В одном варианте осуществления  $L^2$  отсутствует.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению или соли, выбранному из группы, состоящей из:



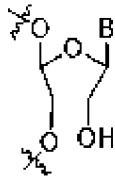




и

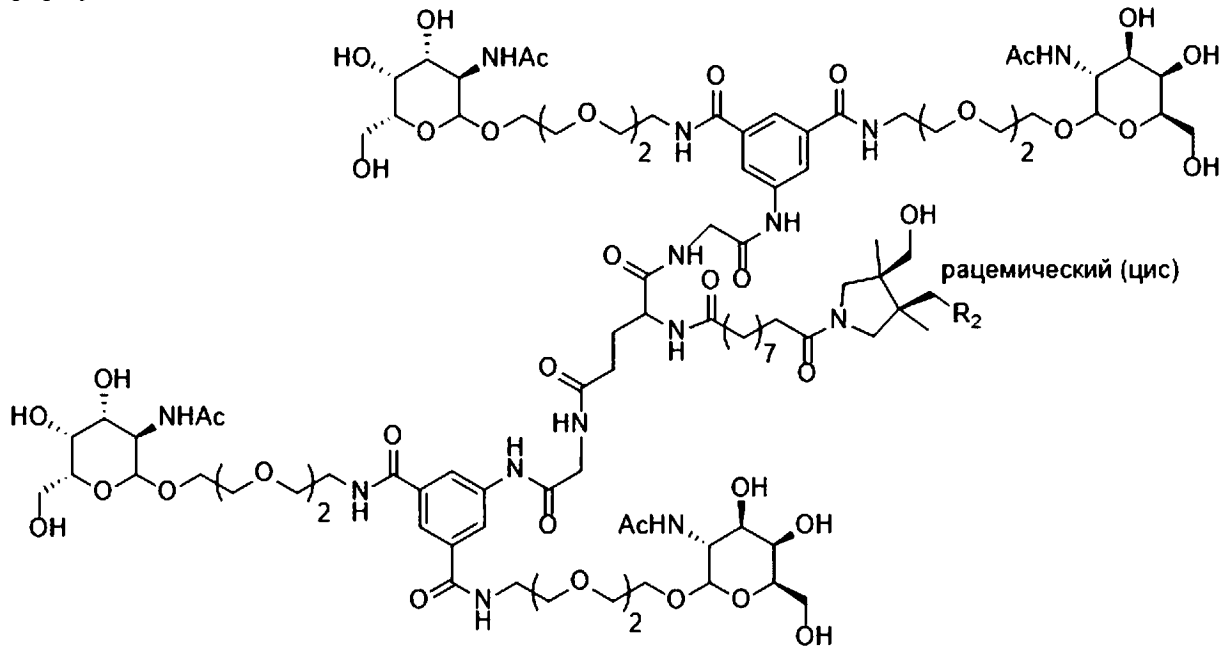
;

и их фармацевтически приемлемых солей, где  $R^2$  представляет собой миРНК, содержащую по меньшей мере одну разблокированную нуклеиновую кислоту следующей формулы:



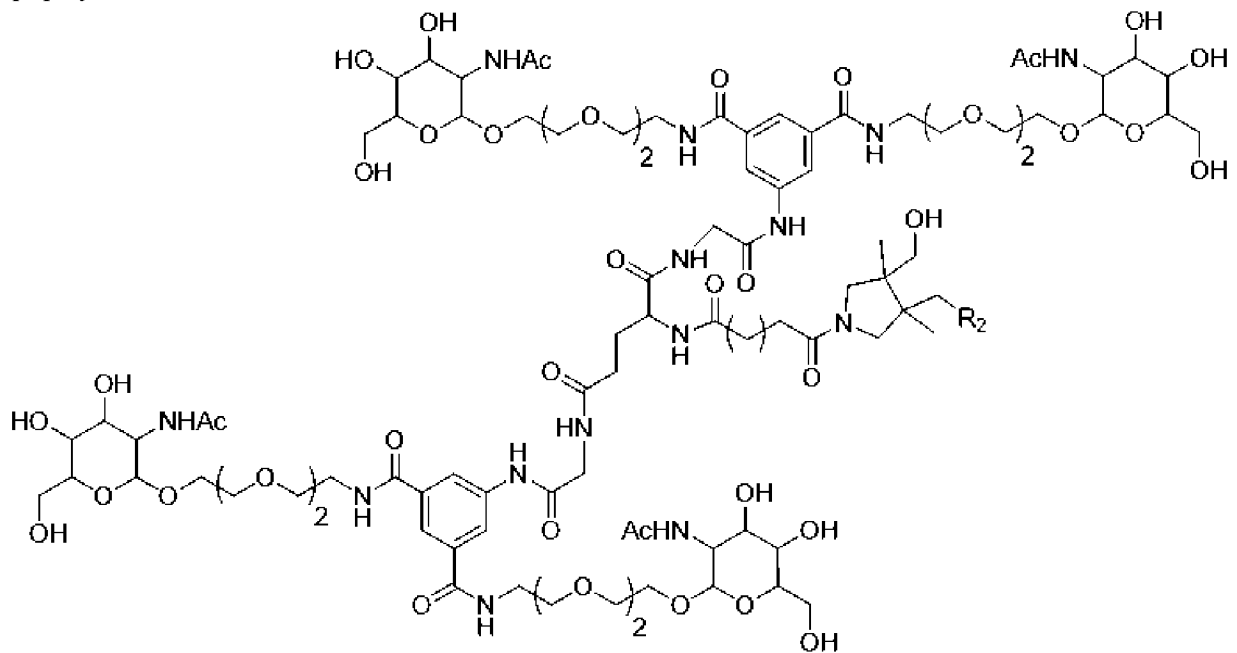
где В представляет собой азотистое основание.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы:



или его соли, где  $R^2$  представляет собой нуклеиновую кислоту.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы:



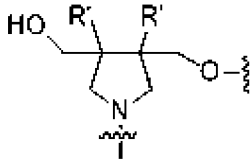
или его соли, где  $R^2$  представляет собой нуклеиновую кислоту.

В одном варианте осуществления молекула нуклеиновой кислоты (например,

миРНК) присоединена к остатку соединения через кислород фосфата на 3'-конце смысловой цепи.

В одном варианте осуществления соединение или соль вводят подкожно.

Когда соединение содержит группу следующей формулы:



в кольце возможны четыре стереоизомера, два *цис* и два *транс*. Если не указано иное, соединения по настоящему изобретению включают все четыре стереоизомера вокруг такого кольца. В одном варианте осуществления две группы R' находятся в *цис*конформации. В одном варианте осуществления две группы R' находятся в *транс*конформации.

В определенных вариантах осуществления дополнительное терапевтическое средство, полезное, например, для лечения гепатита В, можно вводить в комбинации с конъюгатом, описанным в данном документе. Определенные дополнительные терапевтические средства описаны ниже. Например, способы могут предусматривать дополнительное введение субъекту по меньшей мере одного средства против ВГВ, выбранного из группы, состоящей из дестабилизатора РНК; ингибитора капсида; ингибитора обратной транскриптазы; иммуностимулятора; ингибитора образования сссДНК; и олигомерного нуклеотида, направленного на геном гепатита В.

#### ***Ингибиторы обратной транскриптазы***

В определенных вариантах осуществления ингибитор обратной транскриптазы представляет собой аналог нуклеозида.

В определенных вариантах осуществления ингибитор обратной транскриптазы представляет собой нуклеозидный аналог ингибитора обратной транскриптазы (NARTI или NRTI).

В определенных вариантах осуществления ингибитор обратной транскриптазы представляет собой нуклеозидный аналог ингибитора полимеразы ВГВ.

В определенных вариантах осуществления ингибитор обратной транскриптазы представляет собой аналог нуклеотидного ингибитора обратной транскриптазы (NtARTI или NtRTI).

В определенных вариантах осуществления ингибитор обратной транскриптазы представляет собой аналог нуклеотида, являющийся ингибитором полимеразы ВГВ.

Термин «ингибитор обратной транскриптазы» включает без ограничения: энтекавир (ETV), клевудин, телбивудин, ламивудин, адефовир, тенофовир, тенофовира дизопроксил, тенофовира алафенамид (TAF), тенофовира дизопроксил фумарат (TDF), адефовира диповоксил, (1R,2R,3R,5R)-3-(6-амино-9H-9-пуринил)-2-фтор-5-(гидроксиметил)-4-метилениклопентан-1-ол (описан в патенте США № 8,816,074), эмтрицитабин, абакавир, элвудитабин, ганцикловир, лобукавир, фамцикловир,

пенцикловир и амдоксовир.

Термин «ингибитор обратной транскриптазы» включает без ограничения: ингибитор обратной транскриптазы представляет собой энтекавир (ETV), тенофовира дизопроксилфумарат (TDF) или тенофовира алафенамид (TAF).

Термин «ингибитор обратной транскриптазы» включает без ограничения энтекавир, ламивудин и (1R,2R,3R,5R)-3-(6-амино-9H-9-пуринил)-2-фтор-5-(гидроксиметил)-4-метиленициклопентан-1-ол.

Термин «ингибитор обратной транскриптазы» включает без ограничения ковалентно связанный фосфорамидатный или фосфонамидатный фрагмент вышеупомянутых ингибиторов обратной транскриптазы или как описано, например, в патенте США № 8,816,074, заявках на патент США 2011/0245484 A1 и 2008/0286230 A1.

Термин «ингибитор обратной транскриптазы» включает без ограничения аналоги нуклеотидов, которые содержат фосфорамидатную группу, такую как метил((((1R,3R,4R,5R)-3-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-4-фтор-5-гидрокси-2-метиленициклопентил)метокси)(феноксифосфорил)-(D или L)-аланинат и метил((((1R,2R,3R,4R)-3-фтор-2-гидрокси-5-метилени-4-(6-оксо-1,6-дигидро-9H-пурин-9-ил)циклопентил)метокси)(феноксифосфорил)-(D или L)-аланинат. Также включены их индивидуальные диастереомеры, которые включают, например, метил((R)-((((1R,3R,4R,5R)-3-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-4-фтор-5-гидрокси-2-метиленициклопентил)метокси)(феноксифосфорил)-(D или L)-аланинат и метил((S)-((((1R,3R,4R,5R)-3-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-4-фтор-5-гидрокси-2-метиленициклопентил)метокси)(феноксифосфорил)-(D или L)-аланинат.

Термин «ингибитор обратной транскриптазы» включает без ограничения фосфонамидатную группу, такую как тенофовира алафенамид, а также описанные в США 2008/0286230 A1. Способы получения стереоселективных активных веществ, содержащих фосфорамидат или фосфонамидат, описаны, например, в патенте США № 8,816,074, а также в заявках на патент США 2011/0245484 A1 и 2008/0286230 A1.

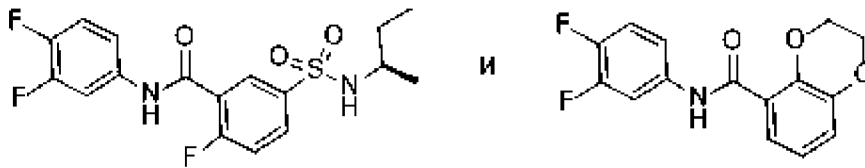
### ***Ингибиторы капсида***

Как описано в данном документе, термин «ингибитор капсида» включает соединения, которые способны прямо или косвенно ингибировать экспрессию и/или функцию капсидного белка. Например, ингибитор капсида может включать без ограничения любое соединение, которое ингибирует сборку капсида, индуцирует образование некапсидных полимеров, способствует избыточной сборке капсида или неправильной сборке капсида, влияет на стабилизацию капсида и/или ингибирует капсидирование РНК. Ингибиторы капсида также включают любое соединение, которое ингибирует функцию капсида в последующих событиях в процессе репликации (например, синтез вирусной ДНК, перенос релаксированной кольцевой ДНК (ркДНК) в ядро, образование ковалентно замкнутой кольцевой ДНК (сссДНК), созревание, почкование и/или высвобождение и т. п.). Например, в определенных вариантах осуществления ингибитор заметно ингибирует уровень экспрессии или биологическую

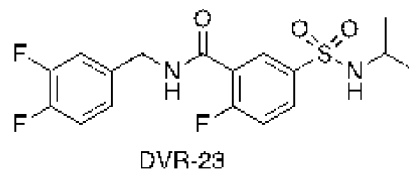
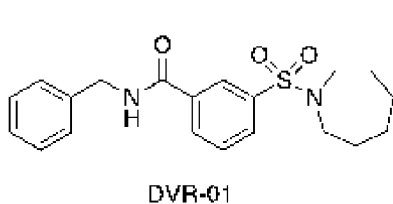
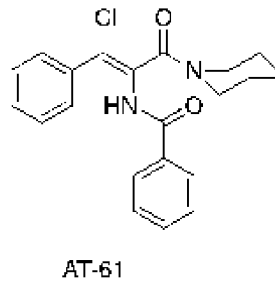
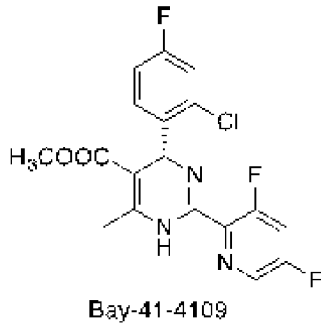
активность капсидного белка при измерении, например, с использованием анализа, описанного в данном документе. В определенных вариантах осуществления ингибитор ингибирует уровень ркДНК и последующих продуктов жизненного цикла вируса по меньшей мере на 5%, по меньшей мере на 10%, по меньшей мере на 20%, по меньшей мере на 50%, по меньшей мере на 75% или по меньшей мере на 90%.

Термин «ингибитор капсида» включает соединения, описанные в WO 2018/172852, патентный документ которого полностью включен посредством ссылки.

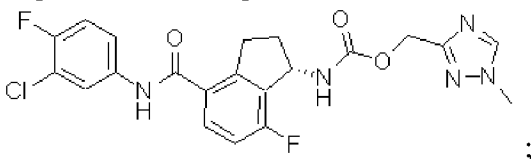
Термин «ингибитор капсида» также включает соединения, описанные в публикациях международных патентных заявок WO2013006394, WO2014106019 и WO2014089296, включая следующие соединения:



Термин «ингибитор капсида» также включает соединения **Bay-41-4109** (см. номер публикации международной патентной заявки WO/2013/144129), **AT-61** (см. номер публикации международной патентной заявки WO/1998/33501; и King, RW, et al., *Antimicrob Agents Chemother.*, **1998**, 42, 12, 3179-3186), **DVR-01** и **DVR-23** (см. номер публикации международной патентной заявки WO 2013/006394; и Campagna, MR, et al., *J. of Virology*, 2013, 87, 12, 6931, и их фармацевтически приемлемые соли:

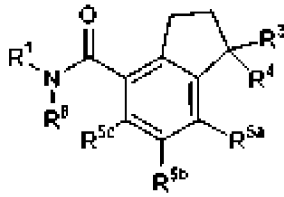


Термин ингибитор капсида также включает соединение:



и их фармацевтически приемлемые соли (см. WO 2018/172852).

В определенных вариантах осуществления ингибитор капсида представляет собой соединение следующей формулы или его соль:



при этом применяются следующие определения:

$R^1$  выбран из группы, состоящей из необязательно замещенного фенила, необязательно замещенного бензила, необязательно замещенного гетероарила и  $-(CH_2)$ (необязательно замещенного гетероарила);

$R^2$  в каждом случае независимо выбран из группы, состоящей из H и  $C_1-C_6$  алкила;

$R^3$  выбран из группы, состоящей из  $-N(R^2)C(=O)OR^6$ , H,  $-OH$ ,  $-OR^6$ ,  $-NH_2$ ,  $-NHR^6$ ,  $-NR^6R^6$ ,  $-OC(=O)OR^6$ ,  $-OC(=O)N(R^2)R^6$ ,  $-NR^7C(=O)N(R^6)(R^7)$ ,  $-N(R^2)C(=O)R^6$ ,  $-NR^2S(=O)_{1-2}R^6$ , необязательно замещенного арила, необязательно замещенного гетероарила,  $-CH_2C(=O)OH$ ,  $-CH_2C(=O)NR^6R^6$ ,  $-N(R^2)C(=O)(CH_2)_{1-2}R^6$ ,  $NR^2S(=O)_2N(R^6)(R^7)$  и  $-NR^2C(=O)C(=O)N(R^6)(R^7)$ ;

$R^4$  представляет собой H или  $C_1-C_6$  алкил, или

$R^3$  и  $R^4$  объединяются с образованием  $=O$  или  $-C(=O)NR^{6a}-C(=O)-NR^{6a}$ ;

$R^{5a}$  выбран из группы, состоящей из H, галогена,  $C_1-C_6$  алкила,  $C_1-C_6$  алкокси,  $C_1-C_6$  аминоалкила,  $C_1-C_6$  галогеналкокси и  $C_1-C_6$  галогеналкила;

$R^{5b}$  выбран из группы, состоящей из H, галогена,  $C_1-C_6$  алкила,  $C_1-C_6$  алкокси,  $C_1-C_6$  аминоалкила,  $C_1-C_6$  галогеналкокси и  $C_1-C_6$  галогеналкила;

$R^{5c}$  независимо выбран из группы, состоящей из H, галогена,  $C_1-C_6$  алкила,  $C_1-C_6$  алкокси,  $C_1-C_6$  аминоалкила,  $C_1-C_6$  галогеналкокси и  $C_1-C_6$  галогеналкила;

каждый случай  $R^6$  независимо выбран из группы, состоящей из необязательно замещенного  $C_1-C_6$  алкила, необязательно замещенного  $C_3-C_8$  циклоалкила, необязательно замещенного фенила и необязательно замещенного гетероарила;

каждый случай  $R^{6a}$  независимо выбран из группы, состоящей из H, необязательно замещенного  $C_1-C_6$  алкила, необязательно замещенного  $C_3-C_8$  циклоалкила, необязательно замещенного фенила и необязательно замещенного гетероарила;

каждый случай  $R^7$  независимо выбран из группы, состоящей из H и необязательно замещенного  $C_1-C_6$  алкила;

или, если  $R^6$  и  $R^7$  связаны с одним и тем же атомом N,  $R^6$  и  $R^7$  необязательно объединяются с атомом N, с которым оба связаны, с образованием необязательно замещенного 3-7-членного гетероцикла; и

$R^8$  выбран из группы, состоящей из H и  $C_1-C_6$  алкила.

В определенных вариантах осуществления каждый случай  $R^6$  или  $R^{6a}$  независимо выбран из группы, состоящей из  $-(CH_2)_{1-3}$ -(необязательно замещенного гетероарила),  $-(CH_2)_{1-3}$ -(необязательно замещенного гетероцикла) и  $-(CH_2)_{1-3}$ -(необязательно



замещенного арила).

В определенных вариантах осуществления каждый случай необязательно замещенного алкила, необязательно замещенного гетероциклила или необязательно замещенного циклоалкила независимо необязательно замещен по меньшей мере одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из  $C_1$ - $C_6$  алкила, галогена,  $-OR^a$ , необязательно замещенного фенила, необязательно замещенного гетероарила, необязательно замещенного гетероциклила,  $-N(R^a)C(=O)R^a$ ,  $-C(=O)NR^aR^a$ , и  $-N(R^a)(R^a)$ , где каждый случай  $R^a$  независимо представляет собой H, необязательно замещенный  $C_1$ - $C_6$  алкил, необязательно замещенный  $C_3$ - $C_8$  циклоалкил, необязательно замещенный арил или необязательно замещенный гетероарил, или две группы  $R^a$  объединяются с N, с которым они связаны, с образованием гетероцикла.

В определенных вариантах осуществления каждый случай необязательно замещенного арила или необязательно замещенного гетероарила независимо необязательно замещен по меньшей мере одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из  $C_1$ - $C_6$  алкила,  $C_1$ - $C_6$  галогеналкила,  $C_1$ - $C_6$  галогеналкокси, галогена,  $-CN$ ,  $-OR^b$ ,  $-N(R^b)(R^b)$ ,  $-NO_2$ ,  $-S(=O)_2N(R^b)(R^b)$ , ацила и  $C_1$ - $C_6$  алкоксикарбонила, где каждый случай  $R^b$  независимо представляет собой H,  $C_1$ - $C_6$  алкил или  $C_3$ - $C_8$  циклоалкил.

В определенных вариантах осуществления каждый случай необязательно замещенного арила или необязательно замещенного гетероарила независимо необязательно замещен по меньшей мере одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из  $C_1$ - $C_6$  алкила,  $C_1$ - $C_6$  галогеналкила,  $C_1$ - $C_6$  галогеналкокси, галогена,  $-CN$ ,  $-OR^c$ ,  $-N(R^c)(R^c)$  и  $C_1$ - $C_6$  алкоксикарбонила, где каждый случай  $R^c$  представляет собой независимо H,  $C_1$ - $C_6$  алкил, или  $C_3$ - $C_8$  циклоалкил.

В определенных вариантах осуществления  $R^1$  выбран из группы, состоящей из необязательно замещенного фенила, необязательно замещенного бензила и  $-(CH_2)$ (необязательно замещенного гетероарила), где фенил, бензил или гетероарил необязательно замещен по меньшей мере одним, выбранным из группы, состоящей из  $C_1$ - $C_6$  алкила, галогена,  $C_1$ - $C_3$  галогеналкила и  $-CN$ .

В определенных вариантах осуществления  $R^1$  выбран из группы, состоящей из 3,4-дифторфенила, 3,5-дифторфенила, 2,4,5-трифторфенила, 3,4,5-трифторфенила, 3,4-дихлорфенила, 3-хлор-4-фторфенила, 4-хлор-3-фторфенила, 4-хлор-3-метилфенила, 3-хлор-4-метилфенила, 4-фтор-3-метилфенила, 3-фтор-4-метилфенила, 4-хлор-3-метоксифенила, 3-хлор-4-метоксифенила, 4-фтор-3-метоксифенила, 3-фтор-4-метоксифенила, фенила, 3-хлорфенила, 4-хлорфенила, 3-фторфенила, 4-фторфенила, 3-трифторметилфенила, 4-трифторметилфенила, 3-трифторметил-4-фторфенила, 4-трифторметил-3-фторфенила, 3-цианофенила, 4-цианофенила, 3-циано-4-фторфенила, 4-циано-3-фторфенила, 3-дифторметил-4-фторфенила, 4-дифторметил-3-фторфенила, бензо[d][1,3]диоксол-5-ила, 2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ила, бензила, 3-фторбензила, 4-фторбензила, 3-хлорбензила, 4-хлорбензила, 2-пиридила, 4-метил-2-пиридила, 5-метил-2-пиридила, 6-метил-2-пиридила, 3-пиридила, 2-метил-3-пиридила, 3-

метил-3-пиридила, 4-пиридила, 2-метил-4-пиридила и 6-метил-4-пиридила.

В определенных вариантах осуществления  $R^2$  в каждом случае независимо выбран из группы, состоящей из H и метила.

В определенных вариантах осуществления  $R^3$  выбран из группы, включающей: -NH<sub>2</sub>; -OH; -NH(пиридинил); -NH(пиримидинил); -NH(пиридинилпиримидинил); -NH(пирроло[2,3-d]пиримидинил); -NHS(=O)<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил); -NHS(=O)<sub>2</sub>(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> циклоалкил); -NHS(=O)<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>пиридинил; -NHS(=O)<sub>2</sub>(бензил); -NHS(=O)<sub>2</sub>(пиразолил); -NHS(=O)<sub>2</sub>(морфолинил); -NHS(=O)<sub>2</sub>NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил); -NHS(=O)<sub>2</sub>NH(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> циклоалкил); -NHS(=O)<sub>2</sub>NH(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>пиридинил; -NHS(=O)<sub>2</sub>NH(бензил); -NHS(=O)<sub>2</sub>NH(пиразолил); -NHS(=O)<sub>2</sub>NH(морфолинил); -NHC(=O)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил); -NHC(=O)(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> циклоалкил); -NHC(=O)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> галогеналкил); -NHC(=O)(пиразолил); -NHC(=O)(тиазолил); -NHC(=O)(оксазолил); -NHC(=O)(пиридинил); -NHC(=O)(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>(пиридинил); -NHC(=O)(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>(пиразинил); -NHC(=O)(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>(пиримидинил); -NHC(=O)(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>(хинолинил); -NHC(=O)(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>(изоксазолил); -NHC(=O)(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>(оксазолил); -NHC(=O)(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>(оксадиазолил); -NHC(=O)(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>(триазолил); -NHC(=O)(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>(тиазолил); -NHC(=O)(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>(имидазолил); -NHC(=O)(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>(пиразолил); -NHC(=O)(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>(пиперидинил); -NHC(=O)(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>(оксопиперидинил); -NHC(=O)(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>(пирролидинил); -NHC(=O)(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>(оксопирролидинил); -NHC(=O)(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>(тетрагидрофурил); -NHC(=O)(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>(тетрагидропиранил); -NHC(=O)(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>(2-оксооксазолидинил); -NHC(=O)(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>(морфолинил); -NHC(=O)(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>(тиоморфолинил); -NHC(=O)(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>(1-оксидотиоморфолинил); -NHC(=O)(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>(1,1-диоксидотиоморфолинил); -NHC(=O)(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>(оксоазетидинил); -NHC(=O)(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>(имидазо[1,2-а]пиридин-2-ил); -NHC(=O)(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>C(=O)-(пирролидин-1-ил); -NHC(=O)O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил); -NHC(=O)O(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> циклоалкил); -NHC(=O)O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> галогеналкил); -NHC(=O)O(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>(пиридинил); -NHC(=O)O(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>(пиразинил); -NHC(=O)O(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>(пиримидинил); -NHC(=O)O(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>(хинолинил); -NHC(=O)O(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>(изоксазолил); -NHC(=O)O(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>(оксазолил); -NHC(=O)O(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>(оксадиазолил); -NHC(=O)O(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>(триазолил); -NHC(=O)O(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>(тиазолил); -NHC(=O)O(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>(имидазолил); -NHC(=O)O(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>(пиразолил); -NHC(=O)O(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>(пиперидинил); -NHC(=O)O(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>(оксопиперидинил); -NHC(=O)O(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>(пирролидинил); -NHC(=O)O(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>(оксопирролидинил); -NHC(=O)O(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>(тетрагидрофурил); -NHC(=O)O(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>(тетрагидропиранил); -NHC(=O)O(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>(2-оксооксазолидинил); -NHC(=O)O(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>(морфолинил); -NHC(=O)O(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>(тиоморфолинил); -NHC(=O)O(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>(1-оксидотиоморфолинил); -NHC(=O)O(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>(1,1-диоксидотиоморфолинил); -NHC(=O)O(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>(оксоазетидинил); -NHC(=O)O(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>(имидазо[1,2-а]пиридин-2-ил); -NHC(=O)O(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>C(=O)-(пирролидин-1-ил); -NHC(=O)NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил); -NHC(=O)NH(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> циклоалкил); -NHC(=O)NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> галогеналкил); -NHC(=O)NH(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>(пиридинил); -NHC(=O)NH(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>(пиразинил); -NHC(=O)NH(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>(пиримидинил); -NHC(=O)NH(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>(хинолинил); -NHC(=O)NH(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>(изоксазолил); -NHC(=O)NH(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>(оксазолил); -NHC(=O)NH(CH<sub>2</sub>)<sub>1-</sub>

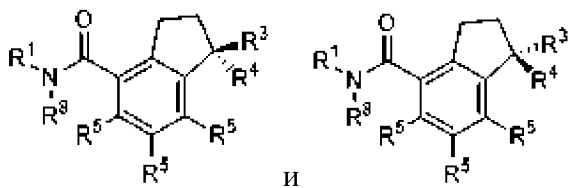
3(оксадиазолил); -NHC(=O)NH(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>(триазолил); -NHC(=O)NH(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>(тиазолил); -NHC(=O)NH(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>(имидазолил); -NHC(=O)NH(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>(пиразолил); -NHC(=O)NH(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>(пиперидинил); -NHC(=O)NH(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>(оксопиперидинил); -NHC(=O)NH(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>(пирролидинил); -NHC(=O)NH(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>(оксопирролидинил); -NHC(=O)NH(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>(тетрагидрофурил); -NHC(=O)NH(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>(тетрагидропиранил); -NHC(=O)NH(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>(2-оксооксазолидинил); -NHC(=O)NH(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>(морфолинил); -NHC(=O)NH(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>(тиоморфолинил); -NHC(=O)NH(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>(1-оксидотиоморфолинил); -NHC(=O)NH(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>(1,1-диоксидотиоморфолинил); -NHC(=O)NH(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>(оксоазетидинил); -NHC(=O)NH(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>(имидазо[1,2-а]пиридин-2-ил); -NHC(=O)NH(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>C(=O)-(пирролидин-1-ил); -C(=O)NHC(=O)NH-; -C(=O)N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил)C(=O)NH-; -C(=O)N((CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>пиридинил)CONH-; где алкильная, циклоалкильная, гетероарильная, гетероциклическая, арильная или бензильная группа необязательно независимо замещена по меньшей мере одной группой, выбранной из группы, состоящей из C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкила; C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкокси; C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> галогеналкила; C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> галогеналкокси; -NH<sub>2</sub>, -NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил), -N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил), галогена, -OH; -CN; фенокси, -NHC(=O)H, -NHC(=O)C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкила, -C(=O)NH<sub>2</sub>, -C(=O)NHC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкила, -C(=O)N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил), тетрагидропиранила, морфолинила, -C(=O)CH<sub>3</sub>, -C(=O)CH<sub>2</sub>OH, -C(=O)NHCH<sub>3</sub>, -C(=O)CH<sub>2</sub>OMe или их N-оксида.

В определенных вариантах осуществления R<sub>4</sub> представляет собой H или CH<sub>3</sub>.

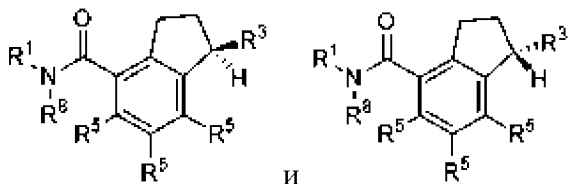
В определенных вариантах осуществления R<sup>5a</sup>, R<sup>5b</sup> и R<sup>5c</sup> независимо выбраны из группы, состоящей из H, F и Cl.

В определенных вариантах осуществления один из R<sup>5a</sup>, R<sup>5b</sup> и R<sup>5c</sup> представляет собой F, а два оставшихся представляют собой H.

В определенных вариантах осуществления соединение выбрано из группы, состоящей из:



В определенных вариантах осуществления соединение выбрано из группы, состоящей из:



В определенных вариантах осуществления соединение выбрано из группы, состоящей из:

O-метил, N-(S)-(4-((3,4-дифторфенил)карбамоил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)карбамат;  
(S)-N-(3,4-дифторфенил)-1-(3-метилуреидо)-2,3-дигидро-1H-инден-4-карбоксамид;

- О-пиридин-2-илметил, N-(S)-(4-((3,4-дифторфенил)карбамоил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)карбамат;
- О-((R)-5-оксопирролидин-2-ил)метил, N-((S)-4-((3-хлор-4-фторфенил)карбамоил)-7-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)карбамат;
- О-трет-бутил, N-(S)-(4-((3-хлор-4-фторфенил)карбамоил)-7-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)карбамат;
- О-метил, N-(S)-(7-фтор-4-((4-фтор-3-метилфенил)карбамоил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)карбамат;
- (S)-7-фтор-N-(4-фтор-3-метилфенил)-1-(3-метилуреидо)-2,3-дигидро-1H-инден-4-карбоксамид;
- (S)-1-амино-N-(3-хлор-4-фторфенил)-7-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-4-карбоксамид;
- О-2-(2-оксопирролидин-1-ил)этил, N-(S)-(4-((3-хлор-4-фторфенил)карбамоил)-7-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)карбамат;
- О-пиридин-2-илметил, N-(S)-(4-((3-хлор-4-фторфенил)карбамоил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)карбамат;
- О-((S)-5-оксопирролидин-2-ил)метил, N-((S)-4-((3-хлор-4-фторфенил)карбамоил)-7-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)карбамат;
- О-метил, N-(S)-(4-((3-хлор-4-фторфенил)карбамоил)-7-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)карбамат;
- (S)-N-(3-хлор-4-фторфенил)-7-фтор-1-(3-метилуреидо)-2,3-дигидро-1H-инден-4-карбоксамид;
- О-((R)-5-оксопирролидин-2-ил)метил, N-((S)-4-((3-хлор-4-фторфенил)карбамоил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)карбамат;
- О-((S)-5-оксопирролидин-2-ил)метил, N-((S)-4-((3-хлор-4-фторфенил)карбамоил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)карбамат;
- О-пиридин-2-илметил, N-(S)-(4-((4-фтор-3-метилфенил)карбамоил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)карбамат;
- О-((R)-5-оксопирролидин-2-ил)метил, N-((S)-4-((4-фтор-3-метилфенил)карбамоил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)карбамат;
- О-((S)-5-оксопирролидин-2-ил)метил, N-((S)-4-((4-фтор-3-метилфенил)карбамоил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)карбамат;
- О-2-оксо-2-(пирролидин-1-ил)этил, N-(S)-(4-((3-хлор-4-фторфенил)карбамоил)-7-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)карбамат;
- О-пиридин-2-илметил, N-(S)-(4-((3-хлор-4-фторфенил)карбамоил)-7-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)карбамат;

- О-((S)-1-метил-5-оксопирролидин-2-ил)метил, N-((S)-4-((3-хлор-4-фторфенил)карбамоил)-7-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)карбамат;
- О-пиридин-2-илметил, N-(S)-(7-фтор-4-((4-фтор-3-метилфенил)карбамоил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)карбамат;
- О-имидазо[1,2-а]пиридин-2-илметил, N-(S)-(4-((3-хлор-4-фторфенил)карбамоил)-7-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)карбамат;
- О-(6-морфолинопиридин-2-ил)метил, N-(S)-(4-((3-хлор-4-фторфенил)карбамоил)-7-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)карбамат;
- О-((R)-1-метил-5-оксопирролидин-2-ил)метил, N-((S)-4-((3-хлор-4-фторфенил)карбамоил)-7-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)карбамат;
- О-(6-метоксипиридин-2-ил)метил, N-(S)-(4-((3-хлор-4-фторфенил)карбамоил)-7-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)карбамат;
- (S)-N-(3-хлор-4-фторфенил)-7-фтор-1-(пиримидин-2-иламино)-2,3-дигидро-1H-инден-4-карбоксамид;
- О-(6-(диметиламино)пиридин-2-ил)метил, N-(S)-(4-((3-хлор-4-фторфенил)карбамоил)-7-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)карбамат;
- (S)-N-(3-хлор-4-фторфенил)-7-фтор-1-((5-метоксипиримидин-2-ил)амино)-2,3-дигидро-1H-инден-4-карбоксамид;
- (S)-N-(3-хлор-4-фторфенил)-7-фтор-1-((4-(пиридин-2-ил)пиримидин-2-ил)амино)-2,3-дигидро-1H-инден-4-карбоксамид;
- трет*-бутил-2-((((S)-4-((3-хлор-4-фторфенил)карбамоил)-7-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)карбамоил)окси)метил)-4,4-дифторпирролидин-1-карбоксилат;
- О-(4,4-дифторпирролидин-2-ил)метил, N-((S)-4-((3-хлор-4-фторфенил)карбамоил)-7-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)карбамат;
- О-(1-ацетил-4,4-дифторпирролидин-2-ил)метил, N-((S)-4-((3-хлор-4-фторфенил)карбамоил)-7-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)карбамат;
- О-(1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-4-ил)метил, N-(S)-(4-((3-хлор-4-фторфенил)карбамоил)-7-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)карбамат;
- (S)-2-((((4-((3-хлор-4-фторфенил)карбамоил)-7-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)карбамоил)окси)метил)пиридин-1-оксид;
- О-(S)-1-(пиридин-2-ил)этил, N-((S)-4-((3-хлор-4-фторфенил)карбамоил)-7-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)карбамат;
- О-(S)-пирролидин-2-илметил, N-((S)-4-((3-хлор-4-фторфенил)карбамоил)-7-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)карбамат;
- О-3,3,3-трифторпропил, N-(S)-(4-((3-хлор-4-фторфенил)карбамоил)-7-фтор-2,3-дигидро-

- 1H-инден-1-ил)карбамаат;
- O-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)метил, N-(S)-(4-((3-хлор-4-фторфенил)карбамоил)-7-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)карбамаат;
- O-(R)-5-оксопирролидин-3-ил, N-(S)-4-((3-хлор-4-фторфенил)карбамоил)-7-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)карбамаат;
- O-(6-метилпиридин-2-ил)метил, N-(S)-(4-((3-хлор-4-фторфенил)карбамоил)-7-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)карбамаат;
- N-(S)-4-((3-хлор-4-фторфенил)карбамоил)-7-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил, O-(пиридин-2-илметил)карбамаат;
- (S)-N-(3-хлор-4-фторфенил)-7-фтор-1-(2-метоксиацетамидо)-2,3-дигидро-1H-инден-4-карбоксамид;
- (S)-N-(3-хлор-4-фторфенил)-7-фтор-1-(3-фторпропанамидо)-2,3-дигидро-1H-инден-4-карбоксамид;
- (S)-1-ацетамидо-N-(3-хлор-4-фторфенил)-7-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-4-карбоксамид;
- O-пиразин-2-илметил, N-(S)-(4-((3-хлор-4-фторфенил)карбамоил)-7-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)карбамаат;
- O-пиримидин-2-илметил, N-(S)-(4-((3-хлор-4-фторфенил)карбамоил)-7-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)карбамаат;
- O-(4-хлорпиридин-2-ил)метил, N-(S)-(4-((3-хлор-4-фторфенил)карбамоил)-7-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)карбамаат;
- (S)-N-(3-хлор-4-фторфенил)-7-фтор-1-гидрокси-2,3-дигидро-1H-инден-4-карбоксамид;
- O-изоксазол-3-илметил, N-(S)-(4-((3-хлор-4-фторфенил)карбамоил)-7-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)карбамаат;
- O-2-(пиридин-2-ил)этил, N-(S)-(4-((3-хлор-4-фторфенил)карбамоил)-7-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)карбамаат;
- O-2,2-дифторэтил, N-(S)-(4-((3-хлор-4-фторфенил)карбамоил)-7-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)карбамаат;
- O-пиримидин-4-илметил, N-(S)-(4-((3-хлор-4-фторфенил)карбамоил)-7-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)карбамаат;
- O-3-(2-оксопирролидин-1-ил)пропил, N-(S)-(4-((3-хлор-4-фторфенил)карбамоил)-7-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)карбамаат;
- O-(8-метилимидазо[1,2-а]пиридин-2-ил)метил, N-(S)-(4-((3-хлор-4-фторфенил)карбамоил)-7-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)карбамаат;
- O-2,2,2-трифторэтил, N-(S)-(4-((3-хлор-4-фторфенил)карбамоил)-7-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)карбамаат;

- O-(S)-4-((3-хлор-4-фторфенил)карбамоил)-7-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил, N-метилкарбамат;
- N-(S)-4-((3-хлор-4-фторфенил)карбамоил)-7-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил, O-(пиридин-2-илметил)карбонат;
- O-тиазол-5-илметил, N-(S)-4-((3-хлор-4-фторфенил)карбамоил)-7-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)карбамат;
- O-тиазол-2-илметил, N-(S)-4-((3-хлор-4-фторфенил)карбамоил)-7-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)карбамат;
- O-оксазол-4-илметил, N-(S)-4-((3-хлор-4-фторфенил)карбамоил)-7-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)карбамат;
- O-оксазол-2-илметил, N-(S)-4-((3-хлор-4-фторфенил)карбамоил)-7-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)карбамат;
- O-оксазол-5-илметил, N-(S)-4-((3-хлор-4-фторфенил)карбамоил)-7-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)карбамат;
- O-2-(1H-имидазол-1-ил)этил, N-(S)-4-((3-хлор-4-фторфенил)карбамоил)-7-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)карбамат;
- (S)-N-(3-хлор-4-фторфенил)-7-фтор-1-(пиридин-2-иламино)-2,3-дигидро-1H-инден-4-карбоксамид;
- (S)-N-(4-((3-хлор-4-фторфенил)карбамоил)-7-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-1-метил-1H-пиразол-3-карбоксамид;
- O-2-феноксиэтил, N-(S)-4-((3-хлор-4-фторфенил)карбамоил)-7-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)карбамат;
- (S)-N-(4-((3-хлор-4-фторфенил)карбамоил)-7-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-1-метил-1H-пиразол-5-карбоксамид;
- (S)-N-(3-хлор-4-фторфенил)-7-фтор-1-((1-метил-1H-пиразол)-3-сульфонамидо)-2,3-дигидро-1H-инден-4-карбоксамид;
- O-(1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)метил, N-(S)-4-((3-хлор-4-фторфенил)карбамоил)-7-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)карбамат;
- O-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)метил, N-(S)-4-((3-хлор-4-фторфенил)карбамоил)-7-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)карбамат;
- (S)-2-((4-((3-хлор-4-фторфенил)карбамоил)-7-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)амино)пиримидин-4-карбоксамид;
- O-2-(4-метилтиазол-5-ил)этил, N-(S)-4-((3-хлор-4-фторфенил)карбамоил)-7-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)карбамат;
- O-(1-изопропил-1H-пиразол-3-ил)метил, N-(S)-4-((3-хлор-4-фторфенил)карбамоил)-7-

- фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)карбамат;
- O-(5-метоксипиридин-2-ил)метил, N-(S)-(4-((3-хлор-4-фторфенил)карбамоил)-7-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)карбамат;
- O-((S)-1-(2,2,2-трифторэтил)пирролидин-2-ил)метил, N-((S)-4-((3-хлор-4-фторфенил)карбамоил)-7-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)карбамат;
- O-(5-фторпиридин-2-ил)метил, N-(S)-(4-((3-хлор-4-фторфенил)карбамоил)-7-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)карбамат;
- O-2-(1H-пиразол-4-ил)этил, N-(S)-(4-((3-хлор-4-фторфенил)карбамоил)-7-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)карбамат;
- O-2-метоксиэтил, N-(S)-(4-((3-хлор-4-фторфенил)карбамоил)-7-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)карбамат;
- O-((R)-тетрагидрофуран-2-ил)метил, N-((S)-4-((3-хлор-4-фторфенил)карбамоил)-7-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)карбамат;
- O-тетрагидро-2H-пиран-4-ил, N-(S)-(4-((3-хлор-4-фторфенил)карбамоил)-7-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)карбамат;
- O-3-метоксипропил, N-(S)-(4-((3-хлор-4-фторфенил)карбамоил)-7-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)карбамат;
- (S)-N-(4-((3-хлор-4-фторфенил)карбамоил)-7-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)пиколиамид;
- (S)-N-(4-((3-хлор-4-фторфенил)карбамоил)-7-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)тиазол-5-карбоксамид;
- (S)-N-(3-хлор-4-фторфенил)-7-фтор-1-(метилсульфонамидо)-2,3-дигидро-1H-инден-4-карбоксамид;
- (S)-N-(3-хлор-4-фторфенил)-7-фтор-1-(2-морфолиноацетамидо)-2,3-дигидро-1H-инден-4-карбоксамид;
- (S)-N-(4-((3-хлор-4-фторфенил)карбамоил)-7-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)никотинамид;
- (S)-N-(4-((3-хлор-4-фторфенил)карбамоил)-7-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)изоникотинамид;
- (S)-4-((3-хлор-4-фторфенил)карбамоил)-7-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-илметилкарбонат;
- O-тиазол-4-илметил, N-(S)-(4-((3-хлор-4-фторфенил)карбамоил)-7-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)карбамат;
- O-3-(1H-имидазол-1-ил)пропил, N-(S)-(4-((3-хлор-4-фторфенил)карбамоил)-7-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)карбамат;



- О-пиридин-2-илметил, N-(S)-(4-((3-циано-4-фторфенил)карбамоил)-7-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)карбамаат;
- (S)-N-(4-((3-хлор-4-фторфенил)карбамоил)-7-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)тиазол-2-карбоксамид;
- (S)-N-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(циклопропансульфонамидо)-7-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-4-карбоксамид;
- (S)-N-(4-((3-хлор-4-фторфенил)карбамоил)-7-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)оксазол-5-карбоксамид;
- О-циклопентил, N-(S)-(4-((3-хлор-4-фторфенил)карбамоил)-7-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)карбамаат;
- О-(2-оксо-оксазолидин-5-ил)метил, N-((S)-4-((3-хлор-4-фторфенил)карбамоил)-7-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)карбамаат;
- О-2-(1H-пиразол-1-ил)этил, N-(S)-(4-((3-хлор-4-фторфенил)карбамоил)-7-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)карбамаат;
- О-(1-метил-1H-имидазол-2-ил)метил, N-(S)-(4-((3-хлор-4-фторфенил)карбамоил)-7-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)карбамаат;
- О-(3-фторпиридин-2-ил)метил, N-(S)-(4-((3-хлор-4-фторфенил)карбамоил)-7-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)карбамаат;
- О-((R)-морфолин-3-ил)метил, N-((S)-4-((3-хлор-4-фторфенил)карбамоил)-7-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)карбамаат;
- О-(4-метоксипиридин-2-ил)метил, N-(S)-(4-((3-хлор-4-фторфенил)карбамоил)-7-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)карбамаат;
- О-2-гидроксиэтил, N-(S)-(4-((3-хлор-4-фторфенил)карбамоил)-7-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)карбамаат;
- О-((S)-тетрагидрофуран-2-ил)метил, N-((S)-4-((3-хлор-4-фторфенил)карбамоил)-7-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)карбамаат;
- (S)-N-(3-хлор-4-фторфенил)-7-фтор-1-(2-гидроксиацетамидо)-2,3-дигидро-1H-инден-4-карбоксамид;
- (S)-N-(3-хлор-4-фторфенил)-7-фтор-1-(3-(пиридин-3-ил)уреидо)-2,3-дигидро-1H-инден-4-карбоксамид;
- (S)-N-(3-хлор-4-фторфенил)-7-фтор-1-(3-(пиридин-4-ил)уреидо)-2,3-дигидро-1H-инден-4-карбоксамид;
- (S)-N-(3-хлор-4-фторфенил)-7-фтор-1-(тиазол-2-иламино)-2,3-дигидро-1H-инден-4-карбоксамид;
- О-2-(пиперидин-1-ил)этил, N-(S)-(4-((3-хлор-4-фторфенил)карбамоил)-7-фтор-2,3-

- дигидро-1H-инден-1-ил)карбамат;
- О-пиридин-2-илметил, N-(S)-(4-((3-(дифторметил)-4-фторфенил)карбамоил)-7-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)карбамат;
- (S)-N-(3-хлор-4-фторфенил)-7-фтор-1-(3-(пиридин-2-илметил)уреидо)-2,3-дигидро-1H-инден-4-карбоксамид;
- О-(6-цианопиридин-2-ил)метил, N-(S)-(4-((3-хлор-4-фторфенил)карбамоил)-7-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)карбамат;
- О-хинолин-2-илметил, N-(S)-(4-((3-хлор-4-фторфенил)карбамоил)-7-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)карбамат;
- О-(5-метилпиразин-2-ил)метил, N-(S)-(4-((3-хлор-4-фторфенил)карбамоил)-7-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)карбамат;
- О-2-морфолиноэтил-N-(S)-(4-((3-хлор-4-фторфенил)карбамоил)-7-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)карбамат;
- О-[*цис*-4-гидроксициклогексил]-N-(S)-4-((3-хлор-4-фторфенил)карбамоил)-7-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)карбамат;
- О-3-гидроксипропил, N-(S)-(4-((3-хлор-4-фторфенил)карбамоил)-7-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)карбамат;
- О-[*транс*-4-гидроксициклогексил]-N-(S)-4-((3-хлор-4-фторфенил)карбамоил)-7-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)карбамат;
- О-2-ацетамидоэтил, N-(S)-(4-((3-хлор-4-фторфенил)карбамоил)-7-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)карбамат;
- (S)-N-(3-хлор-4-фторфенил)-7-фтор-1-пропионамидо-2,3-дигидро-1H-инден-4-карбоксамид;
- (S)-N-(3-хлор-4-фторфенил)-7-фтор-1-((4-метоксипиримидин-2-ил)амино)-2,3-дигидро-1H-инден-4-карбоксамид;
- (S)-N-(3-хлор-4-фторфенил)-7-фтор-1-((4-метилпиримидин-2-ил)амино)-2,3-дигидро-1H-инден-4-карбоксамид;
- (S)-N-(3-хлор-4-фторфенил)-7-фтор-1-((2-метоксипиримидин-4-ил)амино)-2,3-дигидро-1H-инден-4-карбоксамид;
- (S)-N-(3-хлор-4-фторфенил)-7-фтор-1-((5-метилпиримидин-2-ил)амино)-2,3-дигидро-1H-инден-4-карбоксамид;
- (S)-N-(3-хлор-4-фторфенил)-7-фтор-1-((6-метоксипиримидин-4-ил)амино)-2,3-дигидро-1H-инден-4-карбоксамид;
- (S)-N-(3-хлор-4-фторфенил)-1-((4,6-диметилпиримидин-2-ил)амино)-7-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-4-карбоксамид;

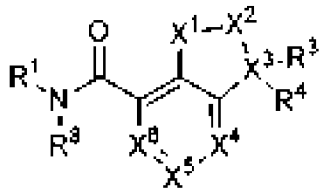
- O-(S)-5-оксопирролидин-3-ил, N-((S)-4-((3-хлор-4-фторфенил)карбамоил)-7-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)карбамат;
- (S)-N-(3-хлор-4-фторфенил)-7-фтор-1-((2-(пиридин-2-ил)этил)сульфонамидо)-2,3-дигидро-1H-инден-4-карбоксамид;
- O-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил, N-(S)-(4-((3-хлор-4-фторфенил)карбамоил)-7-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)карбамат;
- O-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил, N-(S)-(4-((3-хлор-4-фторфенил)карбамоил)-7-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)карбамат;
- O-(R)-тетрагидрофуран-3-ил, N-((S)-4-((3-хлор-4-фторфенил)карбамоил)-7-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)карбамат;
- (S)-N-(3-хлор-4-фторфенил)-7-фтор-1-(3-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)пропанамидо)-2,3-дигидро-1H-инден-4-карбоксамид;
- O-(5-цианопиридин-2-ил)метил, N-(S)-(4-((3-хлор-4-фторфенил)карбамоил)-7-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)карбамат;
- O-(3-метилпиразин-2-ил)метил, N-(S)-(4-((3-хлор-4-фторфенил)карбамоил)-7-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)карбамат;
- O-(1-ацетилпиперидин-4-ил)метил, N-(S)-(4-((3-хлор-4-фторфенил)карбамоил)-7-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)карбамат;
- O-(1-(2-гидроксиацетил)пиперидин-4-ил)метил, N-(S)-(4-((3-хлор-4-фторфенил)карбамоил)-7-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)карбамат;
- O-(1-(метилкарбамоил)пиперидин-4-ил)метил, N-(S)-(4-((3-хлор-4-фторфенил)карбамоил)-7-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)карбамат;
- O-(1,1-диоксидотиоморфолин-3-ил)метил-N-((S)-4-((3-хлор-4-фторфенил)карбамоил)-7-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)карбамат;
- (S)-N-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(циклопропанкарбоксамидо)-7-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-4-карбоксамид;
- O-((S)-морфолин-3-ил)метил, N-((S)-4-((3-хлор-4-фторфенил)карбамоил)-7-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)карбамат;
- O-(S)-тетрагидрофуран-3-ил, N-((S)-4-((3-хлор-4-фторфенил)карбамоил)-7-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)карбамат;
- (S)-N-(3-хлор-4-фторфенил)-7-фтор-1-((2-метоксиэтил)сульфонамидо)-2,3-дигидро-1H-инден-4-карбоксамид;
- (S)-N-(3-хлор-4-фторфенил)-7-фтор-1-(фенилсульфонамидо)-2,3-дигидро-1H-инден-4-карбоксамид;
- (S)-N-(3-хлор-4-фторфенил)-7-фтор-1-(пиридин-2-сульфонамидо)-2,3-дигидро-1H-

- инден-4-карбоксамид;
- О-(1-(2-метоксиацетил)пиперидин-4-ил)метил, N-(S)-(4-((3-хлор-4-фторфенил)карбамоил)-7-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)карбамаат;
- (S)-N-(3-хлор-4-фторфенил)-7-фтор-1-((5-гидроксипиримидин-2-ил)амино)-2,3-дигидро-1H-инден-4-карбоксамид
- О-(1H-пиразол-3-ил)метил, N-(S)-(4-((3-хлор-4-фторфенил)карбамоил)-7-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)карбамаат;
- (S)-N-(3-хлор-4-фторфенил)-7-фтор-1-(3-((1-метил-1H-пиразол-3-ил)метил)уреидо)-2,3-дигидро-1H-инден-4-карбоксамид;
- О-(1H-1,2,4-триазол-3-ил)метил, N-(S)-(4-((3-хлор-4-фторфенил)карбамоил)-7-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)карбамаат;
- (S)-N-(3-хлор-4-фторфенил)-7-фтор-1-(пиримидин-4-иламино)-2,3-дигидро-1H-инден-4-карбоксамид;
- (S)-N-(3-хлор-4-фторфенил)-7-фтор-1-((7-(4-метоксибензил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил)амино)-2,3-дигидро-1H-инден-4-карбоксамид;
- О-((R)-6-оксопиперидин-2-ил)метил, N-((S)-4-((3-хлор-4-фторфенил)карбамоил)-7-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)карбамаат;
- О-(R)-6-оксопиперидин-3-ил, N-((S)-4-((3-хлор-4-фторфенил)карбамоил)-7-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)карбамаат;
- О-(S)-6-оксопиперидин-3-ил, N-((S)-4-((3-хлор-4-фторфенил)карбамоил)-7-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)карбамаат;
- (S)-N-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(3-циклопропилуреидо)-7-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-4-карбоксамид;
- О-((S)-6-оксопиперидин-2-ил)метил, N-((S)-4-((3-хлор-4-фторфенил)карбамоил)-7-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)карбамаат;
- О-(4-оксоазетидин-2-ил)метил, N-((S)-4-((3-хлор-4-фторфенил)карбамоил)-7-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)карбамаат;
- О-метил, N-(4-((3-хлор-4-фторфенил)карбамоил)-7-фтор-1-метил-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)карбамаат;
- N-(3-хлор-4-фторфенил)-7-фтор-1-метил-1-(3-метилуреидо)-2,3-дигидро-1H-инден-4-карбоксамид;
- (S)-N-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(циклопропансульфонамидо)-2,3-дигидро-1H-инден-4-карбоксамид;
- О-пиридин-2-илметил, N-(4-((3-хлор-4-фторфенил)карбамоил)-7-фтор-1-метил-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)карбамаат;

- (S)-N-(3-хлор-4-фторфенил)-1-((циклопропилметил)сульфонамидо)-7-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-4-карбоксамид;
- (S)-N-(3-хлор-4-фторфенил)-7-фтор-1-((фенилметил)сульфонамидо)-2,3-дигидро-1H-инден-4-карбоксамид;
- O-циклопропил, N-(S)-(4-((3-хлор-4-фторфенил)карбамоил)-7-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)карбамат;
- (S)-N-(3-хлор-4-фторфенил)-7-фтор-1-((N-метилсульфамоил)амино)-2,3-дигидро-1H-инден-4-карбоксамид;
- (S)-N-(3-хлор-4-фторфенил)-7-фтор-1-(морфолин-4-сульфонамидо)-2,3-дигидро-1H-инден-4-карбоксамид;
- O-циклопропил, N-(S)-(4-((3-хлор-4-фторфенил)карбамоил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)карбамат;
- (S)-N-(3-хлор-4-фторфенил)-1-((N-метилсульфамоил)амино)-2,3-дигидро-1H-инден-4-карбоксамид;
- O-(1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил, N-(S)-(4-((3-хлор-4-фторфенил)карбамоил)-7-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)карбамат;
- (S)-N-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(этилсульфонамидо)-7-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-4-карбоксамид;
- (S)-N-(3-хлор-4-фторфенил)-7-фтор-1-(пропилсульфонамидо)-2,3-дигидро-1H-инден-4-карбоксамид;
- (S)-N-(4-хлор-3-фторфенил)-7-фтор-1-((2-метилпропил)сульфонамидо)-2,3-дигидро-1H-инден-4-карбоксамид;
- (S)-N-(3-хлор-4-фторфенил)-7-фтор-1-((N-изопропилсульфамоил)амино)-2,3-дигидро-1H-инден-4-карбоксамид;
- (S)-N-(3-хлор-4-фторфенил)-7-фтор-1-((1-метилэтил)сульфонамидо)-2,3-дигидро-1H-инден-4-карбоксамид;
- (S)-N-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(циклопентансульфонамидо)-7-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-4-карбоксамид;
- (S)-N-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(циклогексансульфонамидо)-7-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-4-карбоксамид;
- (S)-N-(3-хлор-4-фторфенил)-1-((N-циклопропилсульфамоил)амино)-2,3-дигидро-1H-инден-4-карбоксамид;
- (S)-N-(3-хлор-4-фторфенил)-1-((N-циклопропилсульфамоил)амино)-7-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-4-карбоксамид;
- O-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)метил, N-(S)-4-((3-хлор-4-

- фторфенил)карбамоил)-7-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)карбамат;  
 N-(3-хлор-4-фторфенил)-7-фтор-1-оксо-2,3-дигидро-1H-инден-4-карбоксамид;  
 ((1-(метил-d<sub>3</sub>)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)метил-d<sub>2</sub> (S)-(4-((3-хлор-4-фторфенил)карбамоил)-7-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)карбамат;  
 (S)-(3-(((4-((3-хлор-4-фторфенил)карбамоил)-7-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)карбамоил)окси)метил)-1H-1,2,4-триазол-1-ил)метилфосфорная кислота;  
 (S)-(3-(((4-((3-хлор-4-фторфенил)карбамоил)-7-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)карбамоил)окси)метил)-1H-пиразол-1-ил)метилфосфорная кислота;  
 O-(S)-2-цианоэтил, N-4-(3-хлор-4-фторфенилкарбамоил)-7-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-илкарбамат;  
 O-(S)-3-цианопропил, N-4-(3-хлор-4-фторфенилкарбамоил)-7-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-илкарбамат;  
 N-(3-хлор-4-фторфенил)-7'-фтор-2,5-диоксо-2',3'-дигидроспиро[имидазолидин-4,1'-инден]-4'-карбоксамид;  
 N-(3-хлор-4-фторфенил)-7'-фтор-2,5-диоксо-1-(пиридин-2-илметил)-2',3'-дигидроспиро[имидазолидин-4,1'-инден]-4'-карбоксамид;  
 N-(3-хлор-4-фторфенил)-7'-фтор-1-метил-2,5-диоксоспиро[имидазолидин-4,1'-инден]-4'-карбоксамид;  
 (S)-1-(((S)-*трет*-бутилсульфинил)амино)-N-(3-хлор-4-фторфенил)-7-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-4-карбоксамид;  
 (S)-1-(((R)-*трет*-бутилсульфинил)амино)-N-(3-хлор-4-фторфенил)-7-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-4-карбоксамид;  
 или его соли.

В определенных вариантах осуществления ингибитор капсида представляет собой соединение следующей формулы или его соль:



при этом применяются следующие определения:

-X<sup>1</sup>-X<sup>2</sup> - выбран из группы, состоящей из -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)-, -CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-, -CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>-, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CHF-, -CH<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>-, -OCH<sub>2</sub>-, -SCH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>NR<sup>6a</sup>- и -CH<sub>2</sub>CH(OR<sup>6a</sup>)-, где одинарная связь, отмеченная знаком «\*», находится между -X<sup>1</sup>-X<sup>2</sup>- и X<sup>3</sup>;

X<sup>3</sup> представляет собой C, или X<sup>3</sup> сочетается с R<sup>3</sup> и R<sup>4</sup> с образованием -S(=O)<sub>2</sub>-;

X<sup>4</sup> представляет собой N или C(R<sup>5a</sup>),

$X^5$  представляет собой N или  $C(R^{5b})$ ,

$X^6$  представляет собой N или  $C(R^{5c})$ ,

где 0-1  $X^4$ ,  $X^5$  и  $X^6$  представляет собой N;

$R^1$  выбран из группы, состоящей из необязательно замещенного фенила, необязательно замещенного бензила, необязательно замещенного гетероарила и  $-(CH_2)$ (необязательно замещенного гетероарила);

$R^2$  в каждом случае независимо выбран из группы, состоящей из H и  $C_1-C_6$  алкила;

$R^3$  выбран из группы, состоящей из  $-N(R^2)C(=O)OR^6$ , H,  $-OH$ ,  $-OR^6$ ,  $-NH_2$ ,  $-NHR^6$ ,  $-NR^6R^6$ ,  $-OC(=O)OR^6$ ,  $-OC(=O)N(R^2)R^6$ ,  $-NR^7C(=O)N(R^6)(R^7)$ ,  $-N(R^2)C(=O)R^6$ ,  $-NR^2S(=O)_{1-2}R^6$ , необязательно замещенного арила, необязательно замещенного гетероарила,  $-CH_2C(=O)OH$ ,  $-CH_2C(=O)NR^6R^6$ ,  $-N(R^2)C(=O)(CH_2)_{1-2}R^6$ ,  $NR^2S(=O)_2N(R^6)(R^7)$  и  $-NR^2C(=O)C(=O)N(R^6)(R^7)$ ;

$R^4$  представляет собой H или  $C_1-C_6$  алкил,

или  $R^3$  и  $R^4$  объединяются с образованием  $=O$  или  $-C(=O)NR^{6a}-C(=O)-NR^{6a}-$ ;

$R^{5a}$  выбран из группы, состоящей из H, галогена,  $C_1-C_6$  алкила,  $C_1-C_6$  алкокси,  $C_1-C_6$  аминоалкила,  $C_1-C_6$  галогеналкокси и  $C_1-C_6$  галогеналкила;

$R^{5b}$  выбран из группы, состоящей из H, галогена,  $C_1-C_6$  алкила,  $C_1-C_6$  алкокси,  $C_1-C_6$  аминоалкила,  $C_1-C_6$  галогеналкокси и  $C_1-C_6$  галогеналкила;

$R^{5c}$  независимо выбран из группы, состоящей из H, галогена,  $C_1-C_6$  алкила,  $C_1-C_6$  алкокси,  $C_1-C_6$  аминоалкила,  $C_1-C_6$  галогеналкокси и  $C_1-C_6$  галогеналкила;

каждый случай  $R^6$  независимо выбран из группы, состоящей из необязательно замещенного  $C_1-C_6$  алкила, необязательно замещенного  $C_3-C_8$  циклоалкила, необязательно замещенного фенила и необязательно замещенного гетероарила;

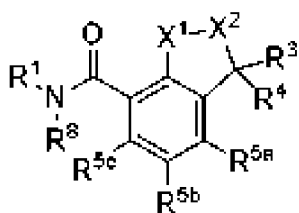
каждый случай  $R^{6a}$  независимо выбран из группы, состоящей из H, необязательно замещенного  $C_1-C_6$  алкила, необязательно замещенного  $C_3-C_8$  циклоалкила, необязательно замещенного фенила и необязательно замещенного гетероарила;

каждый случай  $R^7$  независимо выбран из группы, состоящей из H и необязательно замещенного  $C_1-C_6$  алкила;

или, если  $R^6$  и  $R^7$  связаны с одним и тем же атомом N,  $R^6$  и  $R^7$  необязательно объединяются с атомом N, с которым оба связаны, с образованием необязательно замещенного 3-7-членного гетероцикла;

$R^8$  выбран из группы, состоящей из H и  $C_1-C_6$  алкила.

В определенных вариантах осуществления ингибитор капсида представляет собой соединение следующей формулы или его соль:



при этом применяются следующие определения:

$-X^1-X^2-$  выбран из группы, состоящей из  $-CH_2CH_2-^*$ ,  $-CH_2CH(CH_3)-^*$ ,  $-CH_2C(CH_3)_2-^*$ ,  $-CH(CH_3)CH_2-^*$ ,  $-C(CH_3)_2CH_2-^*$ ,  $-CH_2CHF-^*$ ,  $-CH_2CF_2-^*$ ,  $-OCH_2-^*$ ,  $-SCH_2-^*$ , и  $-CH_2CH(OR^2)-^*$ , где одинарная связь, отмеченная знаком «\*», находится между  $-X^1-X^2-$  и  $-CR^3R^4-$ ;

$R^1$  выбран из группы, состоящей из необязательно замещенного фенила, необязательно замещенного бензила, необязательно замещенного гетероарила и  $-(CH_2)$ (необязательно замещенного гетероарила);

$R^2$  в каждом случае независимо выбран из группы, состоящей из H и  $C_1-C_6$  алкила;

$R^3$  выбран из группы, состоящей из H,  $-OH$ ,  $-OR^6$ ,  $-NH_2$ ,  $-NHR^6$ ,  $-NR^6R^6$ ,  $-OC(=O)OR^6$ ,  $-OC(=O)N(R^2)R^6$ ,  $-N(R^2)C(=O)OR^6$ ,  $-NR^7C(=O)N(R^6)(R^7)$ ,  $-N(R^2)C(=O)R^6$ ,  $-NR^2S(=O)_2R^6$ , необязательно замещенного арила, необязательно замещенного гетероарила,  $-CH_2C(=O)OH$ ,  $-CH_2C(=O)NR^6R^6$ ,  $-N(R^2)C(=O)(CH_2)_{0-2}R^6$ ,  $NR^2S(=O)_2N(R^6)(R^7)$  и  $-NR^2C(=O)C(=O)N(R^6)(R^7)$ ;

$R^4$  представляет собой H или  $C_1-C_6$  алкил, или  $R^3$  и  $R^4$  объединяются с образованием  $=O$ ;

$R^{5a}$  выбран из группы, состоящей из H, галогена,  $C_1-C_6$  алкила,  $C_1-C_6$  алкокси,  $C_1-C_6$  аминоалкила,  $C_1-C_6$  галогеналкокси и  $C_1-C_6$  галогеналкила;

$R^{5b}$  выбран из группы, состоящей из H, галогена,  $C_1-C_6$  алкила,  $C_1-C_6$  алкокси,  $C_1-C_6$  аминоалкила,  $C_1-C_6$  галогеналкокси и  $C_1-C_6$  галогеналкила;

$R^{5c}$  выбран из группы, состоящей из H, галогена,  $C_1-C_6$  алкила,  $C_1-C_6$  алкокси,  $C_1-C_6$  аминоалкила,  $C_1-C_6$  галогеналкокси и  $C_1-C_6$  галогеналкила;

каждый случай  $R^6$  независимо выбран из группы, состоящей из необязательно замещенного  $C_1-C_6$  алкила, необязательно замещенного  $C_3-C_8$  циклоалкила, необязательно замещенного фенила и необязательно замещенного гетероарила;

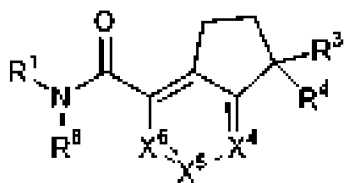
каждый случай  $R^7$  независимо выбран из группы, состоящей из H и необязательно замещенного  $C_1-C_6$  алкила;

или, если  $R^6$  и  $R^7$  связаны с одним и тем же атомом N,  $R^6$  и  $R^7$  необязательно объединяются с атомом N, с которым оба связаны, с образованием необязательно замещенного 3-7-членного гетероцикла;

$R^8$  выбран из группы, состоящей из H и  $C_1-C_6$  алкила.

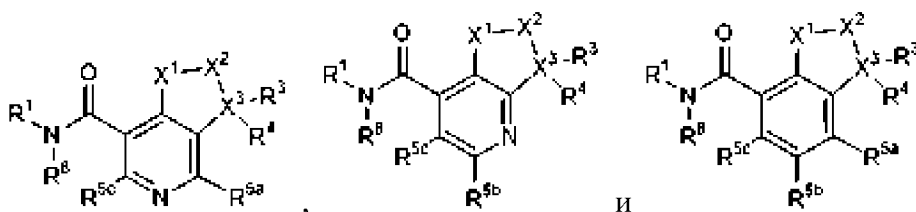
В определенных вариантах осуществления по меньшей мере один из  $R^{5a}$ ,  $R^{5b}$  и  $R^{5c}$  представляет собой H.

В определенных вариантах осуществления соединение представляет собой:



В определенных вариантах осуществления соединение выбрано из группы, состоящей из:





В определенных вариантах осуществления соединение по меньшей мере частично дейтерировано.

В определенных вариантах осуществления соединение представляет собой пролекарство.

В определенных вариантах осуществления соединение содержит группу  $-(CRR)-O-P(=O)(OR)_2$  или ее соль, которая присоединена к гетероатому, где R в каждом случае независимо представляет собой H и  $C_1-C_6$  алкил.

В определенных вариантах осуществления соединение выбрано из группы, состоящей из:

О-метил, N-(S)-(4-((3,4-дифторфенил)карбамоил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)карбамат;

(S)-N-(3,4-дифторфенил)-1-(3-метилуреидо)-2,3-дигидро-1H-инден-4-карбоксамид;

О-пиридин-2-илметил, N-(S)-(4-((3,4-дифторфенил)карбамоил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)карбамат;

О-метил, N-(7-((3,4-дифторфенил)карбамоил)-2,3-дигидробензофуран-3-ил)карбамат;

N-(3,4-дифторфенил)-3-(3-метилуреидо)-2,3-дигидробензофуран-7-карбоксамид;

О-((R)-5-оксопирролидин-2-ил)метил, N-((S)-4-((3-хлор-4-фторфенил)карбамоил)-7-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)карбамат;

О-*трет*-бутил, N-(S)-(4-((3-хлор-4-фторфенил)карбамоил)-7-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)карбамат;

О-метил, N-(S)-(7-фтор-4-((4-фтор-3-метилфенил)карбамоил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)карбамат;

(S)-7-фтор-N-(4-фтор-3-метилфенил)-1-(3-метилуреидо)-2,3-дигидро-1H-инден-4-карбоксамид;

(S)-1-амино-N-(3-хлор-4-фторфенил)-7-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-4-карбоксамид;

О-2-(2-оксопирролидин-1-ил)этил, N-(S)-(4-((3-хлор-4-фторфенил)карбамоил)-7-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)карбамат;

О-пиридин-2-илметил, N-(7-((3,4-дифторфенил)карбамоил)-2,3-дигидробензофуран-3-ил)карбамат;

О-пиридин-2-илметил, N-(S)-(4-((3-хлор-4-фторфенил)карбамоил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)карбамат;

О-((S)-5-оксопирролидин-2-ил)метил, N-((S)-4-((3-хлор-4-фторфенил)карбамоил)-7-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)карбамат;

- О-метил, N-(S)-(4-((3-хлор-4-фторфенил)карбамоил)-7-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)карбамат;
- (S)-N-(3-хлор-4-фторфенил)-7-фтор-1-(3-метилуреидо)-2,3-дигидро-1H-инден-4-карбоксамид;
- О-((R)-5-оксопирролидин-2-ил)метил, N-((S)-4-((3-хлор-4-фторфенил)карбамоил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)карбамат;
- О-((S)-5-оксопирролидин-2-ил)метил, N-((S)-4-((3-хлор-4-фторфенил)карбамоил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)карбамат;
- О-пиридин-2-илметил, N-(S)-(4-((4-фтор-3-метилфенил)карбамоил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)карбамат;
- О-((R)-5-оксопирролидин-2-ил)метил, N-((S)-4-((4-фтор-3-метилфенил)карбамоил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)карбамат;
- О-((S)-5-оксопирролидин-2-ил)метил, N-((S)-4-((4-фтор-3-метилфенил)карбамоил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)карбамат;
- О-2-оксо-2-(пирролидин-1-ил)этил, N-(S)-(4-((3-хлор-4-фторфенил)карбамоил)-7-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)карбамат;
- О-пиридин-2-илметил, N-(7-((3,4-дифторфенил)карбамоил)-2,3-дигидробензо[b]тиофен-3-ил)карбамат;
- О-пиридин-2-илметил, N-(7-((3-хлор-4-фторфенил)карбамоил)-2,3-дигидробензо[b]тиофен-3-ил)карбамат;
- О-метил, N-(7-((3-хлор-4-фторфенил)карбамоил)-2,3-дигидробензо[b]тиофен-3-ил)карбамат;
- О-метил, N-(7-((3,4-дифторфенил)карбамоил)-2,3-дигидробензо[b]тиофен-3-ил)карбамат;
- О-пиридин-2-илметил, N-(S)-(4-((3-хлор-4-фторфенил)карбамоил)-7-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)карбамат;
- О-метил, N-(7-((3-хлор-4-фторфенил)карбамоил)-2,3-дигидробензо[b]тиофен-3-ил)карбамат;
- О-((S)-1-метил-5-оксопирролидин-2-ил)метил, N-((S)-4-((3-хлор-4-фторфенил)карбамоил)-7-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)карбамат;
- О-пиридин-2-илметил, N-(S)-(7-фтор-4-((4-фтор-3-метилфенил)карбамоил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)карбамат;
- О-имидазо[1,2-а]пиридин-2-илметил, N-(S)-(4-((3-хлор-4-фторфенил)карбамоил)-7-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)карбамат;
- О-(6-морфолинопиридин-2-ил)метил, N-(S)-(4-((3-хлор-4-фторфенил)карбамоил)-7-

- фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)карбамаат;
- О-((R)-1-метил-5-оксопирролидин-2-ил)метил, N-((S)-4-((3-хлор-4-фторфенил)карбамоил)-7-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)карбамаат;
- О-(6-метоксипиридин-2-ил)метил, N-(S)-(4-((3-хлор-4-фторфенил)карбамоил)-7-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)карбамаат;
- (S)-N-(3-хлор-4-фторфенил)-7-фтор-1-(пиримидин-2-иламино)-2,3-дигидро-1H-инден-4-карбоксамид;
- О-метил, N-((1R,2R)-4-((3-хлор-4-фторфенил)карбамоил)-2-гидрокси-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)карбамаат;
- N-(3-хлор-4-фторфенил)-2-гидрокси-1-(3-метилуреидо)-2,3-дигидро-1H-инден-4-карбоксамид;
- О-(6-(диметиламино)пиридин-2-ил)метил, N-(S)-(4-((3-хлор-4-фторфенил)карбамоил)-7-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)карбамаат;
- (S)-N-(3-хлор-4-фторфенил)-7-фтор-1-((5-метоксипиримидин-2-ил)амино)-2,3-дигидро-1H-инден-4-карбоксамид;
- (S)-N-(3-хлор-4-фторфенил)-7-фтор-1-((4-(пиридин-2-ил)пиримидин-2-ил)амино)-2,3-дигидро-1H-инден-4-карбоксамид;
- О-пиридин-2-илметил, N-((1R,2R)-4-((3-хлор-4-фторфенил)карбамоил)-2-гидрокси-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)карбамаат;
- О-метил, N-(4-((3,4-дифторфенил)карбамоил)-2-гидрокси-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)карбамаат;
- N-(3,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-(3-метилуреидо)-2,3-дигидро-1H-инден-4-карбоксамид;
- трет*-бутил-2-((((S)-4-((3-хлор-4-фторфенил)карбамоил)-7-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)карбамоил)окси)метил)-4,4-дифторпирролидин-1-карбоксилат;
- О-метил, N-(7-((3,4-дифторфенил)карбамоил)-4-фтор-2,3-дигидробензо[b]тиофен-3-ил)карбамаат;
- О-(4,4-дифторпирролидин-2-ил)метил, N-((S)-4-((3-хлор-4-фторфенил)карбамоил)-7-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)карбамаат;
- О-метил, N-(7-((3-хлор-4-фторфенил)карбамоил)-4-фтор-2,3-дигидробензо[b]тиофен-3-ил)карбамаат;
- О-пиридин-2-илметил, N-((1R,2R)-4-((3,4-дифторфенил)карбамоил)-2-гидрокси-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)карбамаат;
- О-(1-ацетил-4,4-дифторпирролидин-2-ил)метил, N-((S)-4-((3-хлор-4-фторфенил)карбамоил)-7-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)карбамаат;

- О-(1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-4-ил)метил, N-(S)-(4-((3-хлор-4-фторфенил)карбамоил)-7-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)карбамат;
- О-пиридин-2-илметил, N-(7-((3,4-дифторфенил)карбамоил)-4-фтор-2,3-дигидробензо[b]тиофен-3-ил)карбамат;
- О-пиридин-2-илметил, N-(7-((3-хлор-4-фторфенил)карбамоил)-4-фтор-2,3-дигидробензо[b]тиофен-3-ил)карбамат;
- (S)-2-((((4-((3-хлор-4-фторфенил)карбамоил)-7-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)карбамоил)окси)метил)пиридин-1-оксид;
- О-(S)-1-(пиридин-2-ил)этил, N-((S)-4-((3-хлор-4-фторфенил)карбамоил)-7-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)карбамат;
- О-(S)-пирролидин-2-илметил, N-((S)-4-((3-хлор-4-фторфенил)карбамоил)-7-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)карбамат;
- О-3,3,3-трифторпропил, N-(S)-(4-((3-хлор-4-фторфенил)карбамоил)-7-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)карбамат;
- О-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)метил, N-(S)-(4-((3-хлор-4-фторфенил)карбамоил)-7-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)карбамат;
- О-(R)-5-оксопирролидин-3-ил, N-((S)-4-((3-хлор-4-фторфенил)карбамоил)-7-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)карбамат;
- О-(6-метилпиридин-2-ил)метил, N-(S)-(4-((3-хлор-4-фторфенил)карбамоил)-7-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)карбамат;
- N-(S)-4-((3-хлор-4-фторфенил)карбамоил)-7-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил, О-(пиридин-2-илметил)карбамат;
- (S)-N-(3-хлор-4-фторфенил)-7-фтор-1-(2-метоксиацетамидо)-2,3-дигидро-1H-инден-4-карбоксамид;
- (S)-N-(3-хлор-4-фторфенил)-7-фтор-1-(3-фторпропанамидо)-2,3-дигидро-1H-инден-4-карбоксамид;
- (S)-1-ацетамидо-N-(3-хлор-4-фторфенил)-7-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-4-карбоксамид;
- О-пиразин-2-илметил, N-(S)-(4-((3-хлор-4-фторфенил)карбамоил)-7-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)карбамат;
- О-пиримидин-2-илметил, N-(S)-(4-((3-хлор-4-фторфенил)карбамоил)-7-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)карбамат;
- О-(4-хлорпиридин-2-ил)метил, N-(S)-(4-((3-хлор-4-фторфенил)карбамоил)-7-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)карбамат;
- (S)-N-(3-хлор-4-фторфенил)-7-фтор-1-гидрокси-2,3-дигидро-1H-инден-4-карбоксамид;
- О-изоксазол-3-илметил, N-(S)-(4-((3-хлор-4-фторфенил)карбамоил)-7-фтор-2,3-дигидро-

- 1H-инден-1-ил)карбамаат;
- O-2-(пиридин-2-ил)этил, N-(S)-(4-((3-хлор-4-фторфенил)карбамоил)-7-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)карбамаат;
- O-2,2-дифторэтил, N-(S)-(4-((3-хлор-4-фторфенил)карбамоил)-7-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)карбамаат;
- O-пиримидин-4-илметил, N-(S)-(4-((3-хлор-4-фторфенил)карбамоил)-7-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)карбамаат;
- O-3-(2-оксопирролидин-1-ил)пропил, N-(S)-(4-((3-хлор-4-фторфенил)карбамоил)-7-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)карбамаат;
- O-(8-метилимидазо[1,2-а]пиридин-2-ил)метил, N-(S)-(4-((3-хлор-4-фторфенил)карбамоил)-7-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)карбамаат;
- O-2,2,2-трифторэтил, N-(S)-(4-((3-хлор-4-фторфенил)карбамоил)-7-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)карбамаат;
- O-(S)-4-((3-хлор-4-фторфенил)карбамоил)-7-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил, N-метилкарбамаат;
- N-(S)-4-((3-хлор-4-фторфенил)карбамоил)-7-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил, O-(пиридин-2-илметил)карбонат;
- O-тиазол-5-илметил, N-(S)-(4-((3-хлор-4-фторфенил)карбамоил)-7-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)карбамаат;
- O-тиазол-2-илметил, N-(S)-(4-((3-хлор-4-фторфенил)карбамоил)-7-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)карбамаат;
- O-оксазол-4-илметил, N-(S)-(4-((3-хлор-4-фторфенил)карбамоил)-7-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)карбамаат;
- O-оксазол-2-илметил, N-(S)-(4-((3-хлор-4-фторфенил)карбамоил)-7-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)карбамаат;
- O-оксазол-5-илметил, N-(S)-(4-((3-хлор-4-фторфенил)карбамоил)-7-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)карбамаат;
- O-2-(1H-имидазол-1-ил)этил, N-(S)-(4-((3-хлор-4-фторфенил)карбамоил)-7-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)карбамаат;
- (S)-N-(3-хлор-4-фторфенил)-7-фтор-1-(пиридин-2-иламино)-2,3-дигидро-1H-инден-4-карбоксамид;
- (S)-N-(4-((3-хлор-4-фторфенил)карбамоил)-7-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-1-метил-1H-пиразол-3-карбоксамид;
- O-2-феноксиэтил, N-(S)-(4-((3-хлор-4-фторфенил)карбамоил)-7-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)карбамаат;

- (S)-N-(4-((3-хлор-4-фторфенил)карбамоил)-7-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-1-метил-1H-пиразол-5-карбоксамид;
- (S)-N-(3-хлор-4-фторфенил)-7-фтор-1-((1-метил-1H-пиразол)-3-сульфонамидо)-2,3-дигидро-1H-инден-4-карбоксамид;
- O-(1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)метил, N-(S)-(4-((3-хлор-4-фторфенил)карбамоил)-7-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)карбамат;
- O-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)метил, N-(S)-(4-((3-хлор-4-фторфенил)карбамоил)-7-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)карбамат;
- (S)-2-((4-((3-хлор-4-фторфенил)карбамоил)-7-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)амино)пиримидин-4-карбоксамид;
- O-2-(4-метилтиазол-5-ил)этил, N-(S)-(4-((3-хлор-4-фторфенил)карбамоил)-7-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)карбамат;
- O-(1-изопропил-1H-пиразол-3-ил)метил, N-(S)-(4-((3-хлор-4-фторфенил)карбамоил)-7-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)карбамат;
- O-(5-метоксипиримидин-2-ил)метил, N-(S)-(4-((3-хлор-4-фторфенил)карбамоил)-7-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)карбамат;
- O-((S)-1-(2,2,2-трифторэтил)пирролидин-2-ил)метил, N-((S)-4-((3-хлор-4-фторфенил)карбамоил)-7-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)карбамат;
- O-(5-фторпиримидин-2-ил)метил, N-(S)-(4-((3-хлор-4-фторфенил)карбамоил)-7-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)карбамат;
- O-2-(1H-пиразол-4-ил)этил, N-(S)-(4-((3-хлор-4-фторфенил)карбамоил)-7-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)карбамат;
- O-2-метоксиэтил, N-(S)-(4-((3-хлор-4-фторфенил)карбамоил)-7-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)карбамат;
- O-((R)-тетрагидрофуран-2-ил)метил, N-((S)-4-((3-хлор-4-фторфенил)карбамоил)-7-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)карбамат;
- O-тетрагидро-2H-пиран-4-ил, N-(S)-(4-((3-хлор-4-фторфенил)карбамоил)-7-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)карбамат;
- O-3-метоксипропил, N-(S)-(4-((3-хлор-4-фторфенил)карбамоил)-7-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)карбамат;
- (S)-N-(4-((3-хлор-4-фторфенил)карбамоил)-7-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)пиколиамид;
- (S)-N-(4-((3-хлор-4-фторфенил)карбамоил)-7-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)тиазол-5-карбоксамид;
- (S)-N-(3-хлор-4-фторфенил)-7-фтор-1-(метилсульфонамидо)-2,3-дигидро-1H-инден-4-

- карбоксамид;
- (S)-N-(3-хлор-4-фторфенил)-7-фтор-1-(2-морфолиноацетамидо)-2,3-дигидро-1H-инден-4-карбоксамид;
- (S)-N-(4-((3-хлор-4-фторфенил)карбамоил)-7-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)никотинамид;
- (S)-N-(4-((3-хлор-4-фторфенил)карбамоил)-7-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)изоникотинамид;
- O-метил, N-(4-((3-хлор-4-фторфенил)карбамоил)-7-фтор-2,2-диметил-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)карбамат;
- (S)-4-((3-хлор-4-фторфенил)карбамоил)-7-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-илметилкарбонат;
- O-тиазол-4-илметил, N-(S)-(4-((3-хлор-4-фторфенил)карбамоил)-7-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)карбамат;
- O-3-(1H-имидазол-1-ил)пропил, N-(S)-(4-((3-хлор-4-фторфенил)карбамоил)-7-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)карбамат;
- O-пиридин-2-илметил, N-(S)-(4-((3-циано-4-фторфенил)карбамоил)-7-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)карбамат;
- (S)-N-(4-((3-хлор-4-фторфенил)карбамоил)-7-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)тиазол-2-карбоксамид;
- (S)-N-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(циклопропансульфонамидо)-7-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-4-карбоксамид;
- (S)-N-(4-((3-хлор-4-фторфенил)карбамоил)-7-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)оксазол-5-карбоксамид;
- O-метил, N-((1R,2R)-4-((3-хлор-4-фторфенил)карбамоил)-7-фтор-2-метокси-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)карбамат;
- O-циклопентил, N-(S)-(4-((3-хлор-4-фторфенил)карбамоил)-7-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)карбамат;
- O-(2-оксо-оксазолидин-5-ил)метил, N-((S)-4-((3-хлор-4-фторфенил)карбамоил)-7-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)карбамат;
- O-2-(1H-пиразол-1-ил)этил, N-(S)-(4-((3-хлор-4-фторфенил)карбамоил)-7-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)карбамат;
- O-пиридин-2-илметил, N-(4-((3-хлор-4-фторфенил)карбамоил)-7-фтор-2,2-диметил-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)карбамат;
- O-(1-метил-1H-имидазол-2-ил)метил, N-(S)-(4-((3-хлор-4-фторфенил)карбамоил)-7-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)карбамат;

- О-(3-фторпиридин-2-ил)метил, N-(S)-(4-((3-хлор-4-фторфенил)карбамоил)-7-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)карбамат;
- О-((R)-морфолин-3-ил)метил, N-((S)-4-((3-хлор-4-фторфенил)карбамоил)-7-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)карбамат;
- О-(4-метоксипиридин-2-ил)метил, N-(S)-(4-((3-хлор-4-фторфенил)карбамоил)-7-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)карбамат;
- О-2-гидроксиэтил, N-(S)-(4-((3-хлор-4-фторфенил)карбамоил)-7-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)карбамат;
- О-((S)-тетрагидрофуран-2-ил)метил, N-((S)-4-((3-хлор-4-фторфенил)карбамоил)-7-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)карбамат;
- (S)-N-(3-хлор-4-фторфенил)-7-фтор-1-(2-гидроксиацетидамидо)-2,3-дигидро-1H-инден-4-карбоксамид;
- (S)-N-(3-хлор-4-фторфенил)-7-фтор-1-(3-(пиридин-3-ил)уреидо)-2,3-дигидро-1H-инден-4-карбоксамид;
- (S)-N-(3-хлор-4-фторфенил)-7-фтор-1-(3-(пиридин-4-ил)уреидо)-2,3-дигидро-1H-инден-4-карбоксамид;
- (S)-N-(3-хлор-4-фторфенил)-7-фтор-1-(тиазол-2-иламино)-2,3-дигидро-1H-инден-4-карбоксамид;
- О-2-(пиперидин-1-ил)этил, N-(S)-(4-((3-хлор-4-фторфенил)карбамоил)-7-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)карбамат;
- О-пиридин-2-илметил, N-(S)-(4-((3-(дифторметил)-4-фторфенил)карбамоил)-7-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)карбамат;
- (S)-N-(3-хлор-4-фторфенил)-7-фтор-1-(3-(пиридин-2-илметил)уреидо)-2,3-дигидро-1H-инден-4-карбоксамид;
- О-(6-цианопиридин-2-ил)метил, N-(S)-(4-((3-хлор-4-фторфенил)карбамоил)-7-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)карбамат;
- О-хинолин-2-илметил, N-(S)-(4-((3-хлор-4-фторфенил)карбамоил)-7-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)карбамат;
- О-(5-метилпиразин-2-ил)метил, N-(S)-(4-((3-хлор-4-фторфенил)карбамоил)-7-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)карбамат;
- О-2-морфолиноэтил-N-(S)-(4-((3-хлор-4-фторфенил)карбамоил)-7-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)карбамат;
- О-[*цис*-4-гидроксициклогексил]-N-((S)-4-((3-хлор-4-фторфенил)карбамоил)-7-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)карбамат;
- О-3-гидроксипропил, N-(S)-(4-((3-хлор-4-фторфенил)карбамоил)-7-фтор-2,3-дигидро-



- 1H-инден-1-ил)карбамат;
- O-[*транс*-4-гидроксициклогексил]-N-((S)-4-((3-хлор-4-фторфенил)карбамоил)-7-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)карбамат;
- O-2-ацетамидоэтил, N-(S)-(4-((3-хлор-4-фторфенил)карбамоил)-7-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)карбамат;
- (S)-N-(3-хлор-4-фторфенил)-7-фтор-1-пропионамидо-2,3-дигидро-1H-инден-4-карбоксамид;
- (S)-N-(3-хлор-4-фторфенил)-7-фтор-1-((4-метоксипиримидин-2-ил)амино)-2,3-дигидро-1H-инден-4-карбоксамид;
- (S)-N-(3-хлор-4-фторфенил)-7-фтор-1-((4-метилпиримидин-2-ил)амино)-2,3-дигидро-1H-инден-4-карбоксамид;
- (S)-N-(3-хлор-4-фторфенил)-7-фтор-1-((2-метоксипиримидин-4-ил)амино)-2,3-дигидро-1H-инден-4-карбоксамид;
- (S)-N-(3-хлор-4-фторфенил)-7-фтор-1-((5-метилпиримидин-2-ил)амино)-2,3-дигидро-1H-инден-4-карбоксамид;
- (S)-N-(3-хлор-4-фторфенил)-7-фтор-1-((6-метоксипиримидин-4-ил)амино)-2,3-дигидро-1H-инден-4-карбоксамид;
- (S)-N-(3-хлор-4-фторфенил)-1-((4,6-диметилпиримидин-2-ил)амино)-7-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-4-карбоксамид;
- (1R,2R)-N-(3-хлор-4-фторфенил)-2-метокси-1-(3-метилуреидо)-2,3-дигидро-1H-инден-4-карбоксамид;
- O-(S)-5-оксопирролидин-3-ил, N-((S)-4-((3-хлор-4-фторфенил)карбамоил)-7-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)карбамат;
- (S)-N-(3-хлор-4-фторфенил)-7-фтор-1-((2-(пиридин-2-ил)этил)сульфонамидо)-2,3-дигидро-1H-инден-4-карбоксамид;
- O-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил, N-(S)-(4-((3-хлор-4-фторфенил)карбамоил)-7-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)карбамат;
- O-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил, N-(S)-(4-((3-хлор-4-фторфенил)карбамоил)-7-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)карбамат;
- O-(R)-тетрагидрофуран-3-ил, N-((S)-4-((3-хлор-4-фторфенил)карбамоил)-7-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)карбамат;
- (S)-N-(3-хлор-4-фторфенил)-7-фтор-1-(3-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)пропанамидо)-2,3-дигидро-1H-инден-4-карбоксамид;
- O-(5-цианопиридин-2-ил)метил, N-(S)-(4-((3-хлор-4-фторфенил)карбамоил)-7-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)карбамат;

- О-(3-метилпиразин-2-ил)метил, N-(S)-(4-((3-хлор-4-фторфенил)карбамоил)-7-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)карбамаат;
- О-(1-ацетилпиперидин-4-ил)метил, N-(S)-(4-((3-хлор-4-фторфенил)карбамоил)-7-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)карбамаат;
- О-(1-(2-гидроксиацетил)пиперидин-4-ил)метил, N-(S)-(4-((3-хлор-4-фторфенил)карбамоил)-7-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)карбамаат;
- О-(1-(метилкарбамоил)пиперидин-4-ил)метил, N-(S)-(4-((3-хлор-4-фторфенил)карбамоил)-7-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)карбамаат;
- О-(1,1-диоксидотиоморфолин-3-ил)метил-N-((S)-4-((3-хлор-4-фторфенил)карбамоил)-7-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)карбамаат;
- О-пиридин-2-илметил, N-((1R,2R)-4-((3-хлор-4-фторфенил)карбамоил)-2-метокси-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)карбамаат;
- (S)-N-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(циклопропанкарбоксамидо)-7-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-4-карбоксамид;
- О-((S)-морфолин-3-ил)метил, N-((S)-4-((3-хлор-4-фторфенил)карбамоил)-7-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)карбамаат;
- О-(S)-тетрагидрофуран-3-ил, N-((S)-4-((3-хлор-4-фторфенил)карбамоил)-7-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)карбамаат;
- (S)-N-(3-хлор-4-фторфенил)-7-фтор-1-((2-метоксиэтил)сульфонамидо)-2,3-дигидро-1H-инден-4-карбоксамид;
- (S)-N-(3-хлор-4-фторфенил)-7-фтор-1-(фенилсульфонамидо)-2,3-дигидро-1H-инден-4-карбоксамид;
- (S)-N-(3-хлор-4-фторфенил)-7-фтор-1-(пиридин-2-сульфонамидо)-2,3-дигидро-1H-инден-4-карбоксамид;
- О-(1-(2-метоксиацетил)пиперидин-4-ил)метил, N-(S)-(4-((3-хлор-4-фторфенил)карбамоил)-7-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)карбамаат;
- (S)-N-(3-хлор-4-фторфенил)-7-фтор-1-((5-гидроксипиримидин-2-ил)амино)-2,3-дигидро-1H-инден-4-карбоксамид
- О-метил, N-(7-((3-хлор-4-фторфенил)карбамоил)-4-фтор-2,3-дигидробензофуран-3-ил)карбамаат;
- N-(3-хлор-4-фторфенил)-4-фтор-3-(3-метилуреидо)-2,3-дигидробензофуран-7-карбоксамид;
- О-пиридин-2-илметил, N-(7-((3-хлор-4-фторфенил)карбамоил)-4-фтор-2,3-дигидробензофуран-3-ил)карбамаат;
- О-(1H-пиразол-3-ил)метил, N-(S)-(4-((3-хлор-4-фторфенил)карбамоил)-7-фтор-2,3-

- дигидро-1H-инден-1-ил)карбамаат;
- (S)-N-(3-хлор-4-фторфенил)-7-фтор-1-(3-((1-метил-1H-пиразол-3-ил)метил)уреидо)-2,3-дигидро-1H-инден-4-карбоксамид;
- O-(1H-1,2,4-триазол-3-ил)метил, N-(S)-(4-((3-хлор-4-фторфенил)карбамоил)-7-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)карбамаат;
- (S)-N-(3-хлор-4-фторфенил)-7-фтор-1-(пиримидин-4-иламино)-2,3-дигидро-1H-инден-4-карбоксамид;
- (S)-N-(3-хлор-4-фторфенил)-7-фтор-1-((7-(4-метоксибензил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил)амино)-2,3-дигидро-1H-инден-4-карбоксамид;
- O-((R)-6-оксопиперидин-2-ил)метил, N-((S)-4-((3-хлор-4-фторфенил)карбамоил)-7-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)карбамаат;
- O-(R)-6-оксопиперидин-3-ил, N-((S)-4-((3-хлор-4-фторфенил)карбамоил)-7-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)карбамаат;
- O-(S)-6-оксопиперидин-3-ил, N-((S)-4-((3-хлор-4-фторфенил)карбамоил)-7-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)карбамаат;
- O-метил, N-(4-фтор-7-((4-фтор-3-метилфенил)карбамоил)-2,3-дигидробензофуран-3-ил)карбамаат;
- 4-фтор-N-(4-фтор-3-метилфенил)-3-(3-метилуреидо)-2,3-дигидробензофуран-7-карбоксамид;
- O-пиридин-2-илметил, N-(4-фтор-7-((4-фтор-3-метилфенил)карбамоил)-2,3-дигидробензофуран-3-ил)карбамаат;
- N-(3-хлор-4-фторфенил)-3-(циклопропансульфонамидо)-4-фтор-2,3-дигидробензофуран-7-карбоксамид;
- (S)-N-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(3-циклопропилуреидо)-7-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-4-карбоксамид;
- O-метил, N-(4-((3-хлор-4-фторфенил)карбамоил)-2,2,7-трифтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)карбамаат;
- N-(3-хлор-4-фторфенил)-2,2,7-трифтор-1-(3-метилуреидо)-2,3-дигидро-1H-инден-4-карбоксамид;
- O-((S)-6-оксопиперидин-2-ил)метил, N-((S)-4-((3-хлор-4-фторфенил)карбамоил)-7-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)карбамаат;
- O-(4-оксоазетидин-2-ил)метил, N-((S)-4-((3-хлор-4-фторфенил)карбамоил)-7-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)карбамаат;
- O-метил, N-(4-((3-хлор-4-фторфенил)карбамоил)-7-фтор-1-метил-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)карбамаат;

- N-(3-хлор-4-фторфенил)-7-фтор-1-метил-1-(3-метилуреидо)-2,3-дигидро-1H-инден-4-карбоксамид;
- (S)-N-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(циклопропансульфонамидо)-2,3-дигидро-1H-инден-4-карбоксамид;
- O-пиридин-2-илметил, N-(4-((3-хлор-4-фторфенил)карбамоил)-7-фтор-1-метил-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)карбамат;
- O-пиридин-2-илметил, N-(4-((3-хлор-4-фторфенил)карбамоил)-2,2,7-трифтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)карбамат;
- (S)-N-(3-хлор-4-фторфенил)-1-((циклопропилметил)сульфонамидо)-7-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-4-карбоксамид;
- (S)-N-(3-хлор-4-фторфенил)-7-фтор-1-((фенилметил)сульфонамидо)-2,3-дигидро-1H-инден-4-карбоксамид;
- O-циклопропил, N-(S)-(4-((3-хлор-4-фторфенил)карбамоил)-7-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)карбамат;
- (S)-N-(3-хлор-4-фторфенил)-7-фтор-1-((N-метилсульфамоил)амино)-2,3-дигидро-1H-инден-4-карбоксамид;
- (S)-N-(3-хлор-4-фторфенил)-7-фтор-1-(морфолин-4-сульфонамидо)-2,3-дигидро-1H-инден-4-карбоксамид;
- O-циклопропил, N-(S)-(4-((3-хлор-4-фторфенил)карбамоил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)карбамат;
- (S)-N-(3-хлор-4-фторфенил)-1-((N-метилсульфамоил)амино)-2,3-дигидро-1H-инден-4-карбоксамид;
- O-(1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил, N-(S)-(4-((3-хлор-4-фторфенил)карбамоил)-7-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)карбамат;
- (S)-N-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(этилсульфонамидо)-7-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-4-карбоксамид;
- (S)-N-(3-хлор-4-фторфенил)-7-фтор-1-(пропилсульфонамидо)-2,3-дигидро-1H-инден-4-карбоксамид;
- (S)-N-(4-хлор-3-фторфенил)-7-фтор-1-((2-метилпропил)сульфонамидо)-2,3-дигидро-1H-инден-4-карбоксамид;
- N-(3-хлор-4-фторфенил)-7-фтор-2-метокси-1-(3-метилуреидо)-2,3-дигидро-1H-инден-4-карбоксамид;
- O-метил, N-(4-((3-хлор-4-фторфенил)карбамоил)-7-фтор-2-метокси-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)карбамат;
- (S)-N-(3-хлор-4-фторфенил)-7-фтор-1-((N-изопропилсульфамоил)амино)-2,3-дигидро-

- 1H-инден-4-карбоксамид;
- (S)-N-(3-хлор-4-фторфенил)-7-фтор-1-((1-метилэтил)сульфонамидо)-2,3-дигидро-1H-инден-4-карбоксамид;
- (S)-N-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(циклопентансульфонамидо)-7-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-4-карбоксамид;
- (S)-N-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(циклогексансульфонамидо)-7-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-4-карбоксамид;
- N-(3-хлор-4-фторфенил)-7-фтор-3,3-диметил-1-(3-метилуреидо)-2,3-дигидро-1H-инден-4-карбоксамид;
- (S)-N-(3-хлор-4-фторфенил)-1-((N-циклопропилсульфамоил)амино)-2,3-дигидро-1H-инден-4-карбоксамид;
- (S)-N-(3-хлор-4-фторфенил)-1-((N-циклопропилсульфамоил)амино)-7-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-4-карбоксамид;
- O-метил, N-(4-((3,4-дифторфенил)карбамоил)-7-фтор-2-метокси-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)карбамат;
- N-(3,4-дифторфенил)-7-фтор-2-метокси-1-(3-метилуреидо)-2,3-дигидро-1H-инден-4-карбоксамид;
- O-пиридин-2-илметил, N-(4-((3,4-дифторфенил)карбамоил)-7-фтор-2-метокси-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)карбамат
- O-пиридин-2-илметил, N-(4-((3-хлор-4-фторфенил)карбамоил)-7-фтор-2-метокси-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)карбамат;
- O-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)метил, N-((S)-4-((3-хлор-4-фторфенил)карбамоил)-7-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)карбамат;
- N-(3-хлор-4-фторфенил)-7-фтор-2,2-диметил-1-(3-метилуреидо)-2,3-дигидро-1H-инден-4-карбоксамид;
- N-(3-хлор-4-фторфенил)-7-фтор-1-оксо-2,3-дигидро-1H-инден-4-карбоксамид;
- ((1-(метил-d<sub>3</sub>)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)метил-d<sub>2</sub> (S)-4-((3-хлор-4-фторфенил)карбамоил)-7-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)карбамат;
- (S)-(3-(((4-((3-хлор-4-фторфенил)карбамоил)-7-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)карбамоил)окси)метил)-1H-1,2,4-триазол-1-ил)метилфосфорная кислота;
- (S)-(3-(((4-((3-хлор-4-фторфенил)карбамоил)-7-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)карбамоил)окси)метил)-1H-пиразол-1-ил)метилфосфорная кислота;
- O-(S)-2-цианоэтил, N-4-(3-хлор-4-фторфенилкарбамоил)-7-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-илкарбамат;
- O-(S)-3-цианопропил, N-4-(3-хлор-4-фторфенилкарбамоил)-7-фтор-2,3-дигидро-1H-

- инден-1-илкарбамат;
- N-(3-хлор-4-фторфенил)-7'-фтор-2,5-диоксо-2',3'-дигидроспиро[имидазолидин-4,1'-инден]-4'-карбоксамид;
- N-(3-хлор-4-фторфенил)-7'-фтор-2,5-диоксо-1-(пиридин-2-илметил)-2',3'-дигидроспиро[имидазолидин-4,1'-инден]-4'-карбоксамид;
- N-(3-хлор-4-фторфенил)-7'-фтор-1-метил-2,5-диоксоспиро[имидазолидин-4,1'-индан]-4'-карбоксамид;
- N-(3-хлор-4-фторфенил)-7-(3-метилуреидо)-6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридин-4-карбоксамид;
- O-метил, N-(4-((3-хлор-4-фторфенил)карбамоил)-6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридин-7-ил)карбамат;
- O-пиридин-2-илметил, N-(4-((3-хлор-4-фторфенил)карбамоил)-6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридин-7-ил)карбамат;
- N-(3-хлор-4-фторфенил)-7-(циклопропансульфонамидо)-6,7-дигидро-5Н-циклопента[c]пиридин-4-карбоксамид;
- O-(пиридин-2-илметил)-N-[(4-((3-хлор-4-фторфенил)карбамоил)-6,7-дигидро-5Н-циклопента[c]пиридин-7-ил)]карбамат;
- N-(3-хлор-4-фторфенил)-7-фтор-2,3-дигидробензо[b]тиофен-4-карбоксамид-1,1-диоксид;
- N-(3-хлор-4-фторфенил)-2,3-дигидробензо[b]тиофен-4-карбоксамид-1,1-диоксид;
- 2-(*трет*-бутил)-N-(3-хлор-4-фторфенил)-2,3-дигидробензо[d]изотиазол-4-карбоксамид-1,1-диоксид;
- N-(3-хлор-4-фторфенил)-2,3-дигидробензо[d]изотиазол-4-карбоксамид-1,1-диоксид;
- N-(3-хлор-4-фторфенил)-2-(2-гидроксиэтил)-2,3-дигидробензо[d]изотиазол-4-карбоксамид-1,1-диоксид;
- N-(3-хлор-4-фторфенил)-2-метил-2,3-дигидробензо[d]изотиазол-4-карбоксамид-1,1-диоксид;
- N-(3-хлор-4-фторфенил)-2-изопропил-2,3-дигидробензо[d]изотиазол-4-карбоксамид-1,1-диоксид'
- N-(3-хлор-4-фторфенил)-2-циклопропил-2,3-дигидробензо[d]изотиазол-4-карбоксамид-1,1-диоксид;
- (S)-1-(((S)-*трет*-бутилсульфинил)амино)-N-(3-хлор-4-фторфенил)-7-фтор-2,3-дигидро-1Н-инден-4-карбоксамид;
- (S)-1-(((R)-*трет*-бутилсульфинил)амино)-N-(3-хлор-4-фторфенил)-7-фтор-2,3-дигидро-1Н-инден-4-карбоксамид;

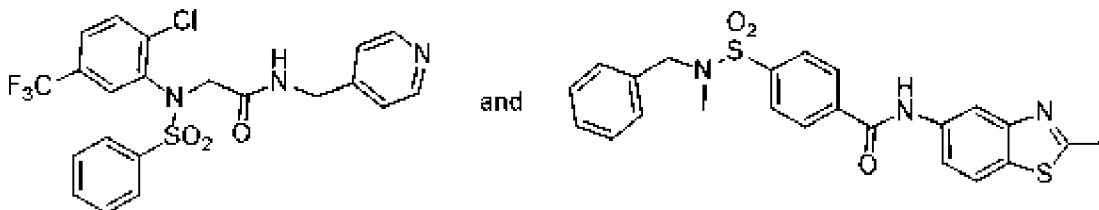
О-метил, N-(4-((3-хлор-4-фторфенил)карбамоил)-7-фтор-3,3-диметил-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)карбамат;

или его соли.

### ***Ингибиторы образования сссДНК***

Ковалентно замкнутая кольцевая ДНК (сссДНК) образуется в ядре клетки из вирусной ркДНК и служит матрицей для транскрипции вирусных мРНК. Как описано в данном документе, термин «ингибитор образования сссДНК» включает соединения, которые способны прямо или косвенно ингибировать образование и/или стабильность сссДНК. Например, ингибитор образования сссДНК может включать без ограничения любое соединение, которое ингибирует разборку капсида, проникновение ркДНК в ядро и/или превращение ркДНК в сссДНК. Например, в определенных вариантах осуществления ингибитор заметно ингибирует образование и/или стабильность сссДНК, что измеряется, например, с использованием анализа, описанного в данном документе. В определенных вариантах осуществления ингибитор ингибирует образование и/или стабильность сссДНК по меньшей мере на 5%, по меньшей мере на 10%, по меньшей мере на 20%, по меньшей мере на 50%, по меньшей мере на 75% или по меньшей мере на 90%.

Термин «ингибитор образования сссДНК» включает соединения, описанные в публикации международной заявки на патент WO2013130703, включая следующее соединение:



Термин «ингибитор образования сссДНК» включает без ограничения те, которые в целом и конкретно описаны в публикации заявки на патент США № US 2015/0038515 A1. Термин ингибитор образования сссДНК включает без ограничения 1-(фенилсульфонил)-N-(пиридин-4-илметил)-1H-индол-2-карбоксамид; 1-бензолсульфонилпирролидин-2-карбоновой кислоты (пиридин-4-илметил)-амид; 2-(2-хлор-N-(2-хлор-5-(трифторметил)фенил)-4-(трифторметил)фенилсульфонамидо)-N-(пиридин-4-илметил)ацетамид; 2-(4-хлор-N-(2-хлор-5-(трифторметил)фенил)фенилсульфонамидо)-N-(пиридин-4-илметил)ацетамид; 2-(N-(2-хлор-5-(трифторметил)фенил)-4-(трифторметил)фенилсульфонамидо)-N-(пиридин-4-илметил)ацетамид; 2-(N-(2-хлор-5-(трифторметил)фенил)-4-метоксифенилсульфонамидо)-N-(пиридин-4-илметил)ацетамид; 2-(N-(2-хлор-5-(трифторметил)фенил)фенилсульфонамидо)-N-((1-метилпиперидин-4-ил)метил)ацетамид; 2-(N-(2-хлор-5-(трифторметил)фенил)фенилсульфонамидо)-N-(пиперидин-4-илметил)ацетамид; 2-(N-(2-хлор-5-(трифторметил)фенил)фенилсульфонамидо)-N-(пиридин-4-илметил)пропанамид; 2-(N-(2-хлор-5-(трифторметил)фенил)фенилсульфонамидо)-N-(пиридин-3-илметил)ацетамид; 2-(N-(2-хлор-5-(трифторметил)фенил)фенилсульфонамидо)-N-(пиримидин-5-

илметил)ацетамид; 2-(N-(2-хлор-5-(трифторметил)фенил)фенилсульфонамидо)-N-(пиримидин-4-илметил)ацетамид; 2-(N-(5-хлор-2-фторфенил)фенилсульфонамидо)-N-(пиридин-4-илметил)ацетамид; 2-[(2-хлор-5-трифторметилфенил)-(4-фторбензолсульфонил)-амино]-N-пиридин-4-илметилацетамид; 2-[(2-хлор-5-трифторметилфенил)-(толуол-4-сульфонил)-амино]-N-пиридин-4-илметилацетамид; 2-[бензолсульфонил-(2-бromo-5-трифторметилфенил)-амино]-N-пиридин-4-илметилацетамид; 2-[бензолсульфонил-(2-хлор-5-трифторметилфенил)-амино]-N-(2-метилбензотиазол-5-ил)-ацетамид; 2-[бензолсульфонил-(2-хлор-5-трифторметилфенил)-амино]-N-[4-(4-метилпиперазин-1-ил)-бензил]-ацетамид; 2-[бензолсульфонил-(2-хлор-5-трифторметилфенил)-амино]-N-[3-(4-метилпиперазин-1-ил)-бензил]-ацетамид; 2-[бензолсульфонил-(2-хлор-5-трифторметилфенил)-амино]-N-бензилацетамид; 2-[бензолсульфонил-(2-хлор-5-трифторметилфенил)-амино]-N-пиридин-4-илметилацетамид; 2-[бензолсульфонил-(2-хлор-5-трифторметил-фенил)-амино]-N-пиридин-4-илметилпропионамид; 2-[бензолсульфонил-(2-фтор-5-трифторметилфенил)-амино]-N-пиридин-4-илметилацетамид; 4 (N-(2-хлор-5-(трифторметил)фенил)фенилсульфонамидо)-N-(пиридин-4-илметил)бутанамид; 4-((2-(N-(2-хлор-5-(трифторметил)фенил)фенилсульфонамидо)-ацетамидо)-метил)-1,1-диметилпиперидин-1-иум хлорид; 4-(бензилметилсульфамоил)-N-(2-хлор-5-трифторметилфенил)-бензамид; 4-(бензилметилсульфамоил)-N-(2-метил-1H-индол-5-ил)-бензамид; 4-(бензилметилсульфамоил)-N-(2-метил-1H-индол-5-ил)-бензамид; 4-(бензилметилсульфамоил)-N-(2-метилбензотиазол-5-ил)-бензамид; 4-(бензилметилсульфамоил)-N-(2-метилбензотиазол-6-ил)-бензамид; 4-(бензилметилсульфамоил)-N-(2-метилбензотиазол-6-ил)-бензамид; 4-(бензилметилсульфамоил)-N-пиридин-4-илметилбензамид; N-(2-аминоэтил)-2-(N-(2-хлор-5-(трифторметил)фенил)фенилсульфонамидо)-ацетамид; N-(2-хлор-5-(трифторметил)фенил)-N-(2-(3,4-дигидро-2,6-нафтиридин-2(1H)-ил)-2-оксоэтил)бензолсульфонамид; N-бензотиазол-6-ил-4-(бензилметилсульфамоил)-бензамид; N-бензотиазол-6-ил-4-(бензилметилсульфамоил)-бензамид; трет-бутил(2-(2-(N-(2-хлор-5-(трифторметил)фенил)фенилсульфонамидо)ацетамидо)-этил)карбамат; и трет-бутил-4-((2-(N-(2-хлор-5-(трифторметил)фенил)фенилсульфонамидо)-ацетамидо)-метил)пиперидин-1-карбоксилат и необязательно их комбинации.

### ***Ингибиторы секреции sAg/дестабилизаторы РНК***

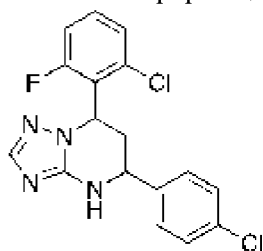
Как описано в настоящем документе, термин «ингибитор секреции sAg» включает соединения, которые способны прямо или косвенно ингибировать секрецию sAg (поверхностных антигенов S, М и/или L), несущих субвирусные частицы, и/или ДНК, содержащие вирусные частицы ВГВ - инфицированные клетки. Используемый здесь термин «ингибиторы секреции sAg» также известен как «дестабилизаторы РНК», и эти термины используются взаимозаменяемо. Например, в определенных вариантах осуществления ингибитор заметно ингибирует секрецию sAg при измерении, например, с использованием анализов, известных в данной области или описанных в данном



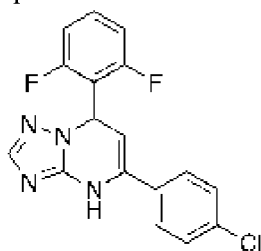
документе, например, анализа ELISA или вестерн-блоттинга. В определенных вариантах осуществления ингибитор ингибирует секрецию sAg по меньшей мере на 5%, по меньшей мере на 10%, по меньшей мере на 20%, по меньшей мере на 50%, по меньшей мере на 75% или по меньшей мере на 90%. В определенных вариантах осуществления ингибитор снижает уровень sAg в сыворотке пациента по меньшей мере на 5%, по меньшей мере на 10%, по меньшей мере на 20%, по меньшей мере на 50%, по меньшей мере на 75% или по меньшей мере на 90%.

Термин «дестабилизатор РНК» включает соединения, описанные в WO 2018/085619, патентный документ которого полностью включен в качестве ссылки.

Термин «ингибитор секреции sAg» включает соединения, описанные в патенте США № 8,921,381, а также соединения, описанные в публикациях патентных заявок США № 2015/0087659 и 2013/0303552. Например, термин включает соединения РВВГВ-001 и РВВГВ-2-15 и их фармацевтически приемлемые соли:

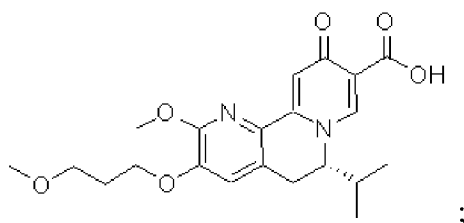


РВНВВ-001



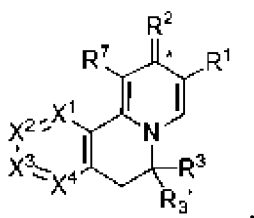
РВНВВ-2-15

Термин «ингибитор секреции sAg/дестабилизатор РНК» также включает соединение:



и его фармацевтически приемлемые соли (см. WO 2018/085619).

В определенных вариантах осуществления ингибитор секреции sAg/дестабилизатор РНК представляет собой соединение следующей формулы или его соль:



при этом применяются следующие определения:

$R^1$  выбран из группы, состоящей из H; галогена;  $-OR^8$ ;  $-C(R^9)(R^9)OR^8$ ;  $-C(=O)R^8$ ;  $-C(=O)OR^8$ ;  $-C(=O)NH-OR^8$ ;  $-C(=O)NHNHR^8$ ;  $-C(=O)NHNHC(=O)R^8$ ;  $-C(=O)NHS(=O)_2R^8$ ;  $-CH_2C(=O)OR^8$ ;  $-CN$ ;  $-NH_2$ ;  $-N(R^8)C(=O)H$ ;  $-N(R^8)C(=O)R^{10}$ ;  $-N(R^8)C(=O)OR^{10}$ ; -

$N(R^8)C(=O)NHR^8$ ;  $-NR^9S(=O)_2R^{10}$ ;  $-P(=O)(OR^8)_2$ ;  $-B(OR^8)_2$ ; 2,5-диоксопирролидин-1-ила; 2H-тетразол-5-ила; 3-гидроксиизоксазол-5-ила; 1,4-дигидро-5-оксо-5H-тетразол-1-ила; пиридин-2-ила, необязательно замещенного  $C_1-C_6$  алкилом; пиримидин-2-ила, необязательно замещенного  $C_1-C_6$  алкилом; (пиридин-2-ил)метила; (пиримидин-2-ил)метила; (пиримидин-2-ил)амино; бис-(пиримидин-2-ил)-амино;  $5-R^8-1,3,4$ -тиадиазол-2-ила; 5-тиоксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-3-ила; 1H-1,2,4-триазол-5-ила; 1,3,4-оксадиазол-2-ила; 1,2,4-оксадиазол-5-ила и  $3-R^{10}-1,2,4$ -оксадиазол-5-ила;

$R^2$  выбран из группы, состоящей из  $=O$ ,  $=NR^9$ ,  $=N(OR^9)$  и  $=N(NR^9R^9)$ ;

или  $R^1$  и  $R^2$  объединяются с образованием  $=N-O-C(=O)-$  или  $=N-N(R^9)-C(=O)-$ , где  $=N$  связана с кольцевым атомом углерода, отмеченным «\*»;

$X^1$  выбран из группы, состоящей из  $CR^{6I}$  и  $N$ ,  $X^2$  выбран из группы, состоящей из  $CR^{6II}$  и  $N$ ,  $X^3$  выбран из группы, состоящей из  $CR^{6III}$  и  $N$ ,  $X^4$  выбран из группы, состоящей из  $CR^{6IV}$  и  $N$ , или любой из  $X^3$  и  $X^4$ , или  $X^1$  и  $X^2$  объединены с образованием  $-S-$ ;

где 1-2 заместителя, выбранных из группы, состоящей из  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$  и  $X^4$ , представляют собой  $N$ ; каждый из которых, если присутствует, необязательно алкилирован  $C_1-C_6$  алкилом, если соседний атом углерода в кольце замещен  $-OH$ ;

$R^{6I}$ ,  $R^{6II}$ ,  $R^{6III}$  и  $R^{6IV}$  независимо выбраны из группы, состоящей из  $H$ , галогена,  $-CN$ , пирролидинила, необязательно замещенного  $C_1-C_6$  алкила, необязательно замещенного  $C_1-C_6$  алкенила, необязательно замещенного  $C_3-C_8$  циклоалкила, необязательно замещенного гетероциклила,  $-OR$ ,  $C_1-C_6$  галогеналкокси,  $-N(R)(R)$ ,  $-NO_2$ ,  $-S(=O)_2N(R)(R)$ , ацила и  $C_1-C_6$  алкоксикарбонила,

где  $R$  в каждом случае независимо выбран из группы, состоящей из  $H$ ,  $C_1-C_6$  алкила,  $R'$ -замещенного  $C_1-C_6$  алкила,  $C_1-C_6$  гидроксиалкила, необязательно замещенного  $(C_1-C_6$  алкокси)- $C_1-C_6$  алкила и необязательно замещенного  $C_3-C_8$  циклоалкила,

где каждый вариант  $R'$  независимо выбран из группы, состоящей из  $-NH_2$ ,  $-NH(C_1-C_6$  алкил),  $-N(C_1-C_6$  алкил)( $C_1-C_6$  алкил),  $-NHC(=O)O^tBu$ ,  $-N(C_1-C_6$  алкил) $C(=O)O^tBu$  или 5- или 6-членной гетероциклической группы, которая необязательно является  $N$ -связанной;

или  $X^2$  представляет собой  $CR^{6II}$ ,  $X^3$  представляет собой  $CR^{6III}$  и  $R^{6II}$  и  $R^{6III}$  объединяются с образованием двухвалентной группы, выбранной из группы, состоящей из  $-O(CHF)O-$ ,  $-O(CF_2)O-$ ,  $-O(CR^9R^9)O-$ ,  $-O(CH_2)(CH_2)O-$  и  $-O(CH_2)(CR^{11}R^{11})(CH_2)O-$ ;

$R^7$  выбран из группы, состоящей из  $H$ ,  $OH$ , галогена,  $C_1-C_6$  алкокси и необязательно замещенного  $C_1-C_6$  алкила;

$R^8$  выбран из группы, состоящей из  $H$ , необязательно замещенного  $C_1-C_6$  алкила и необязательно замещенного  $C_3-C_8$  циклоалкила;

$R^9$  в каждом случае независимо выбран из группы, состоящей из  $H$  и  $C_1-C_6$  алкила;

$R^{10}$  выбран из группы, состоящей из необязательно замещенного  $C_1-C_6$  алкила и необязательно замещенного фенила; и

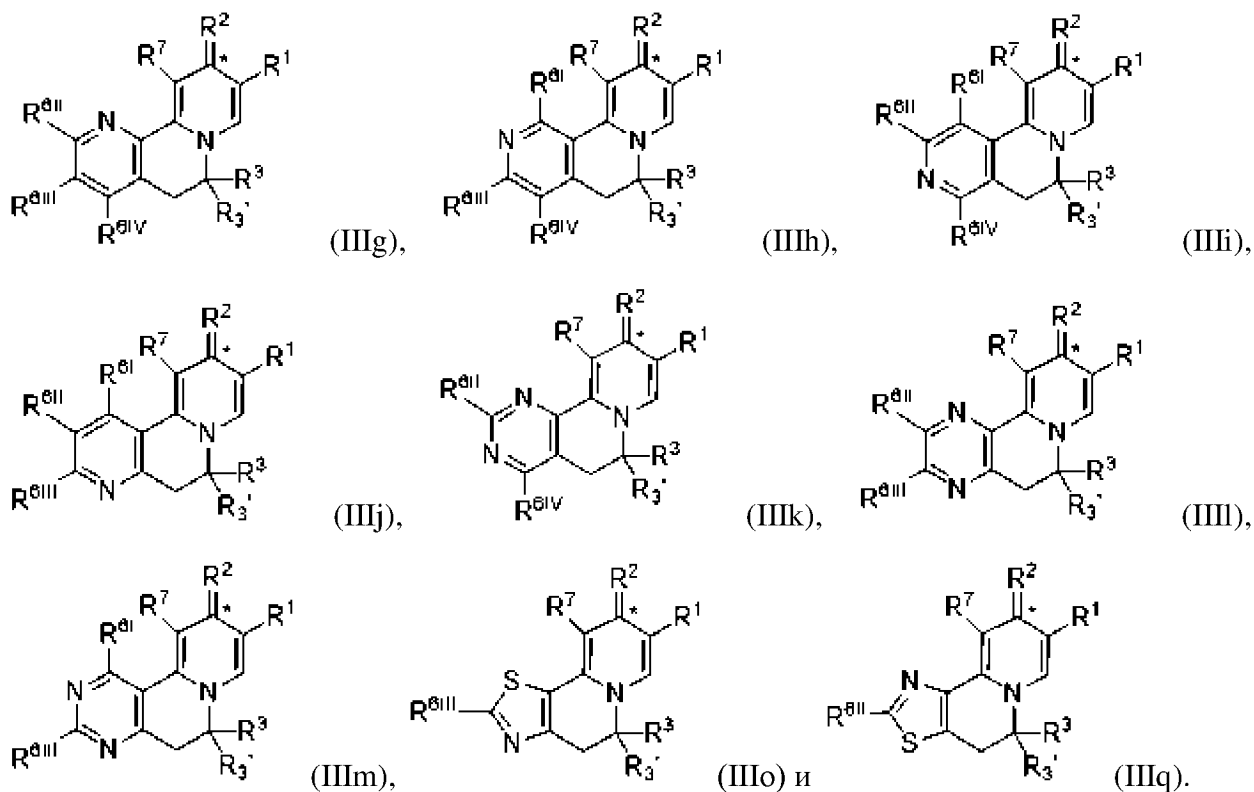
каждый случай  $R^{11}$  независимо выбран из группы, состоящей из  $H$ ,  $OH$ ,  $C_1-C_6$  алкила,  $C_1-C_6$  алкокси, алкокси- $C_1-C_6$  алкила и алкокси- $C_1-C_6$  алкокси, где две группы  $R^{11}$ , связанные с одним и тем же атомом углерода, не являются одновременно  $OH$ ; или две

группы  $R^{11}$  объединяются с атомом углерода, с которым они связаны, с образованием фрагмента, выбранного из группы, состоящей из  $C=O$ ,  $C=CH_2$  и оксетан-3,3-диола.

В определенных вариантах осуществления в каждом случае алкил или циклоалкил независимо необязательно замещен по меньшей мере одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из  $C_1$ - $C_6$  алкила, галогена,  $-OR''$ , фенила и  $-N(R''')(R'')$ , где  $R''$  в каждом случае независимо представляет собой  $H$ ,  $C_1$ - $C_6$  алкил или  $C_3$ - $C_8$  циклоалкил.

В определенных вариантах осуществления арил или гетероарил в каждом случае независимо необязательно замещен по меньшей мере одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из  $C_1$ - $C_6$  алкила,  $C_1$ - $C_6$  галогеналкила,  $C_1$ - $C_6$  галогеналкокси, галогена,  $-CN$ ,  $-OR$ ,  $-N(R''')(R'')$ ,  $-NO_2$ ,  $-S(=O)_2N(R''')(R'')$ , ацила и  $C_1$ - $C_6$  алкоксикарбонила, где каждый случай  $R'''$  независимо представляет собой  $H$ ,  $C_1$ - $C_6$  алкил или  $C_3$ - $C_8$  циклоалкил.

В определенных вариантах осуществления соединение выбрано из группы, состоящей из:



В определенных вариантах осуществления  $R^1$  выбран из группы, состоящей из необязательно замещенного триазолила, необязательно замещенного оксадиазолила,  $-C(=O)OH$ ,  $-C(=O)OMe$ ,  $-C(=O)OEt$ ,  $-C(=O)O-nPr$ ,  $-C(=O)O-iPr$ ,  $-C(=O)O$ -циклопентила и  $-C(=O)O$ -циклогексила.

В определенных вариантах осуществления  $R^2$  выбран из группы, состоящей из  $O$ ,  $N(OH)$ ,  $N(Me)$ ,  $N(OMe)$  и  $N(NH_2)$ .

В определенных вариантах осуществления каждый из  $R^3$  и  $R^{3'}$  независимо выбран из группы, состоящей из  $H$ , метила, этила,  $n$ -пропила, изопропила,  $n$ -бутила, изобутила, втор-бутила, трет-бутила, гидроксиметила, 2-гидроксиэтила, 2-метоксиэтила, метоксиметила и 2-метил-1-метоксипроп-2-ила.

В определенных вариантах осуществления применяется по меньшей мере одно:  $R^3$  представляет собой H,  $R^{3'}$  представляет собой изопропил;  $R^3$  представляет собой H,  $R^{3'}$  представляет собой трет-бутил;  $R^3$  представляет собой метил,  $R^{3'}$  представляет собой изопропил;  $R^3$  представляет собой метил,  $R^{3'}$  представляет собой трет-бутил;  $R^3$  представляет собой метил,  $R^{3'}$  представляет собой метил;  $R^3$  представляет собой метил,  $R^{3'}$  представляет собой этил; и  $R^3$  представляет собой этил,  $R^{3'}$  представляет собой этил. \

В определенных вариантах осуществления  $R^3$  и  $R^{3'}$  не представляют собой H.

В определенных вариантах осуществления  $R^3/R^{3'}$  объединяются с образованием двухвалентной группы, выбранной из группы, состоящей из  $C_1$ - $C_6$  алкандиила,  $-(CH_2)_nO(CH_2)_n-$ ,  $-(CH_2)_nNR^9(CH_2)_n-$ ,  $-(CH_2)_nS(CH_2)_n-$ ,  $-(CH_2)_nS(=O)(CH_2)_n-$  и  $-(CH_2)_nS(=O)_2(CH_2)_n-$ , где n в каждом случае независимо выбран из группы, состоящей из 1 и 2, и где каждая двухвалентная группа необязательно замещена по меньшей мере одним  $C_1$ - $C_6$  алкилом или галогеном.

В определенных вариантах осуществления, если они присутствуют,  $R^{6I}$ ,  $R^{6II}$ ,  $R^{6III}$  и  $R^{6IV}$  независимо выбраны из группы, состоящей из H, F, Cl, Br, I, CN, amino, метиламино, диметиламино, метоксиэтиламино, пирролидинила, метокси, этокси, н-пропокси, изопропоксила, н-бутокси, втор-бутокси, изобутокси, трет-бутокси, 2-метоксиэтокси, 2-гидроксиэтокси, 3-метоксипроп-1-ила, 3-гидроксипроп-1-ила, 3-метоксипроп-1-окси, 3-гидроксипроп-1-окси, 4-метоксибут-1-ила, 4-гидроксибут-1-ила, 4-метоксибут-1-окси, 4-гидроксибут-1-окси, 2-гидроксиэтокси, 3-гидроксипроп-1-ила, 4-гидроксибут-1-ила, 3-гидрокси-2,2-диметилпроп-1-окси, циклопропилметокси, 2,2,2-трифторэтокси, 2-(2-галогенэтокси)-этокси, 2-(N-морфолино)-этила, 2-(N-морфолино)-этокси, 3-(N-морфолино)-проп-1-ила, 3-(N-морфолино)-проп-1-окси, 4-(N-морфолино)-бут-1-ила, 4-(N-морфолино)-бут-1-окси, 2-аминоэтила, 2-(NHC(=O)O<sup>t</sup>Bu)-этила, 2-аминоэтокси, 2-(NHC(=O)O<sup>t</sup>Bu)-этокси, 3-аминопроп-1-ила, 3-(NHC(=O)O<sup>t</sup>Bu)-проп-1-ила, 3-аминопроп-1-окси, 3-(NHC(=O)O<sup>t</sup>Bu)-проп-1-окси, 4-амино-бут-1-ила, 4-(NHC(=O)O<sup>t</sup>Bu)-бут-1-ила, 4-аминобут-1-окси и 4-(NHC(=O)O<sup>t</sup>Bu)-бут-1-окси.

В определенных вариантах осуществления  $X^1$  представляет собой CH или N.

В определенных вариантах осуществления  $X^4$  представляет собой CH.

В определенных вариантах осуществления  $X^2$  представляет собой  $CR^{6II}$ ,  $R^{6II}$  не представляет собой H,  $X^3$  представляет собой  $CR^{6III}$  и  $R^{6III}$  не представляет собой H.

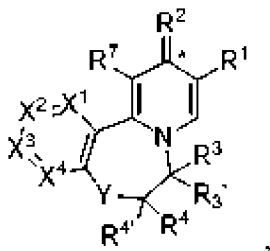
В определенных вариантах осуществления  $X^1$  представляет собой N,  $X^2$  представляет собой  $CR^{6II}$ ,  $X^3$  представляет собой  $CR^{6III}$  и  $X^4$  представляет собой CH, и применяется одно из следующих:  $R^{6II}$  представляет собой метокси,  $R^{6III}$  представляет собой 3-метоксипропокси;  $R^{6II}$  представляет собой хлор,  $R^{6III}$  представляет собой 3-метоксипропокси;  $R^{6II}$  представляет собой циклопропил,  $R^{6III}$  представляет собой 3-метоксипропокси;  $R^{6II}$  представляет собой метокси,  $R^{6III}$  представляет собой метокси;  $R^{6II}$  представляет собой хлор,  $R^{6III}$  представляет собой метокси; и  $R^{6II}$  представляет собой циклопропил,  $R^{6III}$  представляет собой метокси.

В определенных вариантах осуществления  $X^2$  представляет собой  $CR^{6II}$ ,  $X^3$

представляет собой  $CR^{6III}$  и  $R^{6II}$  и  $R^{6III}$  объединяются с образованием двухвалентной группы, выбранной из группы, состоящей из  $-O(CHF)O-$ ,  $-O(CF_2)O-$ ,  $-O(CR^9R^9)O-$ ,  $-O(CH_2)(CH_2)O-$  и  $-O(CH_2)(CR^{11}R^{11})(CH_2)O-$ .

В определенных вариантах осуществления  $R^7$  выбран из группы, состоящей из H, метила, этила и фтора.

В определенных вариантах осуществления ингибитор секреции sAg/дестабилизатор РНК представляет собой соединение следующей формулы или его соль:



при этом применяются следующие определения:

$Y$  выбран из группы, состоящей из  $CHR^5$  и  $O$ ;

каждый случай  $R^5$  независимо выбран из группы, состоящей из H, необязательно замещенного  $C_1-C_6$  алкила и необязательно замещенного  $C_3-C_8$  циклоалкила;

$R^1$  выбран из группы, состоящей из H; галогена;  $-OR^8$ ;  $-C(R^9)(R^9)OR^8$ ;  $-C(=O)R^8$ ;  $-C(=O)OR^8$ ;  $-C(=O)NH-OR^8$ ;  $-C(=O)NHNHR^8$ ;  $-C(=O)NHNHC(=O)R^8$ ;  $-C(=O)NHS(=O)_2R^8$ ;  $-CH_2C(=O)OR^8$ ;  $-CN$ ;  $-NH_2$ ;  $-N(R^8)C(=O)H$ ;  $-N(R^8)C(=O)R^{10}$ ;  $-N(R^8)C(=O)OR^{10}$ ;  $-N(R^8)C(=O)NHR^8$ ;  $-NR^9S(=O)_2R^{10}$ ;  $-P(=O)(OR^8)_2$ ;  $-B(OR^8)_2$ ; 2,5-диоксопирролидин-1-ила; 2H-тетразол-5-ила; 3-гидроксиизоксазол-5-ила; 1,4-дигидро-5-оксо-5H-тетразол-1-ила; пиридин-2-ила, необязательно замещенного  $C_1-C_6$  алкилом; пиримидин-2-ила, необязательно замещенного  $C_1-C_6$  алкилом; (пиридин-2-ил)метила; (пиримидин-2-ил)метила; (пиримидин-2-ил)амино; бис-(пиримидин-2-ил)-амино; 5- $R^8$ -1,3,4,-тиадиазол-2-ила; 5-тиоксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-3-ила; 1H-1,2,4-триазол-5-ила; 1,3,4-оксадиазол-2-ила; 1,2,4-оксадиазол-5-ила и 3- $R^{10}$ -1,2,4-оксадиазол-5-ила;

$R^2$  выбран из группы, состоящей из  $=O$ ,  $=NR^9$ ,  $=N(OR^9)$  и  $=N(NR^9R^9)$ ;

или  $R^1$  и  $R^2$  объединяются с образованием  $=N-O-C(=O)-$  или  $=N-N(R^9)-C(=O)-$ , где  $=N$  связана с кольцевым атомом углерода, отмеченным «\*»;

$R^3$ ,  $R^3'$ ,  $R^4$  и  $R^4'$  каждый независимо выбран из группы, состоящей из H, алкилзамещенного оксетанила, необязательно замещенного  $C_1-C_6$  алкила и необязательно замещенного  $C_3-C_8$  циклоалкила;

или одна пара, выбранная из группы, состоящей из  $R^3/R^3'$ ,  $R^4/R^4'$  и  $R^3/R^4$ , объединяется с образованием двухвалентной группы, выбранной из группы, состоящей из  $C_1-C_6$  алкандиила,  $-(CH_2)_nO(CH_2)_n-$ ,  $-(CH_2)_nNR^9(CH_2)_n-$ ,  $-(CH_2)_nS(CH_2)_n-$ ,  $-(CH_2)_nS(=O)(CH_2)_n-$  и  $-(CH_2)_nS(=O)_2(CH_2)_n-$ , где  $n$  в каждом случае независимо выбран из группы, состоящей из 1 и 2, и каждая двухвалентная группа необязательно замещена по меньшей мере одним  $C_1-C_6$  алкилом или галогеном;

$X^1$  выбран из группы, состоящей из  $CR^{6I}$  и N,  $X^2$  выбран из группы, состоящей из  $CR^{6II}$  и N,  $X^3$  выбран из группы, состоящей из  $CR^{6III}$  и N,  $X^4$  выбран из группы, состоящей из  $CR^{6IV}$  и N, или любой из  $X^3$  и  $X^4$ , или  $X^1$  и  $X^2$  объединены с образованием -S-;

где 0-2 заместителя, выбранные из группы, состоящей из  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$  и  $X^4$ , представляют собой N, каждый из которых, если присутствует, необязательно алкилирован  $C_1$ - $C_6$  алкилом, если соседний атом углерода в кольце замещен -OH;

$R^{6I}$ ,  $R^{6II}$ ,  $R^{6III}$  и  $R^{6IV}$  независимо выбраны из группы, состоящей из H, галогена, -CN, пирролидинила, необязательно замещенного  $C_1$ - $C_6$  алкила, необязательно замещенного  $C_1$ - $C_6$  алкенила, необязательно замещенного  $C_3$ - $C_8$  циклоалкила, необязательно замещенного гетероциклила, -OR,  $C_1$ - $C_6$  галогеналкокси, -N(R)(R), -NO<sub>2</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>N(R)(R), ацила и  $C_1$ - $C_6$  алкоксикарбонила,

где R в каждом случае независимо выбран из группы, состоящей из H,  $C_1$ - $C_6$  алкила, R'-замещенного  $C_1$ - $C_6$  алкила,  $C_1$ - $C_6$  гидроксиалкила, необязательно замещенного ( $C_1$ - $C_6$  алкокси)- $C_1$ - $C_6$  алкила и необязательно замещенного  $C_3$ - $C_8$  циклоалкила,

где каждый вариант R' независимо выбран из группы, состоящей из -NH<sub>2</sub>, -NH( $C_1$ - $C_6$  алкил), -N( $C_1$ - $C_6$  алкил)( $C_1$ - $C_6$  алкил), -NHC(=O)O<sup>t</sup>Bu, -N( $C_1$ - $C_6$  алкил)C(=O)O<sup>t</sup>Bu или 5- или 6-членной гетероциклической группы, которая необязательно является N-связанной;

или  $X^2$  представляет собой  $CR^{6II}$ ,  $X^3$  представляет собой  $CR^{6III}$  и  $R^{6II}$  и  $R^{6III}$  объединяются с образованием двухвалентной группы, выбранной из группы, состоящей из -O(CHF)O-, -O(CF<sub>2</sub>)O-, -O(CR<sup>9</sup>R<sup>9</sup>)O-, -O(CH<sub>2</sub>)(CH<sub>2</sub>)O- и -O(CH<sub>2</sub>)(CR<sup>11</sup>R<sup>11</sup>)(CH<sub>2</sub>)O-;

$R^7$  выбран из группы, состоящей из H, OH, галогена,  $C_1$ - $C_6$  алкокси и необязательно замещенного  $C_1$ - $C_6$  алкила.

$R^8$  выбран из группы, состоящей из H, необязательно замещенного  $C_1$ - $C_6$  алкила и необязательно замещенного  $C_3$ - $C_8$  циклоалкила;

$R^9$  в каждом случае независимо выбран из группы, состоящей из H и  $C_1$ - $C_6$  алкила;

$R^{10}$  выбран из группы, состоящей из необязательно замещенного  $C_1$ - $C_6$  алкила и необязательно замещенного фенила; и

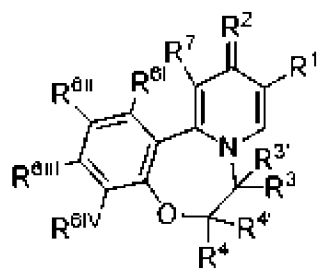
каждый случай  $R^{11}$  независимо выбран из группы, состоящей из H, OH,  $C_1$ - $C_6$  алкила,  $C_1$ - $C_6$  алкокси, алкокси- $C_1$ - $C_6$  алкила и алкокси- $C_1$ - $C_6$  алкокси, где две группы  $R^{11}$ , связанные с одним и тем же атомом углерода, не являются одновременно OH; или две группы  $R^{11}$  объединяются с атомом углерода, с которым они связаны, с образованием фрагмента, выбранного из группы, состоящей из C=O, C=CH<sub>2</sub> и оксетан-3,3-диила.

В определенных вариантах осуществления в каждом случае алкил или циклоалкил независимо необязательно замещен по меньшей мере одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из  $C_1$ - $C_6$  алкила, галогена, -OR'', фенила и -N(R'')(R''), где R'' в каждом случае независимо представляет собой H,  $C_1$ - $C_6$  алкил или  $C_3$ - $C_8$  циклоалкил.

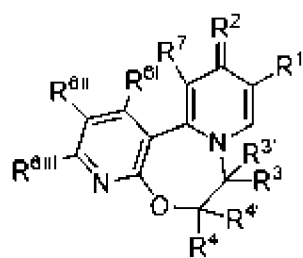
В определенных вариантах осуществления арил или гетероарил в каждом случае независимо необязательно замещен по меньшей мере одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из  $C_1$ - $C_6$  алкила,  $C_1$ - $C_6$  галогеналкила,  $C_1$ - $C_6$  галогеналкокси, галогена, -CN, -OR, -N(R''')(R'''), -NO<sub>2</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>N(R''')(R'''), ацила и  $C_1$ - $C_6$  алкоксикарбонила, где R'''

в каждом случае представляет собой независимо H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил или C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> циклоалкил.

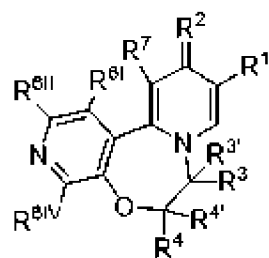
В определенных вариантах осуществления соединение выбрано из группы, состоящей из:



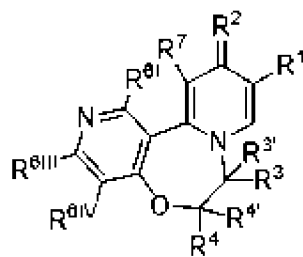
(Ij),



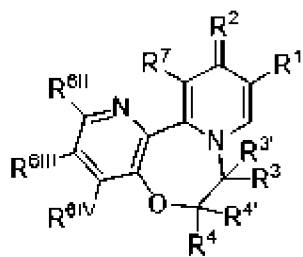
(Ik),



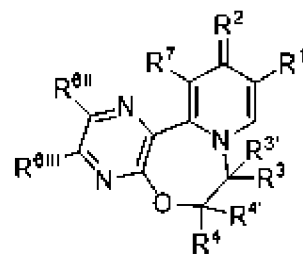
(Il),



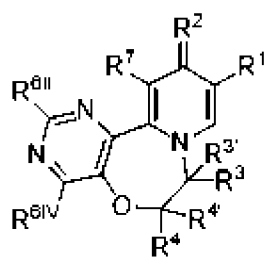
(Im),



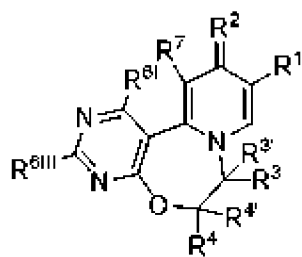
(In),



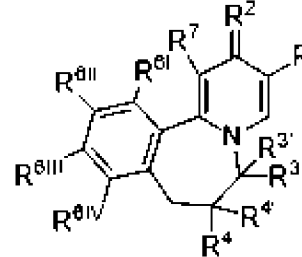
(Io),



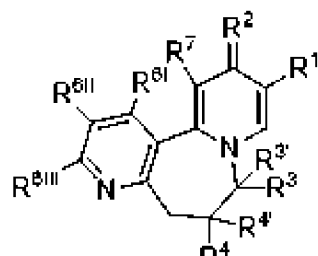
(Ip),



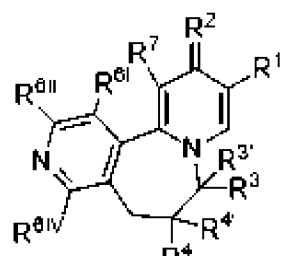
(Iq),



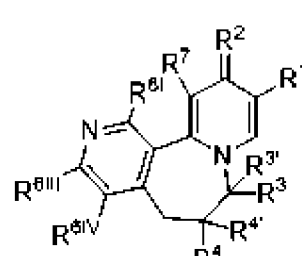
(Ir),



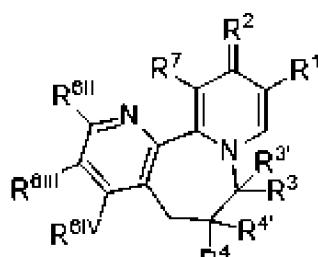
(Is),



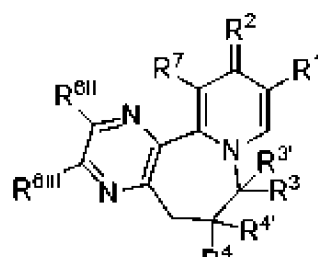
(It),



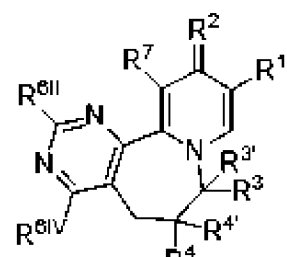
(Iu),



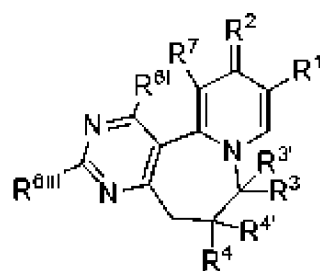
(Iv),



(Iw),



(Ix) и



(Iy).

В определенных вариантах осуществления  $R^1$  выбран из группы, состоящей из необязательно замещенного триазолила, необязательно замещенного оксадиазолила,  $-C(=O)OH$ ,  $-C(=O)OMe$ ,  $-C(=O)OEt$ ,  $-C(=O)O-nPr$ ,  $-C(=O)O-iPr$ ,  $-C(=O)O$ -циклопентила и  $-C(=O)O$ -циклогексила.

В определенных вариантах осуществления  $R^2$  выбран из группы, состоящей из  $O$ ,  $N(OH)$ ,  $N(Me)$ ,  $N(OMe)$  и  $N(NH_2)$ .

В определенных вариантах осуществления  $R^3$  и  $R^{3'}$ , и  $R^4$  и  $R^{4'}$ , каждый независимо выбран из группы, состоящей из  $H$ , метила, этила,  $n$ -пропила, изопропила,  $n$ -бутила, изобутила, втор-бутила, трет-бутила, гидроксиметила, 2-гидроксиэтила, 2-метоксиэтила, метоксиметила и 2-метил-1-метоксипроп-2-ила.

В определенных вариантах осуществления применяется по меньшей мере одно:  $R^3$  представляет собой  $H$ ,  $R^{3'}$  представляет собой изопропил;  $R^3$  представляет собой  $H$ ,  $R^{3'}$  представляет собой трет-бутил;  $R^3$  представляет собой метил,  $R^{3'}$  представляет собой изопропил;  $R^3$  представляет собой метил,  $R^{3'}$  представляет собой трет-бутил;  $R^3$  представляет собой метил,  $R^{3'}$  представляет собой метил;  $R^3$  представляет собой метил,  $R^{3'}$  представляет собой метил;  $R^3$  представляет собой метил,  $R^{3'}$  представляет собой этил; и  $R^3$  представляет собой этил,  $R^{3'}$  представляет собой этил.

В определенных вариантах осуществления  $R^3$  и  $R^{3'}$  не представляют собой  $H$ .

В определенных вариантах осуществления  $R^4$  и  $R^{4'}$  представляют собой  $H$ .

В определенных вариантах осуществления  $R^3/R^{3'}$  объединяются с образованием двухвалентной группы, выбранной из группы, состоящей из  $C_1-C_6$  алкандиила,  $-(CH_2)_nO(CH_2)_n-$ ,  $-(CH_2)_nNR^9(CH_2)_n-$ ,  $-(CH_2)_nS(CH_2)_n-$ ,  $-(CH_2)_nS(=O)(CH_2)_n-$  и  $-(CH_2)_nS(=O)_2(CH_2)_n-$ , где  $n$  в каждом случае независимо выбран из группы, состоящей из 1 и 2, и где каждая двухвалентная группа необязательно замещена по меньшей мере одним  $C_1-C_6$  алкилом или галогеном.

В определенных вариантах осуществления  $R^{6I}$ ,  $R^{6II}$ ,  $R^{6III}$  и  $R^{6IV}$ , если они присутствуют, независимо выбраны из группы, состоящей из  $H$ ,  $F$ ,  $Cl$ ,  $Br$ ,  $I$ ,  $CN$ , амина, метиламина, диметиламина, метоксиэтиламина, пирролидинила, метокси, этокси,  $n$ -пропокси, изопропокси,  $n$ -бутокси, втор-бутокси, изобутокси, трет-бутокси, 2-метоксиэтокси, 2-гидроксиэтокси, 3-метоксипроп-1-ила, 3-гидроксипроп-1-ила, 3-метоксипроп-1-окси, 3-гидроксипроп-1-окси, 4-метоксибут-1-ила, 4-гидроксибут-1-ила, 4-метоксибут-1-окси, 4-гидроксибут-1-окси, 2-гидроксиэтокси, 3-гидроксипроп-1-ила, 4-гидроксибут-1-ила, 3-гидрокси-2,2-диметилпроп-1-окси, циклопропилметокси, 2,2,2-трифторэтокси, 2-(2-галогенэтокси)-этокси, 2-( $N$ -морфолино)-этила, 2-( $N$ -морфолино)-этокси, 3-( $N$ -морфолино)-проп-1-ила, 3-( $N$ -морфолино)-проп-1-окси, 4-( $N$ -морфолино)-бут-1-ила, 4-( $N$ -морфолино)-бут-1-окси, 2-аминоэтила, 2-( $NHC(=O)O^tBu$ )-этила, 2-аминоэтокси, 2-( $NHC(=O)O^tBu$ )-этокси, 3-аминопроп-1-ила, 3-( $NHC(=O)O^tBu$ )-проп-1-ила, 3-аминопроп-1-окси, 3-( $NHC(=O)O^tBu$ )-проп-1-окси, 4-аминобут-1-ила, 4-( $NHC(=O)O^tBu$ )-бут-1-ила, 4-аминобут-1-окси и 4-( $NHC(=O)O^tBu$ )-бут-1-окси.

В определенных вариантах осуществления  $X^1$  представляет собой  $CH$  или  $N$ .

В определенных вариантах осуществления  $X^4$  представляет собой  $CH$ .



В определенных вариантах осуществления  $X^2$  представляет собой  $CR^{6II}$ ,  $R^{6II}$  не представляет собой H,  $X^3$  представляет собой  $CR^{6III}$  и  $R^{6III}$  не представляет собой H.

В определенных вариантах осуществления  $X^1$  представляет собой CH,  $X^2$  представляет собой  $CR^{6II}$ ,  $X^3$  представляет собой  $CR^{6III}$  и  $X^4$  представляет собой CH, и применяется одно из следующего:  $R^{6II}$  представляет собой метокси,  $R^{6III}$  представляет собой 3-метоксипропокси;  $R^{6II}$  представляет собой хлор,  $R^{6III}$  представляет собой 3-метоксипропокси;  $R^{6II}$  представляет собой изопропил,  $R^{6III}$  представляет собой 3-метоксипропокси;  $R^{6II}$  представляет собой метокси,  $R^{6III}$  представляет собой метокси;  $R^{6II}$  представляет собой хлор,  $R^{6III}$  представляет собой метокси; и  $R^{6II}$  представляет собой циклопропил,  $R^{6III}$  представляет собой метокси.

В определенных вариантах осуществления  $X^1$  представляет собой N,  $X^2$  представляет собой  $CR^{6II}$ ,  $X^3$  представляет собой  $CR^{6III}$  и  $X^4$  представляет собой CH, и применяется одно из следующих:  $R^{6II}$  представляет собой метокси,  $R^{6III}$  представляет собой 3-метоксипропокси;  $R^{6II}$  представляет собой хлор,  $R^{6III}$  представляет собой 3-метоксипропокси;  $R^{6II}$  представляет собой циклопропил,  $R^{6III}$  представляет собой 3-метоксипропокси;  $R^{6II}$  представляет собой метокси,  $R^{6III}$  представляет собой метокси;  $R^{6II}$  представляет собой хлор,  $R^{6III}$  представляет собой метокси; и  $R^{6II}$  представляет собой циклопропил,  $R^{6III}$  представляет собой метокси.

В определенных вариантах осуществления  $X^2$  представляет собой  $CR^{6II}$ ,  $X^3$  представляет собой  $CR^{6III}$  и  $R^{6II}$  и  $R^{6III}$  объединяются с образованием двухвалентной группы, выбранной из группы, состоящей из  $-O(CHF)O-$ ,  $-O(CF_2)O-$ ,  $-O(CR^9R^9)O-$ ,  $-O(CH_2)(CH_2)O-$  и  $-O(CH_2)(CR^{11}R^{11})(CH_2)O-$ .

В определенных вариантах осуществления  $R^7$  выбран из группы, состоящей из H, метила, этила и фтора.

В определенных вариантах осуществления ингибитор секреции sAg/дестабилизатор РНК выбраны из группы, состоящей из соединений формул (I), (II) и (III) или их солей, где для соединений формул (I), (II) и (III) применяются следующие определения:

$R^1$  выбран из группы, состоящей из H; галогена;  $-OR^8$ ;  $-C(R^9)(R^9)OR^8$ ;  $-C(=O)R^8$ ;  $-C(=O)OR^8$ ;  $-C(=O)NH-OR^8$ ;  $-C(=O)NHNHR^8$ ;  $-C(=O)NHNHC(=O)R^8$ ;  $-C(=O)NHS(=O)_2R^8$ ;  $-CH_2C(=O)OR^8$ ;  $-CN$ ;  $-NH_2$ ;  $-N(R^8)C(=O)H$ ;  $-N(R^8)C(=O)R^{10}$ ;  $-N(R^8)C(=O)OR^{10}$ ;  $-N(R^8)C(=O)NHR^8$ ;  $-NR^9S(=O)_2R^{10}$ ;  $-P(=O)(OR^8)_2$ ;  $-B(OR^8)_2$ ; 2,5-диоксопирролидин-1-ила; 2H-тетразол-5-ила; 3-гидроксиизоксазол-5-ила; 1,4-дигидро-5-оксо-5H-тетразол-1-ила; пиридин-2-ила, необязательно замещенного  $C_1-C_6$  алкилом; пиримидин-2-ила, необязательно замещенного  $C_1-C_6$  алкилом; (пиридин-2-ил)метила; (пиримидин-2-ил)метила; (пиримидин-2-ил)амино; бис-(пиримидин-2-ил)-амино; 5- $R^8$ -1,3,4-тиадиазол-2-ила; 5-тиоксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-3-ила; 1H-1,2,4-триазол-5-ила; 1,3,4-оксадиазол-2-ила; 1,2,4-оксадиазол-5-ила и 3- $R^{10}$ -1,2,4-оксадиазол-5-ила;

$R^2$  выбран из группы, состоящей из  $=O$ ,  $=NR^9$ ,  $=N(OR^9)$  и  $=N(NR^9R^9)$ ;

или  $R^1$  и  $R^2$  объединяются с образованием  $=N-O-C(=O)-$  или  $=N-N(R^9)-C(=O)-$ , где

=N связана с кольцевым атомом углерода, отмеченным «\*»;

$X^1$  выбран из группы, состоящей из  $CR^{6I}$  и N,  $X^2$  выбран из группы, состоящей из  $CR^{6II}$  и N,  $X^3$  выбран из группы, состоящей из  $CR^{6III}$  и N,  $X^4$  выбран из группы, состоящей из  $CR^{6IV}$  и N, или любой из  $X^3$  и  $X^4$ , или  $X^1$  и  $X^2$  объединены с образованием -S-;

где 0-2 заместителя, выбранные из группы, состоящей из  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$  и  $X^4$ , представляют собой N, каждый из которых, если присутствует, необязательно алкилирован  $C_1-C_6$  алкилом, если соседний атом углерода в кольце замещен -OH;

$R^{6I}$ ,  $R^{6II}$ ,  $R^{6III}$  и  $R^{6IV}$  независимо выбраны из группы, состоящей из H, галогена, -CN, пирролидинила, необязательно замещенного  $C_1-C_6$  алкила, необязательно замещенного  $C_1-C_6$  алкенила, необязательно замещенного  $C_3-C_8$  циклоалкила, необязательно замещенного гетероциклила, -OR,  $C_1-C_6$  галогеналкокси, -N(R)(R), -NO<sub>2</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>N(R)(R), ацила и  $C_1-C_6$  алкоксикарбонила,

где R в каждом случае независимо выбран из группы, состоящей из H,  $C_1-C_6$  алкила, R'-замещенного  $C_1-C_6$  алкила,  $C_1-C_6$  гидроксикалкила, необязательно замещенного ( $C_1-C_6$  алкокси)- $C_1-C_6$  алкила и необязательно замещенного  $C_3-C_8$  циклоалкила,

где каждый вариант R' независимо выбран из группы, состоящей из -NH<sub>2</sub>, -NH( $C_1-C_6$  алкил), -N( $C_1-C_6$  алкил)( $C_1-C_6$  алкил), -NHC(=O)O<sup>t</sup>Bu, -N( $C_1-C_6$  алкил)C(=O)O<sup>t</sup>Bu или 5- или 6-членной гетероциклической группы, которая необязательно является N-связанной;

или  $X^2$  представляет собой  $CR^{6II}$ ,  $X^3$  представляет собой  $CR^{6III}$  и  $R^{6II}$  и  $R^{6III}$  объединяются с образованием двухвалентной группы, выбранной из группы, состоящей из -O(CHF)O-, -O(CF<sub>2</sub>)O-, -O(CR<sup>9</sup>R<sup>9</sup>)O-, -O(CH<sub>2</sub>)(CH<sub>2</sub>)O- и -O(CH<sub>2</sub>)(CR<sup>11</sup>R<sup>11</sup>)(CH<sub>2</sub>)O-;

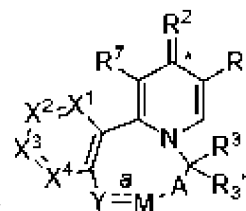
$R^7$  выбран из группы, состоящей из H, OH, галогена,  $C_1-C_6$  алкокси, необязательно замещенного  $C_1-C_6$  алкила и необязательно замещенного  $C_3-C_8$  циклоалкила;

$R^8$  выбран из группы, состоящей из H, необязательно замещенного  $C_1-C_6$  алкила и необязательно замещенного  $C_3-C_8$  циклоалкила;

$R^9$  в каждом случае независимо выбран из группы, состоящей из H и  $C_1-C_6$  алкила;

$R^{10}$  выбран из группы, состоящей из необязательно замещенного  $C_1-C_6$  алкила и необязательно замещенного фенила; и

каждый случай  $R^{11}$  независимо выбран из группы, состоящей из H, OH,  $C_1-C_6$  алкила,  $C_1-C_6$  алкокси, алкокси- $C_1-C_6$  алкила и алкокси- $C_1-C_6$  алкокси, где две группы  $R^{11}$ , связанные с одним и тем же атомом углерода, не являются одновременно OH; или две группы  $R^{11}$  объединяются с атомом углерода, с которым они связаны, с образованием группы, выбранной из группы, состоящей из C=O, C=CH<sub>2</sub> и оксетан-3,3-диила;



(a) где соединение формулы (I) представляет собой \_\_\_\_\_, где в (I):

связь a представляет собой одинарную или двойную связь, где:

(i) если связь a является одинарной связью, то:

Y представляет собой C(=O) и M выбран из группы, состоящей из C(R<sup>4</sup>)(R<sup>4'</sup>) и NR<sup>8</sup>, или

Y выбран из группы, состоящей из CHR<sup>5</sup>, O, S, S(=O), S(=O)<sub>2</sub> и NR<sup>5</sup>, и M представляет собой C(R<sup>4</sup>)(R<sup>4'</sup>),

где, если Y выбран из группы, состоящей из CHR<sup>5</sup>, O и NR<sup>5</sup>, R<sup>4</sup> и R<sup>4'</sup> необязательно объединяются друг с другом с образованием =O; или

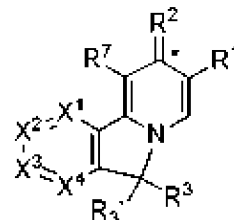
Y представляет собой CH, M представляет собой C(R<sup>4</sup>)(R<sup>4'</sup>), R<sup>4'</sup> представляет собой CH<sub>2</sub> и Y и R<sup>4'</sup> образуют одинарную связь с образованием циклопропила;

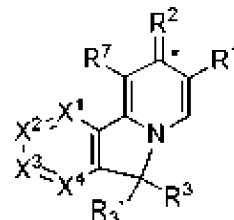
(ii) если связь a представляет собой двойную связь, то Y выбран из группы, состоящей из CR<sup>5</sup> и N, M представляет собой C(R<sup>4</sup>)(R<sup>4'</sup>) и R<sup>4'</sup> отсутствует;

R<sup>3</sup>, R<sup>3'</sup>, R<sup>4</sup> и R<sup>4'</sup> каждый независимо выбран из группы, состоящей из H, алкилзамещенного оксетанила, необязательно замещенного C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкила и необязательно замещенного C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> циклоалкила;

или одна пара, выбранная из группы, состоящей из R<sup>3</sup>/R<sup>3'</sup>, R<sup>4</sup>/R<sup>4'</sup> и R<sup>3</sup>/R<sup>4</sup>, объединяется с образованием двухвалентной группы, выбранной из группы, состоящей из C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкандиила, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sup>9</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>S(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>S(=O)(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- и -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>S(=O)<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, где n в каждом случае независимо выбран из группы, состоящей из 1 и 2, и каждая двухвалентная группа необязательно замещена по меньшей мере одним C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкилом или галогеном;

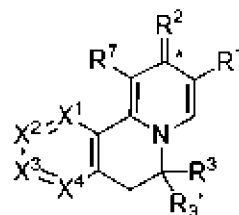
каждый случай R<sup>5</sup> независимо выбран из группы, состоящей из H, необязательно замещенного C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкила и необязательно замещенного C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> циклоалкила;



(b) где соединение формулы (II) представляет собой , при этом в (II):

каждый из R<sup>3</sup> и R<sup>3'</sup> независимо выбран из группы, состоящей из H, алкилзамещенного оксетанила, необязательно замещенного C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкила и необязательно замещенного C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> циклоалкила;

или R<sup>3</sup> и R<sup>3'</sup> объединяются с образованием двухвалентной группы, выбранной из группы, состоящей из C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкандиила, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sup>9</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>S(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>S(=O)(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- и -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>S(=O)<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, где n в каждом случае независимо выбран из группы, состоящей из 1 и 2, и каждая двухвалентная группа необязательно замещена по меньшей мере одним C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкилом или галогеном;



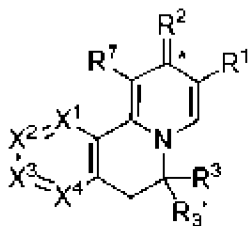
(c) соединение формулы (III) представляет собой: , где в (III):

каждый из  $R^3$  и  $R^{3'}$  независимо выбран из группы, состоящей из H, алкилзамещенного оксетанила, необязательно замещенного  $C_1$ - $C_6$  алкила и необязательно замещенного  $C_3$ - $C_8$  циклоалкила;

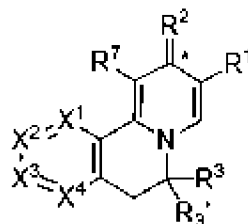
или  $R^3$  и  $R^{3'}$  объединяются с образованием двухвалентной группы, выбранной из группы, состоящей из  $C_1$ - $C_6$  алкандиила,  $-(CH_2)_nO(CH_2)_n-$ ,  $-(CH_2)_nNR^9(CH_2)_n-$ ,  $-(CH_2)_nS(CH_2)_n-$ ,  $-(CH_2)_nS(=O)(CH_2)_n-$  и  $-(CH_2)_nS(=O)_2(CH_2)_n-$ , где n в каждом случае независимо выбран из группы, состоящей из 1 и 2, и каждая двухвалентная группа необязательно замещена по меньшей мере одним  $C_1$ - $C_6$  алкилом или галогеном;

и

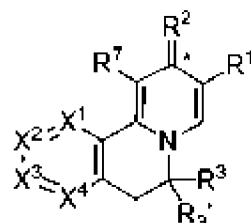
соединение формулы (III) выбрано из группы, включающей:



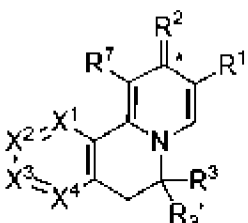
соединение формулы (IIIa), где 1-2 заместителя, выбранные из группы, состоящей из  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$  и  $X^4$ , представляют собой N;



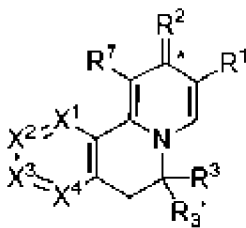
соединение формулы (IIIb), где применяется по меньшей мере одно:  $R^1$  не представляет собой  $-C(=O)OR^8$ ,  $R^2$  не представляет собой  $=O$ ;



соединение формулы (IIIc), где  $X^3$  и  $X^4$  или  $X^1$  и  $X^2$  объединяются с образованием  $-S-$ ;



соединение формулы (IIIId), где  $X^2$  представляет собой  $CR^{6II}$ ,  $X^3$  представляет собой  $CR^{6III}$  и  $R^{6III}$  и  $R^{6III}$  объединяются с образованием двухвалентной группы, выбранной из группы, состоящей из  $-O(CHF)O-$ ,  $-O(CF_2)O-$ ,  $-O(CR^9R^9)O-$ ,  $-O(CH_2)(CH_2)O-$  и  $-O(CH_2)(CR^{11}R^{11})(CH_2)O-$ ; и

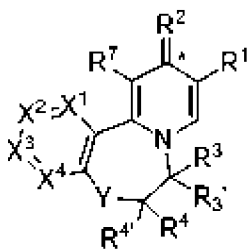


соединение формулы (IIIe)

, где каждый из  $R^3$  и  $R^{3'}$  независимо

выбран из группы, состоящей из H, алкилзамещенного оксетанила, необязательно замещенного  $C_1$ - $C_6$  алкила и необязательно замещенного  $C_3$ - $C_8$  циклоалкила, или  $R^3$  и  $R^{3'}$  объединяют с образованием двухвалентной группы, выбранной из группы, состоящей из  $C_1$ - $C_6$  алкандиила,  $-(CH_2)_nO(CH_2)_n-$ ,  $-(CH_2)_nNR^9(CH_2)_n-$ ,  $-(CH_2)_nS(CH_2)_n-$ ,  $-(CH_2)_nS(=O)(CH_2)_n-$  и  $-(CH_2)_nS(=O)_2(CH_2)_n-$ , где  $n$  в каждом случае независимо выбран из группы, состоящей из 1 и 2, и каждая двухвалентная группа необязательно замещена по меньшей мере одним  $C_1$ - $C_6$  алкилом или галогеном.

В определенных вариантах осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (Ia):



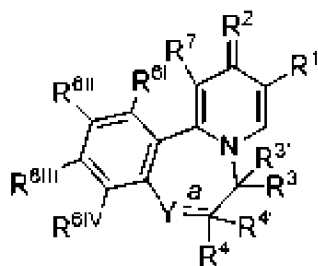
, где в (Ia):

$Y$  выбран из группы, состоящей из  $CHR^5$  и  $O$ ; и

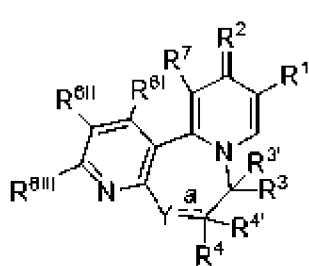
$R^3$ ,  $R^{3'}$ ,  $R^4$  и  $R^{4'}$  каждый независимо выбран из группы, состоящей из H, алкилзамещенного оксетанила, необязательно замещенного  $C_1$ - $C_6$  алкила и необязательно замещенного  $C_3$ - $C_8$  циклоалкила;

или одна пара, выбранная из группы, состоящей из  $R^3/R^{3'}$ ,  $R^4/R^{4'}$  и  $R^3/R^4$ , объединяется с образованием двухвалентной группы, выбранной из группы, состоящей из  $C_1$ - $C_6$  алкандиила,  $-(CH_2)_nO(CH_2)_n-$ ,  $-(CH_2)_nNR^9(CH_2)_n-$ ,  $-(CH_2)_nS(CH_2)_n-$ ,  $-(CH_2)_nS(=O)(CH_2)_n-$  и  $-(CH_2)_nS(=O)_2(CH_2)_n-$ , где  $n$  в каждом случае независимо выбран из группы, состоящей из 1 и 2, и каждая двухвалентная группа необязательно замещена по меньшей мере одним  $C_1$ - $C_6$  алкилом или галогеном.

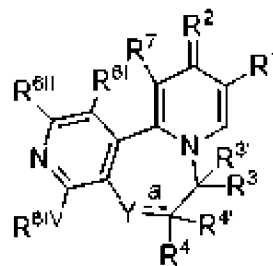
В определенных вариантах осуществления соединение формулы (I) выбрано из группы, состоящей из:



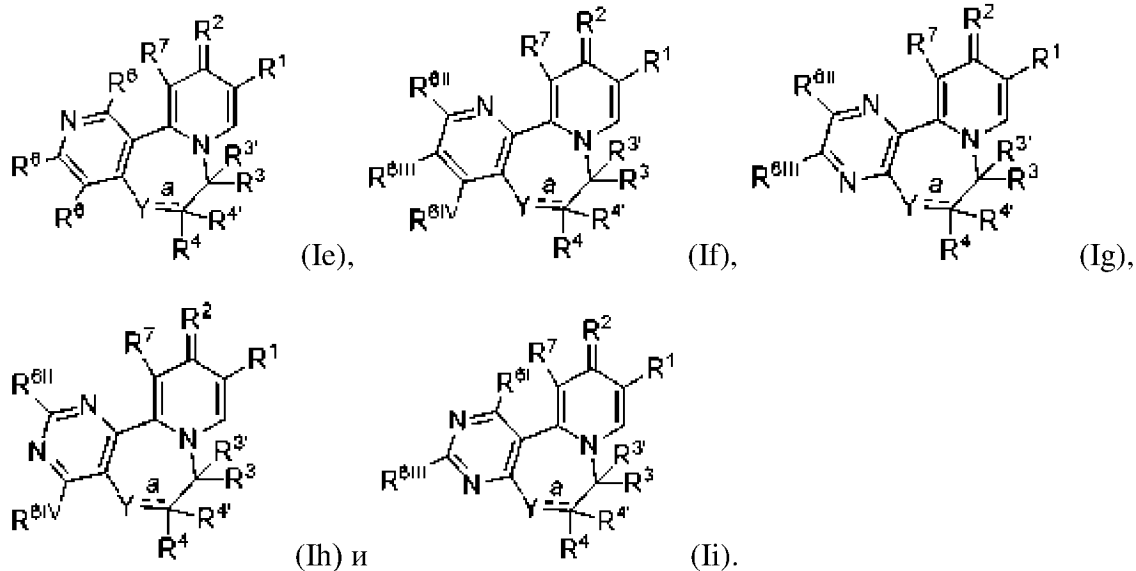
(Ib),



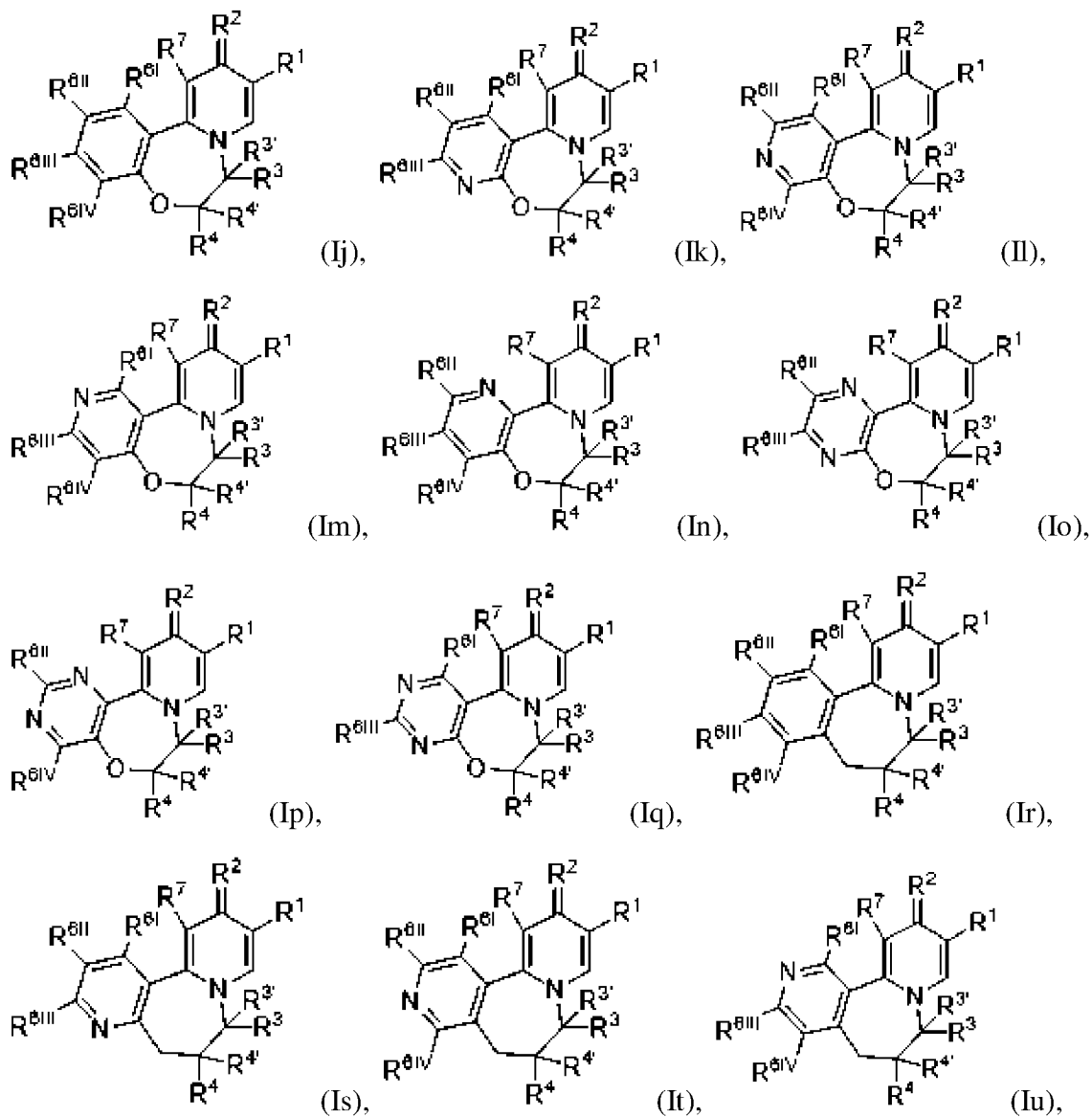
(Ic),

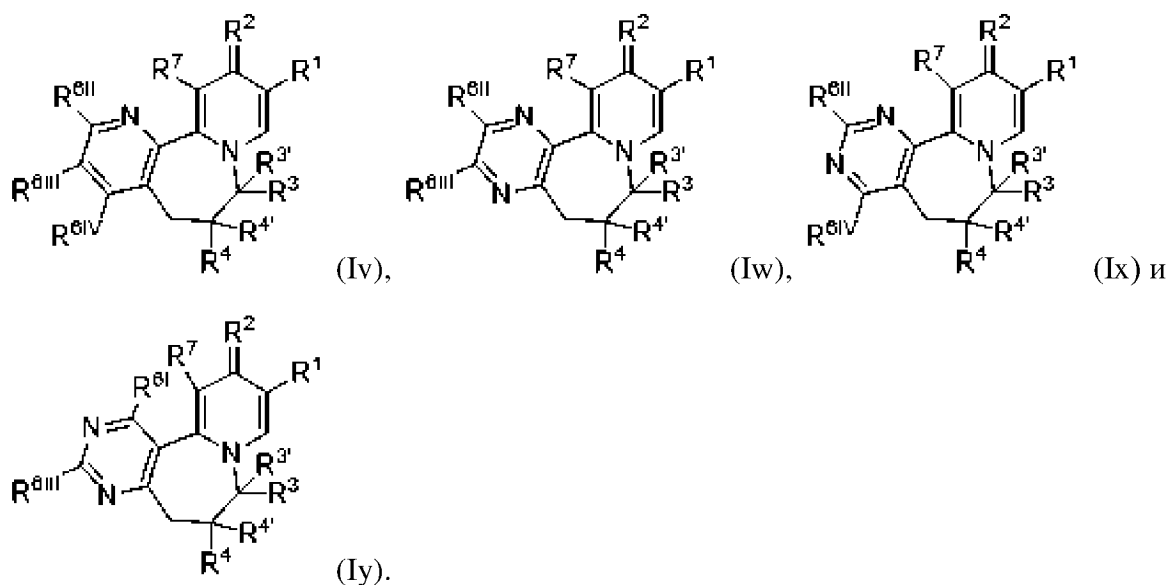


(Id),

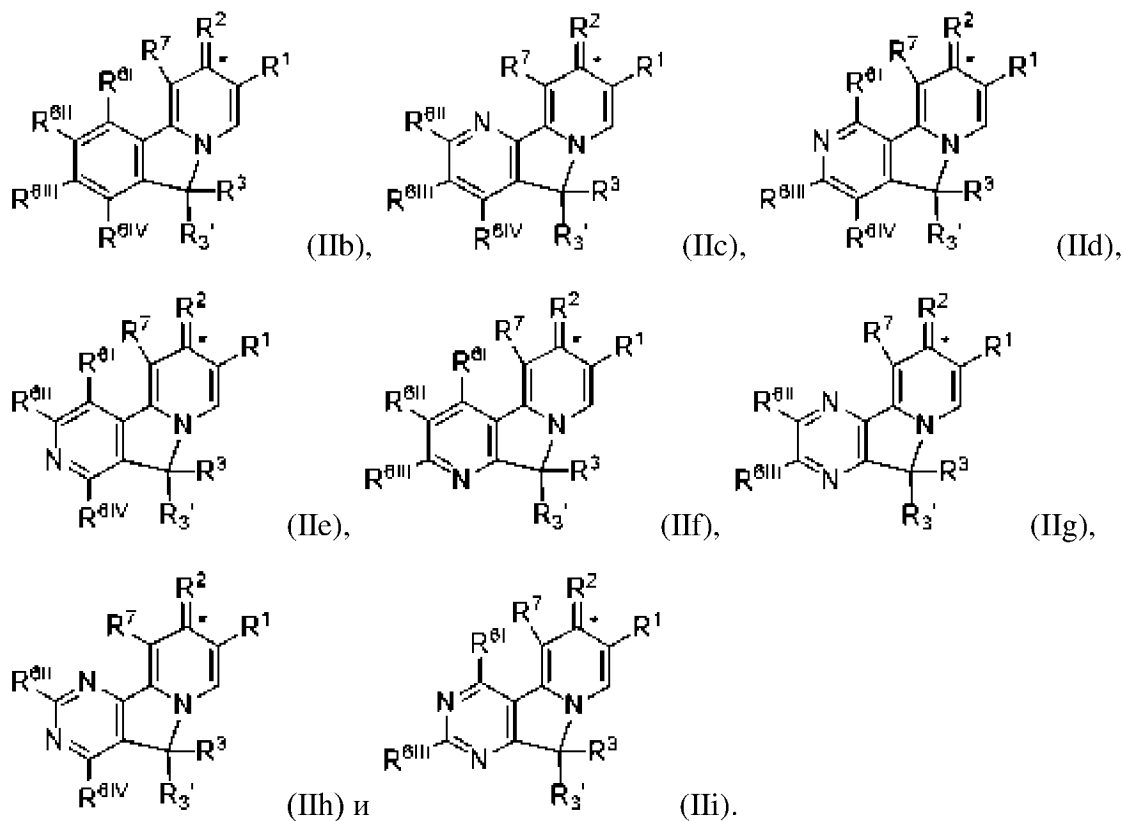


В определенных вариантах осуществления соединение формулы (Ia) выбрано из группы, состоящей из:

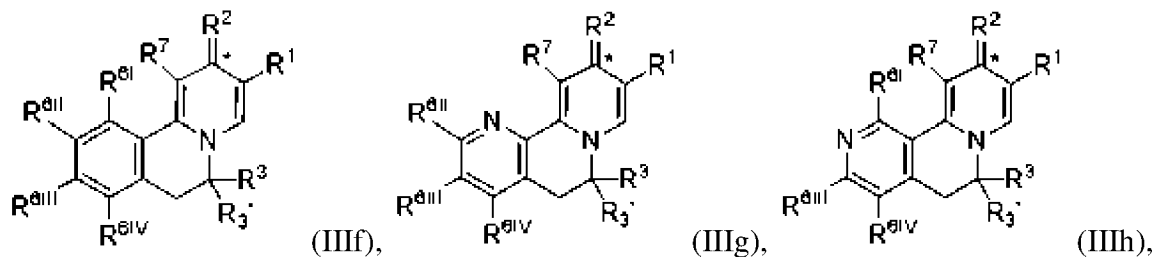


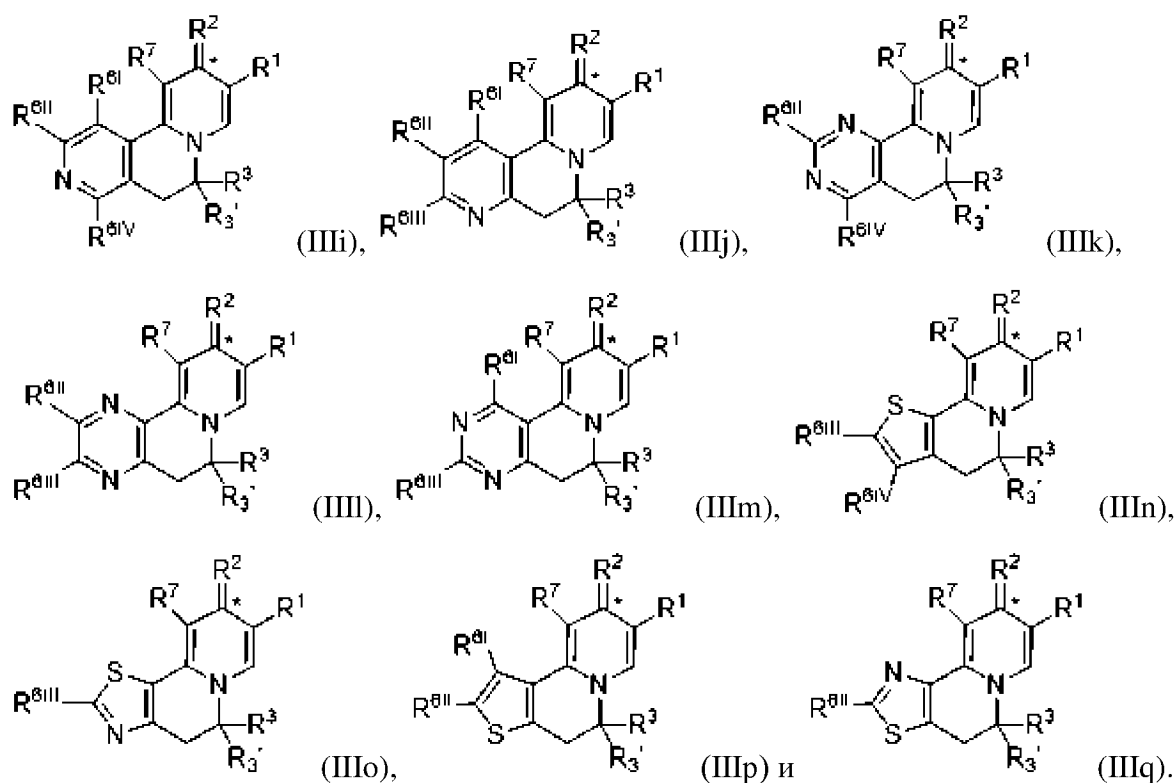


В определенных вариантах осуществления соединение формулы (II) выбрано из группы, состоящей из:



В определенных вариантах осуществления соединение формулы (III) выбрано из группы, состоящей из:

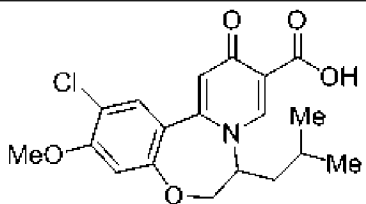
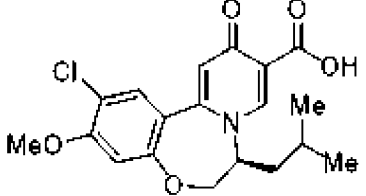
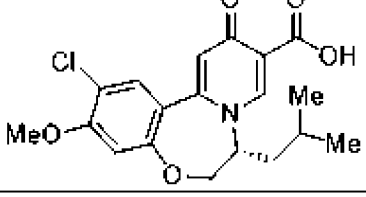
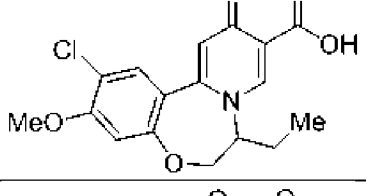
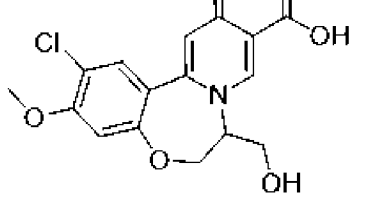
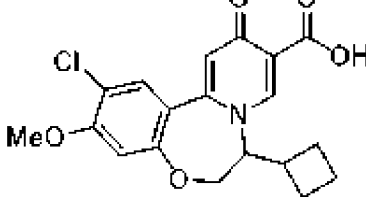
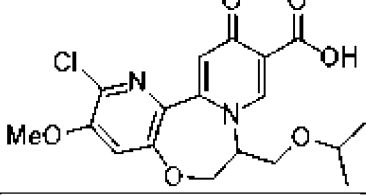
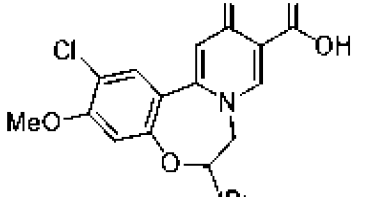




В определенных вариантах осуществления ингибитор секреции sAg/дестабилизатор РНК выбран из следующих соединений или их солей.

Структура	Номенклатура
	этил-2-хлор-7-изопропил-3-метокси-11-оксо-6,7-дигидро-11Н-бензо[f]пиридо[1,2-d][1,4]оксазепин-10-карбоксилат
	2-хлор-7-изопропил-3-метокси-11-оксо-6,7-дигидро-11Н-бензо[f]пиридо[1,2-d][1,4]оксазепин-10-карбоновая кислота
	(R)-2-хлор-7-изопропил-3-метокси-11-оксо-6,7-дигидро-11Н-бензо[f]пиридо[1,2-d][1,4]оксазепин-10-карбоновая кислота
	(S)-2-хлор-7-изопропил-3-метокси-11-оксо-6,7-дигидро-11Н-бензо[f]пиридо[1,2-d][1,4]оксазепин-10-карбоновая кислота



	2-хлор-7-изобутил-3-метокси-11-оксо-6,7-дигидро-11Н-бензо[f]пиридо[1,2-d][1,4]оксазепин-10-карбоновая кислота
	(S)-2-хлор-7-изобутил-3-метокси-11-оксо-6,7-дигидро-11Н-бензо[f]пиридо[1,2-d][1,4]оксазепин-10-карбоновая кислота
	(R)-2-хлор-7-изобутил-3-метокси-11-оксо-6,7-дигидро-11Н-бензо[f]пиридо[1,2-d][1,4]оксазепин-10-карбоновая кислота
	2-хлор-7-этил-3-метокси-11-оксо-6,7-дигидро-11Н-бензо[f]пиридо[1,2-d][1,4]оксазепин-10-карбоновая кислота
	2-хлор-7-(гидроксиметил)-3-метокси-11-оксо-6,7-дигидро-11Н-бензо[f]пиридо[1,2-d][1,4]оксазепин-10-карбоновая кислота
	2-хлор-7-циклобутил-3-метокси-11-оксо-6,7-дигидро-11Н-бензо[f]пиридо[1,2-d][1,4]оксазепин-10-карбоновая кислота
	2-хлор-7-(изопропоксиметил)-3-метокси-11-оксо-6,7-дигидро-11Н-дипиридо[1,2-d:2',3'-f][1,4]оксазепин-10-карбоновая кислота
	6-(трет-бутил)-2-хлор-3-метокси-11-оксо-6,7-дигидро-11Н-бензо[f]пиридо[1,2-d][1,4]оксазепин-10-карбоновая кислота

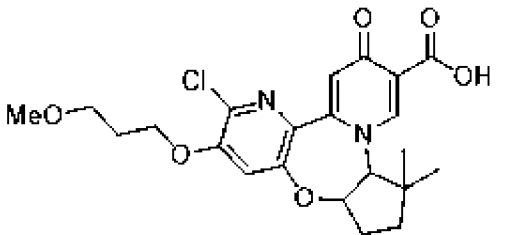
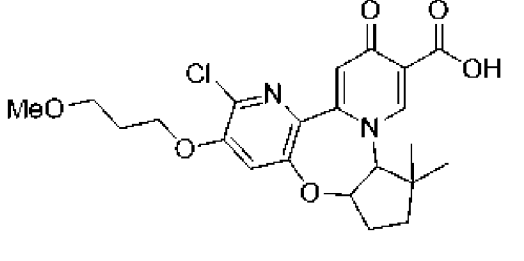
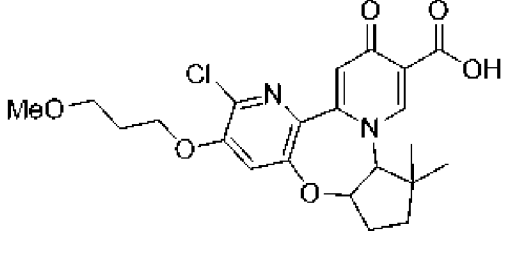
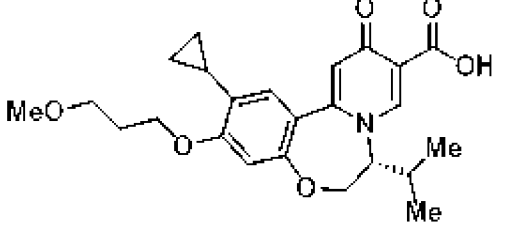
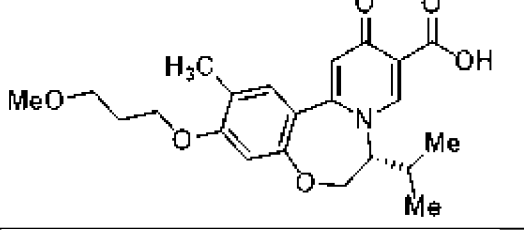
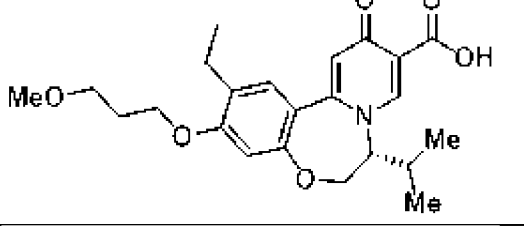
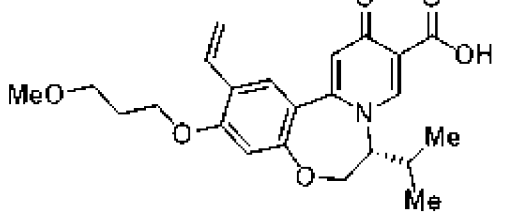
	2-фтор-7-изопропил-3-метокси-11-оксо-6,7-дигидро-11Н-бензо[ <i>f</i> ]пиридо[1,2- <i>d</i> ][1,4]оксазепин-10-карбоновая кислота
	7-изопропил-3-метокси-11-оксо-6,7-дигидро-11Н-бензо[ <i>f</i> ]пиридо[1,2- <i>d</i> ][1,4]оксазепин-10-карбоновая кислота
	(R)-7-изопропил-3-метокси-11-оксо-6,7-дигидро-11Н-бензо[ <i>f</i> ]пиридо[1,2- <i>d</i> ][1,4]оксазепин-10-карбоновая кислота
	(S)-7-изопропил-3-метокси-11-оксо-6,7-дигидро-11Н-бензо[ <i>f</i> ]пиридо[1,2- <i>d</i> ][1,4]оксазепин-10-карбоновая кислота
	6-изопропил-10,11-диметокси-2-оксо-2,6,7,8-тетрагидробензо[ <i>c</i> ]пиридо[1,2- <i>a</i> ]азепин-3-карбоновая кислота
	2-хлор-7-изопропил-3-(3-метоксипропокси)-11-оксо-6,7-дигидро-11Н-бензо[ <i>f</i> ]пиридо[1,2- <i>d</i> ][1,4]оксазепин-10-карбоновая кислота
	(R)-2-хлор-7-изопропил-3-(3-метоксипропокси)-11-оксо-6,7-дигидро-11Н-бензо[ <i>f</i> ]пиридо[1,2- <i>d</i> ][1,4]оксазепин-10-карбоновая кислота

	(S)-2-хлор-7-изопропил-3-(3-метоксипропокси)-11-оксо-6,7-дигидро-11Н-бензо[f]пиридо[1,2-d][1,4]оксазепин-10-карбоновая кислота
	2-хлор-7-изопропил-3-(2-метоксиэтокси)-11-оксо-6,7-дигидро-11Н-бензо[f]пиридо[1,2-d][1,4]оксазепин-10-карбоновая кислота
	(R)-2-хлор-7-изопропил-3-(2-метоксиэтокси)-11-оксо-6,7-дигидро-11Н-бензо[f]пиридо[1,2-d][1,4]оксазепин-10-карбоновая кислота
	(S)-2-хлор-7-изопропил-3-(2-метоксиэтокси)-11-оксо-6,7-дигидро-11Н-бензо[f]пиридо[1,2-d][1,4]оксазепин-10-карбоновая кислота
	этил-2-хлор-3-гидрокси-7-изопропил-11-оксо-6,7-дигидро-11Н-бензо[f]пиридо[1,2-d][1,4]оксазепин-10-карбоксилат
	(R)-2-хлор-7-изопропил-11-оксо-3-(2,2,2-трифторэтокси)-6,7-дигидро-11Н-бензо[f]пиридо[1,2-d][1,4]оксазепин-10-карбоновая кислота
	(R)-2-хлор-3-(циклопропилметокси)-7-изопропил-11-оксо-6,7-дигидро-11Н-бензо[f]пиридо[1,2-d][1,4]оксазепин-10-карбоновая кислота
	(R)-2-хлор-3-(3-гидроксипропокси)-7-изопропил-11-оксо-6,7-дигидро-11Н-бензо[f]пиридо[1,2-d][1,4]оксазепин-10-карбоновая кислота

	<p>(R)-2-хлор-3-(3-гидрокси-2,2-диметилпропокси)-7-изопропил-11-оксо-6,7-дигидро-11Н-бензо[f]пиридо[1,2-d][1,4]оксазепин-10-карбоновая кислота</p>
	<p>(R)-2-хлор-7-изопропил-3-(4-метоксибутокс)-11-оксо-6,7-дигидро-11Н-бензо[f]пиридо[1,2-d][1,4]оксазепин-10-карбоновая кислота</p>
	<p>(R)-2-хлор-3-(4-гидроксибутокс)-7-изопропил-11-оксо-6,7-дигидро-11Н-бензо[f]пиридо[1,2-d][1,4]оксазепин-10-карбоновая кислота</p>
	<p>(R)-2-хлор-7-изопропил-3-(3-морфолинопропокси)-11-оксо-6,7-дигидро-11Н-бензо[f]пиридо[1,2-d][1,4]оксазепин-10-карбоновая кислота</p>
	<p>(R)-3-(2-(2-бромэтокси)этокси)-2-хлор-7-изопропил-11-оксо-6,7-дигидро-11Н-бензо[f]пиридо[1,2-d][1,4]оксазепин-10-карбоновая кислота</p>
	<p>(R)-3-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)пропокси)-2-хлор-7-изопропил-11-оксо-6,7-дигидро-11Н-бензо[f]пиридо[1,2-d][1,4]оксазепин-10-карбоновая кислота</p>
	<p>(R)-2-хлор-7-(2-гидроксиэтил)-3-(3-метоксипропокси)-11-оксо-6,7-дигидро-11Н-бензо[f]пиридо[1,2-d][1,4]оксазепин-10-карбоновая кислота</p>
	<p>(R)-2-циклопропил-3-изобутокс-7-изопропил-11-оксо-6,7-дигидро-11Н-бензо[f]пиридо[1,2-d][1,4]оксазепин-10-карбоновая кислота</p>

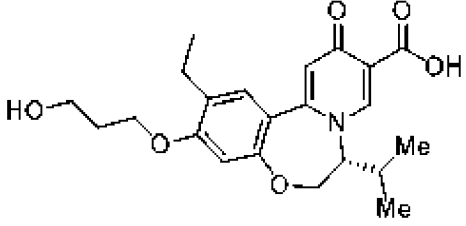
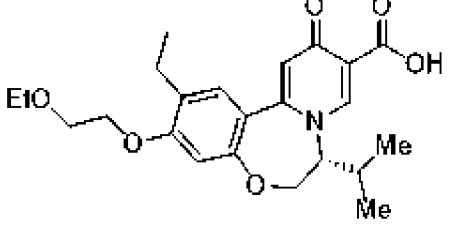
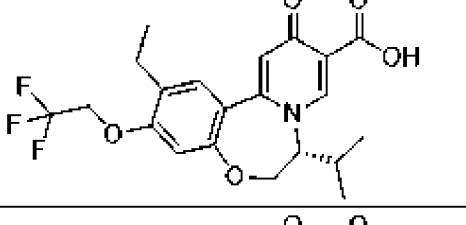
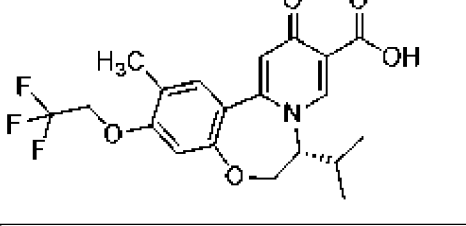
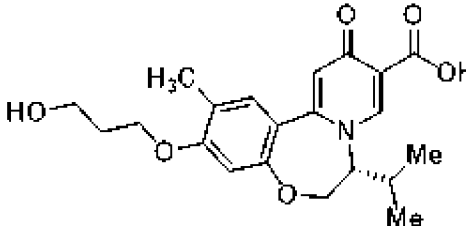
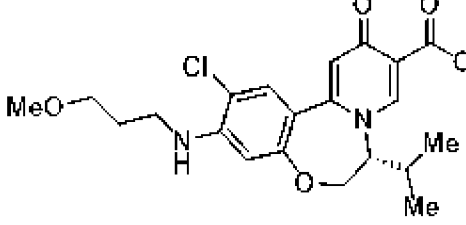
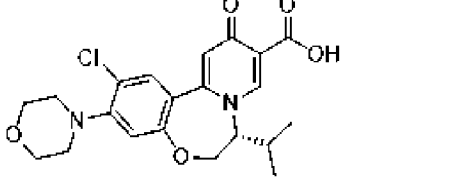
	11-хлор-10-метокси-2-оксо-5а,6,7,7а-тетрагидро-2Н-бензо[f]циклобута[b]пиридо[1,2-d][1,4]оксазепин-3-карбоновая кислота
	12-хлор-11-метокси-2-оксо-5а,7,8,8а-тетрагидро-2Н,6Н-бензо[f]циклопента[b]пиридо[1,2-d][1,4]оксазепин-3-карбоновая кислота
	(R)-2-хлор-7-изопропил-3-метокси-11-оксо-6,7-дигидро-11Н-дипиридо[1,2-d:2',3'-f][1,4]оксазепин-10-карбоновая кислота
	2'-хлор-3'-(3-метоксипропокси)-11'-оксо-6'Н,11'Н-спиро[циклопентан-1,7'-дипиридо[1,2-d:2',3'-f][1,4]оксазепин]-10'-карбоновая кислота
	2'-хлор-3'-(3-метоксипропокси)-11'-оксо-6'Н,11'Н-спиро[циклогексан-1,7'-дипиридо[1,2-d:2',3'-f][1,4]оксазепин]-10'-карбоновая кислота
	2-хлор-3-(3-метоксипропокси)-11-оксо-6Н,11Н-спиро[дипиридо[1,2-d:2',3'-f][1,4]оксазепин-7,3'-оксетан]-10-карбоновая кислота
	2'-хлор-3'-(3-метоксипропокси)-3,3-диметил-11'-оксо-6'Н,11'Н-спиро[циклобутан-1,7'-дипиридо[1,2-d:2',3'-f][1,4]оксазепин]-10'-карбоновая кислота

	<p>2'-хлор-3'-(3-метоксипропокси)-3-метил-11'-оксо-6,11'-спиро[циклобутан-1,7'-дипиридо[1,2-d:2',3'-f][1,4]оксазепин]-10'-карбоновая кислота</p>
	<p>2-хлор-3-(3-метоксипропокси)-11-оксо-2',3',5',6'-тетрагидро-6,11H-спиро[дипиридо[1,2-d:2',3'-f][1,4]оксазепин-7,4'-тиопиран]-10-карбоновая кислота</p>
	<p>(R)-2-циклопропил-3-изобутокси-7-изопропил-11-оксо-6,7-дигидро-11H-дипиридо[1,2-d:2',3'-f][1,4]оксазепин-10-карбоновая кислота</p>
	<p>(R)-3-(бензилокси)-2-хлор-7-изопропил-11-оксо-6,7-дигидро-11H-дипиридо[1,2-d:2',3'-f][1,4]оксазепин-10-карбоновая кислота</p>
	<p>(R)-2-хлор-3-гидрокси-7-изопропил-11-оксо-6,7-дигидро-11H-дипиридо[1,2-d:2',3'-f][1,4]оксазепин-10-карбоновая кислота</p>
	<p>(R)-2-хлор-3-изобутокси-7-изопропил-11-оксо-6,7-дигидро-11H-дипиридо[1,2-d:2',3'-f][1,4]оксазепин-10-карбоновая кислота</p>
	<p>(R)-2-хлор-7-(2-гидроксиэтил)-3-(3-метоксипропокси)-11-оксо-6,7-дигидро-11H-дипиридо[1,2-d:2',3'-f][1,4]оксазепин-10-карбоновая кислота</p>

	6-хлор-7-(3-метоксипропокси)-12,12-диметил-3-оксо-9а,11,12,12а-тетрагидро-3Н,10Н-циклопента[б]дипиридо[1,2-д:2',3'-f][1,4]оксазепин-2-карбоновая кислота
	6-хлор-7-(3-метоксипропокси)-12,12-диметил-3-оксо-9а,11,12,12а-тетрагидро-3Н,10Н-циклопента[б]дипиридо[1,2-д:2',3'-f][1,4]оксазепин-2-карбоновая кислота <b>(отдельный энантиомер I)</b>
	6-хлор-7-(3-метоксипропокси)-12,12-диметил-3-оксо-9а,11,12,12а-тетрагидро-3Н,10Н-циклопента[б]дипиридо[1,2-д:2',3'-f][1,4]оксазепин-2-карбоновая кислота <b>(отдельный энантиомер II)</b>
	(R)-2-циклопропил-7-изопропил-3-(3-метоксипропокси)-11-оксо-6,7-дигидро-11Н-бензо[f]пиридо[1,2-д][1,4]оксазепин-10-карбоновая кислота
	(R)-7-изопропил-3-(3-метоксипропокси)-2-метил-11-оксо-6,7-дигидро-11Н-бензо[f]пиридо[1,2-д][1,4]оксазепин-10-карбоновая кислота
	(R)-2-этил-7-изопропил-3-(3-метоксипропокси)-11-оксо-6,7-дигидро-11Н-бензо[f]пиридо[1,2-д][1,4]оксазепин-10-карбоновая кислота
	(R)-7-изопропил-3-(3-метоксипропокси)-11-оксо-2-винил-6,7-дигидро-11Н-бензо[f]пиридо[1,2-д][1,4]оксазепин-10-карбоновая кислота

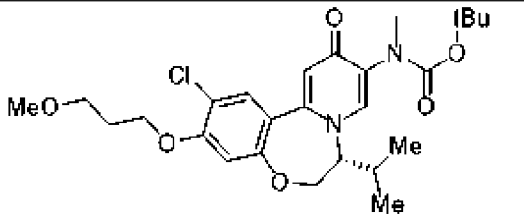
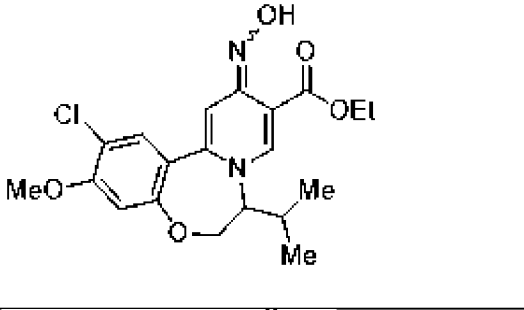
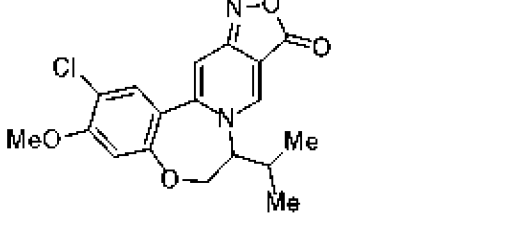
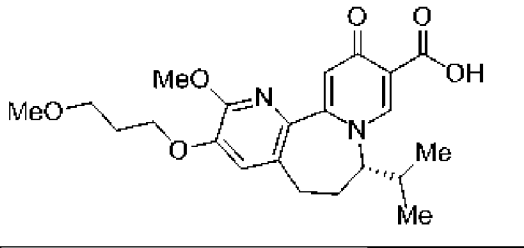
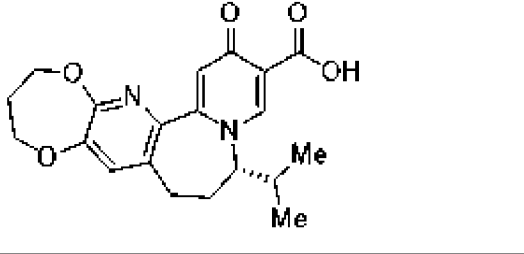
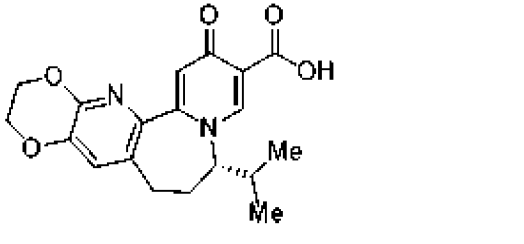
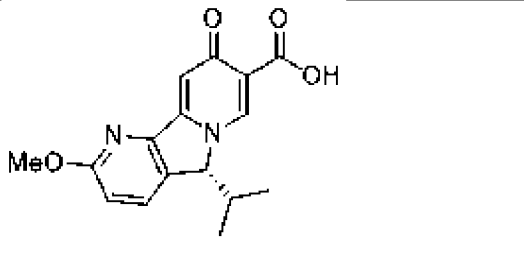
	<p>(R)-3-(циклопропилметокси)-7-изопропил-2-метил-11-оксо-6,7-дигидро-11H-бензо[f]пиридо[1,2-d][1,4]оксазепин-10-карбоновая кислота</p>
	<p>(R)-3-(циклопропилметокси)-2-этил-7-изопропил-11-оксо-6,7-дигидро-11H-бензо[f]пиридо[1,2-d][1,4]оксазепин-10-карбоновая кислота</p>
	<p>(R)-3-изобутоксид-7-изопропил-2-метил-11-оксо-6,7-дигидро-11H-бензо[f]пиридо[1,2-d][1,4]оксазепин-10-карбоновая кислота</p>
	<p>(R)-2-этил-3-изобутоксид-7-изопропил-11-оксо-6,7-дигидро-11H-бензо[f]пиридо[1,2-d][1,4]оксазепин-10-карбоновая кислота</p>
	<p>(R)-3-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)пропокси)-2-циклопропил-7-изопропил-11-оксо-6,7-дигидро-11H-бензо[f]пиридо[1,2-d][1,4]оксазепин-10-карбоновая кислота</p>
	<p>(R)-2-циклопропил-7-изопропил-11-оксо-3-(2,2,2-трифторэтоксид)-6,7-дигидро-11H-бензо[f]пиридо[1,2-d][1,4]оксазепин-10-карбоновая кислота</p>
	<p>(R)-3-(2-этоксиэтоксид)-7-изопропил-2-метил-11-оксо-6,7-дигидро-11H-бензо[f]пиридо[1,2-d][1,4]оксазепин-10-карбоновая кислота</p>

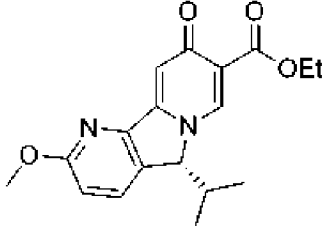
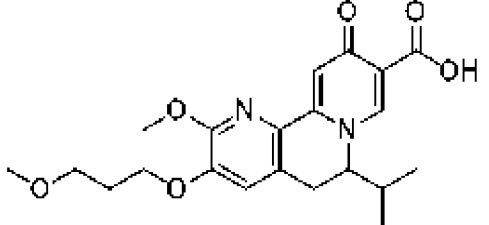
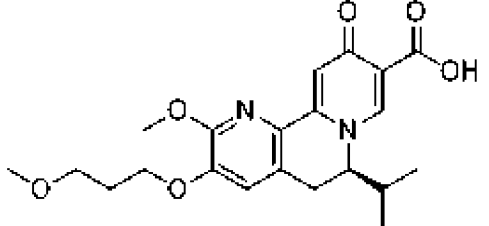
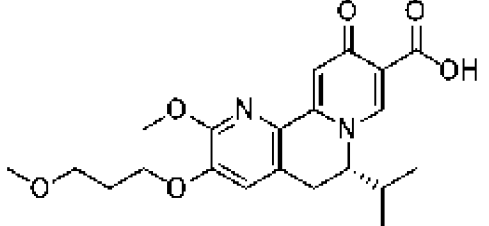
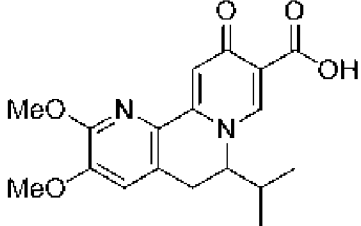
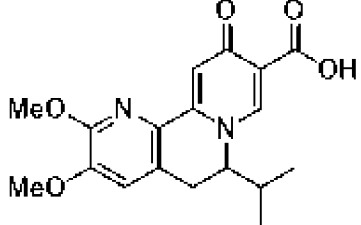
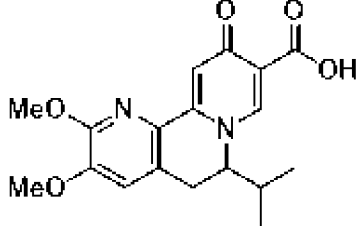


	<p>(R)-2-этил-3-(3-гидроксипропокси)-7-изопропил-11-оксо-6,7-дигидро-11H-бензо[f]пиридо[1,2-d][1,4]оксазепин-10-карбоновая кислота</p>
	<p>(R)-3-(2-этоксиэтокси)-2-этил-7-изопропил-11-оксо-6,7-дигидро-11H-бензо[f]пиридо[1,2-d][1,4]оксазепин-10-карбоновая кислота</p>
	<p>(R)-2-этил-7-изопропил-11-оксо-3-(2,2,2-трифторэтокси)-6,7-дигидро-11H-бензо[f]пиридо[1,2-d][1,4]оксазепин-10-карбоновая кислота</p>
	<p>(R)-7-изопропил-2-метил-11-оксо-3-(2,2,2-трифторэтокси)-6,7-дигидро-11H-бензо[f]пиридо[1,2-d][1,4]оксазепин-10-карбоновая кислота</p>
	<p>(R)-3-(3-гидроксипропокси)-7-изопропил-2-метил-11-оксо-6,7-дигидро-11H-бензо[f]пиридо[1,2-d][1,4]оксазепин-10-карбоновая кислота</p>
	<p>(R)-2-хлор-7-изопропил-3-((3-метоксипропил)амино)-11-оксо-6,7-дигидро-11H-бензо[f]пиридо[1,2-d][1,4]оксазепин-10-карбоновая кислота</p>
	<p>(R)-2-хлор-7-изопропил-3-морфолино-11-оксо-6,7-дигидро-11H-бензо[f]пиридо[1,2-d][1,4]оксазепин-10-карбоновая кислота</p>

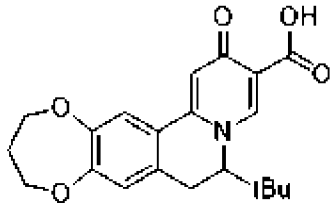
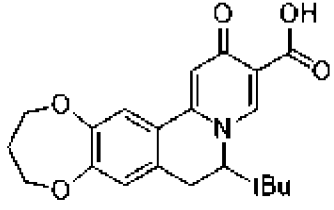
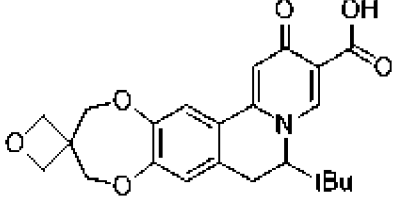
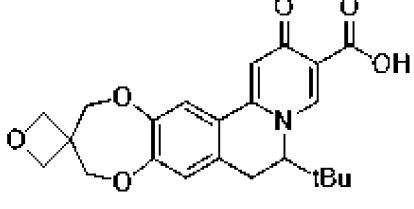
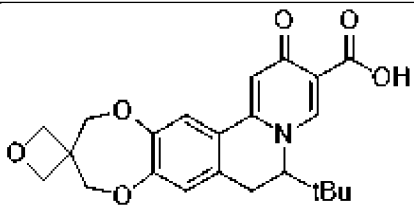
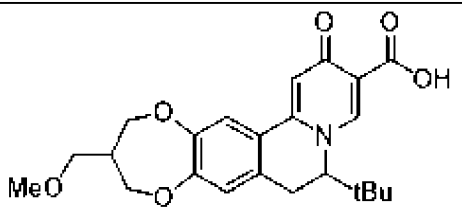
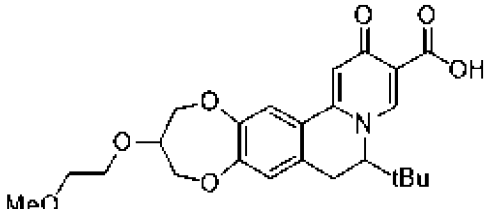
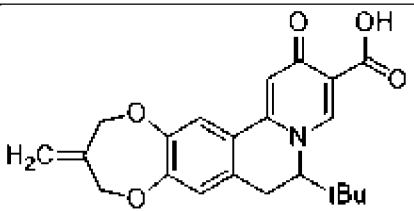
	<p>(R)-2-хлор-7-изопропил-3-((3-метоксипропил)(метил)амино)-11-оксо-6,7-дигидро-11Н-бензо[f]пиридо[1,2-d][1,4]оксазепин-10-карбоновая кислота</p>
	<p>(R)-2-хлор-7-изопропил-3-((2-метоксиэтил)амино)-11-оксо-6,7-дигидро-11Н-бензо[f]пиридо[1,2-d][1,4]оксазепин-10-карбоновая кислота</p>
	<p>(R)-2-хлор-7-изопропил-3-((2-метоксиэтил)(метил)амино)-11-оксо-6,7-дигидро-11Н-бензо[f]пиридо[1,2-d][1,4]оксазепин-10-карбоновая кислота</p>
	<p>(R)-7-(трет-бутил)-2-хлор-3-(3-метоксипропокси)-11-оксо-6,7-дигидро-11Н-дипиридо[1,2-d:2',3'-f][1,4]оксазепин-10-карбоновая кислота</p>
	<p>(R)-7-(трет-бутил)-2-циклопропил-3-(3-метоксипропокси)-11-оксо-6,7-дигидро-11Н-дипиридо[1,2-d:2',3'-f][1,4]оксазепин-10-карбоновая кислота</p>
	<p>(R)-2-хлор-7-изопропил-3-(3-метоксипропокси)-11-оксо-6,7-дигидро-11Н-дипиридо[1,2-d:2',3'-f][1,4]оксазепин-10-карбоновая кислота</p>
	<p>2-хлор-7-изопропил-3-метокси-11-оксо-6,7-дигидро-11Н-дипиридо[1,2-d:3',2'-f][1,4]оксазепин-10-карбоновая кислота</p>

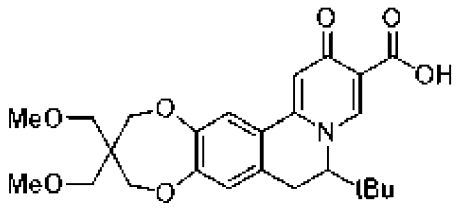
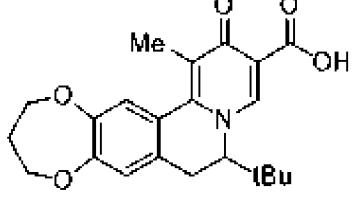
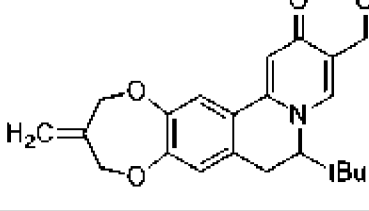
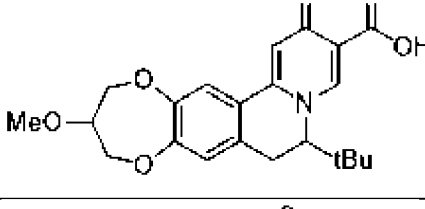
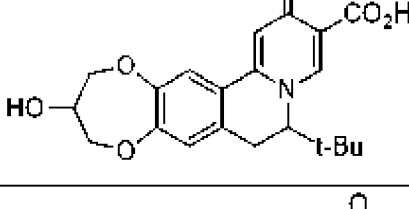
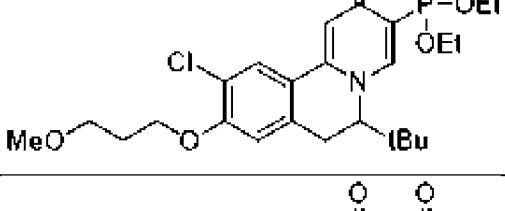
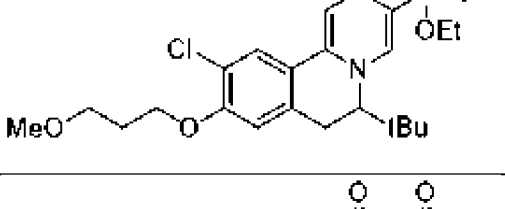
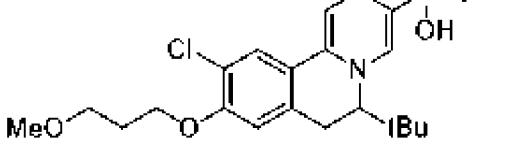
	<p>трет-бутил(R)-(2-хлор-7-изопропил-3-(3-метоксипропокси)-11-оксо-6,7-дигидро-11Н-бензо[f]пиридо[1,2-d][1,4]оксазепин-10-ил)карбамат</p>
	<p>(R)-2-хлор-7-изопропил-3-(3-метоксипропокси)-10-(пиримидин-2-ил)-6,7-дигидро-11Н-бензо[f]пиридо[1,2-d][1,4]оксазепин-11-он</p>
	<p>(R)-2-хлор-7-изопропил-3-(3-метоксипропокси)-6,7-дигидро-11Н-бензо[f]пиридо[1,2-d][1,4]оксазепин-11-он</p>
	<p>(R)-2-хлор-7-изопропил-3-(3-метоксипропокси)-10-(3-метилпиримидин-2-ил)-6,7-дигидро-11Н-бензо[f]пиридо[1,2-d][1,4]оксазепин-11-он</p>
	<p>(R)-2-хлор-7-изопропил-3-(3-метоксипропокси)-10-(пиримидин-2-ил)-6,7-дигидро-11Н-бензо[f]пиридо[1,2-d][1,4]оксазепин-11-он</p>
	<p>(R)-2-хлор-7-изопропил-10-метокси-3-(3-метоксипропокси)-6,7-дигидро-11Н-бензо[f]пиридо[1,2-d][1,4]оксазепин-11-он</p>
	<p>(R)-(2-хлор-7-изопропил-3-(3-метоксипропокси)-11-оксо-6,7-дигидро-11Н-бензо[f]пиридо[1,2-d][1,4]оксазепин-10-ил)борная кислота</p>

	<p>трет-бутил(R)-(2-хлор-7-изопропил-3-(3-метоксипропокси)-11-оксо-6,7-дигидро-11Н-бензо[f]пиридо[1,2-d][1,4]оксазепин-10-ил)(метил)карбамат</p>
	<p>этил-2-хлор-11-(гидроксиимино)-7-изопропил-3-метокси-6,7-дигидро-11Н-бензо[f]пиридо[1,2-d][1,4]оксазепин-10-карбоксилат</p>
	<p>2-хлор-7-изопропил-3-метокси-6,7-дигидро-10Н-бензо[f]изоксазоло[3',4':4,5]пиридо[1,2-d][1,4]оксазепин-10-он</p>
	<p>(S)-7-изопропил-2-метокси-3-(3-метоксипропокси)-11-оксо-5,6,7,11-тетрагидродипиридо[1,2-а:2',3'-с]азепин-10-карбоновая кислота</p>
	<p>(S)-6-изопропил-2-оксо-2,6,7,8,12,13-гексагидро-11Н-[1,4]диоксепин[2',3':5,6]пиридо[2,3-с]пиридо[1,2-а]азепин-3-карбоновая кислота</p>
	<p>(S)-6-изопропил-2-оксо-2,6,7,8,11,12-гексагидро-[1,4]диоксино[2',3':5,6]пиридо[2,3-с]пиридо[1,2-а]азепин-3-карбоновая кислота</p>
<p><b>Структура</b></p>	<p><b>Номенклатура</b></p>
	<p>(R)-5-изопропил-2-метокси-9-оксо-5,9-дигидропиридо[2,3-а]индолизин-8-карбоновая кислота</p>

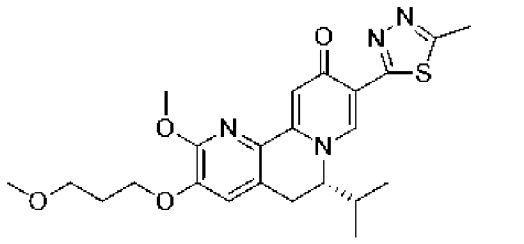
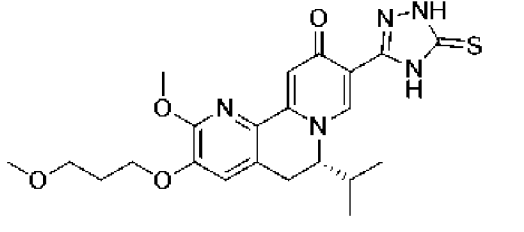
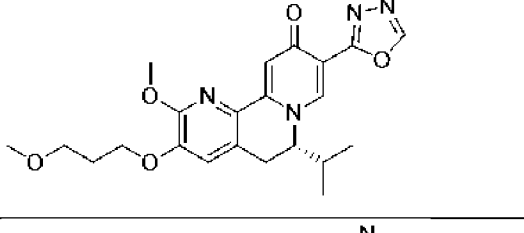
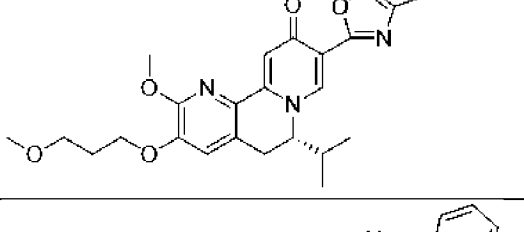
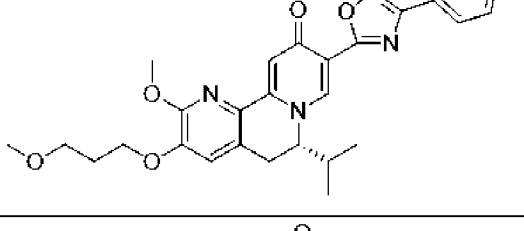
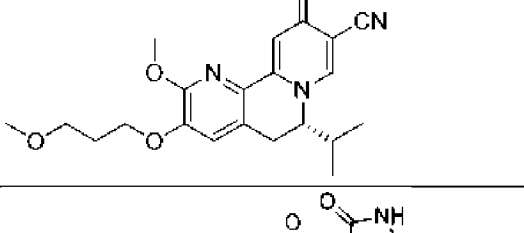
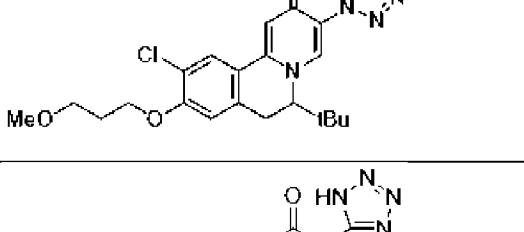
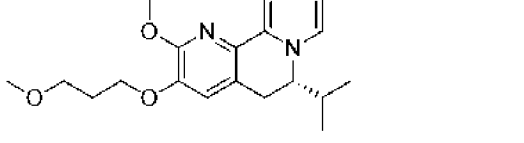
	<p>этил(R)-5-изопропил-2-метокси-9-оксо-5,9-дигидропиридо[2,3-а]индолизин-8-карбоксилат</p>
<p><b>Структура</b></p>	<p><b>Номенклатура</b></p>
	<p>6-изопропил-2-метокси-3-(3-метоксипропокси)-10-оксо-5,10-дигидро-6Н-пиридо[1,2-<i>h</i>][1,7]нафтиридин-9-карбоновая кислота</p>
	<p>(R)-6-изопропил-2-метокси-3-(3-метоксипропокси)-10-оксо-5,10-дигидро-6Н-пиридо[1,2-<i>h</i>][1,7]нафтиридин-9-карбоновая кислота</p>
	<p>(S)-6-изопропил-2-метокси-3-(3-метоксипропокси)-10-оксо-5,10-дигидро-6Н-пиридо[1,2-<i>h</i>][1,7]нафтиридин-9-карбоновая кислота</p>
	<p>6-изопропил-2,3-диметокси-10-оксо-5,10-дигидро-6Н-пиридо[1,2-<i>h</i>][1,7]нафтиридин-9-карбоновая кислота</p>
	<p>6-изопропил-2,3-диметокси-10-оксо-5,10-дигидро-6Н-пиридо[1,2-<i>h</i>][1,7]нафтиридин-9-карбоновая кислота (<b>отдельный энантиомер I</b>)</p>
	<p>6-изопропил-2,3-диметокси-10-оксо-5,10-дигидро-6Н-пиридо[1,2-<i>h</i>][1,7]нафтиридин-9-карбоновая кислота (<b>отдельный энантиомер II</b>)</p>

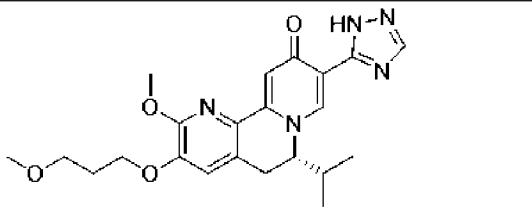
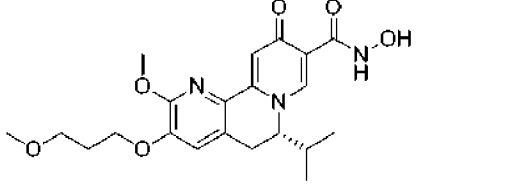
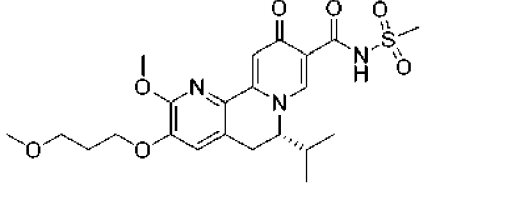
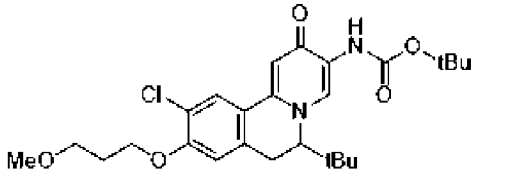
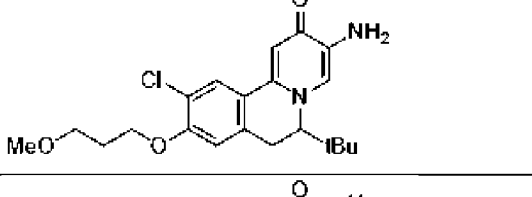
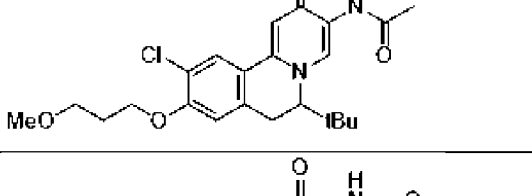
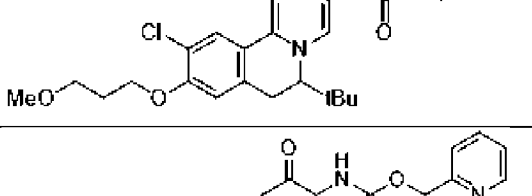
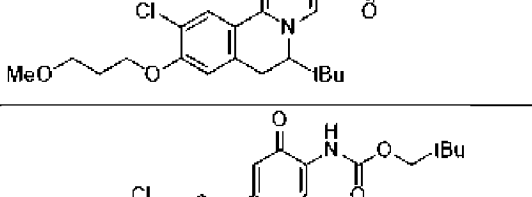
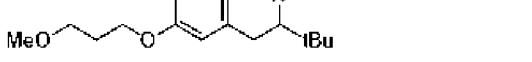
	(S)-11-фтор-6-изопропил-2-метокси-3-(3-метоксипропокси)-10-оксо-5,10-дигидро-6H-пиридо[1,2-h][1,7]нафтиридин-9-карбоновая кислота
	5-изопропил-9-оксо-4,9-дигидро-5H-тиено[3,2-а]хинолизин-8-карбоновая кислота
	2-хлор-5-изопропил-9-оксо-4,9-дигидро-5H-тиено[3,2-а]хинолизин-8-карбоновая кислота
	6-изопропил-3-метокси-10-оксо-5,10-дигидро-6H-пиридо[2,1-а][2,7]нафтиридин-9-карбоновая кислота
	5-изопропил-2-метокси-9-оксо-4,9-дигидро-5H-тиазоло[4,5-а]хинолизин-8-карбоновая кислота
	5-изопропил-2-(метоксиметил)-9-оксо-4,9-дигидро-5H-тиазоло[4,5-а]хинолизин-8-карбоновая кислота
	6-(трет-бутил)-2-оксо-6,7,11,12-тетрагидро-2H,10H-[1,4]диоксепин[2,3-g]пиридо[2,1-а]изохинолин-3-карбоновая кислота

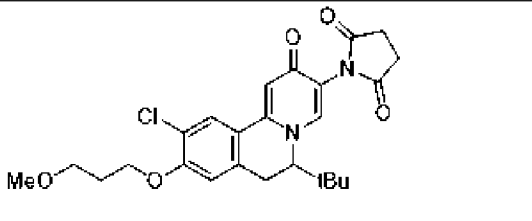
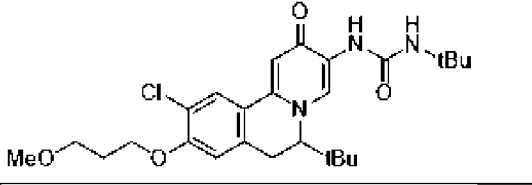
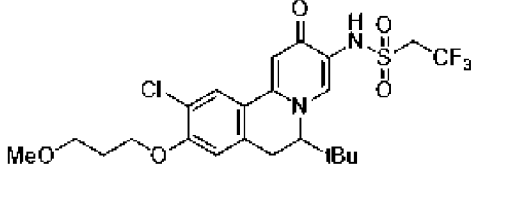
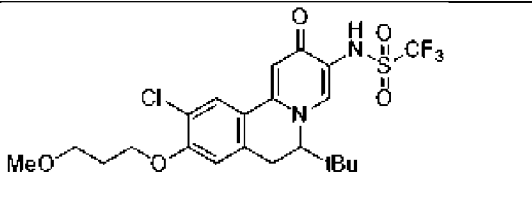
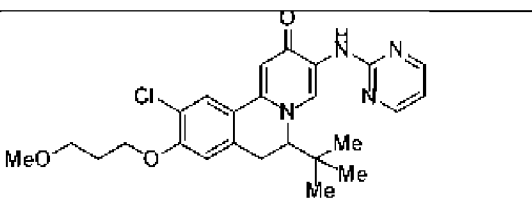
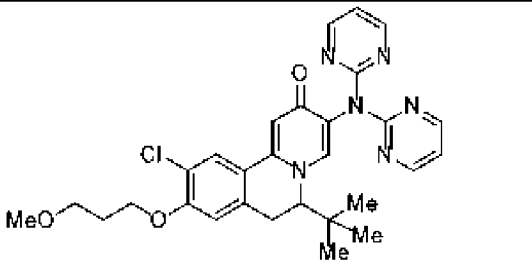
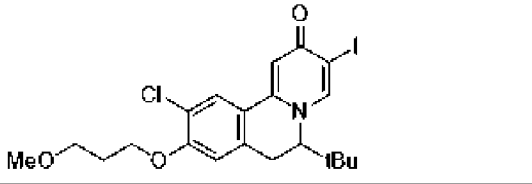
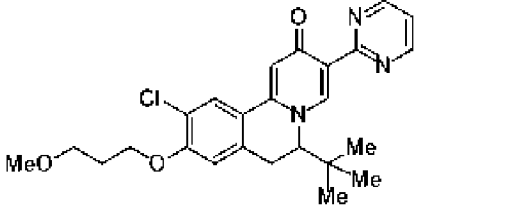
	6-(трет-бутил)-2-оксо-6,7,11,12-тетрагидро-2Н,10Н-[1,4]диоксепин[2,3- <i>g</i> ]пиридо[2,1- <i>a</i> ]изохинолин-3-карбоновая кислота (отдельный энантиомер I)
	6-(трет-бутил)-2-оксо-6,7,11,12-тетрагидро-2Н,10Н-[1,4]диоксепин[2,3- <i>g</i> ]пиридо[2,1- <i>a</i> ]изохинолин-3-карбоновая кислота (отдельный энантиомер II)
	6'-(трет-бутил)-2'-оксо-6',7'-дигидро-2'Н,10'Н,12'Н-спиро[оксетан-3,11'-[1,4]диоксепин[2,3- <i>g</i> ]пиридо[2,1- <i>a</i> ]изохинолин]-3'-карбоновая кислота
	6'-(трет-бутил)-2'-оксо-6',7'-дигидро-2'Н,10'Н,12'Н-спиро[оксетан-3,11'-[1,4]диоксепин[2,3- <i>g</i> ]пиридо[2,1- <i>a</i> ]изохинолин]-3'-карбоновая кислота (отдельный энантиомер I)
	6'-(трет-бутил)-2'-оксо-6',7'-дигидро-2'Н,10'Н,12'Н-спиро[оксетан-3,11'-[1,4]диоксепин[2,3- <i>g</i> ]пиридо[2,1- <i>a</i> ]изохинолин]-3'-карбоновая кислота (отдельный энантиомер II)
	6-(трет-бутил)-11-(метоксиметил)-2-оксо-6,7,11,12-тетрагидро-2Н,10Н-[1,4]диоксепин[2,3- <i>g</i> ]пиридо[2,1- <i>a</i> ]изохинолин-3-карбоновая кислота
	6-(трет-бутил)-11-(2-метоксиэтокси)-2-оксо-6,7,11,12-тетрагидро-2Н,10Н-[1,4]диоксепин[2,3- <i>g</i> ]пиридо[2,1- <i>a</i> ]изохинолин-3-карбоновая кислота
	6-(трет-бутил)-11-метилден-2-оксо-6,7,11,12-тетрагидро-2Н,10Н-[1,4]диоксепин[2,3- <i>g</i> ]пиридо[2,1- <i>a</i> ]изохинолин-3-карбоновая кислота

	<p>6-(трет-бутил)-11,11-бис(метоксиметил)-2-оксо-6,7,11,12-тетрагидро-2Н,10Н-[1,4]диоксепин[2,3-<i>g</i>]пиридо[2,1-<i>a</i>]изохинолин-3-карбоновая кислота</p>
	<p>6-(трет-бутил)-1-метил-2-оксо-6,7,11,12-тетрагидро-2Н,10Н-[1,4]диоксепин[2,3-<i>g</i>]пиридо[2,1-<i>a</i>]изохинолин-3-карбоновая кислота</p>
	<p>6-(трет-бутил)-3-(гидроксиметил)-11-метилден-6,7,11,12-тетрагидро-2Н,10Н-[1,4]диоксепин[2,3-<i>g</i>]пиридо[2,1-<i>a</i>]изохинолин-2-он</p>
	<p>6-(трет-бутил)-11-метокси-2-оксо-6,7,11,12-тетрагидро-2Н,10Н-[1,4]диоксепин[2,3-<i>g</i>]пиридо[2,1-<i>a</i>]изохинолин-3-карбоновая кислота</p>
	<p>6-(трет-бутил)-11-гидрокси-2-оксо-6,7,11,12-тетрагидро-2Н,10Н-[1,4]диоксепин[2,3-<i>g</i>]пиридо[2,1-<i>a</i>]изохинолин-3-карбоновая кислота</p>
	<p>диэтил(6-(трет-бутил)-10-хлор-9-(3-метоксипропокси)-2-оксо-6,7-дигидро-2Н-пиридо[2,1-<i>a</i>]изохинолин-3-ил)фосфонат</p>
	<p>этилводород(6-(трет-бутил)-10-хлор-9-(3-метоксипропокси)-2-оксо-6,7-дигидро-2Н-пиридо[2,1-<i>a</i>]изохинолин-3-ил)фосфонат</p>
	<p>(6-(трет-бутил)-10-хлор-9-(3-метоксипропокси)-2-оксо-6,7-дигидро-2Н-пиридо[2,1-<i>a</i>]изохинолин-3-ил)фосфоновая кислота</p>

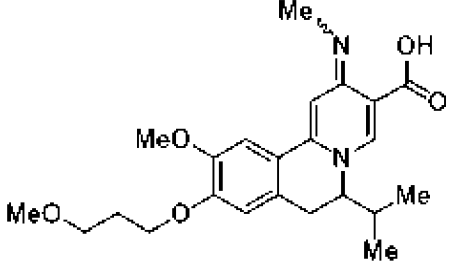
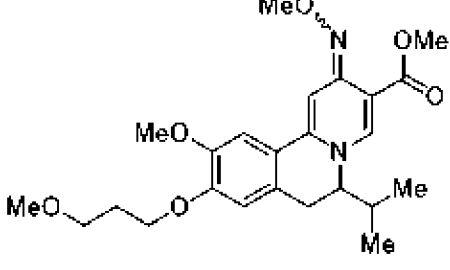
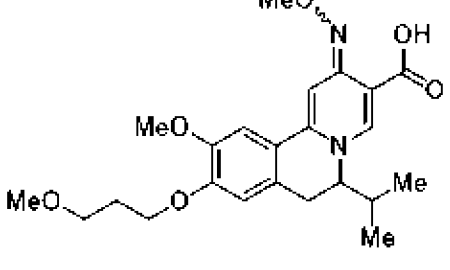
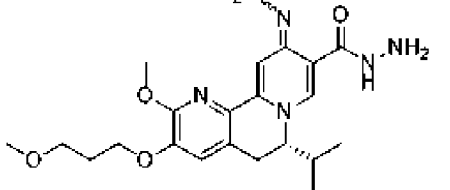
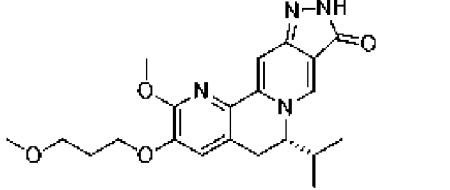
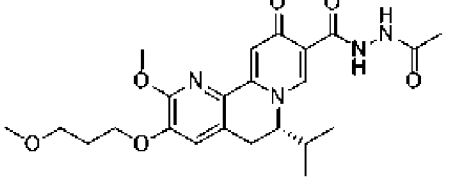
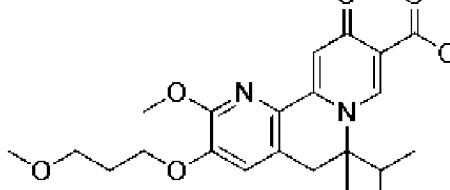


	<p>(S)-6-изопропил-2-метокси-3-(3-метоксипропокси)-9-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-5,6-дигидро-10Н-пиридо[1,2-<i>h</i>][1,7]нафтиридин-10-он</p>
	<p>(S)-6-изопропил-2-метокси-3-(3-метоксипропокси)-9-(5-тиоксо-4,5-дигидро-1Н-1,2,4-триазол-3-ил)-5,6-дигидро-10Н-пиридо[1,2-<i>h</i>][1,7]нафтиридин-10-он</p>
	<p>(S)-6-изопропил-2-метокси-3-(3-метоксипропокси)-9-(1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5,6-дигидро-10Н-пиридо[1,2-<i>h</i>][1,7]нафтиридин-10-он</p>
	<p>(S)-6-изопропил-2-метокси-3-(3-метоксипропокси)-9-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-5,6-дигидро-10Н-пиридо[1,2-<i>h</i>][1,7]нафтиридин-10-он</p>
	<p>(S)-6-изопропил-2-метокси-3-(3-метоксипропокси)-9-(3-фенил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-5,6-дигидро-10Н-пиридо[1,2-<i>h</i>][1,7]нафтиридин-10-он</p>
	<p>(S)-6-изопропил-2-метокси-3-(3-метоксипропокси)-10-оксо-5,10-дигидро-6Н-пиридо[1,2-<i>h</i>][1,7]нафтиридин-9-карбонитрил</p>
	<p>6-(трет-бутил)-10-хлор-9-(3-метоксипропокси)-3-(5-оксо-4,5-дигидро-1Н-тетразол-1-ил)-6,7-дигидро-2Н-пиридо[2,1-<i>a</i>]изохинолин-2-он</p>
	<p>(S)-6-изопропил-2-метокси-3-(3-метоксипропокси)-9-(1Н-тетразол-5-ил)-5,6-дигидро-10Н-пиридо[1,2-<i>h</i>][1,7]нафтиридин-10-он</p>

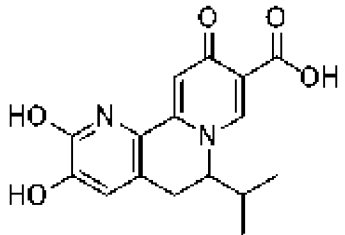
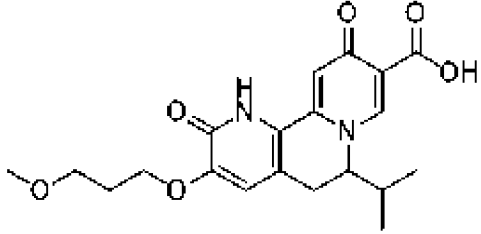
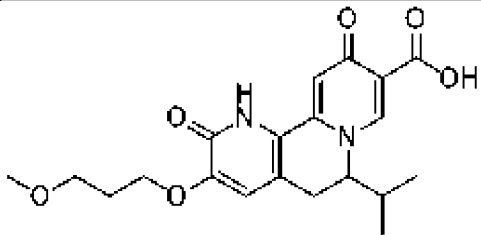
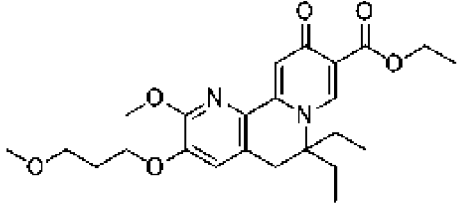
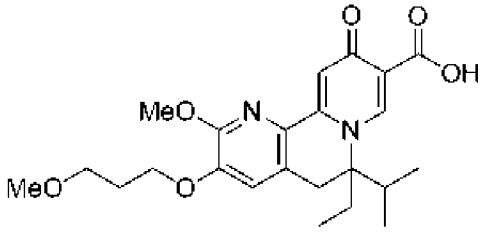
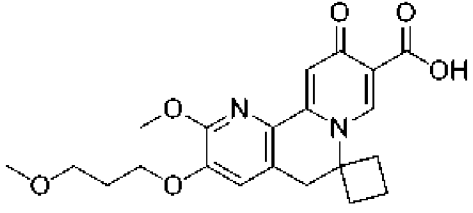
	<p>(S)-6-изопропил-2-метокси-3-(3-метоксипропокси)-9-(1H-1,2,4-триазол-5-ил)-5,6-дигидро-10H-пиридо[1,2-h][1,7]нафтиридин-10-он</p>
	<p>(S)-N-гидрокси-6-изопропил-2-метокси-3-(3-метоксипропокси)-10-оксо-5,10-дигидро-6H-пиридо[1,2-h][1,7]нафтиридин-9-карбоксамид</p>
	<p>(S)-6-изопропил-2-метокси-3-(3-метоксипропокси)-N-(метилсульфонил)-10-оксо-5,10-дигидро-6H-пиридо[1,2-h][1,7]нафтиридин-9-карбоксамид</p>
	<p>трет-бутил(6-(трет-бутил)-10-хлор-9-(3-метоксипропокси)-2-оксо-6,7-дигидро-2H-пиридо[2,1-а]изохинолин-3-ил)карбамат</p>
	<p>3-амино-6-(трет-бутил)-10-хлор-9-(3-метоксипропокси)-6,7-дигидро-2H-пиридо[2,1-а]изохинолин-2-он</p>
	<p>N-(6-(трет-бутил)-10-хлор-9-(3-метоксипропокси)-2-оксо-6,7-дигидро-2H-пиридо[2,1-а]изохинолин-3-ил)ацетамид</p>
	<p>метил(6-(трет-бутил)-10-хлор-9-(3-метоксипропокси)-2-оксо-6,7-дигидро-2H-пиридо[2,1-а]изохинолин-3-ил)карбамат</p>
	<p>пиридин-2-илметил(6-(трет-бутил)-10-хлор-9-(3-метоксипропокси)-2-оксо-6,7-дигидро-2H-пиридо[2,1-а]изохинолин-3-ил)карбамат</p>
	<p>неопентил(6-(трет-бутил)-10-хлор-9-(3-метоксипропокси)-2-оксо-6,7-дигидро-2H-пиридо[2,1-а]изохинолин-3-ил)карбамат</p>

	1-(6-(трет-бутил)-10-хлор-9-(3-метоксипропокси)-2-оксо-6,7-дигидро-2Н-пиридо[2,1-а]изохинолин-3-ил)пирролидин-2,5-дион
	1-(трет-бутил)-3-(6-(трет-бутил)-10-хлор-9-(3-метоксипропокси)-2-оксо-6,7-дигидро-2Н-пиридо[2,1-а]изохинолин-3-ил)мочевина
	N-(6-(трет-бутил)-10-хлор-9-(3-метоксипропокси)-2-оксо-6,7-дигидро-2Н-пиридо[2,1-а]изохинолин-3-ил)-2,2,2-трифторэтан-1-сульфонамид
	N-(6-(трет-бутил)-10-хлор-9-(3-метоксипропокси)-2-оксо-6,7-дигидро-2Н-пиридо[2,1-а]изохинолин-3-ил)-1,1,1-трифторметансульфонамид
	6-(трет-бутил)-10-хлор-9-(3-метоксипропокси)-3-(пиримидин-2-иламино)-6,7-дигидро-2Н-пиридо[2,1-а]изохинолин-2-он
	6-(трет-бутил)-10-хлор-3-(ди(пиримидин-2-ил)амино)-9-(3-метоксипропокси)-6,7-дигидро-2Н-пиридо[2,1-а]изохинолин-2-он
	6-(трет-бутил)-10-хлор-3-йодо-9-(3-метоксипропокси)-6,7-дигидро-2Н-пиридо[2,1-а]изохинолин-2-он
	6-(трет-бутил)-10-хлор-9-(3-метоксипропокси)-3-(пиримидин-2-ил)-6,7-дигидро-2Н-пиридо[2,1-а]изохинолин-2-он

	6-(трет-бутил)-10-хлор-9-(3-метоксипропокси)-3-(пиридин-2-ил)-6,7-дигидро-2Н-пиридо[2,1-а]изохинолин-2-он
	9-ацетил-6-изопропил-2-метокси-3-(3-метоксипропокси)-5,6-дигидро-10Н-пиридо[1,2-н][1,7]нафтиридин-10-он
	9-(2-гидроксипропан-2-ил)-6-изопропил-2-метокси-3-(3-метоксипропокси)-5,6-дигидро-10Н-пиридо[1,2-н][1,7]нафтиридин-10-он
	метил-6-(трет-бутил)-10-хлор-2-(гидроксиимино)-9-(3-метоксипропокси)-6,7-дигидро-2Н-пиридо[2,1-а]изохинолин-3-карбоксилат
	6-(трет-бутил)-10-хлор-2-(гидроксиимино)-9-(3-метоксипропокси)-6,7-дигидро-2Н-пиридо[2,1-а]изохинолин-3-карбоновая кислота
	6-(трет-бутил)-2-хлор-3-(3-метоксипропокси)-5,6-дигидро-9Н-изоксазоло[3',4':4,5]пиридо[2,1-а]изохинолин-9-он

	6-изопропил-10-метокси-9-(3-метоксипропокси)-2-(метилимино)-6,7-дигидро-2H-пиридо[2,1-а]изохинолин-3-карбоновая кислота
	метил-6-изопропил-10-метокси-2-(метоксиимино)-9-(3-метоксипропокси)-6,7-дигидро-2H-пиридо[2,1-а]изохинолин-3-карбоксилат
	6-изопропил-10-метокси-2-(метоксиимино)-9-(3-метоксипропокси)-6,7-дигидро-2H-пиридо[2,1-а]изохинолин-3-карбоновая кислота
	(S)-10-гидразинилиден-6-изопропил-2-метокси-3-(3-метоксипропокси)-5,10-дигидро-6H-пиридо[1,2-г][1,7]нафтиридин-9-карбогидразид
	(S)-6-изопропил-2-метокси-3-(3-метоксипропокси)-5,10-дигидропиразоло[3',4':4,5]пиридо[1,2-г][1,7]нафтиридин-9(6H)-он
	(S)-N'-ацетил-6-изопропил-2-метокси-3-(3-метоксипропокси)-10-оксо-5,10-дигидро-6H-пиридо[1,2-г][1,7]нафтиридин-9-карбогидразид
	6-изопропил-2-метокси-3-(3-метоксипропокси)-6-метил-10-оксо-5,10-дигидро-6H-пиридо[1,2-г][1,7]нафтиридин-9-карбоновая кислота

	6-изопропил-2-метокси-3-(3-метоксипропокси)-6-метил-10-оксо-5,10-дигидро-6H-пиридо[1,2-h][1,7]нафтиридин-9-карбоновая кислота (отдельный энантиомер I)
	6-изопропил-2-метокси-3-(3-метоксипропокси)-6-метил-10-оксо-5,10-дигидро-6H-пиридо[1,2-h][1,7]нафтиридин-9-карбоновая кислота (отдельный энантиомер II)
	6-(трет-бутил)-2-метокси-3-(3-метоксипропокси)-6-метил-10-оксо-5,10-дигидро-6H-пиридо[1,2-h][1,7]нафтиридин-9-карбоновая кислота
	6-(трет-бутил)-2-метокси-3-(3-метоксипропокси)-6-метил-10-оксо-5,10-дигидро-6H-пиридо[1,2-h][1,7]нафтиридин-9-карбоновая кислота (отдельный энантиомер I)
	6-(трет-бутил)-2-метокси-3-(3-метоксипропокси)-6-метил-10-оксо-5,10-дигидро-6H-пиридо[1,2-h][1,7]нафтиридин-9-карбоновая кислота (отдельный энантиомер II)
	6,6-диэтил-2-метокси-3-(3-метоксипропокси)-10-оксо-5,10-дигидро-6H-пиридо[1,2-h][1,7]нафтиридин-9-карбоновая кислота
	(S)-6-изопропил-3-метокси-1-метил-2,10-диоксо-2,5,6,10-тетрагидро-1H-пиридо[1,2-h][1,7]нафтиридин-9-карбоновая кислота

	2,3-дигидрокси-6-изопропил-10-оксо-5,10-дигидро-6H-пиридо[1,2-h][1,7]нафтиридин-9-карбоновая кислота
	6-изопропил-3-(3-метоксипропокси)-2,10-диоксо-2,5,6,10-тетрагидро-1H-пиридо[1,2-h][1,7]нафтиридин-9-карбоновая кислота (отдельный энантиомер I)
	6-изопропил-3-(3-метоксипропокси)-2,10-диоксо-2,5,6,10-тетрагидро-1H-пиридо[1,2-h][1,7]нафтиридин-9-карбоновая кислота (отдельный энантиомер II)
	этил-6,6-диэтил-2-метокси-3-(3-метоксипропокси)-10-оксо-5,10-дигидро-6H-пиридо[1,2-h][1,7]нафтиридин-9-карбоксилат
	6-этил-6-изопропил-2-метокси-3-(3-метоксипропокси)-10-оксо-5,10-дигидро-6H-пиридо[1,2-h][1,7]нафтиридин-9-карбоновая кислота
	2'-метокси-3'-(3-метоксипропокси)-10'-оксо-5',10'-дигидроспиро[циклобутан-1,6'-пиридо[1,2-h][1,7]нафтиридин]-9'-карбоновая кислота

### *Иммуностимуляторы*

Термин «иммуностимулятор» включает соединения, которые способны модулировать иммунный ответ (например, стимулировать иммунный ответ (например, адьювант)). Термин иммуностимуляторы включает полиинозиновую: полицитидиловую кислоту (поли I:C) и интерфероны.

Термин иммуностимуляторы включает агонисты стимуляторов генов IFN (STING) и интерлейкинов. Термин также включает ингибиторы высвобождения HBsAg, агонисты TLR-7 (GS-9620, RG-7795), стимуляторы T-клеток (GS-4774), ингибиторы RIG-1 (SB-9200) и SMAC-миметики (Birnapant). Термин иммуностимуляторы также включает

антитела против PD-1 и их фрагменты.

### Примеры

Настоящее изобретение будет описано посредством конкретных примеров. Следующие примеры предложены в иллюстративных целях и никоим образом не предназначены для ограничения настоящего изобретения. Специалистам в данной области техники будет легко распознать множество некритических параметров, которые можно изменить или модифицировать для получения по существу тех же результатов.

Следует понимать, что в одном варианте осуществления олигонуклеотид представляет собой молекулу миРНК, которая содержит UNA, *например*, как описано в настоящем документе, *например*, в таблице 1. В настоящем документе изображены некоторые конъюгаты. Другие конъюгаты и их синтетические промежуточные соединения, включая способы получения, описаны в международных публикациях WO 2017/177326 и WO 2018/191278, которые специально включены посредством ссылки в отношении их конъюгатов и синтетических промежуточных соединений. В определенных вариантах осуществления в настоящем документе нуклеиновая кислота конъюгатов и их синтетических промежуточных продуктов (которые также могут называться олигонуклеотидом или R<sup>2</sup>) представляет собой молекулу миРНК, которая содержит UNA, *например*, как описано в настоящем документе, *например*, в таблице 1 или таблице А.

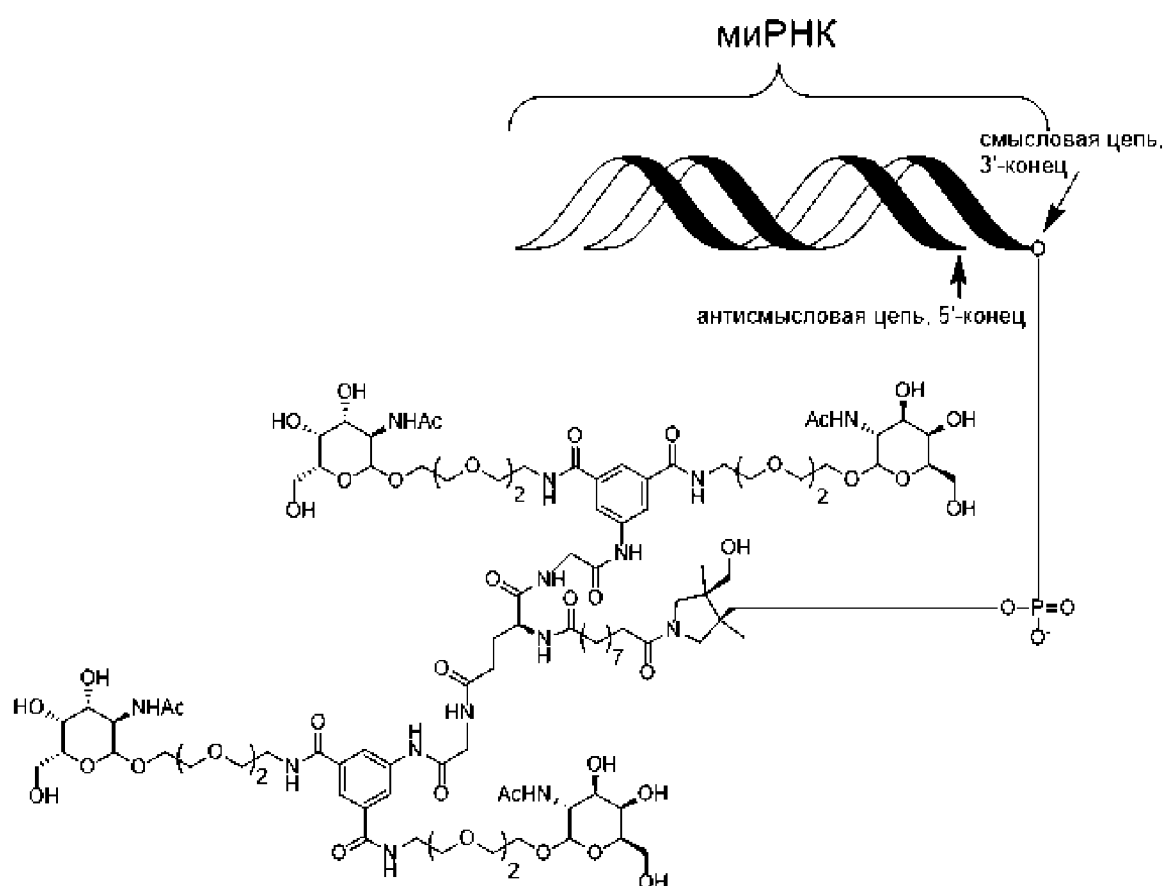
Конкретные молекулы миРНК, имеющие UNA, используемые в примерах, представлены в таблице 1. Определенные химически модифицированные последовательности миРНК также указаны в таблице А. Соответственно, определенные варианты осуществления настоящего изобретения относятся к любой из миРНК, описанных в таблице 1, или к любой из их смысловых или антисмысловых цепей. Определенные варианты осуществления настоящего изобретения относятся к любой из миРНК из таблицы А, которая содержит замену нуклеотида на UNA, *например*, в антисмысловой цепи, *например*, в положении(ях) 5 и/или 6 антисмысловой цепи.

В определенных вариантах осуществления миРНК конъюгатов, описанных в настоящем документе, выбрана из любой миРНК, описанной в таблице 1.

В определенных вариантах осуществления миРНК конъюгатов, описанных в настоящем документе, выбрана из любой миРНК из таблицы А, которая содержит замену нуклеотида на UNA, *например*, в антисмысловой цепи, *например*, в положении(ях) 5 и или 6 антисмысловой цепи.

Конъюгат, используемый в приведенных здесь примерах, изображен ниже.





### Пример 1. Синтез UNA-содержащих конъюгатов миРНК

Фосфорамидиты 2'-Bz UNA приобретали у ThermoFisher Scientific и использовали для синтеза миРНК, содержащих UNA. Готовили UNA-модифицированные миРНК, описанные в таблице 1. В таблице А представлены последовательности миРНК, которые можно дополнительно модифицировать, чтобы они содержали UNA, например, в качестве замены одного из изображенных нуклеотидов.

**Таблица 1.** Специфические химически модифицированные дуплексы миРНК ВГВ

Номер миРНК	Смысловая цепь SEQ ID NO	Смысловая цепь 5' - 3'	Антисмысловая цепь SEQ ID NO	Антисмысловая цепь 5'-3'
1	SEQ ID NO:1	gsusgcACUucgcuucasa	SEQ ID NO:2	usGsugaagcgaaguGcAcacsgsgr (u)
2	SEQ ID NO:1	gsusgcACUucgcuucasa	SEQ ID NO:3	usU(g)sugaagcgaaguGcAcacsgsgr(u)
3	SEQ ID NO:1	gsusgcACUucgcuucasa	SEQ ID NO:4	usGsU(u)gaagcgaaguGcAcacsgsgr(u)
4	SEQ ID NO:1	gsusgcACUucgcuucasa	SEQ ID NO:5	usGsuU(g)aagcgaaguGcAcacsgsgr(u)
5	SEQ ID	gsusgcACUucgcuucasa	SEQ ID NO:6	usGsugU(a)agcgaaguGcAcacsg

Номер миРНК	Смысловая цепь SEQ ID NO	Смысловая цепь 5' - 3'	Антисмысло вая цепь SEQ ID NO	Антисмысловая цепь 5'-3'
	NO:1			sgr(u)
6	SEQ ID NO:1	gsusgcACUucgcuucaca	SEQ ID NO:7	usGsugaU(a)gcgaaguGcAcacsg sgr(u)
7	SEQ ID NO:1	gsusgcACUucgcuucaca	SEQ ID NO:8	usGsugaaU(g)cgaaguGcAcacsg sgr(u)
8	SEQ ID NO:9	cscsgaUCCauacugcgga	SEQ ID NO:10	usCscgcaguauggaUcGgcasgsar (u)
9	SEQ ID NO:9	cscsgaUCCauacugcgga	SEQ ID NO:11	usCscgcU(a)guauggaUcGgcasg sar(u)

2'-О-метил-нуклеотиды=нижний регистр 2'-фтор-нуклеотиды=ВЕРХНИЙ РЕГИСТР; фосфотиоатный линкер=s; немодифицированный=r(нуклеотид), UNA=U(нуклеотид)

**Таблица А.** Химически модифицированные дуплексы миРНК ВГВ

Номер миРНК	Смысловая цепь 5' - 3'	Антисмысловая цепь 5'-3'
10	csgsugugCaCUUcgcuuaccu	asGsgugAaGCgaagUgCacacgsgsuUU
11	usgsCaCUUcgcuuaccu	asGsgugAaGCgaagUgCacascsgU
12	usgscaCUUcgcuuaccu	asGsgugaagcgaagUgCacascsgU
13	usgscaCUUCgcuuaccu	asGsgugAagcgaagUgCacascsgU
14	CscsGuGuGcACUucGcuuCacc	gsGsUgAaGcgAaguGcAcAcGgsusc
15	cscsguguGcACUucgcuuacc	gsGsugaAgCGaaguGcAcacggsusc
16	cscsguGuGcAcUucgcuuacc	gsGsugaAgCGaaguGcAcacggsusc
17	cscsguguGcACUucgcuuCacc	gsGsugaAgCgaaguGcAcacGgsusc
18	cscsgugugcACUucgcuuacc	gsGsugaagcgaaguGcAcacggsusc
19	cscsguguGcacuucgcuuacc	gsgsugaAgCGaagugcacacggsusc
20	CscsGuGuGcACUucGcuuCacc	gsGsUgAaGcgAaguGcAcAcGgsuscUU
21	cscsguguGcACUucgcuuacc	gsGsugaAgCGaaguGcAcacggsuscUU
22	cscsguGuGcAcUucgcuuacc	gsGsugaAgCGaaguGcAcacggsuscUU
23	cscsguguGcACUucgcuuCacc	gsGsugaAgCgaaguGcAcacGgsuscUU

24	<u>G</u> sus <u>Gc</u> <u>ACU</u> uc <u>Gcuu</u> <u>C</u> acc	gs <u>Gs</u> Ug <u>Aa</u> <u>Gcg</u> <u>Aagu</u> <u>Gc</u> <u>Ac</u> <u>Acs</u> <u>Gsg</u> U
25	<u>G</u> sus <u>Gc</u> <u>ACU</u> uc <u>Gcuu</u> <u>C</u> acc	gs <u>Gs</u> Ug <u>Aa</u> <u>Gcg</u> <u>Aagu</u> <u>Gc</u> <u>Ac</u> <u>Acs</u> <u>Gsg</u>
26	<u>G</u> sus <u>Gc</u> <u>ACU</u> uc <u>Gcuu</u> <u>C</u> acc	gs <u>Gs</u> Ug <u>Aa</u> <u>Gcg</u> <u>Aagu</u> <u>Gc</u> <u>Ac</u> <u>Acs</u> <u>A</u> scs <u>Gsg</u>
27	<u>C</u> scs <u>Gu</u> <u>Gu</u> <u>Gc</u> <u>ACU</u> uc <u>Gcuu</u> <u>C</u> aca	us <u>Gs</u> Ug <u>Aa</u> <u>Gcg</u> <u>Aagu</u> <u>Gc</u> <u>Ac</u> <u>Ac</u> <u>G</u> gsusc
28	<u>C</u> scs <u>Gu</u> <u>Gu</u> <u>Gc</u> <u>ACU</u> uc <u>Gcuu</u> <u>C</u> aca	us <u>Gs</u> Ug <u>Aa</u> <u>Gcg</u> <u>Aagu</u> <u>Gc</u> <u>Ac</u> <u>Ac</u> <u>G</u> gsuscUU
29	cscsgugu <u>Gc</u> <u>ACU</u> uc <u>gcuu</u> caca	us <u>G</u> suga <u>Ag</u> <u>CG</u> aagu <u>Gc</u> <u>Ac</u> acggsuscUU
30	cscsgu <u>Gu</u> <u>Gc</u> <u>Ac</u> Uuc <u>gcuu</u> caca	us <u>G</u> suga <u>Ag</u> <u>CG</u> aagu <u>Gc</u> <u>Ac</u> acggsuscUU
31	cscsgugu <u>Gc</u> <u>ACU</u> uc <u>gcuu</u> <u>C</u> aca	us <u>G</u> suga <u>Ag</u> <u>C</u> gaagu <u>Gc</u> <u>Ac</u> acGgsuscUU
32	cscsgugugc <u>ACU</u> uc <u>gcuu</u> caca	us <u>G</u> sugaagcgaagu <u>Gc</u> <u>Ac</u> acggsuscUU
33	gsus <u>Gc</u> <u>ACU</u> uc <u>gcuu</u> caca	us <u>G</u> suga <u>Ag</u> <u>CG</u> aagu <u>Gc</u> <u>Ac</u> acsgsgU
34	gsusgc <u>ACU</u> uc <u>gcuu</u> caca	us <u>G</u> sugaagcgaagu <u>Gc</u> <u>Ac</u> acsgsgU
35	gsus <u>Gca</u> <u>CU</u> uc <u>gcuu</u> caca	us <u>G</u> sugaagcgaagu <u>Gc</u> <u>Ac</u> acsgsgU
36	<u>G</u> sus <u>Gc</u> <u>ACU</u> uc <u>Gcuu</u> <u>C</u> aca	us <u>Gs</u> Ug <u>Aa</u> <u>Gcg</u> <u>Aagu</u> <u>Gc</u> <u>Ac</u> <u>Acs</u> <u>Gsg</u>
37	uscsg <u>cuu</u> <u>Ca</u> <u>CCU</u> cugcagcugc	cs <u>G</u> sacgUg <u>CA</u> gaggUg <u>A</u> agcgasasgUU
38	uscsg <u>cuu</u> <u>Ca</u> <u>CCU</u> cugcagc <u>gu</u> a	us <u>G</u> sacgUg <u>CA</u> gaggUg <u>A</u> agcgasasgUU
39	uscsgc <u>Uu</u> <u>Ca</u> <u>Cc</u> Ucugcagc <u>gu</u> a	us <u>G</u> sacgUg <u>CA</u> gaggUg <u>A</u> agcgasasgUU
40	usus <u>Ca</u> <u>CCU</u> cugcagc <u>gu</u> a	us <u>G</u> sacgUg <u>CA</u> gaggUg <u>A</u> agcgs <u>g</u> aU
41	usus <u>ca</u> <u>CCU</u> cugcagc <u>gu</u> a	us <u>G</u> sacgugcagaggUg <u>A</u> agcgs <u>g</u> aU
42	usus <u>Ca</u> <u>CCU</u> cugcagc <u>gu</u> a	us <u>G</u> sacgUgcagaggUg <u>A</u> agcgs <u>g</u> aU
343	ususua <u>Cu</u> <u>Ag</u> <u>UGC</u> ca <u>Uu</u> uguu <u>ca</u>	us <u>Gs</u> <u>Aa</u> <u>Ca</u> <u>Aau</u> <u>Gg</u> ca <u>Cu</u> <u>Ag</u> <u>Ua</u> <u>Aa</u> scsu
44	ususua <u>Cu</u> <u>Ag</u> <u>UGC</u> ca <u>Uu</u> uguu <u>ca</u>	us <u>Gs</u> <u>Aa</u> <u>Ca</u> <u>Aau</u> <u>Gg</u> ca <u>Cu</u> <u>Ag</u> <u>Ua</u> <u>Aa</u> scsuUU
45	ususua <u>cu</u> <u>Ag</u> <u>UGC</u> ca <u>uu</u> uguu <u>ca</u>	us <u>G</u> saac <u>Aa</u> <u>AU</u> ggca <u>Cu</u> <u>Ag</u> uaaascsuUU
46	ususua <u>Cu</u> <u>Ag</u> <u>Ug</u> <u>C</u> ca <u>uu</u> uguu <u>ca</u>	us <u>G</u> saac <u>Aa</u> <u>AU</u> ggca <u>Cu</u> <u>Ag</u> uaaascsuUU

2'-О-метилловые нуклеотиды=нижний регистр; 2'-фторнуклеотиды=ЗАГЛАВНЫЕ БУКВЫ; фосфоротиоатный линкер=s; немодифицированный=ЗАГЛАВНЫЕ БУКВЫ

**Пример 2. Тестирование *in vitro* миРНК ВГВ, модифицированной UNA, в различных положениях в системе культуры клеток с двумя репортерными люциферазами**

Модифицированную UNA миРНК ВГВ, описанную в таблице 1, миРНК 1-7, тестировали на активность *in vitro* в системе культуры клеток с двумя репортерными люциферазами. Геномную последовательность ВГВ редактировали, чтобы она содержала четыре области последовательности, одна из которых покрывала сайт-мишень для последовательности миРНК, не модифицированной UNA. Эти области последовательности ВГВ соединяли *in silico*, включая фланкирующие области, и этот синтетический консенсусный целевой фрагмент ВГВ клонировали между стоп-кодоном и сигналом полиаденилирования люциферазы Renilla на репортерной плазмиде. Активность не-UNA и UNA-содержащих миРНК, подавляющих гены, тестировали путем измерения снижения активности люциферазы Renilla (R-Luc) по отношению к активности люциферазы светлячка (F-Luc) в системе анализа люциферазы Dual-Glo® (Promega, Madison, WI, USA). Вкратце, клетки HepG2 высевали с плотностью 60 000 клеток на лунку в 96-луночные планшеты и трансфицировали 80 нг репортерной плазмиды на лунку и миРНК ВГВ в различных концентрациях в двух экземплярах с использованием липофектамина 3000. После инкубации в течение 24 часов при 37°C/5% CO<sub>2</sub> среду заменяли и клетки инкубировали еще 72 часа в условиях, описанных выше. Через 72 часа инкубации клетки обрабатывали с использованием набора Dual-Glo® Luciferase. Экспрессию обеих люцифераз определяли по детекции люминесценции. Экспрессию R-Luc/F-Luc в образцах, обработанных ВГВ-миРНК, нормализовали к среднему значению экспрессии R-Luc/F-Luc в клетках, не обработанных миРНК. В качестве положительного контроля включали миРНК против R-Luc. В качестве отрицательного контроля включали миРНК, не нацеленную на ВГВ.

На фиг. 1 представлены данные об активности из эксперимента с репортерной клеточной культурой с двойной люциферазой. Единственная модификация UNA в положениях 5 и 6 антисмысловой цепи сохраняла активность, аналогичную активности эталонной миРНК, не модифицированной UNA, что подтверждает, что модификации UNA в этих положениях антисмысловой цепи не оказывают существенного влияния на активность миРНК.

**Пример 3. Тестирование *in vitro* UNA-модифицированной миРНК ВГВ в первичных гепатоцитах AAV-ВГВ мыши.**

миРНК ВГВ, модифицированные UNA в различных положениях антисмысловой цепи, тестировали на анти-ВГВ-активность в первичных гепатоцитах мыши (PMH), выделенных из мышинной модели ВГВ-инфекции с аденоассоциированным вирусом (AAV). PMH выделяли из мышей AAV-ВГВ, хорошо зарекомендовавшего себя инструмента *in vivo* для оценки активности препарата против ВГВ, который включает

внутривенную доставку рекомбинантного AAV, содержащего трансген, охватывающий 1,2х-кратную последовательность генома ВГВ, в печень мыши, что приводило к трансдукции гепатоцитов мыши и последующей экспрессии РНК, белка, ДНК и вирусных частиц ВГВ (Dion, S., et al., Journal of Virology, 2013, 87(10): 5554-5563). Вкратце, мышечные гепатоциты выделяли из мышей AAV-ВГВ способом, аналогичным описанному Severgnini, M., et al. (Cytotechnology, 2012, 64(2): 187-195), и высевали с плотностью 27 500 клеток/лунку в покрытые коллагеном 96-луночные планшеты. Клетки трансфицировали миРНК ВГВ (номера миРНК 1, 2, 4, 5 и 6 в таблице 1) или миРНК, не нацеленной на ВГВ, в качестве отрицательного контроля в различных концентрациях в трех повторностях с использованием процесса доставки липидных наночастиц и инкубировали в течение 24 часов при 37°C/5% CO<sub>2</sub>, после чего среду заменяли и клетки инкубировали еще 24 часа в условиях, описанных выше. Уровни HBsAg в супернатантах клеток определяли с использованием набора Bio-Rad EIA GS HBsAg 3.0 (Bio-Rad, каталожный номер 32591) в соответствии с инструкциями производителя. Данные анализировали и выражали как уровни HBsAg относительно необработанных клеток.

На фигуре 2 показана анти-ВГВ-активность миРНК ВГВ, модифицированной UNA, в РМН от мышей AAV-ВГВ. Значение полумаксимальной эффективной концентрации (EC<sub>50</sub>) для каждой из протестированных миРНК представлено в следующей таблице 2.

**Таблица 2.** Анти-ВГВ-активность значений EC<sub>50</sub> в РМН AAV-ВГВ, обработанных UNA химически модифицированными дуплексами миРНК ВГВ

Номер миРНК	EC <sub>50</sub> (нг/мл)
1	9,4
2	Не назначен
4	7,8
5	2,8
6	2,8

Единственная модификация UNA в любом из положений антисмысловой цепи 4, 5 или 6 сохраняет анти-ВГВ-активность по сравнению с миРНК, не модифицированной UNA.

**Пример 4. Тестирование in vitro UNA-модифицированной миРНК ВГВ, нацеленной на различные сайты-мишени.**

Модифицированную UNA миРНК ВГВ, описанную в таблице 1, миРНК 1 и 6, 8 и 9, тестировали на активность in vitro в двойной системе культивирования репортерных клеток люциферазы, описанной в примере 1. Клетки HepG2 высевали с плотностью 60 000 клеток на лунку в 96-луночные планшеты и выдерживали в течение 24 часов при 37°C/5% CO<sub>2</sub>. Затем клетки трансфицировали 80 нг репортерной плазмиды на лунку и миРНК ВГВ в различных концентрациях в трех повторностях с использованием липофектамина 3000. После инкубации в течение 24 часов при 37°C/5% CO<sub>2</sub> среду заменяли и клетки инкубировали еще 24 часа в условиях, описанных выше. После второй инкубации клетки

обрабатывали с использованием набора Dual-Glo® Luciferase. Экспрессию обеих люцифераз определяли по детекции люминесценции. Экспрессию R-Luc/F-Luc в образцах, обработанных ВГВ-миРНК, нормализовали к среднему значению экспрессии R-Luc/F-Luc в клетках, не обработанных миРНК. В качестве положительного контроля включали миРНК против R-Luc. В качестве отрицательного контроля включали миРНК, не нацеленную на ВГВ.

На фиг. 3 представлены данные об активности из эксперимента с репортерной клеточной культурой с двойной люциферазой. Одна модификация UNA в положении 6 антисмысловой цепи в двух различных последовательностях миРНК сохраняла ту же степень активности, что и соответствующая эталонная миРНК, не модифицированная UNA, подтверждая, что модификация UNA в этом положении антисмысловой цепи обычно не влияет на активность миРНК.

#### **Пример 5. Тестирование активности *in vivo* конъюгатов UNA ВГВ миРНК**

Соединения, содержащие миРНК, описанные в таблице 1, конъюгированы с лигандами GalNAc, получали, как описано в международной публикации № WO 2018/191278.

Химически модифицированную миРНК ВГВ, описанную в таблице 1, конъюгированную с лигандами GalNAc, тестировали на активность *in vivo* в установленной мышинной модели инфекции ВГВ. В мышинной модели AAV-ВГВ1.2 C57BL/6 стабильная и постоянная экспрессия ВГВ достигается после инъекции вектора аденоассоциированного вируса (AAV), кодирующего сверхгеномную последовательность ВГВ, что приводило к печеночной экспрессии РНК ВГВ и белков и секреции вирусных и субвирусных частиц в кровь.

Конструкция AAV-ВГВ, используемая в этих исследованиях, была основана на деталях, представленных в Dion, S., et al., Journal of Virology, 2013, 87(10): 5554-5563. Все процедуры, связанные с животными, проводили в соответствии с письменными рабочими процедурами в соответствии с Руководством Канадского совета по уходу за животными (ССАС) по надлежащей практике обращения с животными и утвержденным местным комитетом по уходу и использованию животных (IACUC). Каждое животное инокулировали векторными геномами 1E11 (VG) вектора AAV-ВГВ. Перед обработкой у всех животных брали кровь и определяли уровни HBsAg в сыворотке для отдельных животных, чтобы подтвердить установленную экспрессию ВГВ.

Обработка миРНК: группам мышей (n=5) вводили разовую дозу 3 мг/кг конъюгата миРНК ВГВ один раз в день 0 (1 доза на животное) путем подкожной инъекции в область лопатки. Одна группа животных, которым вводили только среду-носитель (физиологический раствор), служила контролем.

Сборы: у всех мышей брали кровь в день 0, до обработки и в определенные моменты времени после введения тестируемого препарата (в дни исследования 0, 7, 14, 21 и 28) для определения максимального снижения уровня HBsAg в сыворотке и продолжительности фармакологической активности.

Анализы: Уровни HBsAg в образцах сыворотки определяли с использованием набора Bio-Rad EIA GS HBsAg 3.0 (Bio-Rad, каталожный номер 32591) в соответствии с инструкциями производителя. Индивидуальную сыворотку животных из каждой группы лечения использовали для определения групповых средних уровней HBsAg в отдельные моменты времени. Данные анализировали и выражали как уровни HBsAg относительно исходного уровня до лечения (% относительно дня 0).

Результаты тестирования миРНК 1, 2, 8 и 9, описанных в таблице 1, представлены на фигуре 4. Сходные профили анти-ВГВ-активности *in vivo* наблюдали у животных, получавших конъюгаты миРНК ВГВ, содержащие одну модификацию UNA в положении 6 антисмысловой цепи, по сравнению с животными, которым вводили соответствующие конъюгаты миРНК без модификации UNA, демонстрируя, что UNA-модифицированные миРНК-конъюгаты сохраняли такую же степень активности, что и не-UNA-модифицированные миРНК в системе всего организма.

#### **Пример 6. Нецелевой эффект конъюгата UNA ВГВ миРНК**

Включение термически дестабилизирующей химической модификации в положения антисмысловой цепи миРНК 2-7 («исходная область») может снижать вероятность спаривания на основе исходной области миРНК и подавления непреднамеренных транскриптов, что в противном случае привело бы к так называемому «неправильным целевым эффектам». Чтобы оценить, способна ли UNA-модификация конъюгатов миРНК снижать степень опосредованных миРНК нецелевых эффектов, проводили анализ секвенирования РНК глобальных изменений транскриптома, присутствующих в печени мышей AAV-ВГВ, получавших конъюгаты миРНК ВГВ с миРНК № 1 (не модифицированный UNA) и 6 (модифицированный UNA).

Группам мышей AAV-ВГВ (n=5), как описано в примере 4, вводили однократную дозу 3 мг/кг конъюгата миРНК ВГВ один раз в день 0 (1 доза на животное) посредством подкожной инъекции в область лопатки. Одна группа животных, которым вводили только среду-носитель (физиологический раствор), служила контролем.

Сборы и секвенирование РНК: Всех мышей умерщвляли через 14 дней после введения конъюгата миРНК, а общую РНК экстрагировали из печени с использованием набора Qiagen RNeasy в соответствии с инструкциями производителя (Qiagen, номер по каталогу 74136). Экстрагированную общую РНК элюировали в общей сложности 120 мкл воды, не содержащей РНКазы. Концентрации определяли с помощью спектрофотометрического анализа Nanodrop. Истощение рибосомной РНК и подготовку библиотеки проводили в соответствии с инструкциями производителя с использованием набора для удаления рРНК Illumina Ribo-Zero (Illumina, номер по каталогу RZH1046) и набора для подготовки библиотеки РНК NEBNext Ultra II (NEB, номер по каталогу E7770S). Образцы запускали на платформе Illumina HiSeq, и дифференциально экспрессируемые гены идентифицировали путем сравнения с контрольным раствором.

Диаграммы «Volcano plots» (фигура 5) получали для сравнения количества дифференциально экспрессируемых генов, превышающих примененный

скорректированный порог р-значения. В печени мышей, обработанных UNA-содержащим конъюгатом миРНК, наблюдали меньше дифференциально экспрессируемых генов по сравнению с исходной последовательностью миРНК, не модифицированной UNA. Животные, которым вводили не-UNA-модифицированную миРНК, ранее идентифицированную как вызывающую нецелевые эффекты (положительный контроль), как и ожидалось, демонстрировали большую степень непреднамеренных транскрипционных изменений генов. Эти результаты демонстрировали, что единственная модификация UNA, расположенная в положении 6 антисмысловой цепи, способна снижать степень нецелевой активности миРНК.

**Пример 7. Оценка *in vivo* токсичности для печени миРНК ВГВ, модифицированной UNA, в мышинной модели с химерной гуманизированной печенью**

Модифицированную UNA миРНК ВГВ, описанную в таблице 1, конъюгированную с лигандами GalNAc, миРНК 1 и 6, тестировали на способность индуцировать гепатотоксичность в мышинной модели с химерной гуманизированной печенью. Все процедуры, связанные с животными, проводили в соответствии с положениями о защите животных компании Shin Nippon Biomedical Laboratories, Ltd., аккредитованной AAALAC International.

кДНК-uPA<sup>дикого типа</sup>/<sup>+</sup>мышам SCID трансплантировали человеческие гепатоциты, как описано (Tateno, C., and Kojima, Y., Laboratory Animal Research, 2020; 36:2). 18-недельных животных с оценочным >70% приживлением человеческих гепатоцитов, как определено по уровням человеческого альбумина в сыворотке, рандомизировали в группы лечения миРНК.

Обработка миРНК: группам мышей (n=5-6) вводили 5 полных доз либо 36, либо 100 мг/кг конъюгата миРНК положительного контроля, о котором ранее сообщалось, что он вызывает повышение уровня ALT в этой модели (Gane, E. et al., SAT-424, International Liver Congress, 2020), или 5 общих доз по 12, 36 или 100 мг/кг конъюгатов миРНК 1 или 6. Дозы миРНК вводили в дни исследования 0, 21, 28, 35 и 42 путем подкожной инъекции в спинную область. Одна группа животных, которым вводили только среду-носитель (физиологический раствор), служила контролем.

Сборы: у всех мышей брали кровь в день 0, до обработки и в определенные моменты времени после введения тестируемого препарата (в дни исследования -4, 6, 13, 20, 27, 34, 41 и 49) для определения уровней общего аланинтрансаминаза (ALT) и аланинтрансаминаза человека (hALT1). Печень животных собирали на 49 день для подтверждения уровней присутствующих конъюгатов миРНК.

Анализ: уровни hALT1 в образцах сыворотки определяли с помощью иммуноферментного анализа. Уровни общего ALT в образцах сыворотки определяли с помощью автоматического анализатора JCA-VM6070 (JEOL Ltd.). Индивидуальную сыворотку животных из каждой лечебной группы, выраженную как кратное изменение по сравнению с уровнями до введения дозы для этого отдельного животного, использовали



для определения групповых средних уровней hALT или общих уровней ALT в отдельные моменты времени. Уровни конъюгата миРНК, присутствующие в печени, количественно определяли с помощью ЖХ-МС/МС.

**Таблица 3. Общие уровни ALT у гуманизированных мышей с химерной печенью, которым вводили конъюгаты миРНК**

Средние данные по общей группе ALT, выраженные как кратность по отношению к уровням на 4-й день

Конъюгат миРНК	Доза	День -4	День 6	День 13	День 20	День 27	День 34	День 41	День 49
Конъюгат миРНК положительного контроля	36 мг/кг	1,0	1,2	1,9	1,9	2,1	2,1	2,7	2,5
	100 мг/кг	1,0	1,7	2,5	2,5	2,6	2,8	2,9	2,8
Конъюгат миРНК 1	12 мг/кг	1,0	1,0	1,5	1,7	2,0	2,1	2,1	2,2
	36 мг/кг	1,0	1,5	1,8	2,0	2,5	2,6	3,0	3,1
	100 мг/кг	1,0	1,5	2,3	2,5	2,6	2,5	2,6	2,9
Конъюгат миРНК 6	12 мг/кг	1,0	1,2	1,2	1,5	1,6	1,8	1,8	2,2
	36 мг/кг	1,0	1,2	1,6	1,6	1,9	1,9	2,5	2,1
	100 мг/кг	1,0	1,3	1,7	1,4	1,8	2,0	2,4	2,2

**Таблица 4. Уровни hALT у гуманизированных мышей с химерной печенью, которым вводили конъюгаты миРНК**

Средние данные по группе hALT, выраженные как кратность по отношению к уровням на 4-й день

Конъюгат миРНК	Доза	День -4	День 6	День 13	День 20	День 27	День 34	День 41	День 49
Конъюгат миРНК положительног о контроля	36 мг/кг	1,0	1,3	1,9	2,1	2,2	2,4	2,7	3,4
	100 мг/кг	1,0	1,7	2,7	3,3	3,6	3,7	3,2	4,5
Конъюгат миРНК 1	12 мг/кг	1,0	0,9	1,6	2,1	2,0	2,6	2,3	3,2
	36 мг/кг	1,0	1,2	1,7	2,3	2,7	2,8	2,9	4,0
	100 мг/кг	1,0	1,2	2,2	2,9	3,2	3,2	3,1	4,6
Конъюгат миРНК 6	12 мг/кг	1,0	1,0	1,3	1,7	2,3	2,1	2,1	2,7
	36 мг/кг	1,0	1,0	1,8	2,0	2,0	2,4	2,3	2,6
	100 мг/кг	1,0	0,9	1,5	1,9	2,4	2,2	2,3	2,4

**Таблица 5. Уровни конъюгатов миРНК в печени**

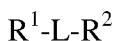
## Общие средние уровни антисмысловых цепей групповые средние данные

Конъюгат миРНК	Доза	День 49
Конъюгат миРНК 1	12 мг/кг	688
	36 мг/кг	1140
	100 мг/кг	1574
Конъюгат миРНК 6	12 мг/кг	664
	36 мг/кг	1312
	100 мг/кг	2162

Результаты тестирования миРНК 1 и 6, конъюгированных с лигандами GalNAc (конъюгат миРНК 1 и конъюгат миРНК 6, соответственно), представлены в таблицах 3, 4 и 5. Конъюгат миРНК 6, содержащий одну модификацию UNA в положении 6 антисмысловой цепи, индуцировал более низкие уровни hALT или общий ALT по сравнению с животными, которым вводили конъюгат миРНК без модификации UNA (миРНК 1 и положительный контроль миРНК). Сходные уровни конъюгатов миРНК 1 и 6 измеряли в печени обработанных животных, что свидетельствует о том, что наблюдаемые различия в уровнях hALT или общего ALT не были связаны с различиями в количествах миРНК, присутствующих в печени. Эти результаты демонстрировали, что UNA-модифицированные конъюгаты миРНК (например, конъюгат миРНК 6) способны смягчать связанную с миРНК токсичность для печени в системе всего организма.

### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Конъюгат формулы (I):



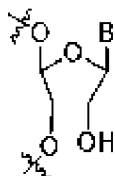
(I)

или его соль, где:

$R^1$  представляет собой нацеливающий лиганд, содержащий одну или несколько сахаридных групп;

L представляет собой необязательный линкер; и

$R^2$  представляет собой молекулу миРНК, которая содержит по меньшей мере одну разблокированную нуклеиновую кислоту (UNA) следующей формулы:



где В представляет собой азотистое основание.

2. Конъюгат или соль по п. 1, где  $R^2$  представляет собой молекулу миРНК, которая содержит по меньшей мере две UNA.

3. Конъюгат или соль по п. 1, где  $R^2$  представляет собой молекулу миРНК, содержащую одну UNA.

4. Конъюгат или соль по любому из пп. 1-3, где  $R^2$  представляет собой молекулу миРНК, которая содержит UNA в положениях 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 или 9 антисмысловой цепи.

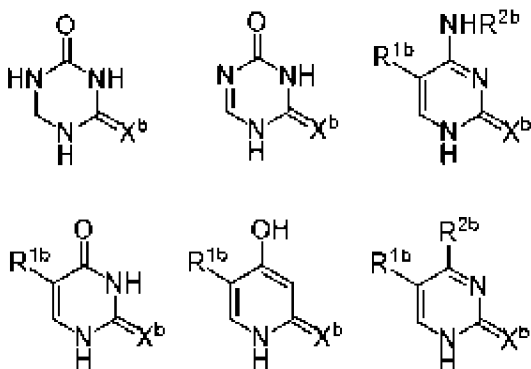
5. Конъюгат или соль по любому из пп. 1-3, где  $R^2$  представляет собой молекулу миРНК, которая содержит UNA в положении 6 антисмысловой цепи.

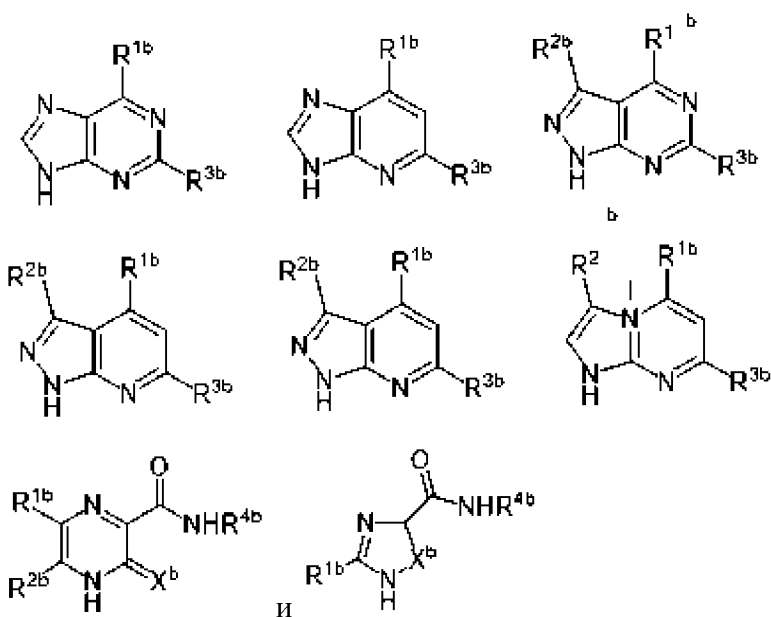
6. Конъюгат или соль по любому из пп. 1-5, где В представляет собой неприродное азотистое основание.

7. Конъюгат или соль по любому из пп. 1-5, где В представляет собой природное азотистое основание.

8. Конъюгат или соль по любому из пп. 1-5, где В представляет собой азотистое основание, которое содержит пурин или пиримидин.

9. Конъюгат или соль по любому из пп. 1-5, где В представляет собой азотистое основание, выбранное из:





где:

$R^{1b}$  выбран из группы, состоящей из H, Me, F, Cl, Br, I, OH,  $NH_2$ , SH, OMe,  $NO_2$ ,  $NHOH$ ,  $NHOMe$ ,  $NHNH_2$ ,  $C=ONH_2$ ,  $C_1-C_8$  алкила и 5- или 6-членного гетероарила;

$R^{2b}$  выбран из группы, состоящей из H, OH, OMe,  $NH_2$ ,  $NHMe$ ,  $C=ONH_2$ ,  $C_1-C_8$  алкила и 5- или 6-членного гетероарила;

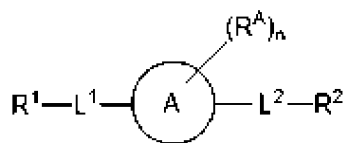
$R^{3b}$  выбран из группы, состоящей из H, F, Cl, Br, I, OH, S,  $NH_2$ , SH, OMe,  $NO_2$ ,  $NHOH$ ,  $NHOMe$ ,  $NHNH_2$ ,  $C=ONH_2$ ,  $C_1-C_8$  алкила и 5- или 6-членного гетероарила;

$R^{4b}$  выбран из группы, состоящей из H,  $NH_2$  и  $C_1-C_8$  алкила; и

$X^b$  представляет собой  $NR^{2b}$ , O или S.

10. Конъюгат или соль по любому из пп. 1-5, где В выбран из аденина (A), цитозина (C), гуанина (G) и урацила (U).

11. Конъюгат или соль по любому из пп. 1-10, представляющий собой соединение формулы (II):



(II)

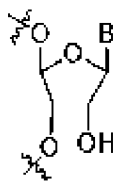
где:

$R^1$  представляет собой нацеливающий лиганд, содержащий одну или несколько сахаридных групп;

$L^1$  отсутствует или представляет собой связывающую группу;

$L^2$  отсутствует или представляет собой связывающую группу;

$R^2$  представляет собой молекулу миРНК, которая содержит по меньшей мере одну UNA следующей формулы:



В представляет собой азотистое основание, кольцо А отсутствует, представляет собой 3-20-членный циклоалкил, 5-20-членный арил, 5-20-членный гетероарил или 3-20-членный гетероциклоалкил;

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

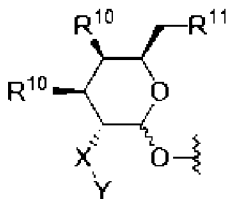
каждый  $R^A$  независимо выбран из группы, состоящей из водорода, гидроксид, CN, F, Cl, Br, I,  $-C_{1-2}$  алкил-OR<sup>B</sup>,  $C_{1-10}$  алкила,  $C_{2-10}$  алкенила и  $C_{2-10}$  алкинила; где  $C_{1-10}$  алкил,  $C_{2-10}$  алкенил и  $C_{2-10}$  алкинил необязательно замещены одной или несколькими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

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

12. Конъюгат или соль по п. 11, где  $R^B$  представляет собой водород.

13. Конъюгат или соль по п. 11, где  $R^1$  представляет собой  $-C(H)_{(3-p)}(L^3\text{-сахарид})_p$ , где каждый  $L^3$  независимо представляет собой связывающую группу;  $p$  равен 1, 2 или 3; и сахарид представляет собой моносахарид или дисахарид.

14. Конъюгат или соль по п. 13, где каждый сахарид представляет собой:



где:

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

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

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

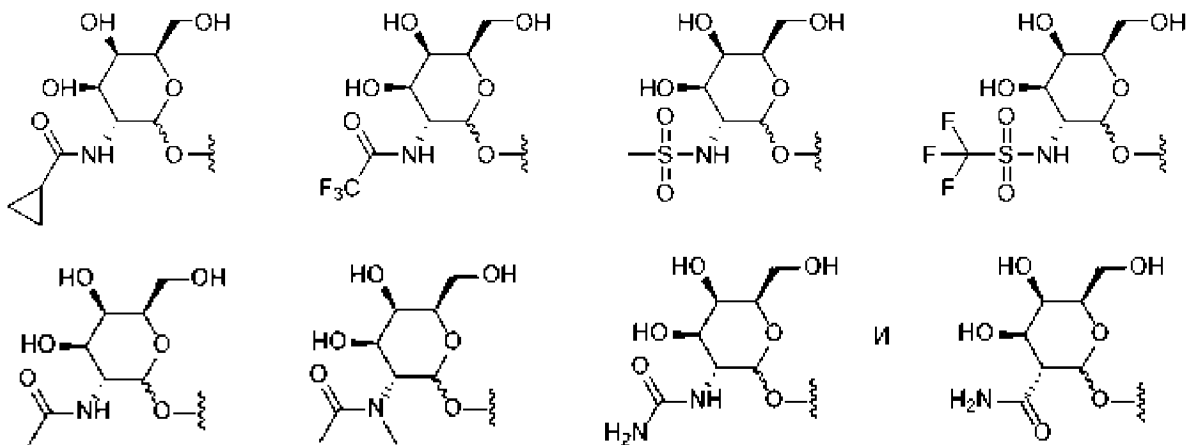
$R^{10}$  представляет собой  $-OH$ ,  $-NR^8R^9$  или  $-F$ ; и

$R^{11}$  представляет собой  $-OH$ ,  $-NR^8R^9$ ,  $-F$  или 5-членный гетероцикл, который

необязательно замещен одной или несколькими группами, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, гидроксила, карбоксила, аминогруппы, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкила, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)галогеналкила, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкокси и (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)галогеналкокси;

или его соль.

15. Конъюгат или соль по п. 13 или п. 14, где каждый сахарид выбран из группы, состоящей из:



16. Конъюгат или соль по любому из пп. 13-15, где каждый сахарид представляет собой:



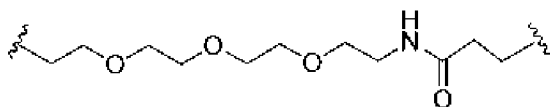
N-ацетилгалактозамин (GalNAc) GalPro.

17. Конъюгат или соль по любому из пп. 13-16, где каждый L<sup>3</sup> независимо представляет собой двухвалентную, разветвленную или неразветвленную, насыщенную или ненасыщенную углеводородную цепь, содержащую от 0 до 50 атомов углерода, где один или несколько (например, 1, 2, 3 или 4) атомов углерода в углеводородной цепи необязательно заменены на -O-, -NR<sup>X</sup>-, -NR<sup>X</sup>-C(=O)-, -C(=O)-NR<sup>X</sup>- или -S-, и где R<sup>X</sup> представляет собой водород или (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, и где углеводородная цепь необязательно замещена одним или несколькими (например, 1, 2, 3 или 4) заместителями, выбранными из (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)циклоалкила, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алканоила, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алканоилокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкоксикарбонила, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкилтио, азида, циано, нитро, галогена, гидрокси, оксо (=O), карбокси, арила, арилокси, гетероарила и гетероарилокси.

18. Конъюгат или соль по любому из пп. 13-16, где каждый L<sup>3</sup> независимо представляет собой двухвалентную, разветвленную или неразветвленную, насыщенную или ненасыщенную углеводородную цепь, содержащую от 1 до 20 атомов углерода, где один или несколько (например, 1, 2, 3 или 4) атомов углерода в углеводородной цепи необязательно заменены на -O-, -NR<sup>X</sup>-, -NR<sup>X</sup>-C(=O)-, -C(=O)-NR<sup>X</sup>- или -S-, и где R<sup>X</sup> представляет собой водород или (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, и где углеводородная цепь необязательно замещена одним или несколькими (например, 1, 2, 3 или 4) заместителями, выбранными

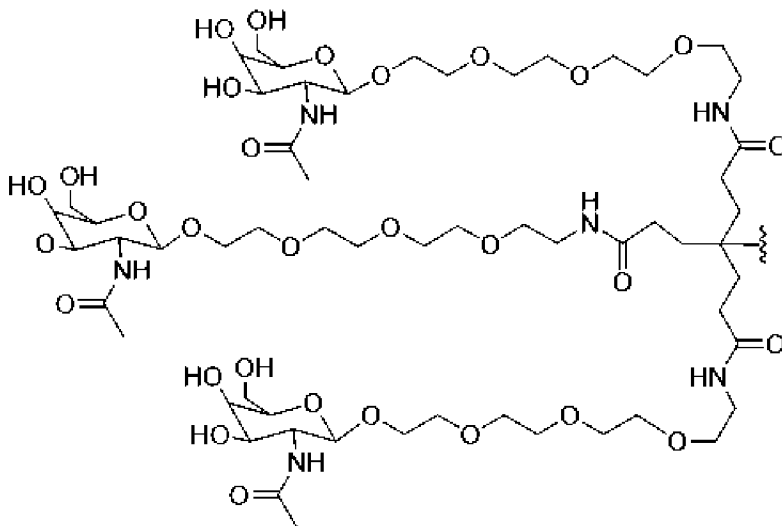
из (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)циклоалкила, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алканоила, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алканоилокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкоксикарбонила, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкилтио, азида, циано, нитро, галогена, гидрокси, оксо (=O), карбокси, арила, арилокси, гетероарила и гетероарилокси.

19. Конъюгат или соль по любому из пп. 13-18, где L<sup>3</sup> представляет собой:



или его соль.

20. Конъюгат или соль по любому из пп. 1-19, где R<sup>1</sup> представляет собой:



или его соль.

21. Конъюгат или соль по любому из пп. 11-19, где L<sup>1</sup> и L<sup>2</sup> независимо представляют собой двухвалентную, разветвленную или неразветвленную, насыщенную или ненасыщенную углеводородную цепь, содержащую от 1 до 50 атомов углерода, где один или несколько (например, 1, 2, 3 или 4) атомов углерода в углеводородной цепи необязательно заменены на -O-, -NR<sup>X</sup>-, -NR<sup>X</sup>-C(=O)-, -C(=O)-NR<sup>X</sup>- или -S-, и где R<sup>X</sup> представляет собой водород или (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, и где углеводородная цепь необязательно замещена одним или несколькими (например, 1, 2, 3 или 4) заместителями, выбранными из (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)циклоалкила, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алканоила, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алканоилокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкоксикарбонила, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкилтио, азида, циано, нитро, галогена, гидрокси, оксо (=O), карбокси, арила, арилокси, гетероарила и гетероарилокси.

22. Конъюгат или соль по любому из пп. 11-19, где L<sup>1</sup> и L<sup>2</sup> независимо представляют собой двухвалентную, разветвленную или неразветвленную, насыщенную или ненасыщенную углеводородную цепь, содержащую от 1 до 20 атомов углерода, где один или несколько (например, 1, 2, 3 или 4) атомов углерода в углеводородной цепи необязательно заменены на -O-, -NR<sup>X</sup>-, -NR<sup>X</sup>-C(=O)-, -C(=O)-NR<sup>X</sup>- или -S-, и где R<sup>X</sup> представляет собой водород или (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, и где углеводородная цепь необязательно замещена одним или несколькими (например, 1, 2, 3 или 4) заместителями, выбранными из (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)циклоалкила, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алканоила, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алканоилокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкоксикарбонила, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкилтио, азида, циано, нитро, галогена, гидрокси, оксо

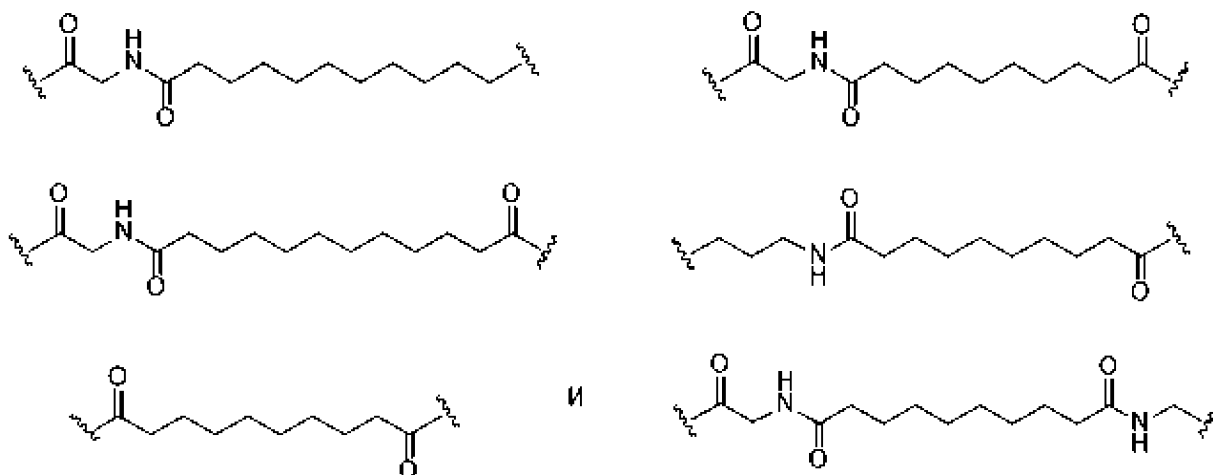
(=O), карбокси, арила, арилокси, гетероарила и гетероарилокси.

23. Конъюгат или соль по любому из пп. 11-19, где  $L^1$  и  $L^2$  независимо представляют собой двухвалентную, разветвленную или неразветвленную, насыщенную или ненасыщенную углеводородную цепь, содержащую от 1 до 14 атомов углерода, где один или несколько (например, 1, 2, 3 или 4) атомов углерода в углеводородной цепи необязательно заменены на -O-,  $-NR^X$ -,  $-NR^X-C(=O)-$ ,  $-C(=O)-NR^X$ - или -S-, и где  $R^X$  представляет собой водород или  $(C_1-C_6)$ алкил, и где углеводородная цепь необязательно замещена одним или несколькими (например, 1, 2, 3 или 4) заместителями, выбранными из  $(C_1-C_6)$ алкокси,  $(C_3-C_6)$ циклоалкила,  $(C_1-C_6)$ алканоила,  $(C_1-C_6)$ алканоилокси,  $(C_1-C_6)$ алкоксикарбонила,  $(C_1-C_6)$ алкилтио, азида, циано, нитро, галогена, гидрокси, оксо (=O), карбокси, арила, арилокси, гетероарила и гетероарилокси.

24. Конъюгат или соль по любому из пп. 11-23, где  $L^1$  соединен с  $R^1$  через -NH-, -O-, -S-,  $-(C=O)-$ ,  $-(C=O)-NH-$ ,  $-NH-(C=O)-$ ,  $-(C=O)-O-$ ,  $-NH-(C=O)-NH-$  или  $-NH-(SO_2)-$ .

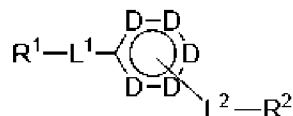
25. Конъюгат или соль по любому из пп. 11-24, где  $L^2$  соединен с  $R^2$  через -O-.

26. Конъюгат или соль по любому из пп. 11-23, где  $L^1$  выбран из группы, состоящей из:



27. Конъюгат или соль по любому из пп. 11-24, где  $L^2$  представляет собой  $-CH_2-O-$  или  $-CH_2-CH_2-O-$ .

28. Конъюгат или соль по любому из пп. 11-27, представляющий собой соединение формулы (IIa):



(IIa)

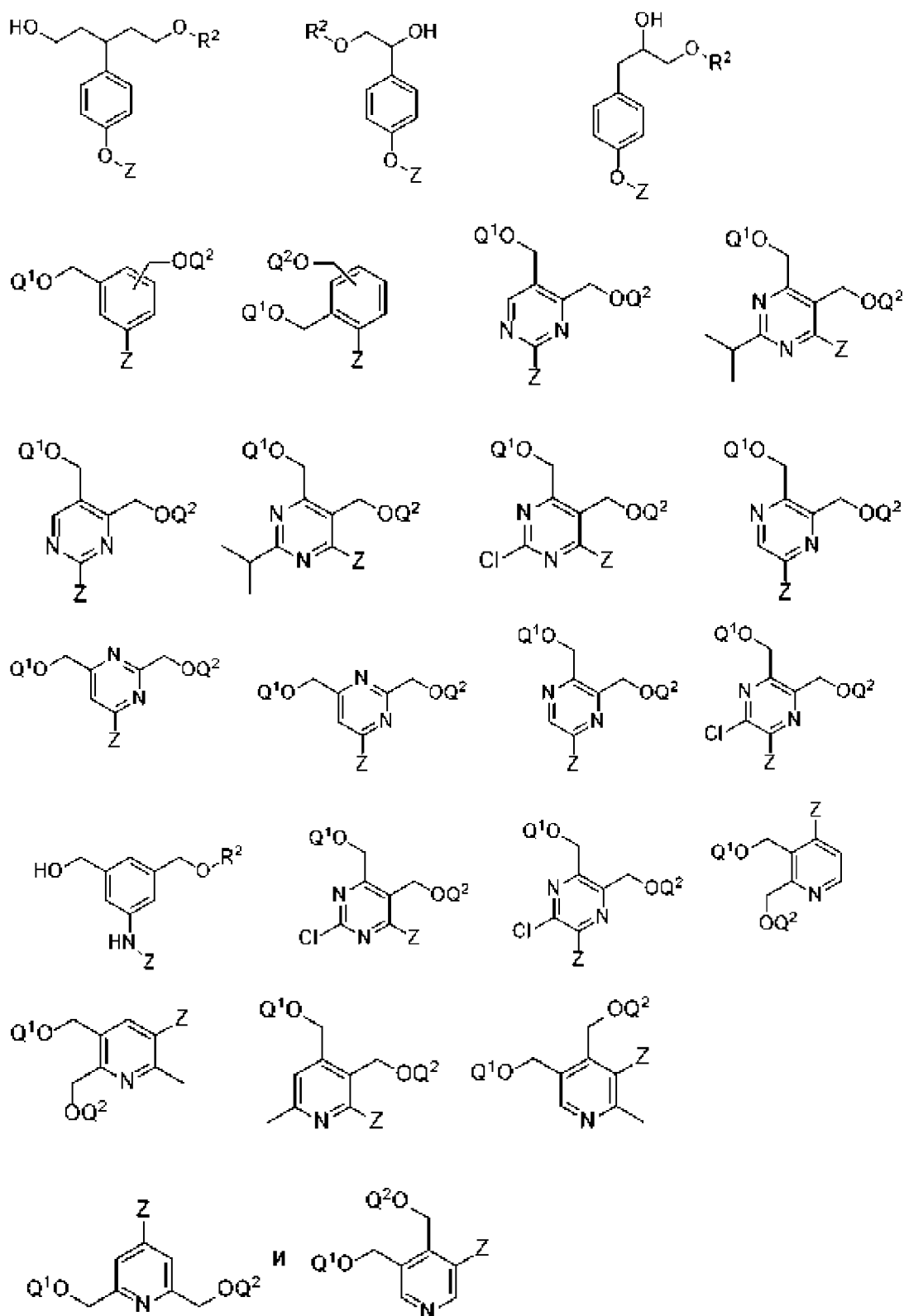
где:

каждый D независимо выбран из группы, состоящей из  $\begin{array}{c} R^A \\ | \\ -C= \end{array}$  и  $-N=$ ;

или его соль.

29. Конъюгат или соль по п. 28, выбранный из группы, состоящей из:



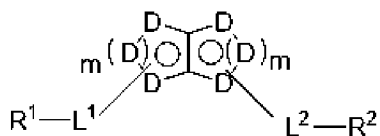


где:

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

Z представляет собой  $-L^1-R^1$ .

30. Конъюгат или соль по любому из пп. 11-27, представляющий собой соединение формулы (IIb):



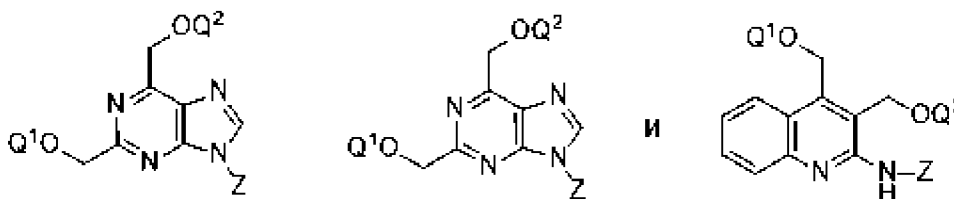
(IIb)

где:

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

каждый m независимо равен 1 или 2.

31. Конъюгат или соль по любому из пп. 11-27, выбранный из группы, состоящей из:



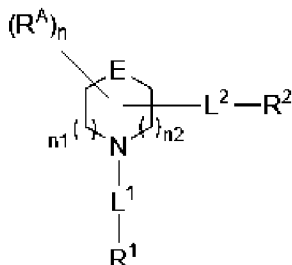
где:

$\text{Q}^1$  представляет собой водород и  $\text{Q}^2$  представляет собой  $\text{R}^2$ ; или  $\text{Q}^1$  представляет собой  $\text{R}^2$  и  $\text{Q}^2$  представляет собой водород; и

Z представляет собой  $\text{—L}^1\text{—R}^1$ ;

и их солей.

32. Конъюгат или соль по любому из пп. 11-27, представляющий собой соединение формулы (Ic):



(Ic)

где:

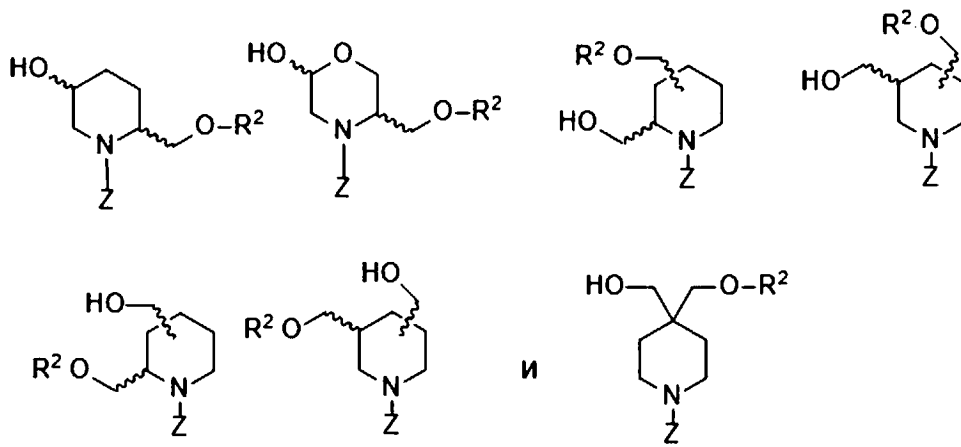
E представляет собой  $\text{—O—}$  или  $\text{—CH}_2\text{—}$ ;

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

каждый из n1 и n2 независимо выбран из группы, состоящей из 0, 1, 2 и 3;

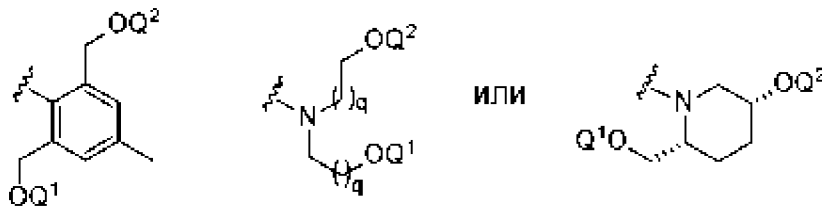
или его соль.

33. Конъюгат или соль по п. 32, выбранный из группы, состоящей из:



где: Z представляет собой  $-L^1-R^1$ ; и их солей.

34. Конъюгат или соль по любому из пп. 11-19, где фрагмент  $-A-L^2-R^2$  представляет собой:

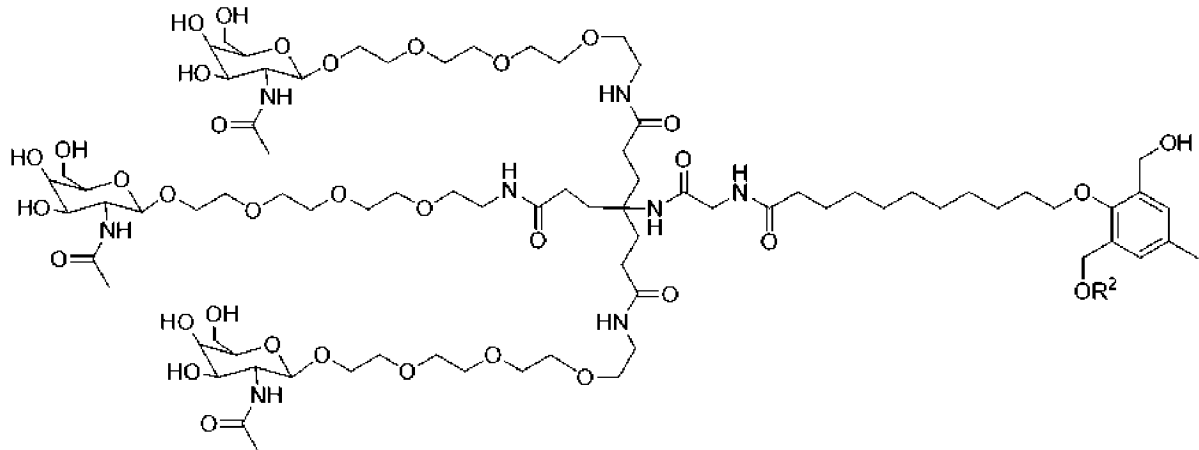


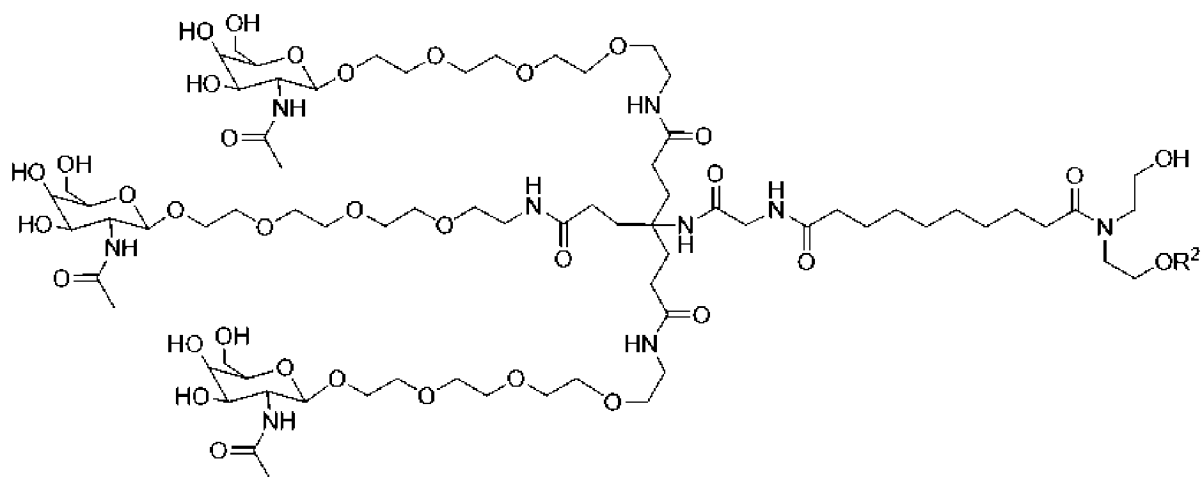
где:

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

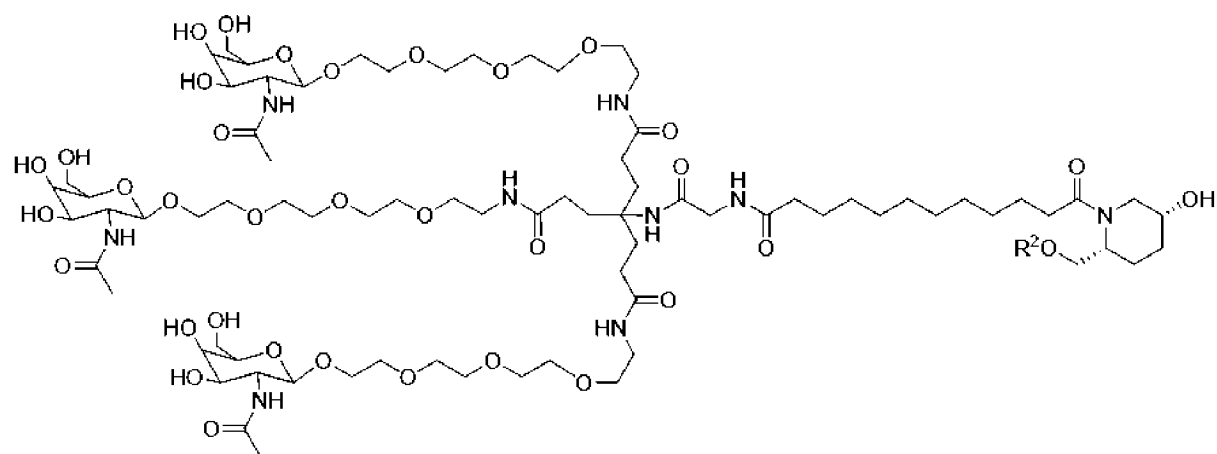
каждый q независимо равен 0, 1, 2, 3, 4 или 5.

35. Конъюгат или соль по п. 1, выбранный из группы, состоящей из:



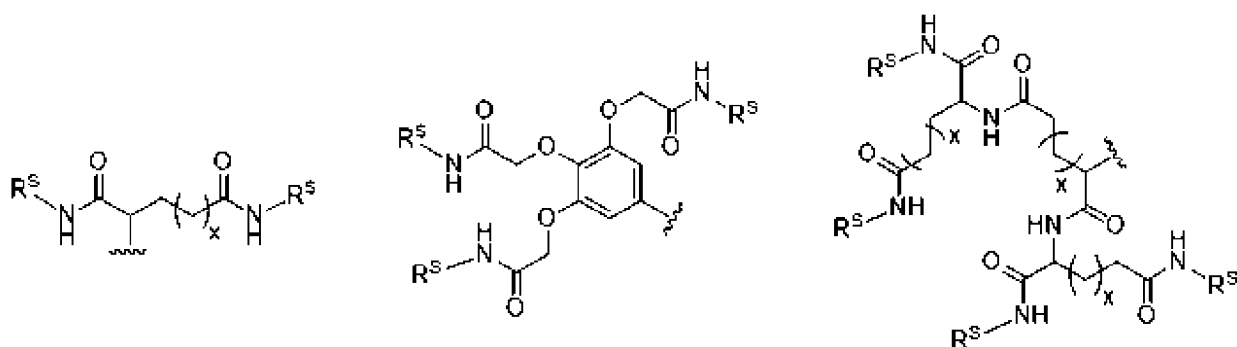


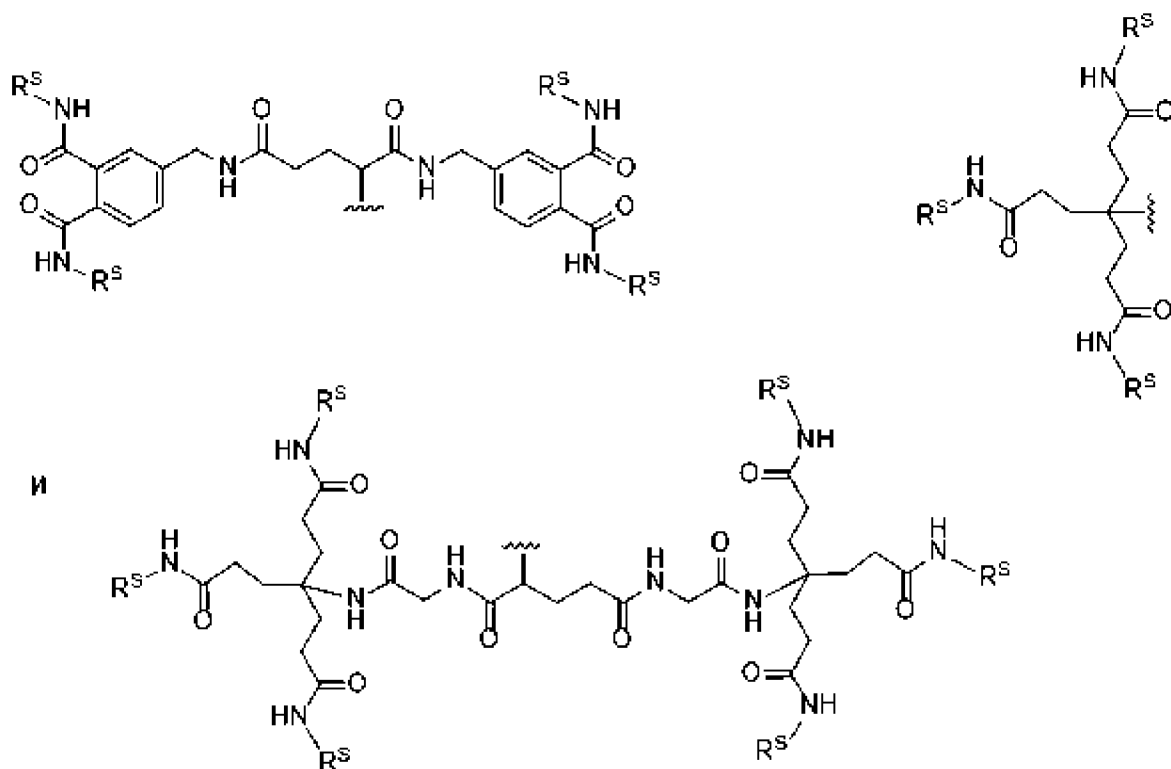
И



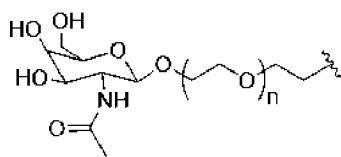
и их солей.

36. Конъюгат или соль по любому из пп. 1-19, где R<sup>1</sup> выбран из группы, состоящей из:





где:

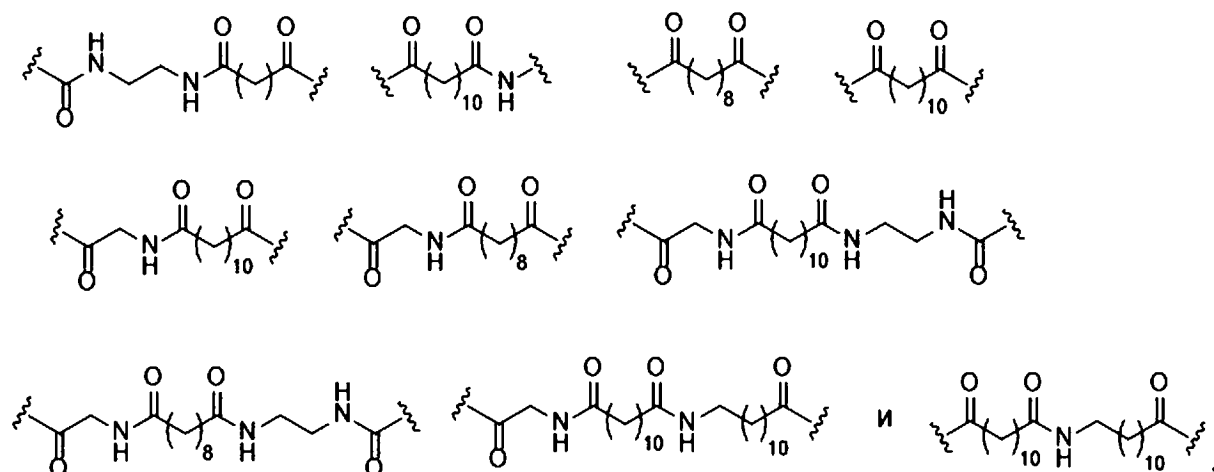


$R^S$  представляет собой

$n$  равен 2, 3 или 4; и

$x$  представляет собой 1 или 2.

37. Конъюгат или соль по любому из пп. 1-19, где  $L^1$  выбран из группы, состоящей из:



38. Конъюгат или соль по любому из пп. 1-19, где  $A$  отсутствует, представляет собой фенил, пирролидинил или циклопентил.

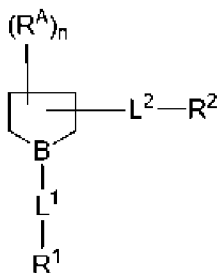
39. Конъюгат или соль по любому из пп. 1-19, где  $L^2$  представляет собой  $C_{1-4}$  алкилен-О-, который необязательно замещен гидроксигруппой.

40. Конъюгат или соль по любому из пп. 1-19, где  $L^2$  представляет собой  $-CH_2O-$ ,  $-CH_2CH_2O-$  или  $-CH(OH)CH_2O-$ .

41. Конъюгат или соль по любому из пп. 11-19, где каждый  $R^A$  независимо представляет собой гидроксильный или  $C_{1-8}$  алкил, который необязательно замещен гидроксильным.

42. Конъюгат или соль по любому из пп. 11-19, где каждый  $R^A$  независимо выбран из группы, состоящей из гидроксильного, метила и  $-CH_2OH$ .

43. Конъюгат или соль по любому из пп. 11-19, представляющий собой соединение формулы (IIg):



(IIg)

где:

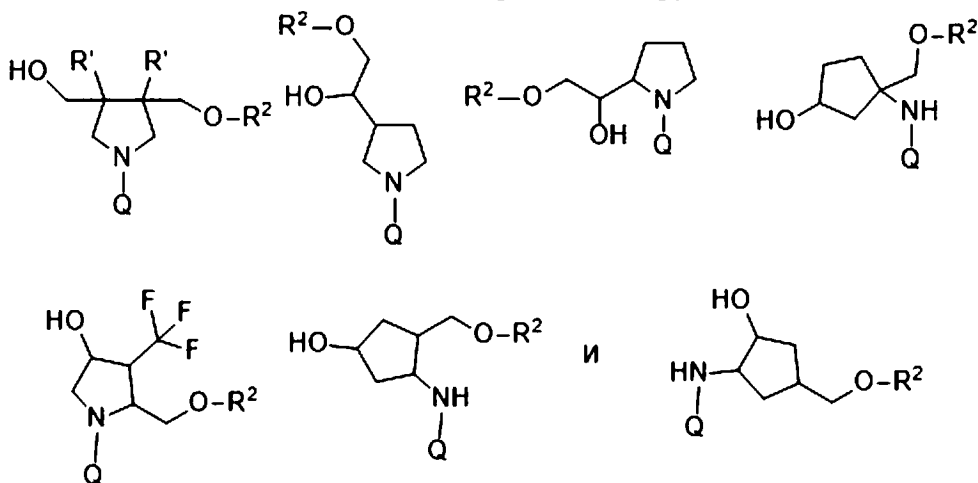
$B$  представляет собой  $-N-$  или  $-CH-$ ;

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

$n$  равен 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 или 7;

или его соль.

44. Конъюгат или соль по п. 43, выбранный из группы, состоящей из:

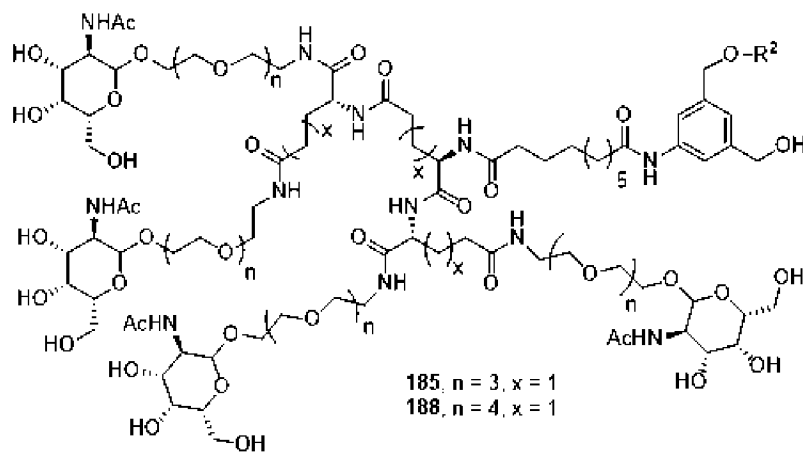
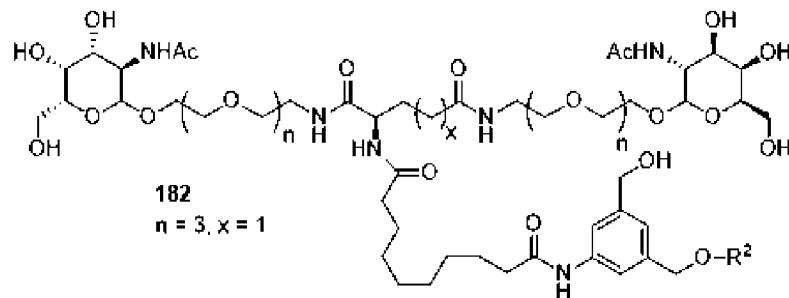
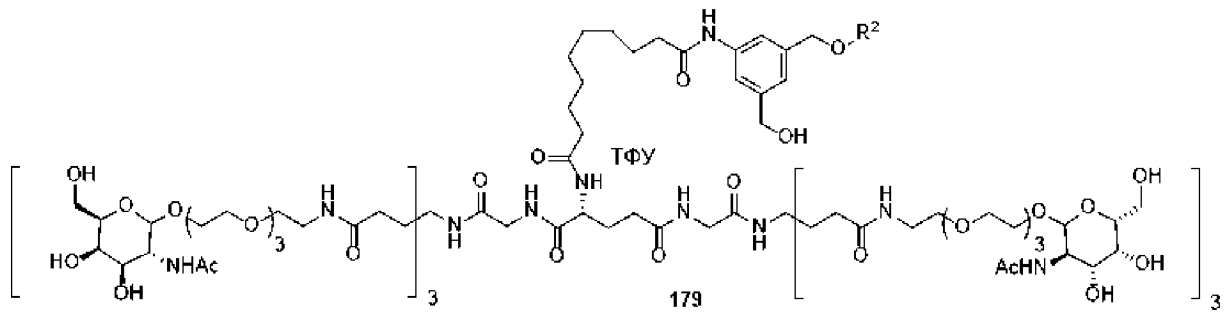
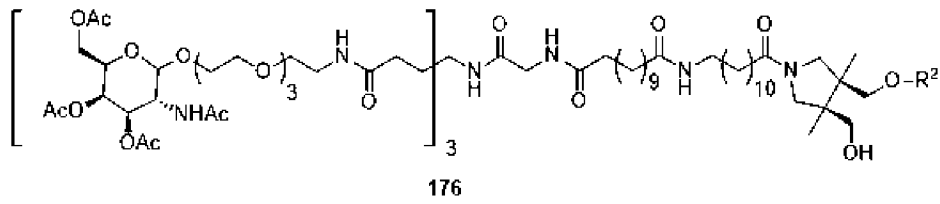
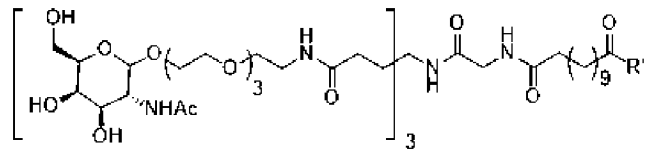
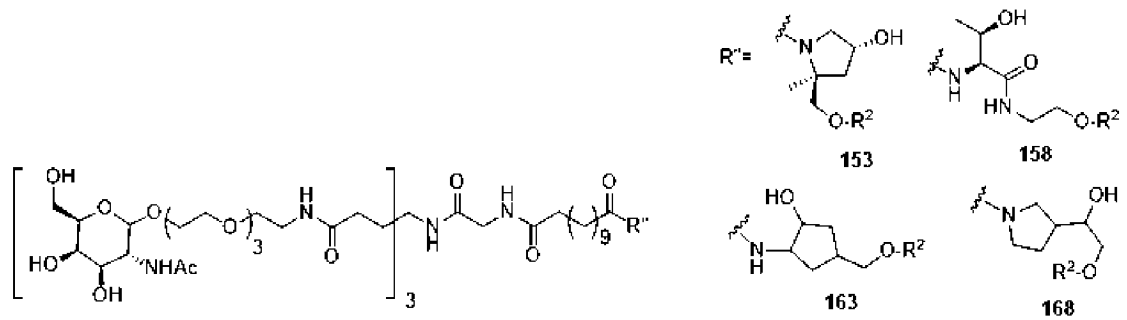


где  $Q$  представляет собой  $-L^1-R^1$ ; и

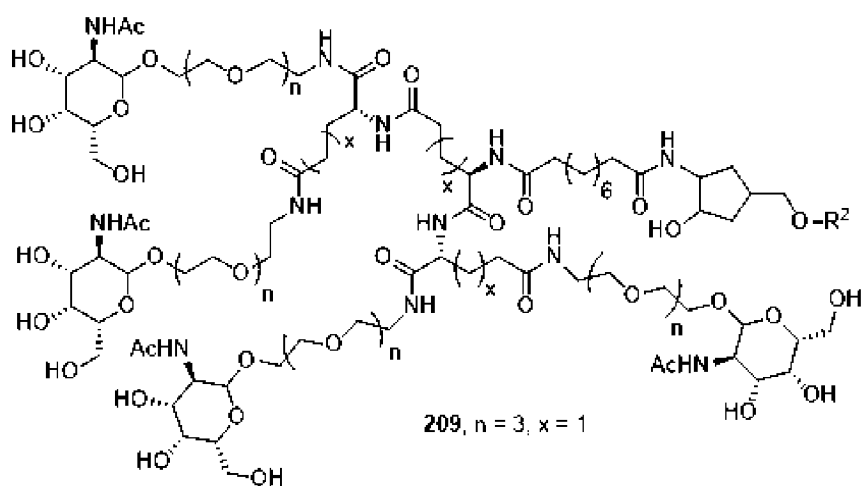
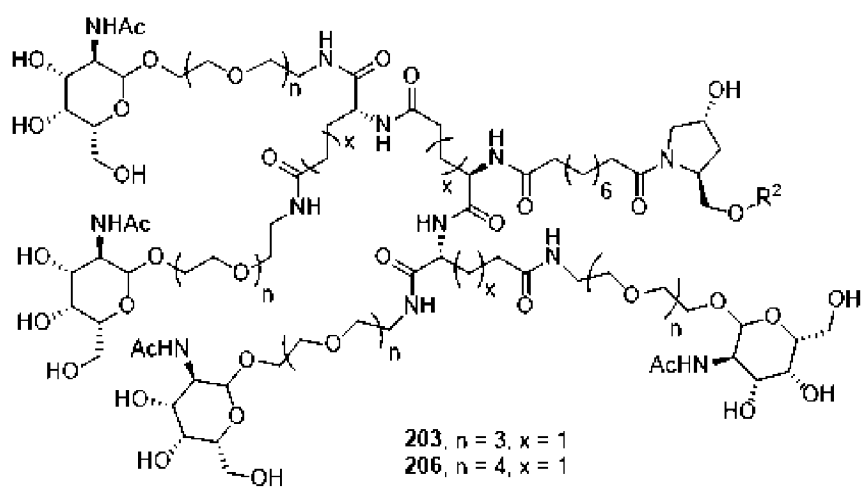
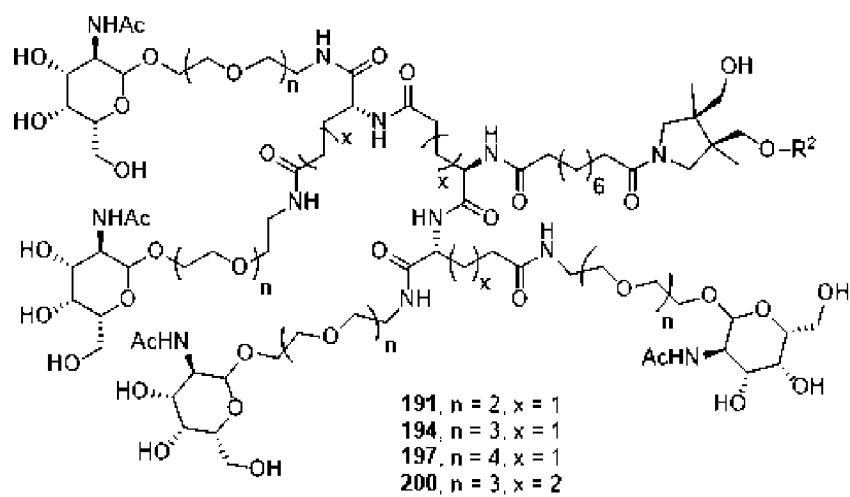
$R^2$  представляет собой  $C_{1-9}$  алкил,  $C_{2-9}$  алкенил или  $C_{2-9}$  алкинил; где  $C_{1-9}$  алкил,  $C_{2-9}$  алкенил или  $C_{2-9}$  алкинил необязательно замещен галогеном или гидроксильным.

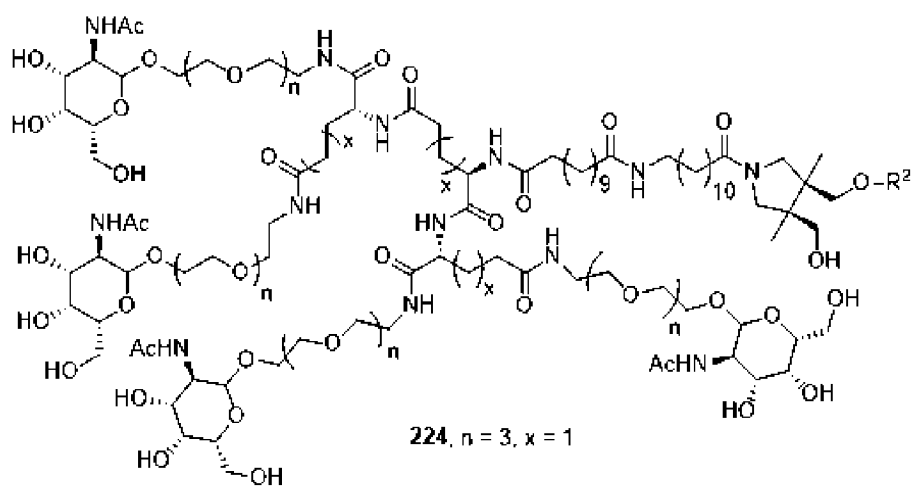
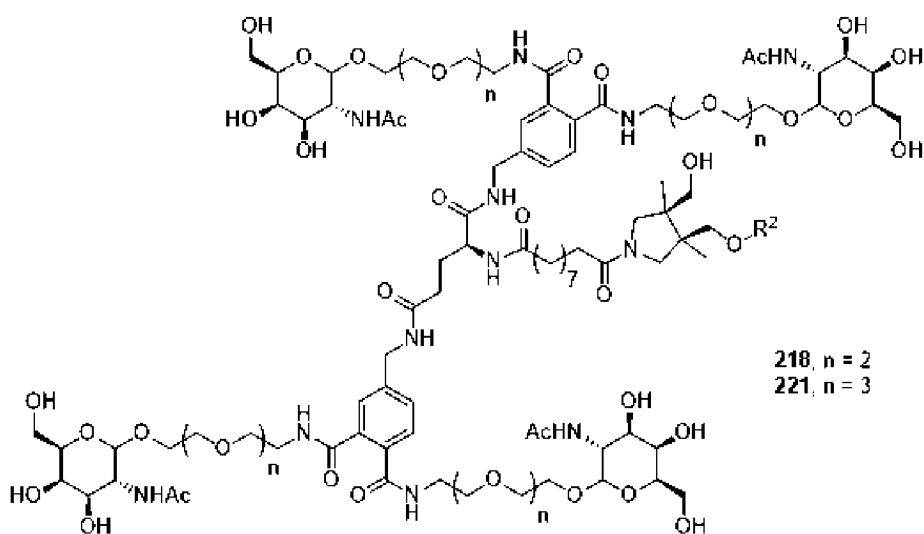
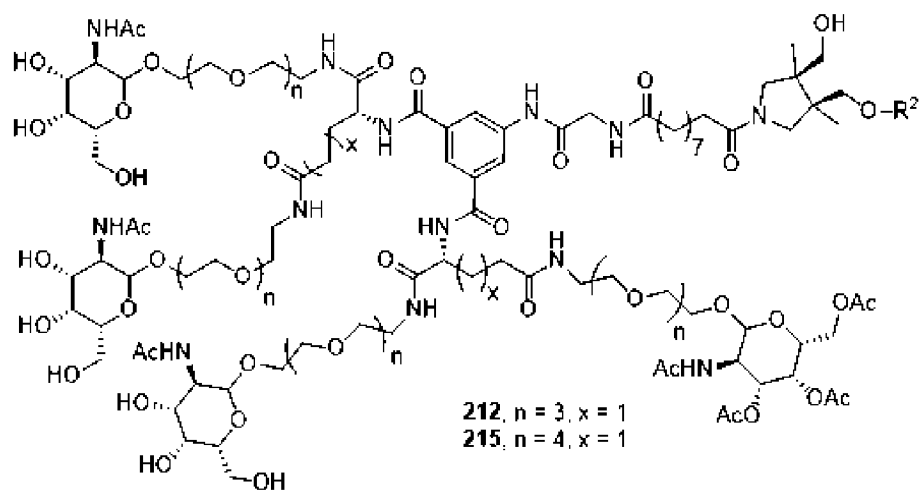
45. Конъюгат или соль по любому из пп. 11-19, выбранный из группы, состоящей из:

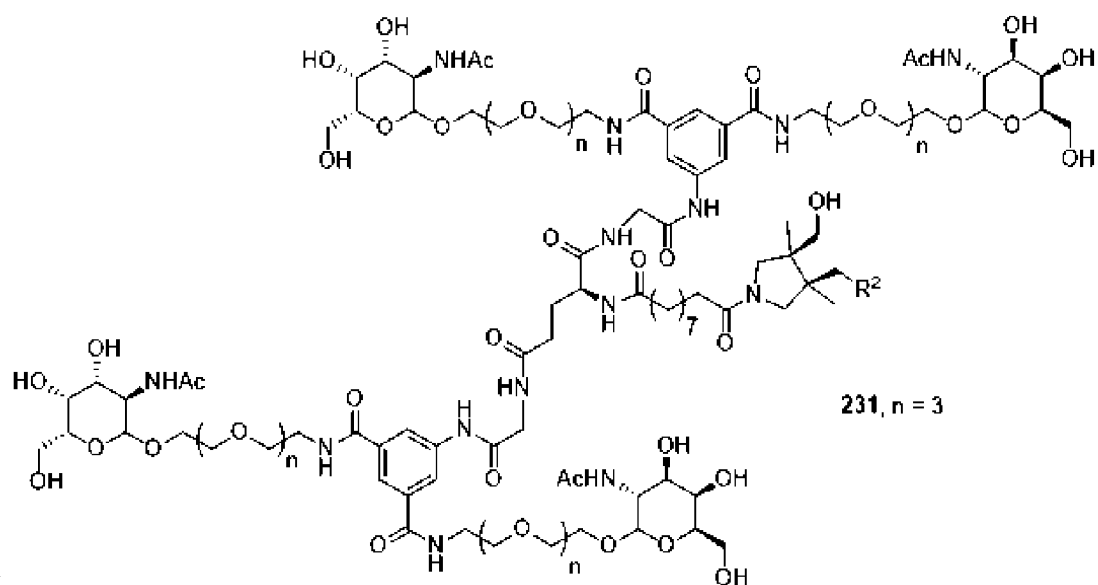






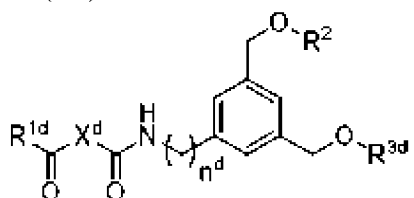




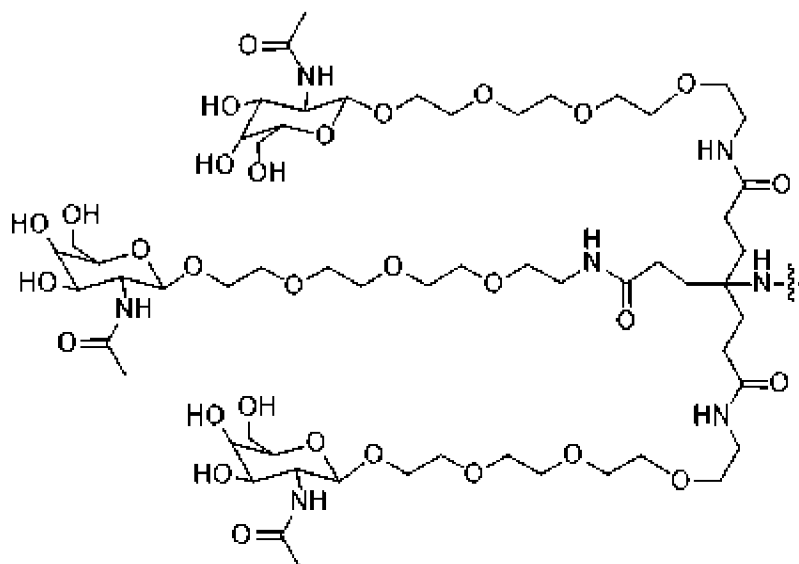


и

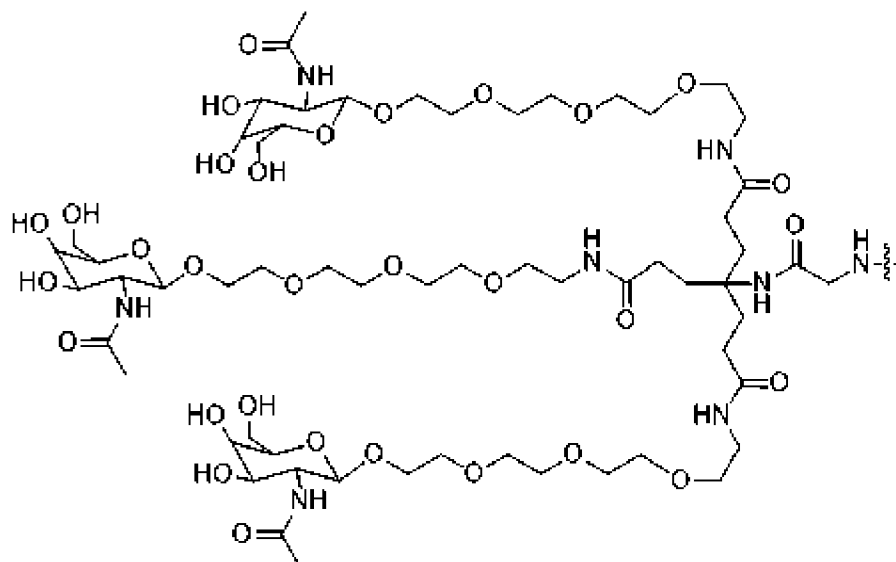
47. Конъюгат или соль по любому из пп. 1-19, представляющий собой соединение формулы (II<sub>d</sub>):

(II<sub>d</sub>)

где:

R<sup>1d</sup> выбран из:

и

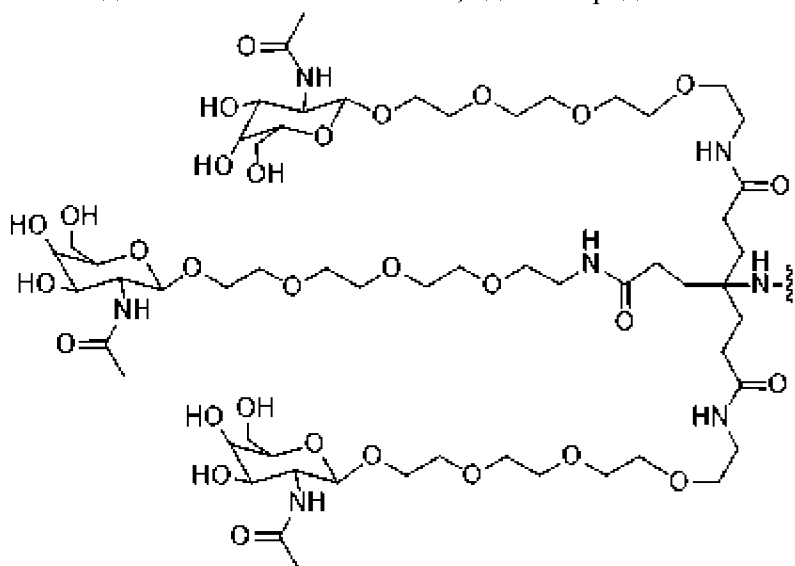


$X^d$  представляет собой  $C_{2-10}$  алкилен;

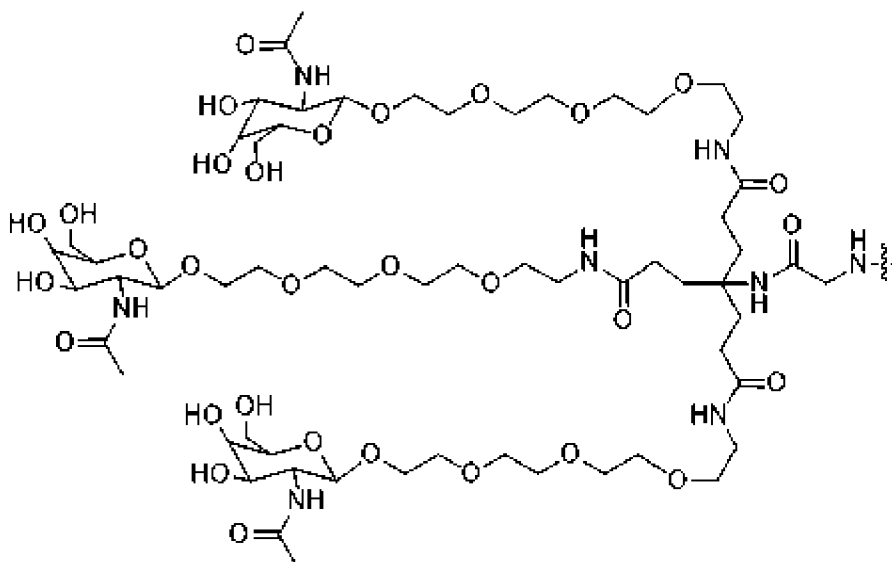
$n^d$  равен 0 или 1; и

$R^{3d}$  представляет собой H, защитную группу, ковалентную связь с твердой подложкой или связь со связующей группой, которая связана с твердой подложкой или его соль.

48. Соединение или соль по п. 47, где  $R^{1d}$  представляет собой:



49. Соединение или соль по п. 47, где  $R^{1d}$  представляет собой:



50. Конъюгат или соль по любому из пп. 47-49, где  $X^d$  представляет собой  $C_8$ -алкилен.

51. Конъюгат или соль по любому из пп. 47-49, где  $n^d$  равен 0.

52. Конъюгат или соль по любому из пп. 47-49, где  $R^{3d}$  представляет собой H.

53. Конъюгат или соль по любому из пп. 47-49, где  $R^{3d}$  представляет собой ковалентную связь с твердой подложкой.

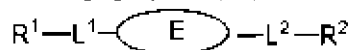
54. Конъюгат или соль по любому из пп. 47-49, где  $R^{3d}$  представляет собой связь со связывающей группой, связанной с твердой подложкой, при этом связывающая группа представляет собой двухвалентную, разветвленную или неразветвленную, насыщенную или ненасыщенную углеводородную цепь, имеющую от 2 до 15 атомов углерода, где один или несколько (например, 1, 2, 3 или 4) атомов углерода необязательно заменены на (-O-) или (-N(H)-), и где цепь необязательно замещена на углеводе одним или несколькими (например, 1, 2, 3 или 4) заместителями, выбранными из ( $C_1$ - $C_6$ )алкокси ( $C_3$ - $C_6$ )циклоалкила, ( $C_1$ - $C_6$ )алканоила, ( $C_1$ - $C_6$ )алканоилокси, ( $C_1$ - $C_6$ )алкоксикарбонила, ( $C_1$ - $C_6$ )алкилтио, азида, циано, нитро, галогена, гидроксид, оксо (=O), карбокси, арила, арилокси, гетероарила и гетероарилокси.

55. Конъюгат или соль по любому из пп. 47-49, где  $R^{3d}$  представляет собой связь со связывающей группой, связанной с твердой подложкой, при этом связывающая группа представляет собой двухвалентную, разветвленную или неразветвленную, насыщенную или ненасыщенную углеводородную цепь, имеющую от 2 до 10 атомов углерода, где один или несколько (например, 1, 2, 3 или 4) атомов углерода необязательно заменены на (-O-) или (-N(H)-), и где цепь необязательно замещена на углеводе одним или несколькими (например, 1, 2, 3 или 4) заместителями, выбранными из ( $C_1$ - $C_6$ )алкокси ( $C_3$ - $C_6$ )циклоалкила, ( $C_1$ - $C_6$ )алканоила, ( $C_1$ - $C_6$ )алканоилокси, ( $C_1$ - $C_6$ )алкоксикарбонила, ( $C_1$ - $C_6$ )алкилтио, азида, циано, нитро, галогена, гидроксид, оксо (=O), карбокси, арила, арилокси, гетероарила и гетероарилокси.

56. Конъюгат или соль по любому из пп. 47-49, где  $R^{3d}$  представляет собой связь со связывающей группой, связанной с твердой подложкой, где связывающая группа представляет

собой  $-C(=O)CH_2CH_2C(=O)N(H)-$ .

57. Соединение или соль по любому из пп. 1-10, которое представляет собой соединение формулы (III):



(III)

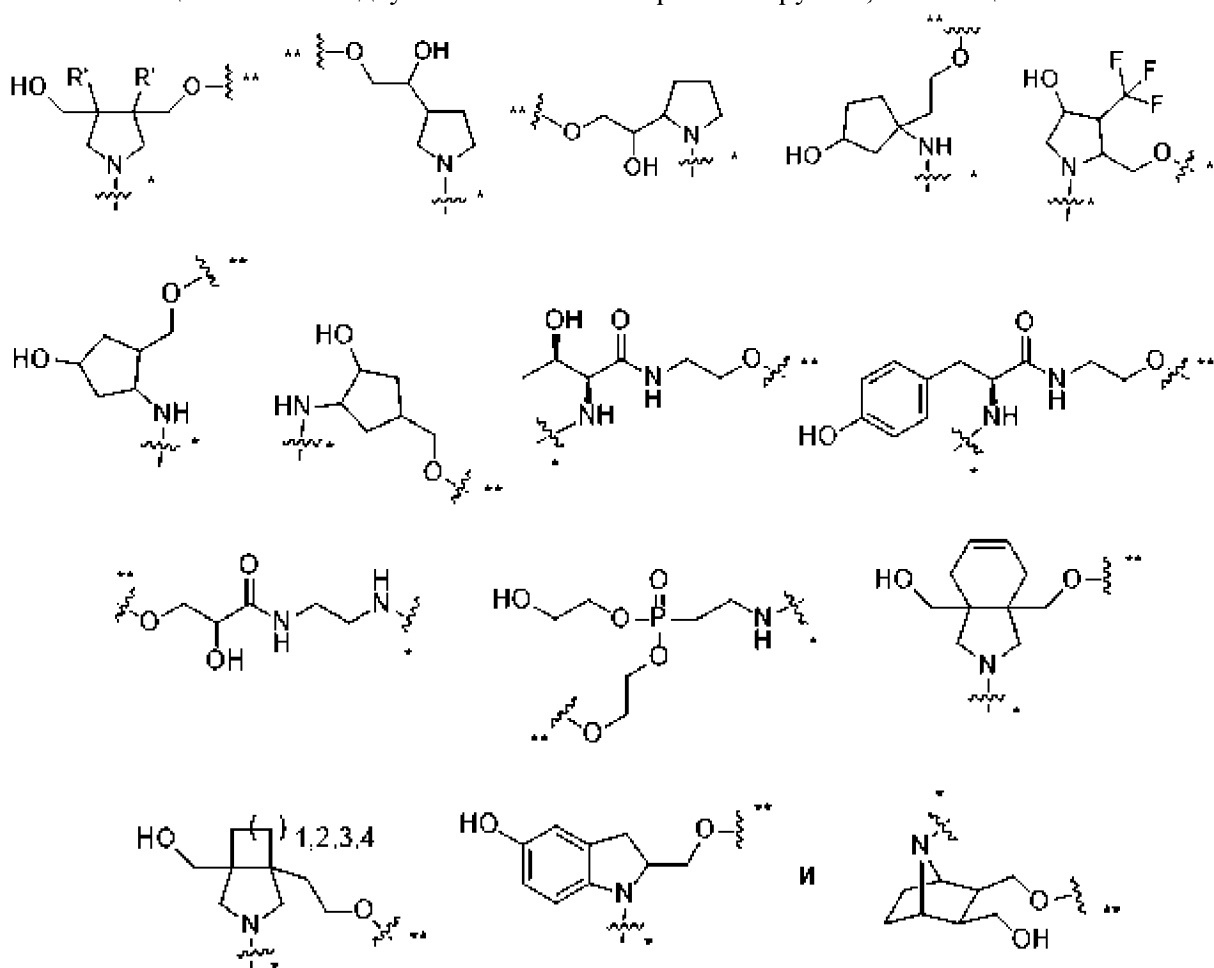
где:

$R^1$  представляет собой нацеливающий лиганд, содержащий одну или несколько сахаридных групп;

$L^1$  отсутствует или представляет собой связывающую группу;

$L^2$  отсутствует или представляет собой связывающую группу;

кольцо E является двухвалентным и выбрано из группы, состоящей из:



где:

каждый  $R'$  независимо представляет собой  $C_{1-9}$  алкил,  $C_{2-9}$  алкенил или  $C_{2-9}$  алкинил; где  $C_{1-9}$  алкил,  $C_{2-9}$  алкенил или  $C_{2-9}$  алкинил необязательно замещен галогеном или гидроксилком;

валентность, отмеченная \*, присоединена к  $L^1$  или присоединена к  $R^1$ , если  $L^1$  отсутствует; и

валентность, отмеченная \*\*, присоединена к  $L^2$  или присоединена к  $R^2$ , если  $L^2$

отсутствует;

или его соль.

58. Соединение или соль по п. 57, где нацеливающий лиганд  $R^1$  содержит 2-8 сахаридов.

59. Соединение или соль по п. 57, где нацеливающий лиганд  $R^1$  содержит 2-4 сахара.

60. Соединение или соль по п. 57, где нацеливающий лиганд  $R^1$  содержит 3-8 сахаридов.

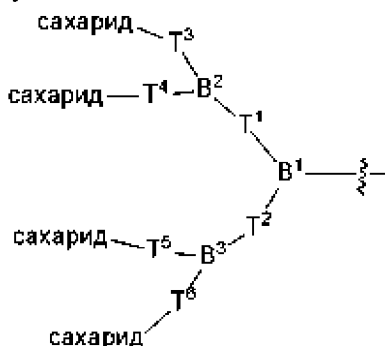
61. Соединение или соль по п. 57, где нацеливающий лиганд  $R^1$  содержит 3-6 сахаридов.

62. Соединение или соль по п. 57, где нацеливающий лиганд  $R^1$  содержит 3 или 4 сахара.

63. Соединение или соль по п. 57, где нацеливающий лиганд  $R^1$  содержит 3 сахара.

64. Соединение или соль по п. 57, где нацеливающий лиганд  $R^1$  содержит 4 сахара.

65. Соединение или соль по любому из пп. 57-64, где  $R^1$  имеет следующую формулу:



где:

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

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

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

$T^1$  отсутствует или представляет собой связывающую группу;

$T^2$  отсутствует или представляет собой связывающую группу;

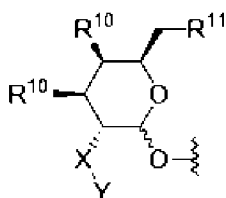
$T^3$  отсутствует или представляет собой связывающую группу;

$T^4$  отсутствует или представляет собой связывающую группу;

$T^5$  отсутствует или представляет собой связывающую группу; и

$T^6$  отсутствует или представляет собой связывающую группу.

66. Соединение или соль по п. 65, где каждый сахарид независимо выбран из:



где:

X представляет собой  $\text{NR}^3$  и Y выбран из  $-(\text{C}=\text{O})\text{R}^4$ ,  $-\text{SO}_2\text{R}^5$  и  $-(\text{C}=\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$ ; или X представляет собой  $-(\text{C}=\text{O})-$  и Y представляет собой  $\text{NR}^8\text{R}^9$ ;

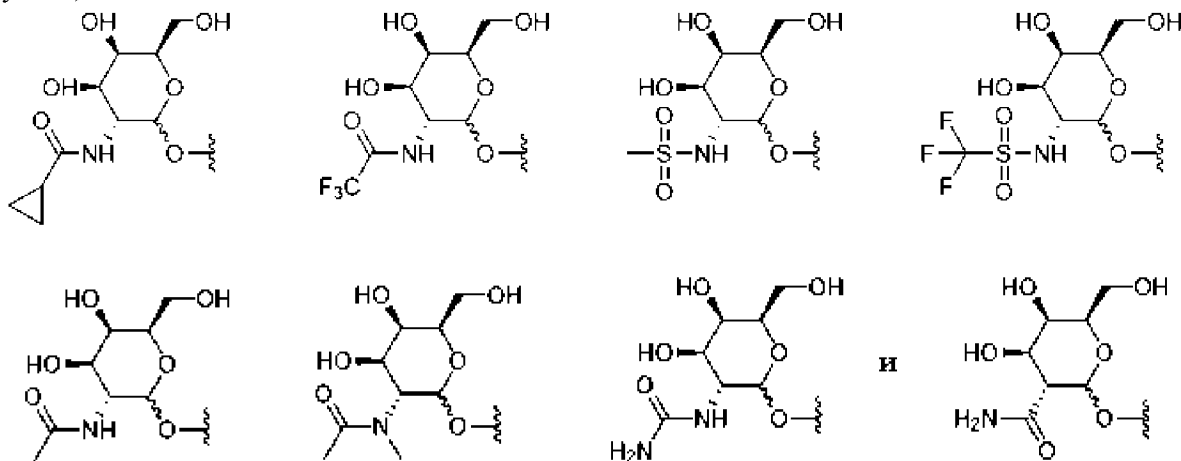
$\text{R}^3$  представляет собой водород или  $(\text{C}_1-\text{C}_4)$ алкил;

$\text{R}^4$ ,  $\text{R}^5$ ,  $\text{R}^6$ ,  $\text{R}^7$ ,  $\text{R}^8$  и  $\text{R}^9$  каждый независимо выбран из группы, состоящей из водорода,  $(\text{C}_1-\text{C}_8)$ алкила,  $(\text{C}_1-\text{C}_8)$ галогеналкила,  $(\text{C}_1-\text{C}_8)$ алкокси и  $(\text{C}_3-\text{C}_6)$ циклоалкила, который необязательно замещен одной или несколькими группами, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена,  $(\text{C}_1-\text{C}_4)$ алкила,  $(\text{C}_1-\text{C}_4)$ галогеналкила,  $(\text{C}_1-\text{C}_4)$ алкокси и  $(\text{C}_1-\text{C}_4)$ галогеналкокси;

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

$\text{R}^{11}$  представляет собой  $-\text{OH}$ ,  $-\text{NR}^8\text{R}^9$ ,  $-\text{F}$  или 5-членный гетероцикл, который необязательно замещен одной или несколькими группами, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, гидроксила, карбоксила, амино,  $(\text{C}_1-\text{C}_4)$ алкила,  $(\text{C}_1-\text{C}_4)$ галогеналкила,  $(\text{C}_1-\text{C}_4)$ алкокси и  $(\text{C}_1-\text{C}_4)$ галогеналкокси.

67. Соединение или соль по п. 65, где каждый сахарид независимо выбран из группы, состоящей из:



68. Соединение или соль по п. 65, где каждый сахарид независимо представляет собой:



69. Соединение или соль по любому из пп. 65-58, где один из  $\text{T}^1$  и  $\text{T}^2$  отсутствует.



70. Соединение или соль по любому из пп. 65-58, где оба  $T^1$  и  $T^2$  отсутствуют.

71. Соединение или соль по любому из пп. 65-58, где каждый из  $T^1$ ,  $T^2$ ,  $T^3$ ,  $T^4$ ,  $T^5$  и  $T^6$  независимо отсутствует или представляет собой разветвленную или неразветвленную, насыщенную или ненасыщенную углеводородную цепь, содержащую от 1 до 50 атомов углерода, где один или несколько (например, 1, 2, 3 или 4) атомов углерода в углеводородной цепи необязательно заменены на -O-,  $-NR^X$ -,  $-NR^X-C(=O)-$ ,  $-C(=O)-NR^X$ - или -S-, и где  $R^X$  представляет собой водород или (C1-C6)алкил, и где углеводородная цепь необязательно замещена одним или несколькими (например, 1, 2, 3 или 4) заместителями, выбранными из (C1-C6)алкокси, (C3-C6)циклоалкила, (C1-C6)алканоила, (C1-C6)алканоилокси, (C1-C6)алкоксикарбонила, (C1-C6)алкилтио, азидо, циано, нитро, галогена, гидрокси, оксо (=O), карбоксо, арила, арилокси, гетероарила и гетероарилокси.

72. Соединение или соль по любому из пп. 65-68, где каждый из  $T^1$ ,  $T^2$ ,  $T^3$ ,  $T^4$ ,  $T^5$  и  $T^6$  независимо отсутствует или представляет собой разветвленную или неразветвленную, насыщенную или ненасыщенную углеводородную цепь, содержащую от 1 до 20 атомов углерода, где один или несколько (например, 1, 2, 3 или 4) атомов углерода в углеводородной цепи необязательно заменены на -O-,  $-NR^X$ -,  $-NR^X-C(=O)-$ ,  $-C(=O)-NR^X$ - или -S-, и где  $R^X$  представляет собой водород или (C1-C6)алкил, и где углеводородная цепь необязательно замещена одним или несколькими (например, 1, 2, 3 или 4) заместителями, выбранными из (C1-C6)алкокси, (C3-C6)циклоалкила, (C1-C6)алканоила, (C1-C6)алканоилокси, (C1-C6)алкоксикарбонила, (C1-C6)алкилтио, азидо, циано, нитро, галогена, гидрокси, оксо (=O), карбоксо, арила, арилокси, гетероарила и гетероарилокси.

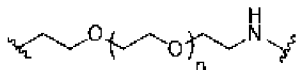
73. Соединение или соль по любому из пп. 65-68, где каждый из  $T^1$ ,  $T^2$ ,  $T^3$ ,  $T^4$ ,  $T^5$  и  $T^6$  независимо отсутствует или представляет собой разветвленную или неразветвленную, насыщенную или ненасыщенную углеводородную цепь, содержащую от 1 до 50 атомов углерода или их соли, где один или несколько (например, 1, 2, 3 или 4) атомов углерода в углеводородной цепи необязательно заменены на -O- или  $-NR^X$ -, и где  $R^X$  представляет собой водород или (C1-C6)алкил, и где углеводородная цепь необязательно замещена одним или несколькими (например, 1, 2, 3 или 4) заместителями, выбранными из галогена, гидрокси и оксо (=O).

74. Соединение или соль по любому из пп. 65-68, где каждый из  $T^1$ ,  $T^2$ ,  $T^3$ ,  $T^4$ ,  $T^5$  и  $T^6$  независимо отсутствует или представляет собой разветвленную или неразветвленную, насыщенную или ненасыщенную углеводородную цепь, содержащую от 1 до 20 атомов углерода, где один или несколько (например, 1, 2, 3 или 4) атомов углерода в углеводородной цепи необязательно заменены на -O-, и где углеводородная цепь необязательно замещена одним или несколькими (например, 1, 2, 3 или 4) заместителями, выбранными из галогена, гидрокси и оксо (=O).

75. Соединение или соль по любому из пп. 65-68, где каждый из  $T^1$ ,  $T^2$ ,  $T^3$ ,  $T^4$ ,  $T^5$  и  $T^6$  независимо отсутствует или представляет собой разветвленную или неразветвленную, насыщенную или ненасыщенную углеводородную цепь, содержащую от 1 до 20 атомов углерода, где один или несколько (например, 1, 2, 3 или 4) атомов углерода в

углеводородной цепи необязательно заменены на -O-, и где углеводородная цепь необязательно замещена одним или несколькими (например, 1, 2, 3 или 4) заместителями, выбранными из галогена, гидроксид и оксо (=O).

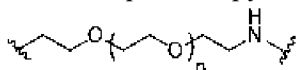
76. Соединение или соль по любому из пп. 65-68, где по меньшей мере один T<sup>3</sup>, T<sup>4</sup>, T<sup>5</sup> и T<sup>6</sup> представляет собой:



где:

n=1, 2, 3.

77. Соединение или соль по любому из пп. 65-68, где каждый из T<sup>3</sup>, T<sup>4</sup>, T<sup>5</sup> и T<sup>6</sup> независимо выбран из группы, состоящей из:



где:

n=1, 2, 3.

78. Соединение или соль по любому из пп. 65-68, где по меньшей мере один из T<sup>1</sup> и T<sup>2</sup> представляет собой глицин.

79. Соединение или соль по любому из пп. 65-68, где каждый из T<sup>1</sup> и T<sup>2</sup> представляет собой глицин.

80. Соединение или соль по любому из пп. 65-79, где V<sup>1</sup> представляет собой трехвалентную группу, содержащую от 1 до 15 атомов углерода, и ковалентно связан с L<sup>1</sup>, T<sup>1</sup> и T<sup>2</sup>.

81. Соединение или соль по любому из пп. 65-79, где V<sup>1</sup> представляет собой трехвалентную группу, содержащую от 1 до 10 атомов углерода, и ковалентно связан с L<sup>1</sup>, T<sup>1</sup> и T<sup>2</sup>.

82. Соединение или соль по любому из пп. 65-79, где V<sup>1</sup> содержит (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил.

83. Соединение или соль по любому из пп. 65-79, где V<sup>1</sup> содержит C<sub>3-8</sub> циклоалкил.

84. Соединение или соль по любому из пп. 65-79, где V<sup>1</sup> содержит силильную группу.

85. Соединение или соль по любому из пп. 65-79, где V<sup>1</sup> содержит D- или L-аминокислоту.

86. Соединение или соль по любому из пп. 65-79, где V<sup>1</sup> содержит сахарид.

87. Соединение или соль по любому из пп. 65-79, где V<sup>1</sup> содержит фосфатную группу.

88. Соединение или соль по любому из пп. 65-79, где V<sup>1</sup> содержит фосфонатную группу.

89. Соединение или соль по любому из пп. 65-79, где V<sup>1</sup> содержит арил.

90. Соединение или соль по любому из пп. 65-79, где V<sup>1</sup> содержит фенильное кольцо.

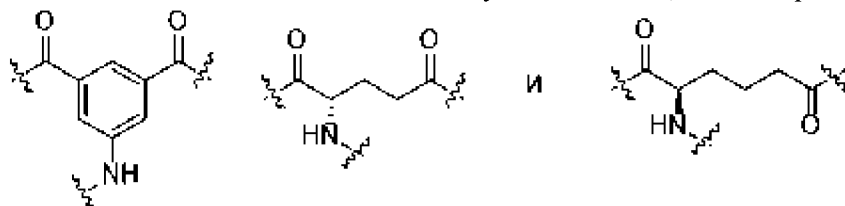
91. Соединение или соль по любому из пп. 65-79, где V<sup>1</sup> представляет собой

фенильное кольцо.

92. Соединение или соль по любому из пп. 65-79, где  $B^1$  представляет собой СН.

93. Соединение или соль по любому из пп. 65-79, где  $B^1$  содержит гетероарил.

94. Соединение или соль по любому из пп. 65-79, где  $B^1$  представляет собой:



95. Соединение или соль по любому из пп. 65-94, где  $B^2$  представляет собой трехвалентную группу, содержащую от 1 до 15 атомов углерода, и ковалентно связан с  $L^1$ ,  $T^1$  и  $T^2$ .

96. Соединение или соль по любому из пп. 65-94, где  $B^2$  представляет собой трехвалентную группу, содержащую от 1 до 10 атомов углерода, и ковалентно связан с  $L^1$ ,  $T^1$  и  $T^2$ .

97. Соединение или соль по любому из пп. 65-94, где  $B^2$  содержит  $(C_1-C_6)$ алкил.

98. Соединение или соль по любому из пп. 65-94, где  $B^2$  содержит  $C_{3-8}$  циклоалкил.

99. Соединение или соль по любому из пп. 65-94, где  $B^2$  содержит силильную группу.

100. Соединение или соль по любому из пп. 65-94, где  $B^2$  содержит D- или L-аминокислоту.

101. Соединение или соль по любому из пп. 65-94, где  $B^2$  содержит сахарид.

102. Соединение или соль по любому из пп. 65-94, где  $B^2$  содержит фосфатную группу.

103. Соединение или соль по любому из пп. 65-94, где  $B^2$  содержит фосфонатную группу.

104. Соединение или соль по любому из пп. 65-94, где  $B^2$  содержит арил.

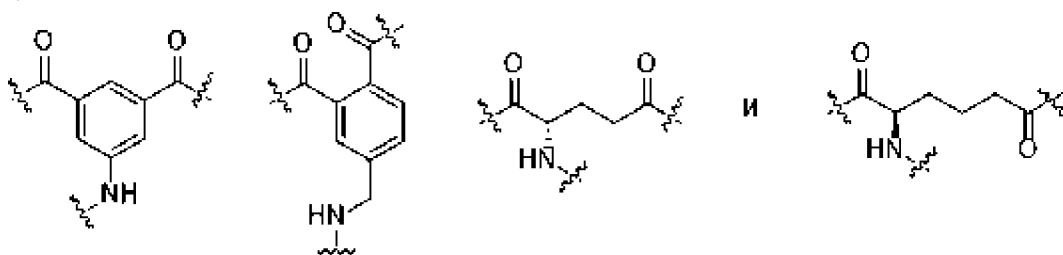
105. Соединение или соль по любому из пп. 65-94, где  $B^2$  содержит фенильное кольцо.

106. Соединение или соль по любому из пп. 65-94, где  $B^2$  представляет собой фенильное кольцо.

107. Соединение или соль по любому из пп. 65-94, где  $B^2$  представляет собой СН.

108. Соединение или соль по любому из пп. 65-94, где  $B^2$  содержит гетероарил.

109. Соединение или соль по любому из пп. 65-94, где  $B^2$  выбран из группы, состоящей из:



110. Соединение или соль по любому из пп. 65-109, где  $B^3$  представляет собой трехвалентную группу, содержащую от 1 до 15 атомов углерода, и ковалентно связан с  $L^1$ ,  $T^1$  и  $T^2$ .

111. Соединение или соль по любому из пп. 65-109, где  $B^3$  представляет собой трехвалентную группу, содержащую от 1 до 10 атомов углерода, и ковалентно связан с  $L^1$ ,  $T^1$  и  $T^2$ .

112. Соединение или соль по любому из пп. 65-109, где  $B^3$  содержит  $(C_1-C_6)$ алкил.

113. Соединение или соль по любому из пп. 65-109, где  $B^3$  содержит  $C_{3-8}$  циклоалкил.

114. Соединение или соль по любому из пп. 65-109, где  $B^3$  содержит силильную группу.

115. Соединение или соль по любому из пп. 65-109, где  $B^3$  содержит D- или L-аминокислоту.

116. Соединение или соль по любому из пп. 65-109, где  $B^3$  содержит сахарид.

117. Соединение или соль по любому из пп. 65-109, где  $B^3$  содержит фосфатную группу.

118. Соединение или соль по любому из пп. 65-109, где  $B^3$  содержит фосфонатную группу.

119. Соединение или соль по любому из пп. 65-109, где  $B^3$  содержит арил.

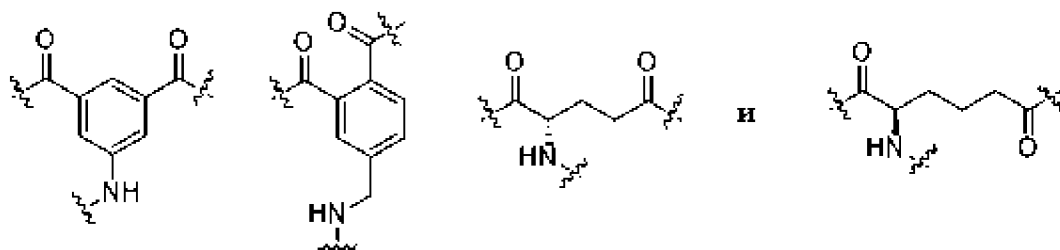
120. Соединение или соль по любому из пп. 65-109, где  $B^3$  содержит фенильное кольцо.

121. Соединение или соль по любому из пп. 65-109, где  $B^3$  представляет собой фенильное кольцо.

122. Соединение или соль по любому из пп. 65-109, где  $B^3$  представляет собой  $CH$ .

123. Соединение или соль по любому из пп. 65-109, где  $B^3$  содержит гетероарил.

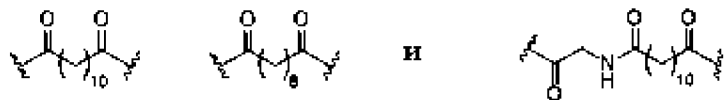
124. Соединение или соль по любому из пп. 65-109, где  $B^3$  выбран из группы, состоящей из:



125. Соединение или соль по любому из пп. 65-124, где  $L^1$  и  $L^2$  независимо представляют собой двухвалентную, разветвленную или неразветвленную, насыщенную или ненасыщенную углеводородную цепь, содержащую от 1 до 50 атомов углерода, где один или несколько (например, 1, 2, 3 или 4) атомов углерода в углеводородной цепи необязательно заменены на  $-O-$ ,  $-NR^X-$ ,  $-NR^X-C(=O)-$ ,  $-C(=O)-NR^X-$  или  $-S-$ , и где  $R^X$  представляет собой водород или  $(C_1-C_6)$ алкил, и где углеводородная цепь необязательно замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из  $(C_1-C_6)$ алкокси,  $(C_3-$

(С6)циклоалкила, (С1-С6)алканоила, (С1-С6)алканоилокси, (С1-С6)алкоксикарбонила, (С1-С6)алкилтио, азидо, циано, нитро, галогена, гидрокси, оксо (=О), карбокси, арила, арилокси, гетероарила и гетероарилокси.

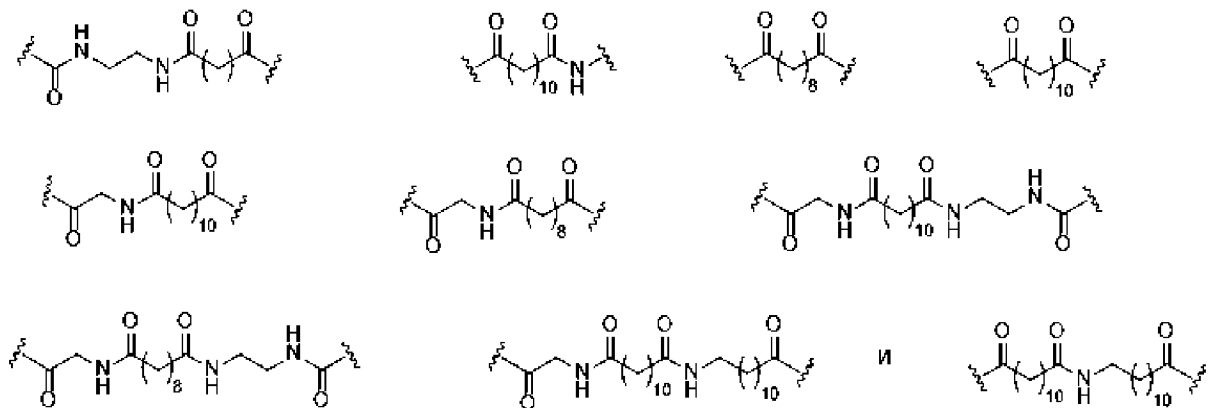
126. Соединение или соль по любому из пп. 65-124, где  $L^1$  выбран из группы, состоящей из:



или его соли.

127. Соединение или соль по любому из пп. 65-124, где  $L^1$  соединен с  $B^1$  посредством связи, выбранной из группы, состоящей из: -O-, -S-, -(C=O)-, -(C=O)-NH-, -NH-(C=O), -(C=O)-O-, -NH-(C=O)-NH- или -NH-(SO<sub>2</sub>)-

128. Соединение или соль по любому из пп. 65-124, где  $L^1$  выбран из группы, состоящей из:



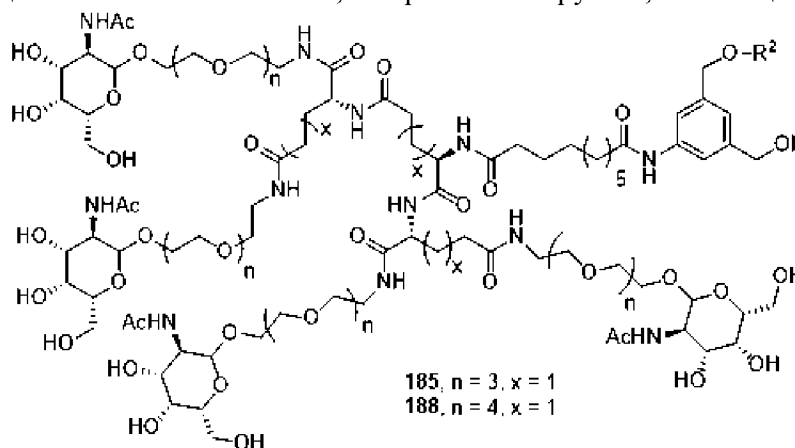
129. Соединение или соль по любому из пп. 65-128, где  $L^2$  соединен с  $R^2$  через -O-.

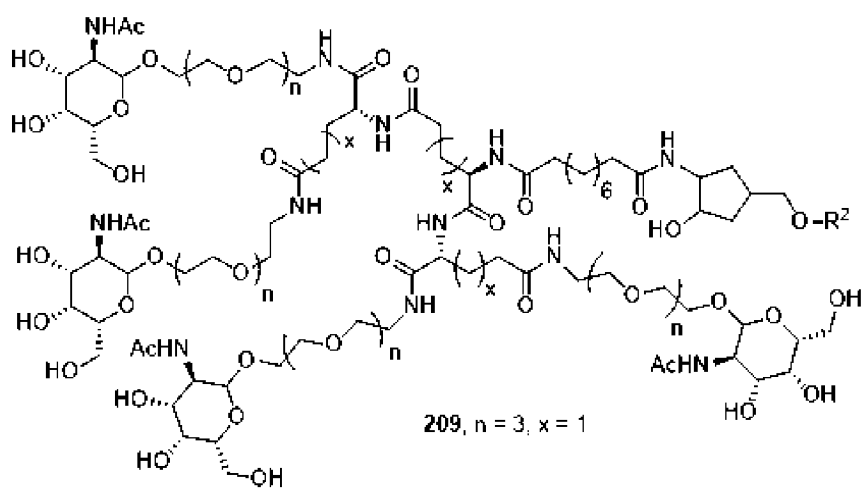
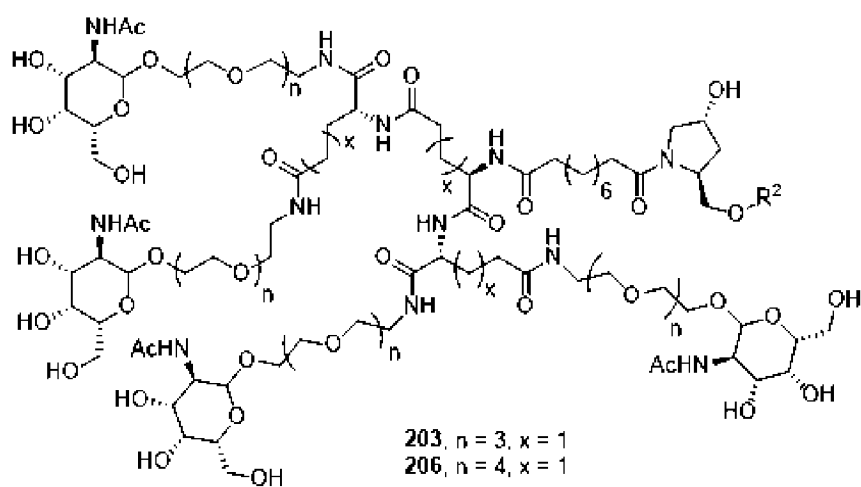
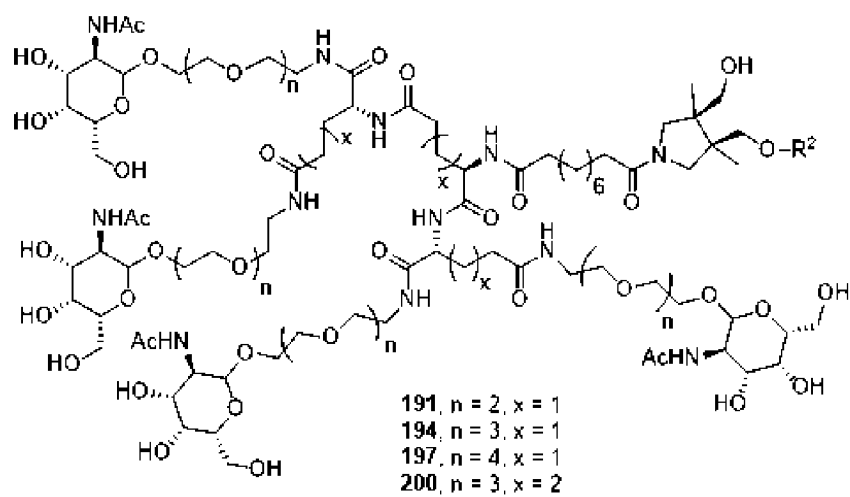
130. Соединение или соль по любому из пп. 65-128, где  $L^2$  представляет собой C<sub>1-4</sub> алкилен-O-, необязательно замещенный гидрокси.

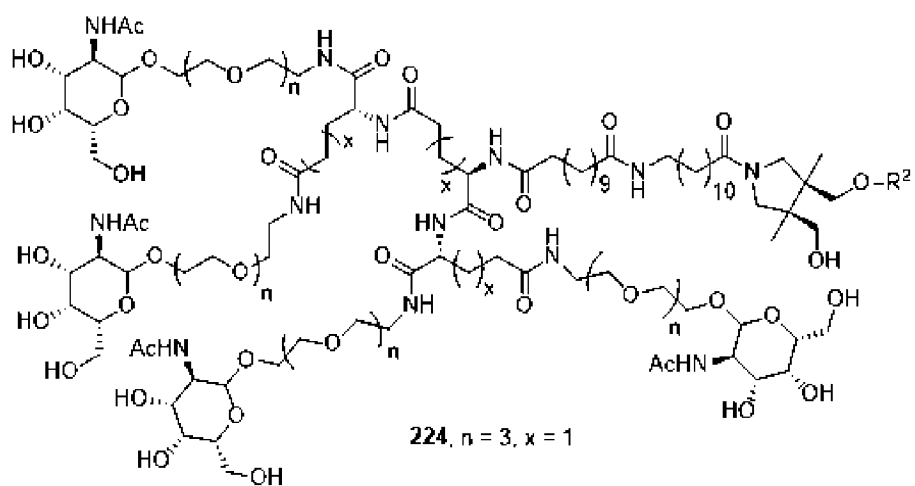
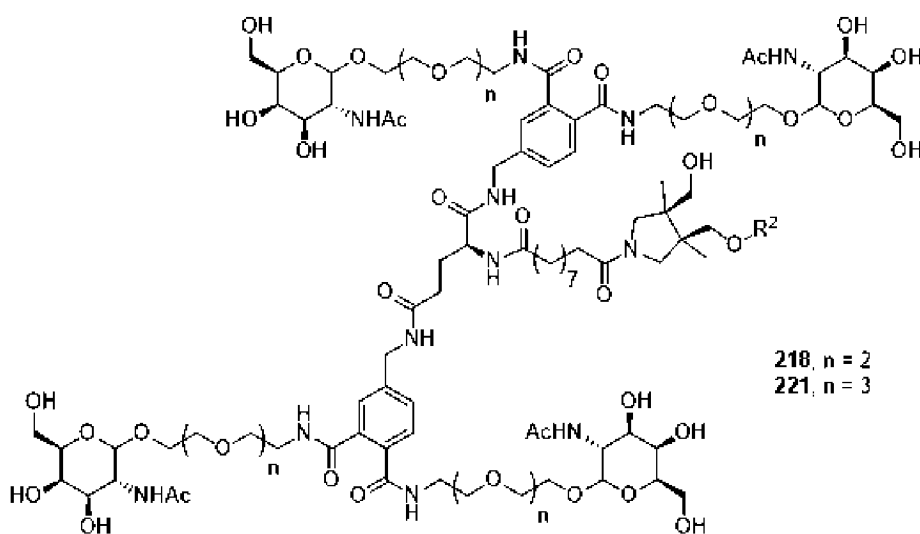
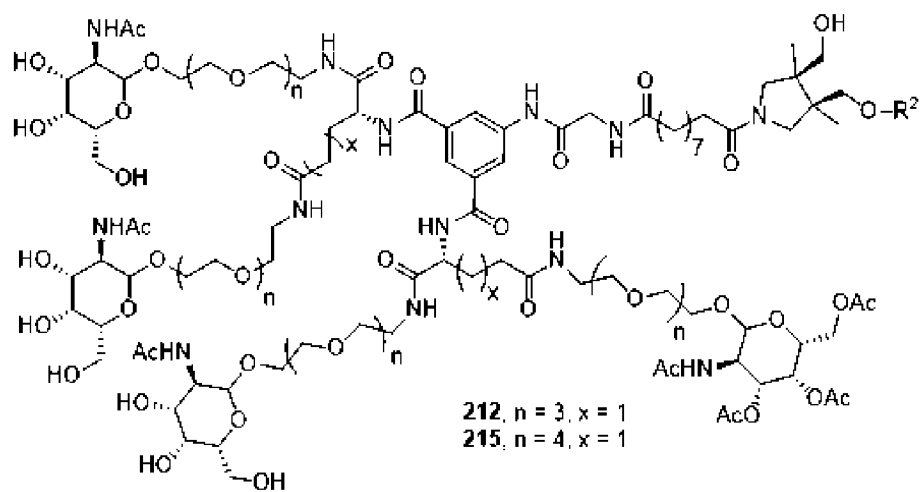
131. Соединение или соль по любому из пп. 65-128, где  $L^2$  соединен с  $R^2$  через -O-.

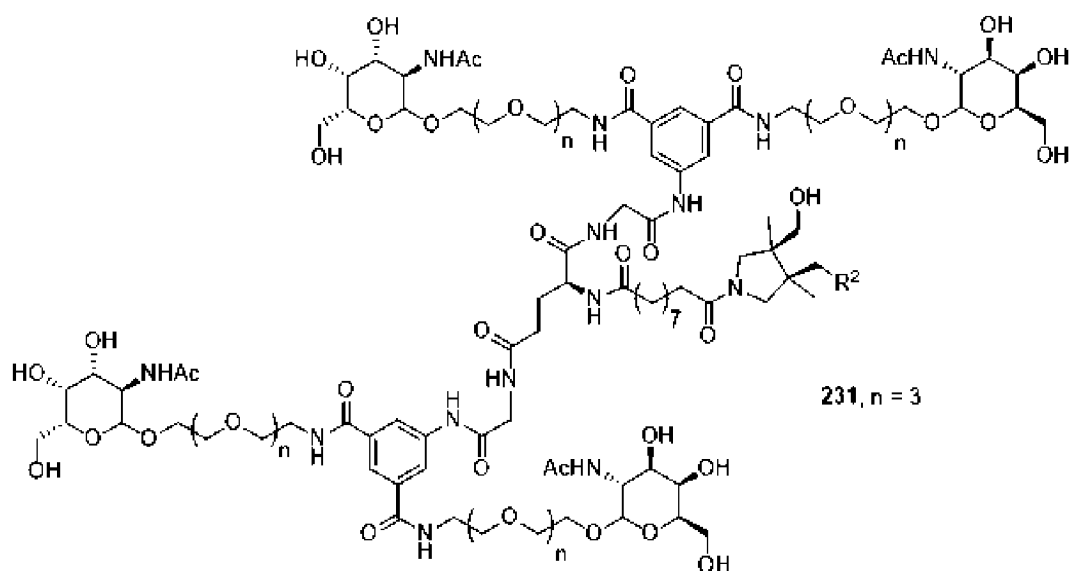
132. Соединение или соль по любому из пп. 65-128, где  $L^2$  отсутствует.

133. Соединение или соль по п. 1, выбранное из группы, состоящей из:







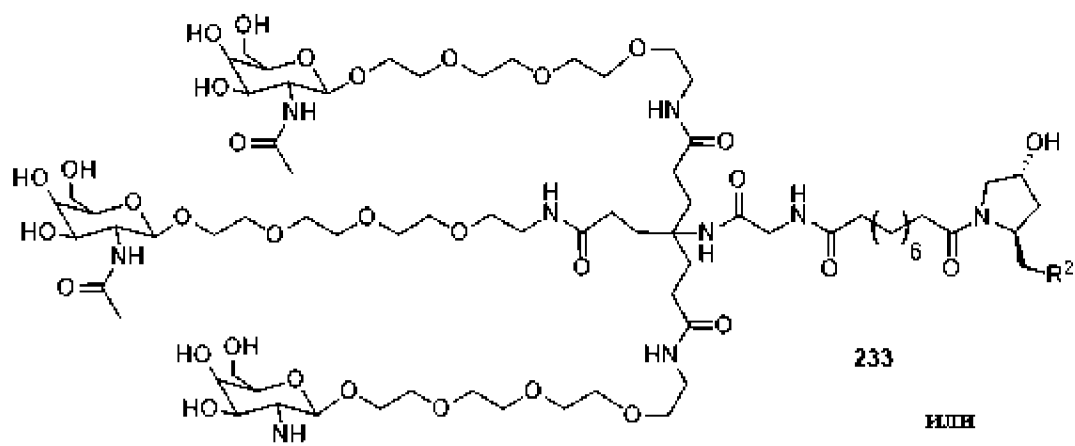


и

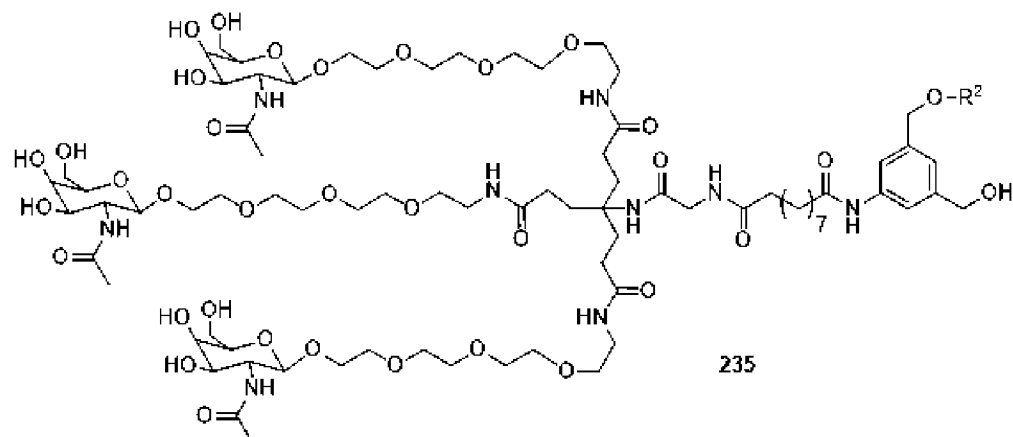
;

и их солей.

134. Соединение или соль по п. 1, которое представляет собой



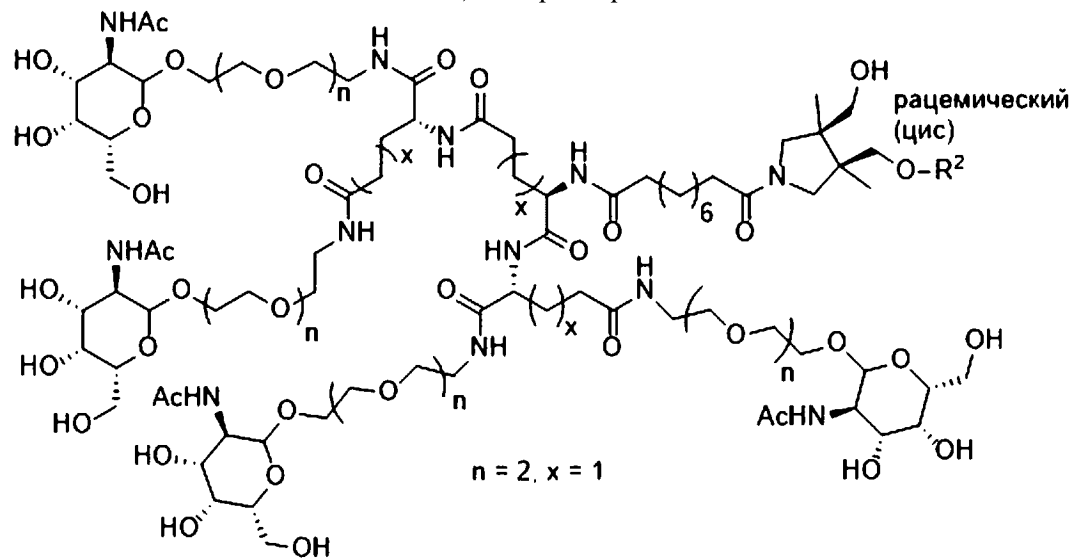
или

R<sup>2</sup>



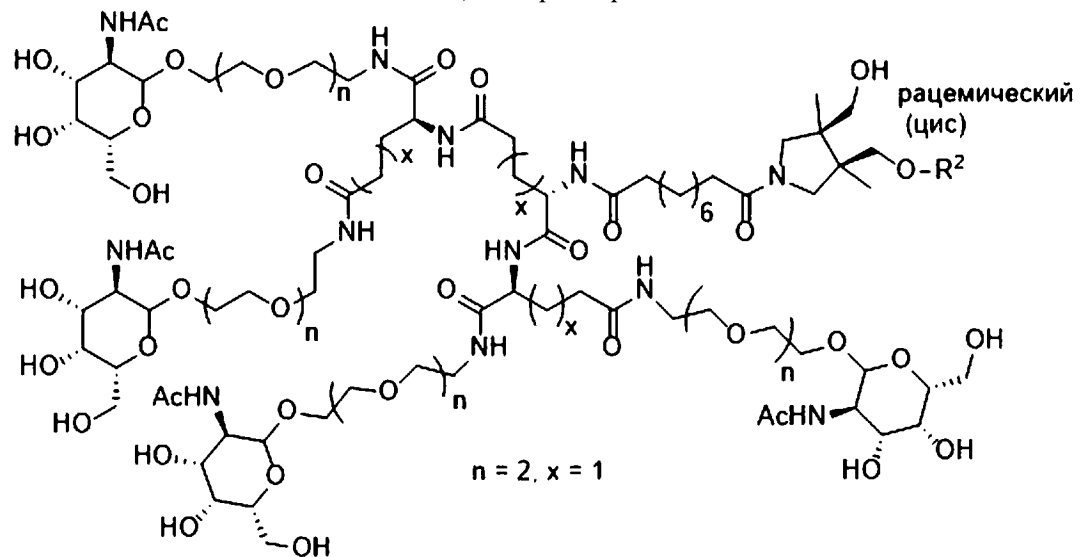
или его соль.

135. Соединение или соль по п. 1, которое представляет собой



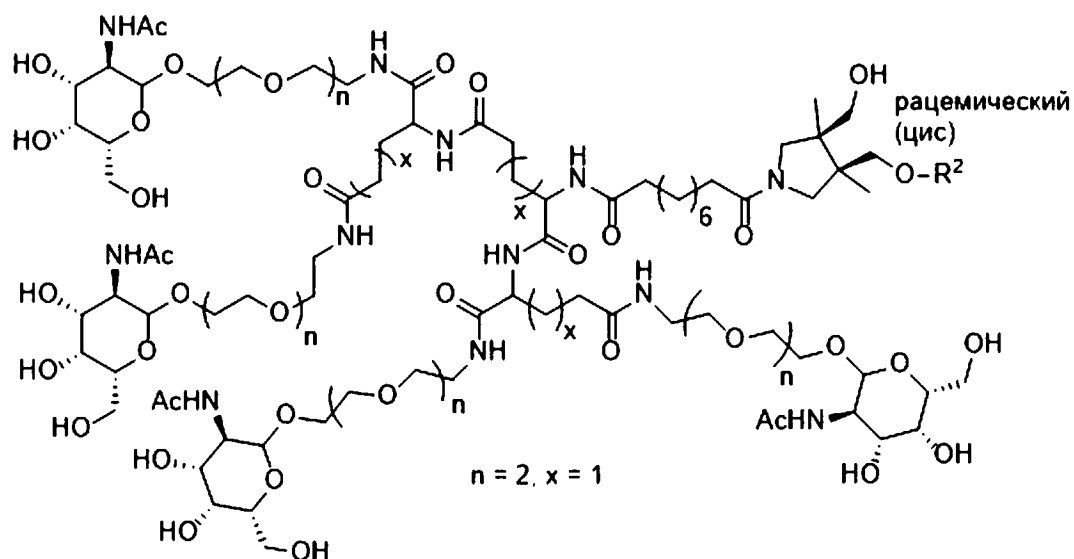
или его соль.

136. Соединение или соль по п. 1, которое представляет собой



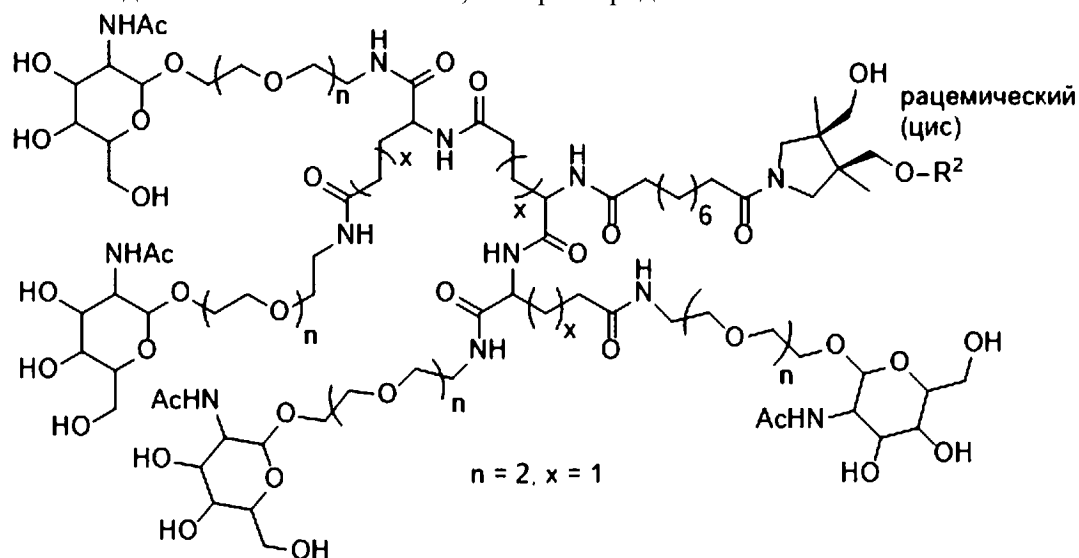
или его соль.

137. Соединение или соль по п. 1, которое представляет собой



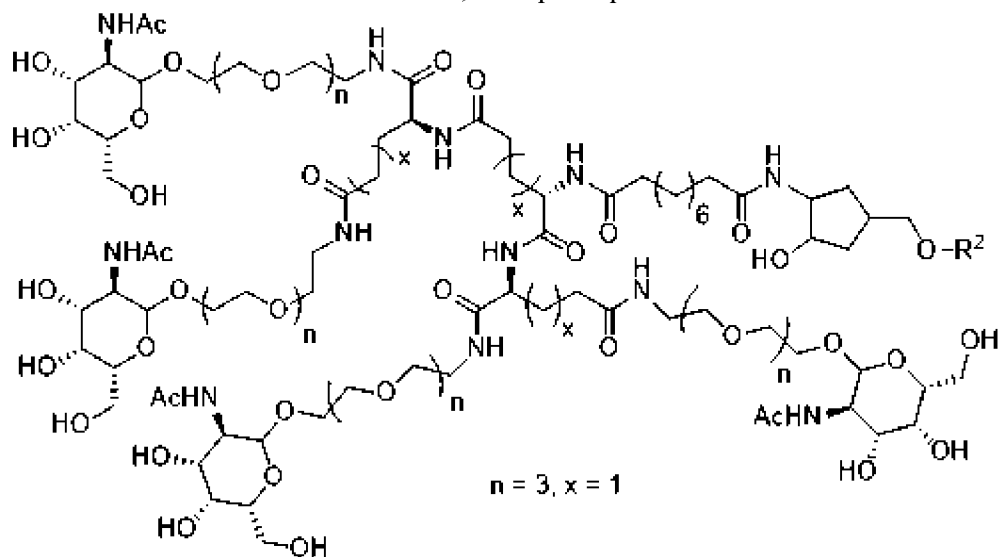
или его соль.

138. Соединение или соль по п. 1, которое представляет собой



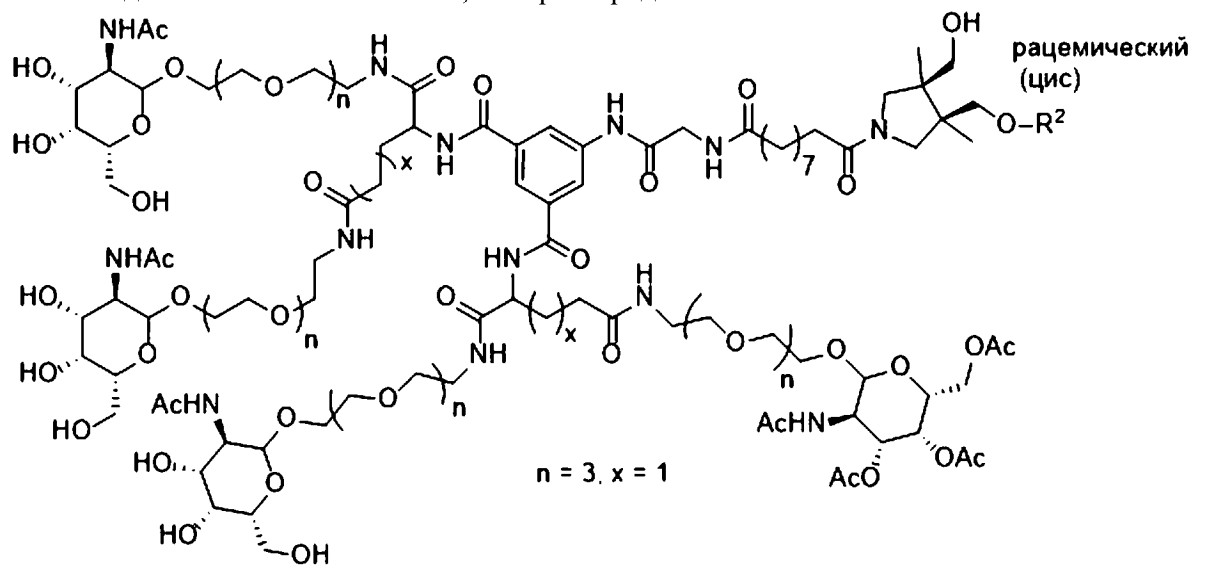
или его соль.

139. Соединение или соль по п. 1, которое представляет собой



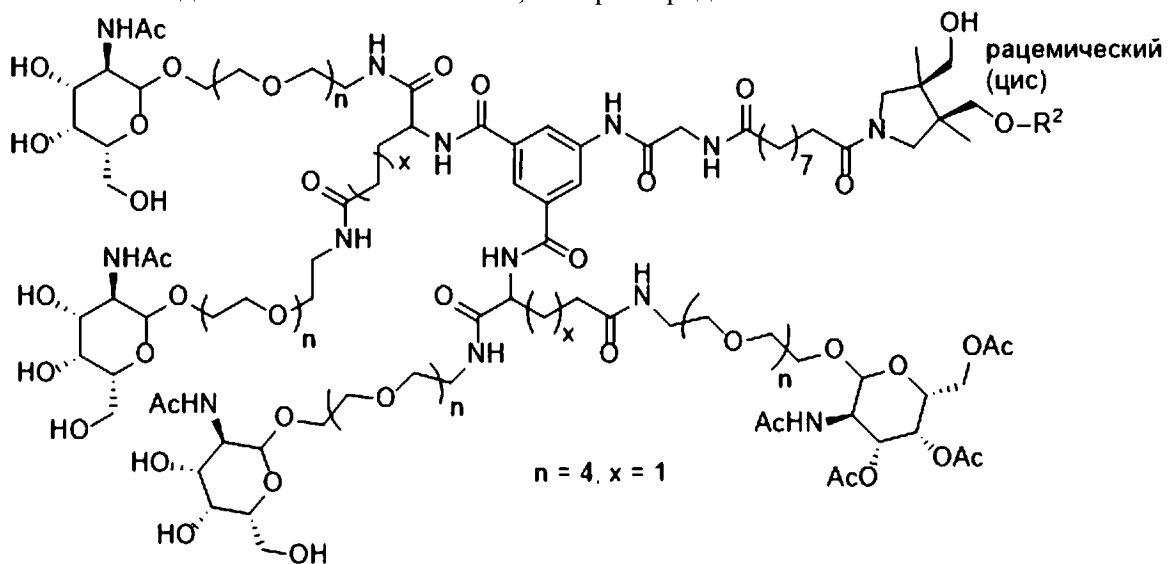
или его соль.

140. Соединение или соль по п. 1, которое представляет собой



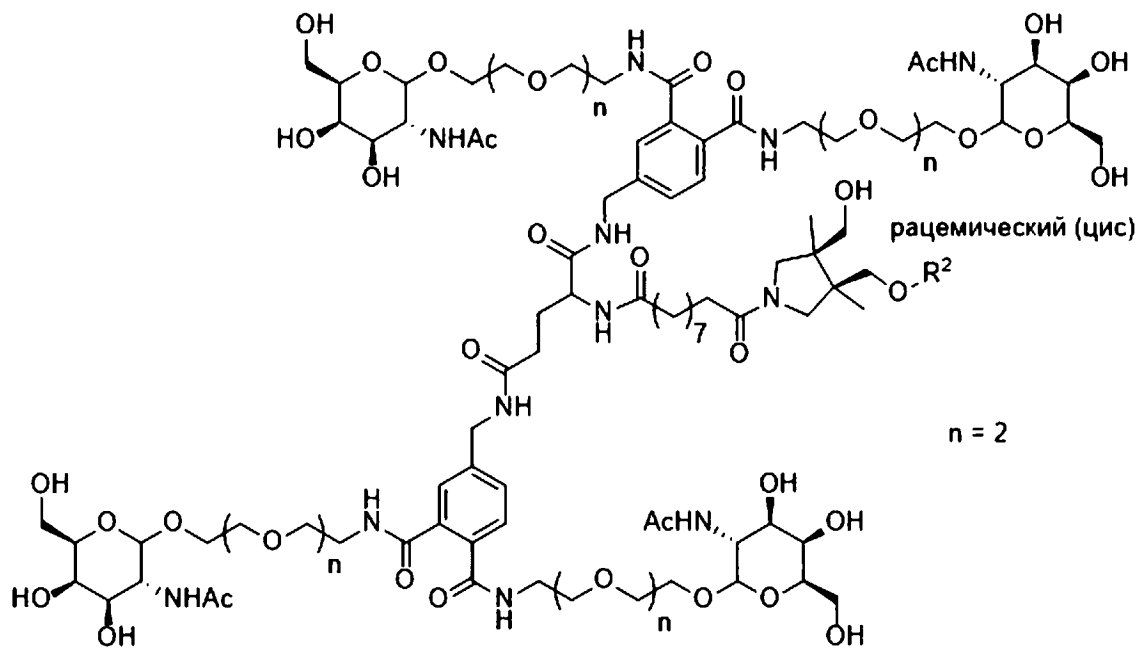
или его соль.

141. Соединение или соль по п. 1, которое представляет собой



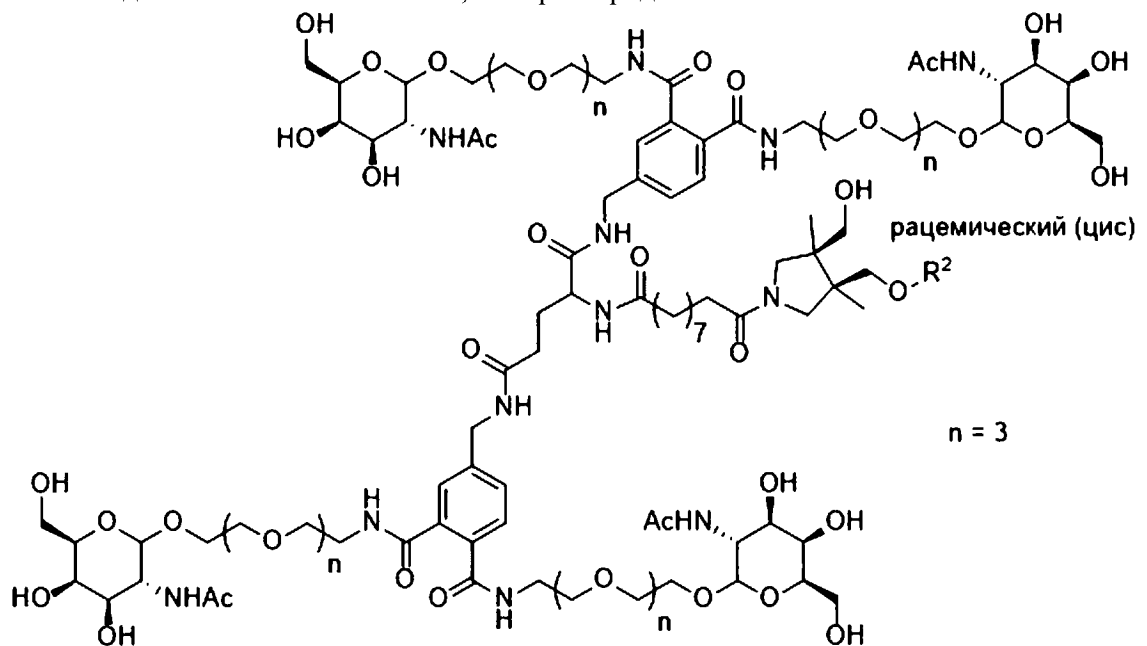
или его соль.

142. Соединение или соль по п. 1, которое представляет собой



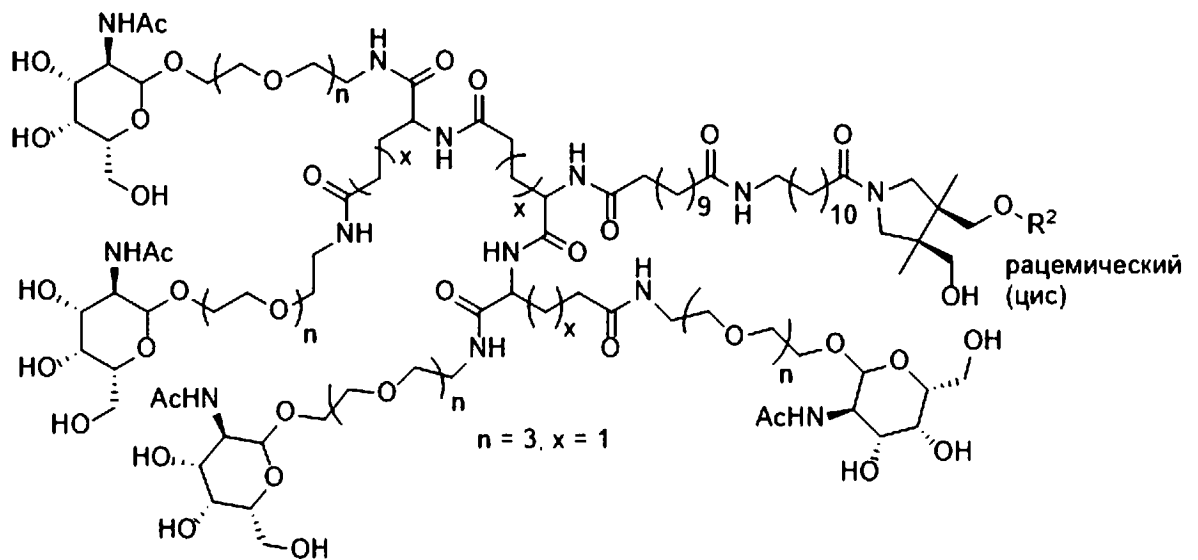
или его соль.

143. Соединение или соль по п. 1, которое представляет собой



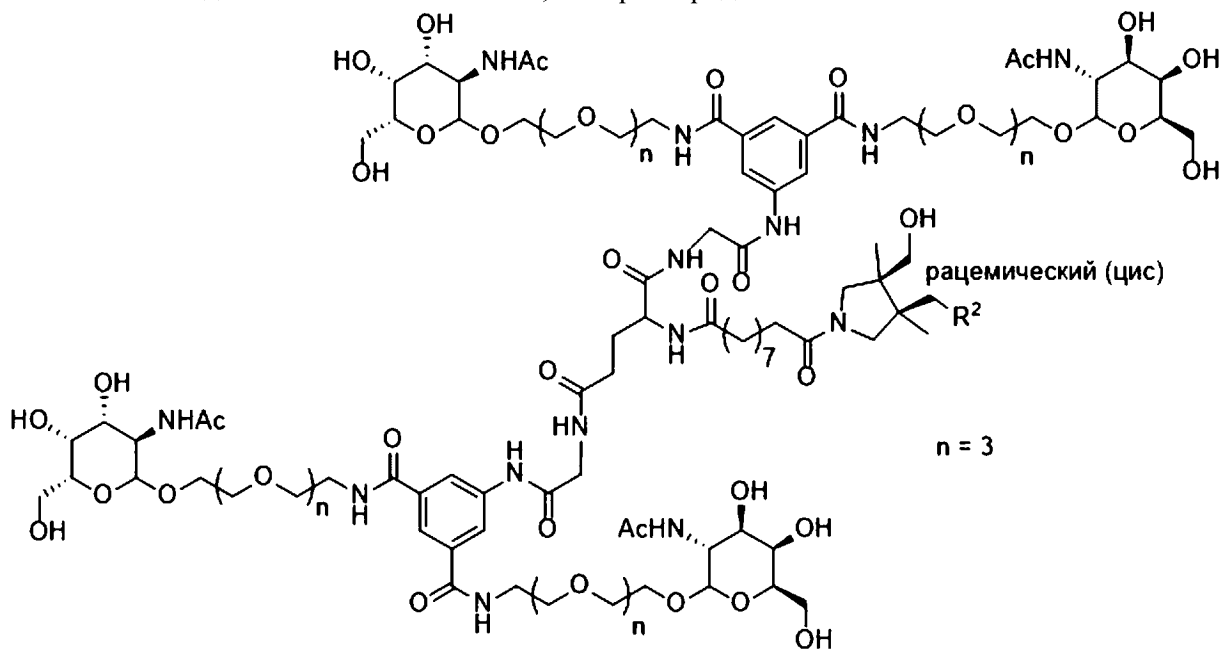
или его соль.

144. Соединение или соль по п. 1, которое представляет собой



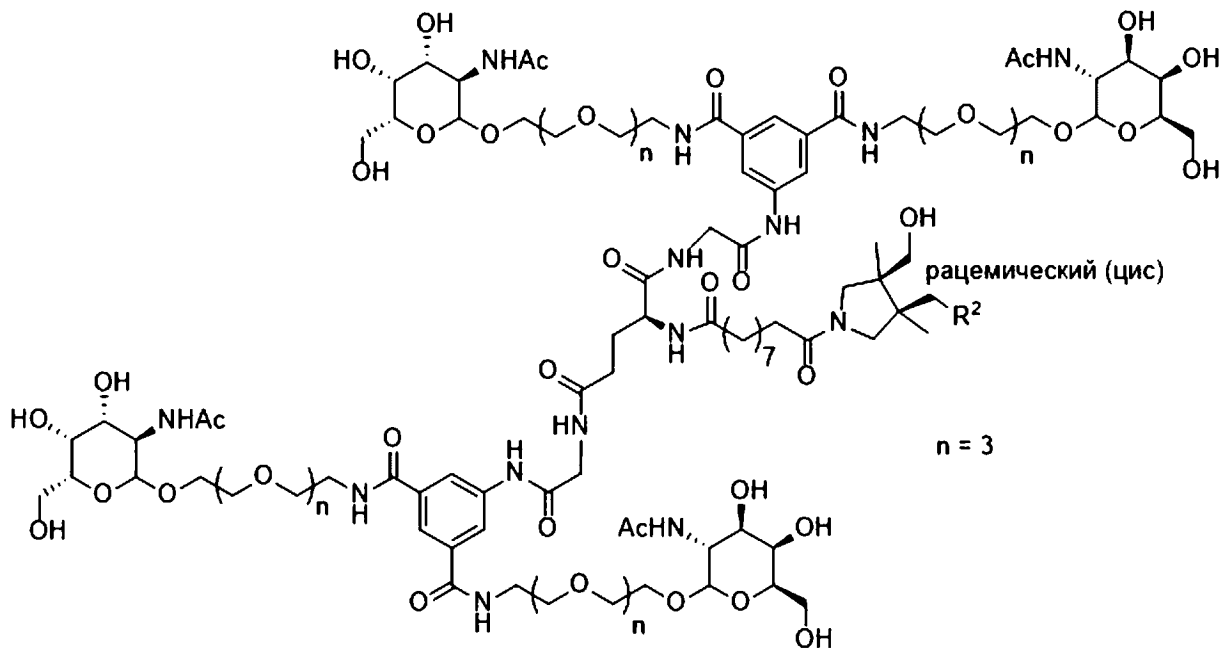
или его соль.

145. Соединение или соль по п. 1, которое представляет собой



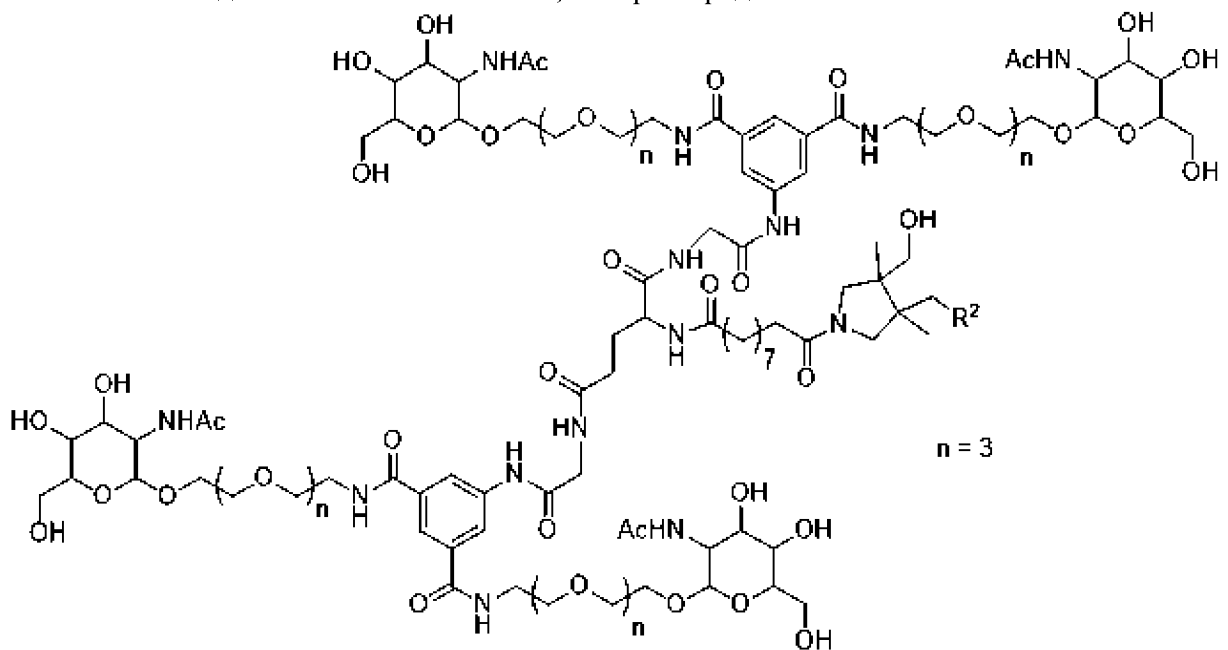
или его соль.

146. Соединение или соль по п. 1, которое представляет собой



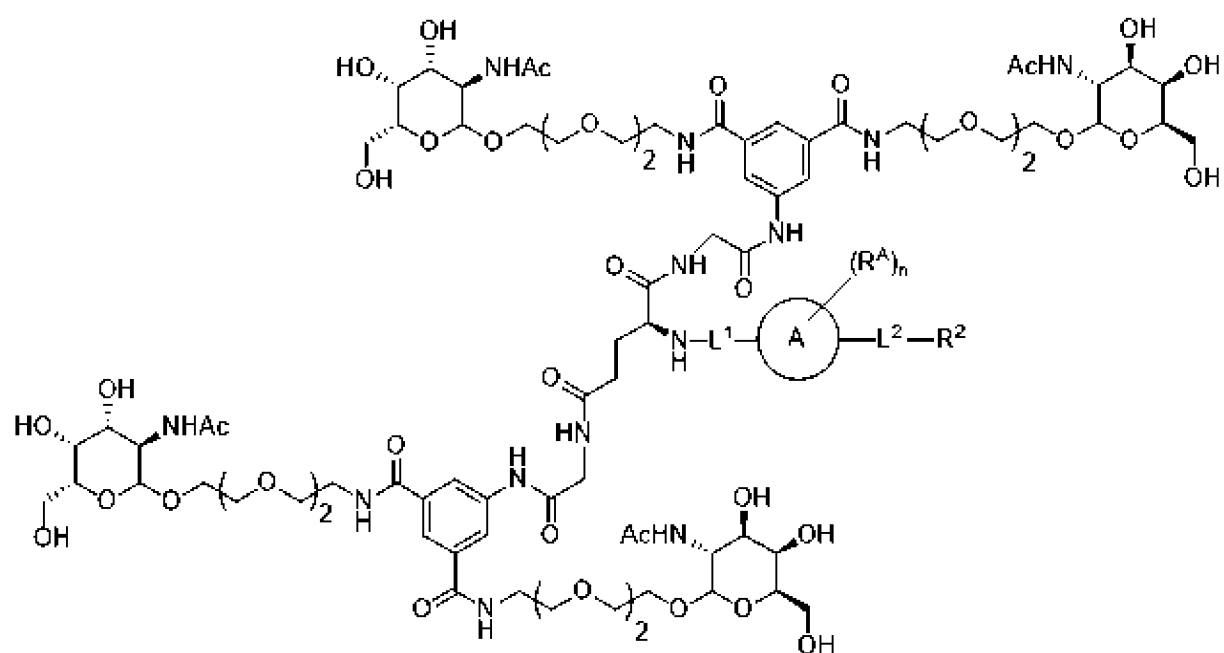
или его соль.

147. Соединение или соль по п. 1, которое представляет собой



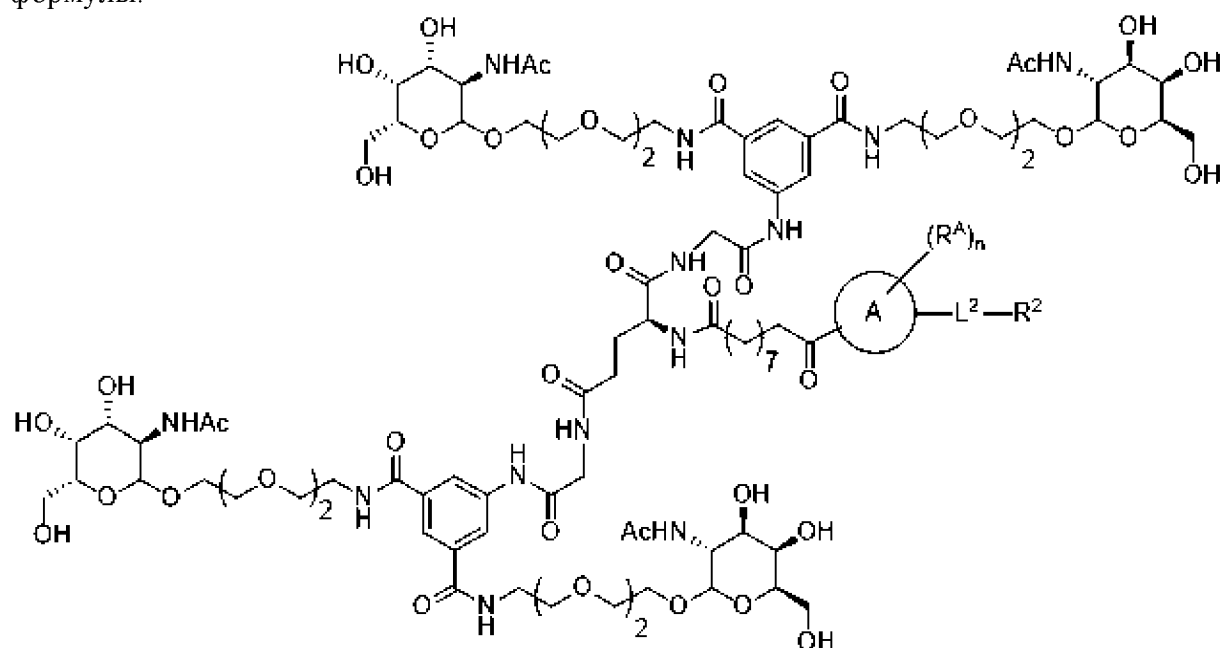
или его соль.

148. Соединение или соль по п. 11, которое представляет собой соединение формулы:



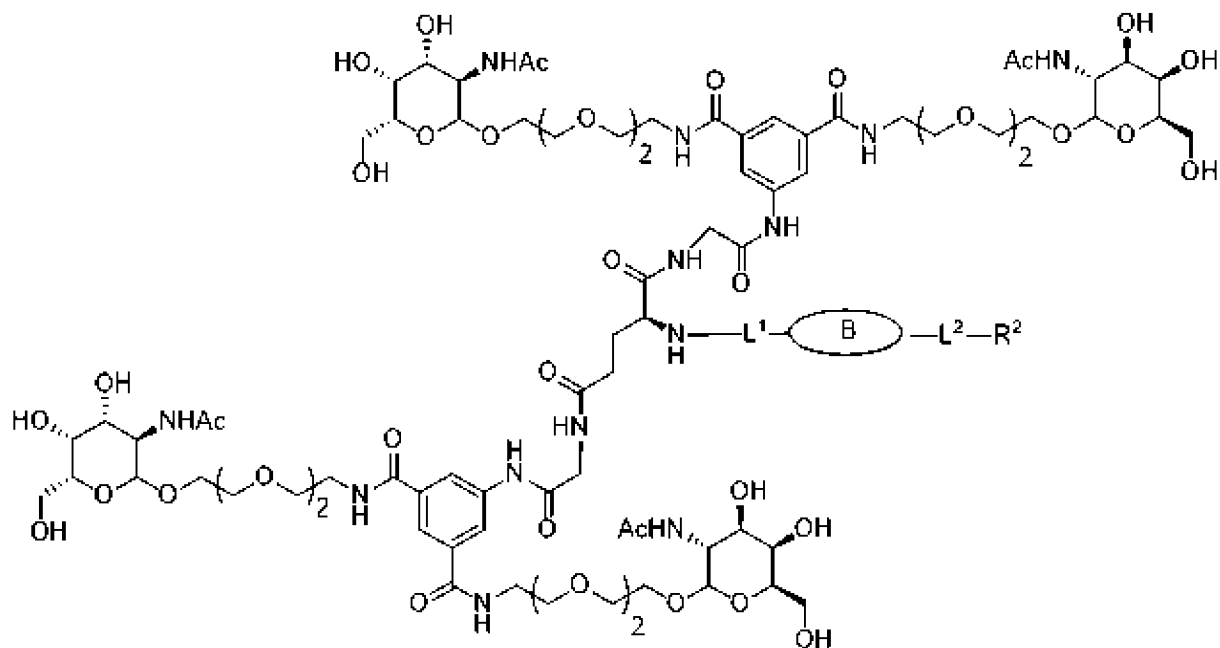
или его соль.

149. Соединение или соль по п. 11, которое представляет собой соединение формулы:



или его соль.

150. Соединение или соль по п. 65, которое представляет собой соединение формулы (Ша):

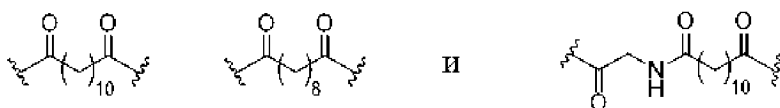


(IIIa)

или его соль.

151. Соединение или соль по п. 50, где  $L^1$  и  $L^2$  независимо представляют собой двухвалентную, разветвленную или неразветвленную, насыщенную или ненасыщенную углеводородную цепь, содержащую от 1 до 50 атомов углерода, где один или несколько (например, 1, 2, 3 или 4) атомов углерода в углеводородной цепи необязательно заменены на  $-O-$ ,  $-NR^X-$ ,  $-NR^X-C(=O)-$ ,  $-C(=O)-NR^X-$  или  $-S-$ , и где  $R^X$  представляет собой водород или (C1-C6)алкил, и где углеводородная цепь необязательно замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из (C1-C6)алкокси, (C3-C6)циклоалкила, (C1-C6)алканоила, (C1-C6)алканоилокси, (C1-C6)алкоксикарбонила, (C1-C6)алкилтио, азида, циано, нитро, галогена, гидроксиды, оксо ( $=O$ ), карбокси, арила, арилокси, гетероарила и гетероарилокси.

152. Соединение или соль по п. 50, где  $L^1$  выбран из группы, состоящей из:

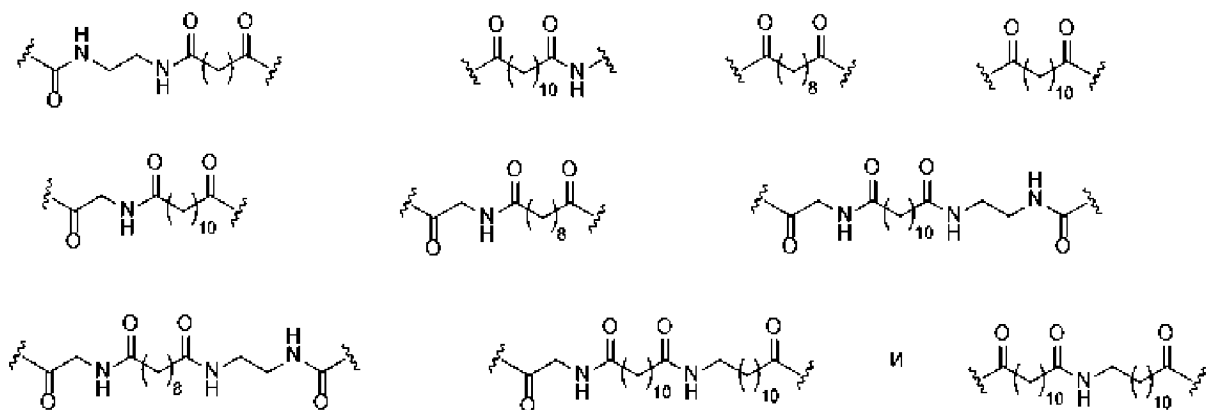


или его соли.

153. Соединение или соль по п. 50, где  $L^1$  соединен с  $B^1$  посредством связи, выбранной из группы, состоящей из:  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-C(=O)-$ ,  $-C(=O)-NH-$ ,  $-NH-C(=O)-$ ,  $-C(=O)-O-$ ,  $-NH-C(=O)-NH-$  или  $-NH-(SO_2)-$ .

154. Соединение или соль по п. 50, где  $L^1$  выбран из группы, состоящей из:



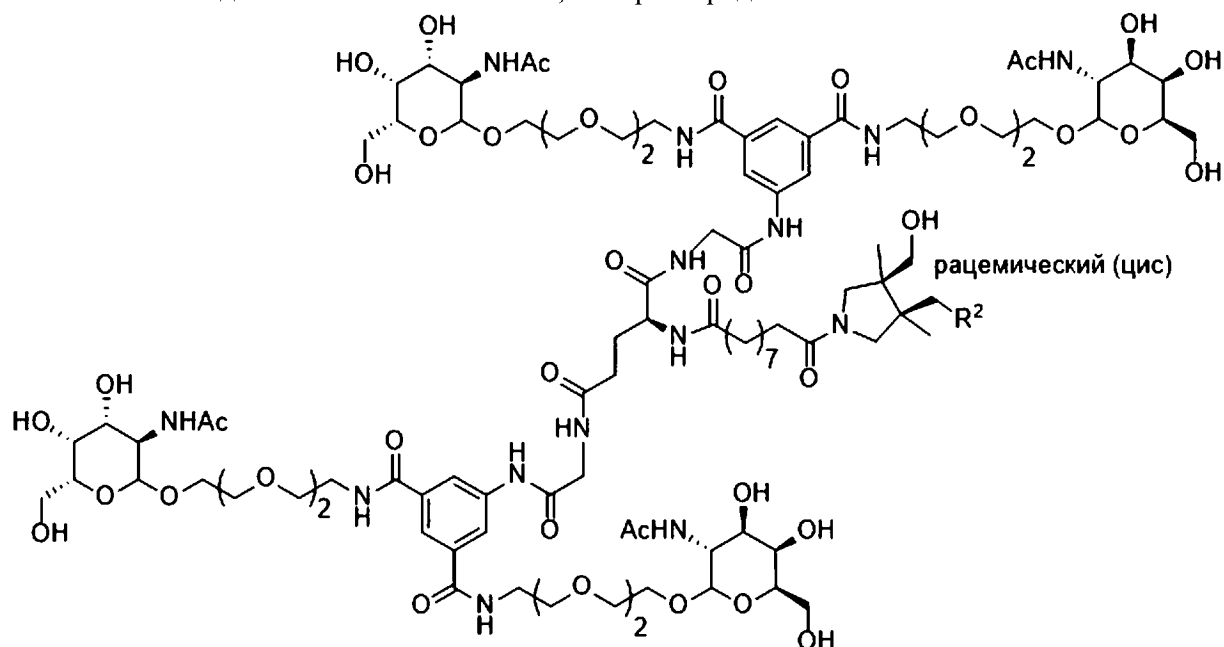


155. Соединение или соль по п. 50, где  $L^2$  соединен с  $R^2$  через -O-.

156. Соединение или соль по п. 50, где  $L^2$  представляет собой  $C_{1-4}$  алкилен-O-, который необязательно замещен гидроксигруппой.

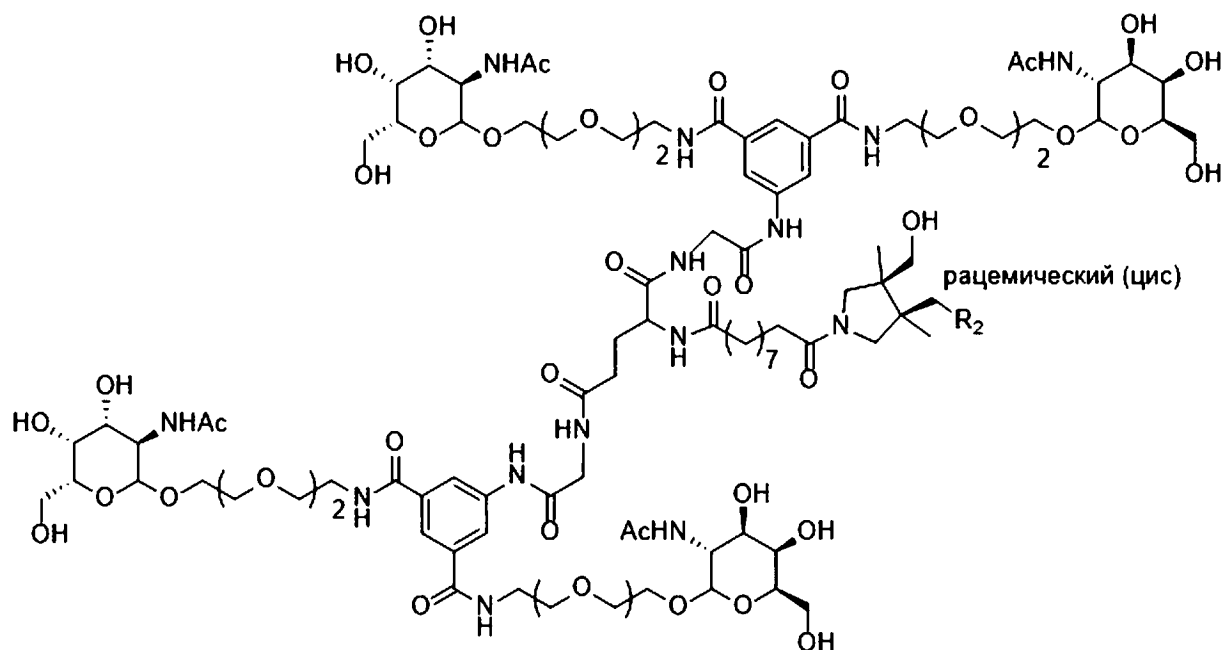
157. Соединение или соль по п. 50, где  $L^2$  отсутствует.

158. Соединение или соль по п. 1, которое представляет собой



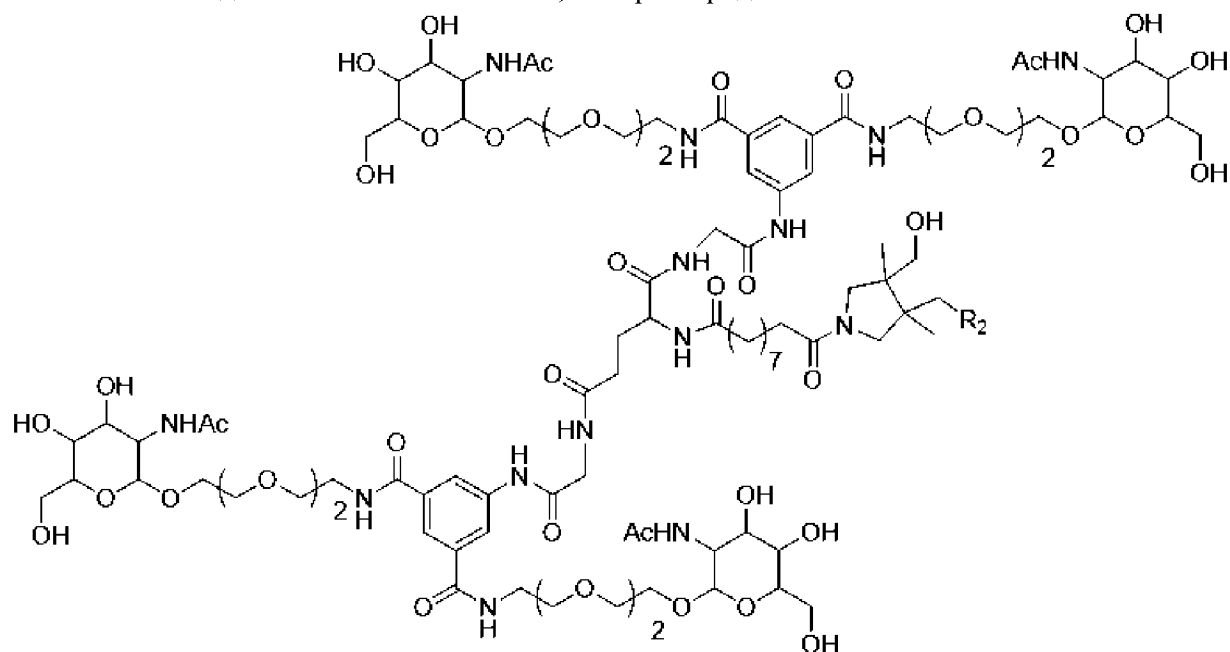
или его соль.

159. Соединение или соль по п. 1, которое представляет собой



или его соль.

160. Соединение или соль по п. 1, которое представляет собой



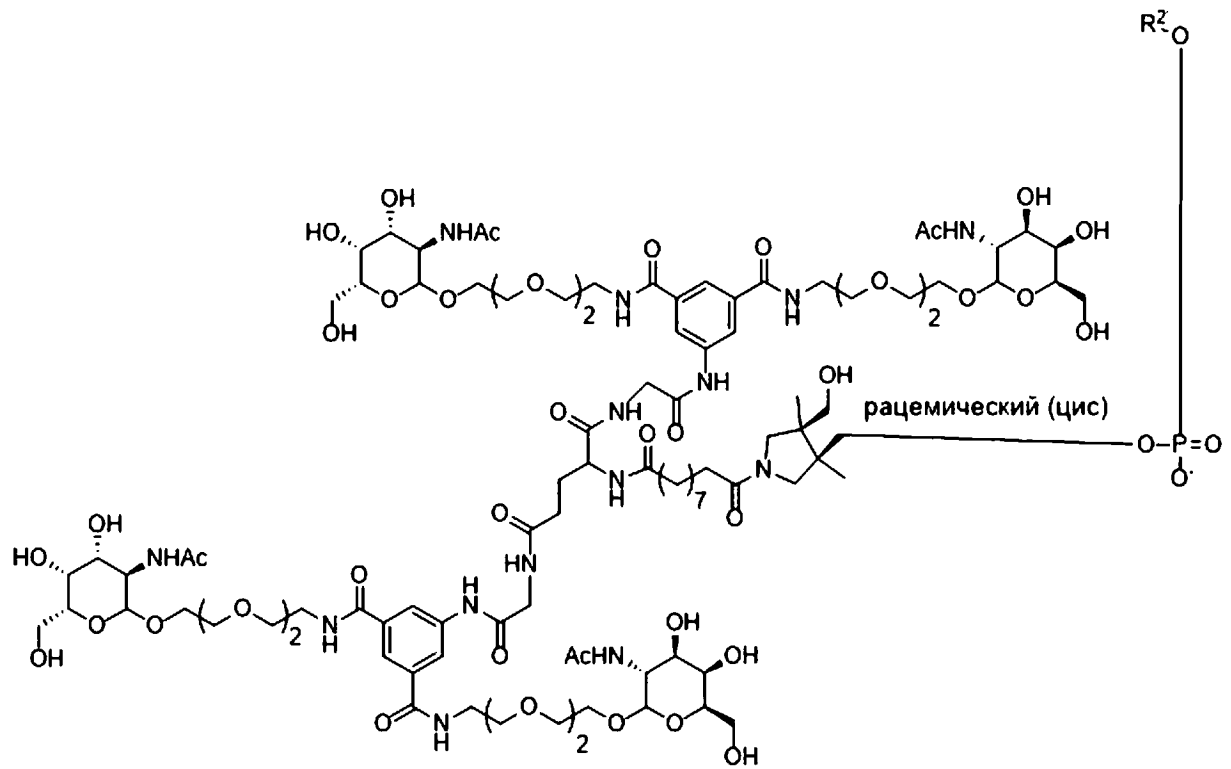
или его соль.

161. Соединение или соль по любому из пп. 1 и 11-160, где R<sup>2</sup> представляет собой миРНК, которая содержит SEQ ID NO: 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10 или 11 в качестве антисмысловой цепи.

162. Соединение или соль по любому из пп. 1 и 11-160, где R<sup>2</sup> представляет собой миРНК, которая содержит SEQ ID NO: 6 или 7 в качестве антисмысловой цепи.

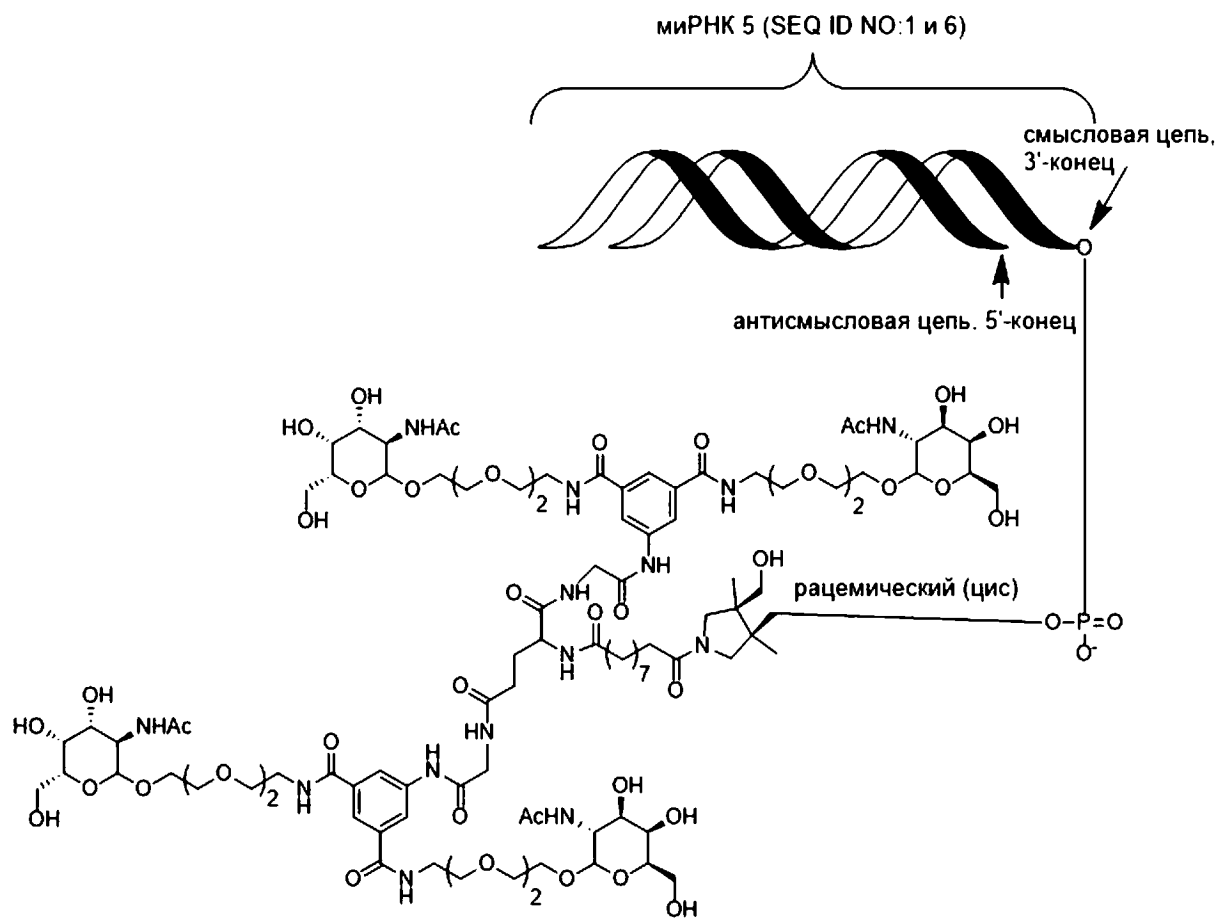
163. Соединение или соль по любому из пп. 1 и 11-160, где R<sup>2</sup> представляет собой миРНК, выбранную из любой из миРНК 2-9.

164. Соединение:



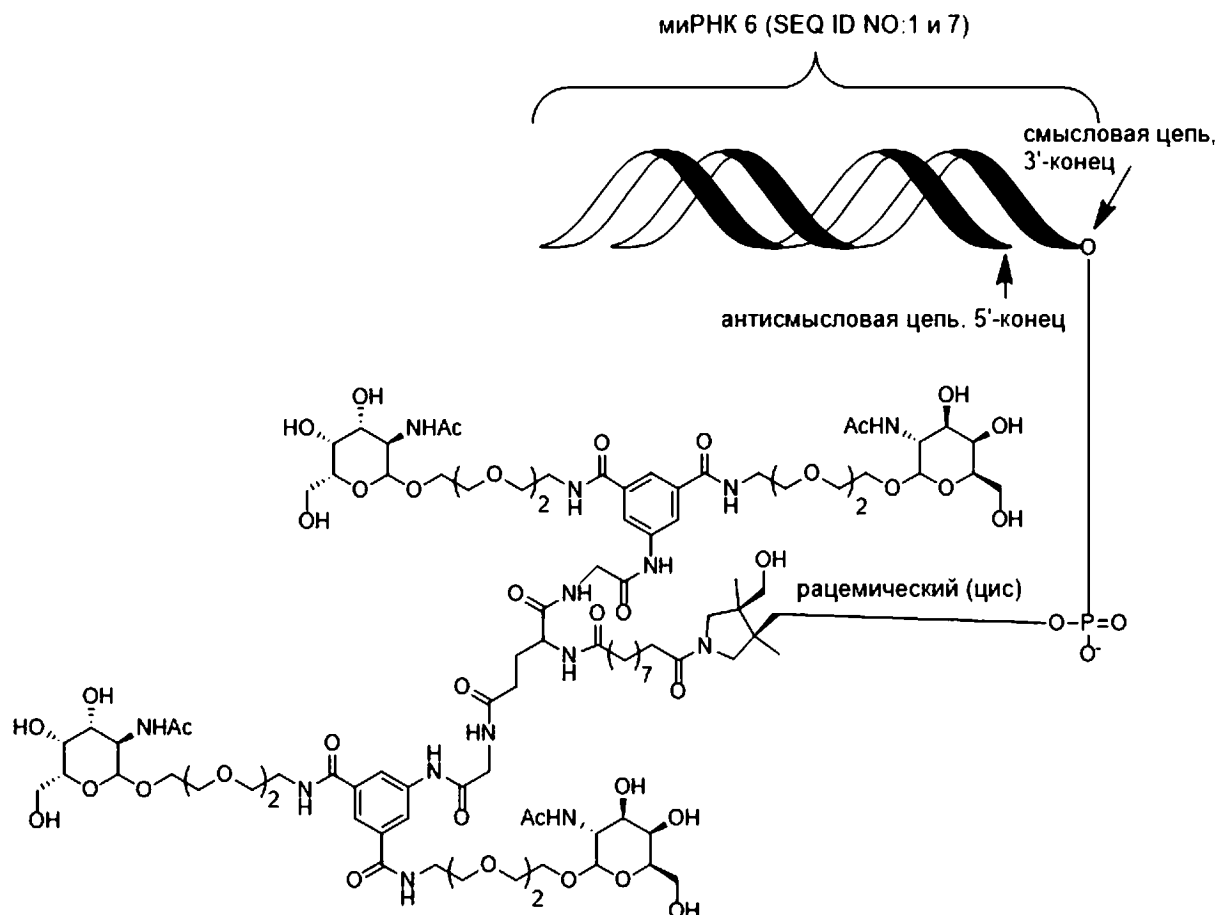
или его соль, где R<sup>2</sup> представляет собой миРНК, которая содержит SEQ ID NO: 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10 или 11 в качестве антисмысловой цепи.

165. Соединение:



или его соль.

166. Соединение:



или его соль.

167. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1-166 или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель.

168. Способ доставки миРНК в печень животного, предусматривающий введение животному соединения по любому из пп. 1-166 или его фармацевтически приемлемой соли.

169. Способ лечения вирусной инфекции гепатита В у человека, предусматривающий введение человеку эффективного количества соединения по любому из пп. 1-166 или его фармацевтически приемлемой соли.

170. Способ по п. 169, в котором соединение или его соль вводят подкожно.

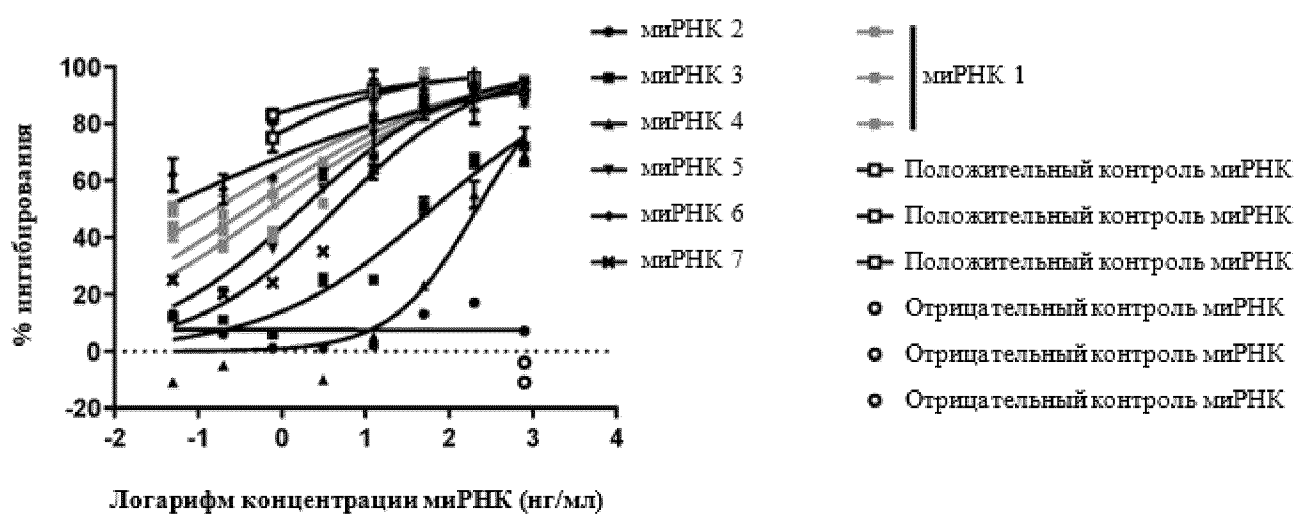
171. Способ по любому из пп. 168-170, в котором соединение или его соль вводят в комбинации с другим терапевтическим средством.

172. Молекула миРНК, которая содержит по меньшей мере одну разблокированную нуклеиновую кислоту (UNA), являющуюся любой из миРНК из таблицы А, которая содержит замену нуклеотида на UNA, *например*, в антисмысловой цепи, *например*, в положении(ях) 5 и или 6 антисмысловой цепи.

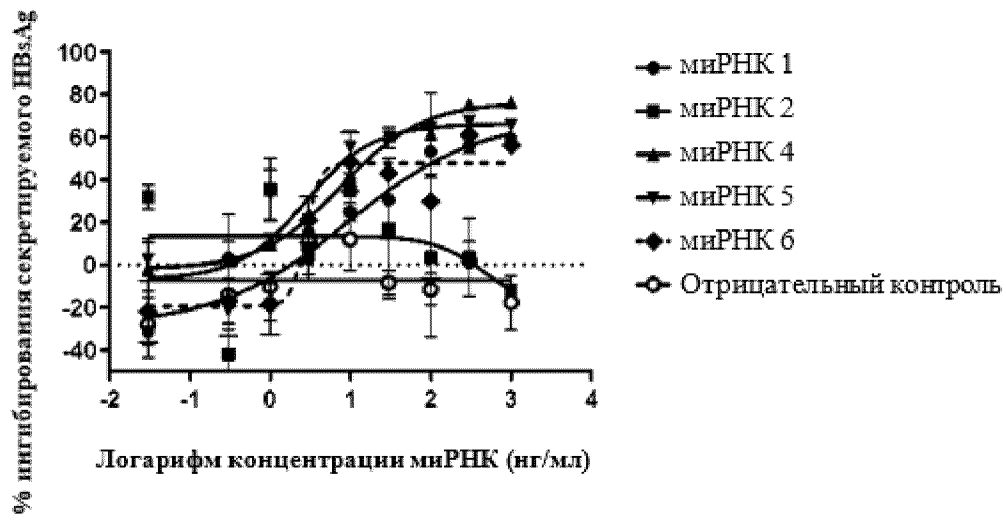
173. Молекула миРНК, выбранная из любой из миРНК 2-9.

По доверенности

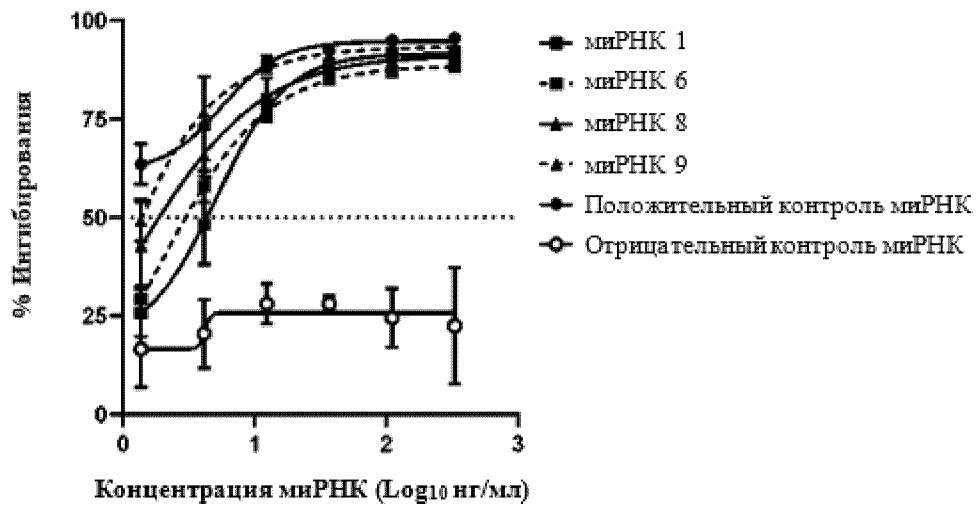
Фиг. 1.



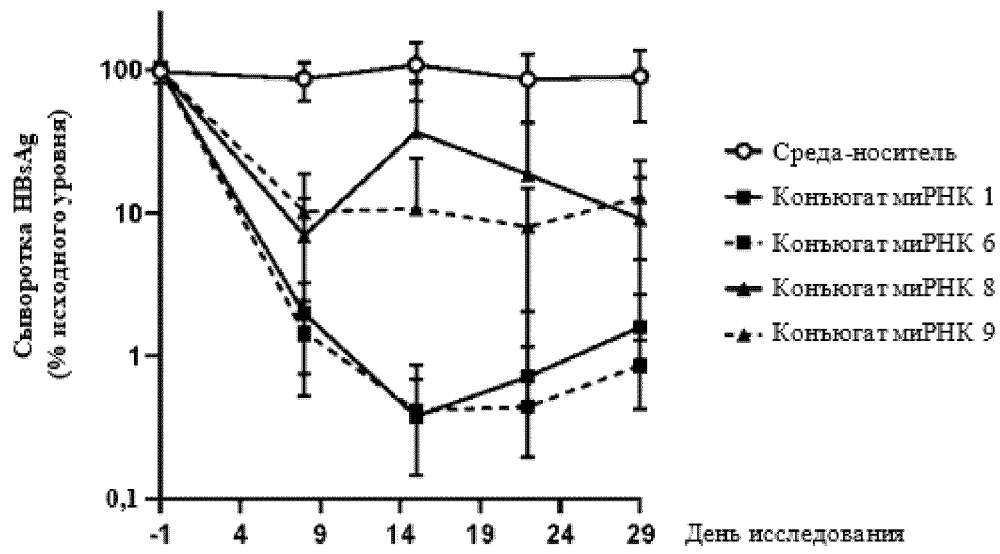
Фиг. 2.



Фиг. 3.



Фиг. 4.





Фиг. 5.

