



República Federativa do Brasil  
Ministério da Economia  
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

**(21) BR 112019021359-7 A2**



**(22) Data do Depósito: 10/04/2018**

**(43) Data da Publicação Nacional: 05/05/2020**

---

**(54) Título:** MOLÉCULAS, COMPOSIÇÕES, COMPOSTOS, MÉTODOS PARA ADMINISTRAR UM SIRNA, PARA PREPARAR UM COMPOSTO E PARA TRATAR UMA INFECÇÃO, COMPOSTO OU SAL, CONJUGADO DE GALNAC E USO DE UM COMPOSTO

**(51) Int. Cl.:** C12N 15/113; A61K 48/00.

**(30) Prioridade Unionista:** 11/04/2017 US 62/484,247; 26/06/2017 US 62/525,071.

**(71) Depositante(es):** ARBUTUS BIOPHARMA CORPORATION.

**(72) Inventor(es):** JAMES HEYES; RICHARD J. HOLLAND; ADAM JUDGE; AMY C. H. LEE; ALAN D. MARTIN; NICHOLAS MICHAEL SNEAD; EMILY P. THI; MARK WOOD; XIN YE.

**(86) Pedido PCT:** PCT US2018026918 de 10/04/2018

**(87) Publicação PCT:** WO 2018/191278 de 18/10/2018

**(85) Data da Fase Nacional:** 10/10/2019

**(57) Resumo:** Trata-se de certos ácidos nucleicos (por exemplo, moléculas de siRNA de fita dupla), assim como conjugados que compreendem uma porção química-alvo, um siRNA de fita dupla, e grupos ligantes opcionais. Certas modalidades também fornecem métodos sintéticos úteis para preparar os conjugados. Os conjugados são úteis para alvejar siRNA de fita dupla terapêutico ao fígado e tratar doenças de fígado incluindo hepatite (por exemplo, hepatite B e hepatite D).

**“MOLÉCULAS, COMPOSIÇÕES, COMPOSTOS, MÉTODOS PARA ADMINISTRAR UM SIRNA, PARA PREPARAR UM COMPOSTO E PARA TRATAR UMA INFECÇÃO, COMPOSTO OU SAL, CONJUGADO DE GALNAC E USO DE UM COMPOSTO”**

**REFERÊNCIA CRUZADA A PEDIDOS RELACIONADOS**

[001] Este pedido de patente reivindica o benefício de prioridade do Pedido U.S. de nº de série 62/525.071, depositado em 26 de junho de 2017 e do Pedido U.S. de nº de série 62/484.247, depositado em 11 de abril de 2017, cujos pedidos são incorporados ao presente documento, a título de referência.

**FUNDAMENTOS**

[002] Várias doenças são específicas do fígado, por exemplo, Hepatite B e esteato-hepatite não alcoólica (NASH). Conseqüentemente, seria benéfico ter composições terapêuticas que possam ser direcionadas principalmente ao fígado, rim, coração, pâncreas ou outros órgãos em indivíduos.

[003] Os ácidos nucleicos, que incluem siRNA são úteis como agentes terapêuticos.

[004] Atualmente, há uma necessidade por composições e métodos que podem ser usados para administrar (por exemplo, alvejar) ácidos nucleicos terapêuticos, como siRNA de fita dupla, em indivíduos vivos.

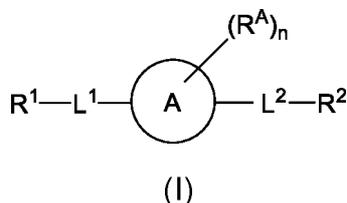
**BREVE SUMÁRIO**

[005] A invenção fornece moléculas de ácido nucleico (por exemplo, moléculas de siRNA de fita dupla terapêutico), assim como compostos, composições e métodos que podem ser usados para alvejar tais ácidos nucleicos (por exemplo, ao fígado).

[006] Conseqüentemente, num aspecto, esta invenção fornece uma molécula de siRNA de fita dupla selecionada do grupo que consiste em siRNA 1 (SEQ ID NO:1 e 2), 2 (SEQ ID NO:3 e 4), 3 (SEQ ID NO:5 e 6), 4 (SEQ

ID NO:7 e 8), 5 (SEQ ID NO:9 e 10), 6 (SEQ ID NO:11 e 12), 7 (SEQ ID NO:13 e 14), 8 (SEQ ID NO:15 e 16), 9 (SEQ ID NO:17 e 18), 10 (SEQ ID NO:19 e 20), 11 (SEQ ID NO:21 e 22), 12 (SEQ ID NO:23 e 24), 13 (SEQ ID NO:25 e 26), 14 (SEQ ID NO:27 e 28), 15 (SEQ ID NO:29 e 30), 16 (SEQ ID NO:31 e 32), 17 (SEQ ID NO:33 e 34), 18 (SEQ ID NO:35 e 36), 19 (SEQ ID NO:37 e 38), 20 (SEQ ID NO:39 e 40), 21 (SEQ ID NO:41 e 42), 22 (SEQ ID NO:43 e 44), 23 (SEQ ID NO:45 e 46), 24 (SEQ ID NO:47 e 48), 25 (SEQ ID NO:49 e 50), 26 (SEQ ID NO:51 e 52), 27 (SEQ ID NO:53 e 54), 28 (SEQ ID NO:55 e 56), 29 (SEQ ID NO:57 e 58), 30 (SEQ ID NO:59 e 60), 31 (SEQ ID NO:61 e 62), 32 (SEQ ID NO:63 e 64), 33 (SEQ ID NO:65 e 66), 34 (SEQ ID NO:67 e 68), 35 (SEQ ID NO:69 e 70), 36 (SEQ ID NO:71 e 72) e 37 (SEQ ID NO:73 e 74).

[007] Outro aspecto desta invenção fornece um composto de fórmula I



[008] em que:

[009] R<sup>1</sup> é um ligante de direcionamento;

[010] L<sup>1</sup> está ausente ou é um grupo de ligação;

[011] L<sup>2</sup> está ausente ou é um grupo de ligação;

[012] R<sup>2</sup> é uma molécula de siRNA de fita dupla selecionada do siRNA de fita dupla da Tabela 1;

[013] o anel A é ausente, uma cicloalquila de 3 a 20 membros, uma arila de 5 a 20 membros, uma heteroarila de 5 a 20 membros ou uma heterocicloalquila de 3 a 20 membros;

[014] cada R<sup>A</sup> é independentemente selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, hidróxi, CN, F, Cl, Br, I, -C<sub>1-2</sub> alquil-OR<sup>B</sup>, C<sub>1-10</sub> alquil C<sub>2-10</sub>

alquenila, e C<sub>2-10</sub> alquinila; em que a C<sub>1-10</sub> alquil C<sub>2-10</sub> alquenila e C<sub>2-10</sub> alquinila são opcionalmente substituídas por um ou mais grupos independentemente selecionados de halo, hidróxi e C<sub>1-3</sub> alcóxi;

[015] R<sup>B</sup> é hidrogênio, um grupo de proteção, uma ligação covalente a um suporte sólido, ou uma ligação a um grupo de ligação que é ligado a um suporte sólido; e

[016] n é 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ou 10;

[017] ou um sal do mesmo.

[018] Outro aspecto da invenção fornece conjugados de GalNAc que compreendem um dos siRNAs descritos no presente documento, cujos conjugados não são limitados a conjugados que compreendem os ligante-aglutinantes divulgados no presente documento. Por exemplo, um aspecto da invenção fornece um conjugado de GalNAc de Fórmula X:

A-B-C

(X)

[019] em que A é um ligante de direcionamento;

[020] B é um aglutinante opcional; e

[021] C é uma molécula de siRNA descrita no presente documento.

[022] O siRNA de fita dupla terapêutico descrito no presente documento, assim como compostos e composições que compreendem tal siRNA, podem ser usados para tratar vírus da Hepatite B e vírus da Hepatite B/vírus da Hepatite D.

[023] A invenção também fornece intermediários sintéticos e métodos divulgados no presente documento que são úteis para preparar compostos da fórmula I.

[024] Outros objetivos, recursos e vantagens da presente invenção serão evidentes a um versado na técnica a partir da descrição

detalhada e das Figuras a seguir.

### **BREVE DESCRIÇÃO DAS FIGURAS**

[025] **Figura 1:** Ilustra um composto intermediário da fórmula Ie, em que um ligante/aglutinante de direcionamento é ligado a um suporte de fase sólida, e em que Pg<sup>1</sup> é a DMTr de grupo protetor.

[026] **Figura 2:** Ilustra um composto representativo de fórmula Id, em que um ligante de direcionamento é ligado a um suporte de fase sólida, com um ácido nucleico covalentemente ligado.

[027] **Figura 3:** Ilustra um composto representativo da fórmula Id, em que um conjugado de ligante de direcionamento e ácido nucleico foi clivado a partir de um suporte de fase sólida e desprotegido para fornecer o composto da fórmula I.

[028] No pedido, incluindo Figuras, Exemplos e Esquemas, deve ser entendido que um oligonucleotídeo pode ser uma molécula de siRNA de fita dupla, conforme descrito na Tabela 1.

### **DESCRIÇÃO DETALHADA**

[029] Conforme usado no presente documento, os termos a seguir têm os significados atribuídos aos mesmos a menos que seja especificado o contrário.

[030] O termo “conjugado” conforme usado no presente documento inclui compostos de fórmula (I) que compreendem um oligonucleotídeo (por exemplo, uma molécula de siRNA) ligada a um ligante de direcionamento. Desse modo, os termos composto e conjugado podem ser usados no presente documento de modo intercambiável.

[031] O termo “RNA de interferência pequeno” ou “siRNA”, conforme usado no presente documento, se refere ao RNA de fita dupla (isto é, RNA duplex) que tem capacidade para reduzir ou inibir a expressão de um gene ou sequência-alvo (por exemplo, mediando-se a degradação ou inibindo a

tradução de mRNAs que são complementares à sequência de siRNA) quando o siRNA estiver na mesma célula que o gene ou a sequência-alvo. O siRNA pode ter identidade substancial ou completa com o gene ou sequência-alvo, ou pode compreender uma região de disparidade (isto é, um motivo de disparidade). Em certas modalidades, os siRNAs podem ter cerca de 19 a 25 nucleotídeos (duplex) de comprimento, e têm, de preferência, cerca de 20 a 24, 21 a 22 ou 21 a 23 nucleotídeos de comprimento. Os siRNAs duplex podem compreender saliências de 3' de cerca de 1 a cerca de 4 nucleotídeos ou cerca de 2 a cerca de 3 nucleotídeos e terminais de fosfato de 5'. Exemplos de siRNA incluem, sem limitação, uma molécula de polinucleotídeo de fita dupla reunida a partir de duas moléculas de filamento separado, em que um filamento é o filamento de senso e o outro é o filamento de antissenso complementar.

[032] Em certas modalidades, a saliência de 5' e/ou 3' numa ou ambas as fitas do siRNA compreende 1 a 4 (por exemplo, 1, 2, 3 ou 4) nucleotídeos de desoxitimidina (t ou dT) modificada e/ou não modificada, 1 a 4 (por exemplo, 1, 2, 3 ou 4) ribonucleotídeos de uridina modificados (por exemplo, 2'OMe) e/ou não modificados (U), e/ou 1 a 4 (por exemplo, 1, 2, 3 ou 4) ribonucleotídeos ou desoxirribonucleotídeos modificados (por exemplo, 2'OMe) e/ou não modificados que têm complementaridade com a sequência-alvo (por exemplo, saliência de 3' na fita antissenso) ou a fita complementar da mesma (por exemplo, saliência 3' na fita senso).

[033] De preferência, os siRNAs são quimicamente sintetizados. O siRNA também pode ser gerado por meio de clivagem de dsRNA mais longo (por exemplo, dsRNA maior que cerca de 25 nucleotídeos de comprimento) com a *E. coli* RNase III ou Dicer. Estas enzimas processam o dsRNA para o siRNA biologicamente ativo (consultar, por exemplo, Yang *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. EUA*, 99:9942-9947 (2002); Calegari *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. EUA*, 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); e Robertson *et al.*, *J. Biol. Chem.*, 243:82 (1968)). De preferência, o dsRNA tem pelo menos 50 nucleotídeos a cerca de 100, 200, 300, 400 ou 500 nucleotídeos de comprimento. Um dsRNA pode ser tão longo quanto 1000, 1500, 2000, 5000 nucleotídeos de comprimento, ou mais longo. O dsRNA pode codificar toda uma transcrição de gene ou uma transcrição de gene parcial. Em certos casos, o siRNA pode ser codificado por um plasmídeo (por exemplo, transcrito como sequências que se dobram automaticamente em duplexes com alças em formato de grampo).

[034] A expressão “inibir a expressão de um gene-alvo” se refere à capacidade de um siRNA da invenção para silenciar, reduzir ou inibir a expressão de um gene-alvo. Para examinar a extensão do silenciamento de gene, uma amostra de teste (por exemplo, uma amostra biológica de um organismo de interesse que expressa o gene-alvo ou uma amostra de células na cultura que expressa o gene-alvo) é colocada em contato com um siRNA que silencia, reduz ou inibe a expressão do gene-alvo. A expressão do gene-alvo na amostra de teste é comparada à expressão do gene-alvo numa amostra de controle (por exemplo, uma amostra biológica de um organismo de interesse que expressa o gene-alvo ou uma amostra de células na cultura que expressa o gene-alvo) que não é colocado em contato com o siRNA. As amostras de controle (por exemplo, amostras que expressam o gene-alvo) podem ser atribuídas com um valor de 100%. Em modalidades específicas, o silenciamento, a inibição ou a redução de expressão de um gene-alvo é obtido quando o valor da amostra de teste em relação à amostra de controle (por exemplo, tampão apenas, uma sequência de siRNA que direciona um gene diferente, uma sequência de siRNA embaralhada, *etc.*) é cerca de 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% ou 0%. Os ensaios incluem, sem limitação, a examinação de proteína ou níveis de mRNA usando técnicas conhecidas por aqueles versados na arte, como, por exemplo, dot blots, Northern blots, hibridização *in situ*, ELISA, imunoprecipitação, função enzimática, assim como ensaios fenotípicos conhecidos por aqueles versados na arte.

[035] O termo “grupo de ativação sintético” se refere a um grupo que pode ser fixado a um átomo para ativar aquele átomo para permitir que o mesmo forme uma ligação covalente com um outro grupo reativo. Compreende-se que a natureza do grupo de ativação sintético pode depender do átomo que o mesmo está ativando. Por exemplo, quando o grupo de ativação sintética é fixado a um átomo de oxigênio, o grupo de ativação sintética é um grupo que ativará este átomo de oxigênio para formar uma ligação (por exemplo, uma ligação de éster, carbamato ou éter) com um outro grupo reativo. Tais grupos de ativação sintética são conhecidos. Exemplos de grupos de ativação sintética que podem ser fixados a um átomo de oxigênio incluem, mas sem limitação, acetato, succinato, triflato e mesilato. Quando o grupo de ativação sintética for fixado a um átomo de oxigênio de um ácido carboxílico, o grupo de ativação sintética pode ser um grupo que é derivável de um reagente de acoplamento conhecido (por exemplo, um reagente de acoplamento de amida conhecido). Tais reagentes de acoplamento são conhecidos. Exemplos de tais reagentes de acoplamento incluem, mas sem limitação, N,N'-dicio-hexilcarbodimida (DCC), hidroxibenzotriazol (HOBt), N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbonato (EDC), (benzotriazol-1-iloxi)tris(dimetilamino)fosfônio hexafluorofosfato (BOP), benzotriazol-1-il-oxitripirrolidinofosfônio hexafluorofosfato (PyBOP) ou O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametilurônio hexafluorofosfato (HBTU).

[036] Uma “quantidade eficaz” ou “quantidade terapeuticamente eficaz” de um ácido nucleico terapêutico, como siRNA, é uma quantidade suficiente para produzir o efeito desejado, por exemplo, uma inibição de

expressão de uma sequência-alvo em comparação com o nível de expressão normal detectado na ausência de um siRNA. Em modalidades particulares, a inibição de expressão de um gene-alvo ou sequência-alvo é alcançada quando o valor obtido com um siRNA em relação ao controle (por exemplo, apenas tampão, uma sequência de siRNA que direciona um gene diferente, uma sequência de siRNA embaralhada, etc.) é cerca de 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% ou 0%. Os ensaios adequados para medir a expressão de um gene-alvo ou sequência-alvo incluem, mas sem limitação, a examinação de proteína ou níveis de mRNA usando técnicas conhecidas por aqueles versados na arte, como, por exemplo, dot blots, Northern blots, hibridização *in situ*, ELISA, imunoprecipitação, função enzimática, assim como ensaios fenotípicos conhecidos por aqueles versados na arte.

[037] O termo “ácido nucleico” conforme usado no presente documento se refere a um polímero que contém pelo menos dois nucleotídeos (por exemplo, desoxirribonucleotídeos ou ribonucleotídeos) em qualquer forma de fita única ou dupla e inclui DNA e RNA. “Nucleotídeos” contém uma desoxirribose (DNA) ou ribose (RNA) de açúcar, uma base e um grupo fosfato. Os nucleotídeos são ligados juntos através dos grupos fosfato. “Bases” incluem purinas e pirimidinas, que incluem adicionalmente compostos naturais adenina, timina, guanina, citosina, uracila, inosina e análogos naturais, e derivados sintéticos de purinas e pirimidinas, que incluem, mas sem limitação, modificações que originam novos grupos reativos como, mas sem limitação, aminas, álcoois, tióis, carboxilatos e haletos de alquila. Os ácidos nucleicos incluem ácidos nucleicos que contêm análogos de nucleotídeo conhecidos ou resíduos ou aglutinações de cadeia principal modificados, que são sintéticos, de ocorrência natural e de ocorrência não natural, e que têm propriedades de

ligação semelhantes àsquelas do ácido nucleico de referência. Exemplos de tais análogos e/ou resíduos modificados incluem, sem limitação, fosforotioatos, fosforamidatos, fosfonatos de metila, fosfonatos de metila quiral, ribonucleotídeos de 2'-O-metila e peptídeo-ácidos nucleicos (PNAs). Adicionalmente, os ácidos nucleicos podem incluir uma ou mais porções químicas de UNA.

[038] O termo “ácido nucleico” inclui qualquer oligonucleotídeo ou polinucleotídeo, com fragmentos que contêm até 60 nucleotídeos geralmente denominados oligonucleotídeos, e fragmentos mais longos denominados polinucleotídeos. Um desoxirribo-oligonucleotídeo consiste num açúcar com 5 carbonos chamado de desoxirribose unido covalentemente ao fosfato nos carbonos 5' e 3' de seu açúcar para formar um polímero alternante, não ramificado. O DNA pode estar na forma de, por exemplo, moléculas antissenso, DNA de plasmídeo, DNA pré-condensado, um produto de PCR, vetores, cassetes de expressão, sequências quiméricas, DNA cromossômicos ou derivados e combinações destes grupos. Um ribo-oligonucleotídeo consiste numa estrutura de repetição similar em que o açúcar com 5 carbonos é ribose. O RNA pode estar na forma, por exemplo, de RNA de interferência pequeno (siRNA), dsRNA de substrato de Dicer, RNA de formato de grampo pequeno (shRNA), RNA de interferência assimétrico (aiRNA), microRNA (miRNA), mRNA, tRNA, rRNA, tRNA, RNA viral (vRNA) e combinações dos mesmos. Conseqüentemente, no contexto desta invenção, os termos “polinucleotídeo” e “oligonucleotídeo” se referem a um polímero ou oligômero de nucleotídeo ou monômeros de nucleosídeo que consistem em bases de ocorrência natural, açúcares e aglutinações (de cadeia principal) interaçúcares. Os termos “polinucleotídeo” e “oligonucleotídeo” também incluem polímeros ou oligômeros que compreendem monômeros de ocorrência não natural, ou porções dos mesmos, que funcionam de modo semelhante. Tais oligonucleotídeos

modificados ou substituídos são, frequentemente, preferenciais nas formas nativas devido às propriedades como, por exemplo, absorção celular intensificada, imunogenicidade reduzida e estabilidade aumentada na presença de nucleases.

[039] A menos que indicado de outro modo, uma sequência de ácido nucleico particular também abrange implicitamente variantes modificadas de modo conservativo da mesma (por exemplo, substituições de códon degenerado), alelos, ortólogos, SNPs e sequências complementares, assim como a sequência explicitamente indicada. Especificamente, as substituições de códon degenerado podem ser alcançadas gerando-se sequências nas quais a terceira posição de um ou mais códons selecionados (ou todos) é substituída por uma base misturada e/ou resíduos de desoxi-inosina (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)).

[040] O termo “gene” se refere a uma sequência de ácidos nucleicos (por exemplo, DNA ou RNA) que compreende sequências de codificação de comprimento parcial ou de comprimento total necessárias para a produção de um polipeptídeo ou polipeptídeo de precursor.

[041] “Produto de gene”, conforme usado no presente documento, se refere a um produto de um gene como uma transcrição de RNA ou um polipeptídeo.

[042] Conforme usado no presente documento, o termo “alquila”, em si ou como parte de outro substituinte, significa, a menos que declarado de outro modo, um radical de hidrocarboneto de cadeia linear ou ramificada, que tem o número de átomos de carbono designado (isto é, C<sub>1-8</sub> significa um a oito carbonos). Exemplos de grupos alquila incluem metila, etila, n-propila, iso-propila, n-butila, t-butila, iso-butila, sec-butila, n-pentila, n-hexila, n-heptila, n-octila, e semelhantes. O termo “alquenila” se refere a um radical alquila

insaturado que tem uma ou mais ligações duplas. De modo similar, o termo “alquinila” se refere a um radical alquila insaturado que tem uma ou mais ligações triplas. Exemplos de tais grupos alquila insaturados incluem vinila, 2-propenila, crotila, 2-isopentenila, 2-(butadienila), 2,4-pentadienila, 3-(1,4-pentadienila), etinila, 1- e 3-propinila, 3-butenila, e os homólogos e isômeros superiores.

[043] O termo “alquilenos” em si ou como parte de outro substituinte significa um radical divalente derivado de um alcano (incluindo alcanos lineares e ramificados), conforme exemplificado por  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$  e  $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2-$ .

[044] O termo “cicloalquila”, “carbocíclico” ou “carbociclo” se refere ao sistema de anel de hidrocarboneto que tem 3 a 20 de número geral de átomos de anel (por exemplo, cicloalquila de 3 a 20 membros é uma cicloalquila com 3 a 20 átomos de anel, ou  $\text{C}_{3-20}$  cicloalquila é uma cicloalquila com 3 a 20 átomos de anel de carbono) e para uma cicloalquila de 3 a 5 membros completamente saturada ou que tem no máximo uma dupla ligação entre vértices de anel e para uma cicloalquila de 6 membros ou maior completamente saturada ou que tem no máximo duas ligações duplas entre vértices de anel. Conforme usado no presente documento, “cicloalquila”, “carbocíclico”, ou “carbociclo” também é destinado se referir ao sistema de anel de hidrocarboneto bicíclico, policíclico e espirocíclico, como, por exemplo, biciclo[2.2.1]heptano, pinano, biciclo[2.2.2]octano, adamantano, norboreno,  $\text{C}_{5-12}$  alcano espirocíclico, etc. Conforme usado no presente documento, os termos, “alquenila”, “alquinila”, “cicloalquila”, “carbociclo” e “carbocíclico” são destinados a incluir variantes mono e poli-halogenados dos mesmos.

[045] O termo “heterocicloalquila”, “heterocíclico” ou “heterociclo” se refere a um radical de sistema de anel saturado ou parcialmente insaturado que tem, em geral, de 3 a 20 átomos de anel (por exemplo, heterocicloalquila de 3 a 20 membros é um radical heterocicloalquila com 3 a 20 átomos de anel, uma

C<sub>2-19</sub> heterocicloalquila é uma heterocicloalquila que tem 3 a 10 átomos de anel com entre 2 a 19 átomos de anel sendo carbono) que contém de um a dez heteroátomos selecionados de N, O e S, em que os átomos de nitrogênio e enxofre são opcionalmente oxidados, átomo de nitrogênio (ou átomos de nitrogênio) é opcionalmente quaternizado, como átomos de anel. A menos que declarado de outro modo, um anel “heterocicloalquila”, “heterocíclico” ou “heterociclo” pode ser um sistema de anel monocíclico, um bicíclico, espirocíclico ou policíclico. Os exemplos não limitantes de anéis “heterocicloalquila”, “heterocíclico” ou “heterociclo” incluem pirrolidina, piperidina, N-metilpiperidina, imidazolidina, pirazolidina, butirolactama, valerolactama, imidazolidinona, hidantoína, dioxolano, ftalimida, piperidina, pirimidina-2,4(1H,3H)-diona, 1,4-dioxano, morfolina, tiomorfolina, tiomorfolina-S-óxido, tiomorfolina-S,S-óxido, piperazina, pirano, piridona, 3-pirrolina, tiopirano, pirona, tetra-hidrofurano, tetra-hidrotiofeno, quinuclidina, tropano, 2-azaspiro[3.3]heptano, (1R,5S)-3-azabicyclo[3.2.1]octano, (1s,4s)-2-azabicyclo[2.2.2]octano, (1R,4R)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.2]octano e semelhantes. Um grupo “heterocicloalquila”, “heterocíclico” ou “heterociclo” pode ser fixado ao restante da molécula através de um ou mais carbonos de anel ou heteroátomos. Uma “heterocicloalquila”, “heterocíclico” ou “heterociclo” pode incluir variantes mono e poli-halogenadas dos mesmos.

[046] Os termos “alcóxi”, e “alquiltio”, são usados em seu sentido convencional, e se referem àqueles grupos alquila fixados ao restante da molécula por meio de um átomo de oxigênio (“oxi”) ou grupo tio, e incluem adicionalmente variantes mono e poli-halogenadas dos mesmos.

[047] Os termos “halo” ou “halogênio”, por si próprios ou como parte de outro substituinte, significam, a menos que declarado de outro modo, um átomo de flúor, cloro, bromo ou iodo. O termo “(halo)alquila” significa incluir tanto um substituinte “alquila” quanto um substituinte “haloalquila”.

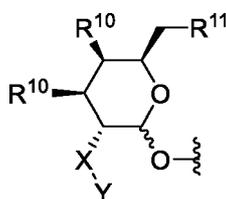
Adicionalmente, o termo “haloalquila” é destinado a incluir mono-haloalquila e poli-haloalquila. Por exemplo, o termo “C<sub>1-4</sub> haloalquila” é destinado a incluir trifluorometila, 2,2,2-trifluoroetila, 4-clorobutila, 3-bromopropila, difluorometila e semelhantes.

[048] O termo “arila” significa um grupo aromático carbocíclico que tem 6 a 14 átomos de carbono, fundido ou não a um ou mais grupos. Exemplos de grupos arila incluem fenila, naftila, bifenila e semelhantes a menos que seja definido o contrário.

[049] O termo “heteroarila” se refere um anel arila (ou anéis arila) que contém de um a cinco heteroátomos selecionados de N, O e S, em que os átomos de nitrogênio e enxofre são opcionalmente oxidados, e o átomo de nitrogênio (ou átomos de nitrogênio) é opcionalmente quaternizado. Um grupo heteroarila pode ser fixado ao restante da molécula através de um heteroátomo. Exemplos de grupos heteroarila incluem piridila, piridazinila, pirazinila, pirimidinila, triazinila, quinolinila, quinoxalinila, quinazolinila, cinolinila, ftalazinila, benzotriazinila, purinila, benzimidazolila, benzopirazolila, benzotriazolila, benzisoxazolila, isobenzofurila, isoindolila, indolizinila, benzotriazinila, tienopiridinila, tienopirimidinila, pirazolopirimidinila, imidazopiridinas, benzotiazolila, benzofuranila, benzotienila, indolila, quinolila, isoquinolila, isotiazolila, pirazolila, indazolila, pteridinila, imidazolila, triazolila, tetrazolila, oxazolila, isoxazolila, tiadiazolila, pirrolila, tiazolila, furila, tienila e semelhantes.

[050] O termo sacarídeo inclui monossacarídeos, dissacarídeos e trissacarídeos. O termo inclui glicose, sacarose, frutose, galactose e ribose, assim como desóxi açúcares, como desoxirribose e amino açúcar, como galactosamina. Os derivados de sacarídeo podem ser, convenientemente, preparados conforme descrito na Publicação de Pedidos de Patente Internacional Números WO 96/34005 e 97/03995. Um sacarídeo pode ser

convenientemente ligado ao restante de um composto da fórmula I através de uma ligação de éter, uma ligação de tioéter (por exemplo, um S-glicosídeo), um nitrogênio de amina (por exemplo, um N-glicosídeo), ou uma ligação de carbono-carbono (por exemplo, um C-glicosídeo). Numa modalidade, o sacarídeo pode ser convenientemente ligado ao restante de um composto da fórmula I através de uma ligação de éter. Numa modalidade, o termo sacarídeo inclui um grupo da fórmula:



[051] em que:

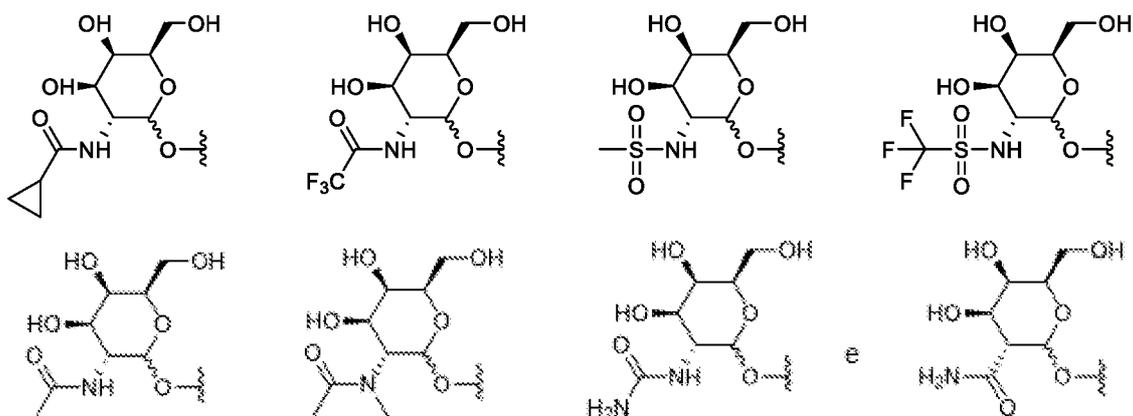
[052] X é  $\text{NR}^3$ , e Y é selecionado de  $-(\text{C}=\text{O})\text{R}^4$ ,  $-\text{SO}_2\text{R}^5$  e  $-(\text{C}=\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$ ; ou X é  $-(\text{C}=\text{O})-$  e Y é  $\text{NR}^8\text{R}^9$ ;

[053]  $\text{R}^3$  é hidrogênio ou  $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ alquila;

[054]  $\text{R}^4$ ,  $\text{R}^5$ ,  $\text{R}^6$ ,  $\text{R}^7$ ,  $\text{R}^8$  e  $\text{R}^9$  são, cada um, independentemente selecionados do grupo que consiste em hidrogênio,  $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ alquila,  $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ haloalquila,  $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ alcóxi e  $(\text{C}_3\text{-C}_6)$ cicloalquila que é opcionalmente substituída por um ou mais grupos independentemente selecionados do grupo que consiste em halo,  $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ alquila,  $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ haloalquila,  $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ alcóxi e  $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ haloalcóxi;

[055]  $\text{R}^{10}$  é  $-\text{OH}$ ,  $-\text{NR}^8\text{R}^9$  ou  $-\text{F}$ ; e

[056]  $\text{R}^{11}$  é  $-\text{OH}$ ,  $-\text{NR}^8\text{R}^9$ ,  $-\text{F}$  ou heterociclo de 5 membros que é opcionalmente substituído por um ou mais grupos independentemente selecionados do grupo que consiste em halo, hidroxila, carboxila, amino,  $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ alquila,  $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ haloalquila,  $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ alcóxi e  $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ haloalcóxi. Numa outra modalidade, o sacarídeo pode ser selecionado do grupo que consiste em:



[057] Numa outra modalidade, o sacarídeo pode ser:



[058] *N*-acetilgalactosamina (GalNAc) GalPro.

[059] O termo “animal” inclui espécie de mamífero, como um ser humano, camundongo, rato, cachorro, gato, hamster, porquinho da índia, coelho, gado e semelhantes.

[060] O termo “lipídio” se refere a um grupo de compostos orgânicos que incluem, mas sem limitação, ésteres de ácidos graxos e são caracterizados por serem insolúveis em água, mas solúveis em muitos solventes orgânicos. Os mesmos são usualmente divididos em três classes: (1) “lipídios simples”, os quais incluem gorduras e óleos, assim como ceras; (2) “lipídios de composto”, os quais incluem fosfolipídios e glicolipídios; e (3) “lipídios derivados”, como esteroides.

[061] O termo “partícula de lipídio” inclui uma formulação de lipídio que pode ser usada para administrar um ácido nucleico terapêutico (por exemplo, siRNA) a um sítio alvo de interesse (por exemplo, célula, tecido, órgão e semelhantes). Em modalidades preferenciais, a partícula de lipídio da invenção é uma partícula de ácido nucleico-lipídio, que é tipicamente formada de um lipídio catiônico, um lipídio não catiônico (por exemplo, um fosfolipídio), um lipídio

conjugado que impede a agregação da partícula (por exemplo, um PEG-lipídio), e opcionalmente colesterol. Tipicamente, o ácido nucleico terapêutico (por exemplo, siRNA) pode ser encapsulado na porção de lipídio da partícula, assim protegendo a mesma de degradação enzimática.

[062] O termo “núcleo denso de elétron”, quando usado para descrever uma partícula de lipídio da presente invenção, se refere à aparência escura da porção interior de uma partícula de lipídio quando visualizada com o uso de microscopia eletrônica de criotransmissão (“cryoTEM”). Algumas partículas de lipídio da presente invenção têm um núcleo denso de elétron e não têm uma estrutura de bicamada de lipídio. Algumas partículas de lipídio da presente invenção têm um núcleo denso de elétron, não têm uma estrutura de bicamada de lipídio, e têm uma estrutura de fase hexagonal ou cúbica inversa. Embora não se deseje se atrelar à teoria, considera-se que a embalagem de lipídio de não bicamada fornece uma rede tridimensional de cilindros de lipídio com água e ácido nucleico no interior, isto é, essencialmente, uma gotícula de lipídio impenetrada com canais aquosos que contêm o ácido nucleico.

[063] Conforme usado no presente documento, o termo “SNALP” se refere a uma partícula de ácido nucleico-lipídio estável. Uma SNALP é uma partícula feita de lipídios (por exemplo, um lipídio catiônico, um lipídio não catiônico, e um lipídio conjugado que impede a agregação da partícula), em que o ácido nucleico (por exemplo, siRNA) é completamente encapsulado no lipídio. Em certos casos, SNALP são extremamente úteis para aplicações sistemáticas, visto que podem exibir vidas úteis de circulação que seguem injeção intravenosa (i.v.), as mesmas podem se acumular em sítios distais (por exemplo, sítios fisicamente separados do sítio de administração), e as mesmas podem mediar a expressão de siRNA nestes sítios distais. O ácido nucleico pode ser complexado com um agente de condensação e encapsulado numa SNALP conforme estabelecido na Publicação PCT nº WO 00/03683, cuja divulgação é incorporada

ao presente documento a título de referência, em sua totalidade, com todos os propósitos.

[064] As partículas de lipídio da invenção (por exemplo, SNALP) têm tipicamente um diâmetro médio de cerca de 30 nm a cerca de 150 nm, de cerca de 40 nm a cerca de 150 nm, de cerca de 50 nm a cerca de 150 nm, de cerca de 60 nm a cerca de 130 nm, de cerca de 70 nm a cerca de 110 nm, de cerca de 70 nm a cerca de 100 nm, de cerca de 80 nm a cerca de 100 nm, de cerca de 90 nm a cerca de 100 nm, de cerca de 70 a cerca de 90 nm, de cerca de 80 nm a cerca de 90 nm, de cerca de 70 nm a cerca de 80 nm, ou cerca de 30 nm, 35 nm, 40 nm, 45 nm, 50 nm, 55 nm, 60 nm, 65 nm, 70 nm, 75 nm, 80 nm, 85 nm, 90 nm, 95 nm, 100 nm, 105 nm, 110 nm, 115 nm, 120 nm, 125 nm, 130 nm, 135 nm, 140 nm, 145 nm ou 150 nm, e são substancialmente não tóxicos. Além disto, ácidos nucleicos, quando presentes nas partículas de lipídio da presente invenção, são resistentes em solução aquosa à degradação com uma nuclease. As partículas de ácido nucleico-lipídio e seu método para preparação são divulgados, por exemplo, nas Publicações de Patente U.S. nº 20040142025 e 20070042031, cujas divulgações são incorporadas ao presente documento a título de referência, em sua totalidade, com todos os propósitos.

[065] Conforme usado no presente documento, “lipídio encapsulado” pode referir a uma partícula de lipídio que fornece um ácido nucleico terapêutico, como um siRNA com encapsulação completa, encapsulação parcial, ou ambos. Numa modalidade preferencial, o ácido nucleico (por exemplo, siRNA) é completamente encapsulado na partícula de lipídio (por exemplo, para formar uma SNALP ou outra partícula de ácido nucleico-lipídio).

[066] O termo “conjugado de lipídio” se refere a um lipídio conjugado que inibe a agregação de partículas de lipídio. Tais conjugados de lipídio incluem, mas sem limitação, conjugados de PEG-lipídio, como, por

exemplo, PEG acoplada a dialquioxipropilas (por exemplo, conjugados de PEG-DAA), PEG acoplado a diacilgliceróis (por exemplo, conjugados de PEG-DAG), PEG acoplado a colesterol, PEG acoplado a fosfatidiletanolaminas, e PEG conjugado com ceramidas (consultar, por exemplo, Patente U.S. nº 5.885.613), lipídios PEG catiônicos, conjugados de polioxazolina (POZ)-lipídio, oligômeros de poliamida (por exemplo, conjugados de ATTA-lipídio), e misturas dos mesmos. Os exemplos adicionais de conjugados de POZ-lipídio são descritos na Publicação PCT nº WO 2010/006282. PEG ou POZ podem ser conjugados diretamente com o lipídio ou podem ser ligados ao lipídio por meio de uma porção química aglutinante. Qualquer porção química de aglutinante adequada para acoplamento do PEG ou do POZ a um lipídio pode ser usada incluindo, *por exemplo*, porções químicas de aglutinante que não contêm éster e porções químicas de aglutinante que contêm éster. Em certas modalidades preferenciais, as porções químicas ligantes que não contêm éster, como amidas ou carbamatos, são usadas. As divulgações de cada um dos documentos de patente acima são incorporadas ao presente documento a título de referência, em sua totalidade, com todos os propósitos.

[067] O termo “lipídio anfipático” se refere, em parte, a qualquer material adequado em que a porção hidrofóbica do material de lipídio se orienta numa fase hidrofóbica, enquanto a porção hidrofílica se orienta em direção à fase aquosa. As características hidrofílicas derivam da presença de grupos polares ou carregados, como grupos carboidratos, fosfato, carboxílico, sulfato, amino, sulfidril, nitro, hidroxila, e outros semelhantes. A hidrofobicidade pode ser conferida pela inclusão de grupos apolares que incluem, mas sem limitação, grupos hidrocarboneto alifático saturado e insaturado de cadeia longa e tais grupos substituídos por um ou mais grupos aromáticos, cicloalifáticos ou heterocíclicos. Os exemplos de compostos anfipáticos incluem, mas sem limitação, fosfolipídios, aminolipídios e esfingolipídios.

[068] Os exemplos representativos de fosfolipídios incluem, mas sem limitação, fosfatidilcolina, fosfatidiletanolamina, fosfatidilserina, fosfatidilinositol, ácido fosfatídico, palmitoiloleoil fosfatidilcolina, lisofosfatidilcolina, lisofosfatidiletanolamina, dipalmitoilfosfatidilcolina, dioleoilfosfatidilcolina, distearoilfosfatidilcolina e dilinoleoilfosfatidilcolina. Outros compostos que não têm fósforo, como esfingolipídio, famílias de glicoesfingolipídio, diacilgliceróis, e  $\beta$ -aciloxiácidos também estão no grupo designado como lipídios anfipáticos. Adicionalmente, os lipídios anfipáticos descritos acima podem ser misturados com outros lipídios incluindo triglicerídeos e esteróis.

[069] O termo “lipídio neutro” se refere a qualquer um dentre várias espécies de lipídio que existem numa forma zwitteriônica não carregada ou neutra num pH selecionado. Em pH fisiológico, tais lipídios incluem, por exemplo, diacilfosfatidilcolina, diacilfosfatidiletanolamina, ceramida, esfingomiéline, cefalina, colesterol, cerebrosídeos e diacilgliceróis.

[070] O termo “lipídio não catiônico” se refere a qualquer lipídio anfipático, assim como qualquer outro lipídio neutro ou lipídio aniônico.

[071] O termo “lipídio aniônico” se refere a qualquer lipídio que é negativamente carregado em pH fisiológico. Estes lipídios incluem, mas sem limitação, fosfatidilgliceróis, cardiolipinas, diacilfosfatidilserinas, ácidos diacilfosfatídicos, N-dodecanoil fosfatidiletanolaminas, N-succinil fosfatidiletanolaminas, N-glutarilfosfatidiletanolaminas, lisilfosfatidilgliceróis, palmitoiloleoilfosfatidilglicerol (POPG) e outros grupos de modificação aniônica unidos a lipídios neutros.

[072] O termo “lipídio hidrofóbico” se refere a compostos que têm grupos apolares que incluem, mas sem limitação, grupos de hidrocarboneto alifático saturado e insaturado de cadeia longa, e tais grupos opcionalmente substituídos por um ou mais grupos aromáticos, cicloalifáticos ou heterocíclicos.

Os exemplos adequados incluem, mas sem limitação, diacilglicerol, dialquilglicerol, N-N-dialquilamino, 1,2-diaciloxi-3-aminopropano e 1,2-dialquil-3-aminopropano.

[073] Os termos “lipídio catiônico” e “amino lipídio” são usados de modo intercambiável no presente documento para incluir aqueles lipídios e sais do mesmo que tem uma, duas, três ou mais cadeias de ácido graxo ou alquila graxa e um grupo de cabeça de amino de pH titulável (por exemplo, um grupo de cabeça de alquilamino ou dialquilamino). O lipídio catiônico é tipicamente protonado (isto é, positivamente carregado) num pH abaixo do  $pK_a$  do lipídio catiônico e é substancialmente neutro num pH acima do  $pK_a$ . Os lipídios catiônicos da invenção também podem ser denominados lipídios catiônicos tituláveis. Em algumas modalidades, os lipídios catiônicos compreendem: um grupo de cabeça de amina terciária protonável (por exemplo, pH titulável); cadeias de  $C_{18}$  alquila, em que cada cadeia alquila tem independentemente 0 a 3 (por exemplo, 0, 1, 2, ou 3) ligações duplas; e ligações éter, éster ou cetal entre o grupo de cabeça e cadeias alquila. Tais lipídios catiônicos incluem, mas sem limitação, DSDMA, DODMA, DLinDMA, DLenDMA,  $\gamma$ -DLenDMA, DLin-K-DMA, DLin-K-C2-DMA (também conhecido como DLin-C2K-DMA, XTC2 e C2K), DLin-K-C3-DMA, DLin-K-C4-DMA, DLen-C2K-DMA,  $\gamma$ -DLen-C2K-DMA, DLin-M-C2-DMA (também conhecido como MC2), DLin-M-C3-DMA (também conhecido como MC3) e (DLin-MP-DMA) (também conhecido como 1-B11).

[074] O termo “alquilamino” inclui um grupo de fórmula  $-N(H)R$ , em que R é uma alquila conforme definido no presente documento.

[075] O termo “dialquilamino” inclui um grupo de fórmula  $-NR_2$ , em que cada R é independentemente uma alquila conforme definido no presente documento.

[076] O termo “sais” inclui qualquer complexo aniônico e catiônico, como o complexo formado entre um lipídio catiônico e um ou mais ânions. Os

exemplos não limitantes de ânions incluem ânions inorgânicos e orgânicos, por exemplo, hidreto, fluoreto, cloreto, brometo, iodeto, oxalato (por exemplo, hemioxalato), fosfato, fosfonato, hidrogenofosfato, di-hidrogenofosfato, óxido, carbonato, bicarbonato, nitrato, nitrito, nitreto, bissulfito, sulfeto, sulfito, bissulfato, sulfato, tiosulfato, hidrogenossulfato, borato, formato, acetato, benzoato, citrato, tartarato, lactato, acrilato, poliacrilato, fumarato, maleato, itaconato, glicolato, gluconato, malato, mandelato, tiglato, ascorbato, salicilato, polimetacrilato, perclorato, clorato, clorito, hipoclorito, bromato, hipobromito, iodato, um alquilsulfonato, um arilsulfonato, arsenato, arsenito, cromato, dicromato, cianeto, cianato, tiocianato, hidróxido, peróxido, permanganato e misturas dos mesmos. Em modalidades particulares, os sais dos lipídios catiônicos divulgados no presente documento são sais cristalinos.

[077] O termo “acila” inclui qualquer alquila, alquenila ou alquinila, em que o carbono no ponto de ligação é substituído por um grupo oxo, conforme definido abaixo. O seguinte é de exemplos não limitantes de grupos acila: -C(=O)alquila, -C(=O)alquenila e -C(=O)alquinila.

[078] O termo “fusogênico” se refere à capacidade de uma partícula de lipídio, como um SNALP, para se fundir com as membranas de uma célula. As membranas podem ser a membrana ou membranas de plasma que circundam organelas, por exemplo, endossomo, núcleo, *etc.*

[079] Conforme usado no presente documento, o termo “solução aquosa” se refere a uma composição que compreende por inteiro, ou em parte, água.

[080] Conforme usado no presente documento, o termo “solução de lipídio orgânico” se refere a uma composição que compreende por inteiro, ou em parte, um solvente orgânico que tem um lipídio.

[081] “Sítio distal”, conforme usado no presente documento, se refere a um sítio fisicamente separado, o qual não é limitado a um leito capilar

adjacente, mas inclui sítios amplamente distribuídos ao longo de um organismo.

[082] “Estável em soro” em relação a partículas de ácido nucleico-lipídio, como SNALP, significa que a partícula não é significativamente degradada após a exposição a um ensaio de soro ou nuclease que degradaria significativamente o DNA ou RNA livre. Os ensaios adequados incluem, por exemplo, um ensaio de soro padrão, um ensaio de DNase, ou um ensaio de RNase.

[083] “Administração sistemática”, conforme usado no presente documento, se refere à administração de partículas de lipídio que leva a uma biodistribuição ampla de um agente ativo, como um siRNA num organismo. Algumas técnicas de administração podem levar à administração sistêmica de certos agentes, mas não outras. A administração sistêmica significa que uma quantidade útil, preferencialmente terapêutica, de um agente é exposta à maioria das partes do corpo. Para obter a biodistribuição ampla geralmente se necessita de uma vida útil sanguínea tal que o agente não seja rapidamente degradado ou limpo (como por órgãos de primeira passagem (fígado, pulmão, etc.) ou por ligação de célula não específica rápida) antes de alcançar um sítio de doença distal ao sítio de administração. A administração sistêmica de partículas de lipídio pode ser por quaisquer meios conhecidos na técnica incluindo, por exemplo, intravenoso, subcutâneo e intraperitoneal. Numa modalidade preferencial, a administração sistêmica de partículas de lipídio é por administração intravenosa.

[084] “Administração local”, conforme usado no presente documento, se refere à administração de um agente ativo, como um siRNA diretamente a um sítio alvo num organismo. Por exemplo, um agente pode ser localmente administrado por injeção direta num sítio de doença, outro sítio alvo, ou um órgão alvo, como o fígado, coração, pâncreas, rim e semelhantes.

[085] Quando usado no presente documento para descrever a razão de lipídio:siRNA, o termo “lipídio” se refere ao lipídio total na partícula.

[086] Será observado por aqueles versados na técnica que os compostos da invenção que têm um centro quiral podem existir e ser isolados em formas opticamente ativas e racêmicas. Alguns compostos podem exibir polimorfismo. Deve ser entendido que a presente invenção abrange qualquer forma racêmica, opticamente ativa, polimórfica ou estereoisomérica ou misturas dos mesmos, de um composto da invenção, o qual possui as propriedades úteis descritas no presente documento, sendo bem conhecido na técnica como preparar formas opticamente ativas (por exemplo, por resolução da forma racêmica por técnicas de recristalização, por síntese de materiais iniciais opticamente ativos, por síntese quiral, ou por separação cromatográfica com o uso de uma fase estacionária quiral.

[087] Quando uma ligação numa fórmula de composto no presente documento for desenhada de maneira não estereoquímica (por exemplo, plana), o átomo ao qual a ligação é fixada inclui todas as possibilidades estereoquímicas. A menos que observado de outro modo, quando uma ligação numa fórmula de composto no presente documento é desenhada de maneira estereoquímica definida (por exemplo, negrito, negrito-cunha, tracejada ou tracejada-cunha), deve ser entendido que o átomo ao qual a ligação estereoquímica é fixada é enriquecido no estereoisômero absoluto representado. Numa modalidade, o composto pode ser pelo menos 51% do estereoisômero absoluto representado. Em outra modalidade, o composto pode ser pelo menos 60% do estereoisômero absoluto representado. Em outra modalidade, o composto pode ser pelo menos 80% do estereoisômero absoluto representado. Em outra modalidade, o composto pode ser pelo menos 90% do estereoisômero absoluto representado. Em outra modalidade, o composto pode ser pelo menos 95% do estereoisômero absoluto representado. Em outra modalidade, o composto pode ser pelo menos 99% do estereoisômero absoluto representado.

[088] A menos que declarado de outro modo no presente

documento, o termo “cerca de”, quando usado em conexão com um valor ou faixa de valores, significa mais ou menos 5% do valor ou faixa de valores declarados.

### **GERAR MOLÉCULAS DE siRNA**

[089] O siRNA pode ser fornecido em diversas formas incluindo, por exemplo, como um ou mais duplexes de RNA de interferência pequeno (siRNA) isolados, como RNA de fita dupla mais longo (dsRNA), ou como siRNA ou dsRNA transcrito a partir de um cassete de transcrição num DNA plasmídeo. Em algumas modalidades, o siRNA pode ser produzido enzimaticamente ou por meio de síntese orgânica parcial/total, e os ribonucleotídeos modificados podem ser introduzidos por meio de síntese enzimática ou orgânica *in vitro*. Em certos casos, cada fita é preparada quimicamente. Os métodos de síntese de moléculas de RNA são conhecidos na técnica, por exemplo, os métodos de síntese química conforme descritos em Verma e Eckstein (1998) ou conforme descrito no presente documento.

[090] Os métodos para isolar RNA, sintetizar RNA, hibridizar ácidos nucleicos, produzir e triar bibliotecas de cDNA e realizar PCR são bem conhecidos na técnica (consulte, por exemplo, Gubler e Hoffman, *Gene*, 25:263-269 (1983); Sambrook *et al.*, *supra*; Ausubel *et al.*, *supra*), como são os métodos de PCR (consulte, Patente US nº 4.683.195 e nº 4.683.202; *PCR Protocols: A Guide to Methods and Applications* (Innis *et al.*, eds., 1990)). As bibliotecas de expressão também são bem conhecidas por aqueles versados na técnica. Os textos básicos adicionais que divulgam os métodos gerais de uso nesta invenção incluem Sambrook *et al.*, *Molecular Cloning, A Laboratory Manual* (2ª ed. 1989); Kriegler, *Gene Transfer and Expression: A Laboratory Manual* (1990); e *Current Protocols in Molecular Biology* (Ausubel *et al.*, eds., 1994). As divulgações destas referências são incorporadas no presente documento a título de referência em sua totalidade para todos os propósitos.

[091] Tipicamente, siRNA são quimicamente sintetizados. Os oligonucleotídeos que compreendem as moléculas de siRNA da invenção podem ser sintetizados usando qualquer uma dentre uma variedade de técnicas conhecidas na arte, como aqueles descritos em 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); e Wincott *et al.*, *Methods Mol. Bio.*, 74:59 (1997). A síntese de oligonucleotídeos faz uso de grupos protetores e de acoplamento de ácido nucleico comuns, como dimetoxitritila na extremidade 5' e fosforamiditos na extremidade 3'. Como exemplo não limitante, sínteses de pequena escala podem ser conduzidas num sintetizador de Applied Biosystems com o uso de um protocolo de escala de 0,2  $\mu$ mol. Alternativamente, as sínteses na escala de 0,2  $\mu$ mol podem ser realizadas num sintetizador de placa de 96 poços de Protogene (Palo Alto, CA). No entanto, uma escala maior ou menor de síntese também está dentro do escopo desta invenção. Os reagentes adequados para síntese de oligonucleotídeo, métodos para desproteção de RNA e métodos para purificação de RNA são conhecidos por aqueles versados na técnica.

[092] As moléculas de siRNA podem ser unidas a partir de dois oligonucleotídeos distintos, em que um oligonucleotídeo compreende a fita senso e o outro compreende a fita antissenso do siRNA. Por exemplo, cada fita pode ser sintetizada separadamente e unida por meio de hibridização ou ligação após síntese e/ou desproteção.

### **MODALIDADES DA INVENÇÃO**

[093] A Tabela 1 no Exemplo 25 descreve uma série de duplexes de siRNA quimicamente modificados (fitas senso e antissenso mostradas) que alvejam o vírus da Hepatite B (abreviado como "HBV"). Conforme descrito no presente documento, um composto da invenção pode compreender tal siRNA (isto é, siRNA 1 a 37).

[094] Conseqüentemente, um aspecto da invenção é uma

molécula de ácido nucleico selecionada do grupo que consiste em SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:3, SEQ ID NO:5, SEQ ID NO:7, SEQ ID NO:9, SEQ ID NO:11, SEQ ID NO:13, SEQ ID NO:15, SEQ ID NO:17, SEQ ID NO:19, SEQ ID NO:21, SEQ ID NO:23, SEQ ID NO:25, SEQ ID NO:27, SEQ ID NO:29, SEQ ID NO:31, SEQ ID NO:33, SEQ ID NO:35, SEQ ID NO:37, SEQ ID NO:39, SEQ ID NO:41, SEQ ID NO:43, SEQ ID NO:45, SEQ ID NO:47, SEQ ID NO:49, SEQ ID NO:51, SEQ ID NO:53, SEQ ID NO:55, SEQ ID NO:57, SEQ ID NO:59, SEQ ID NO:61, SEQ ID NO:63, SEQ ID NO:65, SEQ ID NO:67, SEQ ID NO:69, SEQ ID NO:71 e SEQ ID NO:73.

[095] Outro aspecto desta invenção é uma molécula de ácido nucleico selecionada do grupo que consiste em SEQ ID NO:2, SEQ ID NO:4, SEQ ID NO:6, SEQ ID NO:8, SEQ ID NO:10, SEQ ID NO:12, SEQ ID NO:14, SEQ ID NO:16, SEQ ID NO:18, SEQ ID NO:20, SEQ ID NO:22, SEQ ID NO:24, SEQ ID NO:26, SEQ ID NO:28, SEQ ID NO:30, SEQ ID NO:32, SEQ ID NO:34, SEQ ID NO:36, SEQ ID NO:38, SEQ ID NO:40, SEQ ID NO:42, SEQ ID NO:44, SEQ ID NO:46, SEQ ID NO:48, SEQ ID NO:50, SEQ ID NO:52, SEQ ID NO:54, SEQ ID NO:56, SEQ ID NO:58, SEQ ID NO:60, SEQ ID NO:62, SEQ ID NO:64, SEQ ID NO:66, SEQ ID NO:68, SEQ ID NO:70, SEQ ID NO:72 e SEQ ID NO:74.

[096] Um aspecto da invenção é uma composição que compreende uma molécula de ácido nucleico descrita no presente documento, ou uma combinação dos mesmos.

[097] Um aspecto da invenção fornece uma molécula de siRNA de fita dupla selecionada do grupo que consiste em siRNA 1 (SEQ ID NO:1 e 2), 2 (SEQ ID NO:3 e 4), 3 (SEQ ID NO:5 e 6), 4 (SEQ ID NO:7 e 8), 5 (SEQ ID NO:9 e 10), 6 (SEQ ID NO:11 e 12), 7 (SEQ ID NO:13 e 14), 8 (SEQ ID NO:15 e 16), 9 (SEQ ID NO:17 e 18), 10 (SEQ ID NO:19 e 20), 11 (SEQ ID NO:21 e 22), 12 (SEQ ID NO:23 e 24), 13 (SEQ ID NO:25 e 26), 14 (SEQ ID NO:27 e 28), 15 (SEQ ID NO:29 e 30), 16 (SEQ ID NO:31 e 32), 17 (SEQ ID NO:33 e 34), 18 (SEQ ID NO:35

e 36), 19 (SEQ ID NO:37 e 38), 20 (SEQ ID NO:39 e 40), 21 (SEQ ID NO:41 e 42), 22 (SEQ ID NO:43 e 44), 23 (SEQ ID NO:45 e 46), 24 (SEQ ID NO:47 e 48), 25 (SEQ ID NO:49 e 50), 26 (SEQ ID NO:51 e 52), 27 (SEQ ID NO:53 e 54), 28 (SEQ ID NO:55 e 56), 29 (SEQ ID NO:57 e 58), 30 (SEQ ID NO:59 e 60), 31 (SEQ ID NO:61 e 62), 32 (SEQ ID NO:63 e 64), 33 (SEQ ID NO:65 e 66), 34 (SEQ ID NO:67 e 68), 35 (SEQ ID NO:69 e 70), 36 (SEQ ID NO:71 e 72) e 37 (SEQ ID NO:73 e 74).

[098] Outro aspecto da invenção fornece uma composição que compreende uma molécula de siRNA de fita dupla descrita no presente documento.

[099] Numa modalidade, a composição é uma composição farmacêutica que compreende um carreador farmacêuticamente aceitável.

[0100] Um aspecto da invenção é um composto de fórmula I, conforme definido no Sumário da Invenção, ou um sal do mesmo.

[0101] Numa modalidade do composto de fórmula I, R<sup>1</sup> é um ligante de direcionamento;

[0102] L<sup>1</sup> está ausente ou é um grupo de ligação;

[0103] L<sup>2</sup> está ausente ou é um grupo de ligação;

[0104] R<sup>2</sup> é uma molécula de siRNA de fita dupla selecionada do siRNA de fita dupla da Tabela 1;

[0105] o anel A é ausente, uma cicloalquila de 3 a 20 membros, uma arila de 5 a 20 membros, uma heteroarila de 5 a 20 membros ou uma heterocicloalquila de 3 a 20 membros;

[0106] cada R<sup>A</sup> é independentemente selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, hidróxi, CN, F, Cl, Br, I, -C<sub>1-2</sub> alquil-OR<sup>B</sup> e C<sub>1-8</sub> alquila que é opcionalmente substituída por um ou mais grupos independentemente selecionados de halo, hidróxi e C<sub>1-3</sub> alcóxi;

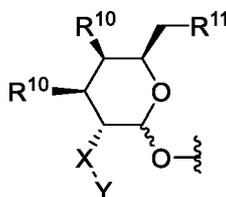
[0107] R<sup>B</sup> é hidrogênio, um grupo de proteção, uma ligação

covalente a um suporte sólido, ou uma ligação a um grupo de ligação que é ligado a um suporte sólido; e

[0108] n é 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ou 10.

[0109] Numa modalidade,  $R^1$  é  $-C(H)_{(3-p)}(L^3\text{-sacarídeo})_p$ , em que cada  $L^3$  é independentemente um grupo de ligação; p é 1, 2 ou 3; e sacarídeo é um monossacarídeo ou dissacarídeo.

[0110] Numa modalidade, o sacarídeo é:



[0111] em que:

[0112] X é  $NR^3$ , e Y é selecionado de  $-(C=O)R^4$ ,  $-SO_2R^5$  e  $-(C=O)NR^6R^7$ ; ou X é  $-(C=O)-$  e Y é  $NR^8R^9$ ;

[0113]  $R^3$  é hidrogênio ou  $(C_1-C_4)$ alquila;

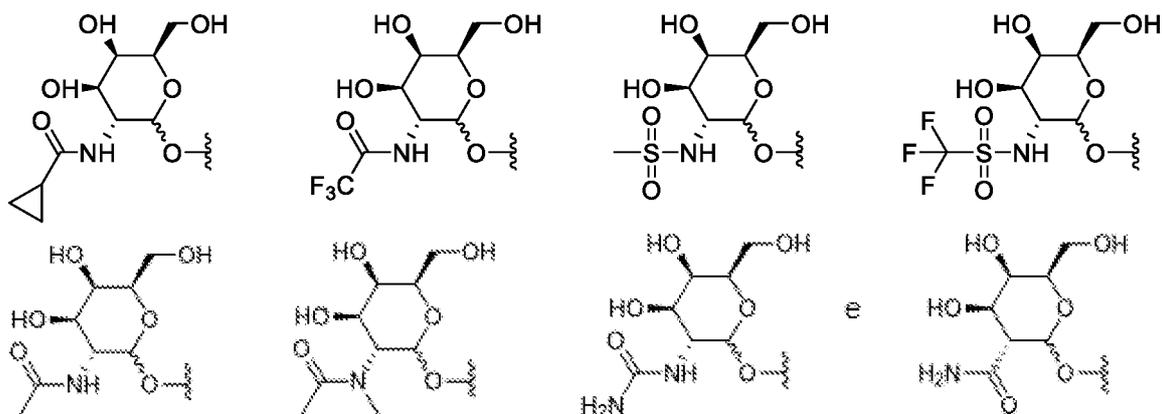
[0114]  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$  e  $R^9$  são, cada um, independentemente selecionados do grupo que consiste em hidrogênio,  $(C_1-C_8)$ alquila,  $(C_1-C_8)$ haloalquila,  $(C_1-C_8)$ alcóxi e  $(C_3-C_6)$ cicloalquila que é opcionalmente substituída por um ou mais grupos independentemente selecionados do grupo que consiste em halo,  $(C_1-C_4)$ alquila,  $(C_1-C_4)$ haloalquila,  $(C_1-C_4)$ alcóxi e  $(C_1-C_4)$ haloalcóxi;

[0115]  $R^{10}$  é  $-OH$ ,  $-NR^8R^9$  ou  $-F$ ; e

[0116]  $R^{11}$  é  $-OH$ ,  $-NR^8R^9$ ,  $-F$  ou heterociclo de 5 membros que é opcionalmente substituído por um ou mais grupos independentemente selecionados do grupo que consiste em halo, hidroxila, carboxila, amino,  $(C_1-C_4)$ alquila,  $(C_1-C_4)$ haloalquila,  $(C_1-C_4)$ alcóxi e  $(C_1-C_4)$ haloalcóxi;

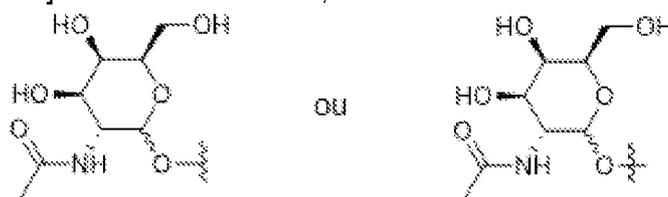
ou um sal do mesmo.

Numa modalidade, o sacarídeo é selecionado do grupo que consiste em:



[0117] e sais do mesmo.

[0118] Numa modalidade, o sacarídeo é:



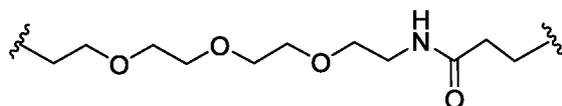
[0119] *N*-Acetilgalactosamina (GalNAc) GalPro

[0120] Numa modalidade, cada  $L^3$  é, independentemente, a cadeia de hidrocarboneto divalente, ramificada ou não ramificada, saturada ou insaturada, que tem de 0 a 50 átomos de carbono, em que um ou mais (por exemplo 1, 2, 3 ou 4) dos átomos de carbono na cadeia de hidrocarboneto é opcionalmente substituídos por  $-O-$ ,  $-NR^X-$ ,  $-NR^X-C(=O)-$ ,  $-C(=O)-NR^X-$  ou  $-S-$ , e em que  $R^X$  é hidrogênio ou  $(C_1-C_6)$ alquila, e em que a cadeia de hidrocarboneto, é opcionalmente substituída por um ou mais (por exemplo, 1, 2, 3 ou 4) substituintes selecionados de  $(C_1-C_6)$ alcóxi,  $(C_3-C_6)$ cicloalquila,  $(C_1-C_6)$ alcanoíla,  $(C_1-C_6)$ alcanoilóxi,  $(C_1-C_6)$ alcoxicarbonila,  $(C_1-C_6)$ alquiltio, azido, ciano, nitro, halo, hidróxi, oxo ( $=O$ ), carbóxi, arila, arilóxi, heteroarila e heteroarilóxi.

[0121] Numa modalidade, cada  $L^3$  é, independentemente, a cadeia de hidrocarboneto divalente, ramificada ou não ramificada, saturada ou insaturada, que tem de 1 a 20 átomos de carbono, em que um ou mais (por exemplo 1, 2, 3 ou 4) dos átomos de carbono na cadeia de hidrocarboneto é opcionalmente substituídos por  $-O-$ ,  $-NR^X-$ ,  $-NR^X-C(=O)-$ ,  $-C(=O)-NR^X-$  ou  $-S-$ , e

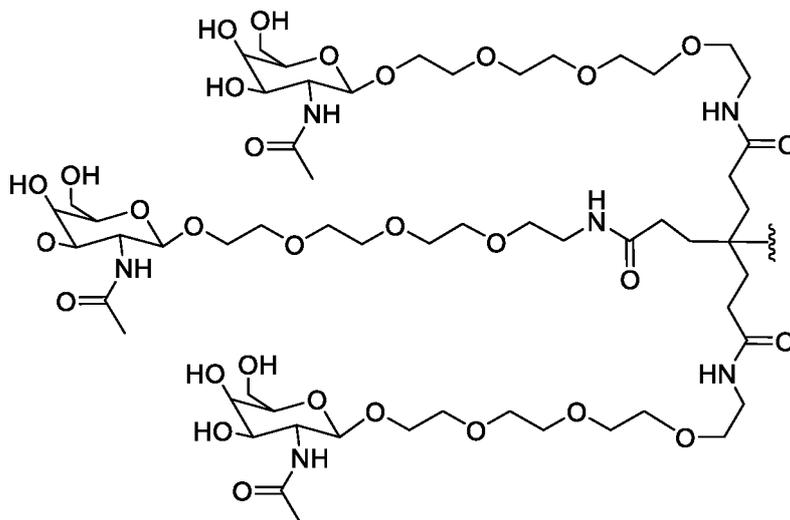
em que  $R^X$  é hidrogênio ou  $(C_1-C_6)$ alquila, e em que a cadeia de hidrocarboneto, é opcionalmente substituída por um ou mais (por exemplo, 1, 2, 3 ou 4) substituintes selecionados de  $(C_1-C_6)$ alcóxi,  $(C_3-C_6)$ cicloalquila,  $(C_1-C_6)$ alcanoíla,  $(C_1-C_6)$ alcanoilóxi,  $(C_1-C_6)$ alcoxicarbonila,  $(C_1-C_6)$ alquiltio, azido, ciano, nitro, halo, hidróxi, oxo (=O), carbóxi, arila, arilóxi, heteroarila e heteroarilóxi.

[0122] Numa modalidade  $L^3$  é:



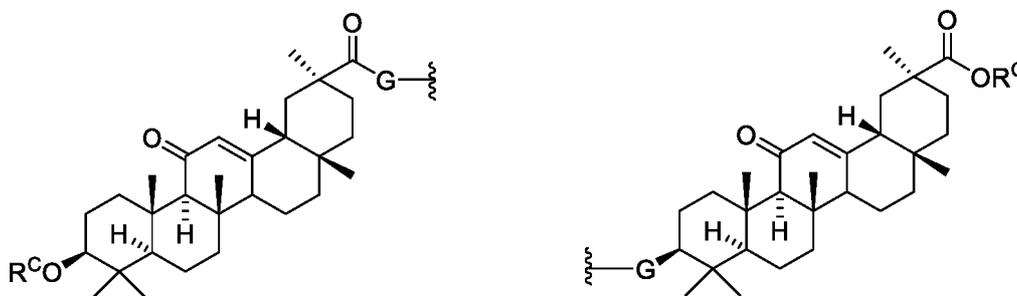
[0123] ou um sal do mesmo.

[0124] Numa modalidade,  $R^1$  é:



[0125] ou um sal do mesmo.

[0126] Numa modalidade,  $R^1$  é:



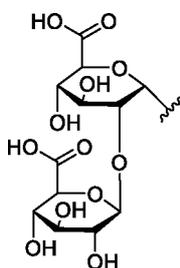
[0127] em que G é  $-NH-$  ou  $-O-$ ;

[0128]  $R^C$  é hidrogênio,  $(C_1-C_8)$ alquila,  $(C_1-C_8)$ haloalquila,  $(C_1-C_8)$ alcóxi,  $(C_1-C_6)$ alcanoíla,  $(C_3-C_{20})$ cicloalquila,  $(C_3-C_{20})$ heterociclo, arila,

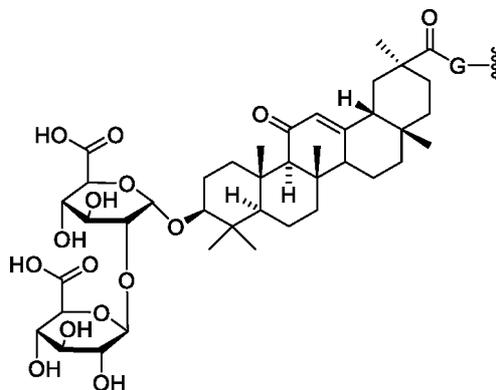
heteroarila, monossacarídeo, dissacarídeo ou trissacarídeo; e em que a cicloalquila, heterociclo, ari, heteroarila e sacarídeo são opcionalmente substituídos por um ou mais grupos independentemente selecionados do grupo que consiste em halo, carboxila, hidroxila, amino, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alquila, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)haloalquila, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alcóxi e (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)haloalcóxi;

[0129] ou um sal do mesmo.

[0130] Numa modalidade, R<sup>C</sup> é:



[0131] Numa modalidade, R<sup>1</sup> é:

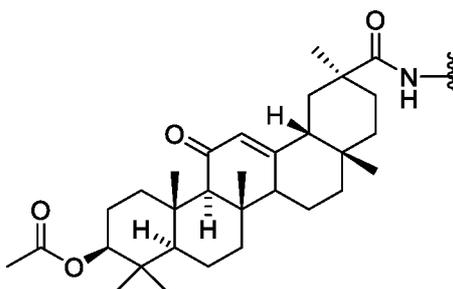


[0132] Numa modalidade, R<sup>C</sup> é:

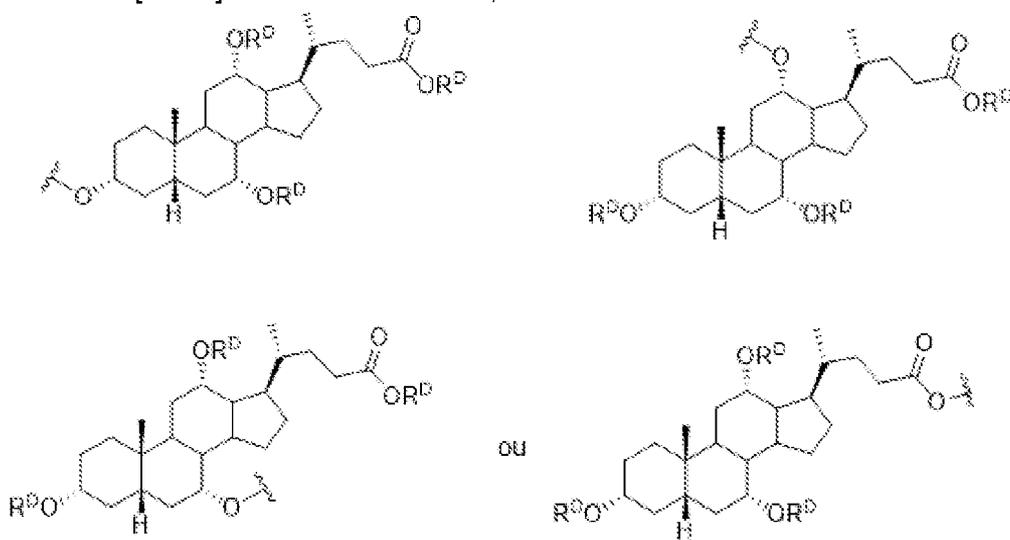


[0133] Numa modalidade, G é -NH-.

[0134] Numa modalidade, R<sup>1</sup> é:



[0135] Numa modalidade, R<sup>D</sup> é:



[0136] em que cada R<sup>D</sup> é independentemente selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquila, (C<sub>9</sub>-C<sub>20</sub>)alquilsilila, (R<sup>W</sup>)<sub>3</sub>Si-, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alquenila, tetra-hidropiranila, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcanoíla, benzoíla, aril(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alquila, TMTTr (Trimetoxitritila), DMTr (Dimetoxitritila), MMTr (Monometoxitritila) e Tr (Tritila); e

[0137] cada R<sup>W</sup> é independentemente selecionado do grupo que consiste em (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alquila e arila.

[0138] Numa modalidade, os grupos de ligação L<sup>1</sup> e L<sup>2</sup> são independentemente, uma cadeia de hidrocarboneto divalente, ramificada ou não ramificada, saturada ou insaturada, que tem de 1 a 50 átomos de carbono, em que um ou mais (por exemplo 1, 2, 3 ou 4) dos átomos de carbono na cadeia de hidrocarboneto é opcionalmente substituídos por -O-, -NR<sup>X</sup>-, -NR<sup>X</sup>-C(=O)-, -C(=O)-NR<sup>X</sup>- ou -S-, e em que R<sup>X</sup> é hidrogênio ou (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquila, e em que a cadeia de hidrocarboneto, é opcionalmente substituída por um ou mais (por exemplo, 1, 2, 3 ou 4) substituintes selecionados de (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcóxi, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)cicloalquila, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcanoíla, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcanoilóxi, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxicarbonila, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquiltio, azido, ciano, nitro, halo, hidróxi, oxo (=O), carbóxi, arila, arilóxi, heteroarila e heteroarilóxi.

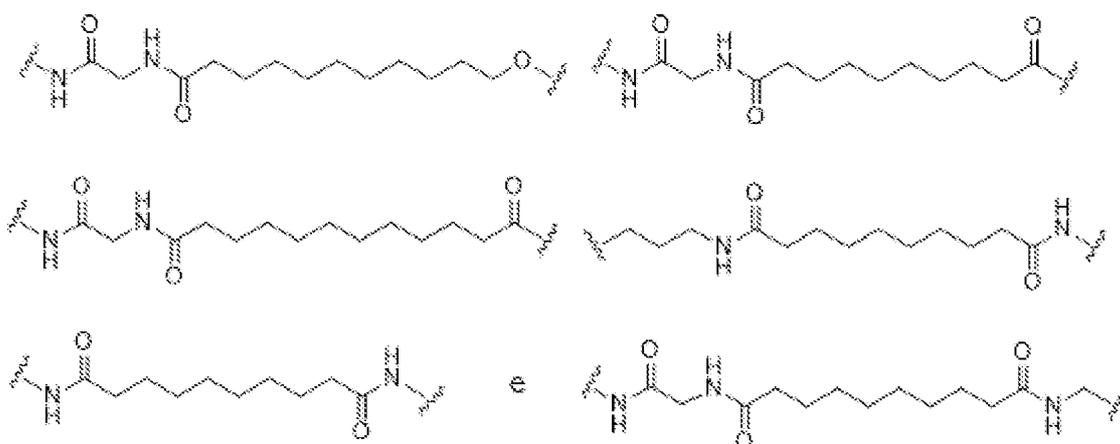
[0139] Numa modalidade,  $L^1$  e  $L^2$  são independentemente, uma cadeia de hidrocarboneto divalente, ramificada ou não ramificada, saturada ou insaturada, que tem de 1 a 20 átomos de carbono, em que um ou mais (por exemplo 1, 2, 3 ou 4) dos átomos de carbono na cadeia de hidrocarboneto é opcionalmente substituídos por  $-O-$ ,  $-NR^X-$ ,  $-NR^X-C(=O)-$ ,  $-C(=O)-NR^X-$  ou  $-S-$ , e em que  $R^X$  é hidrogênio ou  $(C_1-C_6)$ alquila, e em que a cadeia de hidrocarboneto, é opcionalmente substituída por um ou mais (por exemplo, 1, 2, 3 ou 4) substituintes selecionados de  $(C_1-C_6)$ alcóxi,  $(C_3-C_6)$ cicloalquila,  $(C_1-C_6)$ alcanoíla,  $(C_1-C_6)$ alcanoilóxi,  $(C_1-C_6)$ alcoxicarbonila,  $(C_1-C_6)$ alquiltio, azido, ciano, nitro, halo, hidróxi, oxo ( $=O$ ), carbóxi, arila, arilóxi, heteroarila e heteroarilóxi.

[0140] Numa modalidade,  $L^1$  e  $L^2$  são independentemente, uma cadeia de hidrocarboneto divalente, ramificada ou não ramificada, saturada ou insaturada, que tem de 1 a 14 átomos de carbono, em que um ou mais (por exemplo 1, 2, 3 ou 4) dos átomos de carbono na cadeia de hidrocarboneto é opcionalmente substituídos por  $-O-$ ,  $-NR^X-$ ,  $-NR^X-C(=O)-$ ,  $-C(=O)-NR^X-$  ou  $-S-$ , e em que  $R^X$  é hidrogênio ou  $(C_1-C_6)$ alquila, e em que a cadeia de hidrocarboneto, é opcionalmente substituída por um ou mais (por exemplo, 1, 2, 3 ou 4) substituintes selecionados de  $(C_1-C_6)$ alcóxi,  $(C_3-C_6)$ cicloalquila,  $(C_1-C_6)$ alcanoíla,  $(C_1-C_6)$ alcanoilóxi,  $(C_1-C_6)$ alcoxicarbonila,  $(C_1-C_6)$ alquiltio, azido, ciano, nitro, halo, hidróxi, oxo ( $=O$ ), carbóxi, arila, arilóxi, heteroarila e heteroarilóxi.

[0141] Numa modalidade,  $L^1$  é conectado a  $R^1$  através de  $-NH-$ ,  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-(C=O)-$ ,  $-(C=O)-NH-$ ,  $-NH-(C=O)-$ ,  $-(C=O)-O-$ ,  $-NH-(C=O)-NH-$  ou  $-NH-(SO_2)-$ .

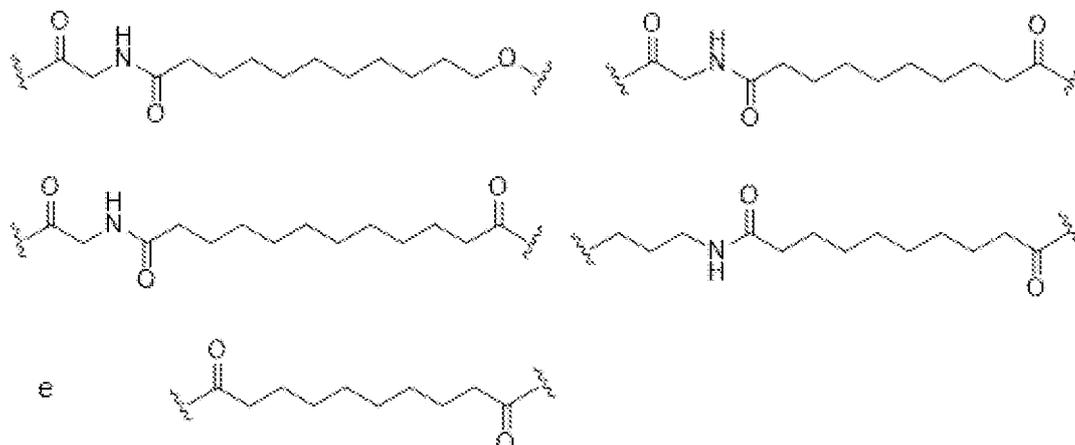
[0142] Numa modalidade,  $L^2$  é conectado a  $R^2$  através de  $-O-$ .

[0143] Numa modalidade,  $L^1$  é selecionado do grupo que consiste em:



[0144] Numa modalidade,  $L^1$  é selecionado do grupo que consiste

em:

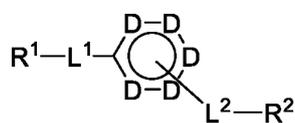


[0145] e sais do mesmo.

[0146] Numa modalidade,  $L^2$  é  $-\text{CH}_2\text{-O-}$  ou  $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-}$ .

[0147] Numa modalidade, um composto de fórmula I tem a seguinte

fórmula Ia:



(Ia)

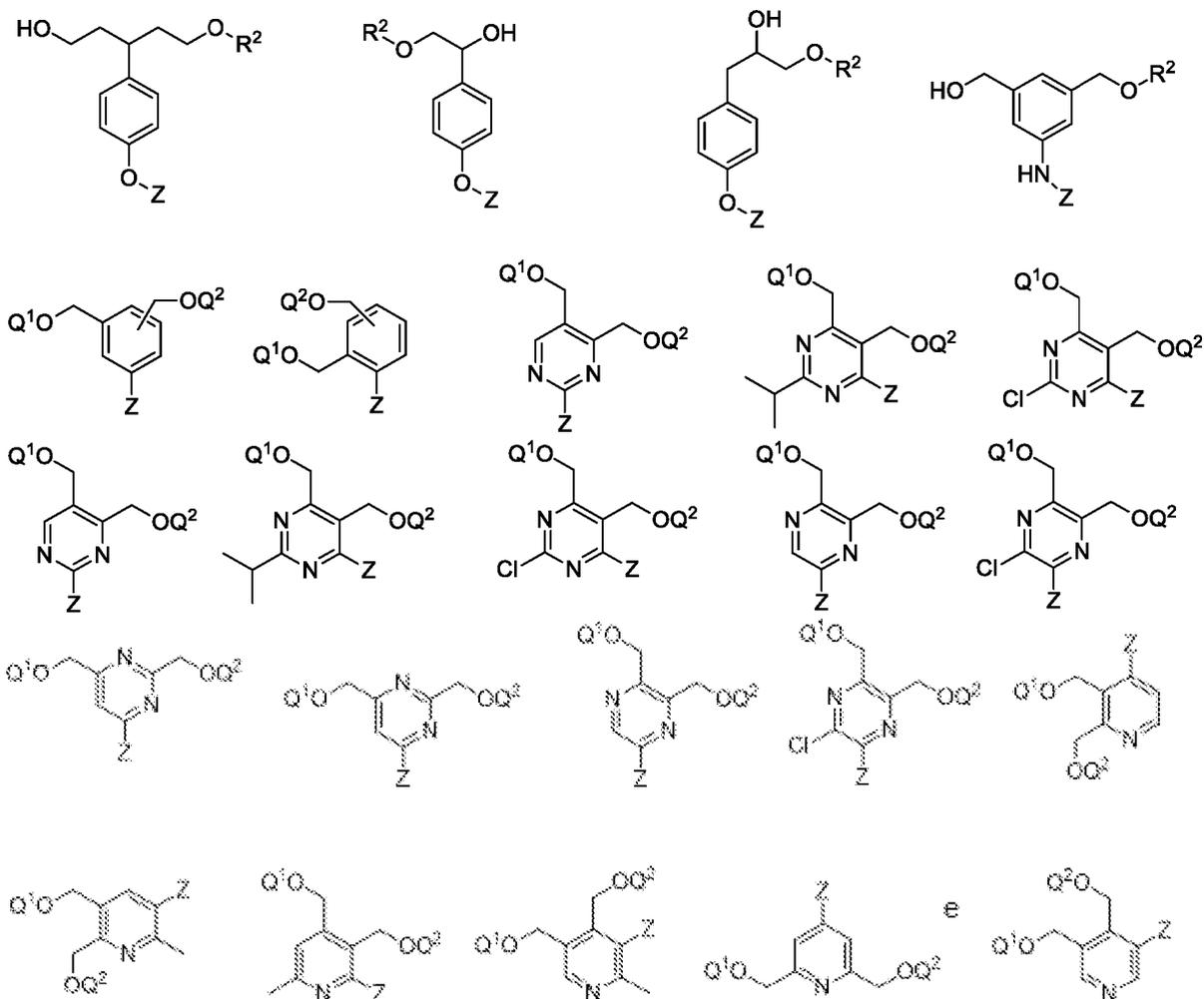
[0148] em que:

[0149] cada  $\text{D}$  é independentemente selecionado do grupo que

consiste em  $\text{-C}^{\text{R}^{\text{A}}}\text{=}$  e  $\text{-N=}$ ;

[0150] ou um sal do mesmo.

[0151] Numa modalidade, um composto de fórmula Ia é selecionado do grupo que consiste em:



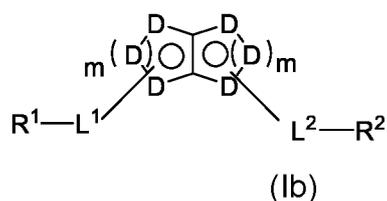
[0152] em que:

[0153] Q<sup>1</sup> é hidrogênio e Q<sup>2</sup> é R<sup>2</sup>; ou Q<sup>1</sup> é R<sup>2</sup> e Q<sup>2</sup> é hidrogênio;

[0154] Z é -L<sup>1</sup>-R<sup>1</sup>;

[0155] e sais do mesmo.

[0156] Numa modalidade, um composto de fórmula I tem a seguinte fórmula Ib:

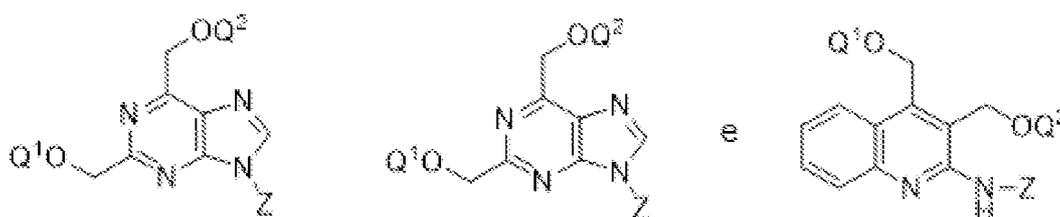


[0157] em que:

[0158] cada D é independentemente selecionado do grupo que consiste em  $\overset{\text{R}^{\text{A}}}{\text{C}}=\text{O}$  e  $-\text{N}=\text{O}$ ;

[0159] cada m é independentemente 1 ou 2; ou um sal do mesmo.

[0160] Numa modalidade, um composto de fórmula Ib é selecionado do grupo que consiste em:



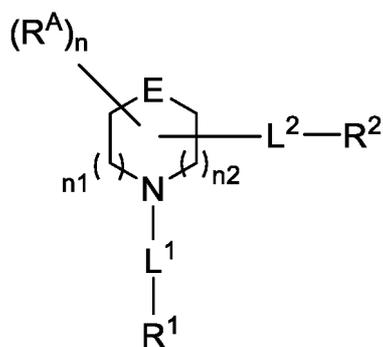
[0161] em que:

[0162] Q<sup>1</sup> é hidrogênio e Q<sup>2</sup> é R<sup>2</sup>; ou Q<sup>1</sup> é R<sup>2</sup> e Q<sup>2</sup> é hidrogênio;

[0163] Z é  $-\text{L}^1-\text{R}^1$ ;

[0164] e sais do mesmo.

[0165] Numa modalidade, um composto de fórmula I tem a seguinte fórmula (Ic):



(Ic)

[0166] em que E é  $-\text{O}-$  ou  $-\text{CH}_2-$ ;

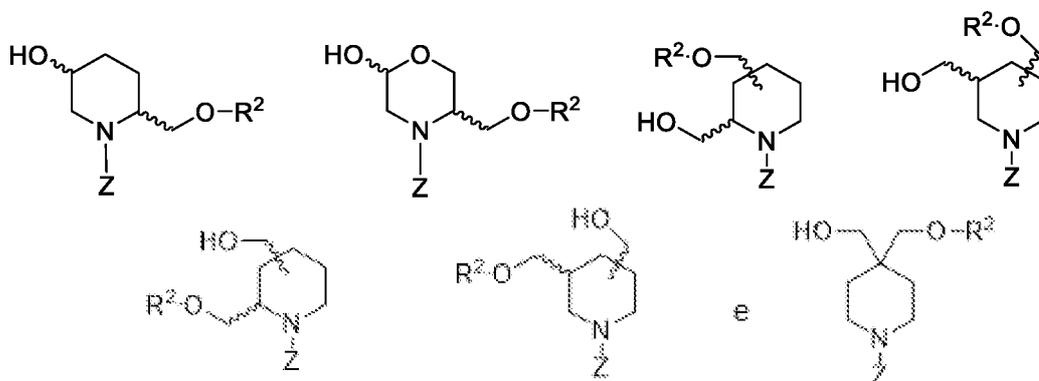
[0167] n é selecionado do grupo que consiste em 0, 1, 2, 3, e 4; e

[0168] n<sub>1</sub> e n<sub>2</sub> são, cada um, independentemente selecionados do grupo que consiste em 0, 1, 2 e 3;

[0169] ou um sal do mesmo.

[0170] Em certas modalidades, um composto da fórmula (Ic) é

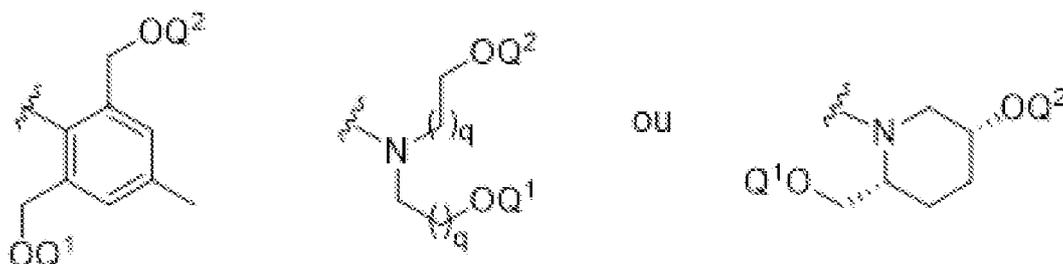
selecionado do grupo que consiste em:



[0171] em que Z é  $-L^1-R^1$ ;

[0172] e sais do mesmo.

[0173] Numa modalidade, a porção química  $-A-L^2-R^2$  é:



[0174] em que:

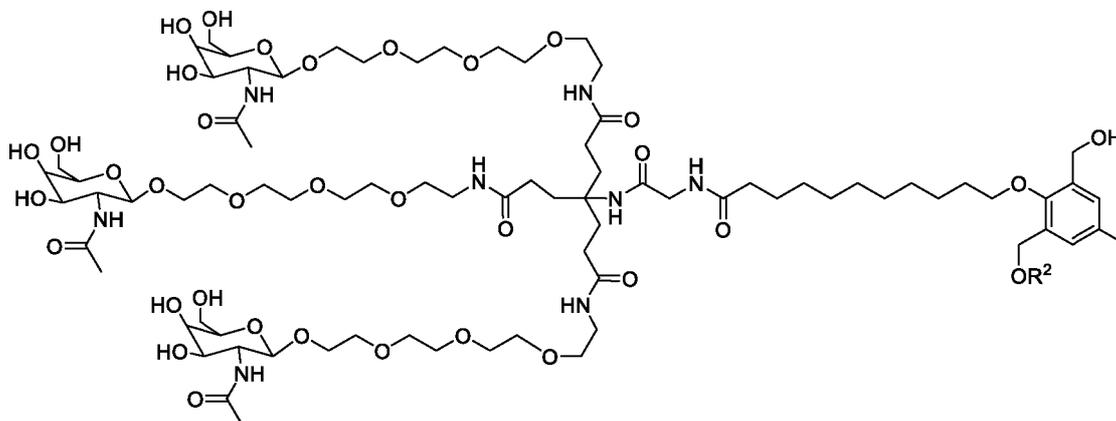
[0175]  $Q^1$  é hidrogênio e  $Q^2$  é  $R^2$ ; ou  $Q^1$  é  $R^2$  e  $Q^2$  é hidrogênio; e

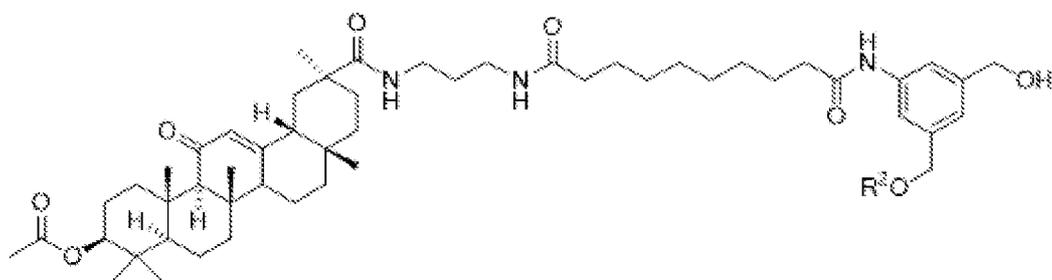
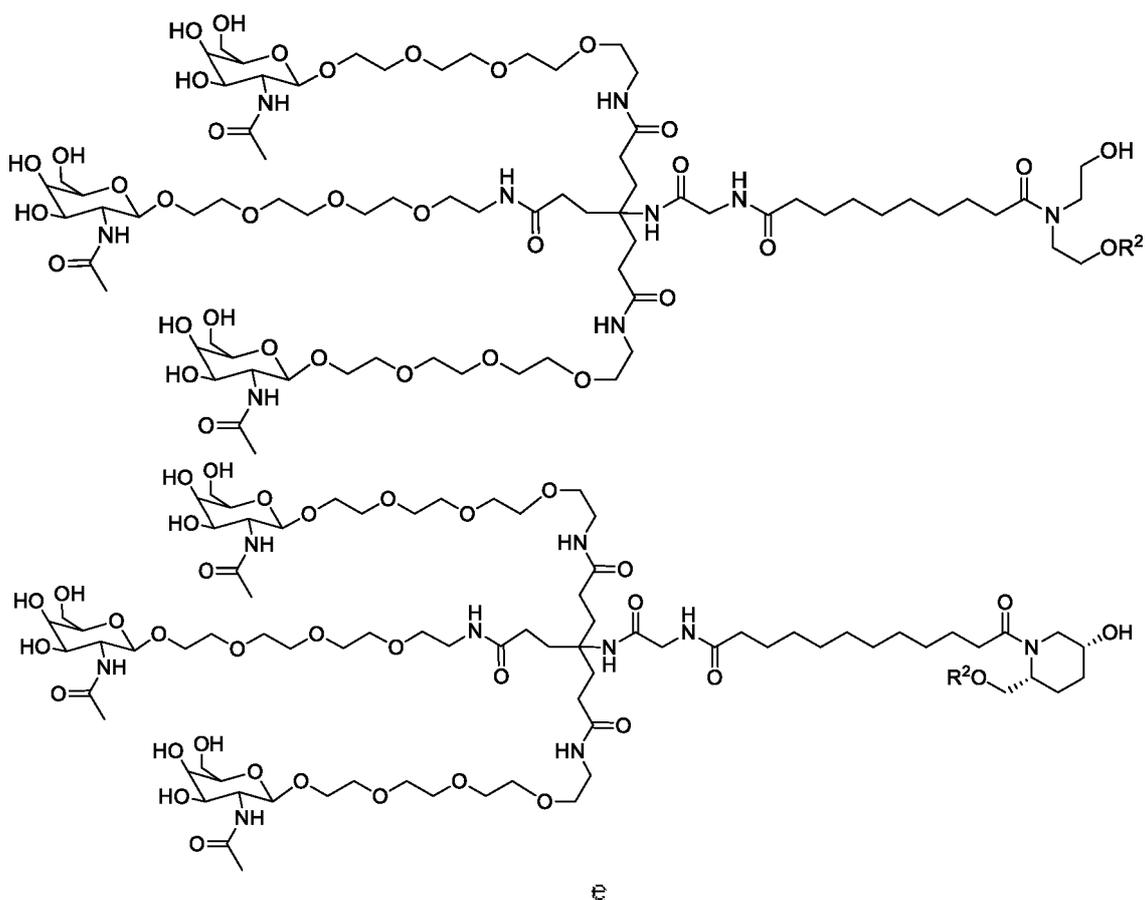
[0176] cada q é independentemente 0, 1, 2, 3, 4 ou 5;

[0177] ou um sal do mesmo.

[0178] Numa modalidade, um composto de fórmula (I) é

selecionado do grupo que consiste em:

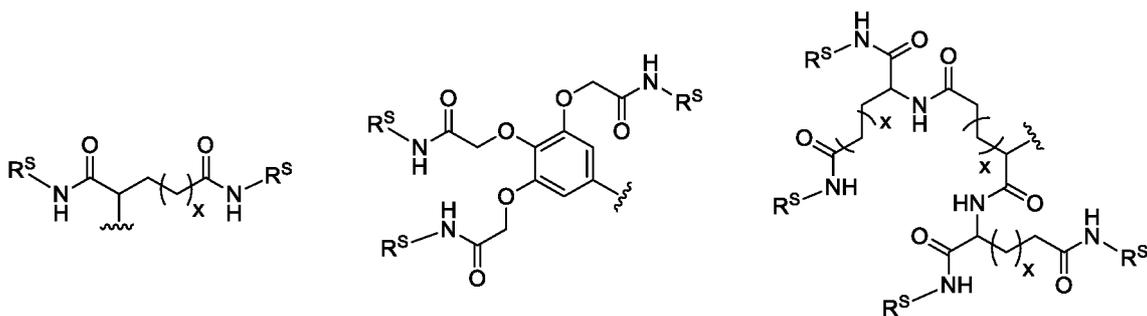


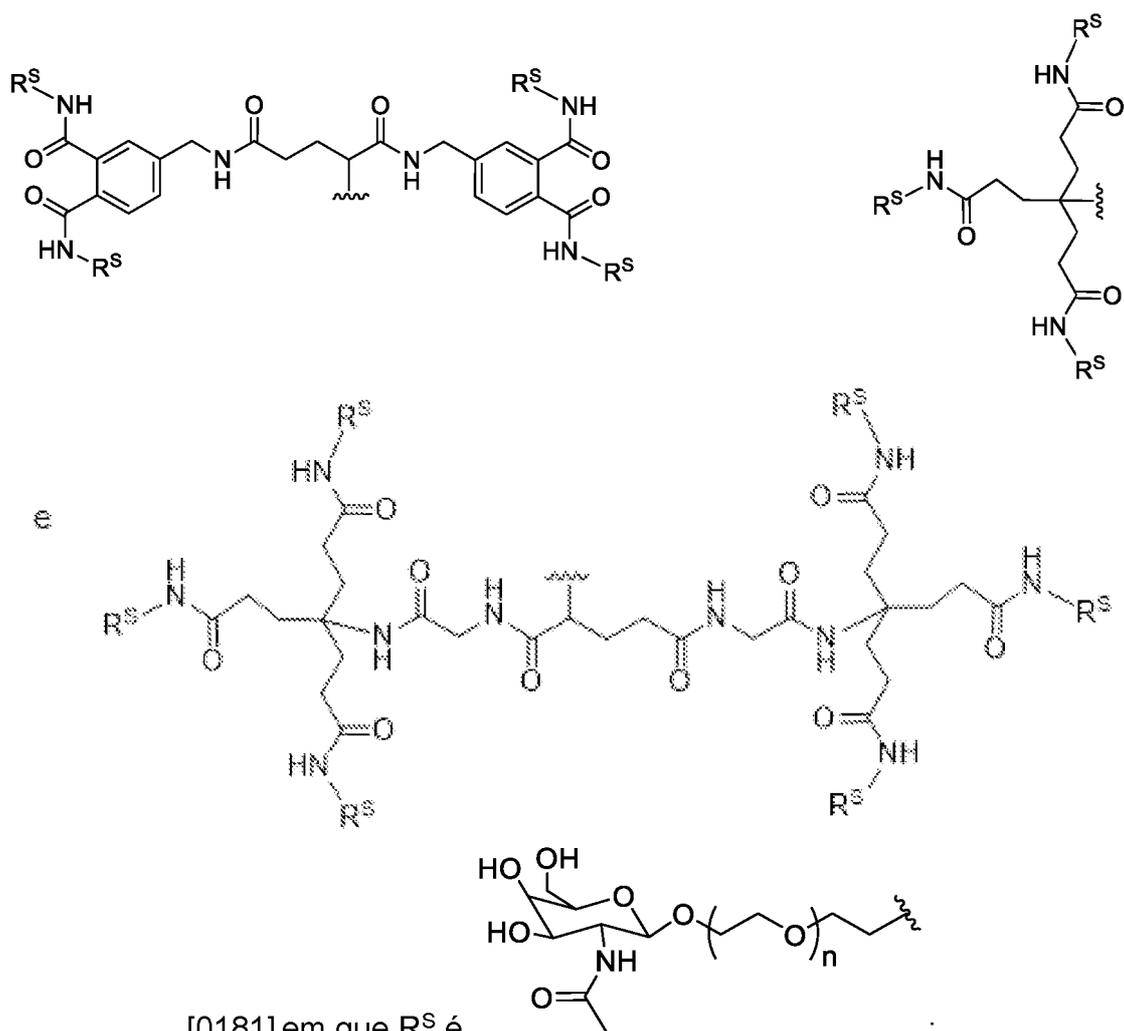


[0179] e sais do mesmo.

[0180] Numa modalidade,  $R^1$  é selecionado do grupo que consiste

em:





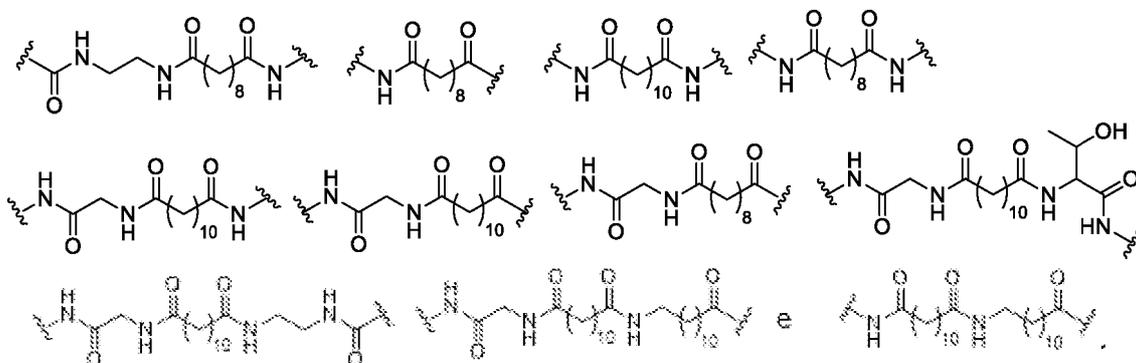
[0181] em que  $R^S$  é

[0182]  $n$  é 2, 3 ou 4;

[0183]  $x$  é 1 ou 2.

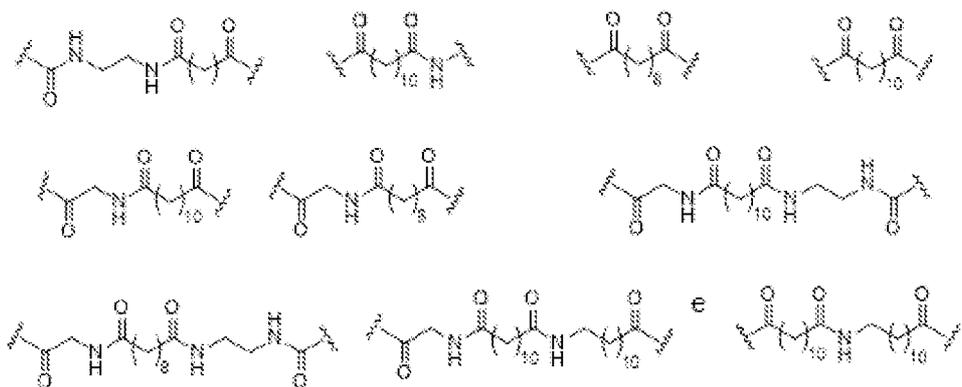
[0184] Numa modalidade,  $L^1$  é selecionado do grupo que consiste

em:



[0185] Numa modalidade,  $L^1$  é selecionado do grupo que consiste

em:



[0186] Numa modalidade, A é ausente, fenila, pirrolidinila ou ciclopentila.

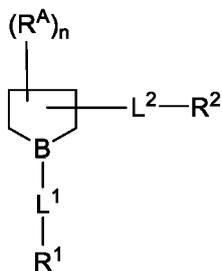
[0187] Numa modalidade,  $L^2$  é  $C_{1-4}$  alquilenio-O- que é opcionalmente substituído por hidróxi.

[0188] Numa modalidade,  $L^2$  é  $-CH_2O-$ ,  $-CH_2CH_2O-$  ou  $-CH(OH)CH_2O-$ .

[0189] Numa modalidade, cada  $R^A$  é independentemente hidróxi ou  $C_{1-8}$  alquila que é opcionalmente substituída por hidroxila.

[0190] Numa modalidade, cada  $R^A$  é independentemente selecionado do grupo que consiste em hidróxi, metila e  $-CH_2OH$ .

[0191] Numa modalidade, um composto de fórmula I tem a seguinte fórmula (I<sub>g</sub>):



(I<sub>g</sub>)

[0192] em que B é  $-N-$  ou  $-CH-$ ;

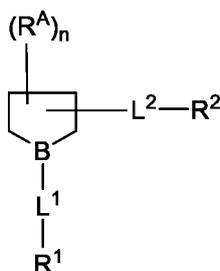
[0193]  $L^1$  está ausente ou é  $-NH-$ ;

[0194]  $L^2$  é  $C_{1-4}$  alquilenio-O- que é opcionalmente substituído por hidroxila ou halo;

[0195] n é 0, 1 ou 2;

[0196] ou um sal do mesmo.

[0197] Numa modalidade, um composto de fórmula I tem a seguinte fórmula (I<sub>g</sub>):



(I<sub>g</sub>)

[0198] em que B é -N- ou -CH-;

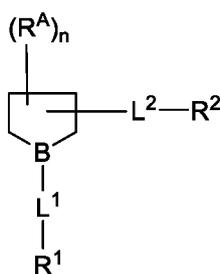
[0199] L<sup>1</sup> está ausente ou é -NH-;

[0200] L<sup>2</sup> é C<sub>1-4</sub> alquilenos-O- que é opcionalmente substituído por hidroxila ou halo;

[0201] n é 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 ou 7;

[0202] ou um sal do mesmo.

[0203] Numa modalidade, um composto de fórmula I tem a seguinte fórmula (I<sub>g</sub>):



(I<sub>g</sub>)

[0204] em que B é -N- ou -CH-;

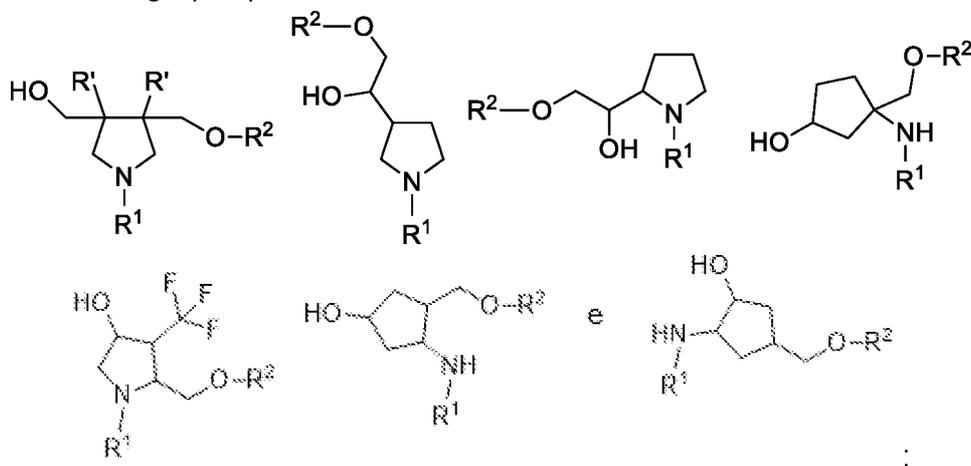
[0205] L<sup>1</sup> está ausente ou é -NH-;

[0206] L<sup>2</sup> é C<sub>1-4</sub> alquilenos-O- que é opcionalmente substituído por hidroxila ou halo;

[0207] n é 0, 1, 2, 3 ou 4;

[0208] ou um sal do mesmo.

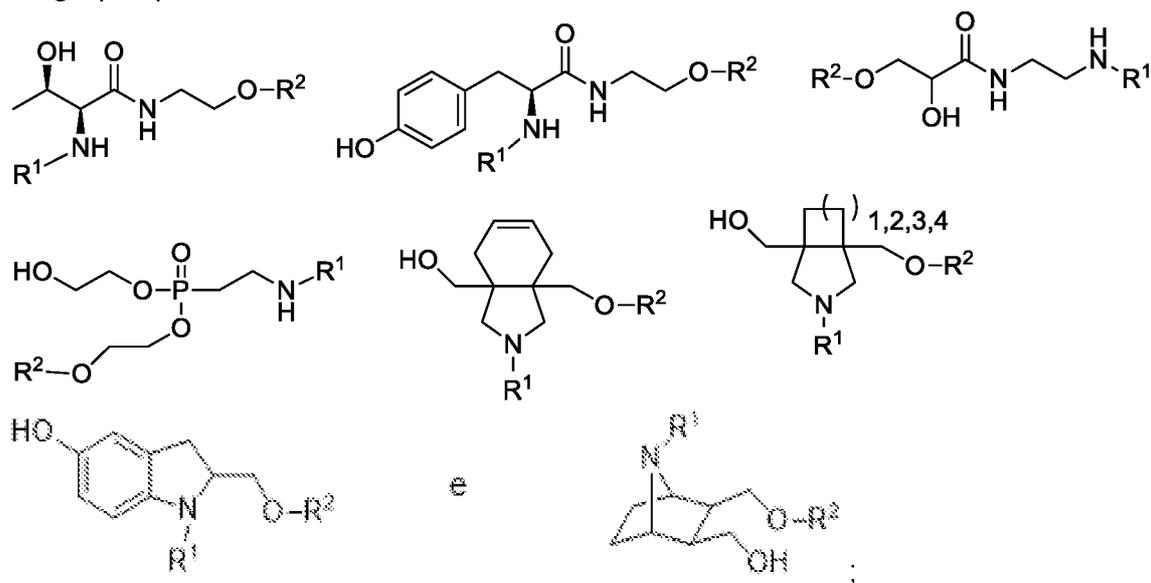
[0209] Numa modalidade, um composto de fórmula Ig é selecionado do grupo que consiste em:



[0210] em que R' é C<sub>1-9</sub> alquila, C<sub>2-9</sub> alquenila ou C<sub>2-9</sub> alquinila; em que a C<sub>1-9</sub> alquila, C<sub>2-9</sub> alquenila ou C<sub>2-9</sub> alquinila é opcionalmente substituída por halo ou hidroxila;

[0211] e sais do mesmo.

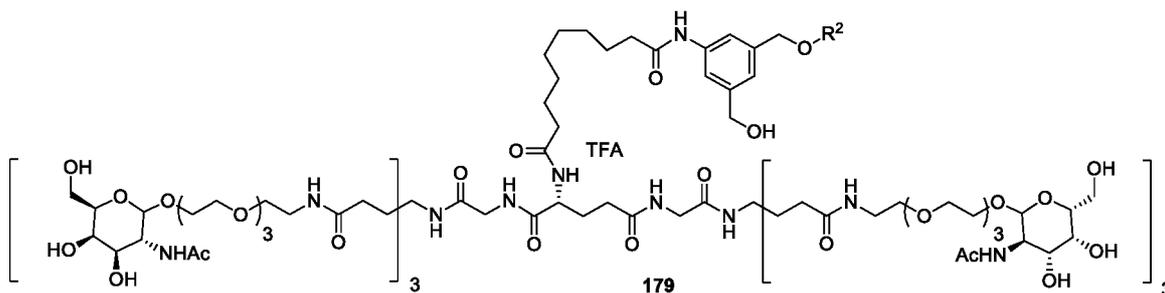
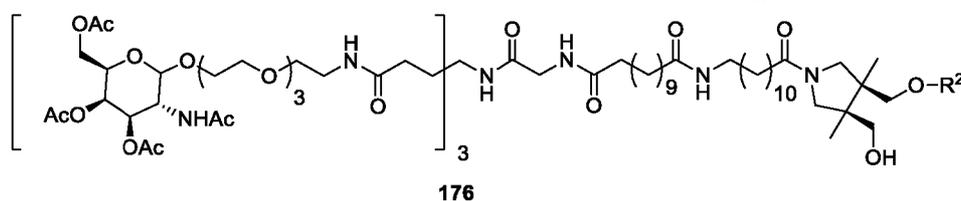
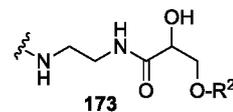
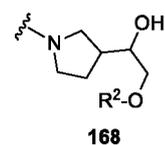
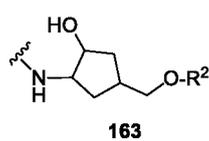
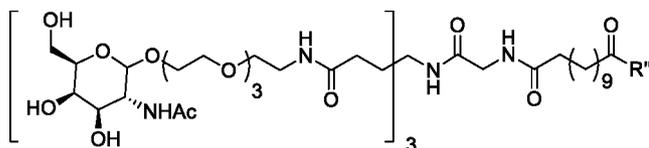
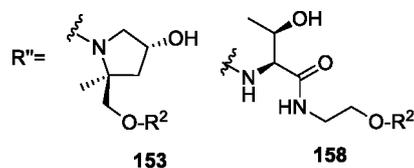
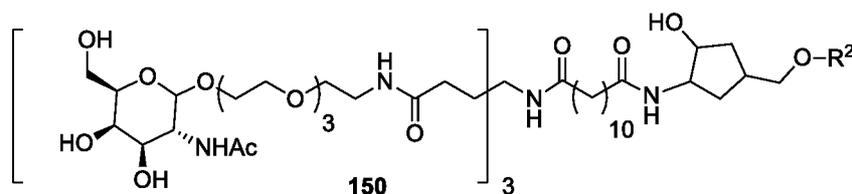
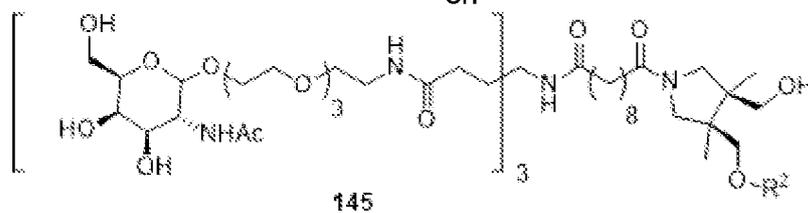
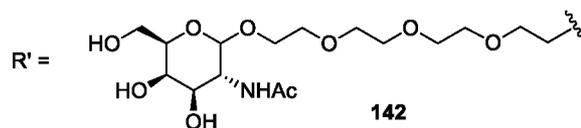
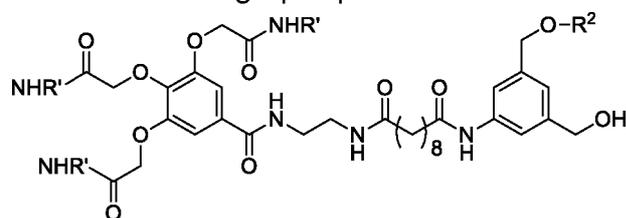
[0212] Numa modalidade, um composto de fórmula I é selecionado do grupo que consiste em:

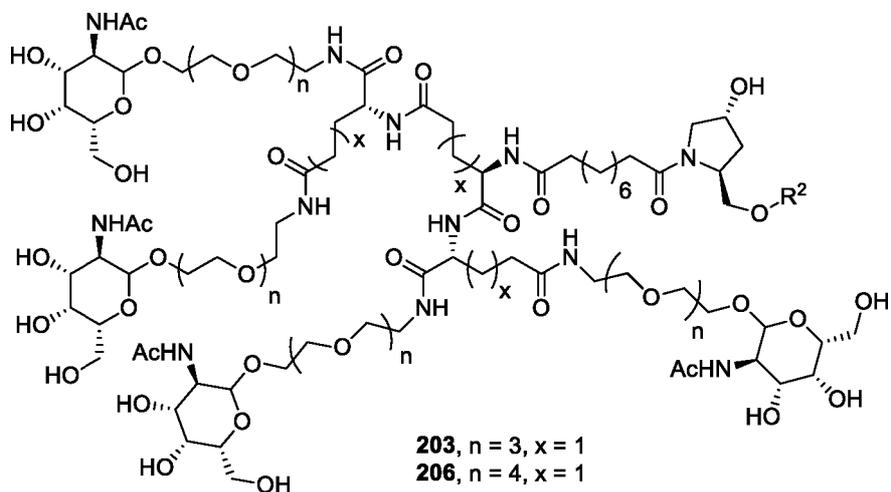
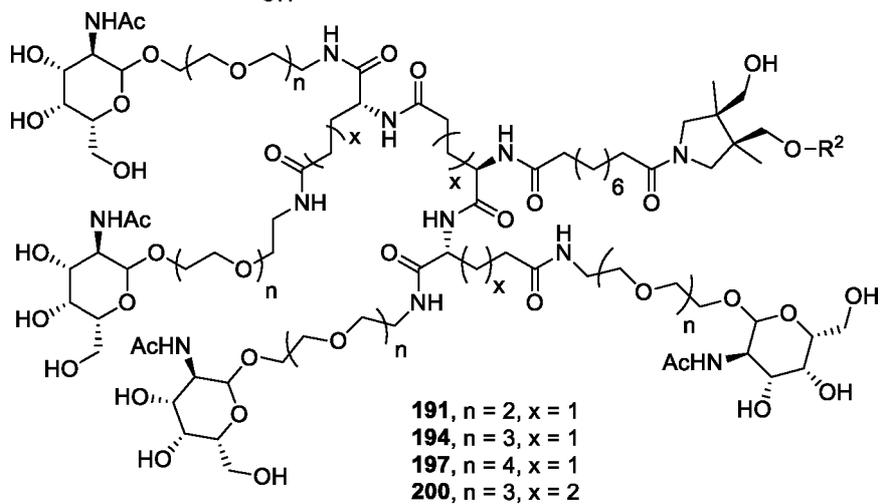
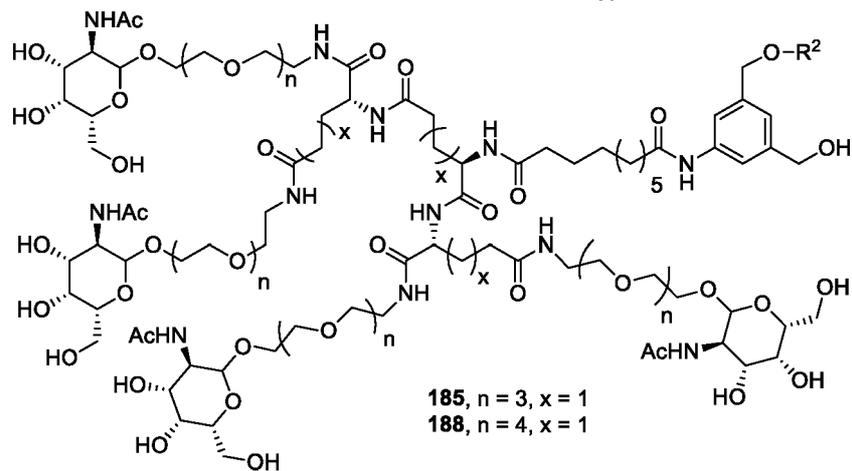
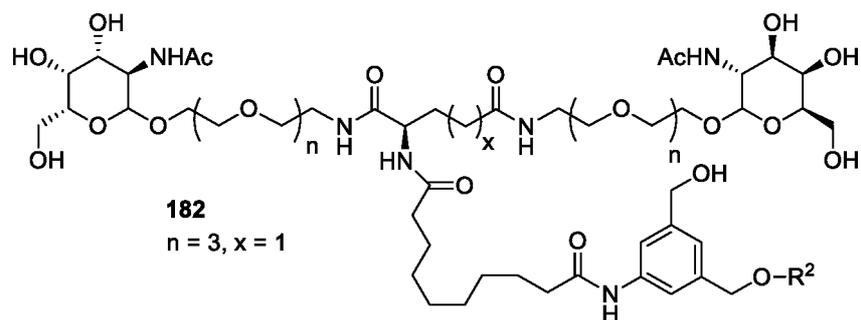


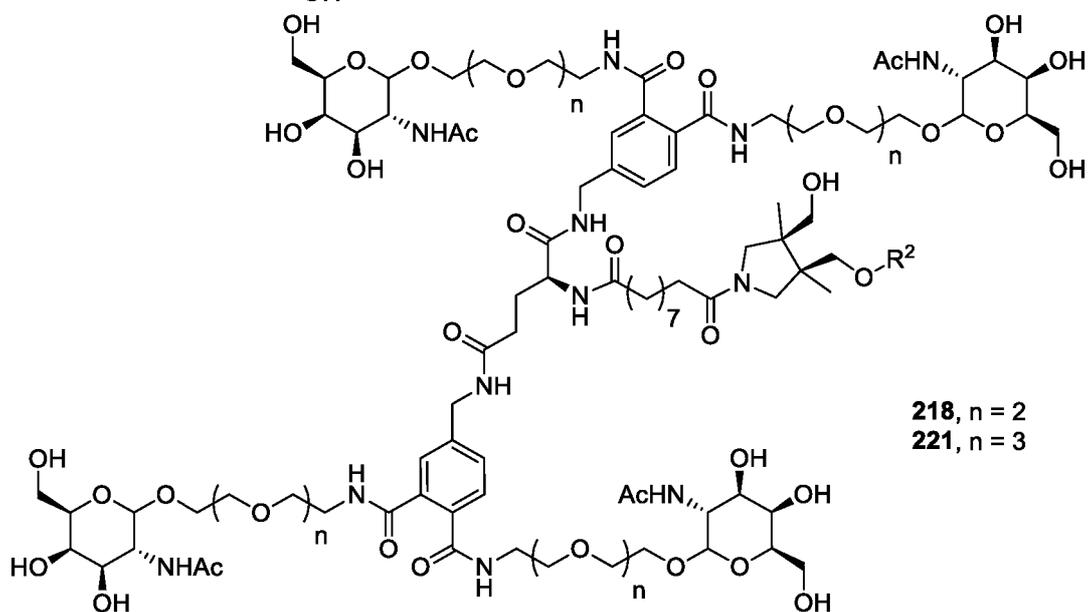
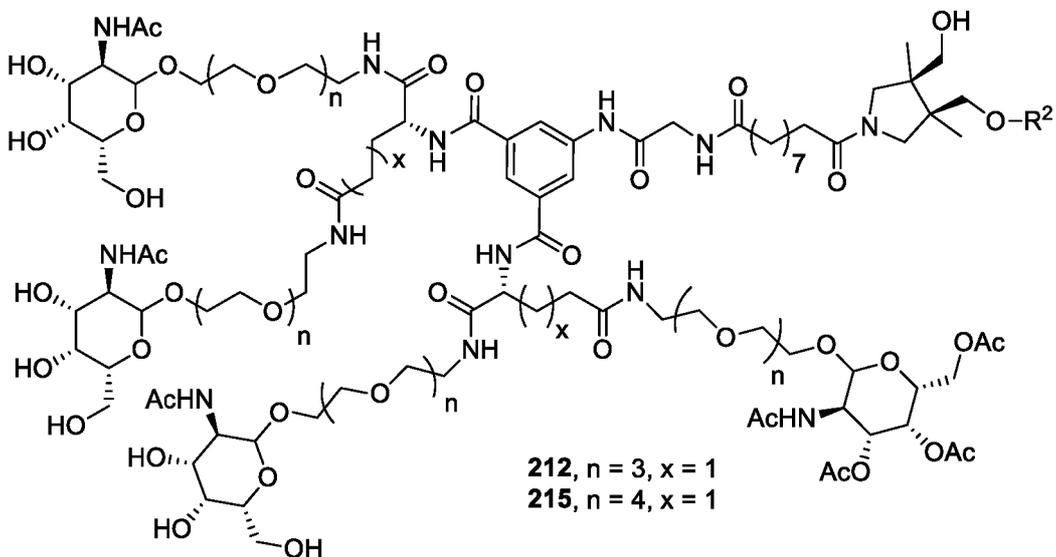
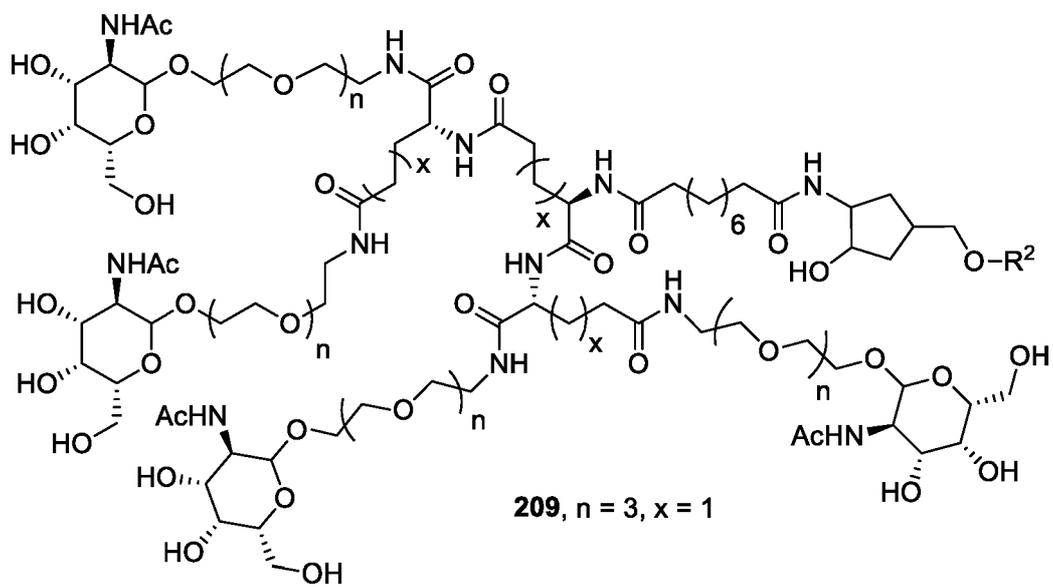
[0213] e sais do mesmo.

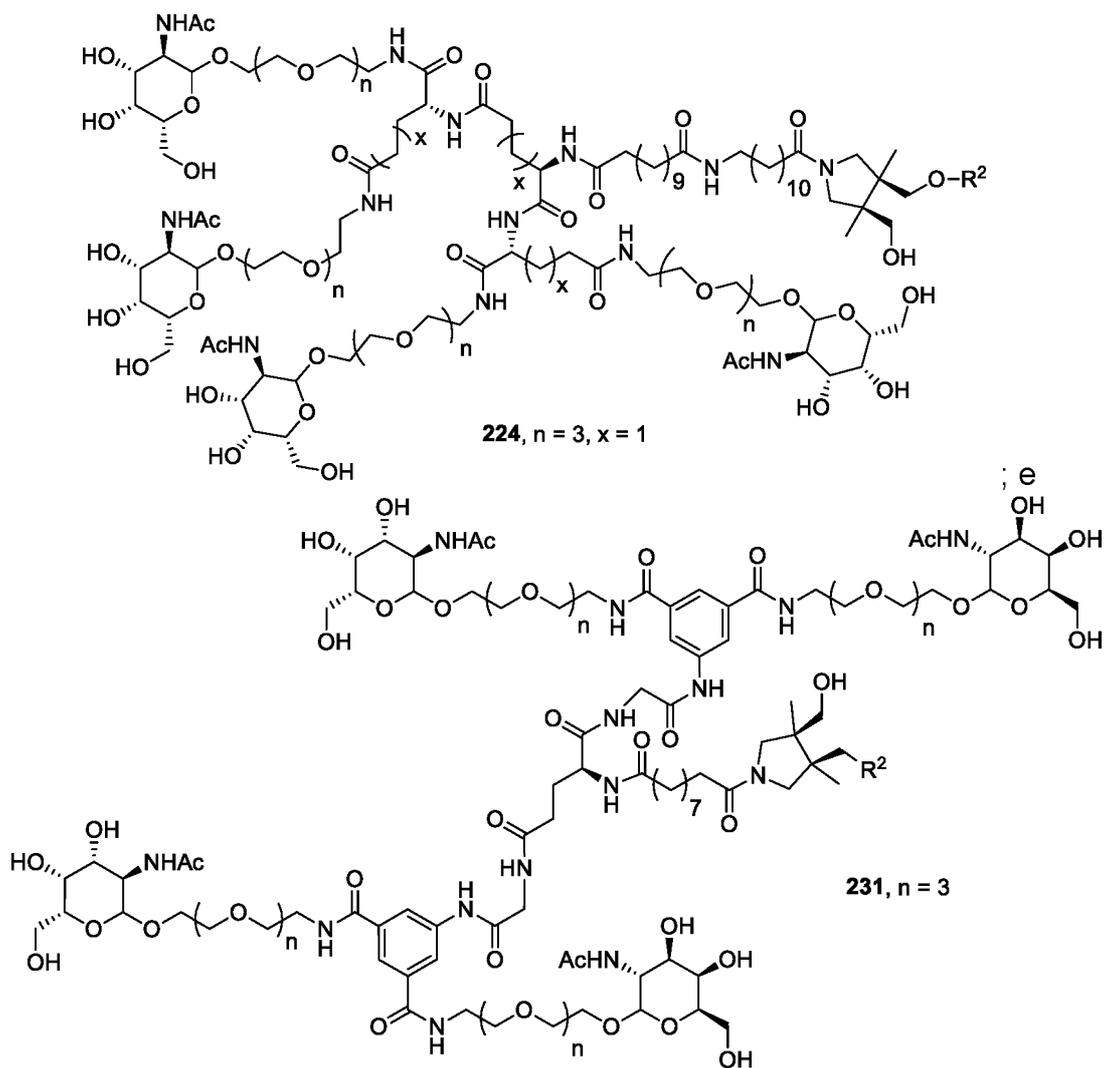
[0214] Numa modalidade, o composto de fórmula I ou o sal do

mesmo é selecionado do grupo que consiste em:

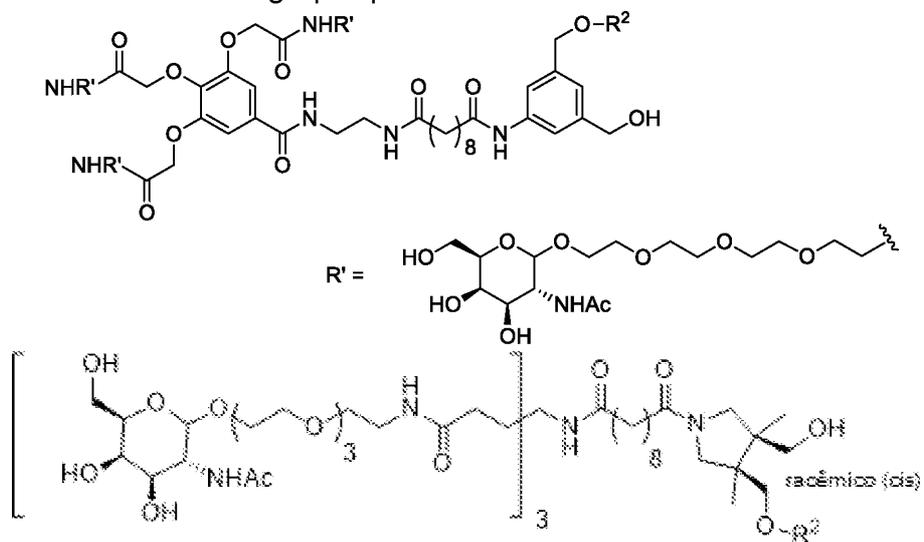




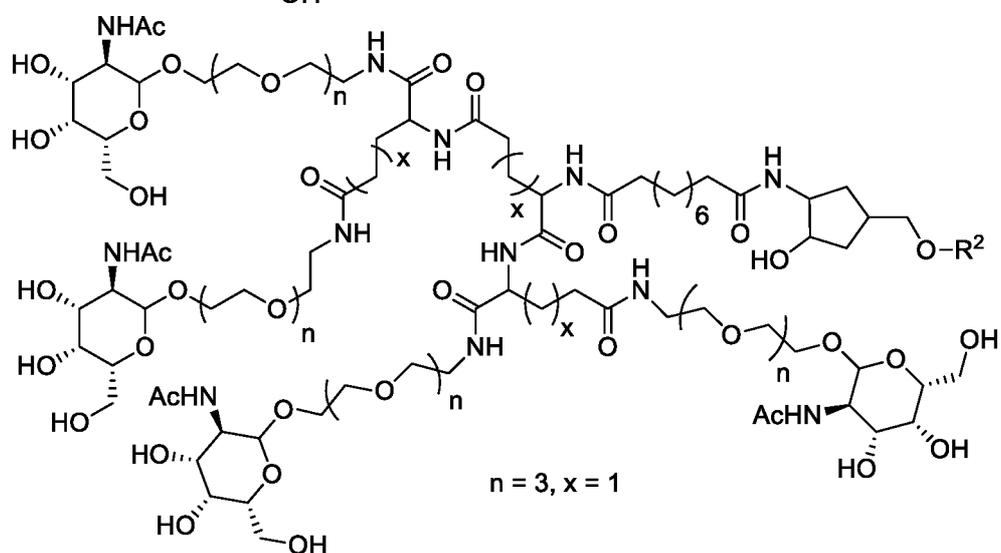
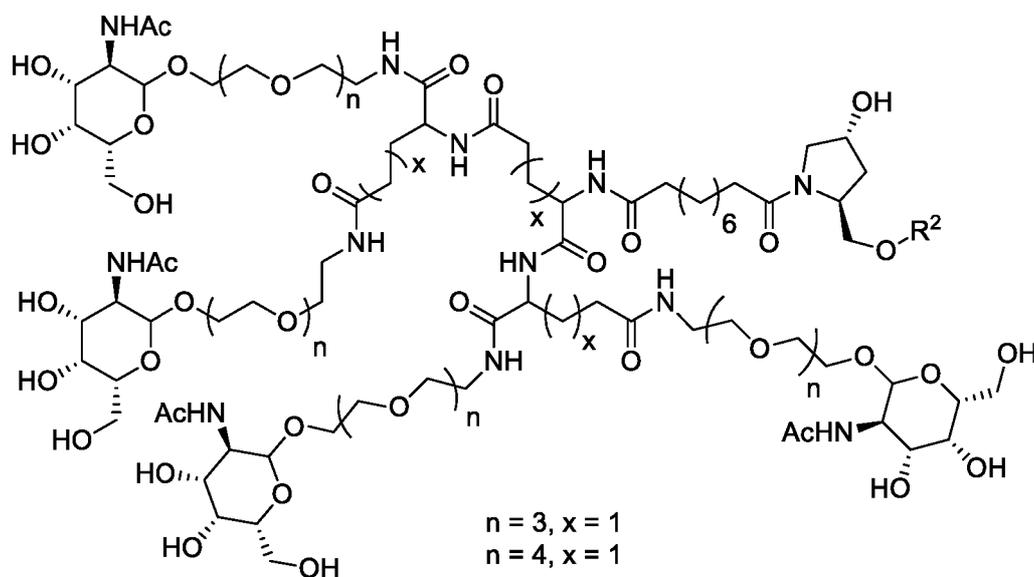
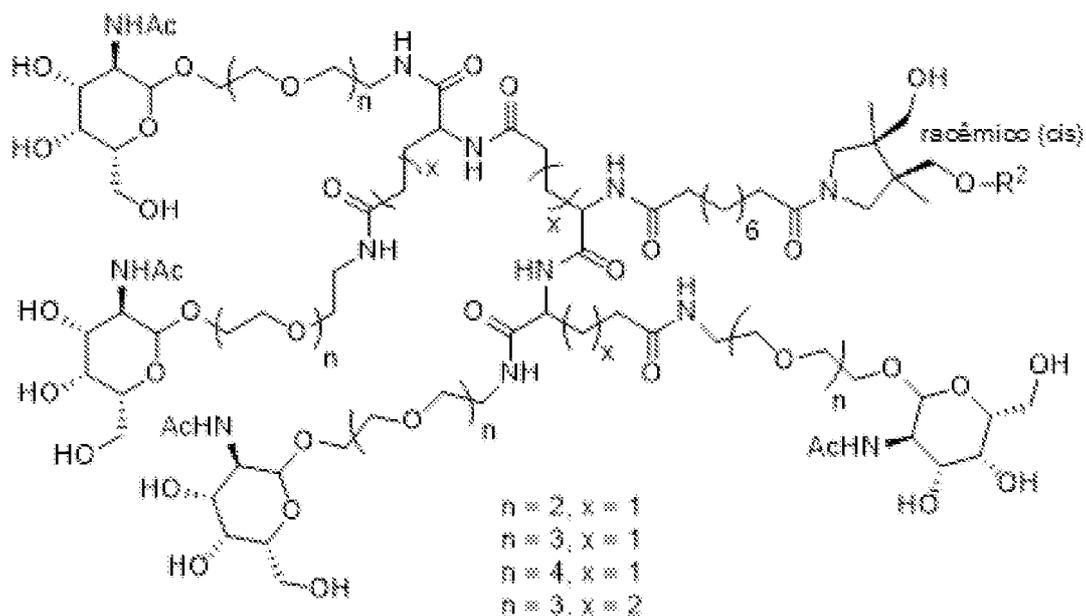


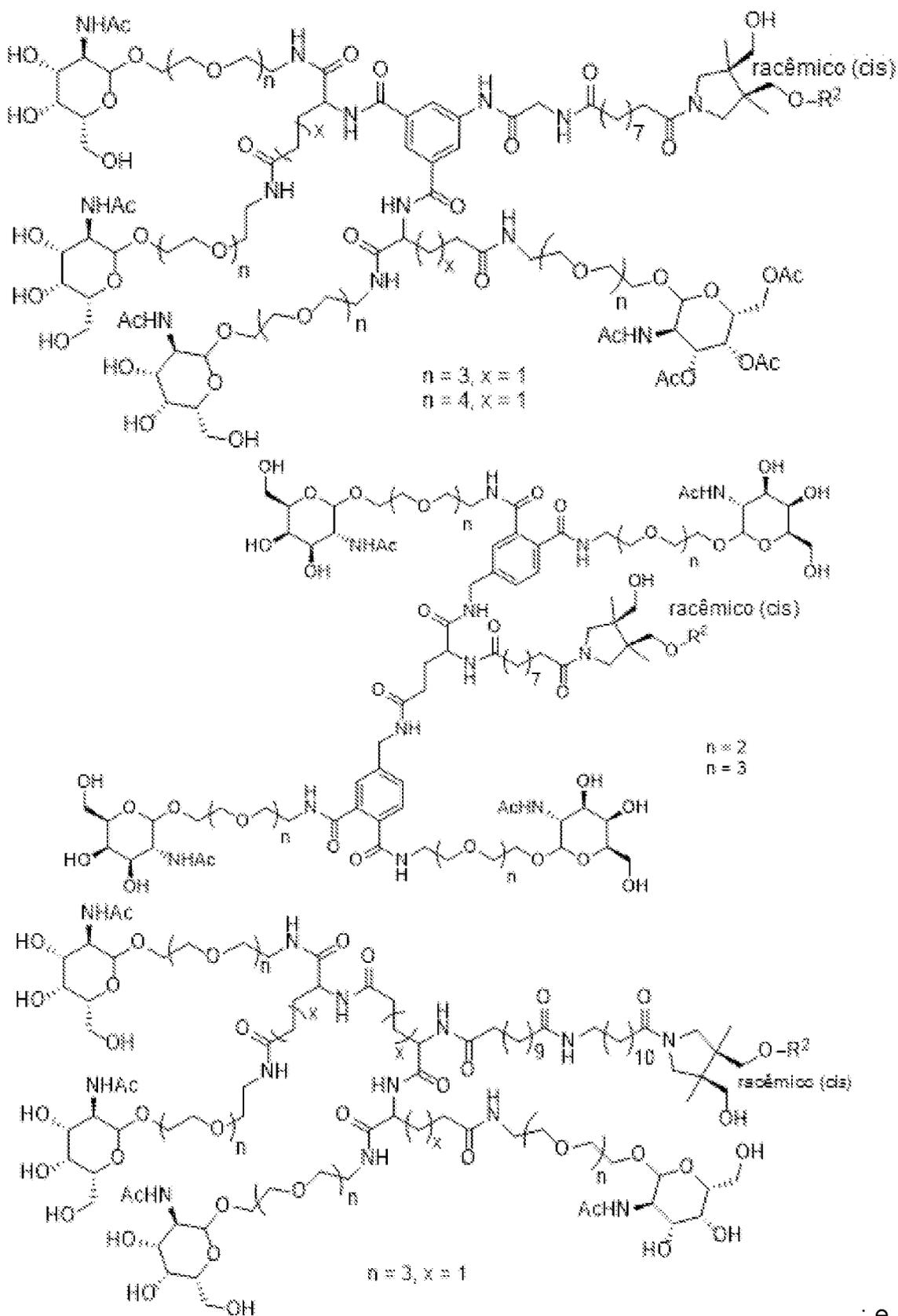


[0215] Numa modalidade, o composto de fórmula I ou o sal do mesmo é seleccionado do grupo que consiste em:

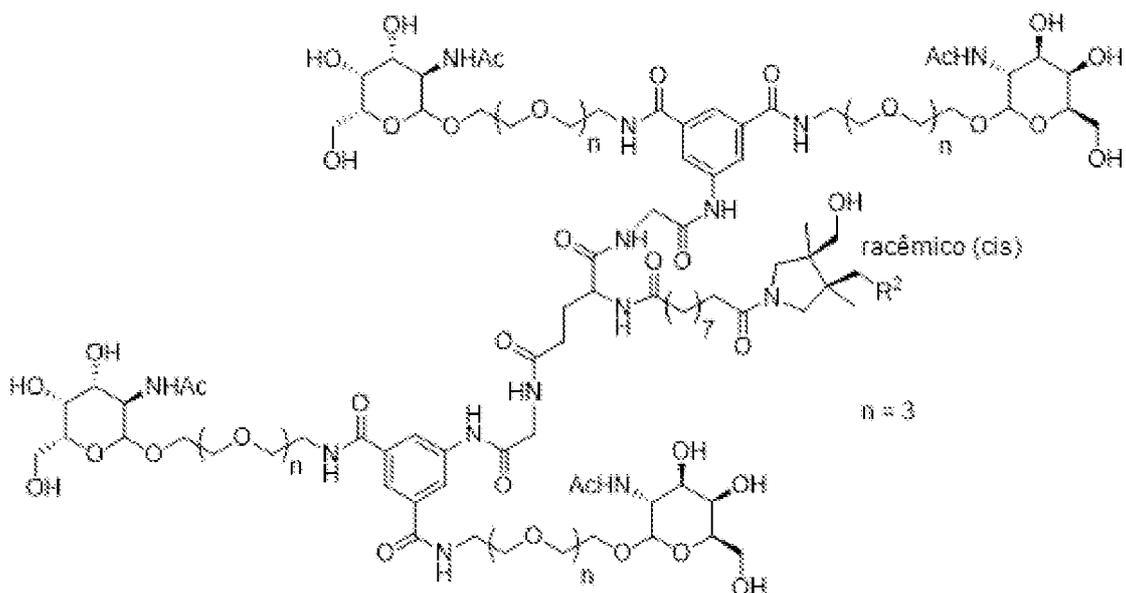






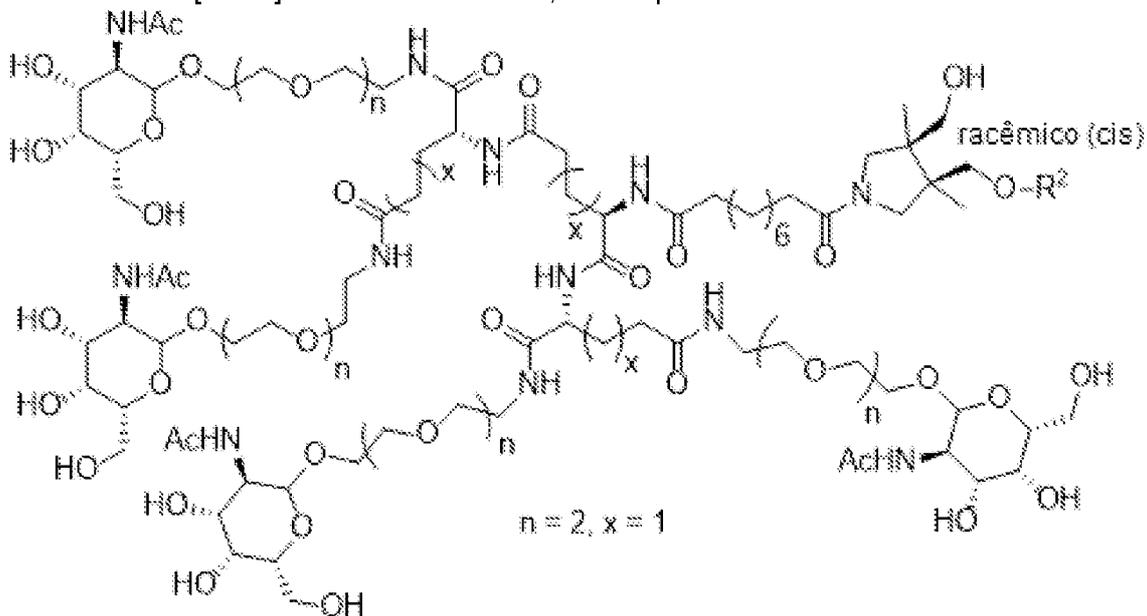


; e



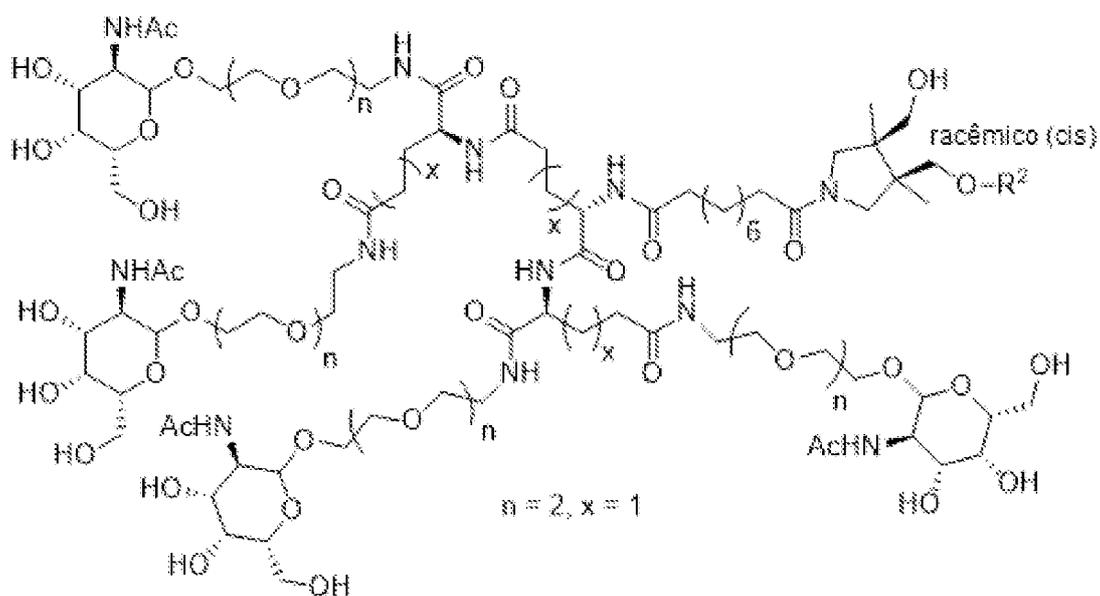
[0216] ou sais farmacologicamente aceitáveis do mesmo, em que  $R^2$  é uma molécula de siRNA de fita dupla selecionada de moléculas de siRNA de fita dupla, de acordo com a Tabela 1.

[0217] Numa modalidade, o composto de fórmula I é:



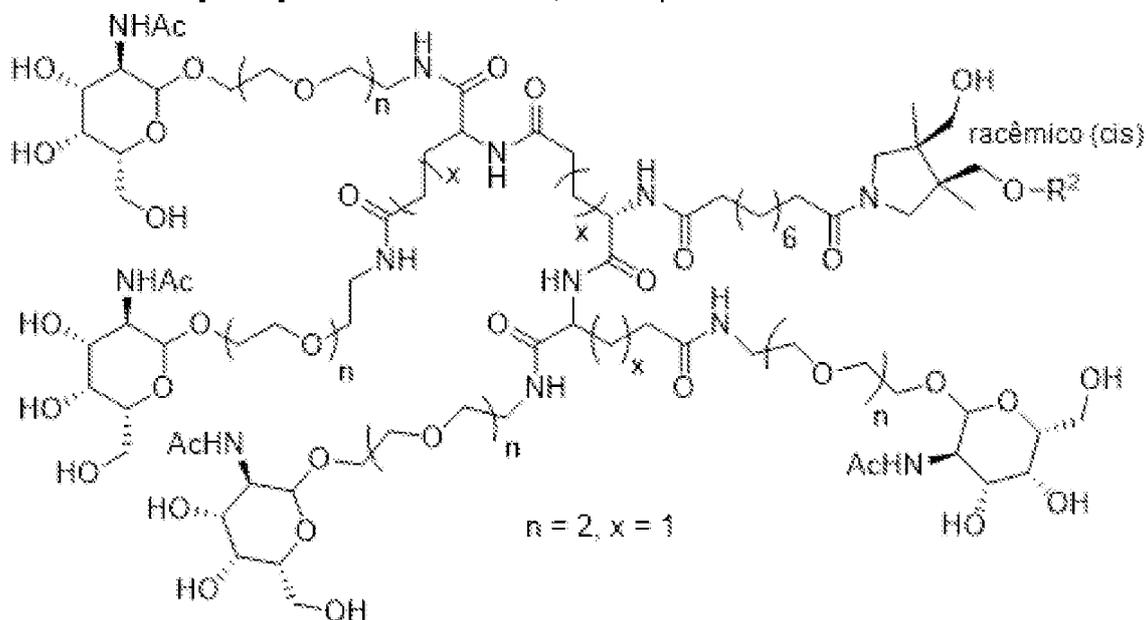
[0218] ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, em que  $R^2$  é uma molécula de siRNA de fita dupla (por exemplo, uma molécula de siRNA de fita dupla selecionada das moléculas de siRNA de fita dupla da Tabela 1).

[0219] Numa modalidade, o composto de fórmula I é:



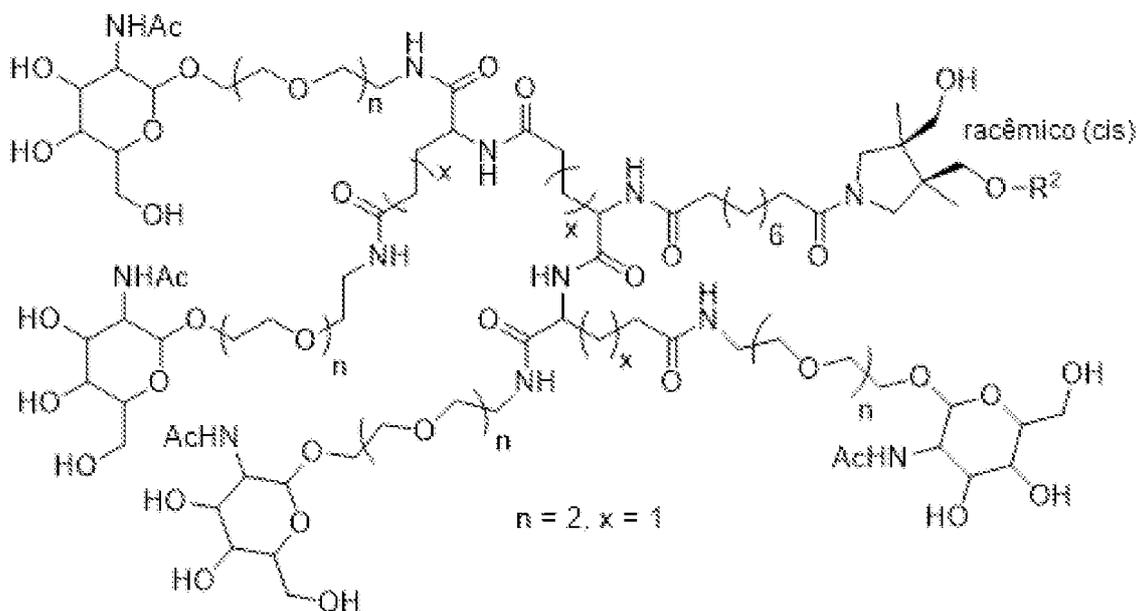
[0220] ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, em que  $R^2$  é uma molécula de siRNA de fita dupla (por exemplo, uma molécula de siRNA de fita dupla selecionada das moléculas de siRNA de fita dupla da Tabela 1).

[0221] Numa modalidade, o composto de fórmula I é:



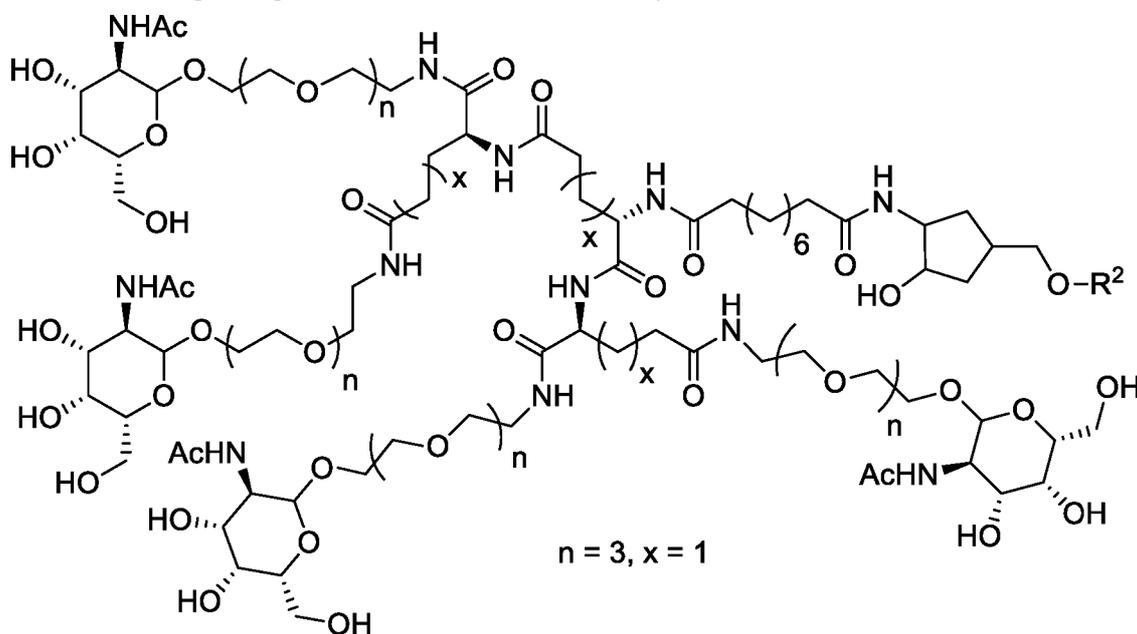
[0222] ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, em que  $R^2$  é uma molécula de siRNA de fita dupla (por exemplo, uma molécula de siRNA de fita dupla selecionada das moléculas de siRNA de fita dupla da Tabela 1).

[0223] Numa modalidade, o composto de fórmula I é:



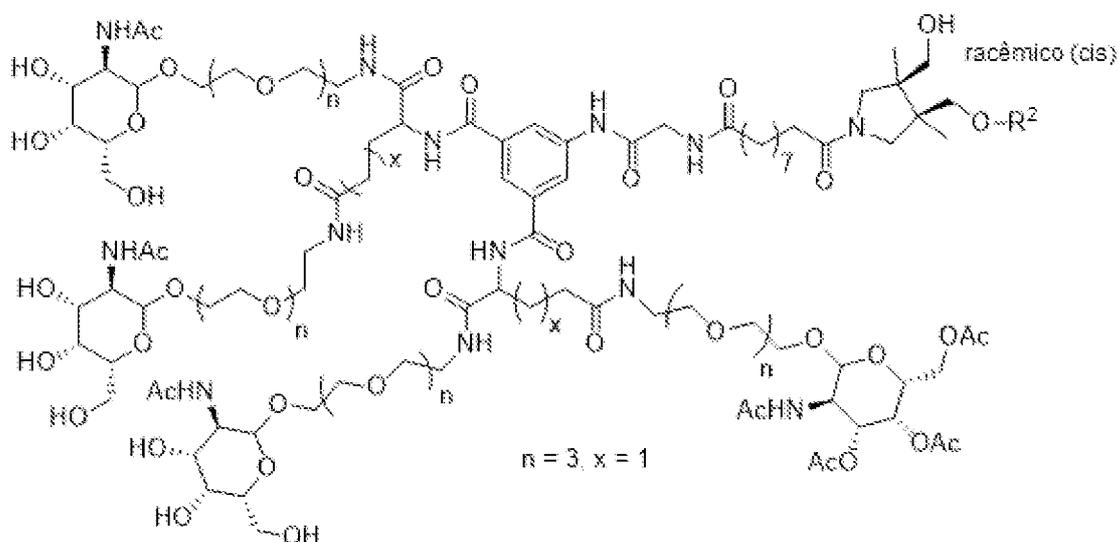
[0224] ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, em que  $R^2$  é uma molécula de siRNA de fita dupla (por exemplo, uma molécula de siRNA de fita dupla selecionada das moléculas de siRNA de fita dupla da Tabela 1).

[0225] Numa modalidade, o composto de fórmula I é:



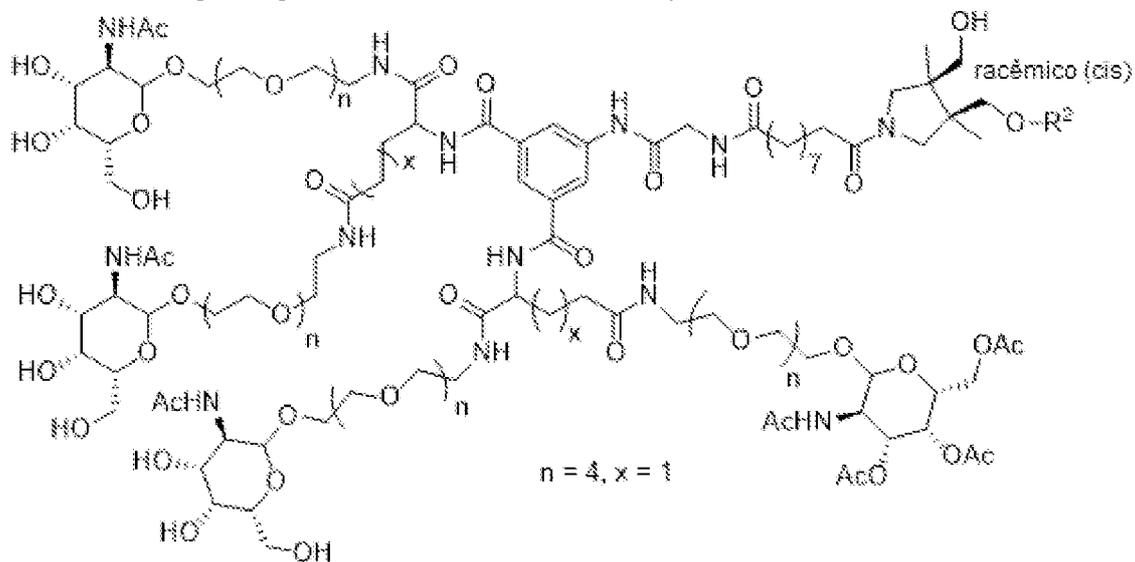
[0226] ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, em que  $R^2$  é uma molécula de siRNA de fita dupla (por exemplo, uma molécula de siRNA de fita dupla selecionada das moléculas de siRNA de fita dupla da Tabela 1).

[0227] Numa modalidade, o composto de fórmula I é:



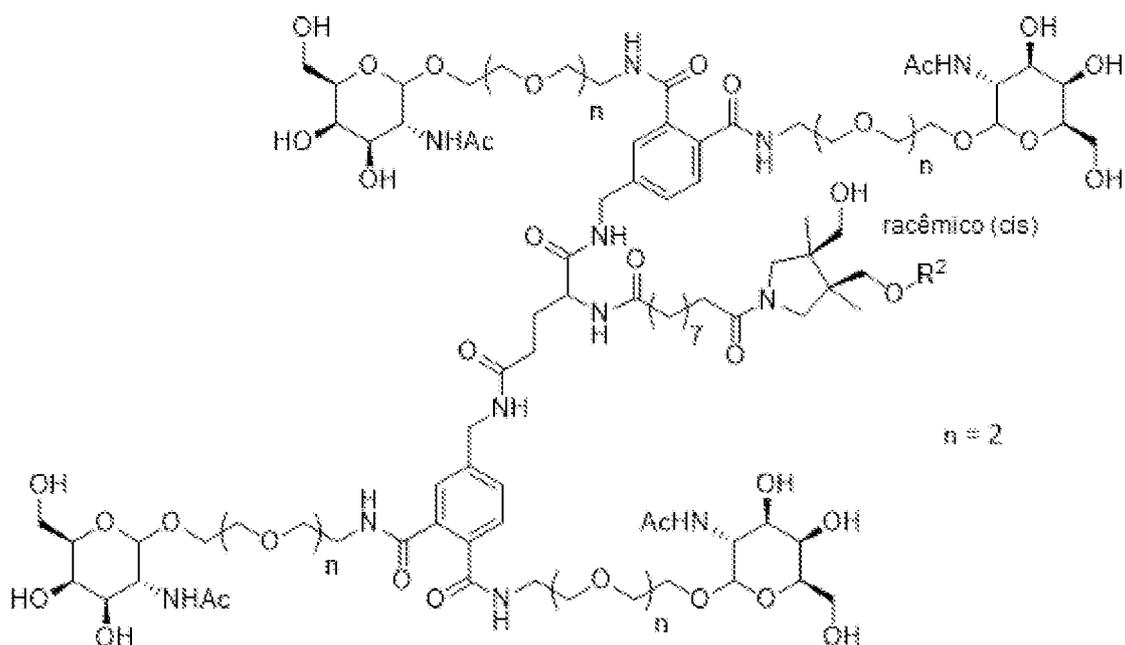
[0228] ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, em que  $R^2$  é uma molécula de siRNA de fita dupla (por exemplo, uma molécula de siRNA de fita dupla selecionada das moléculas de siRNA de fita dupla da Tabela 1).

[0229] Numa modalidade, o composto de fórmula I é:



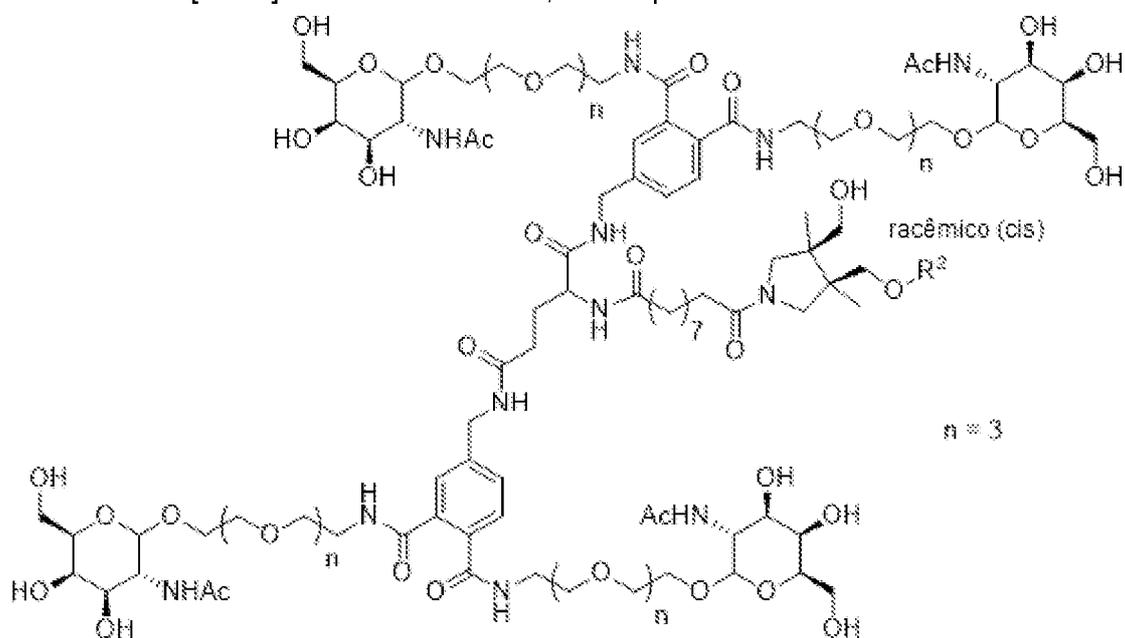
[0230] ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, em que  $R^2$  é uma molécula de siRNA de fita dupla (por exemplo, uma molécula de siRNA de fita dupla selecionada das moléculas de siRNA de fita dupla da Tabela 1).

[0231] Numa modalidade, o composto de fórmula I é:



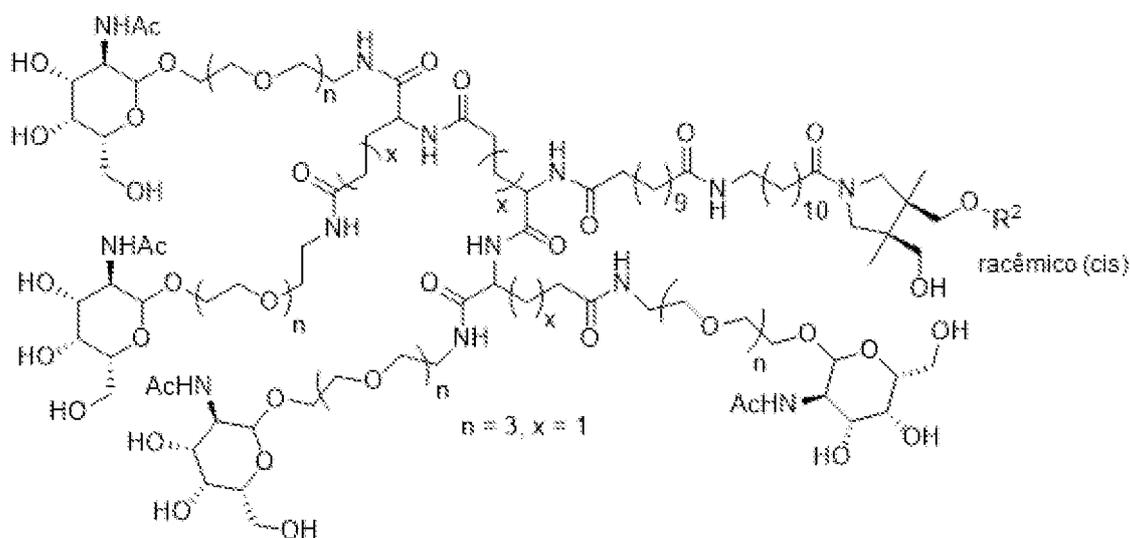
[0232] ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, em que  $R^2$  é uma molécula de siRNA de fita dupla (por exemplo, uma molécula de siRNA de fita dupla selecionada das moléculas de siRNA de fita dupla da Tabela 1).

[0233] Numa modalidade, o composto de fórmula I é:



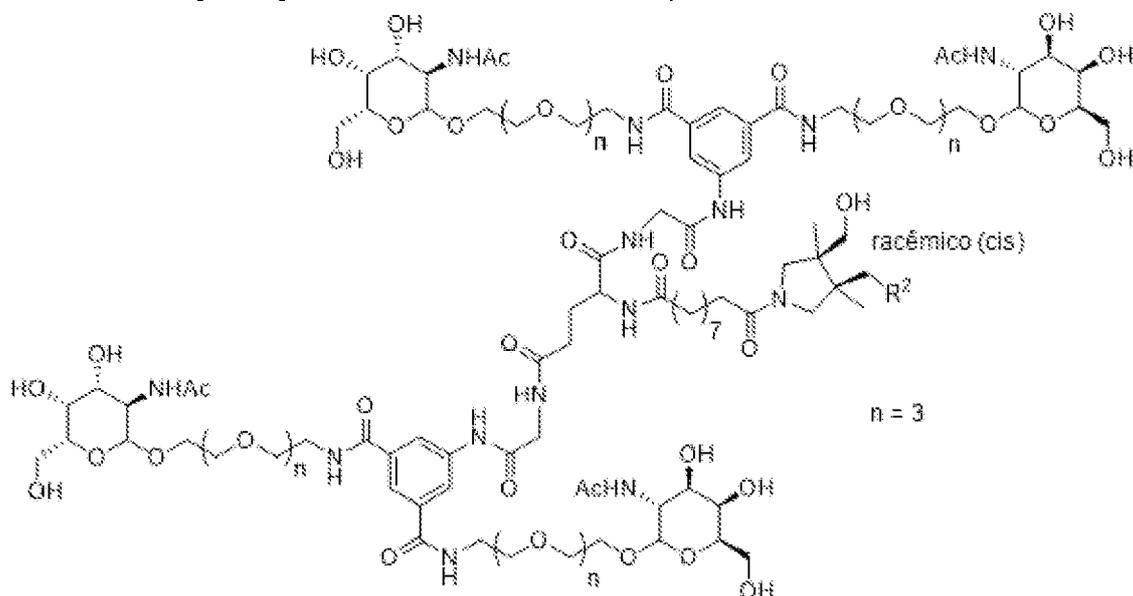
[0234] ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, em que  $R^2$  é uma molécula de siRNA de fita dupla (por exemplo, uma molécula de siRNA de fita dupla selecionada das moléculas de siRNA de fita dupla da Tabela 1).

[0235] Numa modalidade, o composto de fórmula I é:



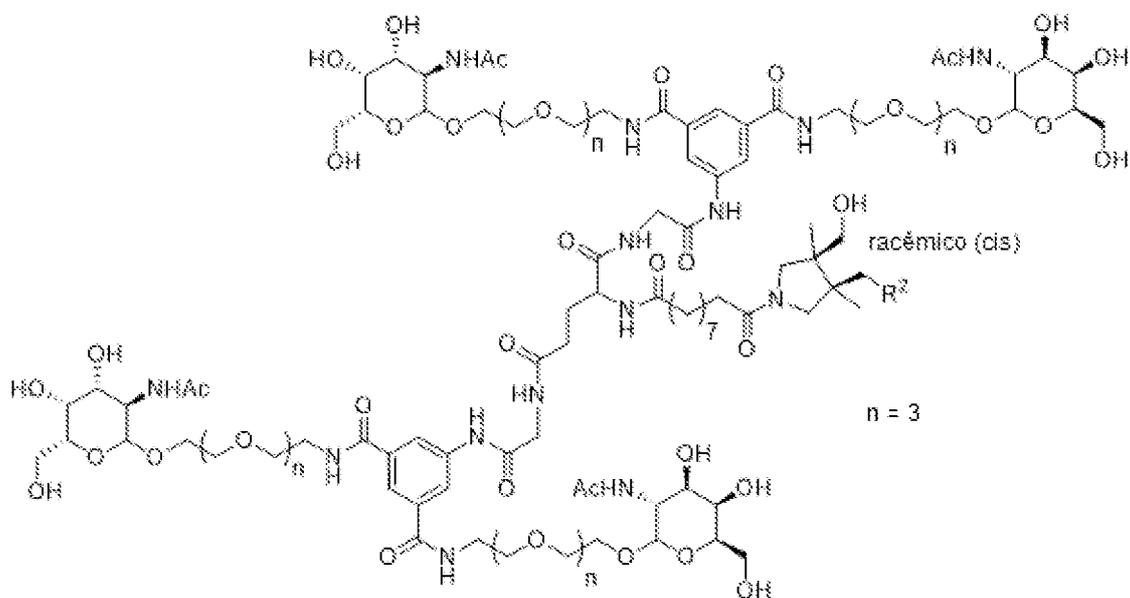
[0236] ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, em que  $\text{R}^2$  é uma molécula de siRNA de fita dupla (por exemplo, uma molécula de siRNA de fita dupla selecionada das moléculas de siRNA de fita dupla da Tabela 1).

[0237] Numa modalidade, o composto de fórmula I é:



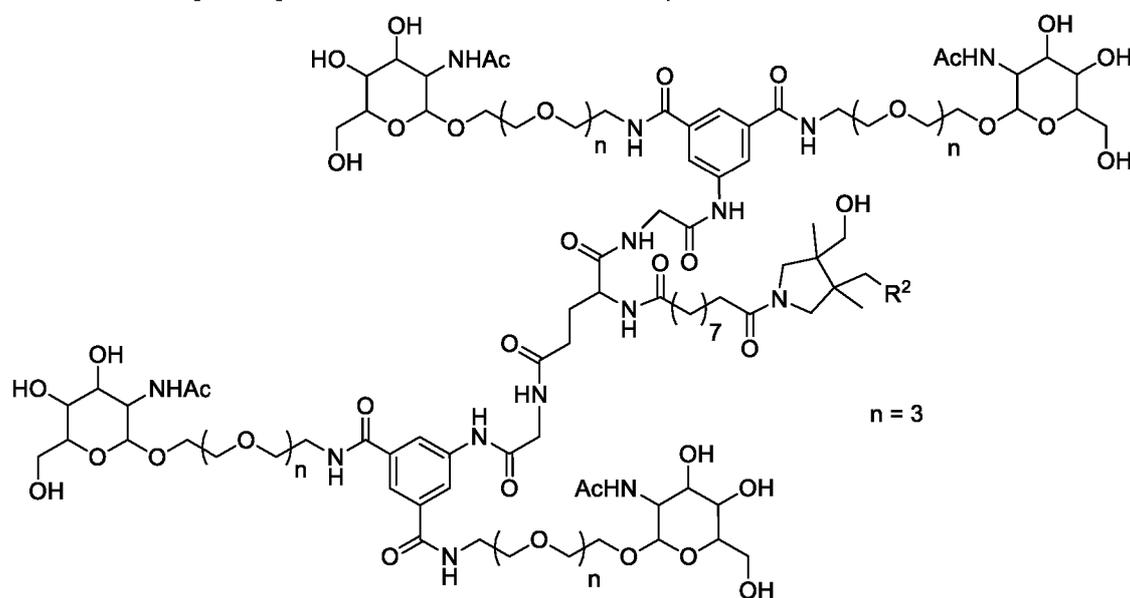
[0238] ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, em que  $\text{R}^2$  é uma molécula de siRNA de fita dupla (por exemplo, uma molécula de siRNA de fita dupla selecionada das moléculas de siRNA de fita dupla da Tabela 1).

[0239] Numa modalidade, o composto de fórmula I é:



[0240] ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, em que  $R^2$  é uma molécula de siRNA de fita dupla (por exemplo, uma molécula de siRNA de fita dupla selecionada das moléculas de siRNA de fita dupla da Tabela 1).

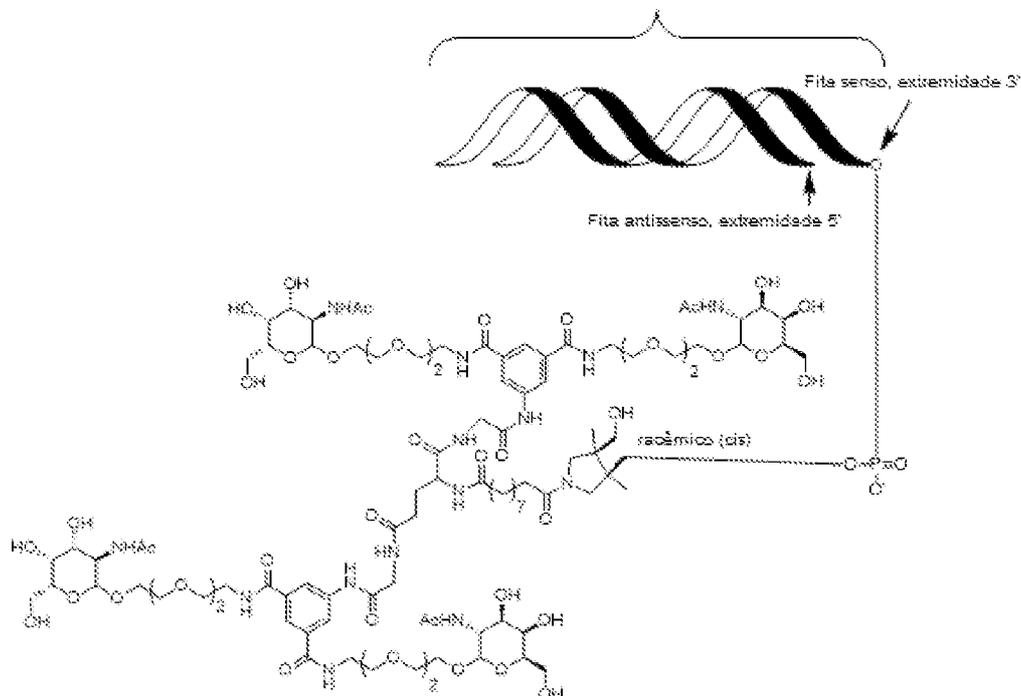
[0241] Numa modalidade, o composto de fórmula I é:



[0242] ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, em que  $R^2$  é uma molécula de siRNA de fita dupla (por exemplo, uma molécula de siRNA de fita dupla selecionada das moléculas de siRNA de fita dupla da Tabela 1).

[0243] Numa modalidade, o composto de fórmula I é:

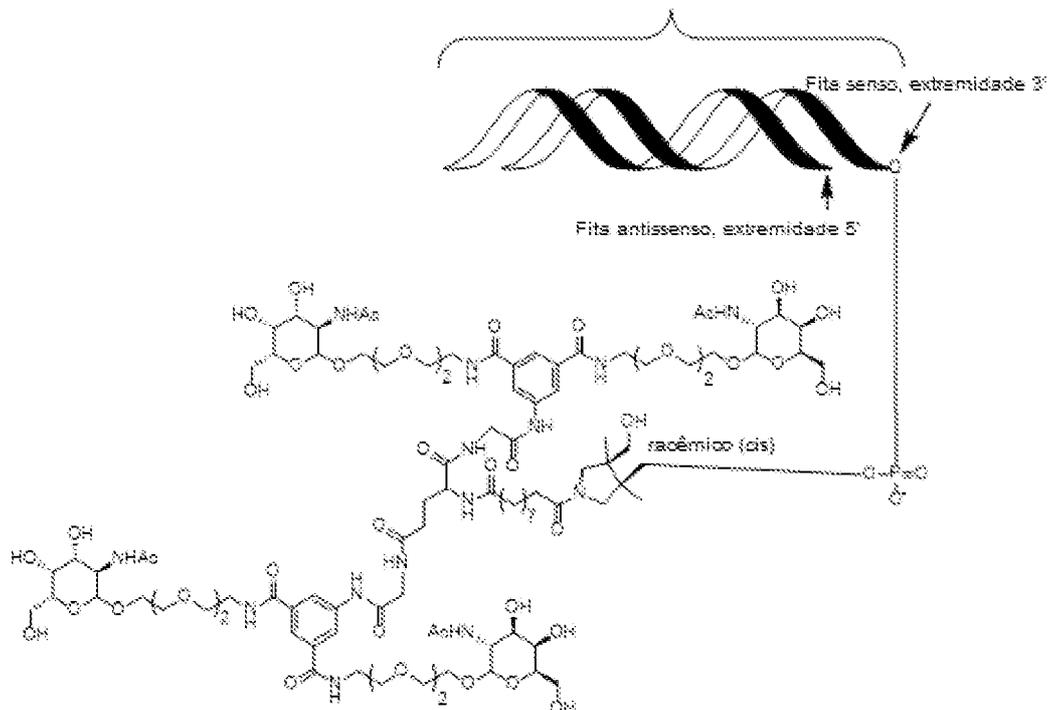
siRNA 3 (SEQ ID NO: 5 e 6)



[0244] ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo.

[0245] Numa modalidade, o composto de fórmula I é:

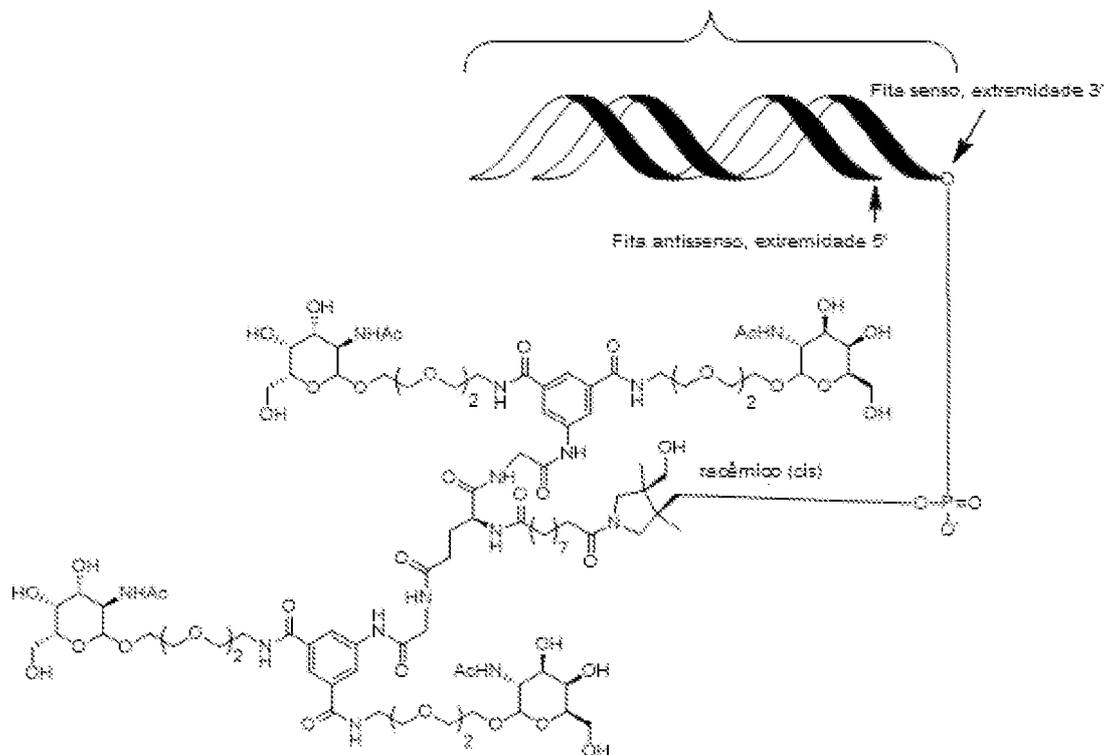
siRNA 26 (SEQ ID NO: 49 e 50)



[0246] ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo.

[0247] Numa modalidade, o composto de fórmula I é:

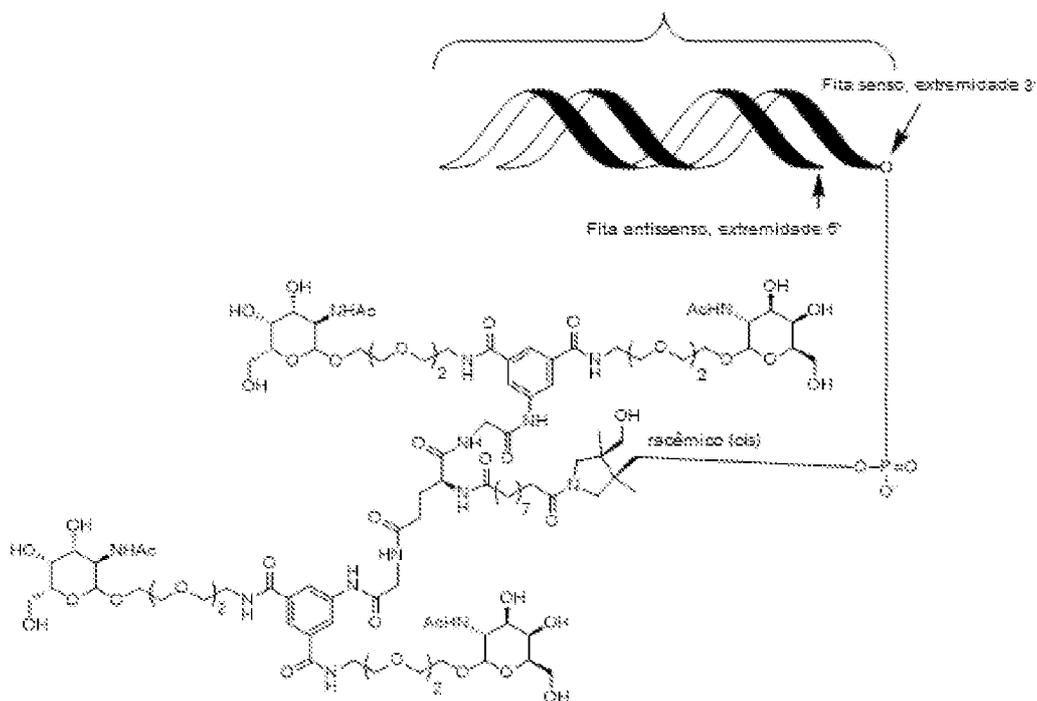
siRNA 3 (SEQ ID NO: 5 e 6)



[0248] ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo.

[0249] Numa modalidade, o composto de fórmula I é:

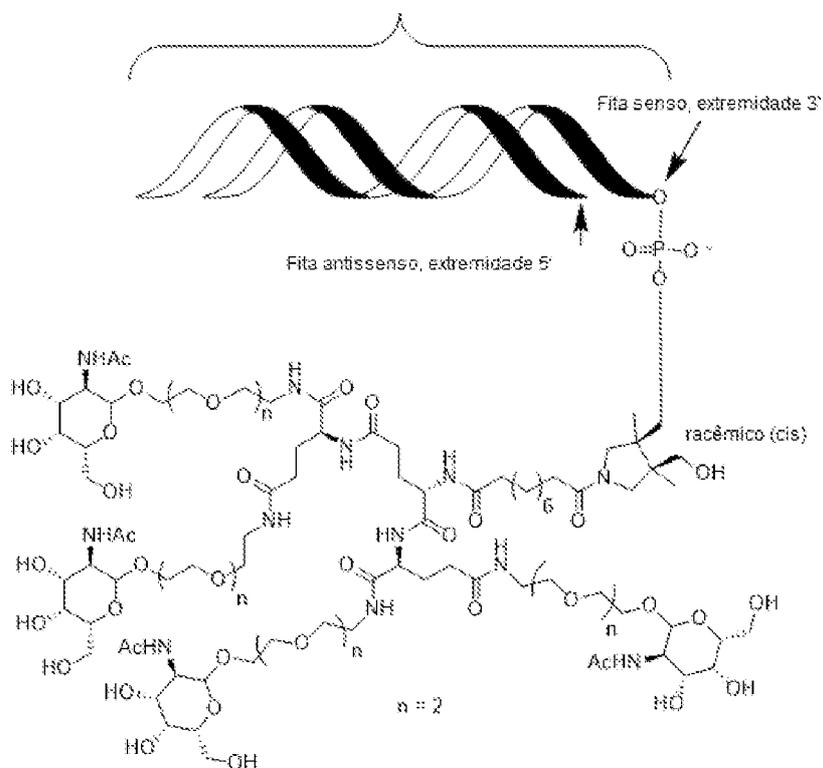
siRNA 26 (SEQ ID NO: 49 e 50)



[0250] ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo.

[0251] Numa modalidade, o composto de fórmula I é:

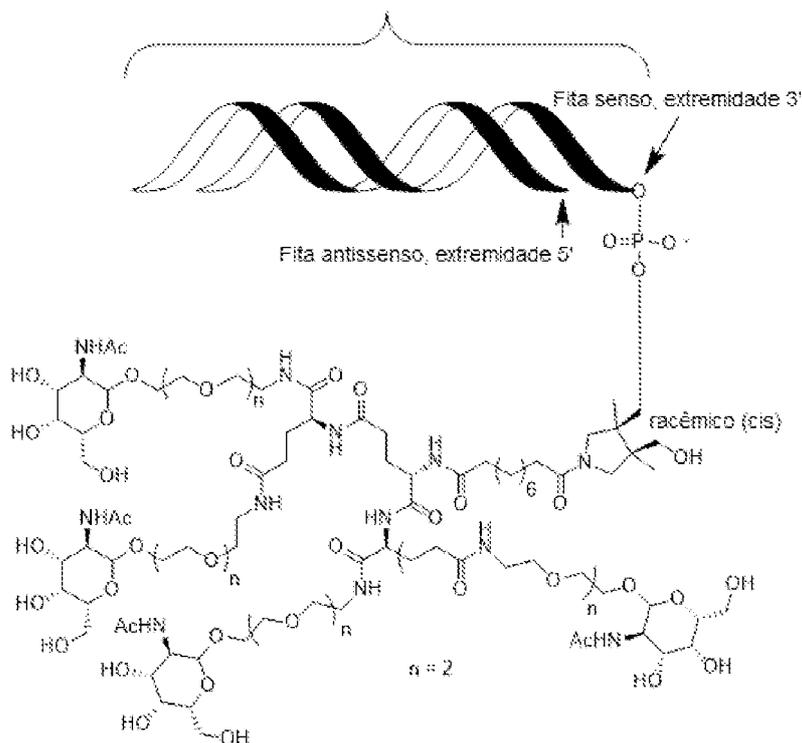
siRNA 3 (SEQ ID NO: 5 e 6)



[0252] ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo.

[0253] Numa modalidade, o composto de fórmula I é:

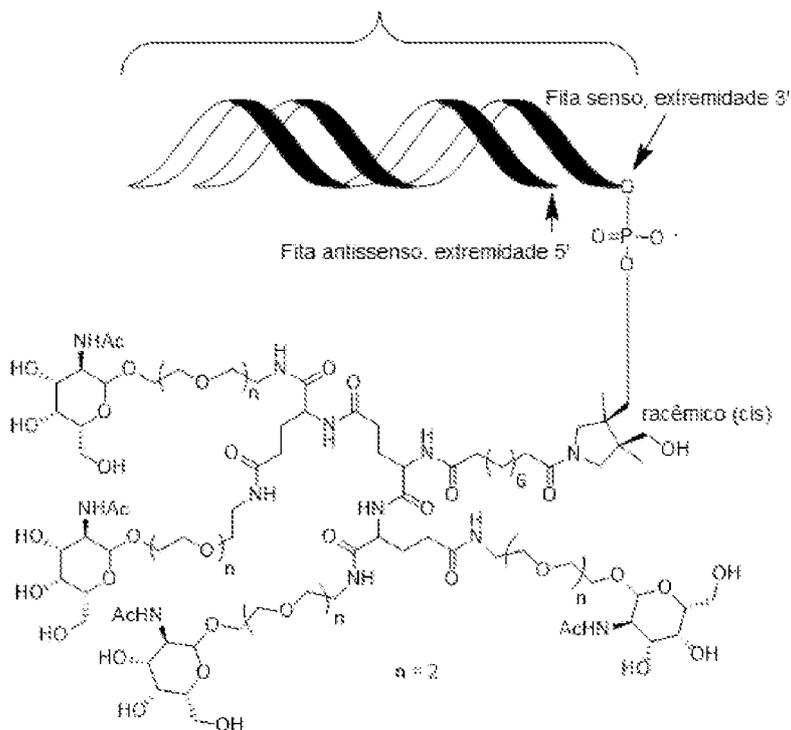
siRNA 25 (SEQ ID NO: 49 e 50)



[0254] ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo.

[0255] Numa modalidade, o composto de fórmula I é:

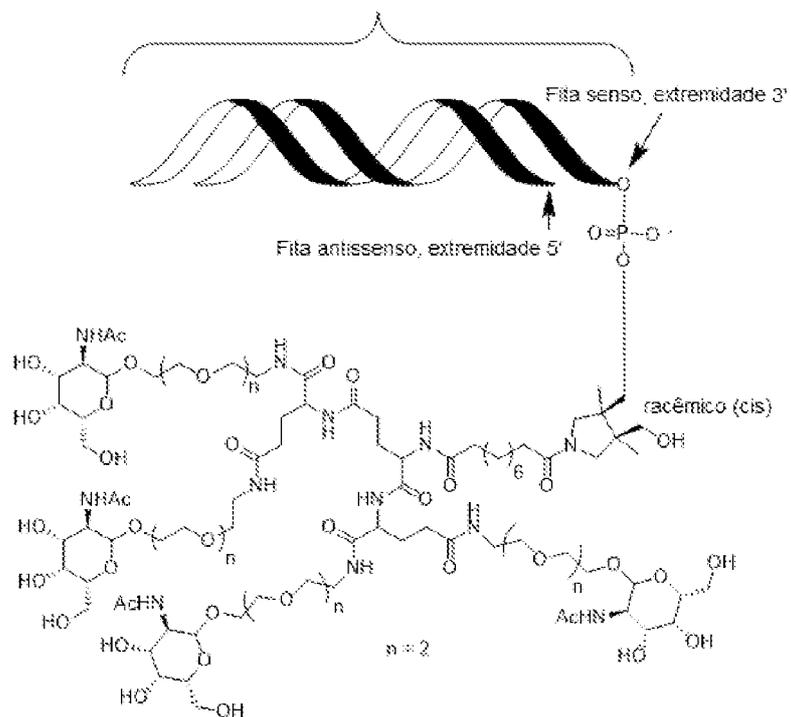
siRNA 3 (SEQ ID NO: 5 e 6)



[0256] ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo.

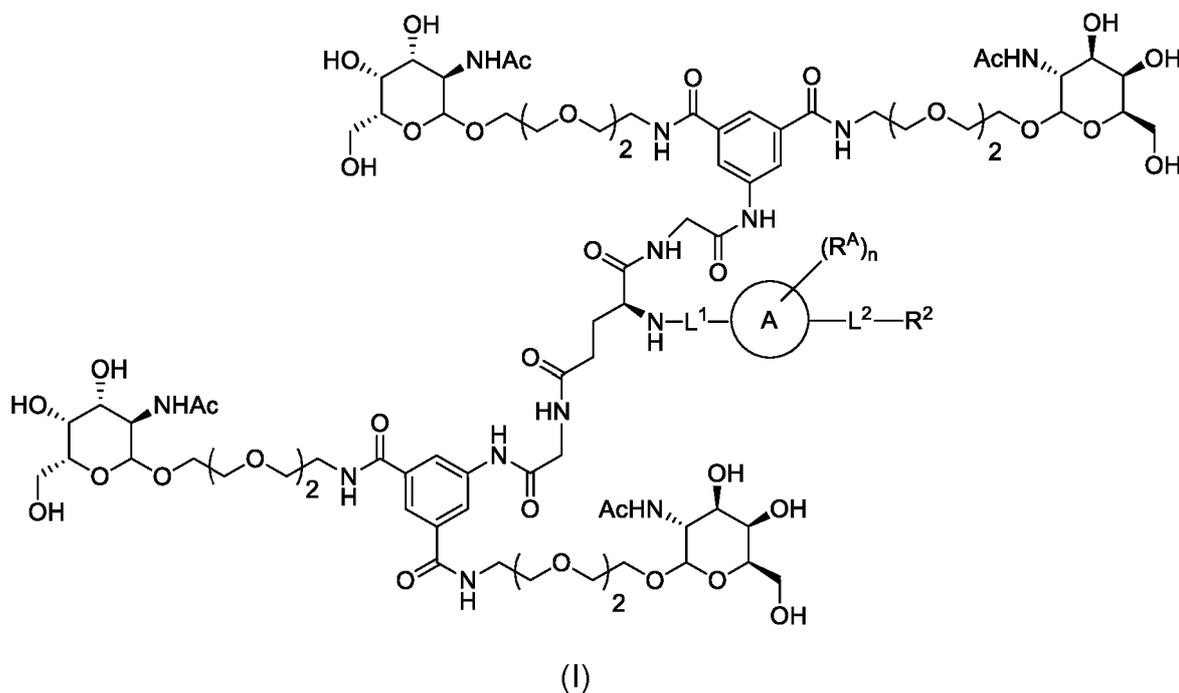
[0257] Numa modalidade, o composto de fórmula I é:

siRNA 25 (SEQ ID NO: 49 e 50)



[0258] ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo.

[0259] Numa modalidade, a invenção fornece um composto de fórmula (I):



[0260] em que:

[0261]  $L^1$  está ausente ou é um grupo de ligação;

[0262]  $L^2$  está ausente ou é um grupo de ligação;

[0263]  $R^2$  é um ácido nucleico;

[0264] o anel A é ausente, uma cicloalquila de 3 a 20 membros, uma arila de 5 a 20 membros, uma heteroarila de 5 a 20 membros ou uma heterocicloalquila de 3 a 20 membros;

[0265] cada  $R^A$  é independentemente selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, hidróxi, CN, F, Cl, Br, I,  $-C_{1-2}$  alquil- $OR^B$ ,  $C_{1-10}$  alquil  $C_{2-10}$  alquenila, e  $C_{2-10}$  alquinila; em que a  $C_{1-10}$  alquil  $C_{2-10}$  alquenila e  $C_{2-10}$  alquinila são opcionalmente substituídas por um ou mais grupos independentemente selecionados de halo, hidróxi, e  $C_{1-3}$  alcóxi;

[0266]  $R^B$  é hidrogênio, um grupo de proteção, uma ligação covalente a um suporte sólido, ou uma ligação a um grupo de ligação que é

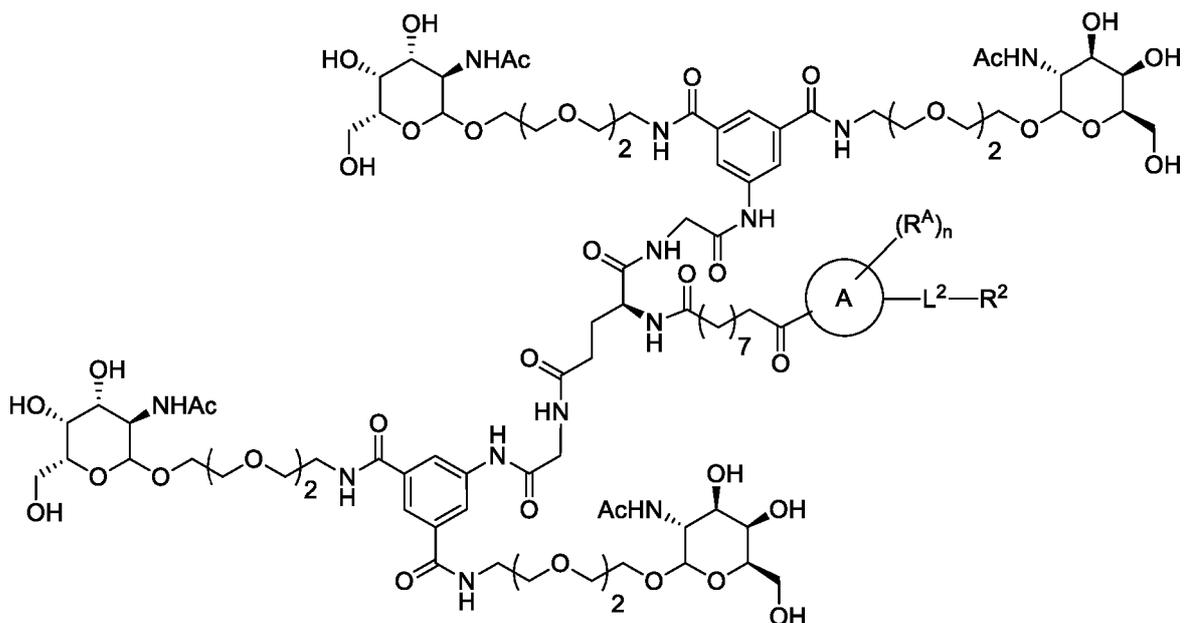
ligado a um suporte sólido; e

[0267] n é 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ou 10;

[0268] ou um sal do mesmo.

[0269] Numa modalidade, a invenção fornece um composto de

fórmula:



[0270] em que:

[0271]  $L^2$  está ausente ou é um grupo de ligação;

[0272]  $R^2$  é um ácido nucleico;

[0273] o anel A é ausente, uma cicloalquila de 3 a 20 membros, uma arila de 5 a 20 membros, uma heteroarila de 5 a 20 membros ou uma heterocicloalquila de 3 a 20 membros;

[0274] cada  $R^A$  é independentemente selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, hidróxi, CN, F, Cl, Br, I,  $-C_{1-2}$  alquil- $OR^B$ ,  $C_{1-10}$  alquil  $C_{2-10}$  alquenila, e  $C_{2-10}$  alquinila; em que a  $C_{1-10}$  alquil  $C_{2-10}$  alquenila e  $C_{2-10}$  alquinila são opcionalmente substituídas por um ou mais grupos independentemente selecionados de halo, hidróxi, e  $C_{1-3}$  alcóxi;

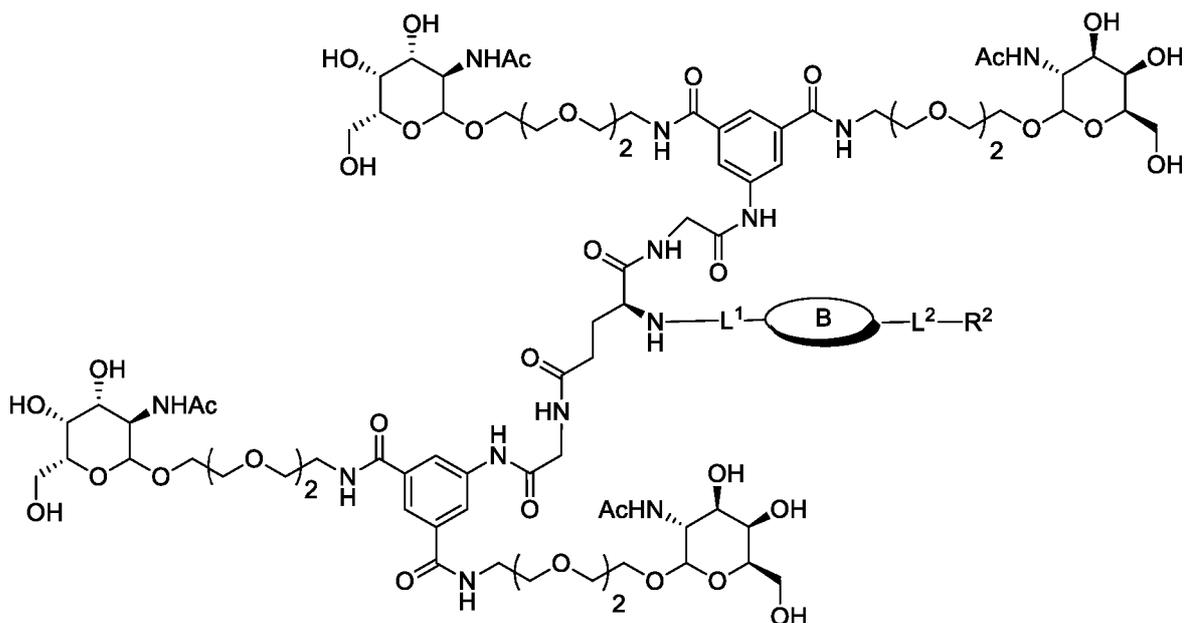
[0275]  $R^B$  é hidrogênio, um grupo de proteção, uma ligação covalente a um suporte sólido, ou uma ligação a um grupo de ligação que é

ligado a um suporte sólido; e

[0276] n é 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ou 10;

[0277] ou um sal do mesmo.

[0278] Numa modalidade, a invenção fornece um composto de fórmula:



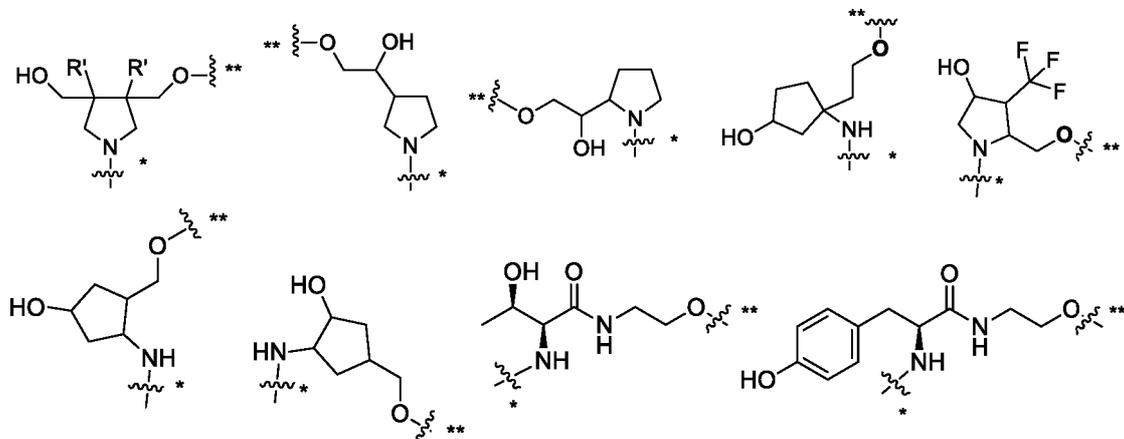
[0279] em que:

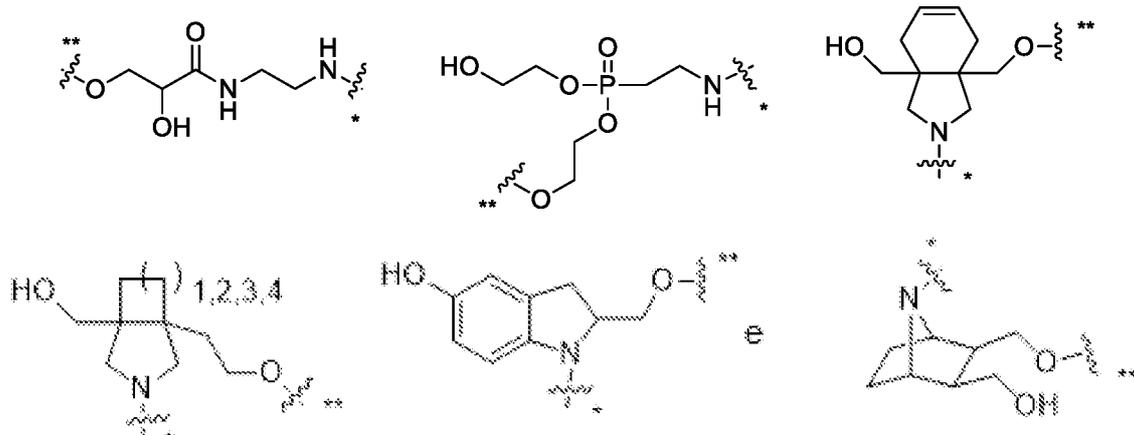
[0280] L<sup>1</sup> está ausente ou é um grupo de ligação;

[0281] L<sup>2</sup> está ausente ou é um grupo de ligação;

[0282] R<sup>2</sup> é um ácido nucleico;

[0283] B é bivalente e é selecionado do grupo que consiste em:





[0284] em que:

[0285] cada R' é independentemente C<sub>1-9</sub> alquila, C<sub>2-9</sub> alquenila ou C<sub>2-9</sub> alquinila; em que a C<sub>1-9</sub> alquila, C<sub>2-9</sub> alquenila ou C<sub>2-9</sub> alquinila é opcionalmente substituída por halo ou hidroxila;

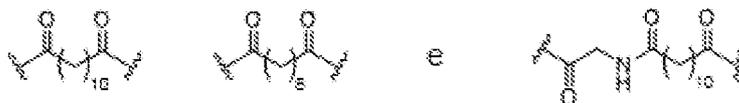
[0286] a valência marcada com \* é fixada a L<sup>1</sup> ou é fixada a R<sup>1</sup> se L<sup>1</sup> for ausente; e

[0287] a valência marcada com \*\* é fixada a L<sup>2</sup> ou é fixada a R<sup>2</sup> se L<sup>2</sup> for ausente;

[0288] ou um sal do mesmo.

[0289] Numa modalidade, L<sup>1</sup> e L<sup>2</sup> são independentemente uma cadeia de hidrocarboneto ramificada ou não ramificada, saturada ou insaturada divalente, que tem de 1 a 50 átomos de carbono, em que um ou mais (por exemplo 1, 2, 3 ou 4) dos átomos de carbono na cadeia de hidrocarboneto é opcionalmente substituído por -O-, -NR<sup>X</sup>-, -NR<sup>X</sup>-C(=O)-, -C(=O)-NR<sup>X</sup>- ou -S-, e em que R<sup>X</sup> é hidrogênio ou (C1-C6)alquila, e em que a cadeia de hidrocarboneto, é opcionalmente substituída por um ou mais substituintes selecionados de (C1-C6)alcóxi, (C3-C6)cicloalquila, (C1-C6)alcanoíla, (C1-C6)alcanoilóxi, (C1-C6)alcoxicarbonila, (C1-C6)alquiltio, azido, ciano, nitro, halo, hidróxi, oxo (=O), carbóxi, arila, arilóxi, heteroarila e heteroarilóxi.

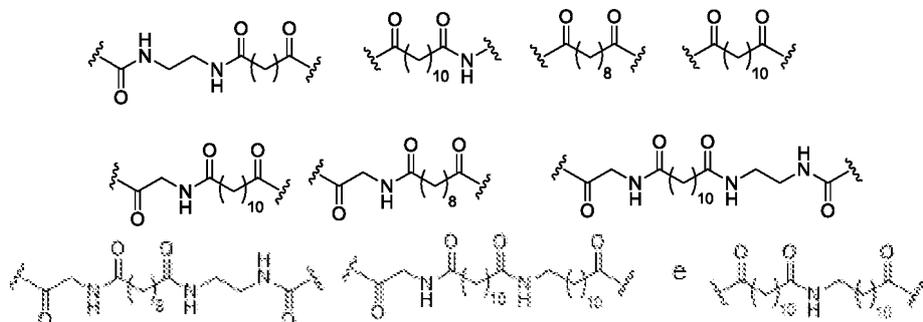
[0290] Numa modalidade, L<sup>1</sup> é selecionado do grupo que consiste em:



[0291] ou um sal do mesmo.

[0292] Numa modalidade,  $L^1$  é conectado a  $B^1$  através de uma ligação selecionada do grupo que consiste em: -O-, -S-, -(C=O)-, -(C=O)-NH-, -NH-(C=O), -(C=O)-O-, -NH-(C=O)-NH- ou -NH-(SO<sub>2</sub>)-

[0293] Numa modalidade,  $L^1$  é selecionado do grupo que consiste em:

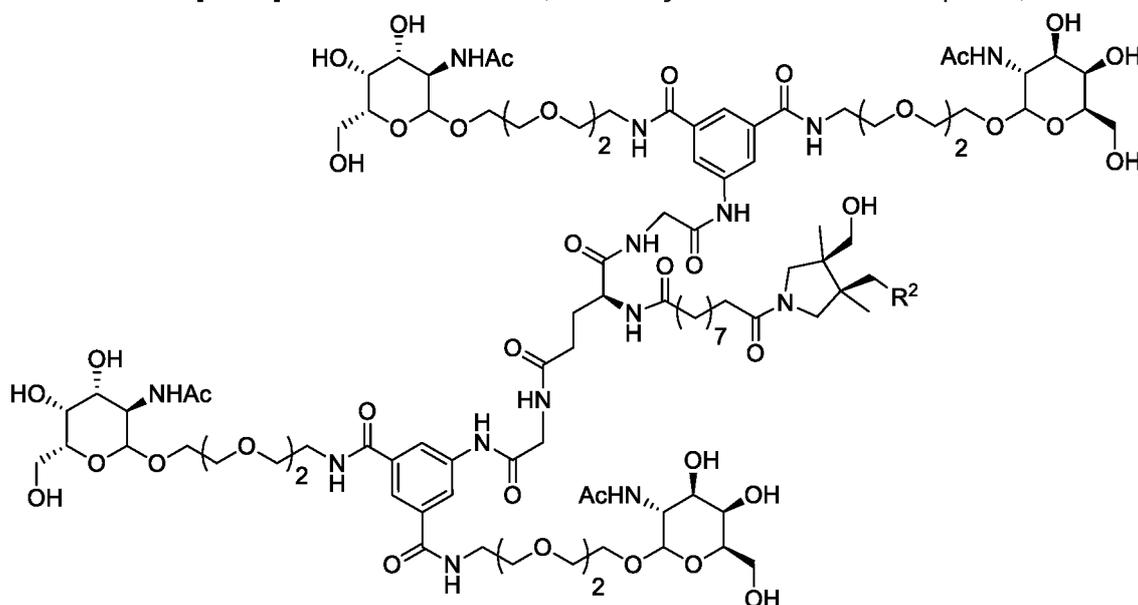


[0294] Numa modalidade,  $L^2$  é conectado a  $R^2$  através de -O-.

[0295] Numa modalidade,  $L^2$  é C<sub>1-4</sub> alquilen-O- que é opcionalmente substituído por hidróxi.

[0296] Numa modalidade,  $L^2$  é ausente.

[0297] Numa modalidade, a invenção fornece um composto,



[0298] ou um sal do mesmo, em que R<sup>2</sup> é um ácido nucleico.

[0299] Um aspecto desta invenção é a composição farmacêutica que compreende um composto de fórmula I, e um carreador farmacêuticamente aceitável.

[0300] Outro aspecto desta invenção é um método para administrar um siRNA de fita dupla ao fígado de um animal que compreende administrar um composto de fórmula I ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, ao animal.

[0301] Outro aspecto desta invenção é a método para tratar uma doença ou distúrbio (por exemplo, uma doença de fígado ou uma infecção viral, como uma infecção viral de hepatite B) num animal que compreende administrar um composto de fórmula I ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo ao animal.

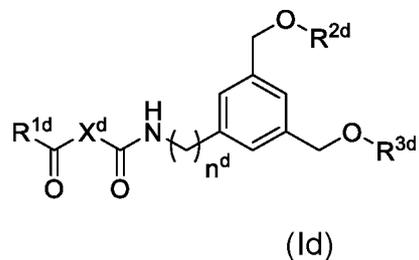
[0302] Certas modalidades da invenção fornecem um composto de fórmula (I) ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo para uso em terapia médica.

[0303] Certas modalidades da invenção fornecem um composto de fórmula (I) ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo para o tratamento profilático terapêutico de uma doença ou distúrbio (por exemplo, uma doença de fígado ou uma infecção viral, como uma infecção de vírus da hepatite B) num animal.

[0304] Certas modalidades da invenção fornecem o uso de um composto de fórmula (I) ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo para preparar um medicamento para tratar uma doença ou distúrbio (por exemplo, uma doença de fígado ou uma infecção viral, como uma infecção de vírus da hepatite B) num animal.

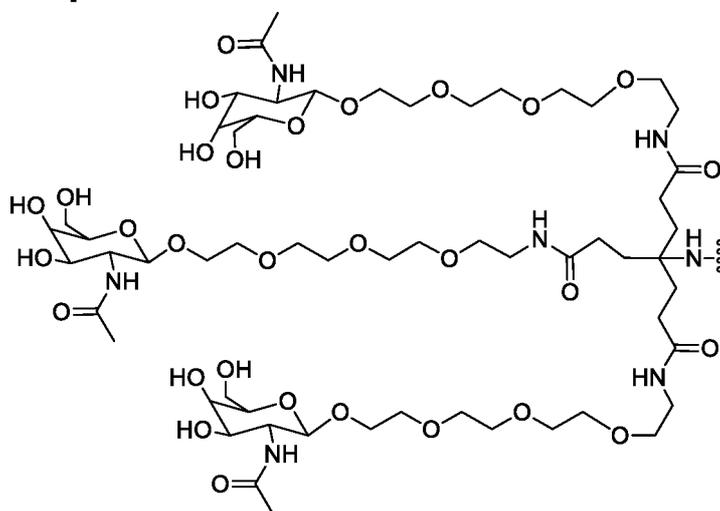
[0305] Em certas modalidades, o animal é um mamífero, como um ser humano (por exemplo, um paciente infectado com HBV).

[0306] Numa modalidade, um composto de fórmula I tem a seguinte fórmula (Id):

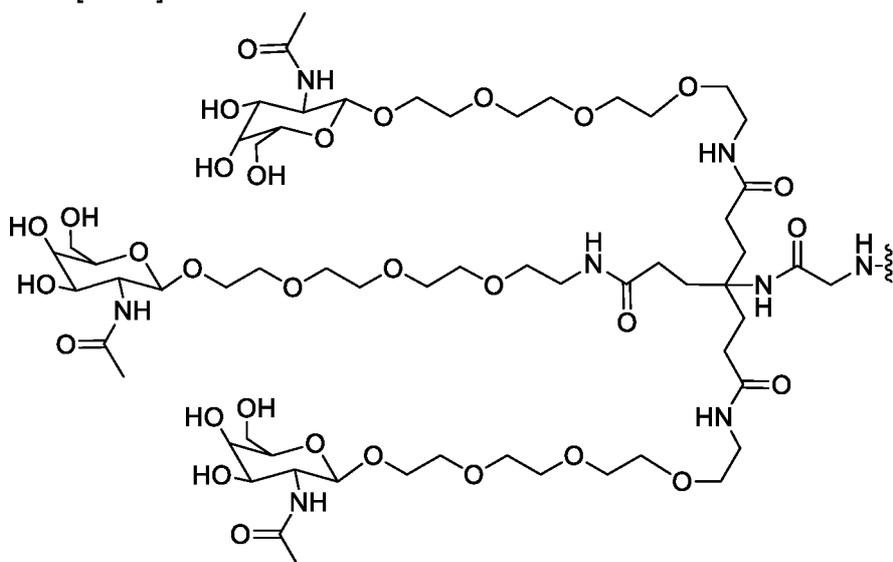


[0307] em que:

[0308] R<sup>1d</sup> é selecionado de:



[0309] e



[0310] X<sup>d</sup> é C<sub>2-10</sub> alquilenos;

[0311] n<sup>d</sup> é 0 ou 1;

[0312] R<sup>2d</sup> é uma molécula de siRNA de fita dupla selecionada do siRNA de fita dupla da Tabela 1; e

[0313] R<sup>3d</sup> é H, um grupo de proteção, uma ligação covalente a um suporte sólido, ou uma ligação a um grupo de ligação que é ligado a um suporte sólido.

[0314] Numa modalidade, R<sup>3d</sup> inclui um grupo de ligação que une o restante do composto da fórmula Id a um suporte sólido. A natureza do grupo de ligação não é crítica visto que o composto é um intermediário adequado para preparar um composto de fórmula Id, em que R<sup>2d</sup> é uma molécula de siRNA de fita dupla selecionada do siRNA de fita dupla da Tabela 1.

[0315] Numa modalidade, o aglutinante em R<sup>3d</sup> tem um peso molecular de cerca de 20 daltons a cerca de 1000 daltons.

[0316] Numa modalidade, o aglutinante em R<sup>3d</sup> tem um peso molecular de cerca de 20 daltons a cerca de 500 daltons.

[0317] Numa modalidade, o aglutinante em R<sup>3d</sup> separa o suporte sólido do restante do composto de fórmula I por cerca de 5 angstroms a cerca de 40 angstroms, inclusive, de comprimento.

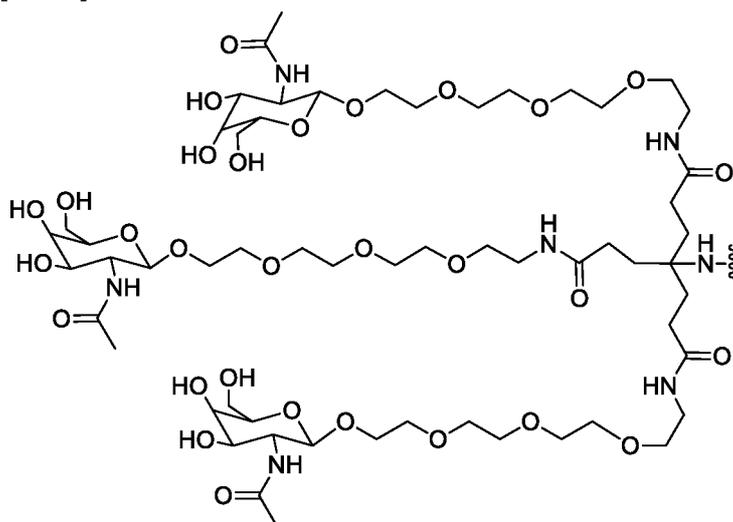
[0318] Numa modalidade, o ligante em R<sup>3d</sup> é uma cadeia de hidrocarboneto divalente, ramificada ou não ramificada, saturada ou insaturada, que tem de 2 a 15 átomos de carbono, em que um ou mais (por exemplo 1, 2, 3 ou 4) dos átomos de carbono são opcionalmente substituídos por (-O-) ou (-N(H)-), e em que a cadeia é opcionalmente substituída em carbono por um ou mais (por exemplo 1, 2, 3 ou 4) substituintes selecionados de (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcóxi, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)cicloalquila, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcanoíla, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcanoilóxi, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxicarbonila, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquiltio, azido, ciano, nitro, halo, hidróxi, oxo (=O), carbóxi, arila, arilóxi, heteroarila e heteroarilóxi.

[0319] Numa modalidade, o ligante em R<sup>3d</sup> é uma cadeia de hidrocarboneto divalente, ramificada ou não ramificada, saturada ou insaturada,

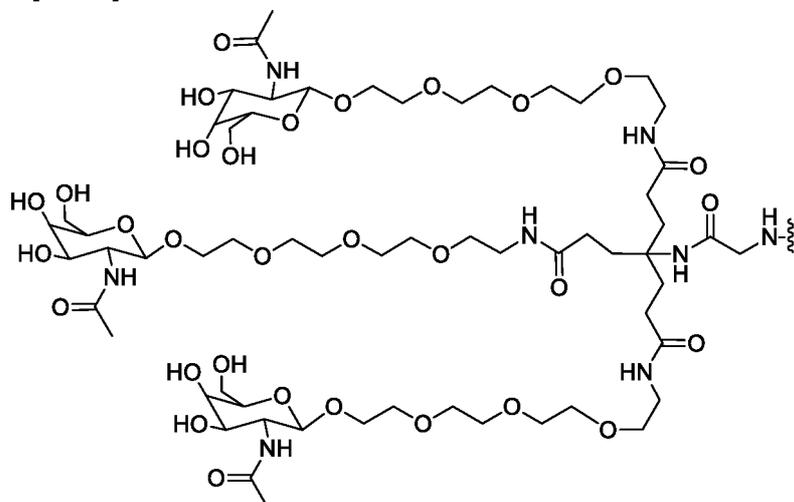
que tem de 2 a 10 átomos de carbono, em que um ou mais (por exemplo 1, 2, 3 ou 4) dos átomos de carbono são opcionalmente substituídos por (-O-) ou (-N(H)-), e em que a cadeia é opcionalmente substituída em carbono por um ou mais (por exemplo 1, 2, 3 ou 4) substituintes selecionados de (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcóxi, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)cicloalquila, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcanoíla, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcanoilóxi, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxicarbonila, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquiltio, azido, ciano, nitro, halo, hidróxi, oxo (=O), carbóxi, arila, arilóxi, heteroarila e heteroarilóxi.

[0320] Numa modalidade, o aglutinante em R<sup>3d</sup> é -C(=O)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(=O)N(H)-.

[0321] Numa modalidade, R<sup>1d</sup> é:



[0322] Numa modalidade, R<sup>1d</sup> é:



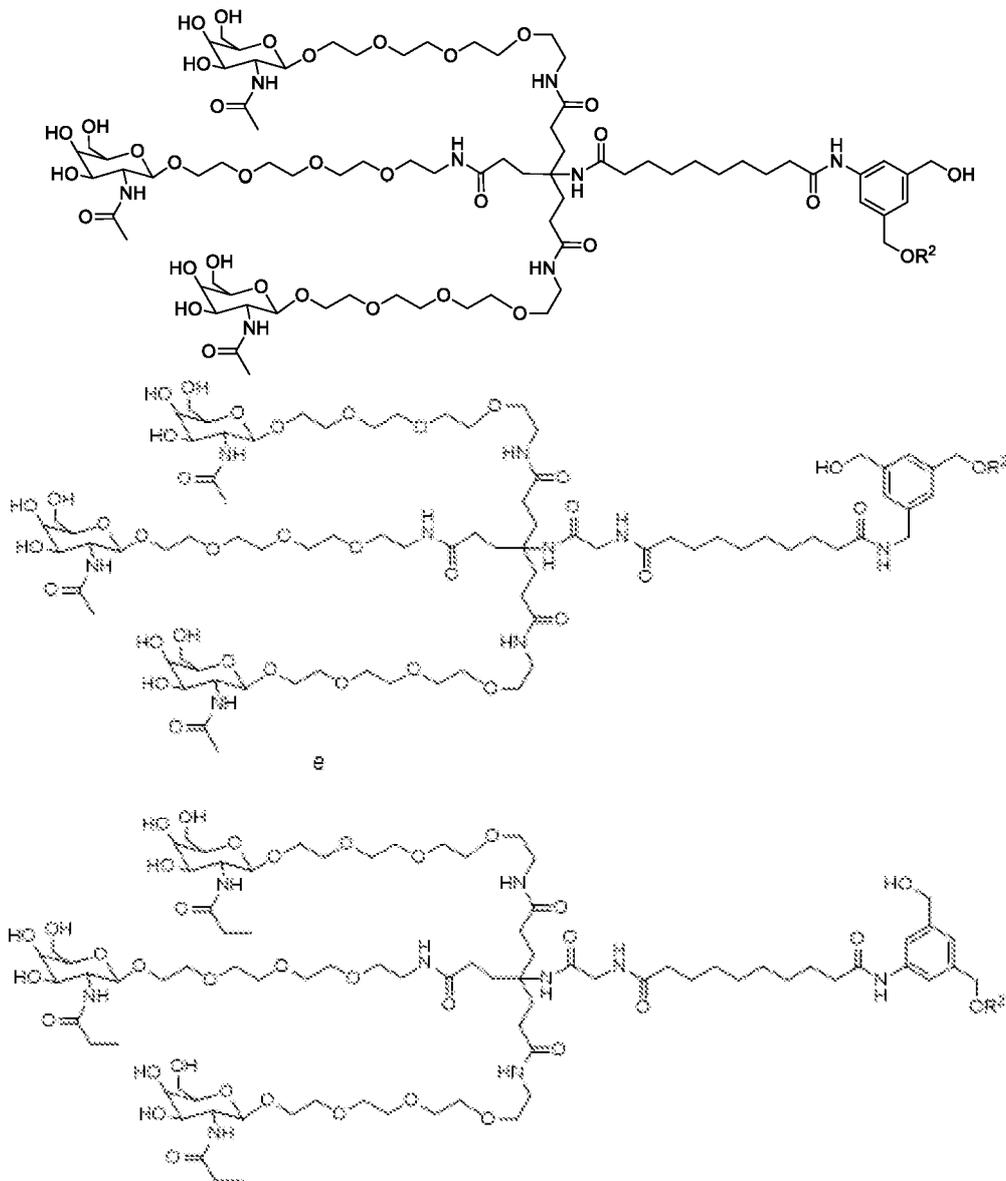
[0323] Numa modalidade,  $X^d$  é  $C_{8}$ alquilenos.

[0324] Numa modalidade,  $n^d$  é 0.

[0325] Numa modalidade,  $R^{2d}$  é um siRNA.

[0326] Numa modalidade,  $R^{3d}$  é H.

[0327] Em outra modalidade, um composto de (Id) ou o sal do mesmo é selecionado do grupo que consiste em:



[0328] e sais do mesmo.

[0329] Um aspecto desta invenção é uma composição farmacêutica que compreende um composto da fórmula (Id), e um carreador

farmaceuticamente aceitável.

[0330] Um aspecto desta invenção é um método para administrar um siRNA de fita dupla ao fígado de um animal que compreende administrar um composto de fórmula (Id) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, ao animal.

[0331] Outro aspecto desta invenção é a método para tratar uma doença ou distúrbio (por exemplo, uma infecção viral, como uma infecção viral de hepatite B) num animal que compreende administrar um composto de fórmula (Id) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo ao animal.

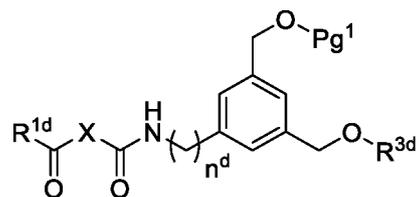
[0332] Certas modalidades da invenção fornecem um composto de fórmula (Id) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo para uso em terapia médica.

[0333] Certas modalidades da invenção fornecem um composto de fórmula (Id) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo para o tratamento profilático terapêutico de uma doença ou distúrbio (por exemplo, uma infecção viral, como uma infecção de vírus da hepatite B) num animal.

[0334] Certas modalidades da invenção fornecem o uso de um composto de fórmula (Id) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo para preparar um medicamento para tratar uma doença ou distúrbio (por exemplo, uma infecção viral, como uma infecção de vírus da hepatite B) num animal.

[0335] Em certas modalidades, o animal é um mamífero, como um ser humano (por exemplo, um paciente infectado com HBV).

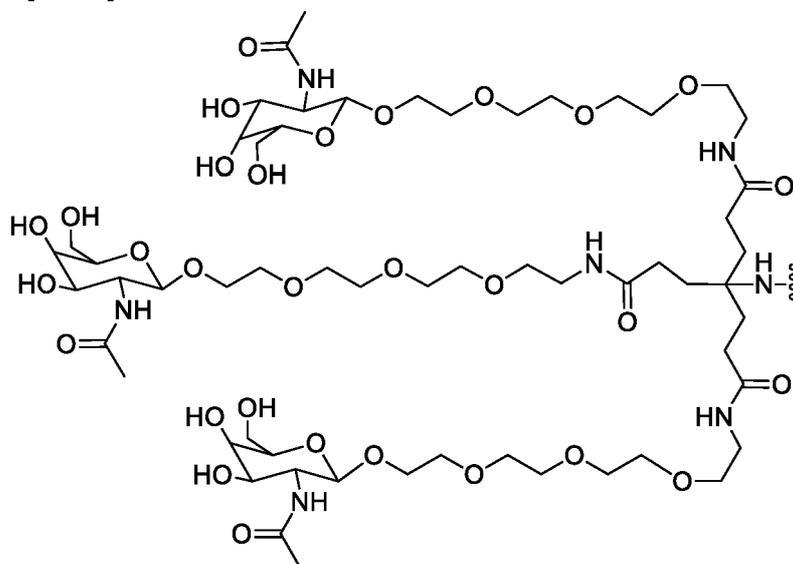
[0336] A invenção também fornece intermediários sintéticos e métodos divulgados no presente documento que são úteis para preparar compostos da fórmula (Id). Por exemplo, a invenção inclui um composto intermediário da fórmula Ie:



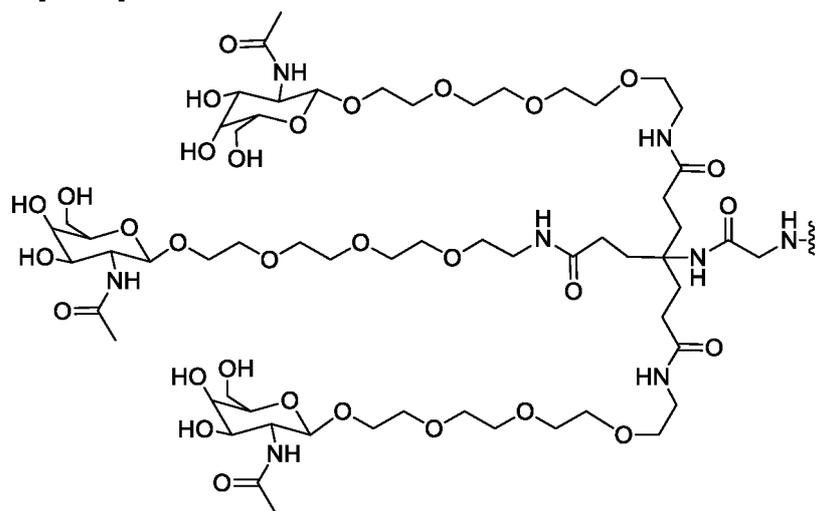
(le)

[0337] ou um sal do mesmo, em que:

[0338] R<sup>1d</sup> é selecionado de:



[0339] e



[0340] X<sup>d</sup> é C<sub>2-8</sub> alquilenos;

[0341] n<sup>d</sup> é 0 ou 1;

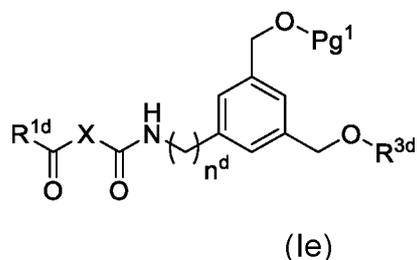
[0342] Pg<sup>1</sup> é H ou um grupo de proteção adequado; e

[0343] R<sup>3d</sup> é H, um grupo de proteção, uma ligação covalente a um

suporte sólido, ou uma ligação a um grupo de ligação que é ligado a um suporte sólido. A Figura 1 ilustra um composto intermediário representativo da fórmula (Ie), em que um ligante/aglutinante de direcionamento é ligado a um suporte de fase sólida, e em que Pg<sup>1</sup> é a DMTr de grupo protetor.

[0344] Numa modalidade, Pg<sup>1</sup> é TMTTr (Trimetoxitritil), DMTr (Dimetoxitritil), MMTTr (Monometoxitritil) ou Tr (Tritil).

[0345] A invenção também fornece um método para preparar um composto de fórmula (Id) conforme descrito no presente documento que compreende submeter um composto da fórmula correspondente (Ie):



[0346] em que:

[0347] X<sup>d</sup> é C<sub>2-8</sub> alquilenos;

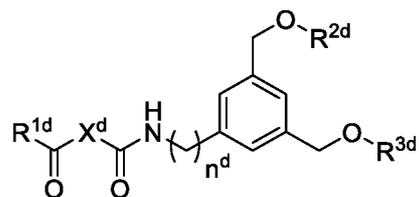
[0348] n<sup>d</sup> é 0 ou 1;

[0349] Pg<sup>1</sup> é H; e

[0350] R<sup>3d</sup> é uma ligação covalente a um suporte sólido ou uma ligação a um grupo de ligação que é ligado a um suporte sólido, a condições de síntese de ácido nucleico de fase sólida para fornecer um composto correspondente de fórmula Id em que R<sup>2d</sup> é uma molécula de siRNA de fita dupla selecionada de moléculas de siRNA de fita dupla da Tabela 1.

[0351] Numa modalidade, o método compreende adicionalmente remover o composto do suporte sólido para fornecer o composto correspondente da fórmula Id em que R<sup>3d</sup> é H.

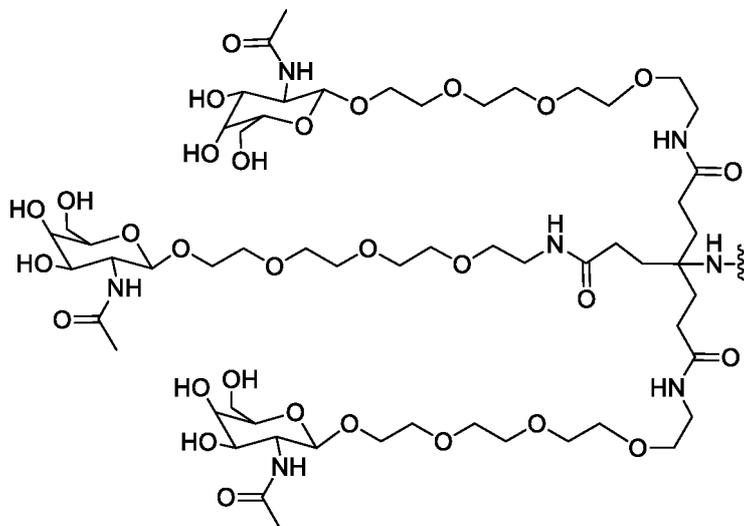
[0352] Numa modalidade, o composto não é um composto de fórmula Id:



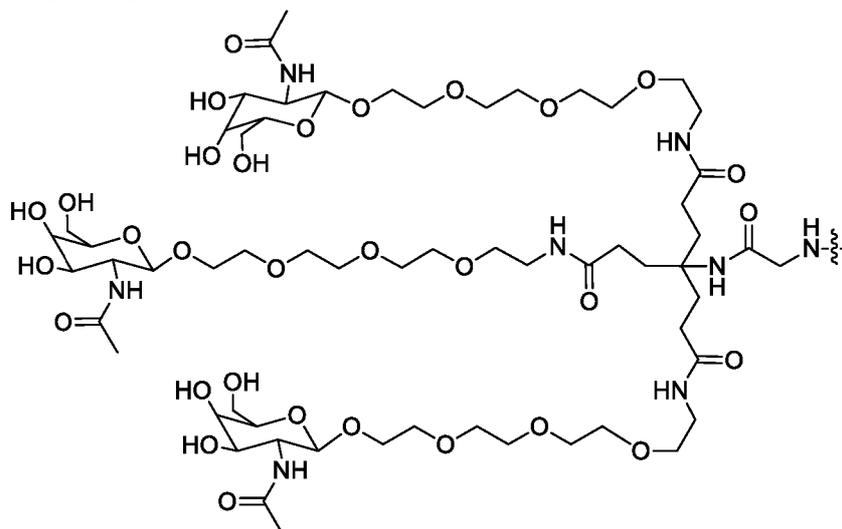
(Id)

[0353] ou um sal do mesmo, em que:

[0354] R<sup>1d</sup> é selecionado de:



[0355] e



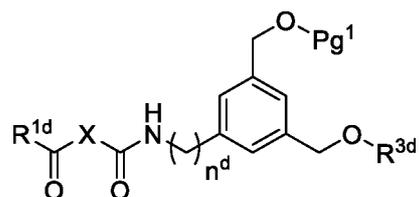
[0356] X<sup>d</sup> é C<sub>2-10</sub> alquilenos;

[0357] N<sup>d</sup> é 0 ou 1;

[0358] R<sup>2d</sup> é uma molécula de siRNA de fita dupla selecionada das moléculas de siRNA de fita dupla da Tabela 1; e

[0359]  $R^{3d}$  é H, um grupo de proteção, uma ligação covalente a um suporte sólido, ou uma ligação a um grupo de ligação que é ligado a um suporte sólido.

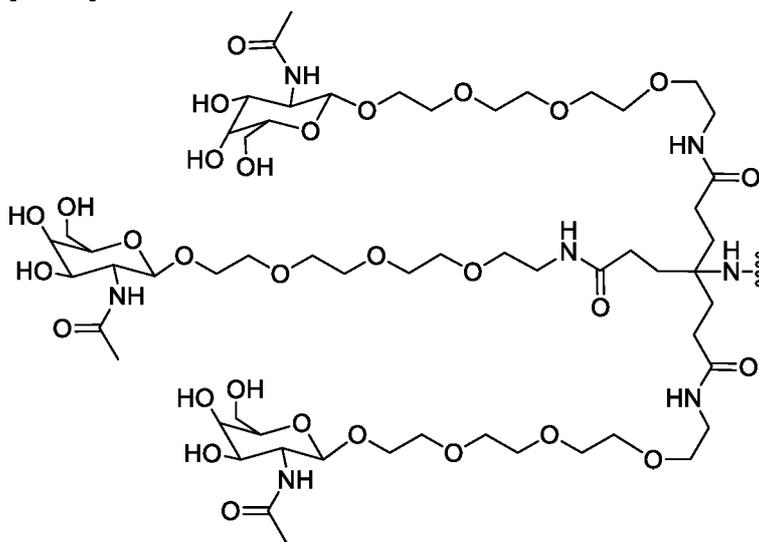
[0360] Numa modalidade, o composto não é um composto de fórmula Ie:



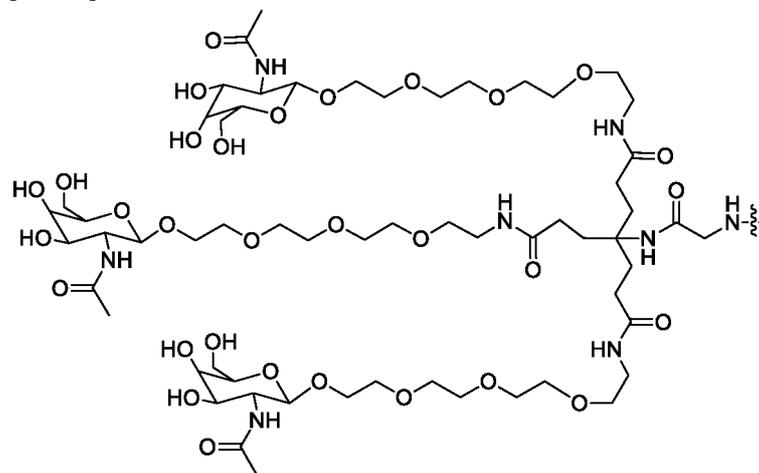
(Ie)

[0361] ou um sal do mesmo, em que:

[0362]  $R^{1d}$  é selecionado de:



[0363] e



[0364] X<sup>d</sup> é C<sub>2-8</sub> alquilenos;

[0365] n<sup>d</sup> é 0 ou 1;

[0366] Pg<sup>1</sup> é H ou um grupo de proteção adequado; e

[0367] R<sup>3d</sup> é H, um grupo de proteção, uma ligação covalente a um suporte sólido ou uma ligação a um grupo de ligação que é ligado a um suporte sólido.

[0368] Numa modalidade, R<sup>3d</sup> é H.

[0369] Numa modalidade, R<sup>3d</sup> é uma ligação covalente a um suporte sólido.

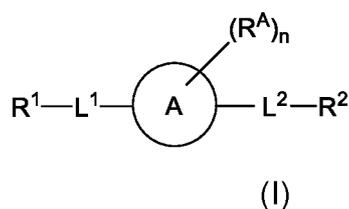
[0370] Numa modalidade, R<sup>3d</sup> é uma ligação a um grupo de ligação que é ligado a um suporte sólido, em que o grupo de ligação é uma cadeia de hidrocarboneto divalente, ramificada ou não ramificada, saturada ou insaturada, que tem de 2 a 15 átomos de carbono, em que um ou mais (por exemplo 1, 2, 3 ou 4) dos átomos de carbono são opcionalmente substituídos por (-O-) ou (-N(H)-), e em que a cadeia é opcionalmente substituída em carbono por um ou mais (por exemplo 1, 2, 3 ou 4) substituintes selecionados de (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcóxi, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)cicloalquila, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcanoíla, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcanoilóxi, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxicarbonila, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquiltio, azido, ciano, nitro, halo, hidróxi, oxo (=O), carbóxi, arila, arilóxi, heteroarila e heteroarilóxi.

[0371] Numa modalidade, R<sup>3d</sup> é uma ligação a um grupo de ligação que é ligado a um suporte sólido, em que o grupo de ligação é uma cadeia de hidrocarboneto divalente, ramificada ou não ramificada, saturada ou insaturada, que tem de 2 a 10 átomos de carbono, em que um ou mais (por exemplo 1, 2, 3 ou 4) dos átomos de carbono são opcionalmente substituídos por (-O-) ou (-N(H)-), e em que a cadeia é opcionalmente substituída em carbono por um ou mais (por exemplo 1, 2, 3 ou 4) substituintes selecionados de (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcóxi, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)cicloalquila, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcanoíla, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcanoilóxi, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxicarbonila, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquiltio, azido, ciano, nitro, halo, hidróxi, oxo (=O), carbóxi, arila, arilóxi,

heteroarila e heteroarilóxi.

[0372] Numa modalidade,  $R^{3d}$  é uma ligação a um grupo de ligação que é ligado a um suporte sólido, em que o grupo de ligação é  $-C(=O)CH_2CH_2C(=O)N(H)-$ .

[0373] Numa modalidade, a invenção fornece um composto de fórmula (I):



[0374] em que:

[0375]  $R^1$  é H ou um grupo de ativação sintética;

[0376]  $L^1$  está ausente ou é um grupo de ligação;

[0377]  $L^2$  está ausente ou é um grupo de ligação;

[0378]  $R^2$  é uma molécula de siRNA de fita dupla selecionada das moléculas de siRNA de fita dupla da Tabela 1;

[0379] o anel A é ausente, uma cicloalquila de 3 a 20 membros, uma arila de 5 a 20 membros, uma heteroarila de 5 a 20 membros ou uma heterocicloalquila de 3 a 20 membros;

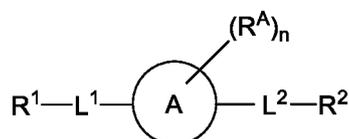
[0380] cada  $R^A$  é independentemente selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, hidróxi, CN, F, Cl, Br, I,  $-C_{1-2}$  alquil- $OR^B$ ,  $C_{1-10}$  alquil  $C_{2-10}$  alquenila, e  $C_{2-10}$  alquinila; em que a  $C_{1-10}$  alquil  $C_{2-10}$  alquenila e  $C_{2-10}$  alquinila são opcionalmente substituídas por um ou mais grupos independentemente selecionados de halo, hidróxi, e  $C_{1-3}$  alcóxi;

[0381]  $R^B$  é hidrogênio, um grupo de proteção, uma ligação covalente a um suporte sólido, ou uma ligação a um grupo de ligação que é ligado a um suporte sólido; e

[0382] n é 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ou 10;

[0383] ou um sal do mesmo.

[0384] Numa modalidade, a invenção fornece um composto de fórmula (I):



[0385] em que:

[0386] R<sup>1</sup> é um ligante de direcionamento;

[0387] L<sup>1</sup> está ausente ou é um grupo de ligação;

[0388] L<sup>2</sup> está ausente ou é um grupo de ligação;

[0389] R<sup>2</sup> é H ou um grupo de ativação sintética;

[0390] o anel A é ausente, uma cicloalquila de 3 a 20 membros, uma arila de 5 a 20 membros, uma heteroarila de 5 a 20 membros ou uma heterocicloalquila de 3 a 20 membros;

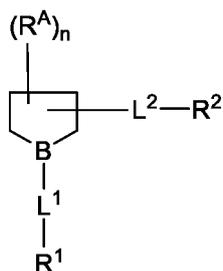
[0391] cada R<sup>A</sup> é independentemente selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, hidróxi, CN, F, Cl, Br, I, -C<sub>1-2</sub> alquil-OR<sup>B</sup>, C<sub>1-10</sub> alquil C<sub>2-10</sub> alquenila, e C<sub>2-10</sub> alquinila; em que a C<sub>1-10</sub> alquil C<sub>2-10</sub> alquenila e C<sub>2-10</sub> alquinila são opcionalmente substituídas por um ou mais grupos independentemente selecionados de halo, hidróxi, e C<sub>1-3</sub> alcóxi;

[0392] R<sup>B</sup> é hidrogênio, um grupo de proteção, uma ligação covalente a um suporte sólido, ou uma ligação a um grupo de ligação que é ligado a um suporte sólido; e

[0393] n é 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ou 10;

[0394] ou um sal do mesmo.

[0395] Numa modalidade, a invenção fornece um composto da fórmula (I<sub>g</sub>):



(Ic)

[0396] em que:

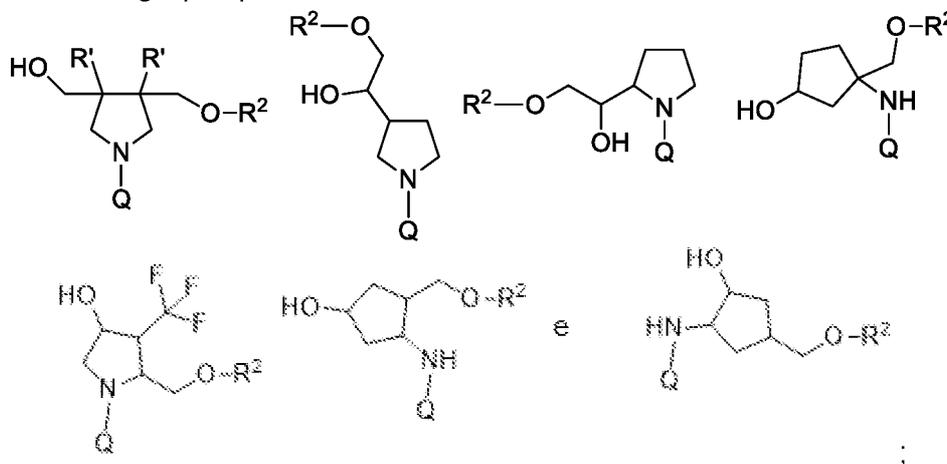
[0397] B é -N- ou -CH-;

[0398] L<sup>2</sup> é C<sub>1-4</sub> alquilenó-O- que é opcionalmente substituído por hidroxila ou halo; e

[0399] n é 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 ou 7;

[0400] ou um sal do mesmo.

[0401] Numa modalidade, a invenção fornece um composto selecionado do grupo que consiste em:



[0402] em que:

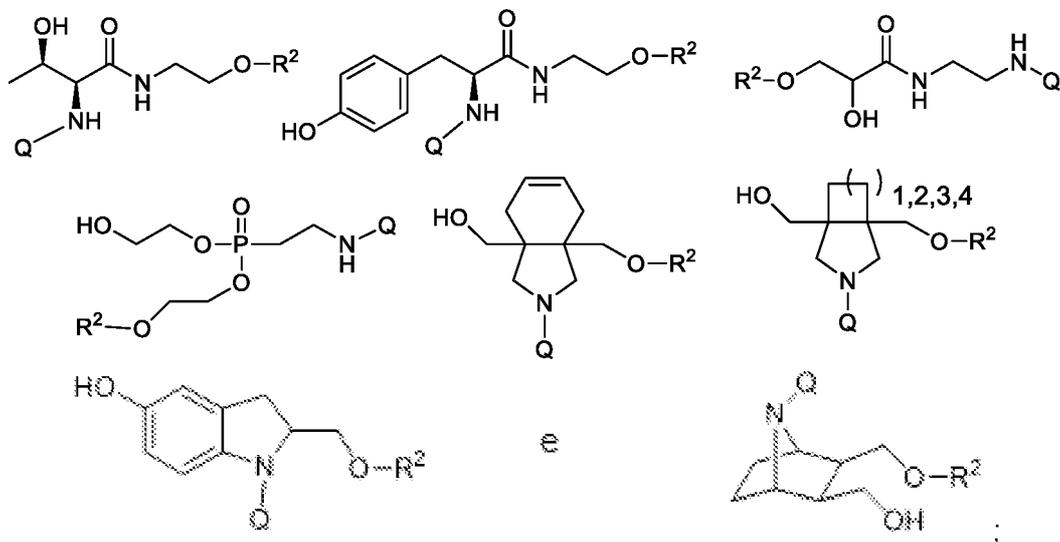
[0403] Q é -L<sup>1</sup>-R<sup>1</sup>; e

[0404] R' é C<sub>1-9</sub> alquila, C<sub>2-9</sub> alquenila ou C<sub>2-9</sub> alquinila; em que a C<sub>1-9</sub> alquila, C<sub>2-9</sub> alquenila ou C<sub>2-9</sub> alquinila é opcionalmente substituída por halo ou hidroxila;

[0405] e sais do mesmo.

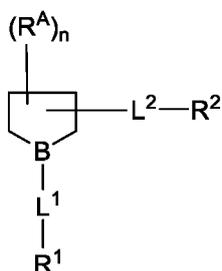
[0406] Numa modalidade, a invenção fornece um composto

selecionado do grupo que consiste em:



[0407] em que: Q é  $-L^1-R^1$ ; e sais dos mesmos.

[0408] Numa modalidade, a invenção fornece um composto da fórmula (Ig):



(Ig)

[0409] em que:

[0410] B é  $-N-$  ou  $-CH-$ ;

[0411]  $L^1$  está ausente ou é um grupo de ligação;

[0412]  $L^2$  é  $C_{1-4}$  alquilenos-O- que é opcionalmente substituído por hidroxila ou halo;

[0413] n é 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 ou 7;

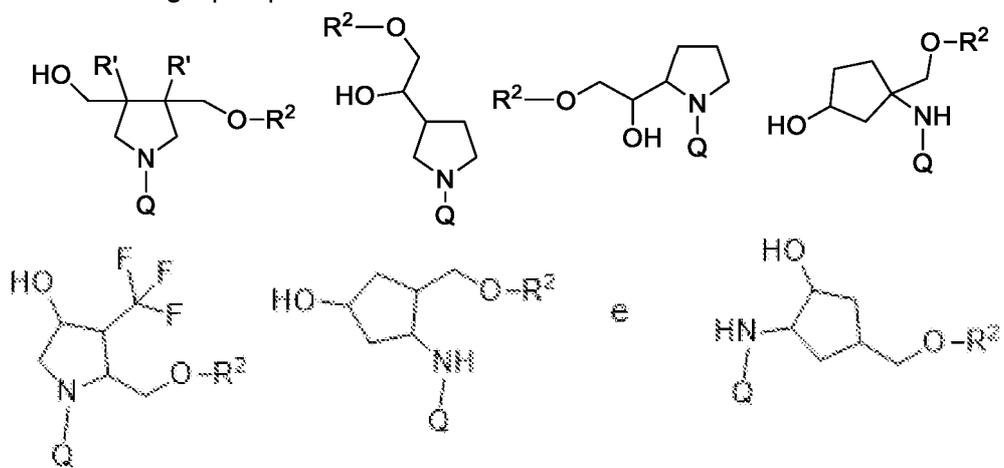
[0414]  $R^1$  é H ou um grupo de ativação sintética; e

[0415]  $R^2$  é H ou um grupo de ativação sintética;

[0416] ou um sal do mesmo.

[0417] Numa modalidade, a invenção fornece um composto

selecionado do grupo que consiste em:



[0418] em que Q é  $-L^1-R^1$ ;

[0419]  $L^1$  está ausente ou é um grupo de ligação;

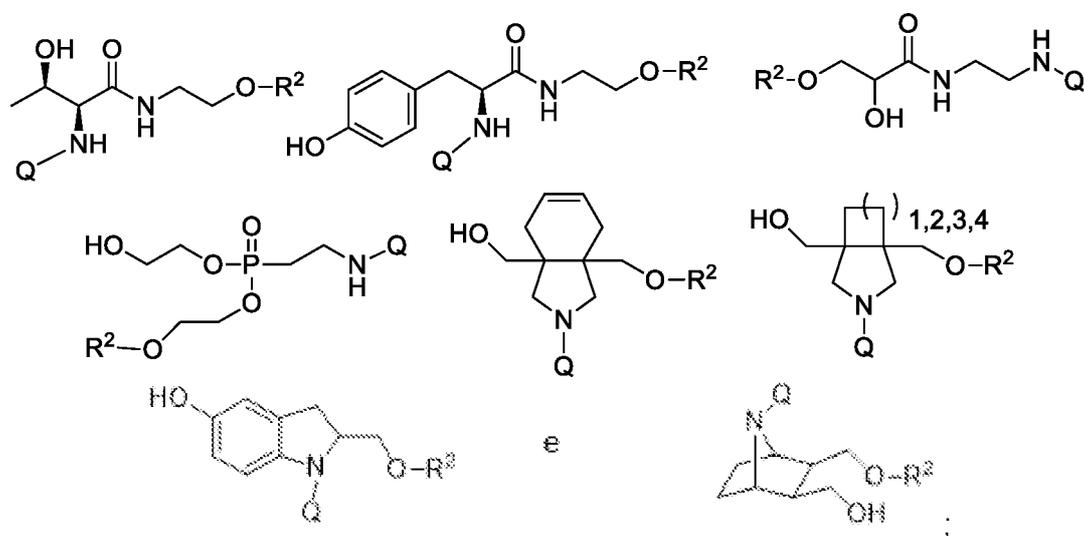
[0420]  $R^1$  é  $C_{1-9}$  alquila,  $C_{2-9}$  alquenila ou  $C_{2-9}$  alquinila; em que a  $C_{1-9}$  alquila,  $C_{2-9}$  alquenila ou  $C_{2-9}$  alquinila é opcionalmente substituída por halo ou hidroxila;

[0421]  $R^1$  é H ou um grupo de ativação sintética; e

[0422]  $R^2$  é H ou um grupo de ativação sintética;

[0423] ou um sal do mesmo.

[0424] Numa modalidade, a invenção fornece um composto selecionado do grupo que consiste em:



[0425] em que:

[0426] Q é  $-L^1-R^1$ ;

[0427]  $L^1$  está ausente ou é um grupo de ligação;

[0428]  $R^1$  é H ou um grupo de ativação sintética; e

[0429]  $R^2$  é H ou um grupo de ativação sintética;

[0430] ou um sal do mesmo.

[0431] Numa modalidade,  $R^1$  é H ou um grupo de ativação sintética derivável de DCC, HOBt, EDC, BOP, PyBOP ou HBTU.

[0432] Numa modalidade,  $R^2$  é H, acetato, triflato, mesilato ou succinato.

[0433] Numa modalidade,  $R^1$  é um grupo de ativação sintética derivável de DCC, HOBt, EDC, BOP, PyBOP ou HBTU.

[0434] Numa modalidade,  $R^2$  é acetato, triflato, mesilato ou succinato.

[0435] Numa modalidade,  $L^1$  é uma cadeia de hidrocarboneto divalente, ramificada ou não ramificada, saturada ou insaturada, que tem de 5 a 20 átomos de carbono, em que um ou mais (por exemplo 1, 2, 3 ou 4) dos átomos de carbono na cadeia de hidrocarboneto são opcionalmente substituídos  $-O-$ ,  $-NH-$ ,  $-NH-C(=O)-$ ,  $-C(=O)-NH-$  ou  $-S-$ .

[0436] Numa modalidade, a invenção fornece um composto de fórmula (XX):



(XX)

[0437] em que:

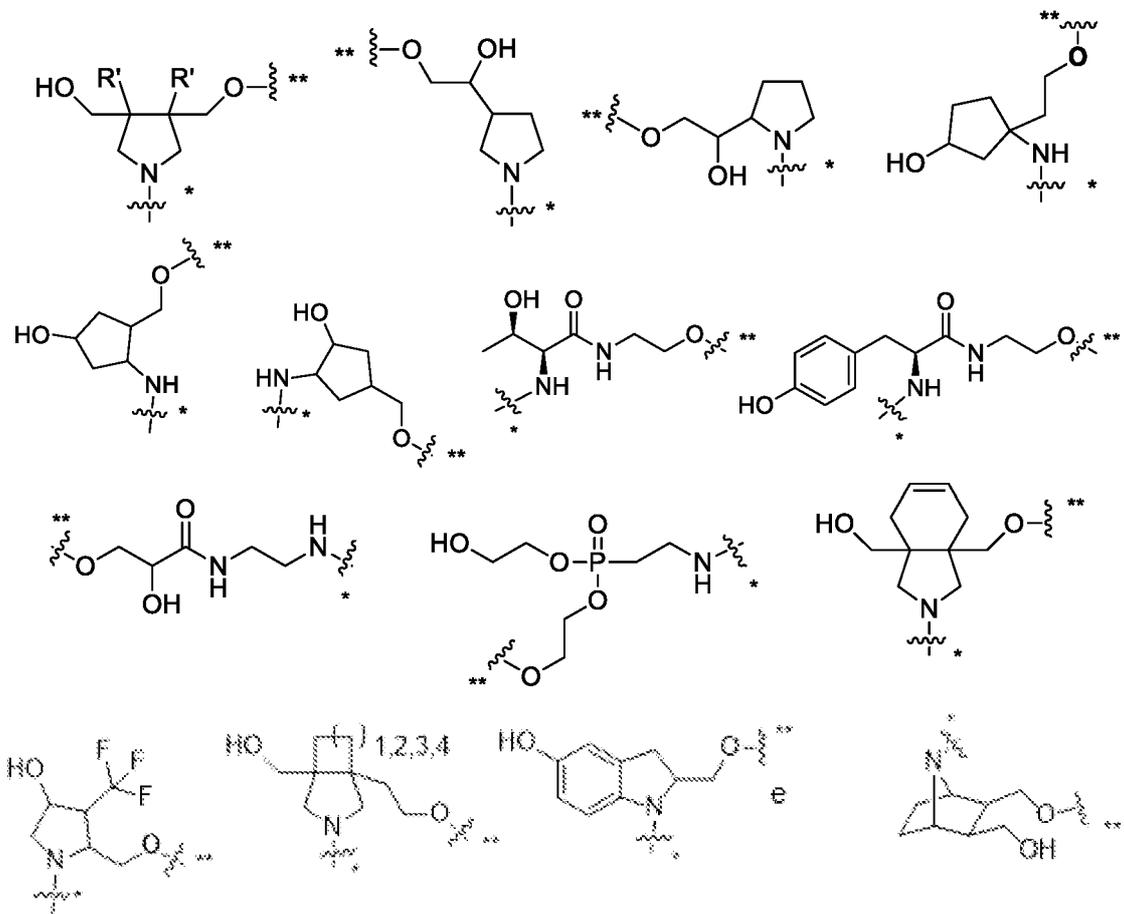
[0438]  $R^1$  é um ligante de direcionamento;

[0439]  $L^1$  está ausente ou é um grupo de ligação;

[0440]  $L^2$  está ausente ou é um grupo de ligação;

[0441]  $R^2$  é uma molécula de siRNA de fita dupla selecionada das moléculas de siRNA de fita dupla da Tabela 1;

[0442] B é bivalente e é selecionado do grupo que consiste em:



[0443] em que:

[0444] cada R' é independentemente C<sub>1-9</sub> alquila, C<sub>2-9</sub> alquenila ou C<sub>2-9</sub> alquinila; em que a C<sub>1-9</sub> alquila, C<sub>2-9</sub> alquenila ou C<sub>2-9</sub> alquinila é opcionalmente substituída por halo ou hidroxila;

[0445] a valência marcada com \* é fixada a L<sup>1</sup> ou é fixada a R<sup>1</sup> se L<sup>1</sup> for ausente; e

[0446] a valência marcada com \*\* é fixada a L<sup>2</sup> ou é fixada a R<sup>2</sup> se L<sup>2</sup> for ausente;

[0447] ou um sal do mesmo.

[0448] Numa modalidade, R<sup>1</sup> compreende 2 a 8 sacarídeos.

[0449] Numa modalidade, R<sup>1</sup> compreende 2 a 6 sacarídeos.

[0450] Numa modalidade, R<sup>1</sup> compreende 2 a 4 sacarídeos.

[0451] Numa modalidade, R<sup>1</sup> compreende 3 a 8 sacarídeos.

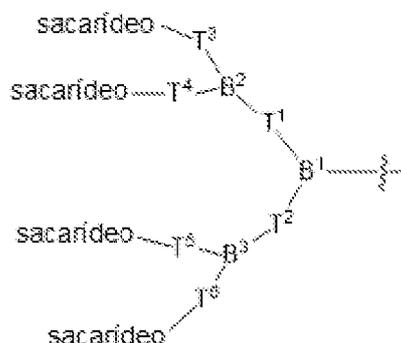
[0452] Numa modalidade, R<sup>1</sup> compreende 3 a 6 sacarídeos.

[0453] Numa modalidade, R<sup>1</sup> compreende 3 a 4 sacarídeos.

[0454] Numa modalidade, R<sup>1</sup> compreende 3 sacarídeos.

[0455] Numa modalidade, R<sup>1</sup> compreende 4 sacarídeos.

[0456] Numa modalidade, R<sup>1</sup> tem a seguinte fórmula:



[0457] em que:

[0458] B<sup>1</sup> é um grupo trivalente que compreende cerca de 1 a cerca de 20 átomos e é covalentemente ligada a L<sup>1</sup>, T<sup>1</sup> e T<sup>2</sup>.

[0459] B<sup>2</sup> é um grupo trivalente que compreende cerca de 1 a cerca de 20 átomos e é covalentemente ligado a T<sup>1</sup>, T<sup>3</sup> e T<sup>4</sup>;

[0460] B<sup>3</sup> é um grupo trivalente que compreende cerca de 1 a cerca de 20 átomos e é covalentemente ligado a T<sup>2</sup>, T<sup>5</sup> e T<sup>6</sup>;

[0461] T<sup>1</sup> é ausente ou um grupo de ligação;

[0462] T<sup>2</sup> é ausente ou um grupo de ligação;

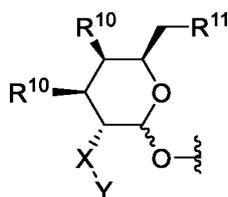
[0463] T<sup>3</sup> é ausente ou um grupo de ligação;

[0464] T<sup>4</sup> é ausente ou um grupo de ligação;

[0465] T<sup>5</sup> é ausente ou um grupo de ligação; e

[0466] T<sup>6</sup> é ausente ou um grupo de ligação.

[0467] Numa modalidade, cada sacarídeo é independentemente selecionado de:



[0468] em que:

[0469] X é  $\text{NR}^3$ , e Y é selecionado de  $-(\text{C}=\text{O})\text{R}^4$ ,  $-\text{SO}_2\text{R}^5$  e  $-(\text{C}=\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$ ; ou X é  $-(\text{C}=\text{O})-$  e Y é  $\text{NR}^8\text{R}^9$ ;

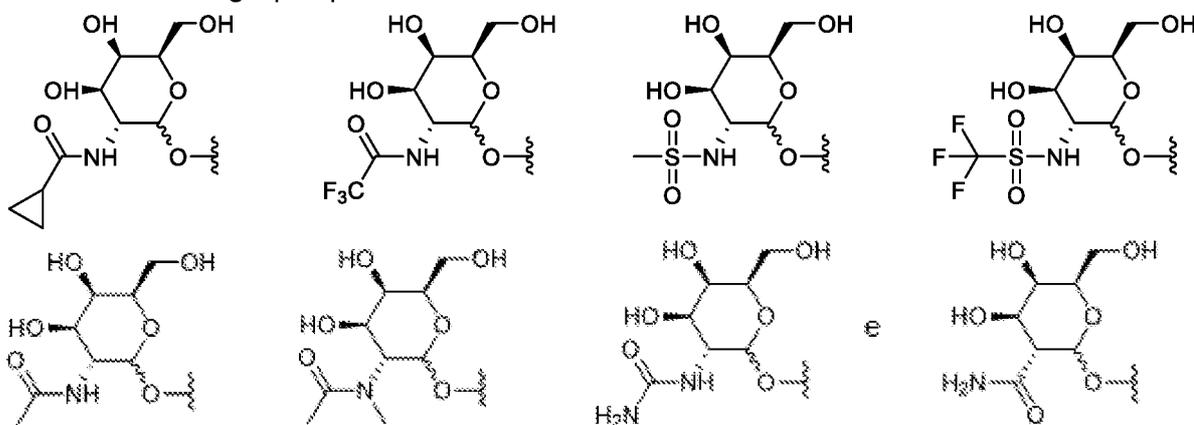
[0470]  $\text{R}^3$  é hidrogênio ou (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alquila;

[0471]  $\text{R}^4$ ,  $\text{R}^5$ ,  $\text{R}^6$ ,  $\text{R}^7$ ,  $\text{R}^8$  e  $\text{R}^9$  são, cada um, independentemente selecionados do grupo que consiste em hidrogênio, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alquila, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)haloalquila, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alcóxi e (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)cicloalquila que é opcionalmente substituída por um ou mais grupos independentemente selecionados do grupo que consiste em halo, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alquila, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)haloalquila, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alcóxi e (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)haloalcóxi;

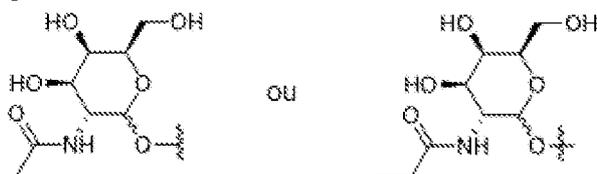
[0472]  $\text{R}^{10}$  é  $-\text{OH}$ ,  $-\text{NR}^8\text{R}^9$  ou  $-\text{F}$ ; e

[0473]  $\text{R}^{11}$  é  $-\text{OH}$ ,  $-\text{NR}^8\text{R}^9$ ,  $-\text{F}$  ou heterociclo de 5 membros que é opcionalmente substituído por um ou mais grupos independentemente selecionados do grupo que consiste em halo, hidroxila, carboxila, amino, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alquila, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)haloalquila, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alcóxi e (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)haloalcóxi.

[0474] Numa modalidade, cada sacarídeo é independentemente selecionado do grupo que consiste em:



[0475] Numa modalidade, cada sacarídeo é independentemente:



[0476] Numa modalidade, um de T<sup>1</sup> e T<sup>2</sup> está ausente.

[0477] Numa modalidade, tanto T<sup>1</sup> quanto T<sup>2</sup> estão ausentes.

[0478] Numa modalidade, cada um de T<sup>1</sup>, T<sup>2</sup>, T<sup>3</sup>, T<sup>4</sup>, T<sup>5</sup> e T<sup>6</sup> é independentemente ausente ou uma cadeia de hidrocarboneto ramificada ou não ramificada, saturada ou insaturada, que tem de 1 a 50 átomos de carbono, em que um ou mais (por exemplo 1, 2, 3 ou 4) dos átomos de carbono na cadeia de hidrocarboneto é opcionalmente substituído por -O-, -NR<sup>X</sup>-, -NR<sup>X</sup>-C(=O)-, -C(=O)-NR<sup>X</sup>- ou -S-, e em que R<sup>X</sup> é hidrogênio ou (C1-C6)alquila, e em que a cadeia de hidrocarboneto, é opcionalmente substituída por um ou mais (por exemplo, 1, 2, 3 ou 4) substituintes selecionados de (C1-C6)alcóxi, (C3-C6)cicloalquila, (C1-C6)alcanoíla, (C1-C6)alcanoilóxi, (C1-C6)alcoxycarbonila, (C1-C6)alquiltio, azido, ciano, nitro, halo, hidróxi, oxo (=O), carbóxi, arila, arilóxi, heteroarila e heteroarilóxi.

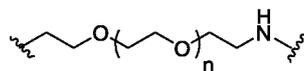
[0479] Numa modalidade, cada um de T<sup>1</sup>, T<sup>2</sup>, T<sup>3</sup>, T<sup>4</sup>, T<sup>5</sup> e T<sup>6</sup> é independentemente ausente ou uma cadeia de hidrocarboneto ramificada ou não ramificada, saturada ou insaturada, que tem de 1 a 20 átomos de carbono, em que um ou mais (por exemplo 1, 2, 3 ou 4) dos átomos de carbono na cadeia de hidrocarboneto é opcionalmente substituído por -O-, -NR<sup>X</sup>-, -NR<sup>X</sup>-C(=O)-, -C(=O)-NR<sup>X</sup>- ou -S-, e em que R<sup>X</sup> é hidrogênio ou (C1-C6)alquila, e em que a cadeia de hidrocarboneto, é opcionalmente substituída por um ou mais (por exemplo, 1, 2, 3 ou 4) substituintes selecionados de (C1-C6)alcóxi, (C3-C6)cicloalquila, (C1-C6)alcanoíla, (C1-C6)alcanoilóxi, (C1-C6)alcoxycarbonila, (C1-C6)alquiltio, azido, ciano, nitro, halo, hidróxi, oxo (=O), carbóxi, arila, arilóxi, heteroarila e heteroarilóxi.

[0480] Numa modalidade, cada um de T<sup>1</sup>, T<sup>2</sup>, T<sup>3</sup>, T<sup>4</sup>, T<sup>5</sup> e T<sup>6</sup> é independentemente ausente ou uma cadeia de hidrocarboneto linear ou ramificada, saturada ou insaturada, que tem de 1 a 50 átomos de carbono, ou um sal do mesmo, em que um ou mais (por exemplo, 1, 2, 3 ou 4) dos átomos de carbono na cadeia de hidrocarboneto é opcionalmente substituído por -O- ou -NR<sup>X</sup>-, e em que R<sup>X</sup> é hidrogênio ou (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquila, e em que a cadeia de hidrocarboneto, é opcionalmente substituída por um ou mais (por exemplo, 1, 2, 3 ou 4) substituintes selecionados dentre halo, hidróxi e oxo (=O).

[0481] Numa modalidade, cada um de T<sup>1</sup>, T<sup>2</sup>, T<sup>3</sup>, T<sup>4</sup>, T<sup>5</sup> e T<sup>6</sup> é independentemente ausente ou uma cadeia de hidrocarboneto linear ou ramificada, saturada ou insaturada, que tem de 1 a 20 átomos de carbono, em que um ou mais (por exemplo, 1, 2, 3 ou 4) dos átomos de carbono na cadeia de hidrocarboneto é opcionalmente substituída por -O- e em que a cadeia de hidrocarboneto, é opcionalmente substituída por um ou mais (por exemplo, 1, 2, 3 ou 4) substituintes selecionados dentre halo, hidróxi e oxo (=O).

[0482] Numa modalidade, cada um de T<sup>1</sup>, T<sup>2</sup>, T<sup>3</sup>, T<sup>4</sup>, T<sup>5</sup> e T<sup>6</sup> é independentemente ausente ou uma cadeia de hidrocarboneto linear ou ramificada, saturada ou insaturada, que tem de 1 a 20 átomos de carbono, em que um ou mais (por exemplo, 1, 2, 3 ou 4) dos átomos de carbono na cadeia de hidrocarboneto é opcionalmente substituída por -O- e em que a cadeia de hidrocarboneto, é opcionalmente substituída por um ou mais (por exemplo, 1, 2, 3 ou 4) substituintes selecionados dentre halo, hidróxi e oxo (=O).

[0483] Numa modalidade, pelo menos um de T<sup>3</sup>, T<sup>4</sup>, T<sup>5</sup> e T<sup>6</sup> é:

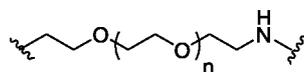


[0484] em que:

[0485] n = 1, 2, 3.

[0486] Numa modalidade, cada um de T<sup>3</sup>, T<sup>4</sup>, T<sup>5</sup> e T<sup>6</sup> é

independentemente selecionado do grupo que consiste em:



[0487] em que:

[0488]  $n = 1, 2, 3$ .

[0489] Numa modalidade, pelo menos um de  $T^1$  e  $T^2$  é glicina.

[0490] Numa modalidade, cada um de  $T^1$  e  $T^2$  é glicina.

[0491] Numa modalidade,  $B^1$  é um grupo trivalente que compreende de 1 a 15 átomos e é covalentemente ligado a  $L^1$ ,  $T^1$  e  $T^2$ .

[0492] Numa modalidade,  $B^1$  é um grupo trivalente que compreende de 1 a 10 átomos e é covalentemente ligado a  $L^1$ ,  $T^1$  e  $T^2$ .

[0493] Numa modalidade,  $B^1$  compreende uma ( $C_1$ - $C_6$ )alquila.

[0494] Numa modalidade,  $B^1$  compreende uma  $C_{3-8}$  cicloalquila.

[0495] Numa modalidade,  $B^1$  compreende um grupo silila.

[0496] Numa modalidade,  $B^1$  compreende um D- ou L-aminoácido.

[0497] Numa modalidade,  $B^1$  compreende um sacarídeo.

[0498] Numa modalidade,  $B^1$  compreende um grupo fosfato.

[0499] Numa modalidade,  $B^1$  compreende um grupo fosfonato.

[0500] Numa modalidade,  $B^1$  compreende uma arila.

[0501] Numa modalidade,  $B^1$  compreende um anel de fenila.

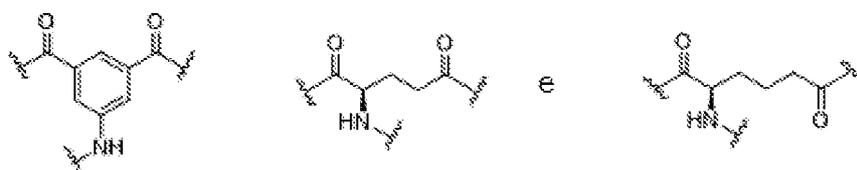
[0502] Numa modalidade,  $B^1$  é um anel de fenila.

[0503] Numa modalidade,  $B^1$  é CH.

[0504] Numa modalidade,  $B^1$  compreende uma heteroarila.

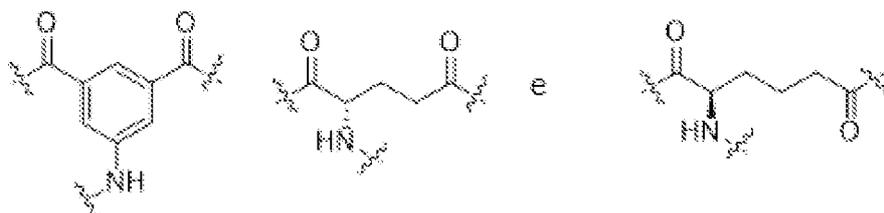
[0505] Numa modalidade,  $B^1$  é selecionado do grupo que consiste

em:



[0506] Numa modalidade,  $B^1$  é selecionado do grupo que consiste

em:



[0507] Numa modalidade,  $B^2$  é um grupo trivalente que compreende de 1 a 15 átomos e é covalentemente ligado a  $L^1$ ,  $T^1$  e  $T^2$ .

[0508] Numa modalidade,  $B^2$  é um grupo trivalente que compreende de 1 a 10 átomos e é covalentemente ligado a  $L^1$ ,  $T^1$  e  $T^2$ .

[0509] Numa modalidade,  $B^2$  compreende uma ( $C_1$ - $C_6$ )alquila.

[0510] Numa modalidade,  $B^2$  compreende uma  $C_{3-8}$  cicloalquila.

[0511] Numa modalidade,  $B^2$  compreende um grupo silila.

[0512] Numa modalidade,  $B^2$  compreende um D- ou L-aminoácido.

[0513] Numa modalidade,  $B^2$  compreende um sacarídeo.

[0514] Numa modalidade,  $B^2$  compreende um grupo fosfato.

[0515] Numa modalidade,  $B^2$  compreende um grupo fosfonato.

[0516] Numa modalidade,  $B^2$  compreende uma arila.

[0517] Numa modalidade,  $B^2$  compreende um anel de fenila.

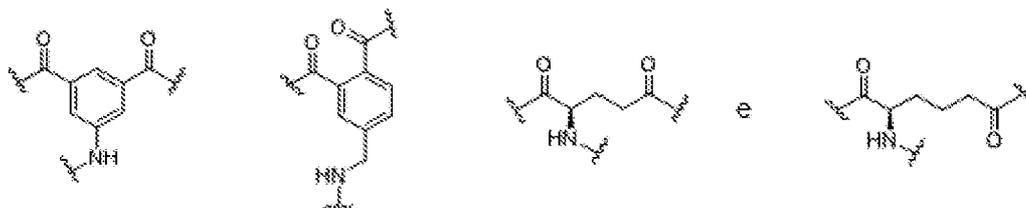
[0518] Numa modalidade,  $B^2$  é um anel de fenila.

[0519] Numa modalidade,  $B^2$  é CH.

[0520] Numa modalidade,  $B^2$  compreende uma heteroarila.

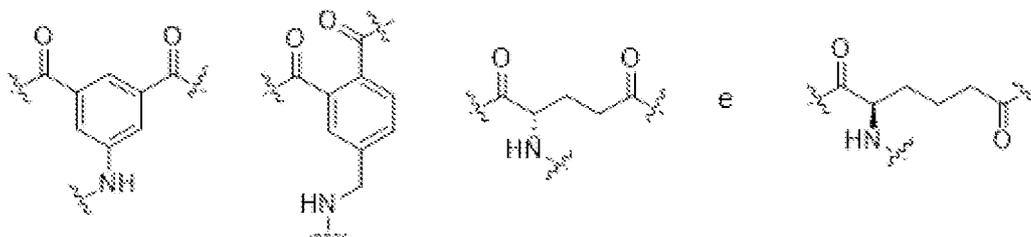
[0521] Numa modalidade,  $B^2$  é selecionado do grupo que consiste

em:



[0522] Numa modalidade,  $B^2$  é selecionado do grupo que consiste

em:



[0523] ou um sal do mesmo.

[0524] Numa modalidade,  $B^3$  é um grupo trivalente que compreende de 1 a 15 átomos e é covalentemente ligado a  $L^1$ ,  $T^1$  e  $T^2$ .

[0525] Numa modalidade,  $B^3$  é um grupo trivalente que compreende de 1 a 10 átomos e é covalentemente ligado a  $L^1$ ,  $T^1$  e  $T^2$ .

[0526] Numa modalidade,  $B^3$  compreende uma ( $C_1$ - $C_6$ )alquila.

[0527] Numa modalidade,  $B^3$  compreende uma  $C_{3-8}$  cicloalquila.

[0528] Numa modalidade,  $B^3$  compreende um grupo silila.

[0529] Numa modalidade,  $B^3$  compreende um D- ou L-aminoácido.

[0530] Numa modalidade,  $B^3$  compreende um sacarídeo.

[0531] Numa modalidade,  $B^3$  compreende um grupo fosfato.

[0532] Numa modalidade,  $B^3$  compreende um grupo fosfonato.

[0533] Numa modalidade,  $B^3$  compreende uma arila.

[0534] Numa modalidade,  $B^3$  compreende um anel de fenila.

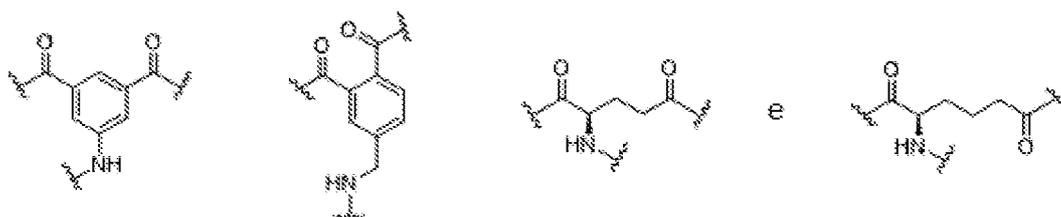
[0535] Numa modalidade,  $B^3$  é um anel de fenila.

[0536] Numa modalidade,  $B^3$  é CH.

[0537] Numa modalidade,  $B^3$  compreende uma heteroarila.

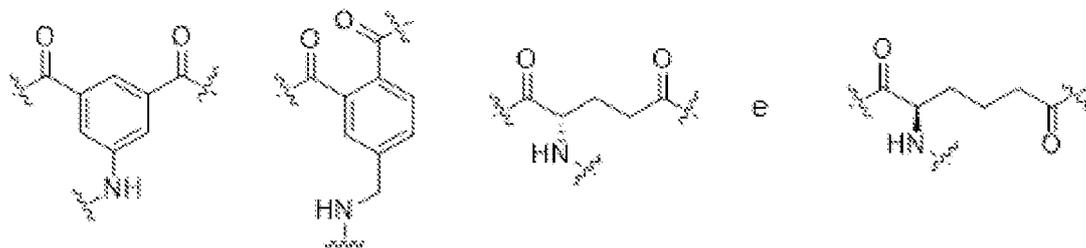
[0538] Numa modalidade,  $B^3$  é selecionado do grupo que consiste

em:



[0539] Numa modalidade,  $B^3$  é selecionado do grupo que consiste

em:



[0540] ou um sal do mesmo.

[0541] Numa modalidade,  $L^1$  e  $L^2$  são independentemente uma cadeia de hidrocarboneto ramificada ou não ramificada, saturada ou insaturada divalente, que tem de 1 a 50 átomos de carbono, em que um ou mais (por exemplo 1, 2, 3 ou 4) dos átomos de carbono na cadeia de hidrocarboneto é opcionalmente substituído por  $-O-$ ,  $-NR^X-$ ,  $-NR^X-C(=O)-$ ,  $-C(=O)-NR^X-$  ou  $-S-$ , e em que  $R^X$  é hidrogênio ou (C1-C6)alquila, e em que a cadeia de hidrocarboneto, é opcionalmente substituída por um ou mais (por exemplo 1, 2, 3 ou 4) substituintes selecionados de (C1-C6)alcóxi, (C3-C6)cicloalquila, (C1-C6)alcanoíla, (C1-C6)alcanoilóxi, (C1-C6)alcoxicarbonila, (C1-C6)alquiltio, azido, ciano, nitro, halo, hidróxi, oxo ( $=O$ ), carbóxi, arila, arilóxi, heteroarila e heteroarilóxi.

[0542] Numa modalidade,  $L^1$  é selecionado do grupo que consiste

em:

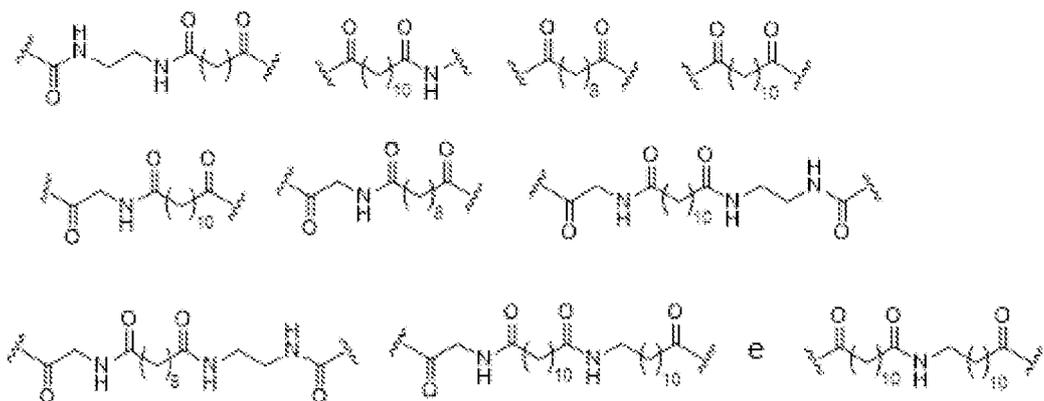


[0543] ou um sal do mesmo.

[0544] Numa modalidade,  $L^1$  é conectado a  $B^1$  através de uma ligação selecionada do grupo que consiste em:  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-(C=O)-$ ,  $-(C=O)-NH-$ ,  $-NH-(C=O)-$ ,  $-(C=O)-O-$ ,  $-NH-(C=O)-NH-$  ou  $-NH-(SO_2)-$ .

[0545] Numa modalidade,  $L^1$  é selecionado do grupo que consiste

em:



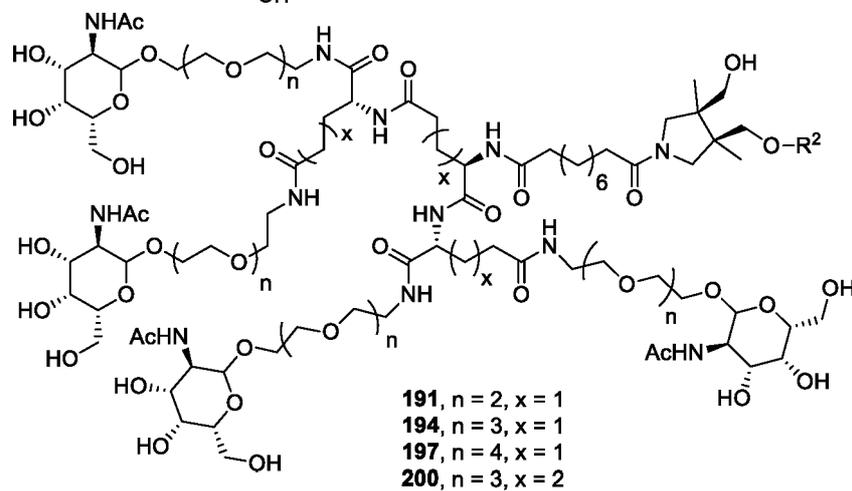
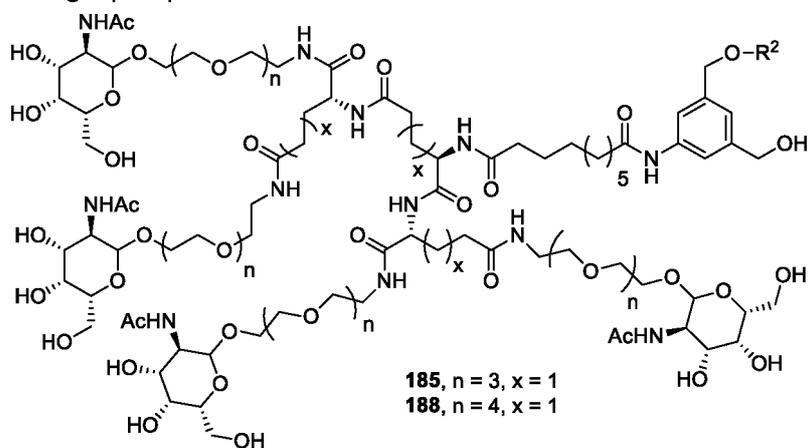
[0546] Numa modalidade,  $L^2$  é conectado a  $R^2$  através de -O-.

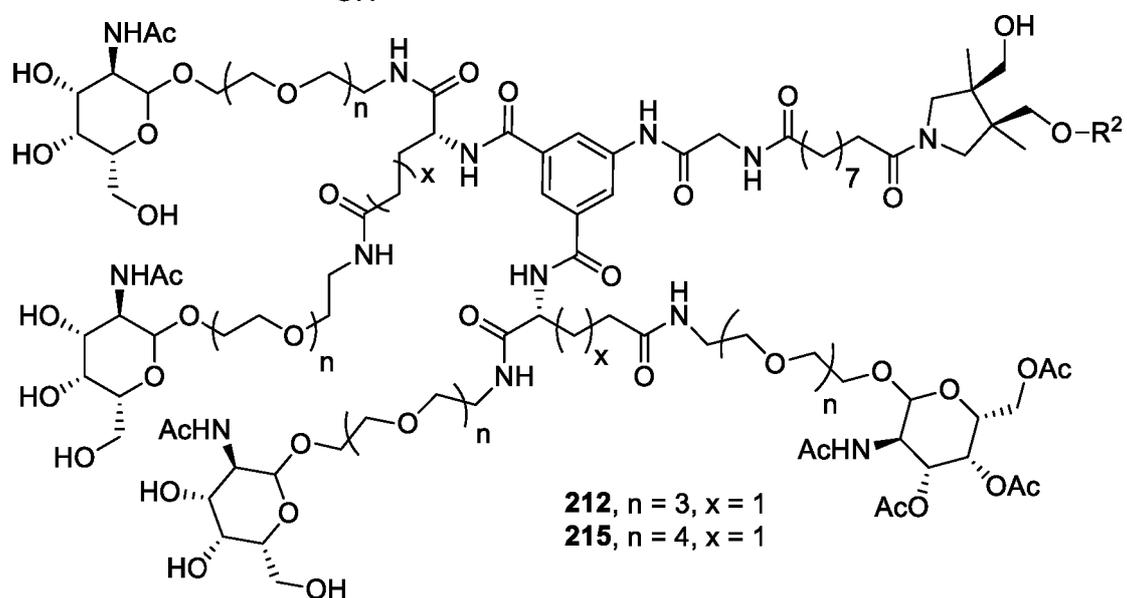
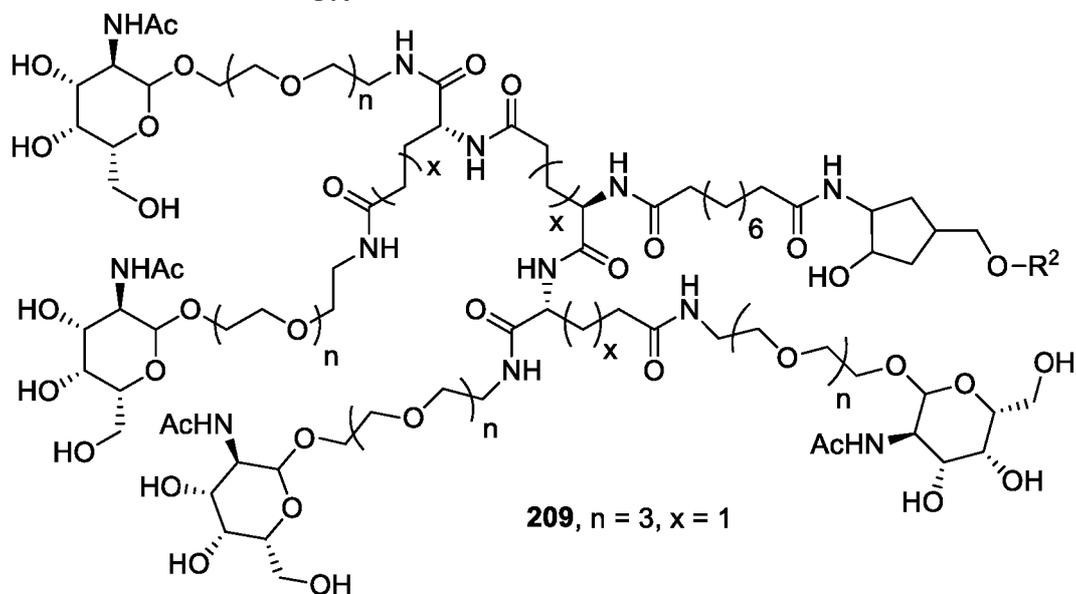
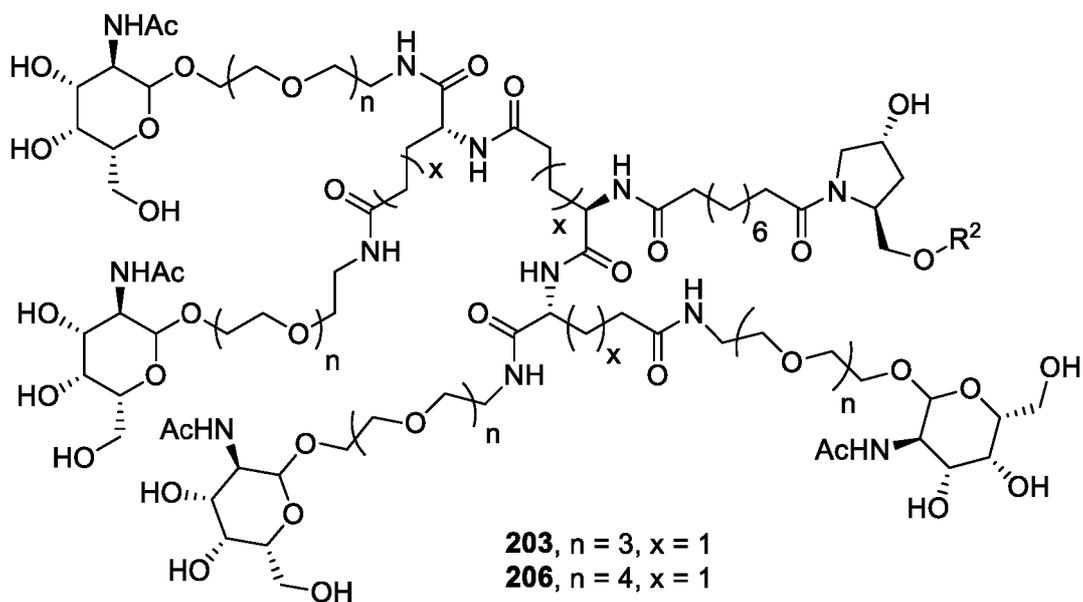
[0547] Numa modalidade,  $L^2$  é  $C_{1-4}$  alqueno-O- que é opcionalmente substituído por hidróxi.

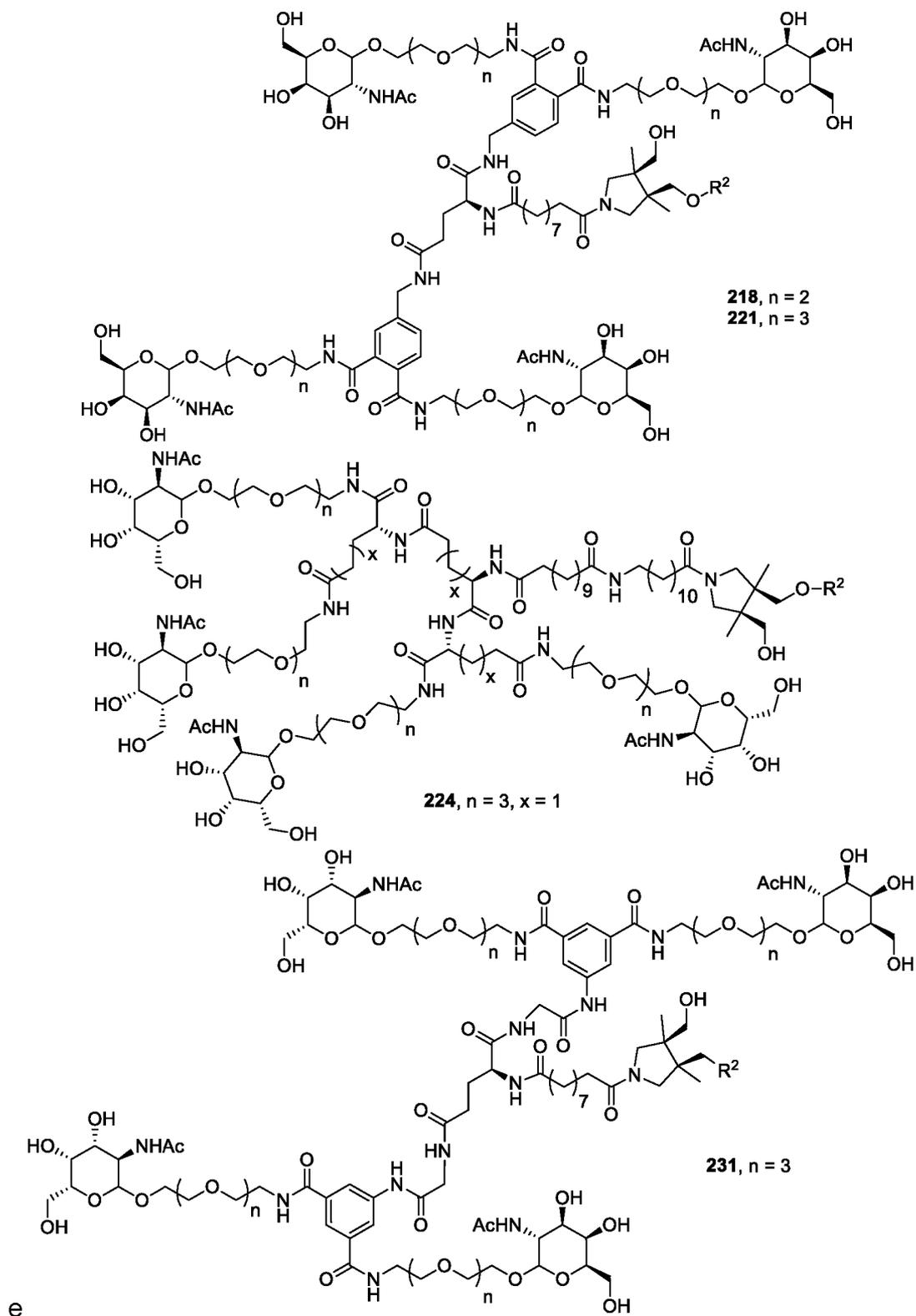
[0548] Numa modalidade,  $L^2$  é conectado a  $R^2$  através de -O-.

[0549] Numa modalidade,  $L^2$  é ausente.

[0550] Numa modalidade, a invenção fornece um composto ou sal selecionado do grupo que consiste em:

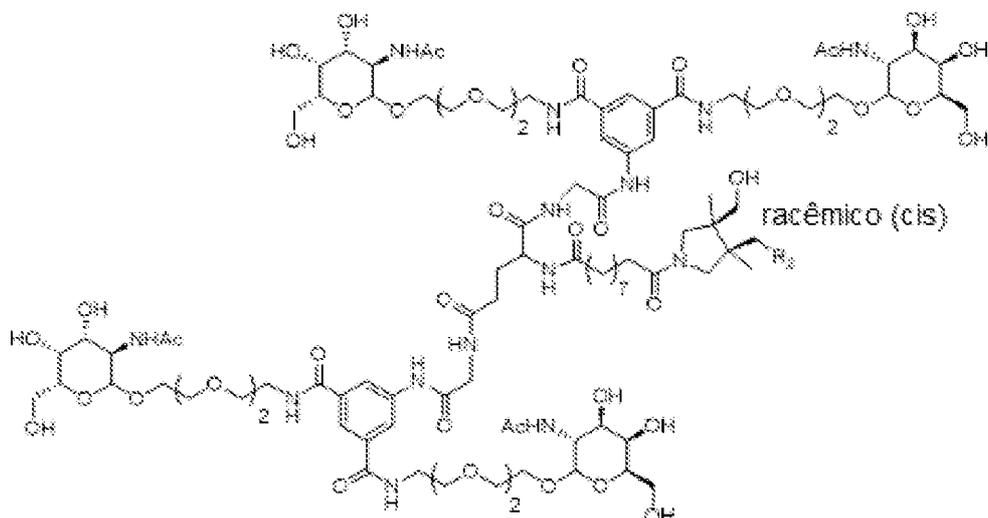






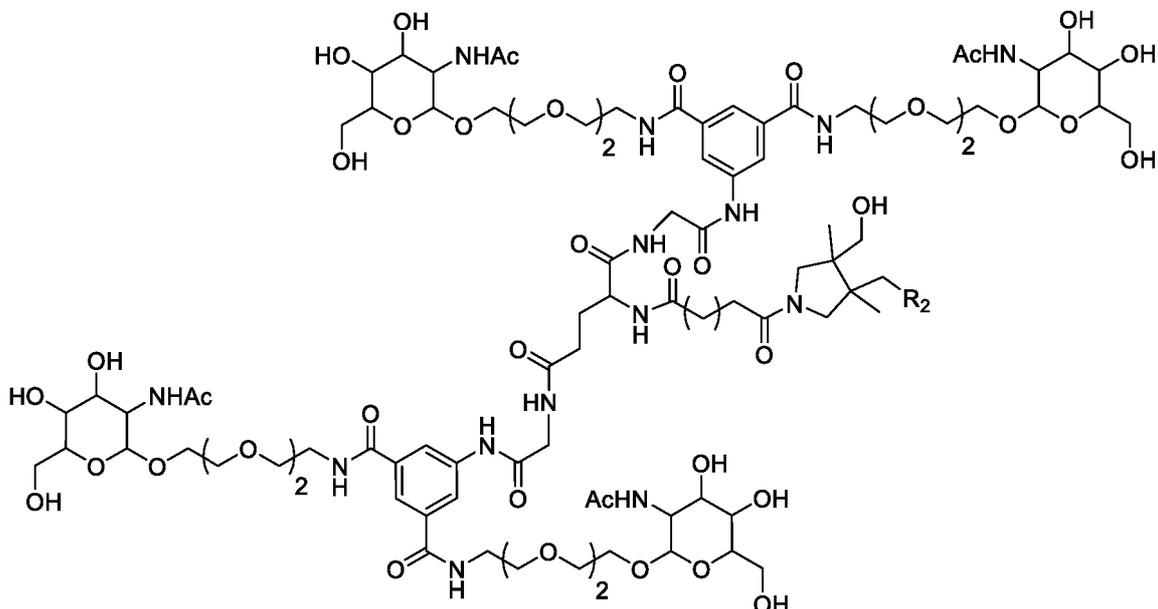
[0551] e sais farmacologicamente aceitáveis do mesmo, em que  $R^2$  é uma molécula de siRNA de fita dupla selecionada de moléculas de siRNA de fita dupla, de acordo com a Tabela 1.

[0552] Numa modalidade, a invenção fornece um composto de fórmula:



[0553] ou um sal do mesmo, em que R<sup>2</sup> é um ácido nucleico.

[0554] Numa modalidade, a invenção fornece um composto de fórmula:



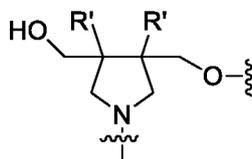
[0555] ou um sal do mesmo, em que R<sup>2</sup> é um ácido nucleico.

[0556] Numa modalidade, a molécula de ácido nucleico (por exemplo, siRNA) é fixada ao restante do composto através do oxigênio de um fosfato na extremidade 3' da fita senso.

[0557] Numa modalidade, o composto ou sal é administrado de

modo subcutâneo.

[0558] Quando um composto compreende um grupo da seguinte fórmula:



[0559] há quatro estereoisômeros possíveis no anel, dois *cis* e dois *trans*. A menos que observado de outro modo, os compostos da invenção incluem todos os quatro estereoisômeros sobre tal anel. Numa modalidade, os dois grupos R' estão numa conformação *cis*. Numa modalidade, os dois grupos R' estão numa conformação *trans*.

[0560] Um aspecto da invenção é uma partícula de ácido nucleico-lipídico que compreende:

[0561] (a) um ou mais moléculas de siRNA de fita dupla selecionada das moléculas de siRNA de fita dupla da Tabela 1;

[0562] (b) um lipídio catiônico; e

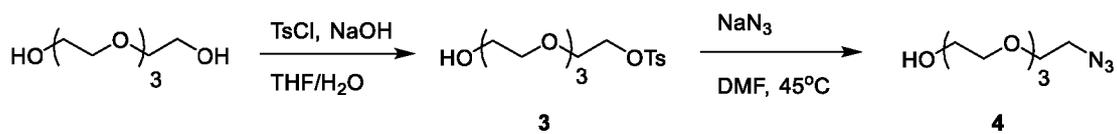
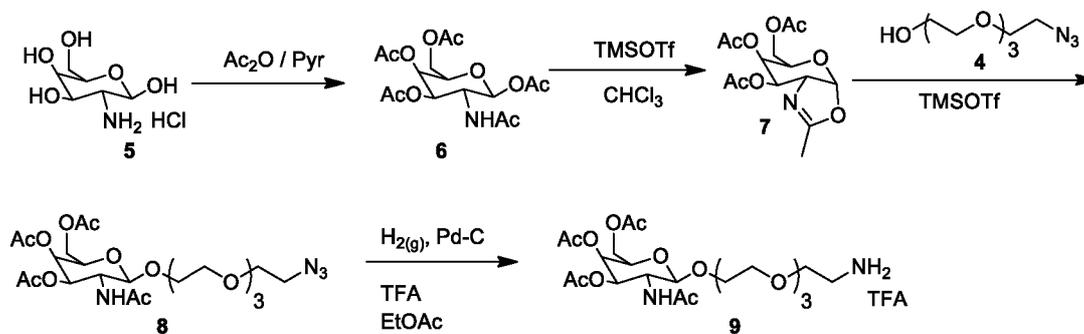
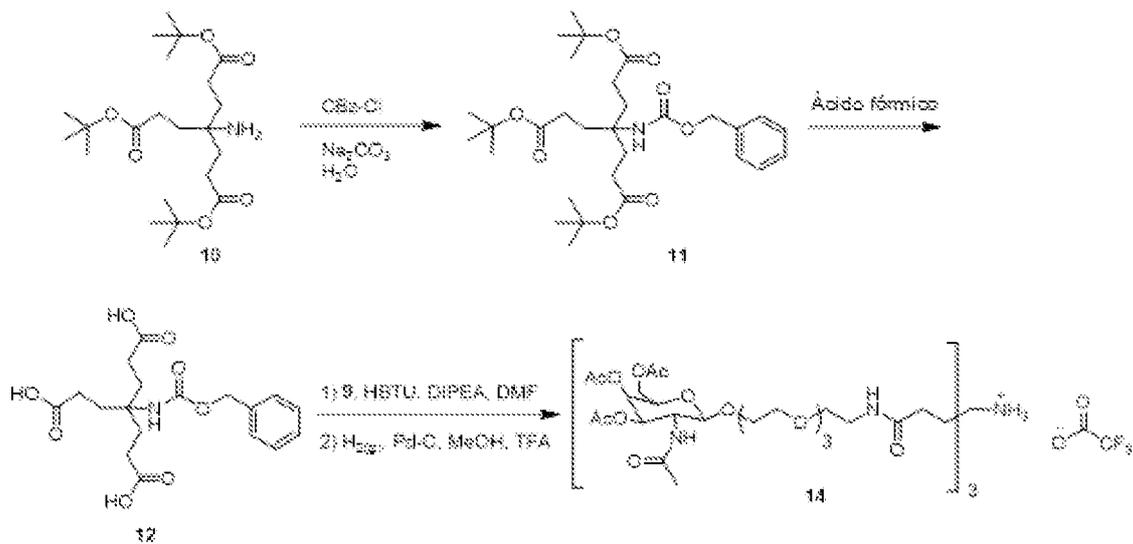
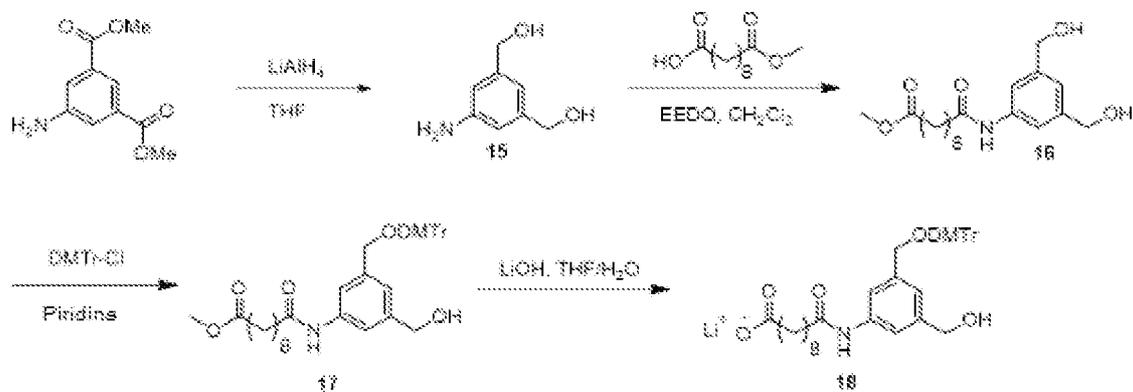
[0563] (c) um lipídio não catiônico.

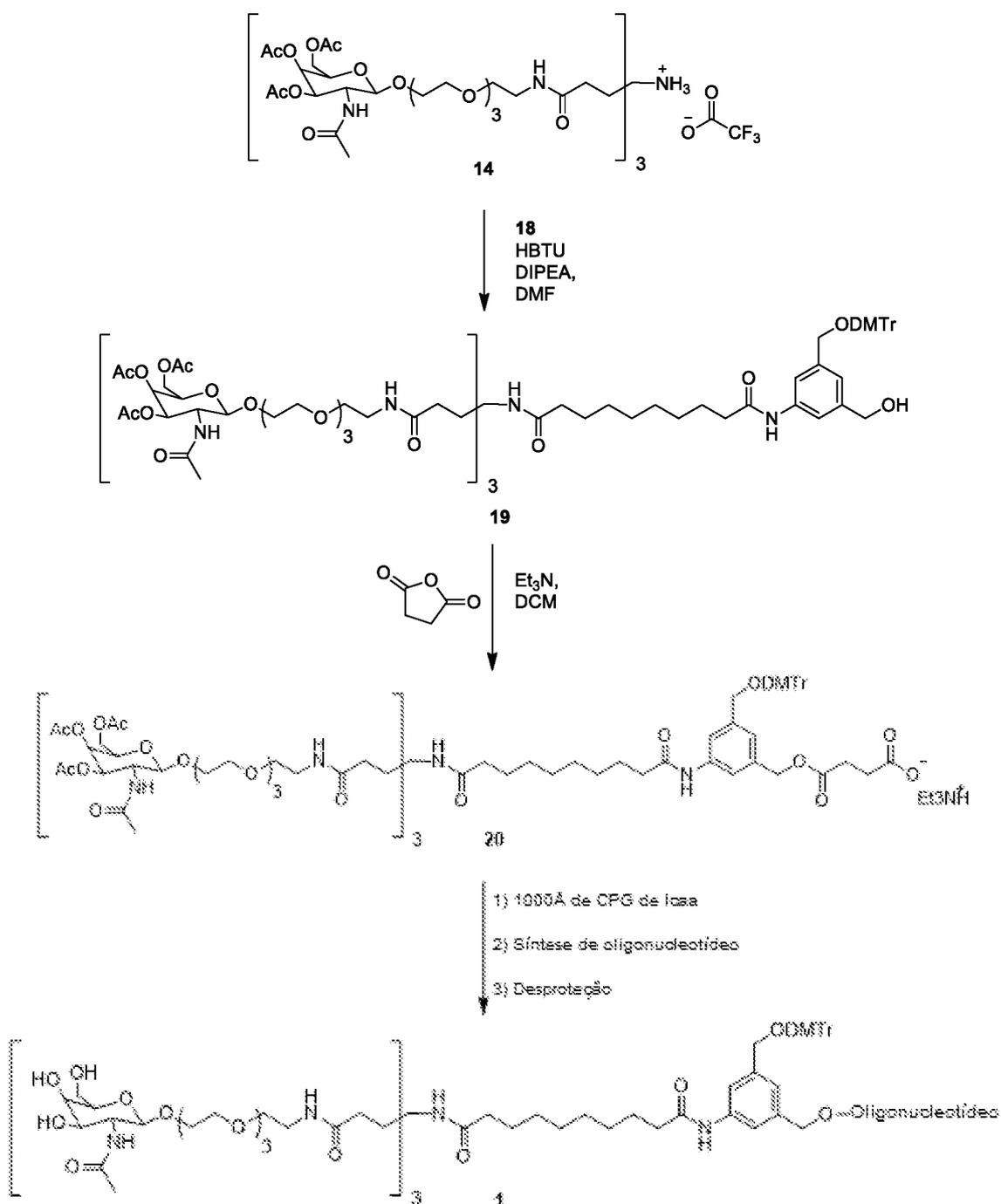
## EXEMPLOS

[0564] A presente invenção será descrita com mais detalhes a título de exemplos específicos. Os seguintes exemplos são oferecidos com propósitos de ilustração e não se destinam a limitar a invenção de maneira alguma. Os versados na técnica reconhecerão prontamente uma variedade de parâmetros não críticos que podem ser mudados ou modificados para produzir essencialmente os mesmos resultados. É entendido que, numa modalidade, o oligonucleotídeo é uma molécula de siRNA de fita dupla, conforme descrito na Tabela 1.

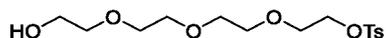
### EXEMPLO 1. SÍNTESE DE CONJUGADO 1

#### ESQUEMA 1.

**ESQUEMA 2.****ESQUEMA 3.****ESQUEMA 4.****ESQUEMA 5.**



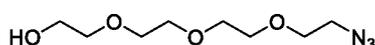
### ETAPA 1. PREPARAÇÃO DE 2-(2-(2-(2-HIDROXIETOXI)ETOXI)ETOXI)ETIL 4-METILBENZENOSSULFONATO 3



[0565] Uma solução de tetraetileno glicol (934 g, 4,8 mol) em THF (175 ml) e NaOH aquoso (5 M, 145 ml) foi resfriada (0°C) e tratada com cloreto de *p*-toluenossulfonila (91,4 g, 480 mmol) dissolvido em THF (605 ml) e, então,

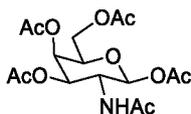
agitada por duas horas (0°C). A mistura de reação foi diluída com água (3 l) e extraída (3x 500 ml) com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Os extratos combinados foram lavados com água e salmoura, então, secados (MgSO<sub>4</sub>), filtrados e concentrados para proporcionar 4-metilbenzenossulfonato de 2-(2-(2-(2-hidroxietoxi)etoxi)etoxi)etila **3** (140 g, 84%) como um óleo amarelo pálido. R<sub>f</sub> (0,57, 10% de MeOH-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

### ETAPA 2. PREPARAÇÃO DE 2-(2-(2-(2-AZIDOETOXI)ETOXI)ETOXI)ETAN-1-OL **4**



[0566] Uma solução de **3** (140 g, 403 mmol) em DMF (880 ml) foi tratada com azida de sódio (131 g, 2,02 mol) e aquecida (45°C) de um dia para o outro. Uma maioria do DMF foi removida sob pressão reduzida e o resíduo foi dissolvido em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (500 ml) e lavado (3 x 500 ml) com salmoura, então, secado (MgSO<sub>4</sub>), filtrado e concentrado. O resíduo foi passado através de um leito curto de sílica (5% de MeOH-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) e concentrado para render 2-(2-(2-(2-azidoetoxi)etoxi)etoxi)etan-1-ol **4** (65 g, 74%) como um óleo amarelo. R<sub>f</sub> (0,56, 10% de MeOH-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

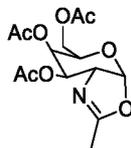
### ETAPA 3. PREPARAÇÃO DE GALACTOSAMINA PERACETILADA **6**



[0567] Cloridrato de D-galactosamina **5** (250 g, 1,16 mol) em piridina (1,5 l) foi tratada com anidrido acético (1,25 l, 13,2 mol) sobre 45 minutos. Após a agitação de um dia para o outro, a mistura de reação foi dividida em três porções de 1 l. Cada porção de 1 l foi vertida em 3 l de água gelada e misturada por uma hora. Após a mistura, os sólidos foram removidos por filtração, combinados, congelados sobre nitrogênio líquido e, então, liofilizados por cinco dias para render galactosamina peracetilada **6** (369,4 g, 82%) como um sólido branco. R<sub>f</sub> (0,58, 10% de MeOH-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

### ETAPA 4. PREPARAÇÃO DE DIACETATO DE (3AR,5R,6R,7R,7AR)-5-

**(ACETOXIMETIL)-2-METIL-3A,6,7,7A-TETRA-HIDRO-5H-PIRANO[3,2-D]OXAZOL-6,7-DI-ILA 7**

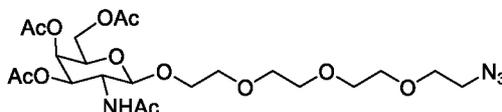


[0568] Uma solução de galactosamina peracetilada **6** (8,45 g, 21,7 mmol) em  $\text{CHCl}_3$  (320 ml) foi tratada por gotejamento com TMSOTf (4,32 ml, 23,9 mmol). Após a agitação (1,5 h, 40°C), a reação foi bruscamente arrefecida pela adição de trietilamina (5 ml) e concentrada até a secura para proporcionar o composto **7** como um vidro amarelo pálido (7,2 g, Quant.). O produto foi usado sem purificação adicional. Rf (0,59, 10% de MeOH- $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

**ETAPA 5. PREPARAÇÃO DE DIACETATO DE (2R,3R,4R,5R,6R)-5-**

**ACETAMIDO-2-(ACETOXIMETIL)-6-(2-(2-(2-(2-**

**AZIDOETOXI)ETOXI)ETOXI)ETOXI)TETRA-HIDRO-2H-PIRAN-3,4-DI-ILA 8**

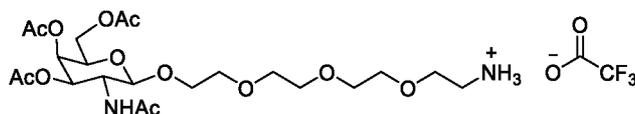


[0569] O composto **7** (7,2 g, 21,7 mmol) e 2-(2-(2-(2-azidoetoxi)etoxi)etoxi)etan-1-ol **4** (2,65 g, 15,2 mmol) foram azeotropados (3x) de tolueno (150 ml) para remover traços de água. O material secado foi dissolvido em 1,2-dicloroetano (150 ml), resfriado (~5°C) e tratado com TMSOTf (784  $\mu\text{l}$ , 4,34 mmol). Após a agitação de um dia para o outro, a reação foi bruscamente arrefecida pela adição de trietilamina (5 ml) e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia (1%  $\rightarrow$  5% de MeOH- $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) para proporcionar **8** (7,12 g, 85%) como um óleo marrom. Rf (0,3, 10% de MeOH- $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

**ETAPA 6. PREPARAÇÃO DE 2,2,2-TRIFLUOROACETATO DE 2-(2-(2-(2-**

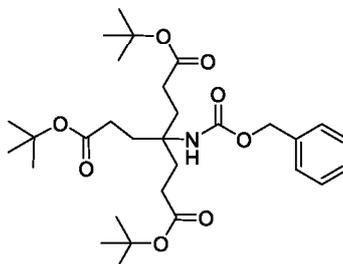
**((2R,3R,4R,5R,6R)-3-ACETAMIDO-4,5-DIACETOXI-6-**

**(ACETOXIMETIL)TETRA-HIDRO-2H-PIRAN-2-**

**IL(OXI)ETOXI)ETOXI)ETOXI)ETAN-1-AMÍNIO 9**

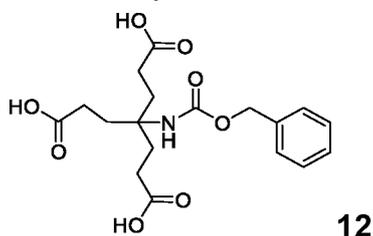
[0570] Uma solução da azida **8** (7,12 g, 13 mmol) em EtOAc (150 ml) e ácido trifluoroacético (2 ml) foi tratada com paládio em carvão (1,5 g, 10% em p/p com base úmida). A mistura de reação foi, então, purgada com hidrogênio e agitada vigorosamente de um dia para o outro. Após purga com nitrogênio, a mistura foi filtrada através de Celite, enxaguando com MeOH. O filtrado foi concentrado e purificado por meio de cromatografia (5% → 10% → 20% de MeOH-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para proporcionar **9** (5,8 g, 72%) como um óleo marrom. R<sub>f</sub> (0,34, 15% de MeOH-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

**ETAPA 7. PREPARAÇÃO DE 4-(((BENZILOXI)CARBONIL)AMINO)-4-(3-(TERC-BUTOXI)-3-OXOPROPIL)HEPTANODIOATO DE DI-TERC-BUTILA 11**



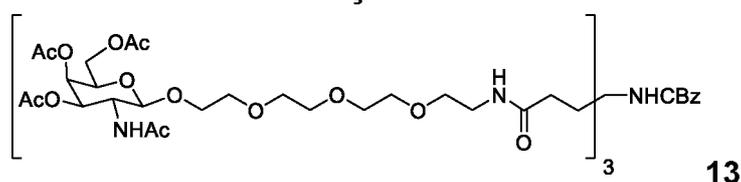
[0571] A uma solução de 4-amino-4-(3-(terc-butoxi)-3-oxopropil)heptanodioato de di-terc-butila **10** (13,5 g, 33 mmol), 25% de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (aq) (150 ml) e diclorometano (300 ml) foi adicionado lentamente clorofromato de benzila (14 ml, 98 mmol). A solução foi agitada vigorosamente de um dia para o outro (16 h) em temperatura ambiente. Mediante completção, o diclorometano adicional (100 ml) foi adicionado e a camada de diclorometano foi separada. A camada aquosa foi extraída com diclorometano (2 x 100 ml). Os extratos de diclorometano combinados foram secos em sulfato de magnésio, filtrados e concentrados até a secura. O produto **11** foi isolado como um óleo incolor que não necessitou de purificação adicional (15,8 g, 88%). R<sub>f</sub> (0,7, 1:1 de EtOAc-Hexano).

**ETAPA 8. PREPARAÇÃO DE ÁCIDO 4-(((BENZOLOXI)CARBONIL)AMINO)-4-(2-CARBOXIETIL)HEPTANODIOICO 12**



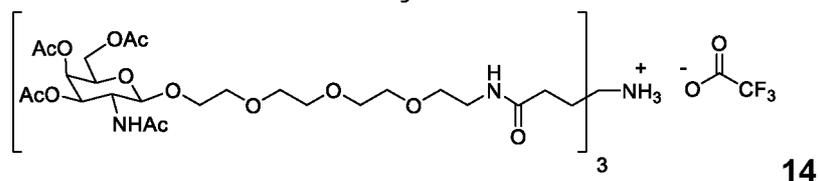
[0572] Uma solução de **11** (15,6 g, 28,8 mmol) em ácido fórmico (50 ml) foi agitada à temperatura ambiente por 2 horas. A solução foi concentrada até a secura e dissolvida em acetato de etila (~25 ml). Mediante o repouso, o produto é cristalizado como um sólido incolor. O sólido foi filtrado, lavado com acetato de etila e ar secado para proporcionar **12** como um sólido incolor (10,2 g, 93%). Rf (0,1, 10% de MeOH-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

**ETAPA 9. PREPARAÇÃO DE COMPOSTO 13**



[0573] Uma solução de **12** (793 mg, 2,08 mmol) e **9** (5,8 g, 9,36 mmol) em DMF (50 ml) foi tratada com BOP (3,67 g, 8,32 mmol) então *N,N*-diisopropiletilamina (4,31 ml, 25 mmol). Após a agitação de um dia para o outro, a mistura foi concentrada até a secura e submetida à cromatografia (1% → 2% → 5% → 10% → 15% de MeOH-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para proporcionar **13** (5,71 g [bruto], >100% - conteve subprodutos de acoplamento que não afetaram a próxima etapa). Rf (0,45, 10% de MeOH-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

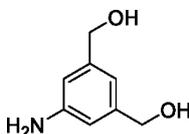
**ETAPA 10. PREPARAÇÃO DE COMPOSTO 14**



[0574] O Composto **13** (5,7 g) foi dissolvido em MeOH (150 ml) e

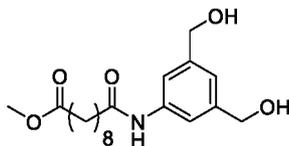
TFA (1,5 ml) e tratado com paládio em carvão (1 g, 10% em p/p com base úmida). A mistura de reação foi, então, purgada com hidrogênio e agitada vigorosamente de um dia para o outro. Após purga com nitrogênio, a mistura foi filtrada através de Celite, enxaguando com MeOH. O filtrado foi concentrado e purificado por meio de cromatografia (5% → 10% → 20% de MeOH-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para proporcionar **14** como um óleo marrom (2,15 g, 56% por duas etapas). Rf (0,32, 10% de MeOH-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

#### ETAPA 11. PREPARAÇÃO DE (5-AMINO-1,3-FENILENO)DIMETANOL **15**



[0575] Uma solução de 5-aminoisofalato de dimetila (20,0 g, 96 mmol) em THF (350 ml) foi adicionada, por gotejamento, a uma mistura de refluxo de 3,75 eq de LiAlH<sub>4</sub> (13,6 g, 358 mmol) em THF (440 ml) por uma hora. A mistura foi agitada em refluxo por mais duas horas, então, resfriada até temperatura ambiente e bruscamente arrefecida pela adição cuidadosa de MeOH (27 ml), então, água (40 ml). Após agitação, a mistura bruscamente arrefecida por duas horas foi filtrada e concentrada até a secura. O resíduo foi recristalizado (2X) de EtOAc para proporcionar **15** como cristais amarelos castanhos (10,2 g, 70 %).

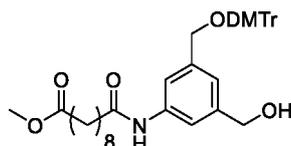
#### ETAPA 12. PREPARAÇÃO DE 10-((3,5-BIS(HIDROXIMETIL)FENIL)AMINO)-10-OXODECANOATO DE METILA **16**



[0576] Uma solução de sebacato de metila (3,8 g, 17 mmol), **15** (2,5 g, 17 mmol) e EEDQ (8,1 g, 33 mmol) in 2:1 diclorometano / metanol (200 ml) foi agitada à temperatura ambiente por 2 horas. Mediante completção, a solução foi concentrada até a secura. O sólido obtido foi triturado com diclorometano (50

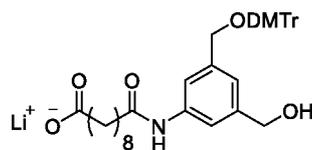
ml) e filtrado. O sólido foi enxaguado com diclorometano frio e secado com ar para proporcionar **16** como um sólido incolor (4,3 g, 72%). Rf (0,33, EtOAc).

**ETAPA 13. PREPARAÇÃO DE 10-((3-((BIS(4-METOXIFENIL)(FENIL)METOXI)METIL)-5-(HIDROXIMETIL)FENIL)AMINO)-10-OXODECANOATO DE METILA 17**



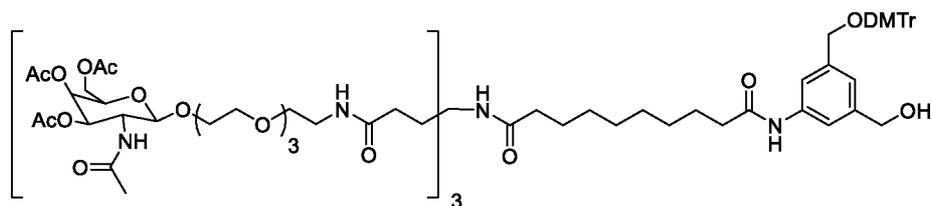
[0577] A uma solução de **16** (4,3 g, 12 mmol) em piridina (50 ml) foi adicionado 4,4'-(cloro(fenil)metileno)bis(metoxibenzeno) (4,1 g, 12 mmol). A solução foi agitada sob nitrogênio de um dia para o outro em temperatura ambiente. Mediante conclusão, a solução foi concentrada até a secura e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna (0,5% → 0,75% → 1% → 1,5% de MeOH-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para proporcionar **17** como um sólido amarelo (2,9 g, 35%). Rf (0,6, 10% de MeOH-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

**ETAPA 14. PREPARAÇÃO DE 10-((3-((BIS(4-METOXIFENIL)(FENIL)METOXI)METIL)-5-(HIDROXIMETIL)FENIL)AMINO)-10-OXODECANOATO DE LÍCIO 18**



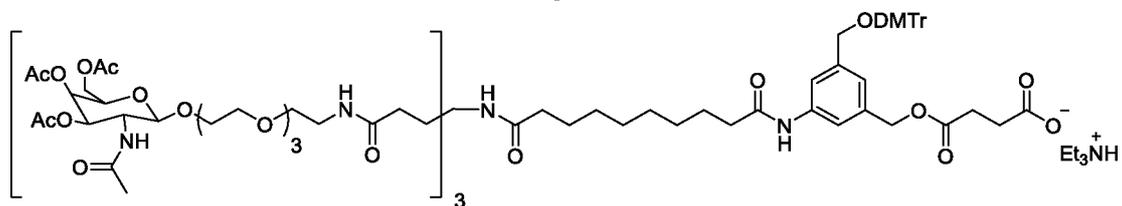
[0578] A uma solução de **17** (2,9 g, 4,3 mmol) em THF (60 ml) foi adicionada água (15 ml) e hidróxido de lítio (112 mg, 4,7 mmol). A solução foi agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente. Mediante completação, a solução foi concentrada para remover o THF. A solução aquosa restante foi escoada congelada em nitrogênio líquido e liofilizada de um dia para o outro para proporcionar um sólido incolor (2,9 g, quant.). Rf (0,3, 10% de MeOH-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

**ETAPA 15. PREPARAÇÃO DE COMPOSTO 19**



[0579] A uma solução **14** (454 mg, 0,67 mmol), **18** (1,25 g, 0,67 mmol) e HBTU (381 mg, 1,0 mmol) em DMF anidro (25 ml) foi adicionada *N,N*-di-isopropiletilamina (0,35 ml, 2,0 mmol). A solução foi agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente. Mediante completação, a solução foi vertida em acetato de etila (250 ml) e lavada com salmoura (3 x 200 ml). A camada de acetato de etila foi secada em sulfato de magnésio, filtrada e concentrada até a secura. A purificação por cromatografia de coluna (5% → 7,5% → 10% → 15% de MeOH em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) proporcionou **19** como uma espuma laranja pálida (1,5 g, 94%). R<sub>f</sub> (0,25, 10% de MeOH-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

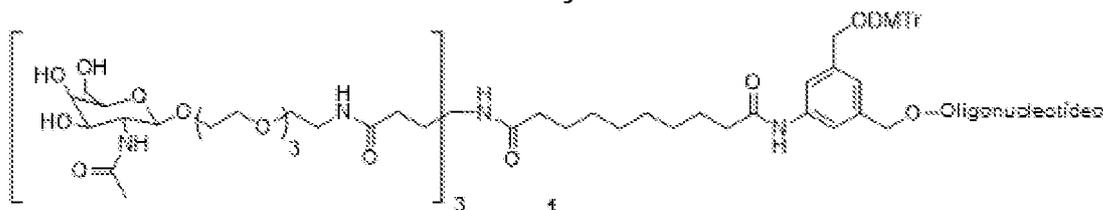
#### ETAPA 16. PREPARAÇÃO DE COMPOSTO 20



[0580] Uma solução de composto **19** (1,5 g, 0,6 mmol), anidrido succínico (120 mg, 1,2 mmol), DMAP (220 mg, 1,8 mmol) e trimetilamina (250 µl, 1,8 mmol) em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anidro (50 ml) foi agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente. Mediante completação, a solução foi concentrada até a secura e filtrada através de um tampão curto de sílica (100% de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> → 15% de MeOH em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para proporcionar o produto **20** como uma espuma bege clara (1,1 g, 70%). Massa *m/z* (ES-TOF MS) 727,7 [M + 3H - DMTr]<sup>+</sup>, 1091,1 [M + 2H - DMTr]. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,92 (br s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,49-7,47 (m, 3H), 7,41 (br s, 1H), 7,38-7,34 (m, 5H), 7,32-7,26 (m, 4H), 7,24-7,08 (br s, 3H), 7,08 (s, 1H), 6,90-6,80 (m, 7H), 5,31 (d, 3H, *J* = 2,7 Hz), 5,12 (s, 2H), 5,06 (dd, 3H, *J* = 11,2, 3,2 Hz), 4,78 (d, 3H, *J* = 8,5 Hz), 4,24-4,08 (m, 12H), 3,95-3,88

(m, 7H), 3,85-3,76 (m, 4H), 3,78 (s, 6H), 3,68-3,56 (m, 34H), 3,54-3,44 (m, 8H), 3,41-3,33 (m, 6H), 2,70-2,60 (m, 4H), 2,52-2,30 (m, 30H), 2,24-2,16 (m, 8H), 2,14 (s, 9H), 2,04 (s, 9H), 2,02-1,96 (m, 6H), 1,98 (s, 9H), 1,96 (s, 9H), 1,74-1,52 (m, 4H), 1,36-1,24 (m, 12H).

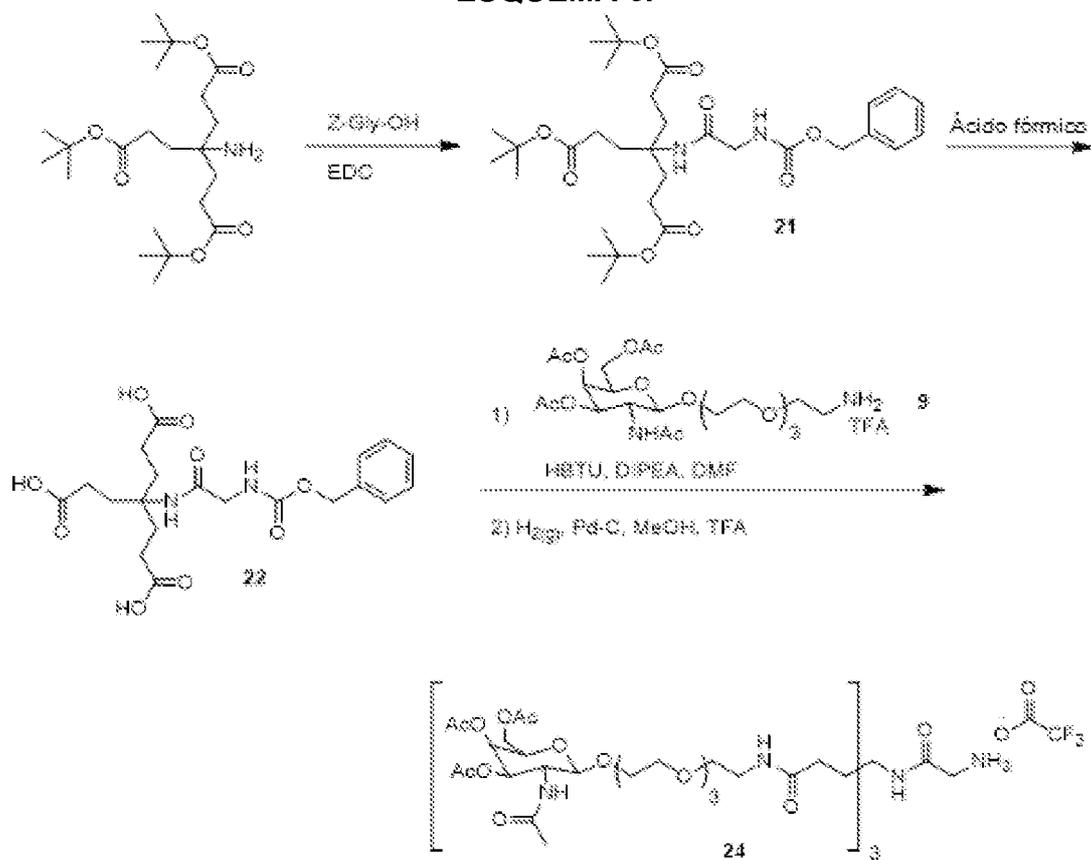
### ETAPA 17. PREPARAÇÃO DE CONJUGADO 1



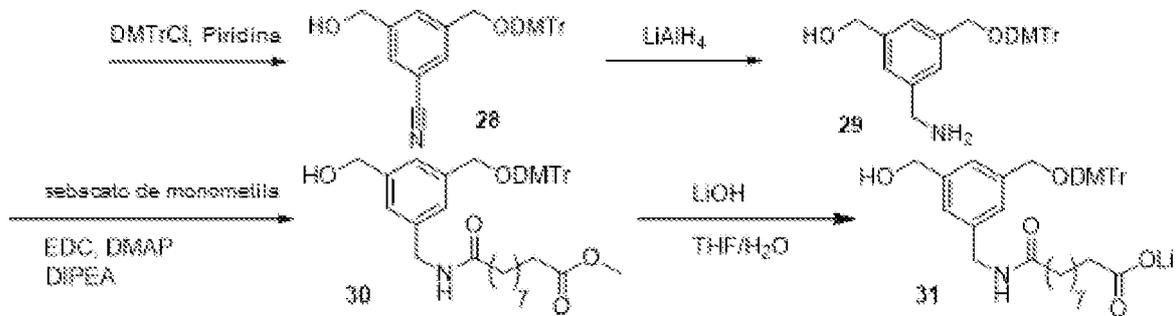
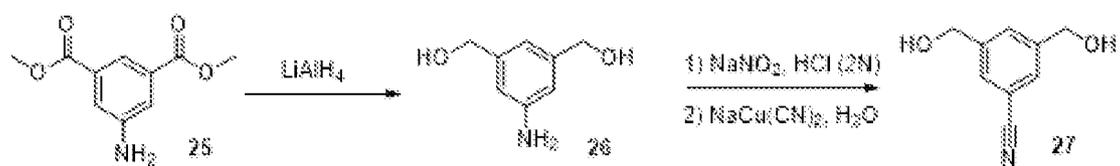
[0581] O succinato **20** foi carregado em 1000 Å CPG (vidro de poro de controle) de LCAA (aminoalquila de cadeia longa) com o uso de química de acoplamento de amida padrão. Uma solução de di-isopropilcarbodi-imida (52,6  $\mu$ mol), N-hidroxissuccinimida (0,3 mg, 2,6  $\mu$ mol) e piridina (10  $\mu$ l) em acetonitrila anidra (0,3 ml) foi adicionada a **20** (20,6 mg, 8  $\mu$ mol) em diclorometano anidro (0,2 ml). Esta mistura foi adicionada a CPG de LCAA (183 mg). A suspensão foi suavemente misturada de um dia para o outro à temperatura ambiente. Mediante desaparecimento de **20** (HPLC), a mistura de reação foi filtrada e o CPG foi lavado com 1 ml de cada diclorometano, acetonitrila, uma solução de 5% de anidrido acético / 5% de N-metilimidazol / 5% de piridina em THF, então, THF, acetonitrila e diclorometano. O CPG foi, então, secado de um dia para o outro sob alto vácuo. O carregamento foi determinado por ensaio de DMTr padrão por UV/Vis (504 nm) para ser 25  $\mu$ mol/g. O suporte sólido de CPG carregado por GalNAc resultante foi empregado em síntese de oligonucleotídeo automatizada com o uso de procedimentos padrão. A desproteção de nucleotídeo seguida por remoção do suporte sólido (com desproteção de acetato de galactosamina concomitante) proporcionou o conjugado de GalNAc-oligonucleotídeo **1** como um exemplo representativo.

### EXEMPLO 2: SÍNTESE DE CONJUGADO 34

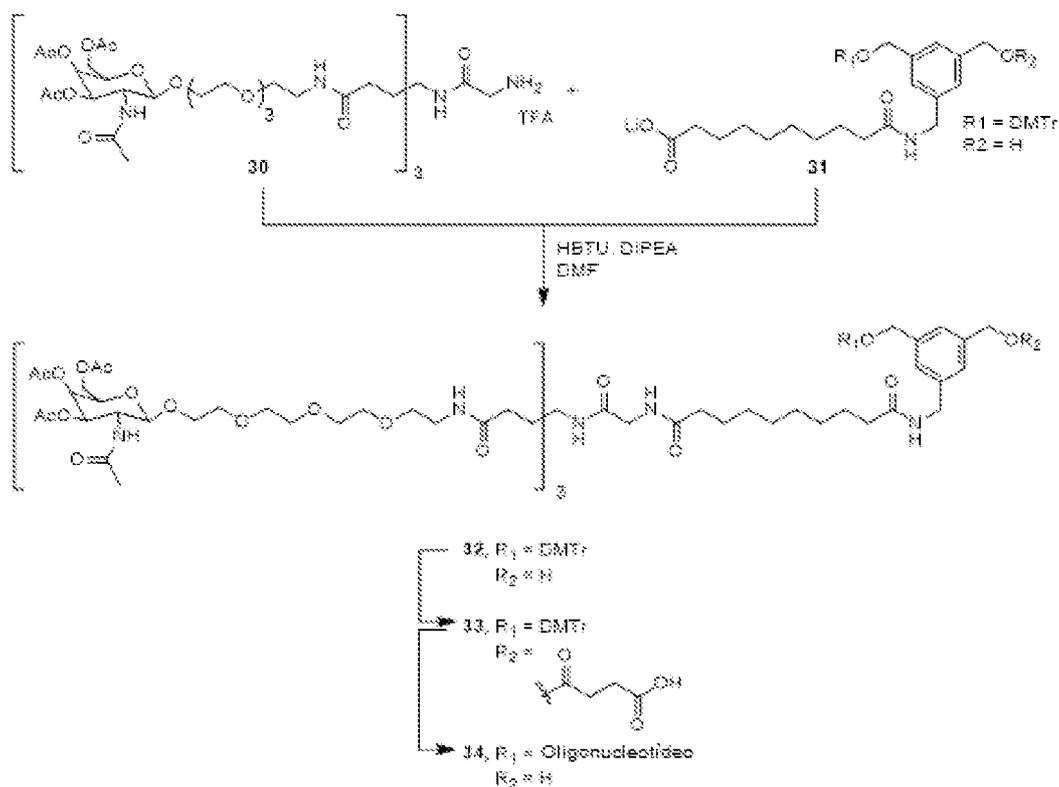
## ESQUEMA 6.



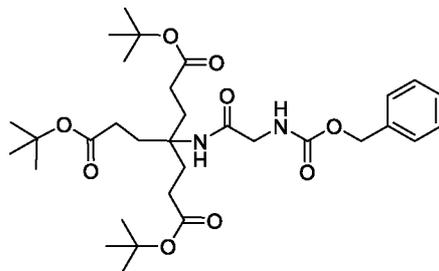
## ESQUEMA 7.



## ESQUEMA 8.



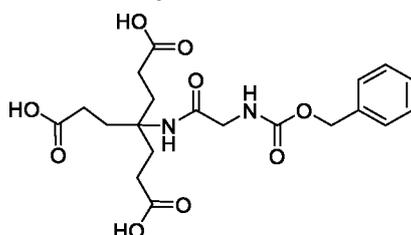
**ETAPA 1. PREPARAÇÃO DE 4-(2-(((BENZILOXI)CARBONIL)AMINO)ACETAMIDO)-4-(3-(TERC-BUTOXI)-3-OXOPROPIL)HEPTANODIOATO DE DI-TERC-BUTILA 21**



[0582] Uma solução de 4-amino-4-(3-(terc-butoxi)-3-oxopropil)heptanodioato de di-terc-butila (25 g, 60 mmol) e Z-glicina (18,9 g, 90,2 mmol,) em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (300 ml) foi tratada sucessivamente com EDC (23 g, 120 mmol), di-isopropiletilamina (32 ml, 180 mmol) e DMAP (Cat. 17 mg). Após a agitação (16 h), a mistura de reação foi vertida em NaHCO<sub>3</sub> (Sat. Aq.), extraída com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, lavada com salmoura, secada (MgSO<sub>4</sub>), filtrada e concentrada para proporcionar 4-(2-(((benziloxi)carbonil)amino)acetamido)-4-(3-(terc-butoxi)-3-oxopropil)heptanodioato de di-terc-butila **21** como um sólido amorfo e foi usada

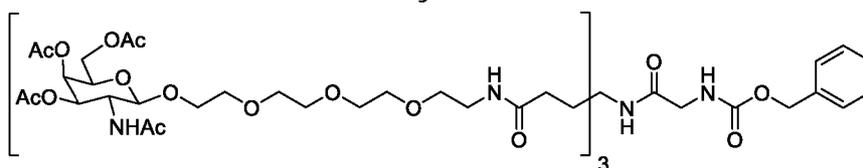
sem processamento adicional (36 g, quant.). Rf (0,85, 10% de MeOH-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

**ETAPA 2. PREPARAÇÃO DE ÁCIDO 4-(2-  
(((BENZILOXI)CARBONIL)AMINO)ACETAMIDO)-4-(2-  
CARBOXIETIL)HEPTANODIOICO 22**



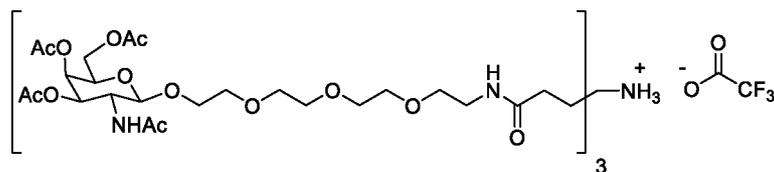
[0583] Uma solução de 4-(2-(((benziloxi)carbonyl)amino)acetamido)-4-(3-(terc-butoxi)-3-oxopropil)heptanedioato de di-terc-butila **21** (59,3 mmol, 36 g) foi agitada em ácido fórmico puro (150 ml) por 72 horas. Mediante completção, o ácido fórmico foi removido sob pressão reduzida e o sólido bruto foi secado de um dia para o outro em alto vácuo para render **22** como um sólido incolor (15,9 g, 61%). Rf (0,15, 10% de MeOH-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

**ETAPA 3. PREPARAÇÃO DE COMPOSTO 23**



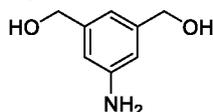
[0584] Uma solução de **22** (6,2 g, 14,1 mmol) e 2,2,2-trifluoroacetato de 2-(2-(2-(2-(((2R,3R,4R,5R,6R)-3-acetamido-4,5-diacetoxi-6-(acetoximetil)tetra-hidro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)etoxi)etoxi)etan-1-amínio (35 g, 56,5 mmol) em DMF (250 ml) foi tratada com BOP (25 g, 56,5 mmol), então, *N,N*-di-isopropiletilamina (29 ml, 170 mmol). Após a agitação de um dia para o outro, a mistura foi concentrada até a secura e submetida à cromatografia (100% de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a 15% de MeOH-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para proporcionar o composto **23** (24,6 g, 89%). Rf (0,55, 15% de MeOH-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

**ETAPA 4. PREPARAÇÃO DE COMPOSTO 24**



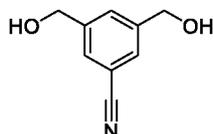
[0585] O Composto **23** (24,6 g) foi dissolvido em MeOH (200 ml) e TFA (1,5 ml) e purgado com nitrogênio. O paládio em carvão (1 g, 10% em p/p com base úmida) foi adicionado e, então, a mistura de reação foi purgada com hidrogênio e agitada vigorosamente de um dia para o outro. Mediante completção, a reação foi purgada com nitrogênio, filtrada através de Celite e enxaguada com MeOH. O filtrado foi concentrado e purificado por meio de cromatografia de coluna em gel de sílica 60 (gradiente: 5% → 10% → 20% de MeOH-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para proporcionar **24** como um óleo viscoso marrom pálido (23 g). R<sub>f</sub> (0,32, 10% de MeOH-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

#### ETAPA 5. PREPARAÇÃO DE (5-AMINO-1,3-FENILENO)DIMETANOL **26**



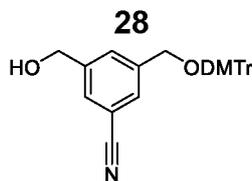
[0586] Uma suspensão de hidreto de lítio e alumínio (13,6 g, 358 mmol) em tetra-hidrofurano anidro (450 ml) foi submetida ao refluxo sob uma atmosfera de nitrogênio e tratada, por gotejamento, com uma solução de dimetil-5-aminoisofalato **25** (20 g, 96 mmol) em tetra-hidrofurano anidro (350 ml). Após a adição ser completa, a mistura foi aquecida para refluxo por 2 horas adicionais. Mediante completção, a solução foi resfriada para temperatura ambiente e bruscamente arrefecida pela adição lenta de MeOH (27 ml), então, água (40 ml). Após a agitação por 2 horas a mistura foi filtrada, concentrada e recristalizada de EtOAc para render (5-amino-1,3-fenileno)dimetanol **26** como cristais esbranquiçados (10,2 g, 70%). R<sub>f</sub> 0,5 (15% de MeOH-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

#### ETAPA 6. PREPARAÇÃO DE 3,5-BIS(HIDROXIMETIL)BENZONITRILA **27**



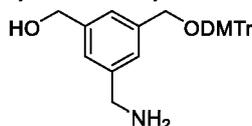
[0587] Uma solução de **26** (5 g, 33 mmol) em ácido clorídrico 2 N (100 ml) foi resfriada a 0°C e tratada com uma solução fria de nitrito de sódio (3,53 g, 36 mmol) em água (50 ml). A mistura de reação foi mantida numa temperatura  $\leq 5^\circ\text{C}$  por 30 min, então, tratada com uma solução de cianeto de cobre (I) (3,19 g, 35,6 mmol) e cianeto de sódio (3,53 g, 72 mmol) em água (50 ml) numa única porção. Após agitação de um dia para o outro em temperatura ambiente, a mistura foi filtrada, extraída com diclorometano (3 x 100 ml), concentrada e usada sem purificação adicional. O diol, 3,5-bis(hidroximetil)benzonitrila **27** foi obtido como um sólido amarelo (2,19 g, 41%). Rf 0,75 (15% de MeOH-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

#### ETAPA 7. PREPARAÇÃO DE 3-((BIS(4-METOXIFENIL)(FENIL)METOXI)METIL)-5-(HIDROXIMETIL)BENZONITRILA



[0588] Uma solução de 3,5-bis(hidroximetil)benzonitrila **27** (538 mg, 3,3 mmol) em piridina (14 ml) foi tratada com cloreto de 4,4'-dimetoxitritila (1,17 g, 3,46 mmol) e agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente. Uma vez completada, a mistura foi concentrada e dispersada em éter dietílico (25 ml), filtrada e concentrada. O produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna de gel de sílica 60 (gradiente: 10% a 50% de EtOAc-Hexano) para render o **28** como um sólido amarelo (725 mg, 47%). Rf 0,5 (1:1 EtOAc-hexano).

#### ETAPA 8. PREPARAÇÃO DE (3-(AMINOMETIL)-5-((BIS(4-METOXIFENIL)(FENIL)METOXI)METIL)FENIL)METANOL **29**

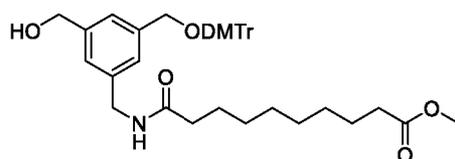


[0589] Uma solução do **28** (100 mg, 0,22 mmol) em tetra-

hidrofurano de metila (5 ml) foi resfriada a 0°C e tratada lentamente com hidreto de lítio e alumínio (0,64 mmol = 0,28 ml de uma solução 2,3 M em MeTHF). Após a agitação por uma hora, a reação foi bruscamente arrefecida pela adição de metanol (1 ml), então, água (0,3 ml) e agitada por 30 min. A mistura foi filtrada e concentrada, para render (3-(aminometil)-5-((bis(4-metoxifenil)(fenil)metoxi)metil)fenil)metanol **29** (78 mg, 77%). Rf 0,15 (10% de MeOH-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

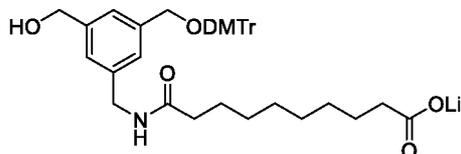
**ETAPA 9. PREPARAÇÃO DE 10-((3-((BIS(4-METOXIFENIL)(FENIL)METOXI)METIL)-5-(HIDROXIMETIL)BENZIL)AMINO)-**

**10-OXODECANOATO DE METILA 30**



[0590] Uma solução de (3-(aminometil)-5-((bis(4-metoxifenil)(fenil)metoxi)-metil)fenil)metanol **29** (78 mg, 0,17 mmol) e sebacato de monometila (38 mg, 0,17 mmol,) em diclorometano (5 ml) foi tratada sucessivamente com EDC (48 mg, 0,25 mmol), DMAP (cat., 5 mg) e diisopropiletilamina (57 µl, 0,33 mmol). Após a agitação (3,5 h), a mistura de reação foi vertida em solução de bicarbonato de sódio saturada (50 ml). A solução de bicarbonato de sódio foi extraída com diclorometano (3 x 50 ml), lavada com salmoura (50 ml), seca em sulfato de magnésio, filtrada e concentrada até a secura. O material bruto foi purificado por cromatografia de coluna em gel de sílica 60 (gradiente: 2% a 5% de MeOH-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para proporcionar 10-((3-((bis(4-metoxifenil)(fenil)metoxi)metil)-5-(hidroximetil)benzil)amino)-10-oxodecanoato de metila **30** como um óleo amarelo (57 mg, 53%). Rf 0,45 (10% de MeOH-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

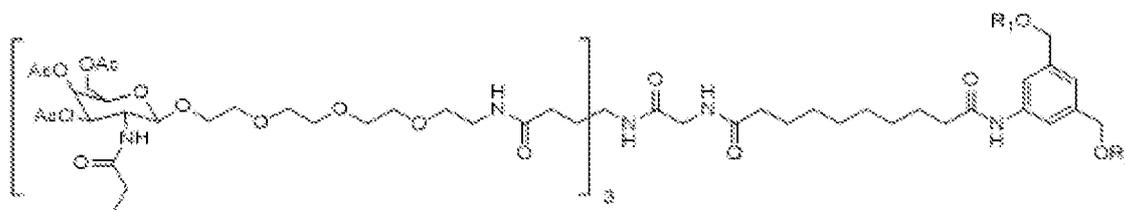
**ETAPA 10. PREPARAÇÃO DE 10-((3-((BIS(4-METOXIFENIL)(FENIL)METOXI)METIL)-5-(HIDROXIMETIL)BENZIL)AMINO)-**

**10-OXODECANOATO DE LÍTIO 31**

[0591] O Composto **30** (188 mg, 0,28 mmol) foi dissolvido em tetra-hidrofurano (5 ml) e tratada com a solução de LiOH (7 mg, 0,30 mmol) em água (1 ml). Mediante completção, o tetra-hidrofurano foi removido *em vácuo* e a mistura aquosa restante foi congelada e liofilizada para proporcionar 10-((3-((bis(4-metoxifenil)(fenil)metoxi)metil)-5-(hidroximetil)benzil)amino)-10-oxodecanoato de lítio **31** como um sólido incolor (180 mg, 99%). Rf 0,45 (10% de MeOH-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

**ETAPA 11. PREPARAÇÃO DE COMPOSTOS 32, 33, E 34**

[0592] Os Compostos **32**, **33** e **34** foram preparados de acordo com o mesmo procedimento usado para sintetizar compostos **19**, **20**, e **1**, respectivamente.

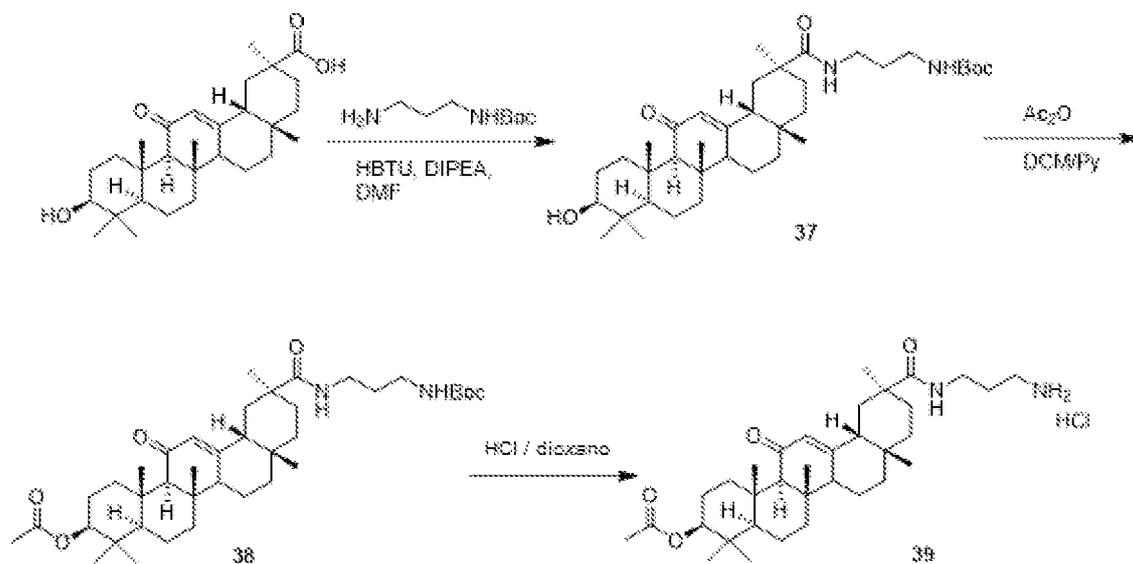
**EXEMPLO 3. SÍNTESE DE CONJUGADO 36**

**36**, R<sub>1</sub> = Oligonucleotídeo  
R<sub>2</sub> = H

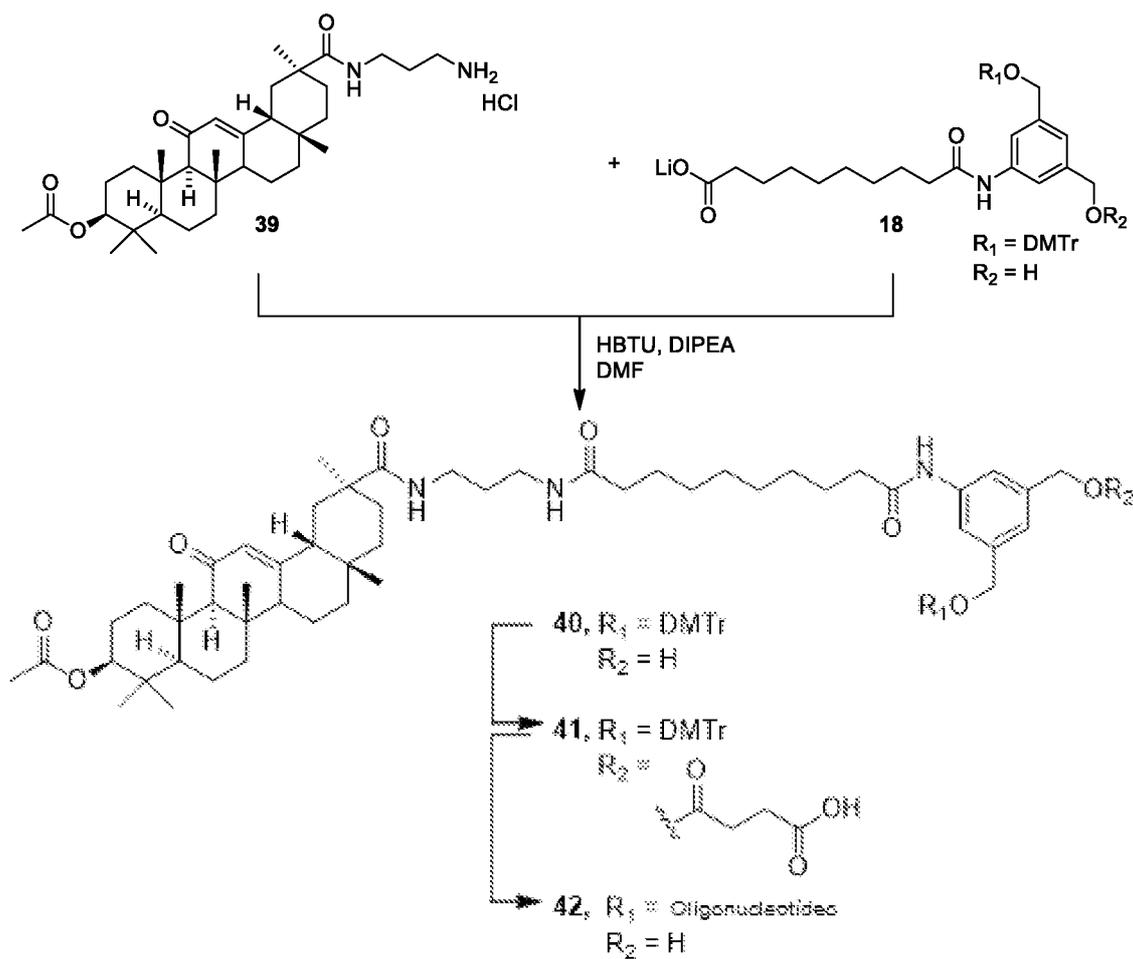
**ETAPA 1. PREPARAÇÃO DE CONJUGADO 36**

[0593] O Conjugado **36** foi preparado com o uso de procedimentos idênticos conforme usado para sintetizar o composto **34** e todos os intermediários correspondentes. A única exceção é a síntese de composto **6** em que o anidrido propanoico foi usado em vez de anidrido acético.

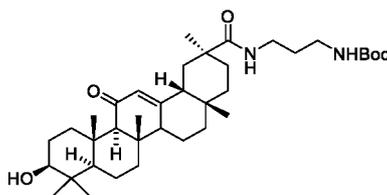
**EXEMPLO 4. SÍNTESE DE CONJUGADO 42****ESQUEMA 9.**



## ESQUEMA 10.

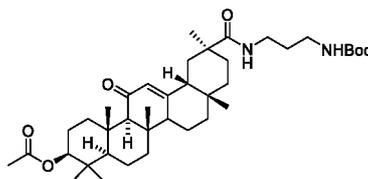


## ETAPA 1. PREPARAÇÃO DE COMPOSTO 37



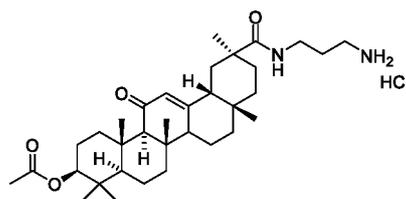
[0594] Uma solução de ácido 18β-glicirretínico (2,5 g, 5,3 mmol), (3-aminopropil)carbamato de terc-butila (1,1 g, 6,4 mmol) e HBTU (3,0 g, 8,0 mmol) em *N,N*-dimetilformamida (20 ml) foi adicionada di-isopropiletilamina (2,75 ml, 15,9 mmol). A solução foi agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente. Mediante completção, a solução foi concentrada em vácuo até a secura. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em gel de sílica 60 (gradiente: 2% a 5% de MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para proporcionar o produto como um sólido incolor (2,1 g, 63%).

### ETAPA 2. PREPARAÇÃO DE COMPOSTO 38



[0595] A uma solução de **37** (2,1 g, 3,3 mmol) e trietilamina (3,5 ml, 10 mmol) em diclorometano (25 ml) foi adicionado anidrido acético (850 µl, 5,3 mmol) e DMAP (5 mg). A solução foi agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente. Mediante completção, a solução foi concentrada até a secura e dissolvida em acetato de etila (100 ml), lavada com água (100 ml), secada em sulfato de magnésio, filtrada e concentrada até a secura para proporcionar uma espuma marrom pálida (1,9 g, 85%).

### ETAPA 3. PREPARAÇÃO DE COMPOSTO 39



[0596] A uma solução de **38** (1,5 g, 2,3 mmol) em dioxano anidro (25 ml) foi adicionado cloreto de hidrogênio 2 M em dioxano (25 ml). A solução

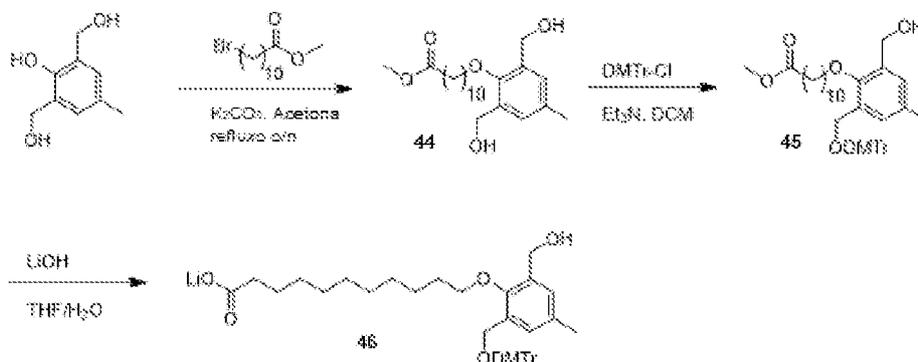
foi agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente, então, concentrada em vácuo até a secar para proporcionar um sólido marrom claro (1,3 g, 96%).

#### ETAPA 4. PREPARAÇÃO DE COMPOSTOS 40, 41 E 42

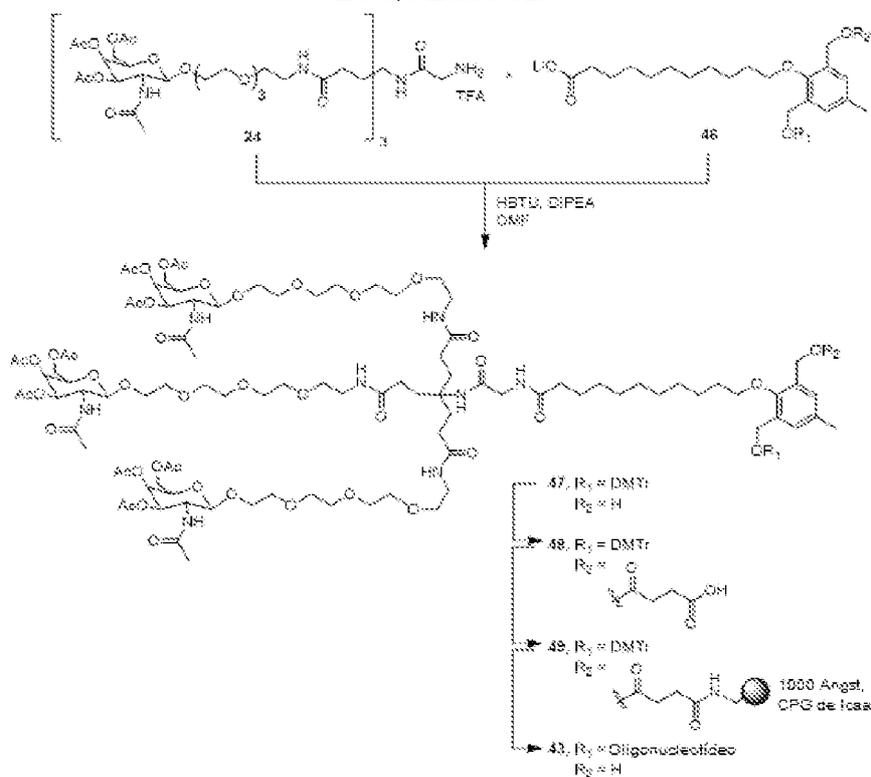
[0597] Os Compostos **40**, **41** e **42** foram preparados de acordo com o mesmo procedimento usado para sintetizar compostos **19**, **20**, e **1**, respectivamente.

#### EXEMPLO 5. SÍNTESE DE CONJUGADO 43

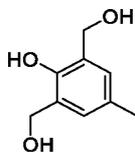
##### ESQUEMA 11.



##### ESQUEMA 12.

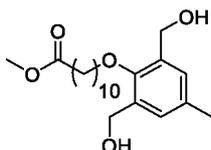


#### ETAPA 1. PREPARAÇÃO DE 11-(2,6-BIS(HIDROXIMETIL)-4-

**METILFENOXI)UNDECANOATO DE METILA 44**

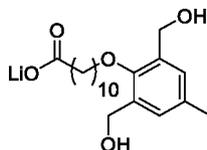
[0598] A uma solução de 2,6-bis(hidroxi metil)-p-cresol (2,7 g, 16,3 mmol), 11-bromoundecanoato de metila (5,0 g, 17,9 mmol) e carbonato de potássio (4,5 g, 32,6 mmol) em acetona (100 ml) foram submetidos ao refluxo por 16 horas. Mediante completação, a solução foi concentrada em vácuo até a secura, suspensa em acetato de etila (150 ml) e lavada com água (2 x 100 ml) e salmoura (100 ml). A camada de acetato de etila foi secada em sulfato de magnésio, filtrada e concentrada em vácuo até a secura. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em gel de sílica 60 (gradiente 100% de Hex → 50% de EtOAc/Hex) para proporcionar 11-(2,6-bis(hidroxi metil)-4-metilfenoxi)undecanoato de metila **44** como um óleo incolor (1,6 g, 27%).

**ETAPA 2. PREPARAÇÃO DE 11-(2-((BIS(4-METOXIFENIL)(FENIL)METOXI)METIL)-6-(HIDROXIMETIL)-4-METILFENOXI)UNDECANOATO DE METILA 45**



[0599] A uma solução de 11-(2,6-bis(hidroxi metil)-4-metilfenoxi)undecanoato de metila **44** (1,5 g, 4,1 mmol) em piridina anidra (20 ml) foi adicionado cloreto de 4,4'-dimetoxitritila (1,4 g, 4,1 mmol). A solução foi agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente. Mediante completação, a solução foi concentrada em vácuo até a secura e purificada por cromatografia de coluna em gel de sílica 60 (0,5 a 1% de MeOH em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para proporcionar 11-(2-((bis(4-metoxifenil)(fenil)metoxi)metil)-6-(hidroximetil)-4-metilfenoxi)undecanoato de metila **45** como um sólido amarelo pálido (1,1 g, 40%).

**ETAPA 3. PREPARAÇÃO DE 11-(2-((BIS(4-METOXIFENIL)(FENIL)METOXI)METIL)-6-(HIDROXIMETIL)-4-METILFENOXI)UNDECANOATO DE LÍCIO 46**



[0600] A uma solução de 11-(2-((bis(4-metoxifenil)(fenil)metoxi)metil)-6-(hidroximetil)-4-metilfenoxi)undecanoato de metila **45** (1,1 g, 1,7 mmol) em tetra-hidrofurano anidro (40 ml) e água (10 ml) foi adicionado hidróxido de lítio (44 mg, 1,8 mmol). A solução foi concentrada em vácuo para remover todo o tetra-hidrofurano. A solução aquosa restante foi escoada congelada em nitrogênio líquido, então, liofilizada de um dia para o outro para proporcionar 11-(2-((bis(4-metoxifenil)(fenil)metoxi)metil)-6-(hidroximetil)-4-metilfenoxi)undecanoato de lítio **46** como um sólido rosa pálido (1,1 g, 94%).

**ETAPA 4. PREPARAÇÃO DE COMPOSTO 47**

[0601] Uma solução de **10** (1,33 g, 0,66 mmol), **46** (0,5 g, 0,73 mmol), HBTU (400 mg, 1 mmol) em *N,N*-dimetilformamida (25 ml) foi adicionada di-isopropiletilamina (0,35 ml, 2 mmol). A solução foi agitada de um dia para o outro (18 horas) à temperatura ambiente. Mediante completção, o solvente foi removido em vácuo e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em gel de sílica (gradiente: 100% de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> - 5% - 10% - 15% de MeOH em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para proporcionar **47** como um sólido incolor (710 mg, 41%).

**ETAPA 5. PREPARAÇÃO DE COMPOSTO 48**

[0602] A uma solução de **47** (0,71 g, 0,3 mmol), trietilamina (0,4 ml, 3,0 mmol) e poliestireno-DMAP (3 mmol/g de carregamento, 200 mg, 0,6 mmol) em diclorometano (15 ml) foi adicionado anidrido succínico (60 mg, 0,6 mmol). A solução foi agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente e, mediante

completação, filtrada e concentrada em vácuo até a secura. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em gel de sílica 60 (gradiente de 5% a 20% de MeOH em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para proporcionar o **48** como um sólido amarelo pálido (570 mg, 70%). RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 7,91 (m, 1H), 7,86-7,76 (m, 6H), 7,45-7,40 (m, 2H), 7,36-7,14 (m, 10H), 7,10 (s, 1H), 6,91 (d, *J* = 8,9 Hz, 4H), 5,21 (d, *J* = 3,3 Hz, 3H), 5,01 (s, 2H), 4,97 (dd, *J* = 11,2, 3,4 Hz, 3H), 4,56 (d, *J* = 8,5 Hz, 3H), 4,06-3,98 (m, 11H), 3,93-3,84 (m, 3H), 3,81-3,72 (m, 3H), 3,74 (s, 6H), 3,65-3,46 (m, 38H), 3,40-3,35 (m, 6H), 3,20-3,16 (m, 6H), 2,56-2,44 (m, 4H), 2,33 (s, 3H), 2,15-2,08 (m, 2H), 2,10 (s, 9H), 2,04-1,96 (m, 6H), 1,89 (s, 9H), 1,82-1,76 (m, 4H), 1,77 (s, 9H), 1,54-1,34 (m, 4H), 1,28-1,10 (m, 12H),

#### ETAPA 6. PREPARAÇÃO DE COMPOSTO 49

[0603] A uma solução de **48** (100 mg, 40 μmol), *N*-hidroxisuccinimida (30 mg/ml de soln em acetonitrila, 50 μl, 13 μmol), *N,N'*-diisopropilcarbodi-imida (40 μl, 264 μmol) e piridina (50 μl) em diclorometano (2 ml) e acetonitrila (3 ml) foram adicionados 1000 Å de CPG de LCAA (prime síntese, 920 mg). A solução foi agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente num agitador orbital. A análise de TLC da solução de reação mostrou apenas consumo parcial do éster *N*-Hidroxissuccínico ativado, então, CPG adicional (500 mg) foi adicionado. A solução foi agitada novamente de um dia para o outro. Mediante completação, o CPG foi filtrado e lavado com diclorometano (25 ml), acetonitrila (25 ml) e tetra-hidrofurano (25 ml). Os resíduos de amina não reagidos no CPG foram acetilados (capeados) adicionando-se uma solução de 1:1 de anidrido acético em acetonitrila (3 ml) e 10% de *N*-metilimidazol/10% de piridina em tetra-hidrofurano (3 ml). A suspensão foi deixada por 2 horas, então, filtrada e enxaguada com partes iguais de tetra-hidrofurano (25 ml), acetonitrila (25 ml) e diclorometano (25 ml). O CPG carregado **49** foi secado sob alto vácuo de um dia para o outro. A eficiência de

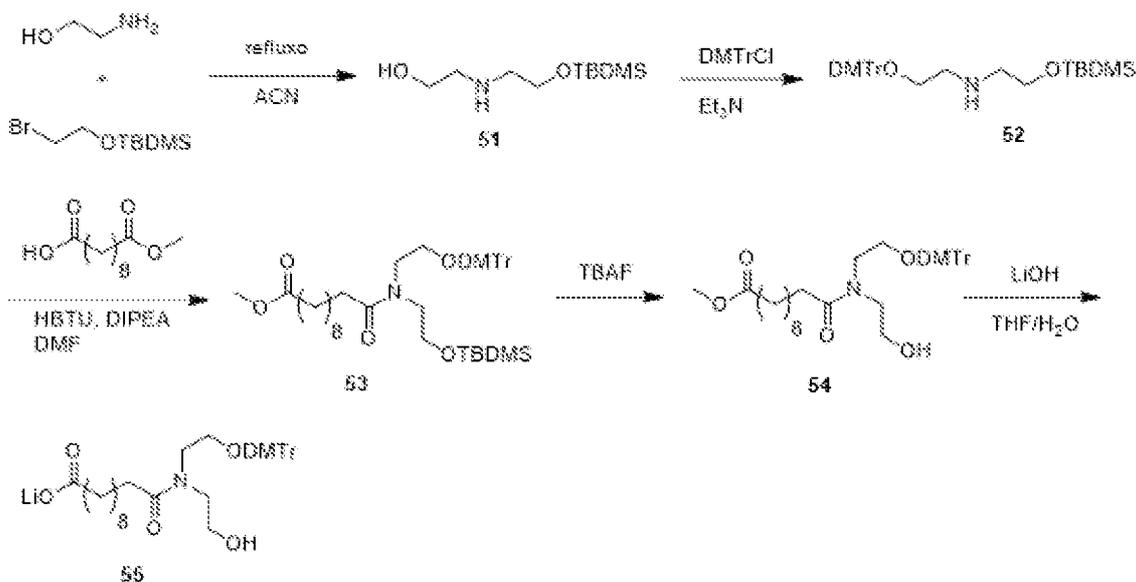
carregamento de ligante foi determinada como 22  $\mu\text{mol/g}$  com o uso de um ensaio de carregamento de DMT padrão (3% de ácido tricloroacético em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , UV-VIS,  $A_{504}$ ).

### ETAPA 7. PREPARAÇÃO DE CONJUGADO 43

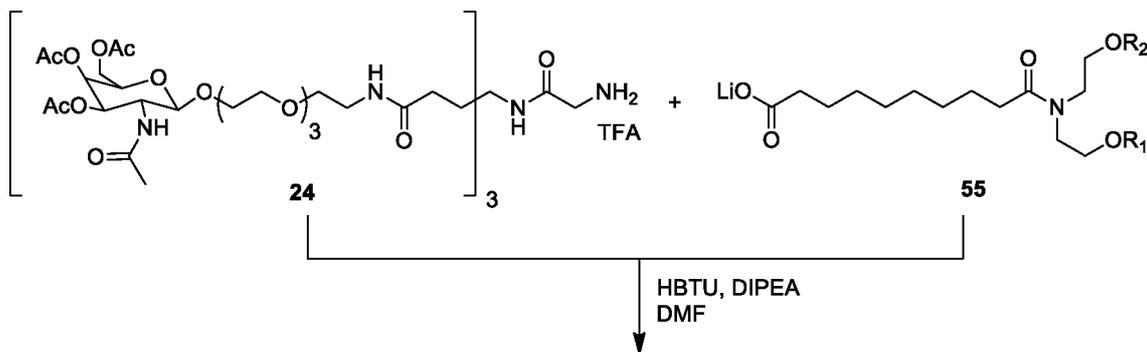
[0604] O suporte sólido de CPG carregado por GalNAc resultante **49** foi empregado em síntese de oligonucleotídeo automatizada com o uso de procedimentos padrão. A desproteção de nucleotídeo seguida por remoção do suporte sólido (com desproteção de acetato de galactosamina concomitante) proporcionou um conjugado de GalNAc-oligonucleotídeo **43**.

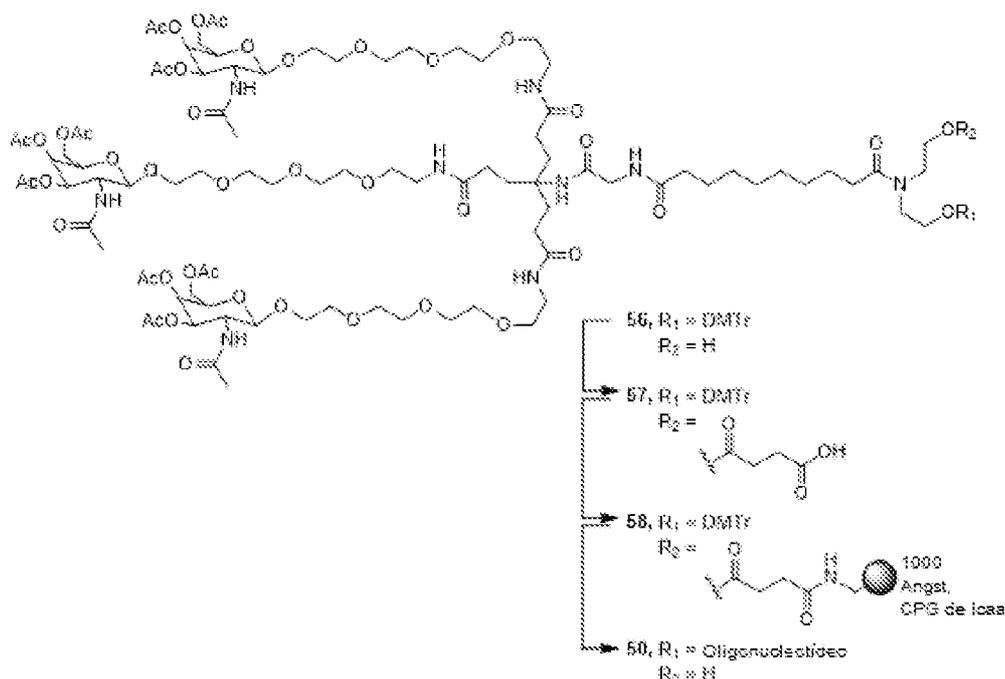
### EXEMPLO 6. SÍNTESE DE CONJUGADO 50

#### ESQUEMA 13.

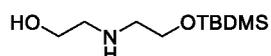


#### ESQUEMA 14.



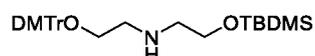


### ETAPA 1. PREPARAÇÃO DE 2-((2-((TERC-BUTILDIMETILSILIL)OXI)ETIL)AMINO)ETAN-1-OL **51**



[0605] Uma solução de etanolamina (77 ml, 1,25 mol) e (2-bromoetoxi)-*tert*-butil dimetilsilano (15 g, 62,7 mmol) em acetonitrila anidra (200 ml) foi submetida ao refluxo por 3 horas. Mediante completção, a reação foi resfriada até a temperatura ambiente, diluída com água (400 ml) e extraída com acetato de etila (3 x 150 ml). Os extratos de acetato de etila combinados foram secos em sulfato de magnésio, filtrados e concentrados à vácuo até a secura. O resíduo foi purificado por filtração através de um coxim de sílica primeiro com 50% de acetato de etila/hexanos, então, 50% de MeOH/EtOAc para proporcionar **51** como um óleo amarelo pálido (14 g, 100%).

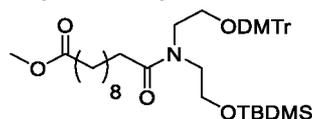
### ETAPA 2. PREPARAÇÃO DE 2-(BIS(4-METOXIFENIL)(FENIL)METOXI)-N-(2-((TERC-BUTILDIMETILSILIL)OXI)ETIL)ETAN-1-AMINA **52**



[0606] A uma solução de 2-((2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)etil)amino)etan-1-ol **51** (14 g, 64 mmol) e trietilamina (17,5 ml,

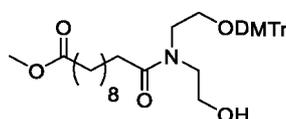
128 mmol) em diclorometano anidro (250 ml) foi adicionado cloreto de 4,4'-dimetoxitritila (24 g, 70 mmol). A solução foi agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente, então, concentrada em vácuo até a secura. O resíduo foi dissolvido em acetato de etila (300 ml) e lavado com água (250 ml) e salmoura (250 ml). O acetato de etila foi seco em sulfato de magnésio, filtrado e concentrado em vácuo até a secura. A purificação por cromatografia de coluna em gel de sílica 60 (1% a 5% de MeOH em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) proporcionou **52** como um óleo viscoso amarelo pálido (13 g, 39%).

**ETAPA 3. PREPARAÇÃO DE 10-((2-(BIS(4-METOXIFENIL)(FENIL)METOXI)ETIL)(2-((TERC-BUTILDIMETILSILIL)OXI)ETIL)AMINO)-10-OXODECANOATO DE METILA 53**



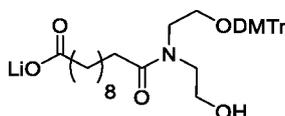
[0607] Uma solução de 2-(bis(4-metoxifenil)(fenil)metoxi)-N-(2-((terc-butildimetilsilil)oxi)etil)etan-1-amina **52** (5,4 g, 10,3 mmol), sebacato de monometila (2,2 g, 10,3 g), HBTU (4,9 g, 12,9 mmol), DIPEA (5,3 ml, 30,9 mmol) em *N,N*-dimetilformamida (100 ml) foi agitada por 3 horas à temperatura ambiente. Mediante completação, a solução foi vertida em água (400 ml) e extraída com acetato de etila (1 x 500 ml). O extrato de acetato de etila foi lavado com salmoura (2 x 250 ml), secado em sulfato de magnésio, filtrado e concentrado em vácuo até a secura. A purificação por cromatografia de coluna em gel de sílica 60 (10% a 25% de acetato de etila em hexanos) proporcionou **53** como um óleo amarelo viscoso (6,5 g, 87%).

**ETAPA 4. PREPARAÇÃO DE 10-((2-(BIS(4-METOXIFENIL)(FENIL)METOXI)ETIL)(2-HIDROXIETIL)AMINO)-10-OXODECANOATO DE METILA 54**



[0608] A uma solução de 10-((2-(bis(4-metoxifenil)(fenil)metoxi)etil)(2-((terc-butildimetilsilil)oxi)etil)amino)-10-oxodecanoato de metila **53** (2,0 g, 2,8 mmol) e trietilamina (1 ml) em tetra-hidrofurano anidro (20 ml) foi adicionado TBAF (1 M em THF, 3,4 ml, 3,3 mmol). A solução foi agitada por 6 h, mas apenas conversão parcial foi observada por TLC (5% de MeOH em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). Mais 1,7 ml de TBAF foi adicionado e a solução foi agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente. Mediante completção, a solução foi concentrada em vácuo e purificada por cromatografia de coluna em gel de sílica 60 (10% a 50% de EtOAc em hexanos, então, 100% de EtOAc) para proporcionar **54** como um óleo incolor viscoso (0,5 g, 29%).

**ETAPA 5. PREPARAÇÃO DE 10-((2-(BIS(4-METOXIFENIL)(FENIL)METOXI)ETIL)(2-HIDROXIETIL)AMINO)-10-OXODECANOATO DE LÍTIO **55****



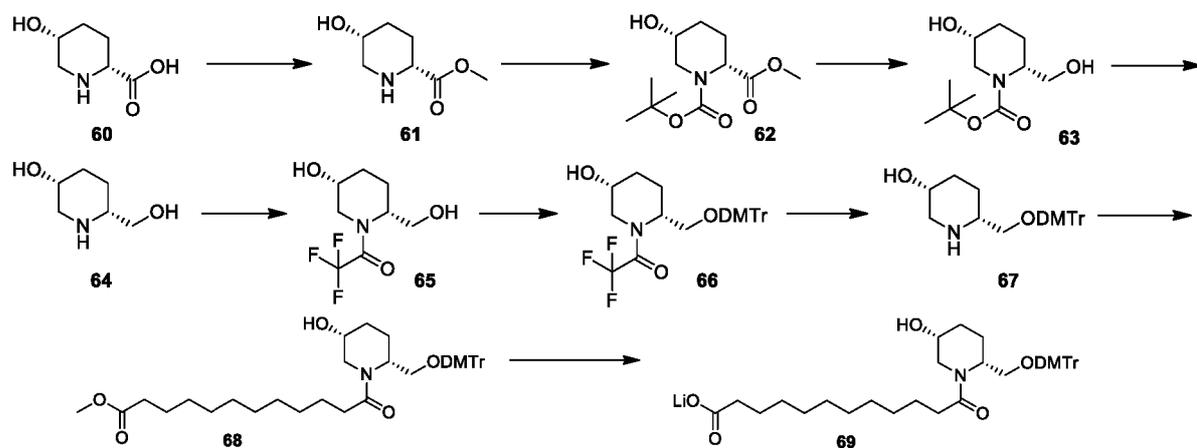
[0609] A uma solução de 10-((2-(bis(4-metoxifenil)(fenil)metoxi)etil)(2-hidroxi)etil)amino)-10-oxodecanoato de metila **54** (0,5 g, 0,83 mmol) em THF (40 ml) foram adicionados água (10 ml) e hidróxido de lítio (24 mg, 1,0 mmol). A solução foi agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente, então, concentrada em vácuo para remover o THF. A solução aquosa restante foi escoada congelada em nitrogênio líquido e liofilizada para proporcionar **55** como um sólido incolor (485 mg, 95%).

**ETAPA 6. PREPARAÇÃO DE COMPOSTOS **56**, **57**, **58** E **50****

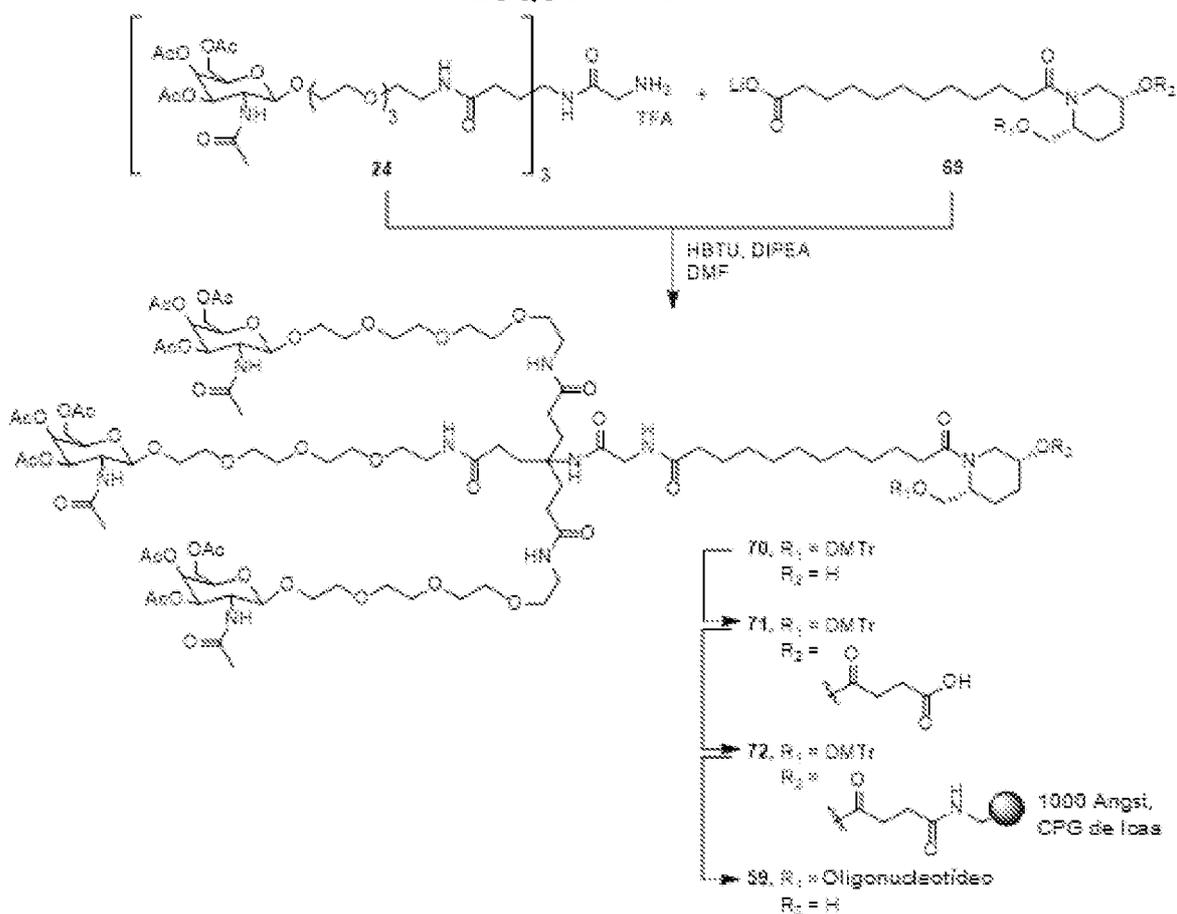
[0610] Os compostos **56**, **57**, **58** e **50** foram preparados com o uso dos procedimentos idênticos àqueles usados para sintetizar os compostos **47**, **48**, **49** e **43** respectivamente.

**EXEMPLO 7. SÍNTESE DE CONJUGADO **59****

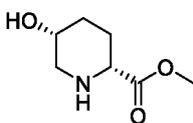
**ESQUEMA 15.**



ESQUEMA 16.



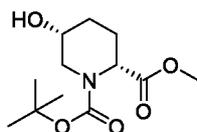
**ETAPA 1. PREPARAÇÃO DE (2R,5R)-5-HIDROXIPIPERIDINA-2-CARBOXILATO DE METILA 61**



[0611] Ácido (2R,5R)-5-hidropiperidina-2-carboxílico **60** (3,5 g,

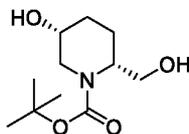
24,1 mmol) foi agitada em MeOH (50 ml). HCl (g) foi borbulhado através da solução por 2 min e a reação agitada em refluxo por 1,5 h. A reação foi concentrada em vácuo para gerar (2R,5R)-5-hidroxipiperidina-2-carboxilato de metila **61** em rendimento quantitativo que foi usado sem purificação adicional.

**ETAPA 2. PREPARAÇÃO DE 1-(TERC-BUTIL) 2-METIL (2R,5R)-5-HIDROXIPIPERIDINA-1,2-DICARBOXILATO **62****



[0612] (2R,5R)-5-hidroxipiperidina-2-carboxilato de metila **61** (24,1 mmol) e TEA (7,2 ml, 53,02 mmol) foram agitados em DCM (100 ml) à RT. Di-*tert*-butil-di-carbonato (5,7 g, 26,5 mmol) foi adicionado em porções e a reação foi agitada por 2 h. A reação foi diluída com DCM (100 ml) e lavada sequencialmente com HCl 1 M (2 x 75 ml), NaHCO<sub>3</sub> saturado (2 x 75 ml), H<sub>2</sub>O (2 x 75 ml) e solução de NaCl saturada (2 x 75 ml). Os orgânicos foram separados, secados (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) e concentrados a vácuo para gerar 1-(*tert*-butil) 2-metil (2R,5R)-5-hidroxipiperidina-1,2-dicarboxilato **62** (5,53 g, 88%) que foi usado sem purificação adicional.

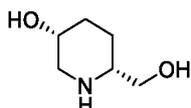
**ETAPA 3. PREPARAÇÃO DE (2R,5R)-5-HIDROXI-2-(HIDROXIMETIL)PIPERIDINA-1-CARBOXILATO DE TERC-BUTILA **63****



[0613] Ácido (2R,5R)-1-(*tert*-Butoxicarbonil)-5-hidroxipiperidina-2-carboxílico **62** (5,53 g, 21,4 mmol) foi agitada em THF a 0°C. LiBH<sub>4</sub> (3,0 M solução em THF)(8,9 ml, 27,7 mmol) foi adicionado por gotejamento por 1 h. A reação foi deixada para aquecer à RT e a agitação continuou por 16 h. A reação foi arrefecida bruscamente com NaOH 1 M, o THF removido em vácuo e a água exaustivamente extraída com EtOAc (10 x 100 ml). Os produtos orgânicos

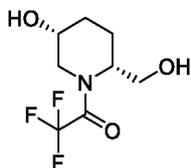
combinados foram lavados com H<sub>2</sub>O (50 ml), solução de NaCl saturada (2 x 50 ml), secados (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) e concentrados em vácuo para gerar (2R,5R)-5-hidroxi-2-(hidroximetil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butila **63** (2,4 g, 49,0 %) que foi usado sem purificação adicional.

#### ETAPA 4. PREPARAÇÃO DE (3R,6R)-6-(HIDROXIMETIL)PIPERIDIN-3-OL **64**



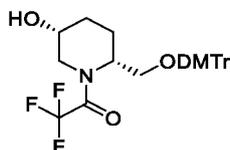
[0614] (2R,5R)-5-hidroxi-2-(hidroximetil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butila **63** (2,4 g, 10,4 mmol) foi agitada em Et<sub>2</sub>O a RT. HCl (g) foi borbulhado por 45 s e a reação agitada à RT por 45 min. A reação foi concentrada a vácuo e secada sob alto vácuo para proporcionar (3R,6R)-6-(hidroximetil)piperidin-3-ol **64**. O produto foi usado sem purificação adicional.

#### ETAPA 5. PREPARAÇÃO DE 2,2,2-TRIFLUORO-1-((2R,5R)-5-HIDROXI-2-(HIDROXIMETIL)PIPERIDIN-1-IL)ETAN-1-ONA **65**



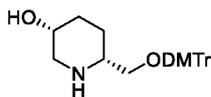
[0615] (3R,6R)-6-(hidroximetil)piperidin-3-ol bruto **64** da reação anterior foi agitado em MeCN (50 ml) com TEA (3,5 ml, 25,2 mmol) à RT. Trifluoroacetato de etila (3 ml, 25,2 mmol) foi adicionada e a reação agitada à RT por 16 h, então, concentrada em vácuo para gerar 2,2,2-trifluoro-1-((2R,5R)-5-hidroxi-2-(hidroximetil)piperidin-1-il)etan-1-ona **65**. O produto foi usado sem purificação adicional.

#### ETAPA 6. PREPARAÇÃO DE 1-((2R,5R)-2-((BIS(4-METOXIFENIL)(FENIL)METOXI)METIL)-5-HIDROXIPIPERIDIN-1-IL)-2,2,2-TRIFLUOROETAN-1-ONA **66**



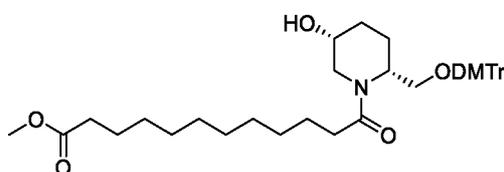
[0616] 2,2,2-trifluoro-1-((2R,5R)-5-hidroxi-2-(hidroximetil)piperidin-1-il)etan-1-ona bruta **65** da reação anterior foi agitada em DCM com TEA (50 ml) à RT. Cloreto de 4,4'-dimetoxitritila (DMTrCl) (3,87 g, 11,44 mmol) foi adicionado numa porção e a reação agitada à RT por 3 horas. A reação foi diluída com DCM (50 ml) e lavada sequencialmente com NaHCO<sub>3</sub> saturado (2 x 75 ml), H<sub>2</sub>O (2 x 75 ml) e solução de NaCl saturada (2 x 75 ml). Os produtos orgânicos foram separados, secados (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), concentrados em vácuo e purificados por cromatografia de coluna (100% de hexanos – 60% de EtOAc/Hexanos) (0,1 % de TEA) para gerar 1-((2R,5R)-2-((bis(4-metoxifenil)(fenil)metoxi)metil)-5-hidroxipiperidin-1-il)-2,2,2-trifluoroetan-1-ona **66** (3,14 g, 57%)

**ETAPA 7. PREPARAÇÃO DE (3R,6R)-6-((BIS(4-METOXIFENIL)(FENIL)METOXI)METIL)- PIPERIDIN-3-OL 67**



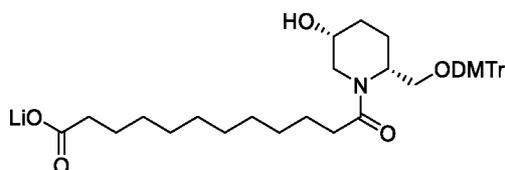
[0617] 1-((2R,5R)-2-((bis(4-metoxifenil)(fenil)metoxi)metil)-5-hidroxipiperidin-1-il)-2,2,2-trifluoroetan-1-ona **66** (3,14 g, 6,0 mmol) foi agitada em MeOH (50 ml) à RT. KOH (672 mg, 12 mmol) foi adicionada e a reação agitada à RT por 16 horas. KOH adicional (300 mg, 6 mmol) foi adicionado e a agitação continuou por mais 24 h. A reação foi concentrada em vácuo, tomada em DCM (150 ml), lavada com H<sub>2</sub>O (4 x 50 ml), secada (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) e concentrada em vácuo para gerar (3R,6R)-6-((bis(4-metoxifenil)(fenil)metoxi)metil)piperidin-3-ol **67** (2,34 g, 90%) que foi usado sem purificação adicional.

**ETAPA 8. PREPARAÇÃO DE 12-((2R,5R)-2-((BIS(4-METOXIFENIL)(FENIL)-METOXI)METIL)-5-HIDROXIPIPERIDIN-1-IL)-12-OXODODECANOATO DE METILA 68**



[0618] (3R,6R)-6-((bis(4-metoxifenil)(fenil)metoxi)metil)piperidin-3-ol **67** (2,34 g, 5,34 mmol) foi agitada em DCM (75 ml) à RT. Trietilamina (2,2 ml, 16,2 mmol), HATU (3,5 g, 9,2 mmol) e ácido 12-metoxi-12-oxododecanoico (1,32 g, 5,4 mmol) foram adicionados e a reação agitada à RT por 3 h. O precipitado de sólido resultante foi removido por filtração, o filtrado concentrado em vácuo e o resíduo purificado por cromatografia de coluna (2,5% de MeOH/DCM, 0,1% de TEA) para gerar 12-((2R,5R)-2-((bis(4-metoxifenil)(fenil)metoxi)metil)-5-hidroxipiperidin-1-il)-12-oxododecanoato de metila **68** em rendimento quantitativo.

**ETAPA 9. PREPARAÇÃO DE 12-((2R,5R)-2-((BIS(4-METOXIFENIL)(FENIL)METOXI)-METIL)-5-HIDROXIPIPERIDIN-1-IL)-12-OXODODECANOATO DE LÍTIO **69****



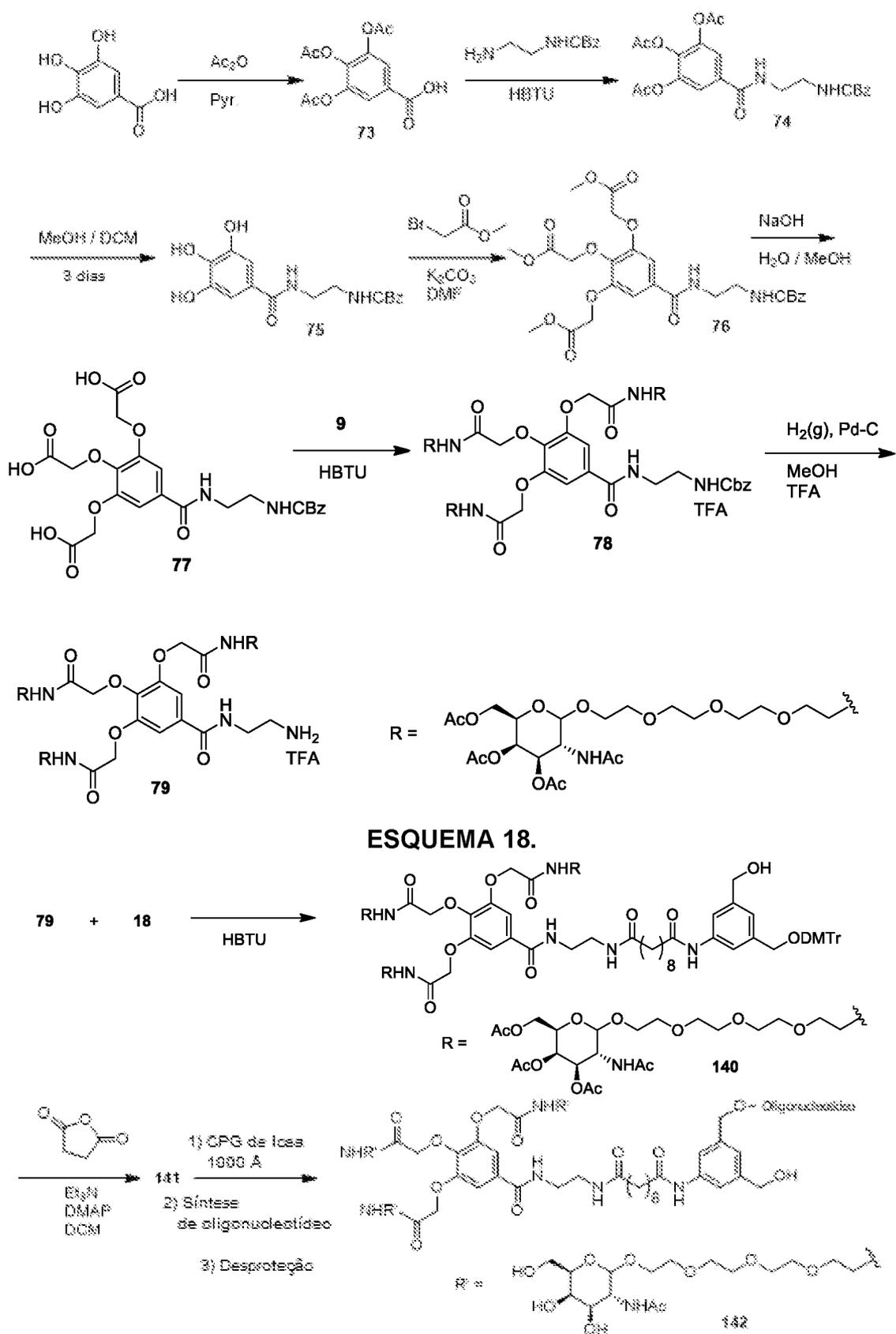
[0619] 12-((2R,5R)-2-((bis(4-metoxifenil)(fenil)metoxi)metil)-5-hidroxipiperidin-1-il)-12-oxododecanoato de metila **68** (5,4 mmol) e LiOH (140 mg, 5,94 mmol) foram agitados em THF:H<sub>2</sub>O (1:1, 100 ml) à RT por 48 h. O THF foi removido em vácuo, o aquoso congelado e liofilizado para gerar 12-((2R,5R)-2-((bis(4-metoxifenil)(fenil)metoxi)metil)-5-hidroxipiperidin-1-il)-12-oxododecanoato de lítio **69** (3,2 g, 91 %). O que foi usado nas reações subsequentes sem purificação adicional.

**ETAPA 10. PREPARAÇÃO DE COMPOSTOS **70**, **71**, **72**, E **59****

[0620] Os compostos **70**, **71**, **72** e **59** foram preparados com o uso dos procedimentos idênticos àqueles usados para sintetizar os compostos **47**, **48**, **49** e **43** respectivamente.

**EXEMPLO 8. SÍNTESE DE CONJUGADO **142****

**ESQUEMA 17.**



### ETAPA 1. PREPARAÇÃO DE ÁCIDO 3,4,5-TRIACTOXIBENZOICO 73

[0621] A uma solução de ácido gálico (20 g) em piridina (50 ml) e anidrido acético (50 ml). A solução foi agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente, então, vertida em água gelada (1 l). A solução foi tornada ácida com ácido clorídrico concentrado em que um sólido incolor é precipitado. O sólido foi coletado por meio de filtração e lavado com água (5 x 100 ml). O sólido úmido foi congelado em nitrogênio líquido e secado por congelamento para proporcionar ácido 3,4,5-triacetoxibenzoico (26 g, 75%).

**ETAPA 2. PREPARAÇÃO DE TRIACETATO DE 5-((2-((2-OXO-2-FENIL-1 $\Lambda$ 2-ETIL)AMINO)ETIL)CARBAMOIL)BENZENO-1,2,3-TRI-ILA 74**

[0622] A uma solução de ácido 3,4,5-triacetoxibenzoico (10 g, 33,8 mmol), cloridrato de N-carbobenzoxi-1,2-diaminoetano (5,3 g, 33,8 mmol) e HBTU (13,5 g, 35,5 mmol) em DMF (200 ml) foi adicionado DIPEA (17,5 ml, 101 mmol). A solução foi agitada por 16 horas, então, diluída com acetato de etila (250 ml), lavada com salmoura (3 x 200 ml), secada em sulfato de magnésio, filtrada e concentrada à vácuo até a secura. O produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna em gel de sílica (Gradiente 1% a 5% de MeOH em DCM) para proporcionar triacetato de 5-((2-((2-oxo-2-fenil-1 $\Lambda$ 2-etil)amino)etil)carbamoil)benzeno-1,2,3-tri-ila como um sólido esbranquiçado (5,5 g).

**ETAPA 3. PREPARAÇÃO DE 3,4,5-TRI-HIDROXI-N-(2-((2-OXO-2-FENIL-1 $\Lambda$ 2-ETIL)AMINO)ETIL)BENZAMIDA 75**

[0623] Uma solução de triacetato de 5-((2-((2-oxo-2-fenil-1 $\Lambda$ 2-etil)amino)etil)carbamoil)benzeno-1,2,3-tri-ila (5 g, 1,1 mmol) em 1:1 MeOH / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 ml) foi agitada por 3 dias à temperatura ambiente. Mediante completção, o solvente foi removido para proporcionar 3,4,5-tri-hidroxi-N-(2-((2-oxo-2-fenil-1 $\Lambda$ 2-etil)amino)etil)benzamida como um sólido incolor (4 g, quantitativo).

**ETAPA 4. PREPARAÇÃO DE 2,2',2''-((5-((2-((2-OXO-2-FENIL-1 $\Lambda$ 2-ETIL)AMINO)ETIL)CARBAMOIL)BENZENO-1,2,3-TRI-IL)TRIS(OXI))TRACETATO DE TRIMETILA 76**

[0624] Uma solução de 3,4,5-tri-hidroxi-N-(2-((2-oxo-2-fenil-1 $\lambda^2$ -etil)amino)etil)benzamida (4 g, 11,6 mmol), bromoacetato de metila (7,7 g, 46,4 mmol) e carbonato de potássio (9,6 g, 69,4 mmol) em DMF (100 ml) foi agitada de um dia para o outro a 60°C. Mediante completação, a solução foi resfriada à temperatura ambiente, diluída com acetato de etila (200 ml), lavado com água (200 ml), salmoura (3 x 100 ml), secado em sulfato de magnésio, filtrado e concentrado em vácuo até a secura. O produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna em gel de sílica (Gradiente de 2% a 10% de MeOH em DCM) para proporcionar 2,2',2''-((5-((2-((2-oxo-2-fenil-1 $\lambda^2$ -etil)amino)etil)carbamoil)benzeno-1,2,3-tri-il)tris(oxi))-triacetato de trimetila como um sólido bege (5 g, 79%)

**ETAPA 5. PREPARAÇÃO DE ÁCIDO 2,2',2''-((5-((2-((2-OXO-2-FENIL-1 $\lambda^2$ -ETIL)AMINO)ETIL)-CARBAMOIL)BENZENO-1,2,3-TRI-IL)TRIS(OXI))TRIACÉTICO 77**

[0625] Uma solução de 2,2',2''-((5-((2-((2-oxo-2-fenil-1 $\lambda^2$ -etil)amino)etil)-carbamoil)benzeno-1,2,3-tri-il)tris(oxi))triacetato de trimetila (5 g, 9,2 mmol) e NaOH 1 M (30 ml) em metanol (100 ml) foi agitada por 2 horas à temperatura ambiente. Mediante completação, a reação foi concentrada para remover o metanol e diluída com água (75 ml). A mistura foi resfriada a 0°C, acidificada com HCl 2 M e extraída com acetato de etila (5 x 150 ml). Os extratos de acetato de etila combinados foram secados em sulfato de magnésio, filtrados e concentrados em vácuo até a secura para proporcionar ácido 2,2',2''-((5-((2-((2-oxo-2-fenil-1 $\lambda^2$ -etil)amino)etil)carbamoil)benzeno-1,2,3-tri-il)tris(oxi))triacético como um sólido incolor (2,3 g, 50%).

**ETAPA 6. PREPARAÇÃO DE COMPOSTO 78**

[0626] O Composto **78** foi preparado dos compostos **9** (2,75 g, 4,3 mmol) e **77** (0,5 g, 0,96 mmol) com o uso de um procedimento idêntico àquele usado para o composto **13**. Rendimento: 600 mg.

**ETAPA 7. PREPARAÇÃO DE COMPOSTO 79**

[0627] O Composto **79** foi preparado dos compostos **78** (0,6 g) com o uso de um procedimento idêntico àquele usado para o composto **14**. Rendimento: 500 mg.

### ETAPA 8. PREPARAÇÃO DE COMPOSTO 140

[0628] O Composto **140** foi preparado do **79** (500 mg, 0,25 mmol) e do composto **18** (175 mg, 0,25 mmol) com o uso de um procedimento idêntico àquele usado para o composto **19**. Rendimento: 250 mg, 44%.

### ETAPA 9. PREPARAÇÃO DE COMPOSTO 141

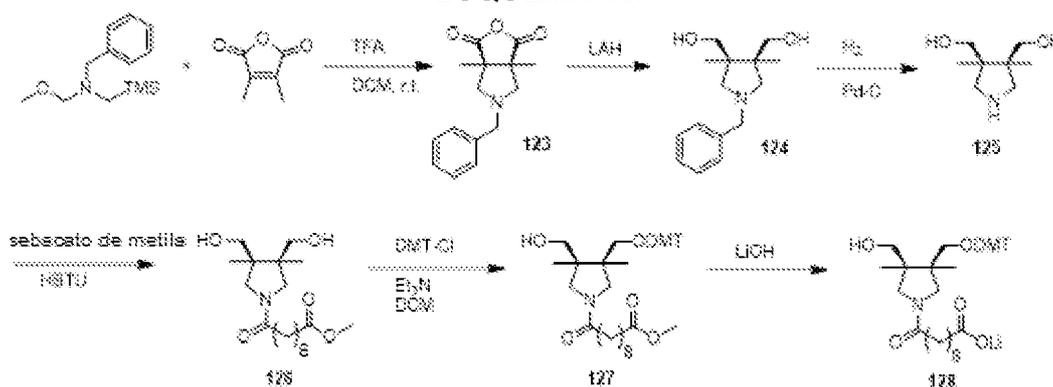
[0629] O Composto **141** foi preparado do composto **140** (250 mg, 0,11 mmol) com o uso de um procedimento idêntico àquele usado para o composto **20**. Rendimento: 200 mg.

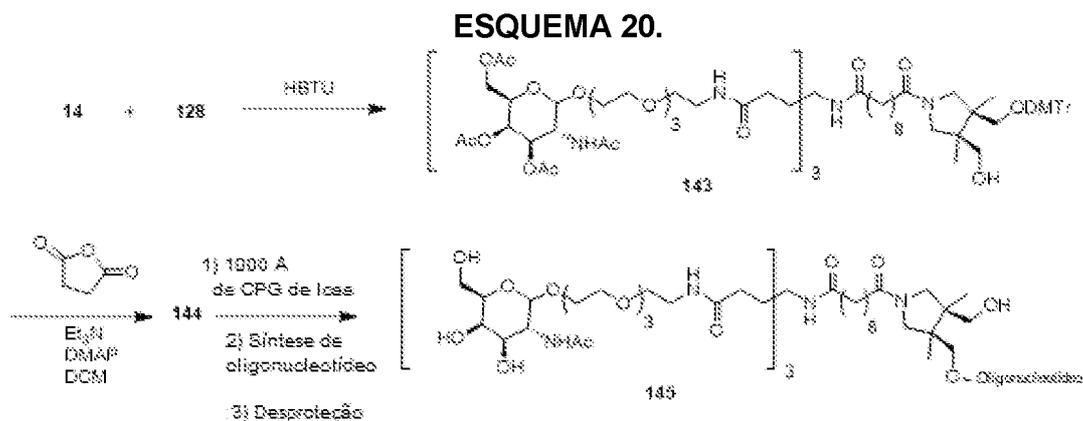
### ETAPA 10. PREPARAÇÃO DE CONJUGADO 142

[0630] O Conjugado **142** foi preparado do composto **141** (200 mg) e 1000A CPG de Icaa (1,8 g) com o uso de um procedimento idêntico àquele usado para o composto **1**. Rendimento: 1,9 g, 22  $\mu$ mol/g de carregamento de CPG. O suporte sólido carregado por GalNAc resultante foi empregado em síntese de oligonucleotídeo automatizada com o uso de procedimentos padrão. A desproteção de nucleotídeo seguida por remoção do suporte sólido (com desproteção de acetato de galactosamina concomitante) proporcionou o conjugado de GalNAc-oligonucleotídeo **142**.

### EXEMPLO 9. SÍNTESE DE CONJUGADO 145

#### ESQUEMA 19.





### ETAPA 1. PREPARAÇÃO DE 5-BENZIL-3A,6A-DIMETILTETRA-HIDRO-1H-FURO[3,4-C]PIRROL-1,3(3AH)-DIONA RACÊMICA (CIS) 123

[0631] A uma solução resfriada (0°C) de 3,4-dimetilfuran-2,5-diona (3 g, 24 mmol) e N-benzil-1-metoxi-N-((trimetilsilil)metil)metanamina (7 g, 29,8 mmol) em diclorometano (75 ml) foi lentamente adicionado ácido trifluoroacético (75 µl). A agitação de um dia para o outro permitiu que a solução se aquecesse lentamente até temperatura ambiente como o banho de gelo derretido. A mistura de reação foi concentrada até a secura, dissolvida em acetato de etila (100 ml), lavada com bicarbonato de sódio saturado (2 x 100 ml), secada em sulfato de magnésio, filtrada e concentrada até a secura. A purificação por cromatografia de coluna em gel de sílica (gradiente: 20% de acetato de etila em hexanos a 100% de acetato de etila) proporcionou 5-benzil-3a,6a-dimetiltetra-hidro-1H-furo[3,4-c]pirrol-1,3(3aH)-diona racêmica (cis) como um óleo amarelo (3,5 g, 56%).

### ETAPA 2. PREPARAÇÃO DE 1-BENZIL-3,4-DIMETILPIRROLIDINA-3,4-DI-IL)DIMETANOL RACÊMICO (CIS) 124

[0632] A uma solução resfriada (0°C) de (3aR,6aS)-5-benzil-3a,6a-dimetiltetra-hidro-1H-furo[3,4-c]pirrol-1,3(3aH)-diona (3,5 g, 13,4 mmol) em éter dietílico anidro (50 ml) foi adicionado lentamente hidreto de lítio e péletes de alumínio (1,5 g, 40 mmol) por três porções. A solução foi agitada de um dia para o outro aquecendo até temperatura ambiente como o banho de água com gelo

derretido. Mediante completação, a reação foi resfriada a 0°C e arrefecida muito lentamente com 1,5 ml de NaOH 5 M seguido por 1,5 ml de água. Agitou-se por 30 minutos, então, adicionou-se sulfato de magnésio e filtro. O filtrado foi concentrado para proporcionar 1-benzil-3,4-dimetilpirrolidina-3,4-di-il)dimetanol racêmico (cis) como um óleo incolor (2,7 g).

**ETAPA 3. PREPARAÇÃO DE 3,4-DIMETILPIRROLIDINA-3,4-DI-IL)DIMETANOL RACÊMICO (CIS) 125**

[0633] A uma solução de ((3R,4S)-1-benzil-3,4-dimetilpirrolidina-3,4-di-il)dimetanol (10 g, 40 mmol) em metanol (10 ml) foi adicionado 10% de paládio em carvão ativado úmido (1 g). A solução foi agitada vigorosamente sob uma atmosfera de hidrogênio por 16 horas. Mediante completação, a solução foi filtrada através de Celite, e concentrada até a secura para proporcionar 3,4-dimetilpirrolidina-3,4-di-il)dimetanol racêmico (cis) como um sólido incolor (5,5 g, 86%).

**ETAPA 4. PREPARAÇÃO DE 10-(3,4-BIS(HIDROXIMETIL)-3,4-DIMETILPIRROLIDIN-1-IL)-10-OXODECANOATO DE METILA (RACÊMICO)**

**126**

[0634] O Composto **126** foi preparado do composto **125** (1,3 g, 8,2 mmol) e sebacato de monometila (1,8 g, 8,2 mmol) com o uso de um procedimento idêntico àquele usado para o composto **17**. Rendimento: 1,8 g, 61%.

**ETAPA 5. PREPARAÇÃO DE 10-(3-((BIS(4-METOXIFENIL)-(FENIL)METOXI)-METIL)-4-(HIDROXIMETIL)-3,4-DIMETILPIRROLIDIN-1-IL)-10-**

**OXODECANOATO DE METILA (RACÊMICO) 127**

[0635] O Composto **127** foi preparado do composto **126** (1,8 g, 5,0 mmol) e cloreto de 4,4'-dimetoxitritila (1,7 g, 5,0 mmol) com o uso de um procedimento idêntico àquele usado para o composto **18**. Rendimento: 1,4 g, 42%.

**ETAPA 6. PREPARAÇÃO DE 10-(3-((BIS(4-METOXIFENIL)-(FENIL)METOXI)-METIL)-4-(HIDROXIMETIL)-3,4-DIMETILPIRROLIDIN-1-IL)-10-OXODECANOATO DE LÍTIO (RACÊMICO) 128**

[0636] A uma solução de composto **127** (3,0 g, 4,6 mmol) em THF (50 ml) e água (50 ml) foi adicionado hidróxido de lítio (121 mg, 5,0 mmol). A solução foi agitada por 4 horas à temperatura ambiente, então, concentrada para remover o THF. A solução aquosa restante foi secada por congelamento de um dia para o outro para produzir um sólido rosa pálido (2,9 g, quantitativo).

**ETAPA 7. PREPARAÇÃO DE COMPOSTO 143**

[0637] O Composto **143** foi preparado do **128** (270 mg, 0,42 mmol) e do composto **14** (800 mg, 0,42 mmol) com o uso de um procedimento idêntico àquele usado para o composto **19**. Rendimento: 900 mg, 87%.

**ETAPA 8. PREPARAÇÃO DE COMPOSTO 144**

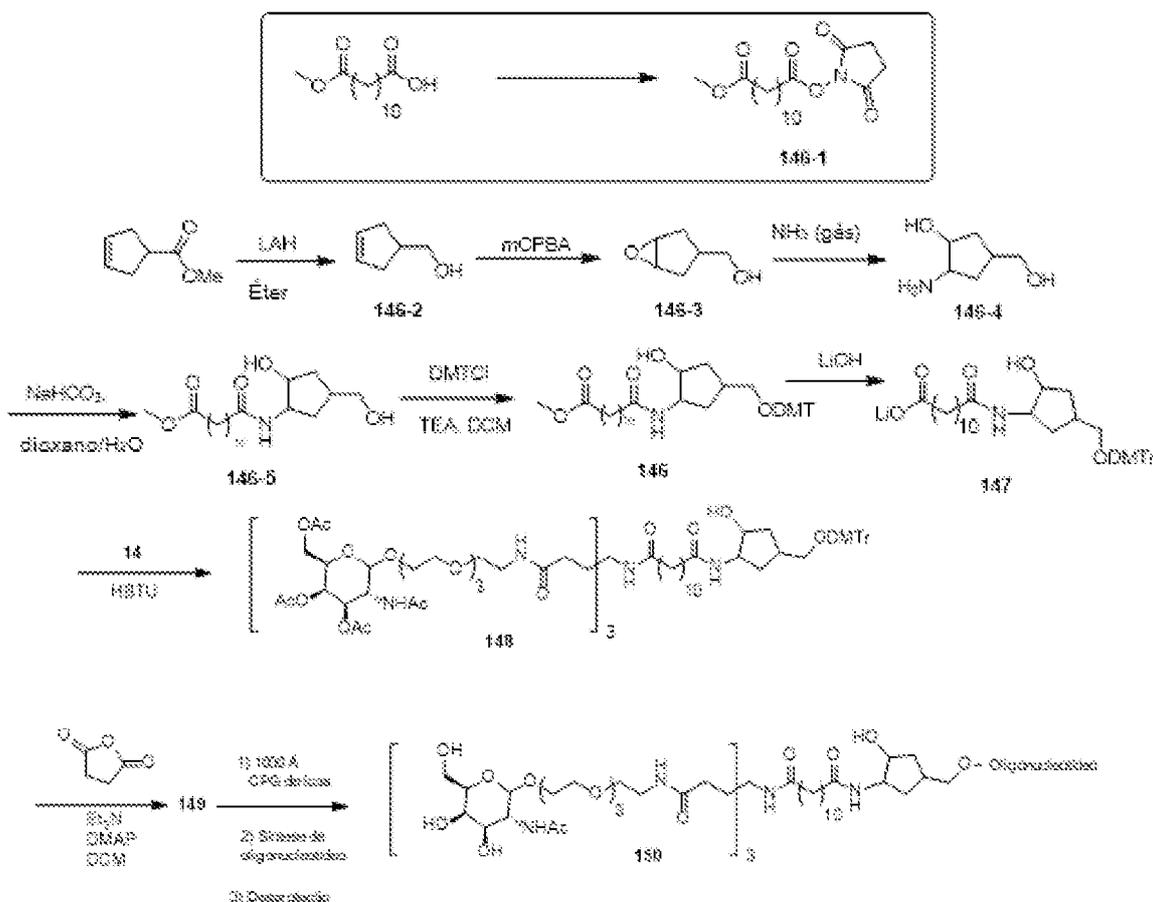
[0638] O Composto **144** foi preparado do composto **143** (500 mg, 0,2 mmol) com o uso de um procedimento idêntico àquele usado para o composto **20**. Rendimento: 200 mg.

**ETAPA 9. PREPARAÇÃO DE CONJUGADO 145**

[0639] O Conjugado **145** foi preparado do composto **144** (200 mg) e 1000A de CPG de Icaa (1,8 g) com o uso de um procedimento idêntico àquele usado para o composto **1**. Rendimento: 1,9 g, 20  $\mu\text{mol/g}$  de carregamento de CPG. O suporte sólido de CPG carregado por GalNAc resultante foi empregado em síntese de oligonucleotídeo automatizada com o uso de procedimentos padrão. A desproteção de nucleotídeo seguida por remoção do suporte sólido (com desproteção de acetato de galactosamina concomitante) proporcionou o conjugado de GalNAc-oligonucleotídeo **145**.

**EXEMPLO 10. SÍNTESE DE CONJUGADO 150**

**ESQUEMA 21.**



### ETAPA 1. PREPARAÇÃO DE 146-1

[0640] A uma solução de éster monometílico de ácido dodecanodioico (12,2 g, 50,0 mmol) em diclorometano (300 ml) foi adicionado N-hidroxissuccinimida (6,10 g, 53,0 mmol) e cloridrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodi-imida (EDC) (10,52 g, 55,0 mmol). A mistura enevoadada foi agitada de um dia para o outro em temperatura ambiente e a reação se tornou uma solução clara. TLC indicou que a reação foi completada. Os orgânicos foram lavados com NH<sub>4</sub>Cl saturado (300 ml) e salmoura (100 ml). A camada orgânica foi separada, secada com MgSO<sub>4</sub> e concentrada até a secura para dodecanodioato de 1-(2,5-dioxopirrolidin-1-il) 12-metila puro **146-1** como um sólido branco (16,7 g, 97,8%).

### ETAPA 2. PREPARAÇÃO DE CICLOPENT-3-EN-1-ILMETANOL 146-2

[0641] A uma suspensão de hidreto de lítio e alumínio (15,2 g, 0,40

mol) em éter anidro (1 l) a 0°C sob nitrogênio, foi adicionada a solução de ciclopent-3-enecarboxilato de metila (50 g, 0,40 mol) em éter (300 ml) por gotejamento por 5 h. A suspensão foi agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro. TLC indicou a completação da reação. A reação foi resfriada novamente a 0°C. A solução saturada de Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (32 ml) foi adicionada por gotejamento para arrefecer bruscamente a reação. Após a adição ser completada, a mistura foi agitada por mais 3 h e foi filtrada através de um coxim de Celite. A evaporação de solvente proporcionou ciclopent-3-enilmetanol **146-2** (37,3 g, 95 %) como um líquido incolor.

### ETAPA 3. PREPARAÇÃO DE (6-OXABICICLO[3,1,0]HEXAN-3-IL)METANOL

#### 146-3

[0642] A uma solução de ciclopent-3-enilmetanol **146-2** (4,0 g, 41 mmol) em diclorometano (150 ml) a 0°C foi adicionado ácido 3-cloroperbenzoico (10 g, 45 mmol, 77% de pureza) por porção. A reação foi agitada de um dia para o outro. Diclorometano (150 ml) foi adicionado. Os produtos orgânicos foram lavados com tiosulfato de sódio (12 g em 10 ml de água), após NaHCO<sub>3</sub> saturado (40 ml). Isto foi repetido até que todo o ácido 3-cloroperbenzoico restante fosse lavado. O produto orgânico foi secado com MgSO<sub>4</sub>. A evaporação de solvente gerou uma mistura de *cis*- e *trans*- 6-oxabicyclo[3,1,0]hexan-3-ilmetanol **146-3** (2,6 g, 57 %) como um óleo amarelo. GC-MS: *m/z* 114 (5) (M<sup>+</sup>), 95 (15), 88 (100), 81 (15).

### ETAPA 4. PREPARAÇÃO DE 2-AMINO-4-(HIDROXIMETIL)CICLOPENTAN-1-

#### OL 146-4

[0643] A uma solução de 6-oxabicyclo[3,1,0]hexan-3-ilmetanol **146-3** (2,0 g, 17,6 mmol) em metanol (20 ml) a 0°C foi purgado gás de amônia por 10 min. A reação foi agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro. TLC indicou a não completação da reação. Metanol foi removido e NH<sub>3</sub> · H<sub>2</sub>O (50 ml) foi adicionado e isto foi agitada à temperatura ambiente por uma semana. TLC

confirmou a completação da reação. A água foi removida de modo azeotrópico com etanol para proporcionar 2-amino-4-(hidroximetil)ciclopentanol **146-4** (2,1 g, 91%) como um óleo amarelo.

**ETAPA 5. PREPARAÇÃO DE 12-(2-HIDROXI-4-(HIDROXIMETIL)CICLOPENTILAMINO)-12-OXODODECANOATO DE METILA  
146-5**

[0644] O Composto **146-5** foi preparado de 2-amino-4-(hidroximetil)ciclopentanol **146-4** e dodecanodioato de 1-(2,5-dioxopirrolidin-1-il) 12-metila **146-1**, com o uso do mesmo procedimento conforme descrito na síntese de 12-(2-(*terc*-butoxicarbonilamino)etilamino)-12-oxododecanoato (3-2). 12-(2-hidroxi-4-(hidroximetil)ciclopentilamino)-12-oxododecanoato de metila **146-5** foi obtido em 87,4% de rendimento como um sólido esbranquiçado.

**ETAPA 6. PREPARAÇÃO DE COMPOSTO 147**

[0645] O Composto **147** foi preparado quantitativamente do composto **146** (1,4 g, 2,33 mmol) com o uso de um procedimento idêntico àquele usado para o composto **18**.

**ETAPA 7. PREPARAÇÃO DE COMPOSTO 148**

[0646] O Composto **148** foi preparado do **147** (150 mg, 0,23 mmol) e do composto **14** (431 mg, 0,23 mmol) com o uso de um procedimento idêntico àquele usado para o composto **19**. Rendimento: 460 mg, 84%.

**ETAPA 8. PREPARAÇÃO DE COMPOSTO 149**

[0647] O Composto **149** foi preparado do composto **148** (460 mg, 0,19 mmol) com o uso de um procedimento idêntico àquele usado para o composto **20**. Rendimento: 436 mg, 91%.

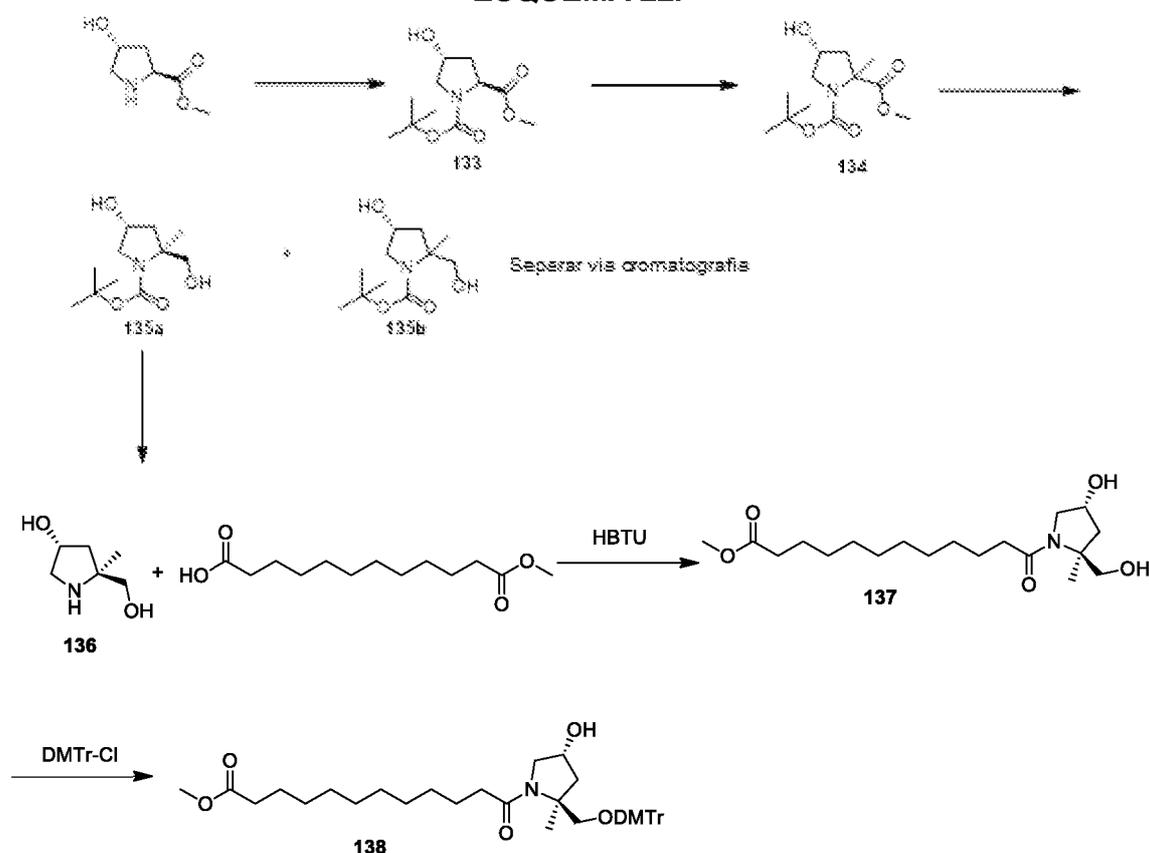
**ETAPA 9. PREPARAÇÃO DE CONJUGADO 150**

[0648] O Composto **150** foi preparado do composto **149** (436 mg) e 1000 A CPG de Icaa (2,62 g) com o uso de um procedimento idêntico àquele usado para o composto **1**. Rendimento: 2,7 g, 21,3  $\mu$ mol/g de carregamento de

CPG. O suporte sólido de CPG carregado por GalNAc resultante foi empregado em síntese de oligonucleotídeo automatizada com o uso de procedimentos padrão. A desproteção de nucleotídeo seguida por remoção do suporte sólido (com desproteção de acetato de galactosamina concomitante) proporcionou o conjugado de GalNAc-oligonucleotídeo **150**.

### EXEMPLO 11. SÍNTESE DE CONJUGADOS **153**, **158**, **163**, **168** E **173**

#### ESQUEMA 22.



#### ETAPA 1. PREPARAÇÃO DE (2S,4R)-4-HIDROXIPIRROLIDINA-1,2-DICARBOXILATO DE 1-(TERC-BUTIL) 2-METILA (**133**)

[0649] (2S,4R)-4-hidroxipirrolidina-2-carboxilato de metila (25,9 g, 46 mmol), anidrido de BOC (65,9 g, 302,5 mmol) e TEA (42 ml, 302,5 mmol) foram agitados em DCM à RT por 16 h. Os produtos orgânicos foram lavados sequencialmente com HCl 1 M (x2), NaHCO<sub>3</sub> saturado (x2), H<sub>2</sub>O e salmoura, secados e concentrados em vácuo para gerar (2S,4R)-4-hidroxipirrolidina-1,2-

dicarboxilato de 1-(terc-butil) 2-metila (**133**) (58,1 g, 85%).

**ETAPA 2. PREPARAÇÃO DE (4R)-4-HIDROXI-2-METILPIRROLIDINA-1,2-DICARBOXILATO DE 1-(TERC-BUTIL) 2-METILA (134)**

[0650] (2S,4R)-4-hidroxi-2-metilpirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-(terc-butil) 2-metila (**133**) (5 g, 20,4 mmol) e MeI (12 g, 84,5 mmol) foram agitados em THF anidro a -40°C. LDA (2,0 M solução em THF) (37,5 ml, 75 mmol) foi adicionado por gotejamento. A reação foi deixada para aquecer à RT e agitada por 4 h, então, bruscamente arrefecida com NH<sub>4</sub>Cl saturado. A reação foi extraída com EtOAc, lavada com H<sub>2</sub>O e salmoura, secada (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) e concentrada em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna 50:50 EtOAc/hexanos para gerar (4R)-4-hidroxi-2-metilpirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-(terc-butil) 2-metila (**134**) como uma mistura racêmica (3,6 g, 68%)

**ETAPA 3. PREPARAÇÃO DE (2S,4R)-4-HIDROXI-2-(HIDROXIMETIL)-2-METILPIRROLIDINA-1-CARBOXILATO DE TERC-BUTILA (135A)**

[0651] (4R)-4-hidroxi-2-metilpirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-(terc-butil) 2-metila (**134**) (19 g, 73,5 mmol) foi agitado em THF anidro sob N<sub>2</sub>. A solução de LiBH<sub>4</sub> (48 ml, 96 mmol) foi adicionada por gotejamento e a reação foi agitada à RT por 48 h. A reação foi bruscamente arrefecida com NaOH 1 M, o THF foi removido em vácuo e o residual extraído com EtOAc (4 x 100 ml). Os produtos orgânicos foram lavados com H<sub>2</sub>O e salmoura, secados (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) e concentrados em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna (5% de MeOH/DCM) para gerar (2S,4R)-4-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpirrolidina-1-carboxilato de terc-butila (**135a**) como o produto principal (8 g, 47%). A estrutura atribuída de acordo com referências de literatura.

**ETAPA 4. PREPARAÇÃO DE CLORIDRATO DE (3R,5S)-5-(HIDROXIMETIL)-5-METILPIRROLIDIN-3-OL (136)**

[0652] (2S,4R)-4-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpirrolidina-1-carboxilato de terc-butila (**135a**) (8 g, 34,6 mmol) foi agitada em EtOAc à RT e

HCl gasoso foi aplicado por aproximadamente dois minutos. A reação foi agitada por uma hora, então, concentrada em vácuo e secada sob alto vácuo para gerar cloridrato de (3R,5S)-5-(hidroximetil)-5-metilpirrolidin-3-ol (**136**) de maneira quantitativa.

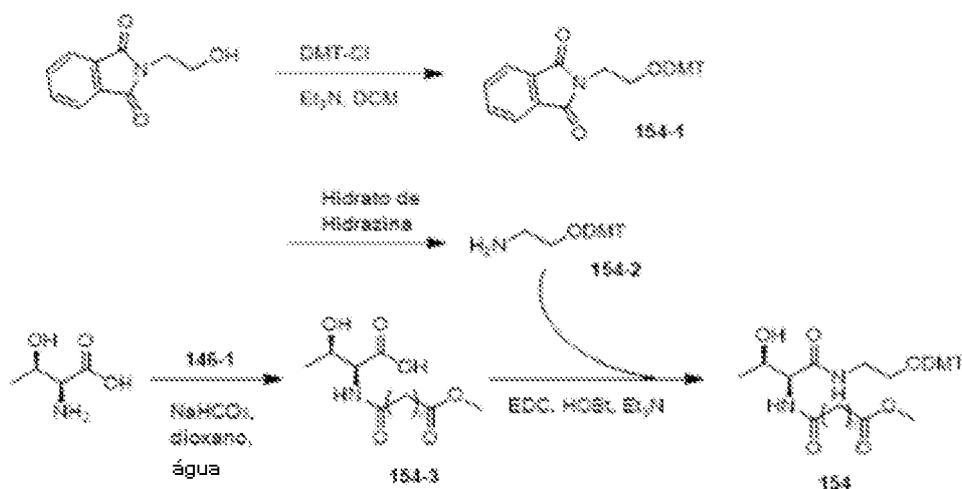
**ETAPA 5. PREPARAÇÃO DE 12-((2S,4R)-4-HIDROXI-2-(HIDROXIMETIL)-2-METILPIRROLIDIN-1-IL)-12-OXODODECANOATO DE METILA (137)**

[0653] Cloridrato de (3R,5S)-5-(hidroximetil)-5-metilpirrolidin-3-ol (**136**) (7,9 g, 47,4 mmol), ácido 12-metoxi-12-oxododecanoico (11,5 g, 47,4 mmol), HBTU (36 g, 76 mmol) e TEA 20 ml, 142,2 mmol) foram agitados em DCM à RT por 16 h. O precipitado foi removido por filtração e os produtos orgânicos lavados com HCl 1 M (x2), NaHCO<sub>3</sub> saturado (x2), H<sub>2</sub>O e salmoura. Após a secagem, os produtos orgânicos foram concentrados em vácuo e purificados por cromatografia de coluna (5% de MeOH/DCM) para gerar 12-((2S,4R)-4-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpirrolidin-1-il)-12-oxododecanoato de metila (**137**) (3,1 g, 18,3 %).

**ETAPA 6. PREPARAÇÃO DE 12-((2S,4R)-2-((BIS(4-METOXIFENIL)(FENIL)METOXI)-METIL)-4-HIDROXI-2-METILPIRROLIDIN-1-IL)-12-OXODODECANOATO DE METILA (138)**

[0654] 12-((2S,4R)-4-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpirrolidin-1-il)-12-oxododecanoato de metila (**137**) (3,1 g, 9,0 mmol), DMTr-Cl (2,8 g, 8,2 mmol) e TEA (1,1 ml, 8,2 mmol) foram agitadas em DC< à RT por 16 h. A reação foi concentrada em vácuo e o resíduo purificado por cromatografia de coluna (5% de MeOH/DCM, 0,1% de TEA) para gerar 12-((2S,4R)-2-((bis(4-metoxifenil)(fenil)metoxi)metil)-4-hidroxi-2-metilpirrolidin-1-il)-12-oxododecanoato de metila (**138**) (2,7 g, 45,5 mmol).

**ESQUEMA 23**



### ETAPA 7. PREPARAÇÃO DE COMPOSTO 154-1

[0655] A uma solução de *N*-(2-hidroxi)ftalimida (4,80 g, 25,0 mmol) e cloreto de 4,4'-dimetoxitritila (8,8 g, 26,0 mmol) em diclorometano (200 ml) a 0°C sob nitrogênio, foi adicionada trietilamina (10,4 ml, 74,6 mmol) por gotejamento. A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 3 h. TLC indicou a completção da reação. A camada orgânica foi lavada com salmoura (100 ml), secada com MgSO<sub>4</sub>, e concentrada até a secura. Isto foi usado diretamente para a próxima reação sem purificação.

### ETAPA 8. PREPARAÇÃO DE COMPOSTO 154-2

[0656] 2-(2-(bis(4-metoxifenil)(fenil)metoxi)etil)isoindolina-1,3-diona (**154-1**) obtida acima e mono-hidrato de hidrazina (3,6 ml, 74 mmol) em etanol (100 ml) foi agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente. TLC indicou a completção da reação. O precipitado foi removido por filtração. O filtrado foi evaporado. O resíduo foi absorvido por acetato de etila (100 ml). A solução orgânica foi lavada com 10% de NaOH, água e salmoura, e secada com MgSO<sub>4</sub>. A evaporação de solvente proporcionou 2-(bis(4-metoxifenil)(fenil)metoxi)etanamina (**154-2**) como um líquido amarelo (8,11 g, 89,3% de rendimento por duas etapas). Isto foi usado para a próxima reação sem purificação adicional.

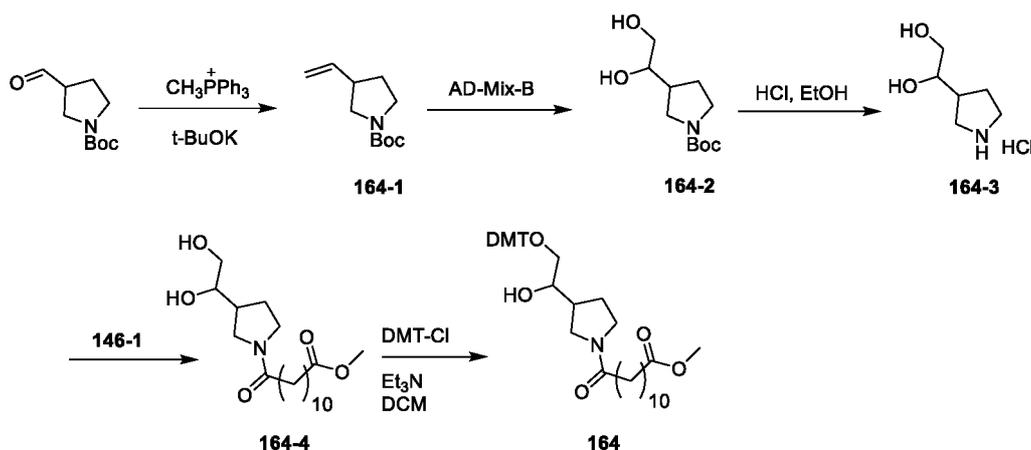
### ETAPA 9. PREPARAÇÃO DE COMPOSTO 154-3

[0657] A uma solução de L-treonina (1,19 g, 10,0 mmol) e NaHCO<sub>3</sub> (2,3 g, 27 mmol) em água (20 ml) e dioxano (10 ml), foi adicionado dodecanodioato de 1-(2,5-dioxopirrolidin-1-il) 12-metila **146-1** (3,1 g, 9,1 mmol) em dioxano (10 ml) por gotejamento. A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro. HCl 4 N (10 ml) foi adicionado. O precipitado foi coletado por filtração e lavado com água (3 x 10 ml). O sólido foi secado com P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> num dessecador para proporcionar ácido (2S,3R)-3-hidroxi-2-(12-metoxi-12-oxododecanamido)butanoico **154-3** como um sólido esbranquiçado (2,84 g, 82,2%). LC-MS (ESI): *m/z*: 346 (100), (M + H<sup>+</sup>).

### ETAPA 10. PREPARAÇÃO DE COMPOSTO 154

[0658] Ácido (2S,3R)-3-hidroxi-2-(12-metoxi-12-oxododecanamido)butanoico **154-3** (2,47 g, 7,15 mmol), 2-(bis(4-metoxifenil)(fenil)metoxi)etanamina **154-2** (2,60 g, 7,15 mmol), EDC (1,64 g, 8,58 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (HOBt) (1,16 g, 8,58 mmol) e TEA (2,4 ml, 17,2 mmol) foram agitados em diclorometano (72 ml) à temperatura ambiente por 2 h. Água (30 ml) foi adicionada. A camada orgânica foi separada e lavada com salmoura (2 x 30 ml). A evaporação de solvente seguida por cromatografia de coluna (30% de acetato de etila/hexanos -50% de acetato de etila/hexanos) proporcionou 12-((2S,3R)-1-(2-(bis(4-metoxifenil)(fenil)metoxi)etilamino)-3-hidroxi-1-oxobutan-2-ilamino)-12-oxododecanoato de metila **154** como um semissólido amarelo ceroso (2,60 g, 52,6%). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, acetona-d<sub>6</sub>, ppm): δ 7,51 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 7,45-7,49 (m, 2H), 7,28-7,36 (m, 6H), 7,21 (tt, J = 7,2, 1,2 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,88 (dt, J = 8,9, 2,5 Hz, 4H), 4,39 (dd, J = 8,2, 3,0 Hz, 1H), 4,20-4,27 (m, 1H), 3,78 (s, 6H), 3,60 (s, 1H), 3,35-3,52 (m, 2H), 3,07-3,16 (m, 2H), 2,23-2,37 (m, 4H), 1,53-1,65 (m, 4H), 1,23-1,36 (m, 12H), 1,10 (d, J = 6,4 Hz, 3H).

### ESQUEMA 24



### ETAPA 11. PREPARAÇÃO DE COMPOSTO 164-1

[0659] A uma suspensão de t-butóxido de potássio (14,6 g, 130 mol) em THF (120 ml)/éter (360 ml) foi adicionado brometo de metiltrifenilfosfônio (46,6 g, 130 mmol). A mistura foi submetida ao refluxo por 2 h e, então, resfriada a 0°C. 2-formilpirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butila (13,0 g, 65,2 mmol) em éter (50 ml) foi adicionada por gotejamento. A mistura de reação foi agitada a 0°C e, então, bruscamente arrefecida pela adição de água (250 ml). A camada orgânica foi separada e a água foi extraída com éter (250 ml). O extrato combinado foi secado com MgSO<sub>4</sub>. A evaporação de solvente, seguida por purificação de cromatografia de coluna (5% de acetato de etila/hexanos) gerou 3-vinilpirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butila **164-1** (11,5 g, 89,4%) como um líquido incolor. GC-MS: *m/z*: 197 (2) (M<sup>+</sup>), 141 (40), 124 (30), 57 (100).

### ETAPA 12. PREPARAÇÃO DE COMPOSTO 164-2

[0660] A uma mistura de *t*-BuOH (140 ml) e água (70 ml), foram carregados AD-mix-β (47,4 g) e metanossulfonamida (2,89 g, 30,4 mmol). A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 30 min e foi, então, resfriada a 0°C. 3-vinilpirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butila **164-1** (6,00 g, 30,4 mmol) foi adicionada. A reação foi agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro. A mistura de reação foi resfriada a 0°C. Tiosulfato de sódio penta-hidratado (96 g, 387 mmol) foi adicionado e a permitiu-se que a temperatura aquecesse à temperatura ambiente. Água (700 ml) foi adicionada e a mistura foi extraída com

acetato de etila (500 ml). O extrato foi lavado com água (2 x 50 ml) e salmoura (50 ml) e secado com MgSO<sub>4</sub>. A evaporação de solvente, seguida por cromatografia de coluna (2% metanol/diclorometano - 7% metanol/diclorometano) gerou 3-(1,2-di-hidroxietil)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butila **164-2** (5,4 g, 77%) como um óleo marrom claro.

### ETAPA 13. PREPARAÇÃO DE COMPOSTO 164-3

[0661] A uma solução de 3-(1,2-di-hidroxietil)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butila **164-2** (3,1 g, 13,4 mmol) em etanol (10 ml) foi adicionado HCl 3 N (30 ml, 90 mmol). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro. TLC indicou a completação da reação. Etanol foi evaporado. Tolueno foi adicionado e evaporado. Isto foi repetido três vezes para gerar cloridrato de 1-(pirrolidin-3-il)etano-1,2-diol **164-3** (2,0 g, 89%) como um óleo marrom. LC-MS (ESI): *m/z*: 132 (100), (M + H<sup>+</sup>, amina livre).

### ETAPA 14 PREPARAÇÃO DE COMPOSTO 164-4

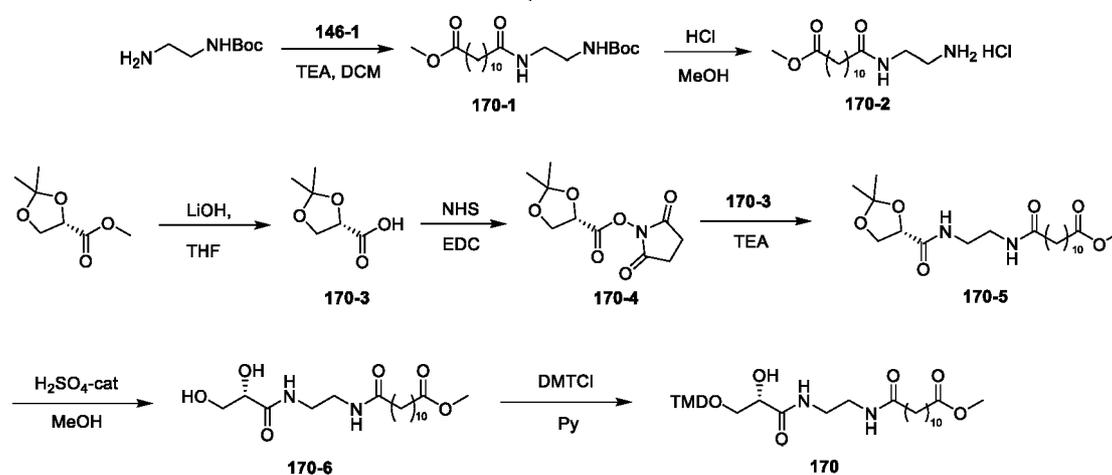
[0662] A uma solução de cloridrato de 1-(pirrolidin-3-il)etano-1,2-diol **164-2** (2,0 g, 12 mmol) em água (30 ml) foi adicionado NaHCO<sub>3</sub> (3,7 g, 44 mmol) por porção. Dioxano (20 ml) foi então adicionado. À solução acima, foi adicionado dodecanodioato de 1-(2,5-dioxopirrolidin-1-il) 12-metila **146-1** (3,7 g, 11 mmol) em dioxano (30 ml). A mistura de reação foi agitada de um dia para o outro. Isto foi extraído com acetato de etila (3 x 100 ml). O extrato combinado foi lavado com HCl 0,5 N (50 ml) e salmoura (50 ml) e secado com MgSO<sub>4</sub>.

### ETAPA 15. PREPARAÇÃO DE COMPOSTO 164

[0663] Esta substância foi preparada de 12-(3-(1,2-di-hidroxietil)pirrolidin-1-il)-12-oxododecanoato de metila **164-4** e cloreto de 4,4-dimetoxitritila (1 eq) com o uso do mesmo procedimento conforme descrito na síntese de 2-(2-(bis(4-metoxifenil)(fenil)metoxi)etil)isoindolina-1,3-diona **138**. O produto foi purificado por meio de cromatografia de coluna (1,5% de

metanol/diclorometano). 12-(3-(2-(bis(4-metoxifenil)(fenil)metoxi)-1-hidroxi)etil)pirrolidin-1-il)-12-oxododecanoato de metila **164** foi obtido em 51% de rendimento como um óleo amarelo. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, acetona- $d_6$ , ppm):  $\delta$  7,49-7,54 (m, 2H), 7,35-7,40 (m, 4H), 7,28-7,34 (m, 2H), 7,19-7,25 (m, 1H), 6,86-6,91 (m, 4H), 4,11-4,20 (m, 1H), 3,79 (s, 6H), 3,68-3,77 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,29-3,59 (m, 3H), 3,06-3,20 (m, 3H), 2,33-2,55 (m, 1H), 2,29 (t,  $J = 7,4$  Hz, 2H), 2,19 (t,  $J = 7,6$  Hz, 2H), 1,65-2,0 (m, 2H), 1,51-1,62 (m, 4H), 1,26-1,35 (m, 12H).

### ESQUEMA 25



### ETAPA 16. PREPARAÇÃO DE COMPOSTO 170-1

[0664] A uma solução de 2-aminoetilcarbamato de *tert*-butila (2,88 g, 18,0 mmol) e trietilamina (2,98 g, 29,4 mmol) em diclorometano (100 ml), foi adicionado dodecanodioato de 1-(2,5-dioxopirrolidin-1-il) 12-metila (**146-1**) (5,09 g, 14,9 mmol) em diclorometano (50 ml) por gotejamento à temperatura ambiente. A mistura de reação foi agitada de um dia para o outro e TLC indicou a completação da reação. 100 ml de salmoura foram adicionados e a camada orgânica foi separada. A camada orgânica foi lavada com HCl 0,5 N (150 ml), salmoura (2 x 100 ml) e secada com  $\text{MgSO}_4$ . A evaporação de solvente gerou 12-(2-(*tert*-butoxicarbonilamino)etilamino)-12-oxododecanoato de metila puro **170-1** (5,85 g 100%) como um sólido branco.

### ETAPA 17. PREPARAÇÃO DE COMPOSTO 170-2

[0665] A uma solução de 12-(2-(*tert*-butoxicarbonilamino)etilamino)-12-oxododecanoato **170-1** (5,55 g, 14,4 mmol) em metanol (100 ml) a 0°C, foi adicionado cloreto de tionila (3,3 ml, 45,5 mmol) por gotejamento. A reação foi então agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro. TLC indicou a completação da reação. O solvente e produtos orgânicos voláteis foram evaporados. O resíduo foi, então, coevaporado com heptanos duas vezes para gerar cloridrato de 12-(2-aminoetilamino)-12-oxododecanoato metila **170-2** quantitativamente como um sólido branco. LC-MS (ESI): *m/z*: 287 (100), (M + H<sup>+</sup>, amina livre).

### ETAPA 18. PREPARAÇÃO DE COMPOSTO 170-3

[0666] (S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-carboxilato de (-)-metila (5,01 g, 31,2 mmol) e LiOH·H<sub>2</sub>O (2,55 g, 60,8 mmol) em THF (50 ml) e água (50 ml) foram agitados de um dia para o outro. TLC indicou a completação da reação. THF foi evaporado e a água foi acidificada com HCl 1 N a pH = 1. Isto foi extraído com acetato de etila (5 x 50 ml). O extrato combinado foi secado com MgSO<sub>4</sub>. A evaporação de solvente gerou ácido (S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-carboxílico **170-3** (2,93 g, 64,3%) como um líquido amarelo claro.

### ETAPA 19. PREPARAÇÃO DE COMPOSTO 170-4

[0667] O Composto **170-4** foi sintetizado de ácido (S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-carboxílico **170-3** e N-hidroxisuccinimida em 86% de rendimento, com o uso do mesmo procedimento conforme descrito na síntese de dodecanodioato de 1-(2,5-dioxopirrolidin-1-il) 12-metila **146-1**. (S)-2,5-dioxopirrolidin-1-il 2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-carboxilato **170-4** foi obtido em 86% de rendimento como um sólido branco.

### ETAPA 20. PREPARAÇÃO DE COMPOSTO 170-5

[0668] A uma suspensão de cloridrato de 12-(2-aminoetilamino)-12-oxododecanoato de metila **170-2** (14,4 mmol) e (S)-2,5-dioxopirrolidin-1-il 2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-carboxilato **170-4** (3,80 g, 15,6 mmol) em diclorometano (100 ml) foi adicionada trietilamina (6 ml, 43,0 mmol) em diclorometano (25 ml) por 4 h a 0°C. A

mistura de reação foi então agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro. LC-MS indicou que o material inicial **170-2** foi completamente convertido. A camada orgânica foi lavada com salmoura (50 ml), HCl 1 N (50 ml), salmoura (50 ml), secada com MgSO<sub>4</sub> e concentrada até a secura para proporcionar 12-(2-(2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-carboxamido)etilamino)-12-oxododecanoato de (S)-metila **170-5** (5,93 g, 99,3%) como um sólido branco.

### ETAPA 21. PREPARAÇÃO DE COMPOSTO 170-6

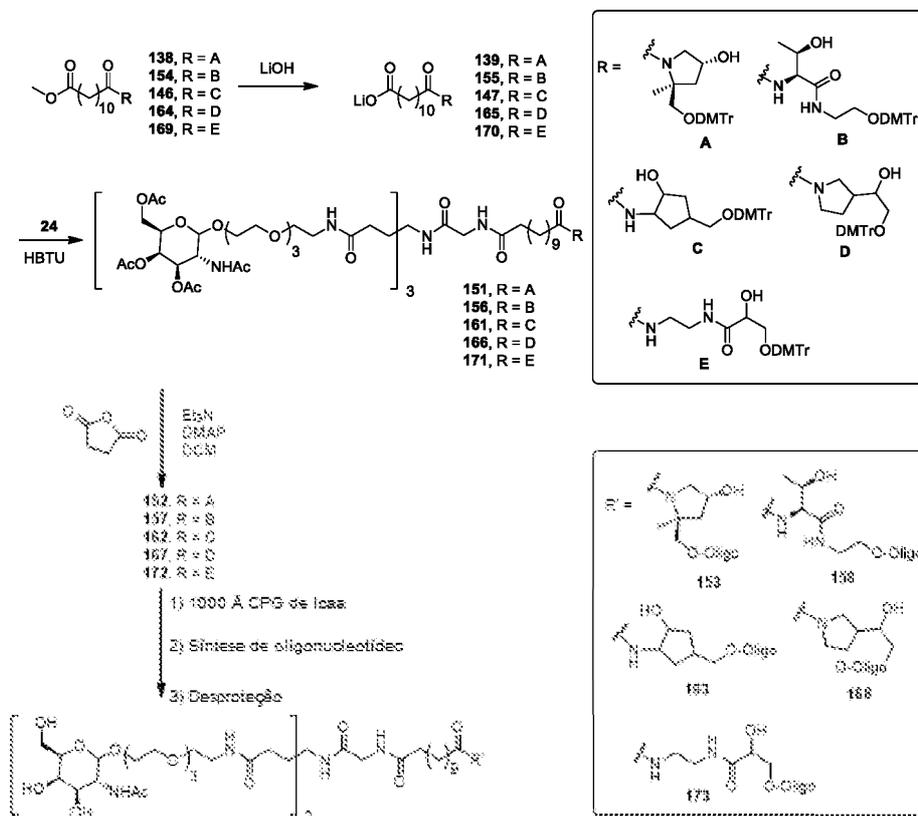
[0669] A uma solução de 12-(2-(2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-carboxamido)etilamino)-12-oxododecanoato de (S)-metila **170-5** (5,93 g, 14,3 mmol) foi adicionada uma gota de ácido sulfúrico concentrado. Isto foi submetido ao refluxo por 6 h e, então, resfriado à temperatura ambiente. O sólido foi coletado através de filtração e lavado duas vezes com metanol frio. O sólido foi secado no ar (3,32 g). A segunda parte (0,42 g) foi obtida do líquido-mãe para gerar 12-(2-(2,3-dihidroxiopropanamido)etilamino)-12-oxododecanoato de (S)-metila **170-6** (3,74 g em total, 69,4%) como um cristal branco. LC-MS (ESI): *m/z*: 375 (100), (M + H<sup>+</sup>). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm): δ 7,79 (br, 2H), 5,49 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 4,66 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 3,83-3,88 (m, 1H), 3,55-3,61 (m, 4H), 3,41-3,47 (m, 1H), 3,05-3,15 (m, 4H), 2,29 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,03 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 1,42-1,52 (m, 4H), 1,18-1,29 (m, 12H).

### ETAPA 22. PREPARAÇÃO DE COMPOSTO 170

[0670] A uma solução de 12-(2-(2,3-dihidroxiopropanamido)etilamino)-12-oxododecanoato de (S)-metila **170-6** (2,99 g, 7,99 mmol) em piridina seca (57,5 ml) sob nitrogênio, foi adicionado cloreto de 4,4'-dimetoxitritila (2,84 g, 8,38 mmol) numa porção. A reação foi agitada à temperatura ambiente por dois dias. Metanol (5 ml) foi adicionado para arrefecer bruscamente a reação. Piridina foi evaporada. Tolueno foi adicionado e, então, evaporado. Isto foi repetido três vezes. Água (100 ml) foi adicionada e isto foi extraído com acetato de etila (5 x 250 ml). Os extratos foram combinados e secados com MgSO<sub>4</sub>. Evaporação de solvente, seguida por

cromatografia de coluna (1% de metanol/diclorometano-3% de metanol/diclorometano) gerou 12-(2-(3-(bis(4-metoxifenil)(fenil)metoxi)-2-hidroxiopropanamido)-etilamino)-12-oxododecanoato de (S)-metila **170** (1,70 g, 31,4%) como um óleo viscoso. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, acetona- $d_6$ , ppm):  $\delta$  7,64-7,70 (br, 1H), 7,47-7,51 (m, 2H), 7,33-7,37 (m, 4H), 7,26-7,32 (m, 2H), 7,20 (dt,  $J = 7,3, 2,1$  Hz, 1H), 7,11 (br, 1H), 6,86 (d,  $J = 8,7$  Hz, 4H), 4,84 (br, 1H), 4,21 (dd,  $J = 5,1, 3,8$  Hz, 1H), 3,78 (s, 6H), 3,60 (s, 1H), 3,25-3,42 (m, 6H), 2,28 (t,  $J = 7,4$  Hz, 2H), 1,48-1,62 (m, 4H), 1,21-1,34 (m, 12H).

### ESQUEMA 26.



### ETAPA 23. PREPARAÇÃO DE COMPOSTOS 139, 155, 160, 165 E 170

[0671] Os Compostos **139**, **155**, **160**, **165** e **170** foram preparados dos compostos **138**, **154**, **159**, **164** e **169** com o uso de um procedimento idêntico àquele usado para o composto **18**.

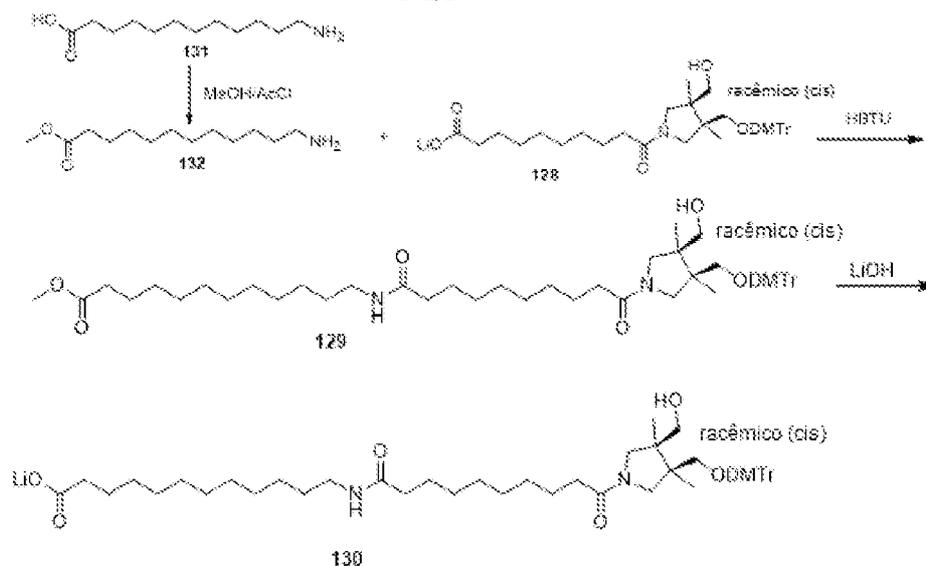
### ETAPA 24. PREPARAÇÃO DE CONJUGADOS 153, 158, 163, 168 E 173

[0672] Os Conjugados **153**, **158**, **163**, **168** e **173** foram preparados do

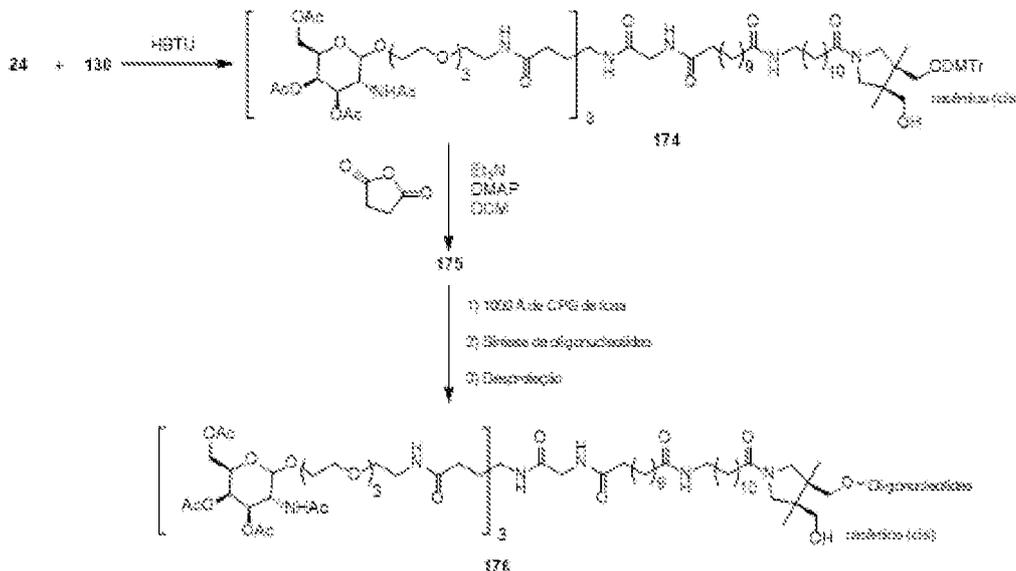
composto **139**, **154**, **159**, **164** e **169** com o uso de um procedimento idêntico àquele usado para o composto **1**.

### EXEMPLO 12. SÍNTESE DE CONJUGADO 176

#### ESQUEMA 27.



#### ESQUEMA 28.



### ETAPA. 1. PREPARAÇÃO DE 12-AMINODODECANOATO DE METILA 132

[0673] Ácido 12-aminoundecanoico (**131**) (10 g, 4,64 mmol) foi agitado em MeOH à RT. O cloreto de acetila (856 µl, 12 mmol) foi adicionado por gotejamento e a reação agitada por 1,5 h. O solvente foi removido em vácuo, o resíduo absorvido

em MTBE e resfriado no congelador de um dia para o outro. O precipitado resultante foi coletado por filtração, lavado com MTBE frio e secado sob vácuo para proporcionar 12-aminododecanoato de metila **132**.

**ETAPA 2. PREPARAÇÃO DE 12-(12-(10-(3-((BIS(4-METOXIFENIL)-(FENIL)METOXI)METIL)-4-(HIDROXIMETIL)-3,4-DIMETILPIRROLIDIN-1-IL)-10-OXODECANAMIDO)DODECANAMIDO)DODECANOATO DE METILA RACÊMICO (CIS) 129**

[0674] 10-(3-((bis(4-metoxifenil)(fenil)metoxi)metil)-4-(hidroximetil)-3,4-dimetilpirrolidin-1-il)-10-oxodecanoato de lítio racêmico (cis) (**128**) (2 g, 3,1 mmol), de 12-aminododecanoato de metila (**132**) (778 mg, 3,1 mmol), HBTU (1,2 g, 3,1 mmol) e TEA (1,4 ml, 10 mmol) foram agitados em DCM à RT O/N. O precipitado foi removido por filtração, o filtrado foi concentrado em vácuo e o resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna (5% de MeOH, DCM). TLC mostrou duas manchas de teste próximas com massa idêntica que foram atribuídos como isômeros geométricos e agrupadas para gerar 12-(12-(10-((3R,4S)-3-((bis(4-metoxifenil)(fenil)metoxi)metil)-4-(hidroximetil)-3,4-dimetilpirrolidin-1-il)-10-oxodecanamido)dodecanamido)dodecanoato de metila (**129**) de maneira quantitativa.

**ETAPA 3. PREPARAÇÃO DE 12-(12-(10-(3-((BIS(4-METOXIFENIL)(FENIL)-METOXI)METIL)-4-(HIDROXIMETIL)-3,4-DIMETILPIRROLIDIN-1-IL)-10-OXODECANAMIDO)-DODECANAMIDO)DODECANOATO DE LÍTIO RACÊMICO (CIS) 130**

[0675] 12-(12-(10-(3-((bis(4-metoxifenil)(fenil)metoxi)metil)-4-(hidroximetil)-3,4-dimetilpirrolidin-1-il)-10-oxodecanamido)dodecanamido)dodecanoato de metila racêmico (cis) (**129**) (3,1 mmol) foi agitada em THF:H<sub>2</sub>O (50:50) com LiOH (88 mg, 3,7 mmol) à RT O/N. A reação foi confirmada por TLC e o THF removido em vácuo. A solução aquosa foi congelada em líquido N<sub>2</sub> e liofilizada por 48 horas para gerar racêmico 12-(12-(10-(3-

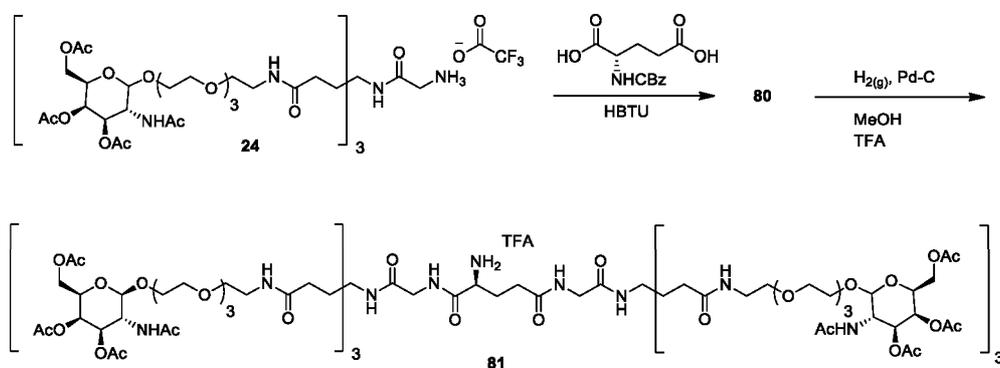
((bis(4-metoxifenil)(fenil)-metoxi)metil)-4-(hidroximetil)-3,4-dimetilpirrolidin-1-il)-10-oxodecanamido)-dodecanamido)dodecanoato de lítio racêmico (cis) **130** quantitativamente.

#### ETAPA 4. PREPARAÇÃO DE CONJUGADO 176

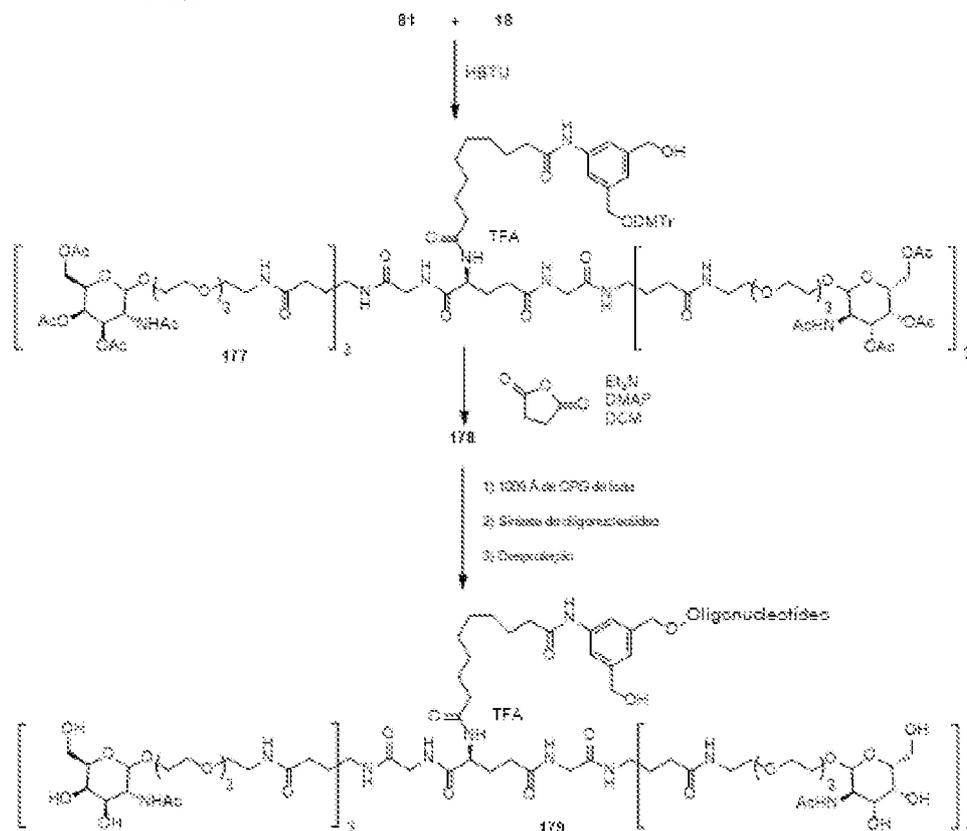
[0676] O conjugado **176** foi preparado de compostos **24** e **130** com o uso de um procedimento idêntico àquele usado para o composto **1**.

#### EXEMPLO 13. SÍNTESE DE CONJUGADO 179

##### ESQUEMA 29.



##### ESQUEMA 30.



### ETAPA 1. PREPARAÇÃO DE COMPOSTO 80

[0677] O Composto **24** (2 g, 0,86 mmol), ácido N-carbobenzoxi-L-glutâmico (120 mg, 0,43 mmol), HBTU (326 mg, 0,86 mmol) e TEA (353  $\mu$ l, 2,6 mmol) foram agitados em DCM à RT O/N. A mistura foi concentrada em vácuo e purificada por cromatografia de coluna para gerar o composto **80** (2,88 g, 83%).

### ETAPA 2. PREPARAÇÃO DE COMPOSTO 81

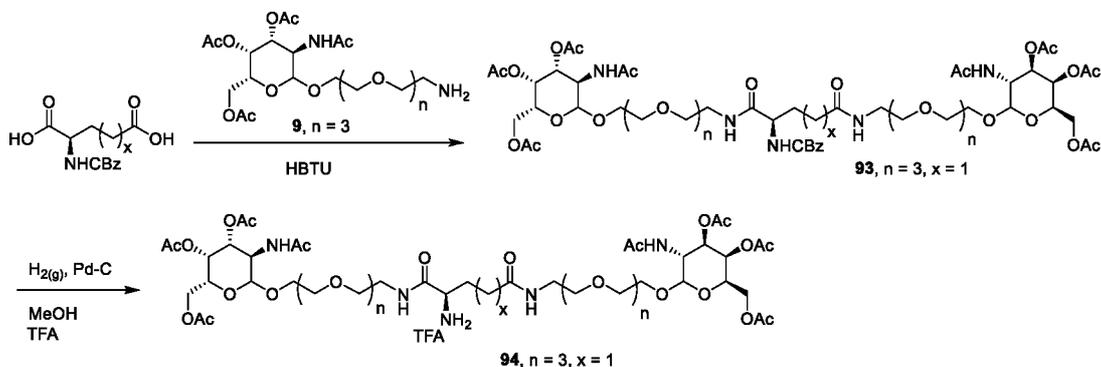
[0678] O Composto **81** foi preparado dos compostos **80** (670 mg, 0,17 mmol) com o uso de um procedimento idêntico àquele usado para o composto **14**. O composto foi usado bruto em reações subsequentes e o rendimento tomado como quantitativo.

### ETAPA 3. PREPARAÇÃO DE CONJUGADO 179

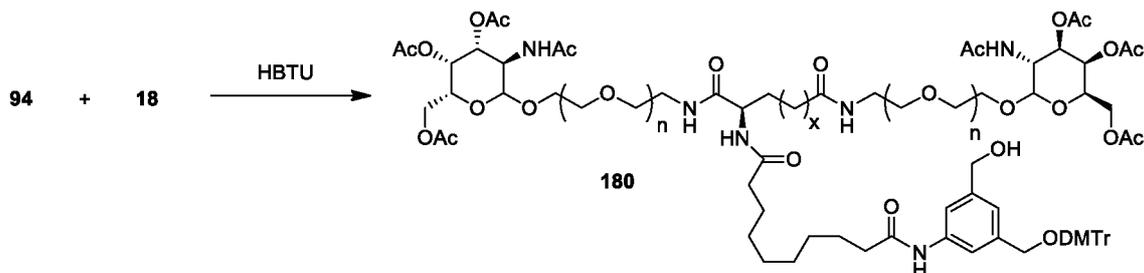
[0679] O conjugado **179** foi preparado de compostos **18** e **81** com o uso de um procedimento idêntico àquele usado para o composto **1**.

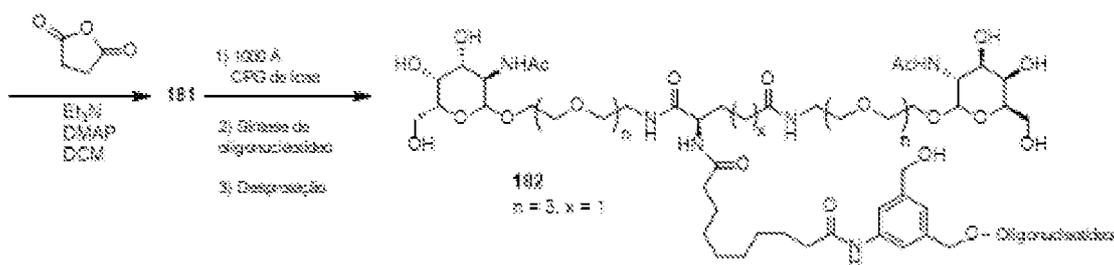
### EXEMPLO 14. SÍNTESE DE CONJUGADO 182

#### ESQUEMA 31.



#### ESQUEMA 32.





### ETAPA 1. PREPARAÇÃO DE COMPOSTO 93

[0680] O Composto **93** foi preparado de ácido (2-oxo-2-fenil-1 $\lambda^2$ -etil)-D-glutâmico (2,25 g, 8,1 mmol) e **9** (13 g, 21 mmol) com o uso de um procedimento idêntico àquele usado para o composto **89**. Rendimento: 11,2 g.

### ETAPA 2. PREPARAÇÃO DE COMPOSTO 94

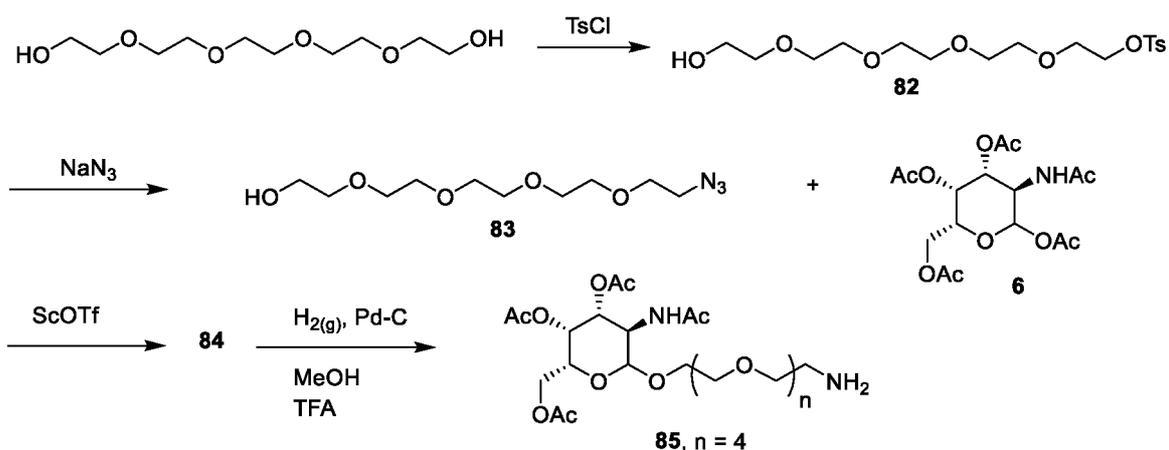
[0681] O Composto **94** foi preparado do composto **93** (11,1 g) com o uso de um procedimento idêntico àquele usado para o composto **90**. Rendimento: 10,2 g.

### ETAPA 3. PREPARAÇÃO DE CONJUGADO 182

[0682] O conjugado **182** foi preparado de compostos **18** e **94** com o uso de um procedimento idêntico àquele usado para o composto **1**.

### EXEMPLO 15. SÍNTESE DE CONJUGADOS 185 E 188

#### ESQUEMA 33.



#### ESQUEMA 34.



**TETRAOXATETRADECILA 82**

[0683]Uma solução de pentaetileno glicol (35 g, 147 mmol), TEA (41 ml, 294 mmol) e trimetilamina-HCl (1,4 g, 14,7 mmol) em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (600 ml) foi tratada com cloreto de tosila (29,4 g, 154 mmol). Após a agitação (18 h), a mistura de reação foi lavada com H<sub>2</sub>O-salmoura (1:1), secada (MgSO<sub>4</sub>), filtrada, concentrada e submetida à cromatografia para render **82** (24,6 g, 43%) como um óleo amarelo pálido. Rf 0,8 (10% de CH<sub>3</sub>OH-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

**ETAPA 2. 14-AZIDO-3,6,9,12-TETRAOXATETRADECAN-1-OL 83**

[0684]14-azido-3,6,9,12-tetraoxatetradecan-1-ol (**83**) foi preparado de **82** (24,6 g, 62,7 mmol) e azida de sódio (7,13 g, 110 mmol) com o uso de um procedimento idêntico àquele usado para o composto **4**. Rendimento: 14,8 g, 90%.

**ETAPA 3. PREPARAÇÃO DE COMPOSTO 84**

[0685]Uma solução de GalNAc **6** (12,2 g, 31,4 mmol) e HO-PEG-N<sub>3</sub> **83** (9,2 g, 35 mmol) em 1,2-dicloroetano (150 ml) foi tratada com Sc(OTf)<sub>3</sub> (771 mg, 1,6 mmol). Após a agitação (85°C, 2 h), a reação foi resfriada (RT), bruscamente arrefecida pela adição de TEA (40 ml) e concentrada. O material bruto foi submetido à cromatografia para render **84** (11,16 g, 60%) como uma espuma amarela pálida. Rf 0,7 (10% de CH<sub>3</sub>OH-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

**ETAPA 4. PREPARAÇÃO DE COMPOSTO 85**

[0686]Uma solução de **84** (11,16 g, 18,8 mmol) e Pd/C (1,1 g, 10% - suporte sólido) em EtOAc (120 ml) foi tratada com TFA (4,32 ml, 56,5 mmol) e purgada com H<sub>2</sub>. Após agitação vigorosa (4,5 h), a reação foi purgada com N<sub>2</sub>, filtrada através de Celite e concentrada. O material bruto foi submetido à cromatografia para render **85** (5,77 g, 45%) como uma espuma incolor. Rf 0,5 (10% de CH<sub>3</sub>OH-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

**ETAPA 5. PREPARAÇÃO DE COMPOSTO 95**

[0687]O Composto **95** foi preparado a partir de ácido (2-oxo-2-fenil-1 $\lambda^2$ -etil)-D-glutâmico (1,04 g, 3,7 mmol) e o composto **94** (10,2 g) com o uso de um procedimento idêntico àquele usado para o composto **91**.  
Rendimento: 7,2 g.

**ETAPA 6. PREPARAÇÃO DE COMPOSTO 96**

[0688]O Composto **96** foi preparado do composto **95** (11,1 g) com o uso de um procedimento idêntico àquele usado para o composto **92**.  
Rendimento: 6,5 g.

**ETAPA 7. PREPARAÇÃO DE COMPOSTO 97**

[0689]O Composto **97** foi preparado a partir de ácido (2-oxo-2-fenil-1 $\lambda^2$ -etil)-D-glutâmico (2 g, 7,1 mmol) e **85** (12,1 g, 17,8 mmol) com o uso de um procedimento idêntico àquele usado para o composto **89**.  
Rendimento: 10 g, quantitativo.

**ETAPA 8. PREPARAÇÃO DE COMPOSTO 98**

[0690]O Composto **98** foi preparado do composto **97** (10 g, 7,2 mmol) com o uso de um procedimento idêntico àquele usado para o composto **90**. Rendimento: 3,5 g, 36%.

**ETAPA 9. PREPARAÇÃO DE COMPOSTO 99**

[0691]O Composto **99** foi preparado quantitativamente de ácido (2-oxo-2-fenil-1 $\lambda^2$ -etil)-D-glutâmico (350 mg, 1,25 mmol) e o composto **98** (2,86 mg, 2,5 mmol) com o uso de um procedimento idêntico àquele usado para o composto **91**.

**ETAPA 10. PREPARAÇÃO DE COMPOSTO 100**

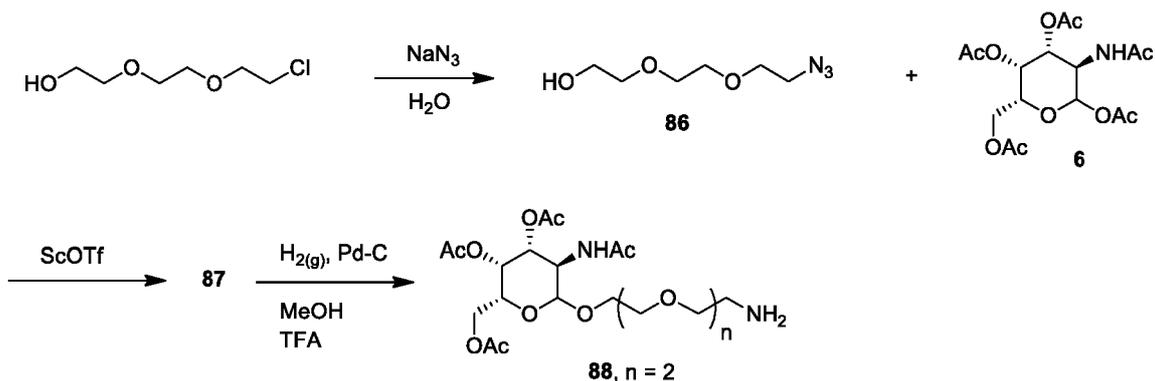
[0692]O Composto **100** foi preparado quantitativamente do composto **99** (3,2 g, 1,25 mmol) com o uso de um procedimento idêntico àquele usado para o composto **92**.

**ETAPA 11. PREPARAÇÃO DE CONJUGADOS 185 E 188**

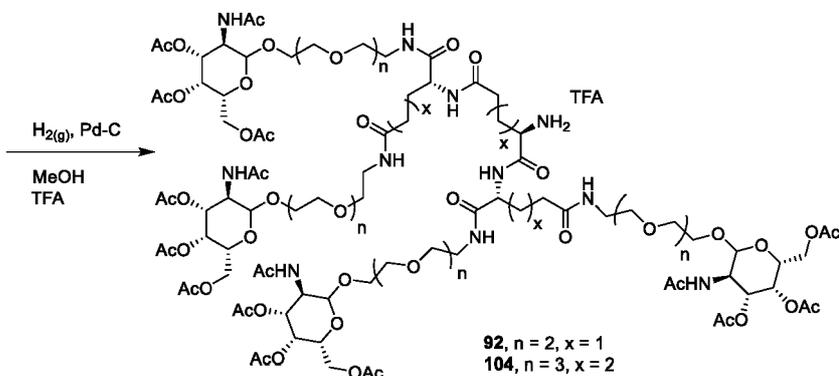
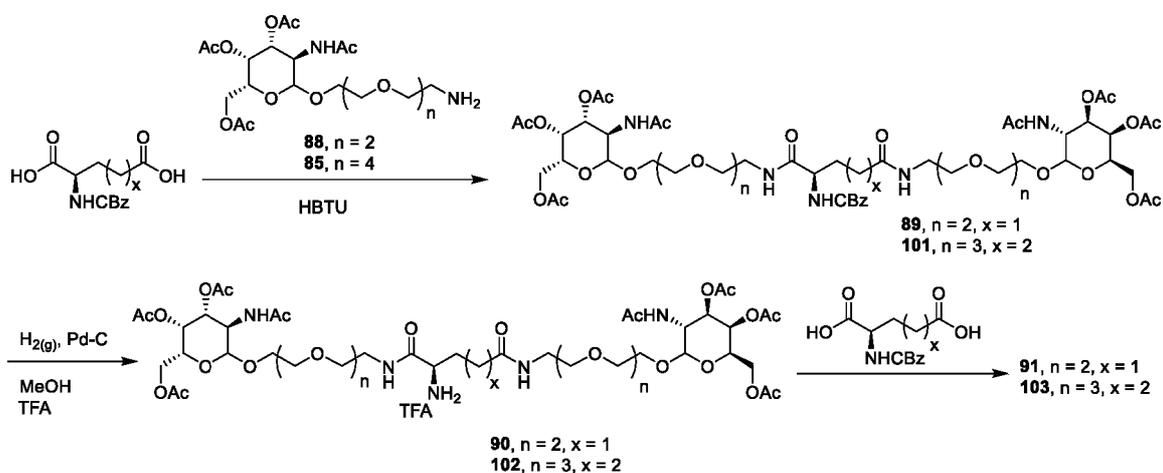
[0693]Os Conjugados **185** e **188** foram preparados de compostos **18** e **96** ou **18** e **100** com o uso de um procedimento idêntico àquele usado para o composto **1**.

### EXEMPLO 16. SÍNTESE DE CONJUGADOS 191, 194, 197 E 200

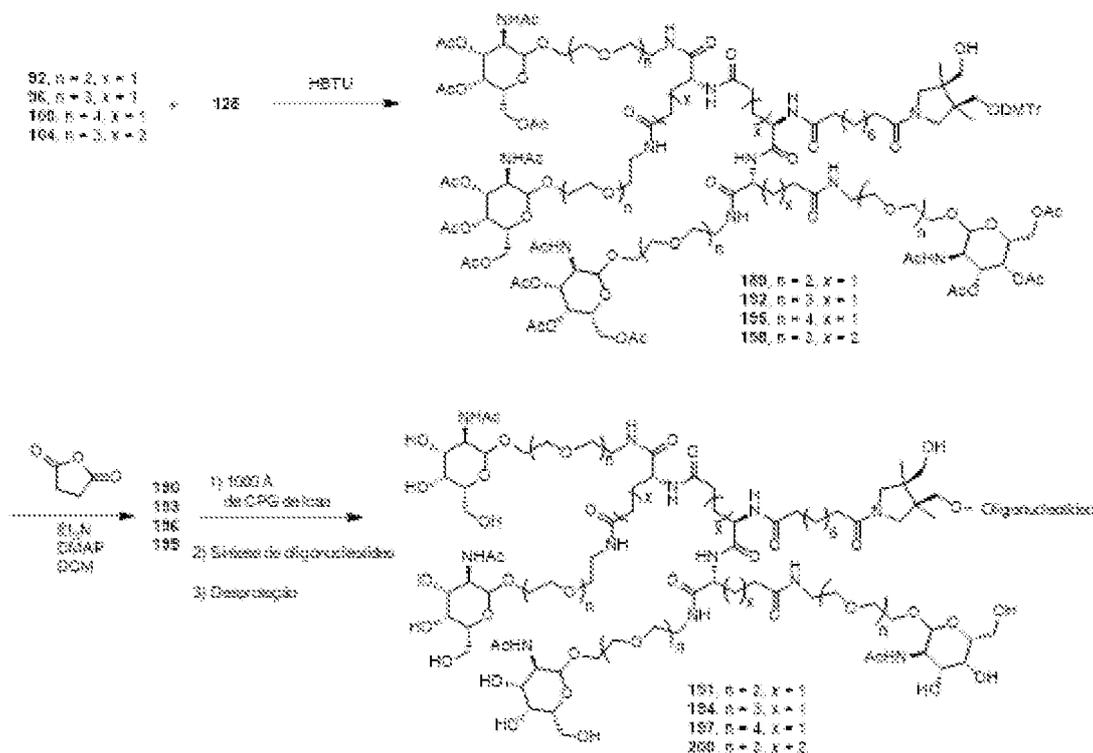
#### ESQUEMA 36



#### ESQUEMA 37.



#### ESQUEMA 38.



## ETAPA 1. PREPARAÇÃO DE 2-(2-(2-AZIDOETOXI)ETOXI)ETAN-1-OL 86

[0694]A uma solução de 2-(2-(2-cloroetoxi)etoxi)etan-1-ol (13 g, 77 mmol) em água (200 ml) é adicionada azida de sódio (10 g, 154 mmol). A reação foi aquecida a 100°C por 18 horas. A reação é resfriada à temperatura ambiente e vertida num funil separatório 1 l e extraída com diclorometano (3 x 200 ml). Os extratos de diclorometano combinados são secados em sulfato de magnésio, filtrados e concentrados até a secura para proporcionar 2-(2-(2-azidoetoxi)etoxi)etan-1-ol, como um óleo incolor (11,7 g).

## ETAPA 2. PREPARAÇÃO DE COMPOSTO 87

[0695]O Composto **87** é preparado de **86** (4,95 g, 28,3 mmol) e **6** (10 g, 25,7 mmol) com o uso de um procedimento idêntico àquele usado para o composto **84**. Rendimento: 10 g, 77%.

## ETAPA 3. PREPARAÇÃO DE COMPOSTO 88

[0696]O Composto **88** é preparado de **87** (10 g, 19,8 mmol) com

o uso de um procedimento idêntico àquele usado para o composto **85**.  
Rendimento: 7,63 g, 65%.

#### **ETAPA 4. PREPARAÇÃO DE COMPOSTO 89**

[0697]Uma solução de **88** (2 g, 3,38 mmol) e ácido Z-glutâmico (427 mg, 1,52 mmol) em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 ml) é tratada com HBTU (1,41 g, 3,7 mmol) e base de Hünig (1,77 ml, 10,1 mmol). Após a agitação (18 h), a mistura é concentrada e submetida à cromatografia para render **89** (871 mg, 48%) como uma espuma incolor. Rf 0,5 (10% de CH<sub>3</sub>OH-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

#### **ETAPA 5. PREPARAÇÃO DE COMPOSTO 90**

[0698]Uma solução de **89** (870 mg, 0,72 mmol) e Pd/C (90 mg, 10% - suporte úmido) em EtOAc (10 ml) é tratada com TFA (84 µl, 1,1 mmol) e purgada com H<sub>2</sub>. Após a agitação vigorosa (2 h), a reação é purgada com N<sub>2</sub>, filtrada através de Celite e concentrada. O material bruto é usado sem processamento adicional e rendeu **90** (850 mg, quantitativo) como uma espuma incolor. Rf 0,25 (10% de CH<sub>3</sub>OH-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

#### **ETAPA 6. PREPARAÇÃO DE COMPOSTO 91**

[0699]Uma solução de **90** (850 mg, 0,72 mmol) e ácido Z-glutâmico (91 mg, 0,32 mmol) em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml) é tratada com HBTU (300 mg, 0,79 mmol) e base de Hünig (502 µl, 2,9 mmol). Após a agitação (1,5 h), a mistura é diluída com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> e lavada com NaHCO<sub>3</sub> (Sat. Aq.), secada (MgSO<sub>4</sub>), filtrada e concentrada. O material bruto é submetido à cromatografia para render **91** (590 mg, 76%) como uma espuma incolor. Rf 0,5 (10% de CH<sub>3</sub>OH-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

#### **ETAPA 7. PREPARAÇÃO DE COMPOSTO 92**

[0700]Uma solução de **91** (590 mg, 0,25 mmol) e Pd/C (100 mg, 10% - suporte úmido) em CH<sub>3</sub>OH (30 ml) é tratada com TFA (29 µl, 0,37 mmol) e purgada com H<sub>2</sub>. Após a agitação (3 h), a mistura é purgada com N<sub>2</sub>, então, filtrada através de Celite e concentrada. O material bruto é usado

sem processamento adicional e rendeu **92** (600 mg, quantitativo) como uma espuma incolor. Rf 0,1 (10% de CH<sub>3</sub>OH-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

#### **ETAPA 8. PREPARAÇÃO DE COMPOSTO 101**

[0701]O Composto **101** é preparado de ácido (R)-2-((2-oxo-2-fenil-112-etil)amino)hexanodioico (2,51 g, 8,6 mmol) e **9** (11 g, 17,2 mmol) com o uso de um procedimento idêntico àquele usado para o composto **89**. Rendimento: 4,2 g, 37%.

#### **ETAPA 9. PREPARAÇÃO DE COMPOSTO 102**

[0702]O Composto **102** é preparado do composto **101** (4,2 g, 3,2 mmol) com o uso de um procedimento idêntico àquele usado para o composto **90**. Rendimento: 2,1 g, 47%.

#### **ETAPA 10. PREPARAÇÃO DE COMPOSTO 103**

[0703]O Composto **103** é preparado do ácido (R)-2-((2-oxo-2-fenil-112-etil)amino)hexanodioico (265 mg, 0,9 mmol) e composto **102** (2,1 g, 1,8 mmol) com o uso de um procedimento idêntico àquele usado para o composto **91**. Rendimento: (560 mg, 24 %).

#### **ETAPA 11. PREPARAÇÃO DE COMPOSTO 104**

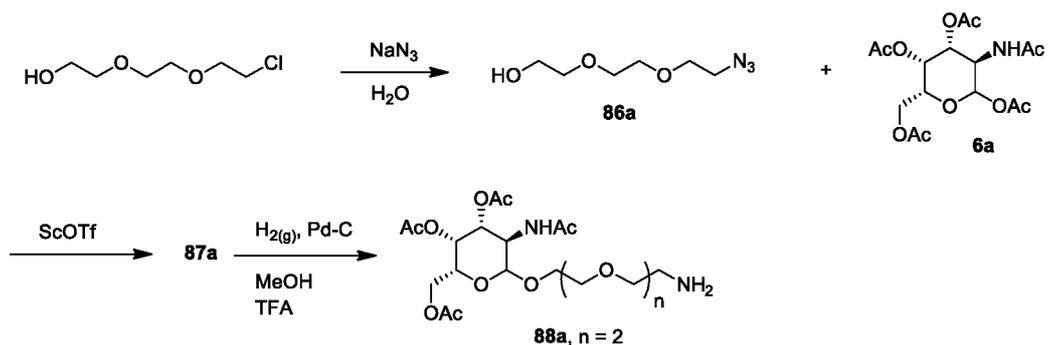
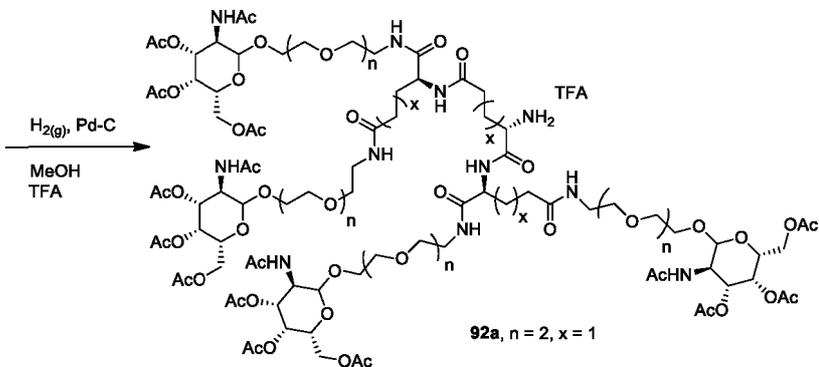
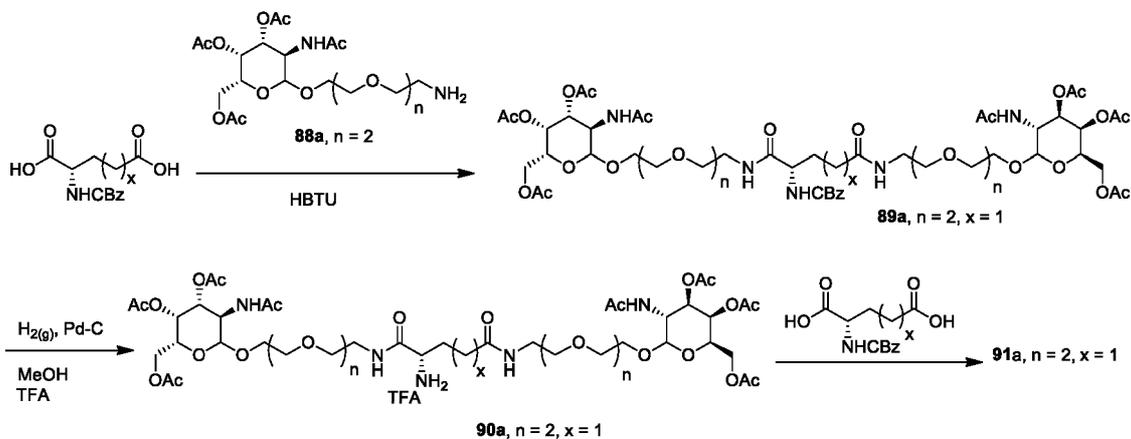
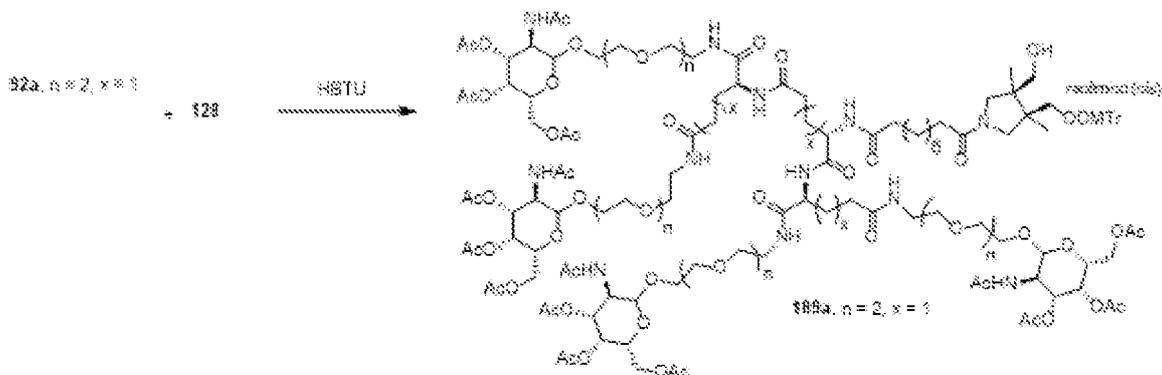
[0704]O Composto **104** é preparado quantitativamente do composto **103** (560 mg) com o uso de um procedimento idêntico àquele usado para o composto **92**. O composto é usado sem purificação.

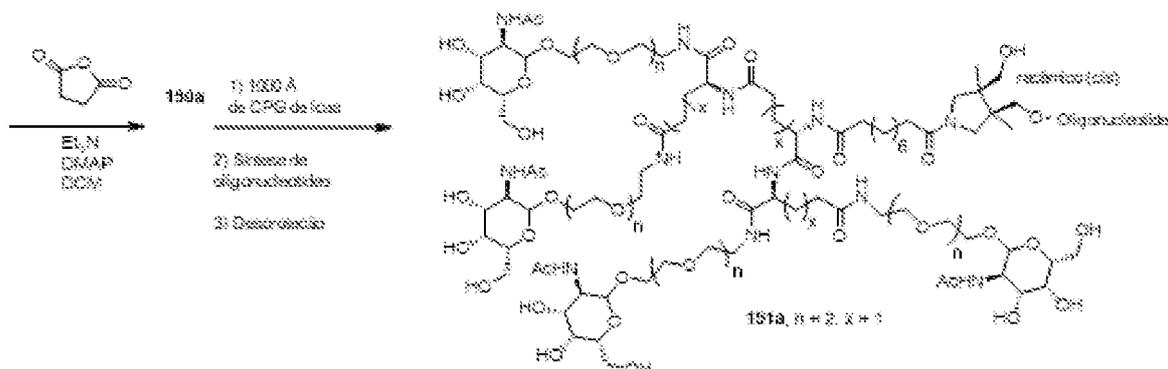
#### **ETAPA 12. PREPARAÇÃO DE CONJUGADOS 191, 194, E 197**

[0705]Os Conjugados **191, 194, e 197** são preparados dos compostos **128 e 92, 96, e 100** com o uso de um procedimento idêntico àquele usado para o composto **1**.

#### **EXEMPLO 16A. SÍNTESE DE CONJUGADOS 191A**

#### **ESQUEMA 36A**

**ESQUEMA 37A.****ESQUEMA 38A.**



## ETAPA 1. PREPARAÇÃO DE 2-(2-(2-AZIDOETOXI)ETOXI)ETAN-1-OL 86A

[0706] A uma solução de 2-(2-(2-cloroetoxi)etoxi)etan-1-ol (13 g, 77 mmol) em água (200 ml) foi adicionada azida de sódio (10 g, 154 mmol). A reação foi aquecida a 100°C por 18 horas. A reação foi resfriada para temperatura ambiente e derramada num funil separador de 1 l e extraída com diclorometano (3 x 200 ml). Os extratos de diclorometano combinados foram secados em sulfato de magnésio, filtrados e concentrados até a secura para produzir 2-(2-(2-azidoetoxi)etoxi)etan-1-ol como um óleo incolor (11,7 g).

### ETAPA 2. PREPARAÇÃO DE COMPOSTO 87A

[0707] O Composto **87a** foi preparado de **86a** (4,95 g, 28,3 mmol) e **6a** (10 g, 25,7 mmol) com o uso de um procedimento idêntico àquele usado para o composto **84**. Rendimento: 10 g, 77%.

### ETAPA 3. PREPARAÇÃO DE COMPOSTO 88A

[0708] O Composto **88a** foi preparado de **87a** (10 g, 19,8 mmol) com o uso de um procedimento idêntico àquele usado para o composto **85**. Rendimento: 7,63 g, 65%.

### ETAPA 4. PREPARAÇÃO DE COMPOSTO 89A

[0709] Uma solução de **88a** (2 g, 3,38 mmol) e ácido Z—L-glutâmico (427 mg, 1,52 mmol) em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 ml) foi tratada com HBTU (1,41 g, 3,7 mmol) e base de Hünig (1,77 ml, 10,1 mmol). Após a agitação (18 h), a mistura foi concentrada e submetida à cromatografia para render **89a** (871 mg,

48%) como uma espuma incolor. Rf 0,5 (10% de CH<sub>3</sub>OH-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

#### **ETAPA 5. PREPARAÇÃO DE COMPOSTO 90A**

[0710] Uma solução de **89a** (870 mg, 0,72 mmol) e Pd/C (90 mg, 10% - suporte úmido) em EtOAc (10 ml) foi tratada com TFA (84 µl, 1,1 mmol) e purgada com H<sub>2</sub>. Após a agitação vigorosa (2 h), a reação foi purgada com N<sub>2</sub>, filtrada através de Celite e concentrada. O material bruto foi usado sem processamento adicional e rendeu **90a** (850 mg, quantitativo) como uma espuma incolor. Rf 0,25 (10% de CH<sub>3</sub>OH-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

#### **ETAPA 6. PREPARAÇÃO DE COMPOSTO 91A**

[0711] Uma solução de **90a** (850 mg, 0,72 mmol) e ácido Z-glutâmico (91 mg, 0,32 mmol) em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml) foi tratada com HBTU (300 mg, 0,79 mmol) e base de Hünig (502 µl, 2,9 mmol). Após a agitação (1,5 h), a mistura é diluída com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> e lavada com NaHCO<sub>3</sub> (Sat. Aq.), secada (MgSO<sub>4</sub>), filtrada e concentrada. O material bruto foi submetido à cromatografia para render **91a** (590 mg, 76%) como uma espuma incolor. Rf 0,5 (10% de CH<sub>3</sub>OH-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

#### **ETAPA 7. PREPARAÇÃO DE COMPOSTO 92A**

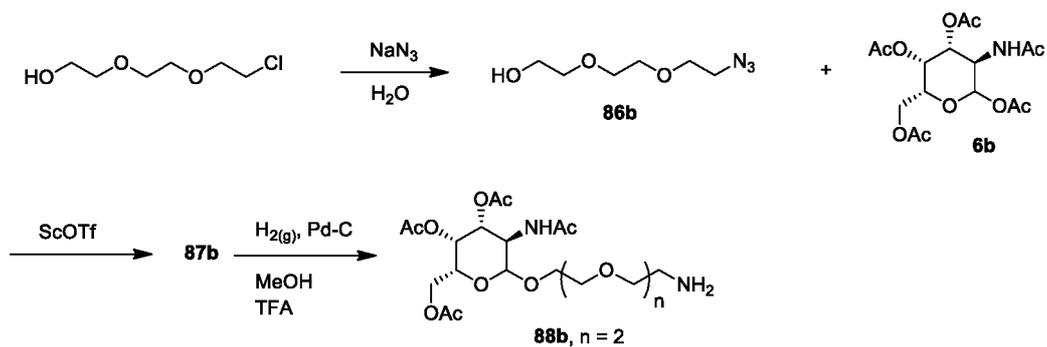
[0712] Uma solução de **91a** (590 mg, 0,25 mmol) e Pd/C (100 mg, 10% - suporte úmido) em CH<sub>3</sub>OH (30 ml) foi tratada com TFA (29 µl, 0,37 mmol) e purgada com H<sub>2</sub>. Após a agitação (3 h) a mistura foi purgada com N<sub>2</sub>, então, filtrada através de Celite e concentrada. O material bruto foi usado sem processamento adicional e rendeu **92a** (600 mg, quantitativo) como uma espuma incolor. Rf 0,1 (10% de CH<sub>3</sub>OH-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

#### **ETAPA 8. PREPARAÇÃO DE CONJUGADO 191A,**

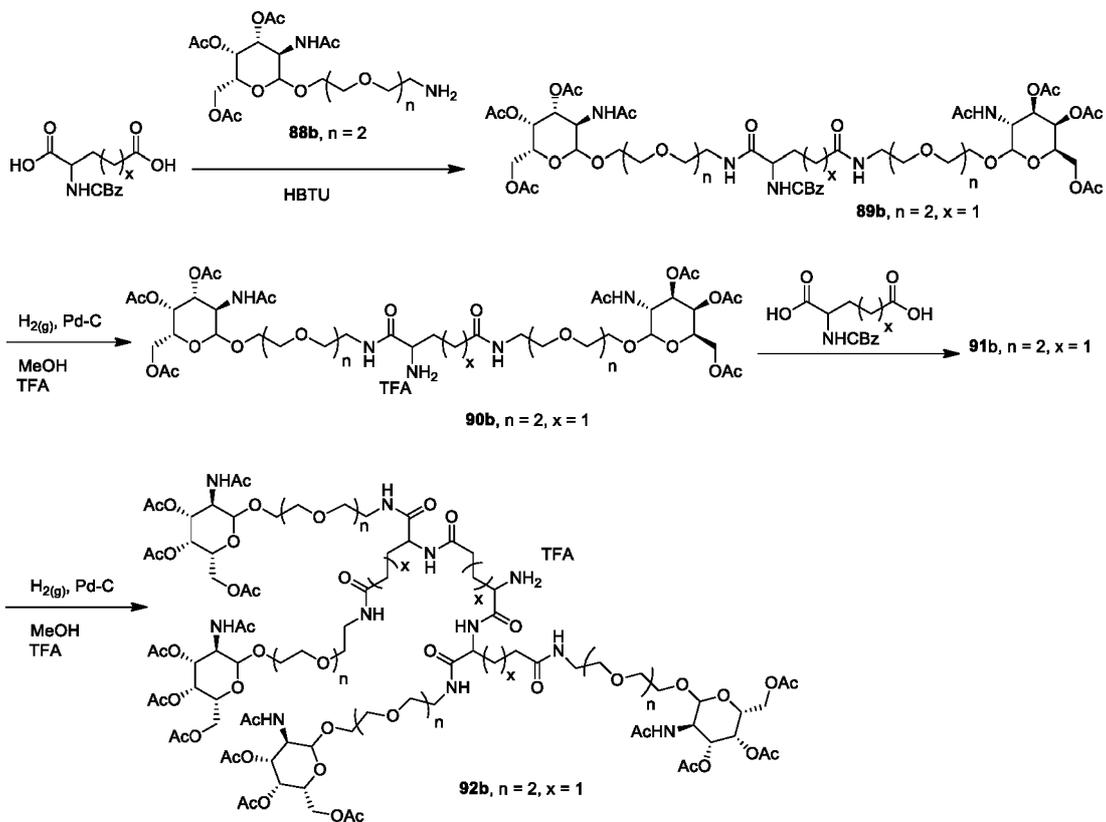
[0713] O Conjugado **191a** foi preparado do composto **128** e composto **92a** com o uso de um procedimento idêntico àquele usado para o composto **1**.

#### **EXEMPLO 16B. SÍNTESE DE CONJUGADOS 191B**

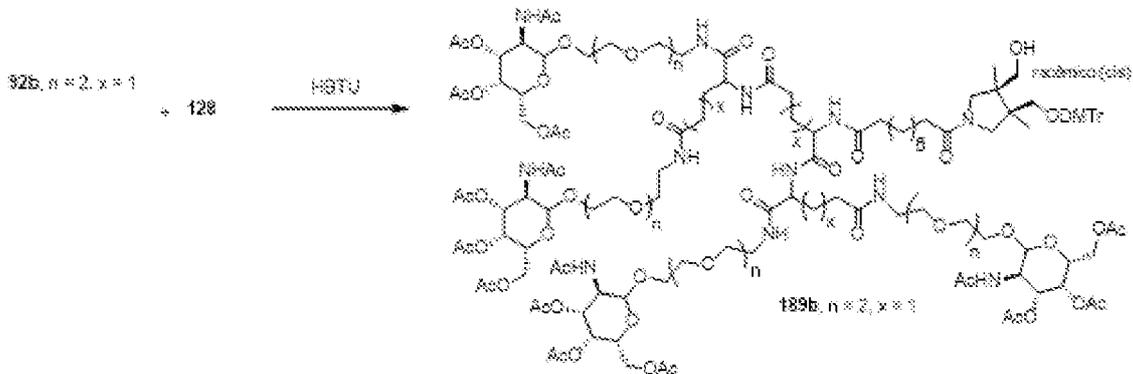
#### **ESQUEMA 36B**

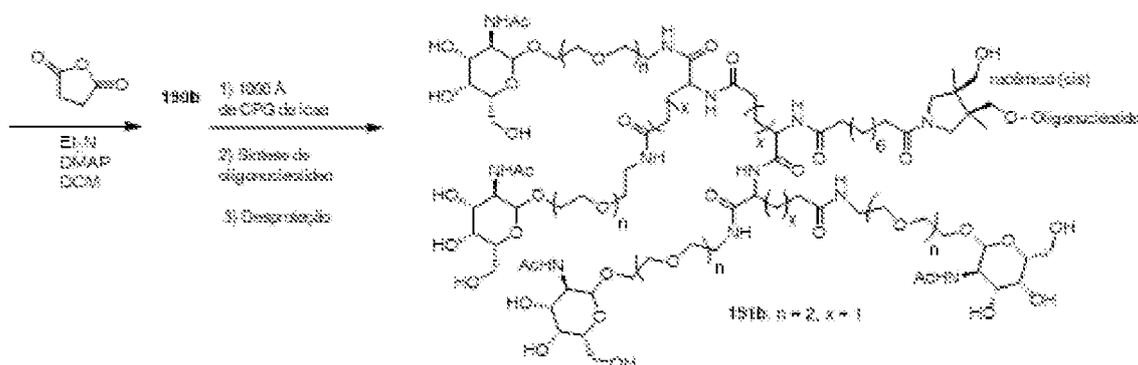


## ESQUEMA 37B.



## ESQUEMA 38B.





## ETAPA 1. PREPARAÇÃO DE 2-(2-(2-AZIDOETOXI)ETOXI)ETAN-1-OL 86B

[0714] A uma solução de 2-(2-(2-cloroetoxi)etoxi)etan-1-ol (13 g, 77 mmol) em água (200 ml) é adicionada azida de sódio (10 g, 154 mmol). A reação foi aquecida a 100°C por 18 horas. A reação foi resfriada para temperatura ambiente e derramada num funil separador de 1 l e extraída com diclorometano (3 x 200 ml). Os extratos de diclorometano combinados foram secados em sulfato de magnésio, filtrados e concentrados até a secura para produzir 2-(2-(2-azidoetoxi)etoxi)etan-1-ol como um óleo incolor (11,7 g).

## ETAPA 2. PREPARAÇÃO DE COMPOSTO 87B

[0715] O Composto **87a** é preparado de **86b** (4,95 g, 28,3 mmol) e **6b** (10 g, 25,7 mmol) com o uso de um procedimento idêntico àquele usado para o composto **84**. Rendimento: 10 g, 77%.

## ETAPA 3. PREPARAÇÃO DE COMPOSTO 88B

[0716] O Composto **88a** é preparado de **87b** (10 g, 19,8 mmol) com o uso de um procedimento idêntico àquele usado para o composto **85**. Rendimento: 7,63 g, 65%.

## ETAPA 4. PREPARAÇÃO DE COMPOSTO 89B

[0717] Uma solução de **88b** (2 g, 3,38 mmol) e ácido Z-glutâmico racêmico (427 mg, 1,52 mmol) em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 ml) é tratada com HBTU (1,41 g, 3,7 mmol) e base de Hünig (1,77 ml, 10,1 mmol). Após a agitação (18 h) a mistura foi concentrada e submetida à cromatografia para render **89b** (871 mg, 48%)

como uma espuma incolor. Rf 0,5 (10% de CH<sub>3</sub>OH-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

#### **ETAPA 5. PREPARAÇÃO DE COMPOSTO 90B**

[0718] Uma solução de **89b** (870 mg, 0,72 mmol) e Pd/C (90 mg, 10% - suporte úmido) em EtOAc (10 ml) é tratada com TFA (84 µl, 1,1 mmol) e purgada com H<sub>2</sub>. Após a agitação vigorosa (2 h), a reação é purgada com N<sub>2</sub>, filtrada através de Celite e concentrada. O material bruto é usado sem processamento adicional e rendeu **90b** (850 mg, quantitativo) como uma espuma incolor. Rf 0,25 (10% de CH<sub>3</sub>OH-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

#### **ETAPA 6. PREPARAÇÃO DE COMPOSTO 91B**

[0719] Uma solução de **90b** (850 mg, 0,72 mmol) e ácido Z-glutâmico (91 mg, 0,32 mmol) em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml) é tratada com HBTU (300 mg, 0,79 mmol) e base de Hünig (502 µl, 2,9 mmol). Após a agitação (1,5 h), a mistura é diluída com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> e lavada com NaHCO<sub>3</sub> (Sat. Aq.), secada (MgSO<sub>4</sub>), filtrada e concentrada. O material bruto é submetido à cromatografia para render **91b** (590 mg, 76%) como uma espuma incolor. Rf 0,5 (10% de CH<sub>3</sub>OH-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

#### **ETAPA 7. PREPARAÇÃO DE COMPOSTO 92B**

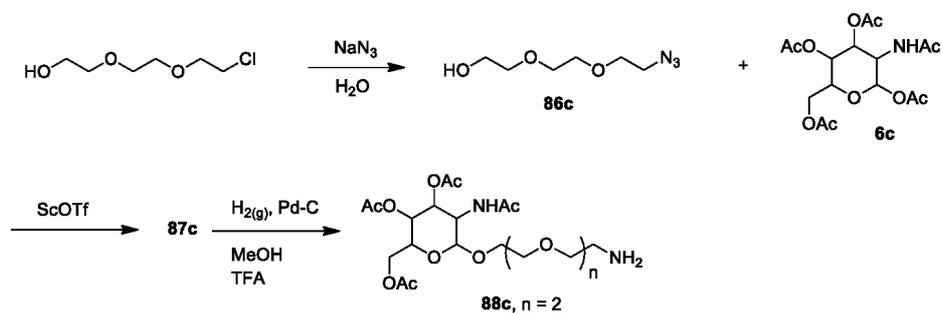
[0720] Uma solução de **91b** (590 mg, 0,25 mmol) e Pd/C (100 mg, 10% - suporte úmido) em CH<sub>3</sub>OH (30 ml) é tratada com TFA (29 µl, 0,37 mmol) e purgada com H<sub>2</sub>. Após a agitação (3 h), a mistura é purgada com N<sub>2</sub>, então, filtrada através de Celite e concentrada. O material bruto é usado sem processamento adicional e rendeu **92b** (600 mg, quantitativo) como uma espuma incolor. Rf 0,1 (10% de CH<sub>3</sub>OH-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

#### **ETAPA 8. PREPARAÇÃO DE CONJUGADO 191B**

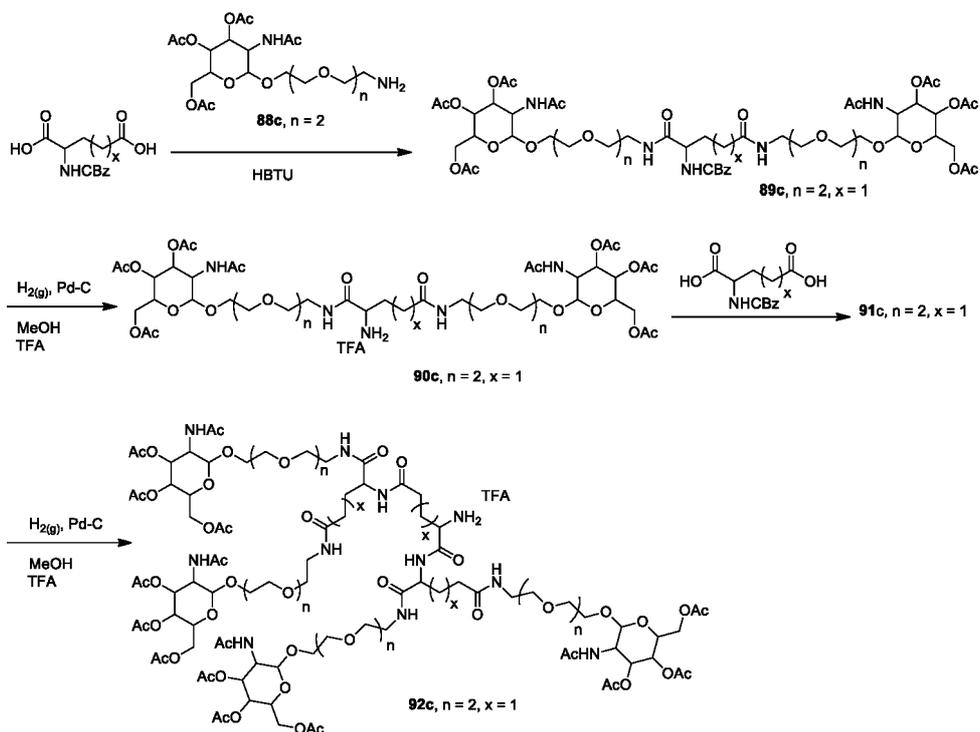
[0721] O Conjugado **191b** é preparado do composto **128** e composto **92b** com o uso de um procedimento idêntico àquele usado para o composto **1**.

#### **EXEMPLO 16C. SÍNTESE DE CONJUGADOS 191C**

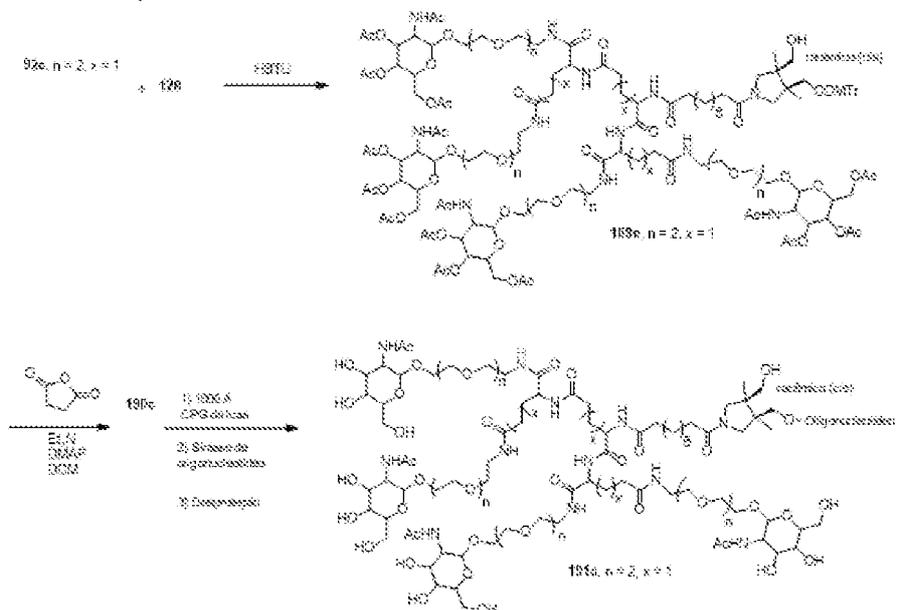
#### **ESQUEMA 36C**



## ESQUEMA 37C.



## ESQUEMA 38C.



## ETAPA 1. PREPARAÇÃO DE 2-(2-(2-AZIDOETOXI)ETOXI)ETAN-1-OL **86C**

[0722] A uma solução de 2-(2-(2-cloroetoxi)etoxi)etan-1-ol (13 g, 77 mmol) em água (200 ml) é adicionada azida de sódio (10 g, 154 mmol). A reação foi aquecida a 100°C por 18 horas. A reação foi resfriada para temperatura ambiente e derramada num funil separador de 1 l e extraída com diclorometano (3 x 200 ml). Os extratos de diclorometano combinados foram secados em sulfato de magnésio, filtrados e concentrados até a secura para produzir 2-(2-(2-azidoetoxi)etoxi)etan-1-ol como um óleo incolor (11,7 g).

## ETAPA 2. PREPARAÇÃO DE COMPOSTO **87C**

[0723] O Composto **87c** é preparado de **86c** (4,95 g, 28,3 mmol) e **6c** (10 g, 25,7 mmol) com o uso de um procedimento idêntico àquele usado para o composto **84**. Rendimento: 10 g, 77%.

## ETAPA 3. PREPARAÇÃO DE COMPOSTO **88C**

[0724] O Composto **88c** é preparado de **87c** (10 g, 19,8 mmol) com o uso de um procedimento idêntico àquele usado para o composto **85**. Rendimento: 7,63 g, 65%.

## ETAPA 4. PREPARAÇÃO DE COMPOSTO **89C**

[0725] Uma solução de **88c** (2 g, 3,38 mmol) e ácido Z-glutâmico racêmico (427 mg, 1,52 mmol) em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 ml) é tratada com HBTU (1,41 g, 3,7 mmol) e base de Hünig (1,77 ml, 10,1 mmol). Após a agitação (18 h) a mistura foi concentrada e submetida à cromatografia para render **89c** (871 mg, 48%) como uma espuma incolor. R<sub>f</sub> 0,5 (10% de CH<sub>3</sub>OH-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

## ETAPA 5. PREPARAÇÃO DE COMPOSTO **90C**

[0726] Uma solução de **89c** (870 mg, 0,72 mmol) e Pd/C (90 mg, 10% - suporte úmido) em EtOAc (10 ml) é tratada com TFA (84 µl, 1,1 mmol) e purgada com H<sub>2</sub>. Após a agitação vigorosa (2 h), a reação é purgada com N<sub>2</sub>, filtrada através de Celite e concentrada. O material bruto é usado sem

processamento adicional e rendeu **90c** (850 mg, quantitativo) como uma espuma incolor. Rf 0,25 (10% de CH<sub>3</sub>OH-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

### ETAPA 6. PREPARAÇÃO DE COMPOSTO 91C

[0727] Uma solução de **90C** (850 mg, 0,72 mmol) e ácido Z-glutâmico (91 mg, 0,32 mmol) em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml) é tratada com HBTU (300 mg, 0,79 mmol) e base de Hünig (502 µl, 2,9 mmol). Após a agitação (1,5 h), a mistura é diluída com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> e lavada com NaHCO<sub>3</sub> (Sat. Aq.), secada (MgSO<sub>4</sub>), filtrada e concentrada. O material bruto é submetido à cromatografia para render **91c** (590 mg, 76%) como uma espuma incolor. Rf 0,5 (10% de CH<sub>3</sub>OH-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

### Etapa 7. Preparação de composto 92c

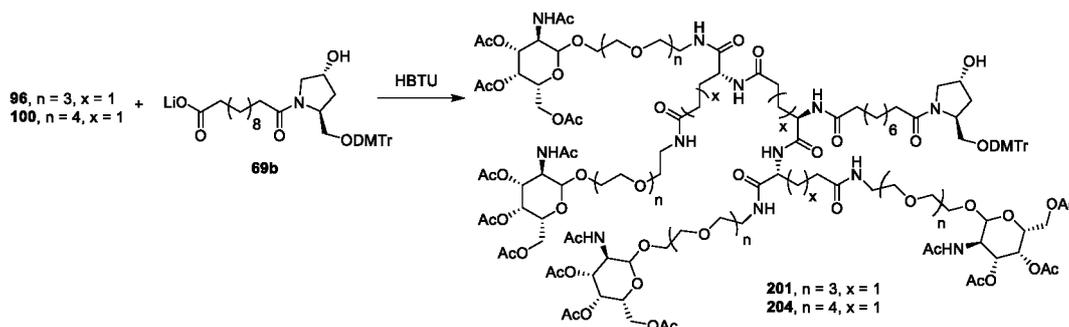
[0728] Uma solução de **91c** (590 mg, 0,25 mmol) e Pd/C (100 mg, 10% - suporte úmido) em CH<sub>3</sub>OH (30 ml) é tratada com TFA (29 µl, 0,37 mmol) e purgada com H<sub>2</sub>. Após a agitação (3 h), a mistura é purgada com N<sub>2</sub>, então, filtrada através de Celite e concentrada. O material bruto é usado sem processamento adicional e rendeu **92c** (600 mg, quantitativo) como uma espuma incolor. Rf 0,1 (10% de CH<sub>3</sub>OH-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

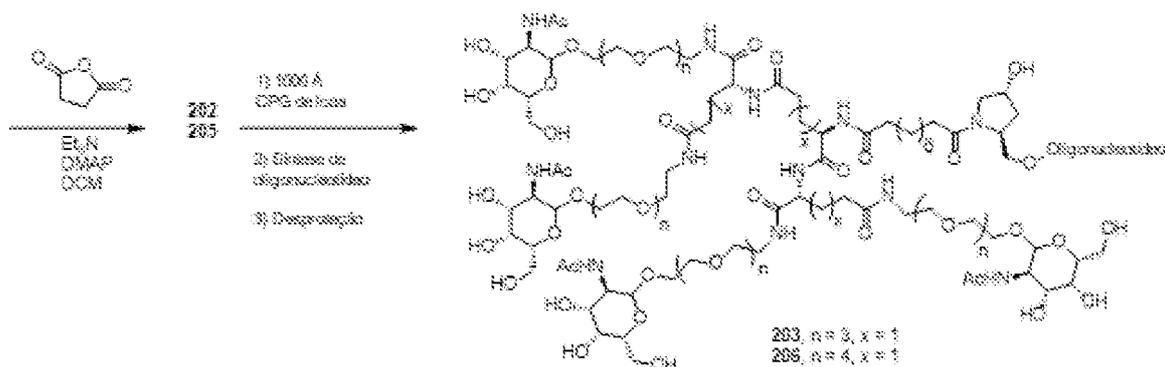
### ETAPA 8. PREPARAÇÃO DE CONJUGADO 191C

[0729] O Conjugado **191c** é preparado do composto **128** e composto **92c** com o uso de um procedimento idêntico àquele usado para o composto **1**.

### EXEMPLO 17. SÍNTESE DE CONJUGADOS 203 E 206

#### ESQUEMA 39.





### ETAPA 1. PREPARAÇÃO DE COMPOSTO 69B

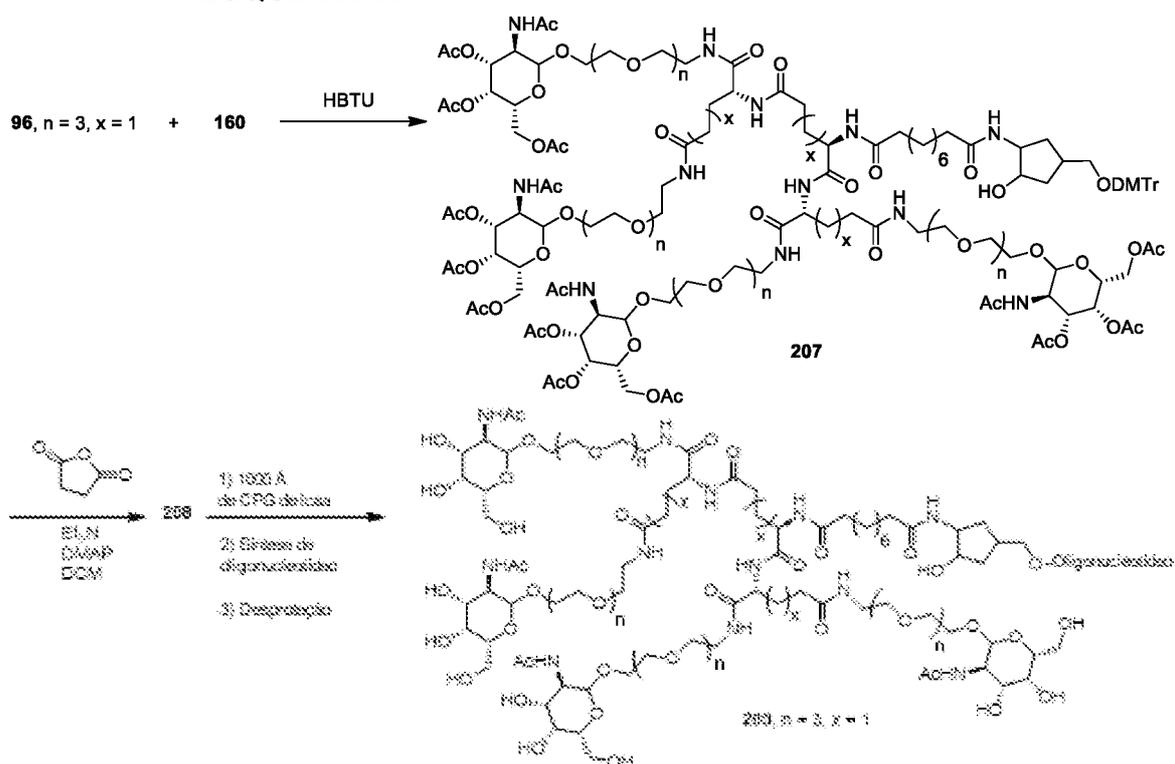
[0730] O Composto **69b** foi preparado de ácido (2S,4R)-4-hidroxipirrolidina-2-carboxílico com o uso de um procedimento idêntico àquele usado para o composto **69**.

### ETAPA 2. PREPARAÇÃO DE CONJUGADOS 203 E 206

[0731] Os Conjugados **203** e **206** foram preparados do composto **96** e **100** com o uso de um procedimento idêntico àquele usado para o composto **1**.

### EXEMPLO 18. SÍNTESE DE CONJUGADO 209

#### ESQUEMA 40.

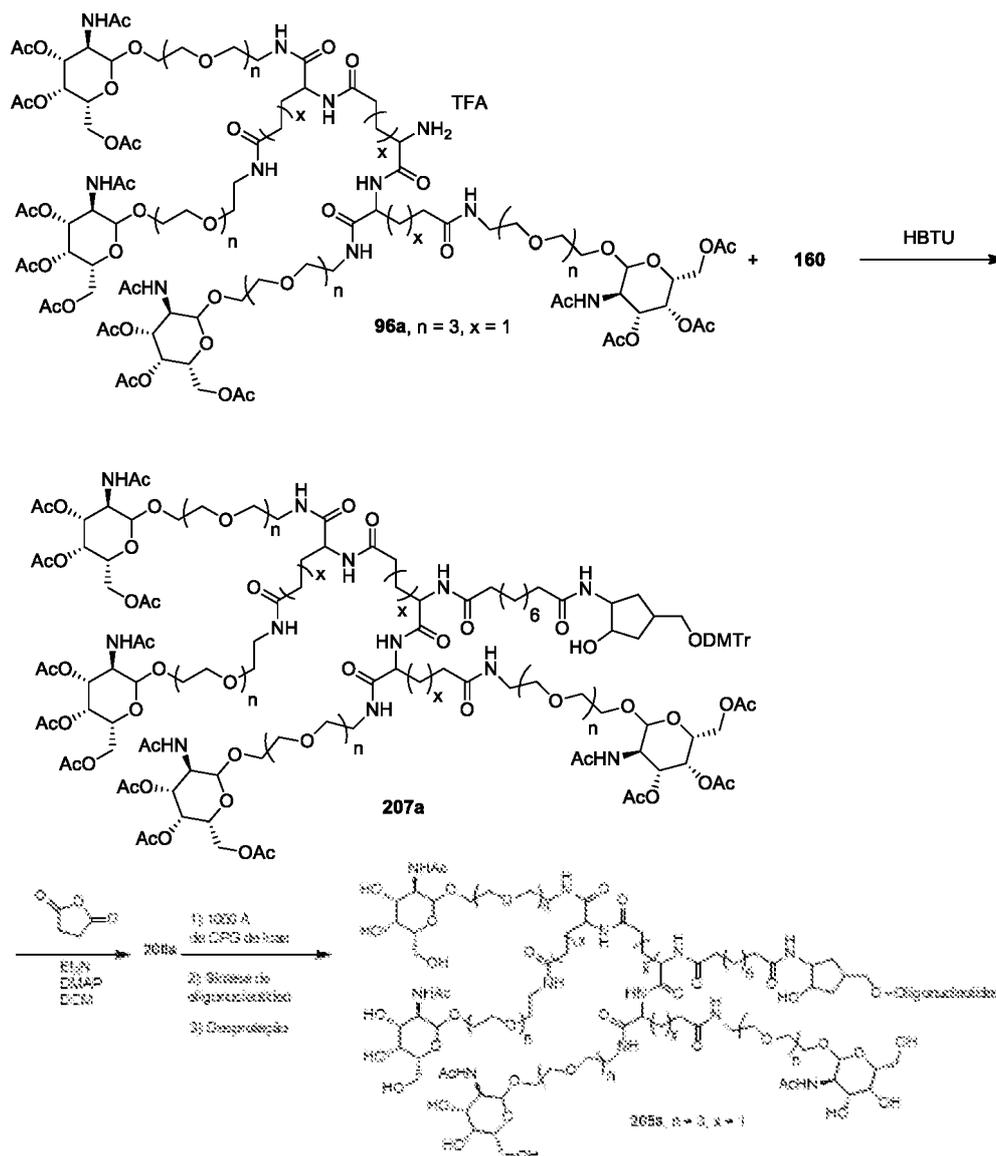


## ETAPA 1. PREPARAÇÃO DE CONJUGADO 209

[0732] O Conjugado **209** foi preparado do composto **96** e **160** com o uso de um procedimento idêntico àquele usado para o composto **1**.

## EXEMPLO 18A. SÍNTESE DE CONJUGADO 209A

### ESQUEMA 40A.

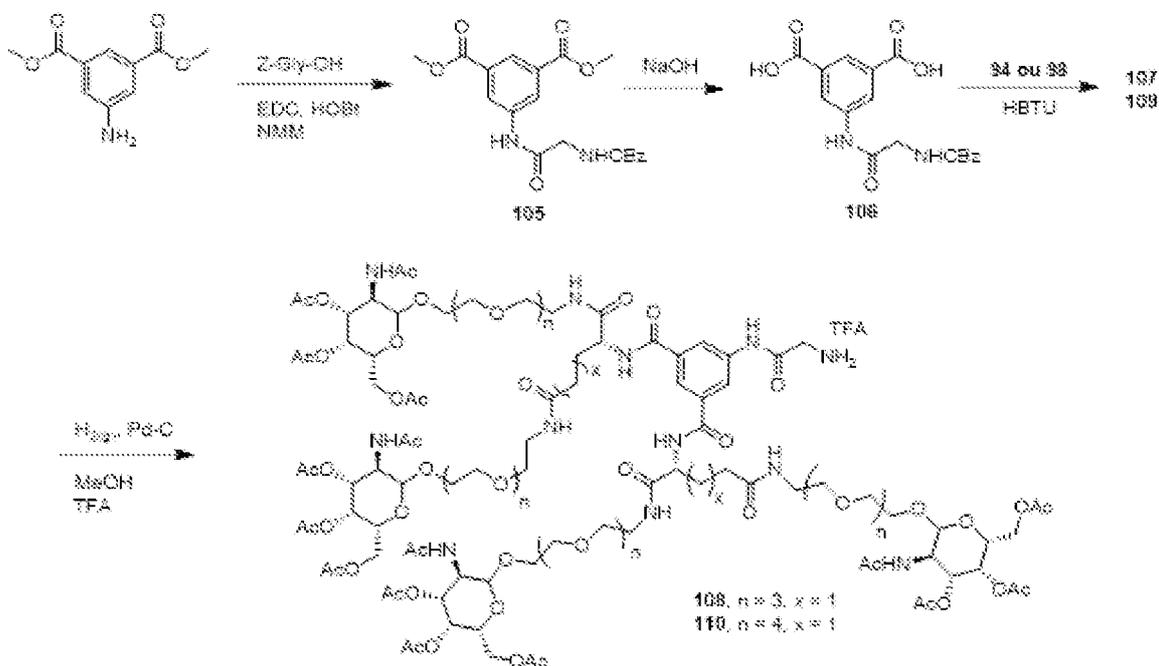


## ETAPA 1. PREPARAÇÃO DE CONJUGADO 209A

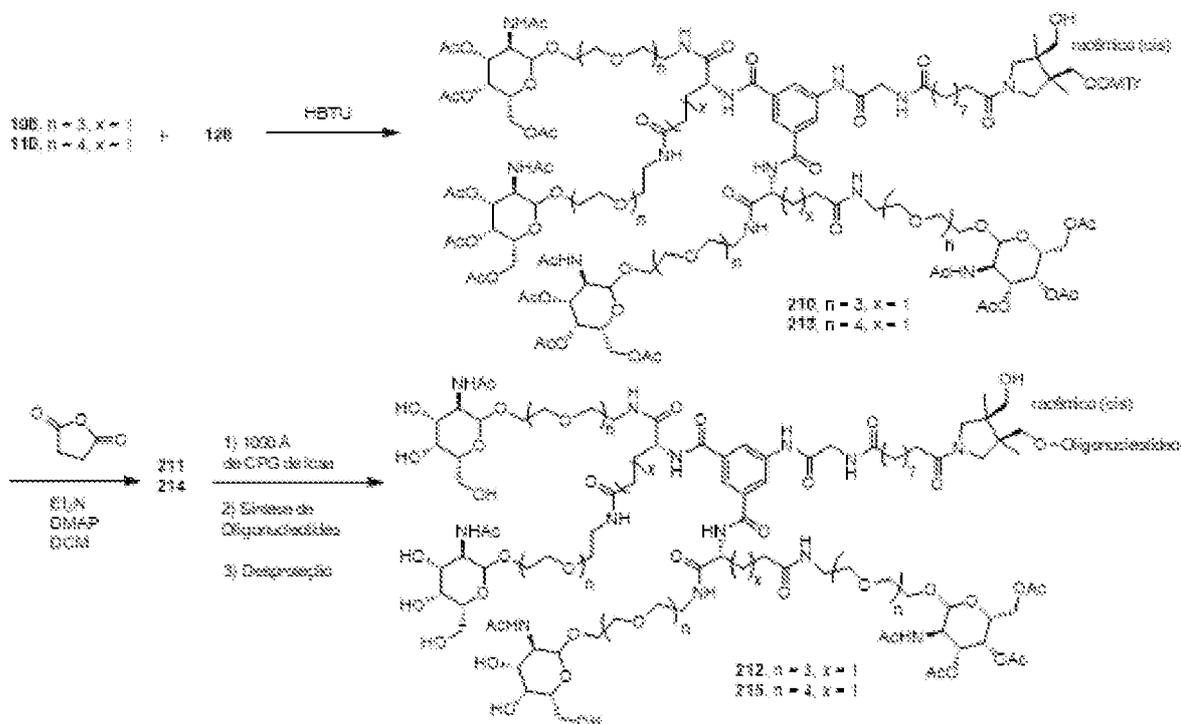
[0733] O Conjugado **209a** é preparado do composto **96a** e **160** com o uso de um procedimento idêntico àquele usado para o composto **1**.

## EXEMPLO 19. SÍNTESE DE CONJUGADOS 212 E 215

## ESQUEMA 41.



## ESQUEMA 42.



Gly-OH (5 g, 24 mmol), EDC (5 g, 26,3 mmol), HOBt (3,6 g, 26,3 mmol), NMM (2,9 ml, 26,3 mmol) em DMF (50 ml) foi agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente. Mediante completação, a mistura de reação foi diluída com acetato de etila (250 ml) e lavada com cada HCl 1 M (2 x 100 ml), bicarbonato de sódio saturado (1 x 100 ml) e salmoura (2 x 100 ml). Secar em sulfato de magnésio, filtrar e concentrar até a secura para proporcionar 5-(2-((2-oxo-2-fenil-1 $\lambda^2$ -etil)amino)acetamido)isofталato de dimetila como um sólido incolor (7,2 g, 79%).

### **ETAPA 2. PREPARAÇÃO DE ÁCIDO 5-(2-((2-OXO-2-FENIL-1 $\lambda^2$ -ETIL)AMINO)ACETAMIDO)ISOFTÁLICO 106**

[0735] A uma solução de 5-(2-((2-oxo-2-fenil-1 $\lambda^2$ -etil)amino)acetamido)isofталato de metila (7,2 g) em metanol (25 ml) e THF (25 ml) foi adicionado NaOH 1 M (25 ml). A solução foi agitada à temperatura ambiente por 2 horas, então, concentrado para remover THF e MeOH. A solução aquosa restante foi diluída com água (75 ml), resfriada num banho de água gelada e acidificada a pH = 1 com HCl 6 M. O sólido foi filtrado e lavado com água (3 x 100 ml). O sólido foi secado por congelamento para proporcionar ácido 5-(2-((2-oxo-2-fenil-1 $\lambda^2$ -etil)amino)acetamido)-isofталico (6,9 g, quantitativo).

### **ETAPA 3. PREPARAÇÃO DE COMPOSTO 107**

[0736] O Composto **107** foi preparado de ácido 5-(2-((2-oxo-2-fenil-1 $\lambda^2$ -etil)amino)acetamido)isofталico **106** (200 mg, 0,54 mmol) e **94** (1,7 g, 1,3 mmol) com o uso de um procedimento idêntico àquele usado para o composto **95**. Rendimento: 600 mg.

### **ETAPA 4. PREPARAÇÃO DE COMPOSTO 108**

[0737] O Composto **108** foi preparado do composto **107** (600 mg) com o uso de um procedimento idêntico àquele usado para o composto **96**. Rendimento: 650 mg, quantitativo.

### **ETAPA 5. PREPARAÇÃO DE COMPOSTO 109**

[0738] O Composto **109** foi preparado de ácido 5-(2-((2-oxo-2-fenil-1 $\lambda^2$ -

etil)amino)acetamido)isoftálico **106** (180 mg, 0,48 mmol) e **98** (1,5 g, 1,1 mmol) com o uso de um procedimento idêntico àquele usado para o composto **99**. Rendimento: 900 mg.

### ETAPA 6. PREPARAÇÃO DE COMPOSTO 110

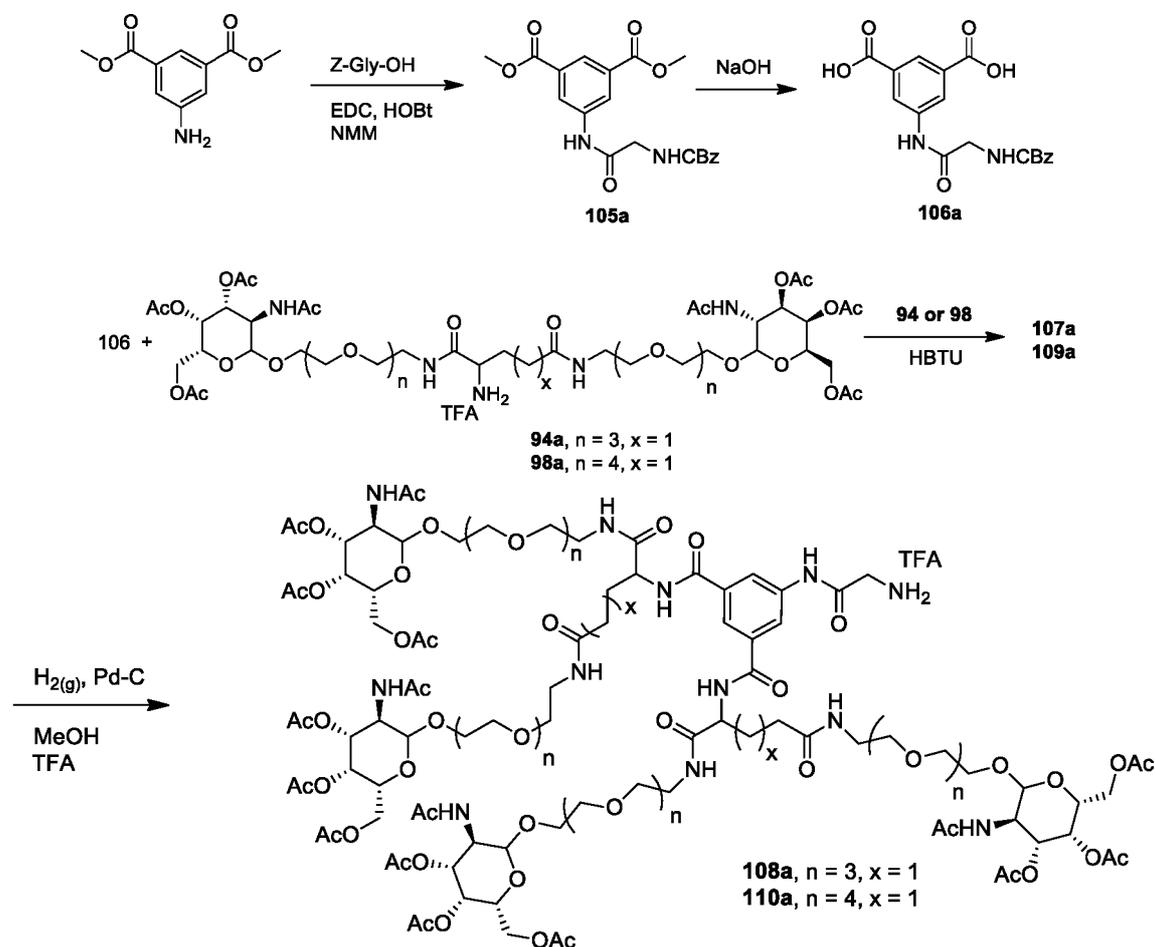
[0739] O Composto **110** foi preparado do composto **109** (900 mg) com o uso de um procedimento idêntico àquele usado para o composto **100**. Rendimento: 920 mg, quantitativo.

### ETAPA 7. PREPARAÇÃO DE CONJUGADOS 212 E 215

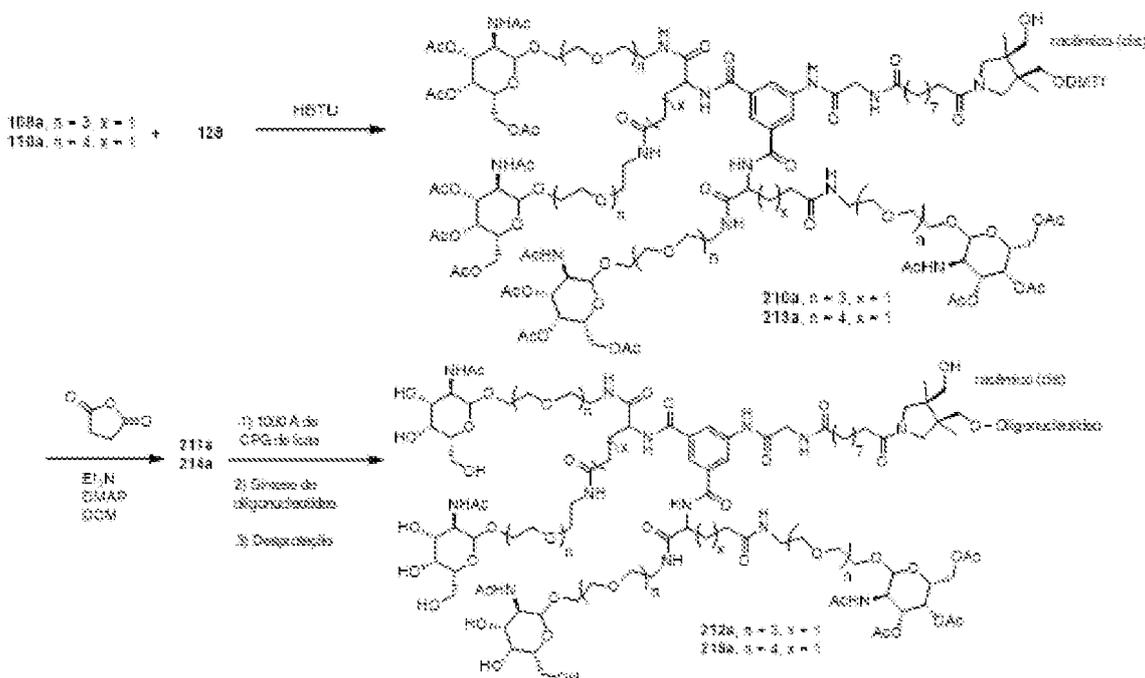
[0740] Os Conjugados **212** e **215** foram preparados de composto **128** e **108** ou **110** com o uso de um procedimento idêntico àquele usado para o composto **1**.

### EXEMPLO 19A. SÍNTESE DE CONJUGADOS 212A E 215A

#### ESQUEMA 41A.



## ESQUEMA 42A.



### ETAPA 1. PREPARAÇÃO DE 5-(2-((2-OXO-2-FENIL-1 $\lambda^2$ -ETIL)AMINO)ACETAMIDO)-ISOFTALATO DE DIMETILA 105A

[0741] Uma solução de 5-aminoisofalato de dimetila (5 g, 24 mmol), Z-Gly-OH (5 g, 24 mmol), EDC (5 g, 26,3 mmol), HOBT (3,6 g, 26,3 mmol), NMM (2,9 ml, 26,3 mmol) em DMF (50 ml) é agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente. Mediante completação, a mistura de reação é diluída com acetato de etila (250 ml) e lavada com cada HCl 1 M (2 x 100 ml), bicarbonato de sódio saturado (1 x 100 ml) e salmoura (2 x 100 ml). Secar em sulfato de magnésio, filtrar e concentrar até a secura para proporcionar 5-(2-((2-oxo-2-fenil-1 $\lambda^2$ -etil)amino)acetamido)isofalato de dimetila como um sólido incolor (7,2 g, 79%).

### ETAPA 2. PREPARAÇÃO DE ÁCIDO 5-(2-((2-OXO-2-FENIL-1 $\lambda^2$ -ETIL)AMINO)ACETAMIDO)ISOFTÁLICO 106A

[0742] A uma solução de 5-(2-((2-oxo-2-fenil-1 $\lambda^2$ -etil)amino)acetamido)isofalato de metila (7,2 g) em metanol (25 ml) e THF (25 ml) é adicionado NaOH 1 M (25 ml). A solução é agitada à temperatura ambiente

por 2 horas, então, concentrado para remover THF e MeOH. A solução aquosa restante é diluída com água (75 ml), resfriada num banho de água gelada e acidificada a pH = 1 com HCl 6 M. O sólido é filtrado e lavado com água (3 x 100 ml). O sólido é secado por congelamento para produzir ácido 5-(2-((2-oxo-2-fenil-1 $\lambda^2$ -etil)amino)acetamido)-isoftálico (6,9 g, quantitativo).

### **ETAPA 3. PREPARAÇÃO DE COMPOSTO 107A**

[0743] O Composto **107a** é preparado de ácido 5-(2-((2-oxo-2-fenil-1 $\lambda^2$ -etil)amino)acetamido)isoftálico **106a** (200 mg, 0,54 mmol) e **94a** (1,7 g, 1,3 mmol) com o uso de um procedimento idêntico àquele usado para o composto **95**. Rendimento: 600 mg.

### **ETAPA 4. PREPARAÇÃO DE COMPOSTO 108A**

[0744] O Composto **108a** é preparado do composto **107a** (600 mg) com o uso de um procedimento idêntico àquele usado para o composto **96a**. Rendimento: 650 mg, quantitativo.

### **ETAPA 5. PREPARAÇÃO DE COMPOSTO 109A**

[0745] O Composto **109a** é preparado de ácido 5-(2-((2-oxo-2-fenil-1 $\lambda^2$ -etil)amino)acetamido)isoftálico **106a** (180 mg, 0,48 mmol) e **9a8** (1,5 g, 1,1 mmol) com o uso de um procedimento idêntico àquele usado para o composto **99**. Rendimento: 900 mg.

### **ETAPA 6. PREPARAÇÃO DE COMPOSTO 110A**

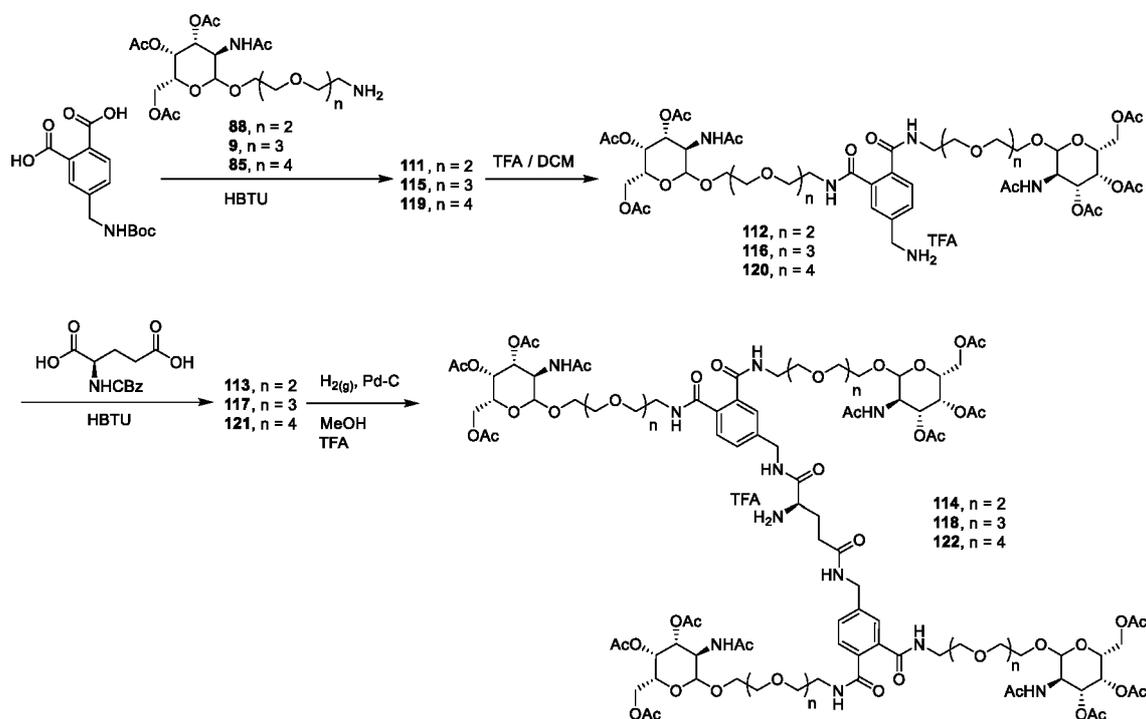
[0746] O Composto **110a** é preparado do composto **109** (900 mg) com o uso de um procedimento idêntico àquele usado para o composto **100**. Rendimento: 920 mg, quantitativo.

### **ETAPA 7. PREPARAÇÃO DE CONJUGADOS 212A E 215A**

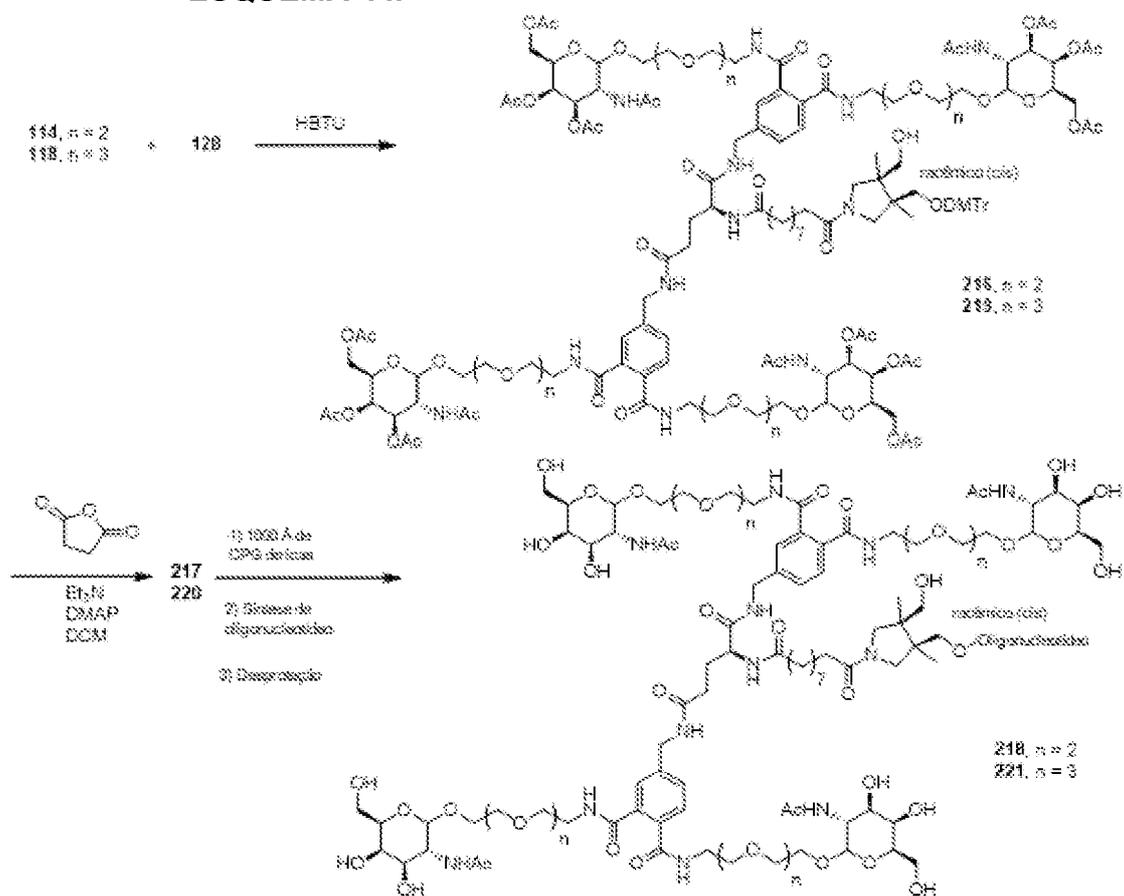
[0747] Os Conjugados **212a** e **21a5** são preparados de composto **128** e **108a** ou **110a** com o uso de um procedimento idêntico àquele usado para o composto **1**.

### **EXEMPLO 20. SÍNTESE DE CONJUGADOS 218 E 221**

## ESQUEMA 43.



## ESQUEMA 44.



**ETAPA 1. PREPARAÇÃO DE COMPOSTO 111**

[0748] O Composto **111** foi preparado de ácido 4-(((terc-butoxicarbonil)amino)metil)ftálico (1,13 g, 3,84 mmol) e **88** (5 g, 8,44 mmol) com o uso de um procedimento idêntico àquele usado para o composto **89**. Rendimento: 2,21 g, 49%.

**ETAPA 2. PREPARAÇÃO DE COMPOSTO 112**

[0749] Uma solução de **111** (2,21 g, 1,87 mmol) em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (40 ml) foi lentamente tratada com TFA (5 ml). Após a agitação (2 h), a mistura foi concentrada e submetida à cromatografia para render **112** (1,08 g, 47%) como uma espuma incolor. R<sub>f</sub> 0,1 (10% de CH<sub>3</sub>OH-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

**ETAPA 3. PREPARAÇÃO DE COMPOSTO 113**

[0750] O Composto **113** foi preparado do composto **112** (1,08 g, 0,88 mmol) e ácido (2-oxo-2-fenil-1λ<sup>2</sup>-etil)-D-glutâmico (112 mg, 0,39 mmol) com o uso de um procedimento idêntico àquele usado para o composto **91**. Rendimento: 600 mg, 62%.

**ETAPA 4. PREPARAÇÃO DE COMPOSTO 114**

[0751] O Composto **114** foi preparado do composto **113** com o uso de um procedimento idêntico àquele usado para o composto **92**.

**ETAPA 5. PREPARAÇÃO DE COMPOSTO 115**

[0752] O Composto **115** foi preparado de ácido 4-(((terc-butoxicarbonil)amino)metil)ftálico (3,94 g, 13,3 mmol) e **9** (18,2 g, 29,4 mmol) com o uso de um procedimento idêntico àquele usado para o composto **93**. Rendimento: 9,02 g, 53%.

**ETAPA 6. PREPARAÇÃO DE COMPOSTO 116**

[0753] O Composto **116** foi preparado do composto **115** (8 g, 6,3 mmol) com o uso de um procedimento idêntico àquele usado para o composto **112**. Rendimento: 3,23 g, 39%.

**ETAPA 7. PREPARAÇÃO DE COMPOSTO 117**

[0754] O Composto **117** foi preparado do composto **116** (3,23 g, 2,45 mmol) e ácido (2-oxo-2-fenil-1λ<sup>2</sup>-etil)-D-glutâmico (192 mg, 1,1 mmol) com o uso de um procedimento idêntico àquele usado para o composto **95**. Rendimento: 2,22 g, 34%.

### ETAPA 8. PREPARAÇÃO DE COMPOSTO 118

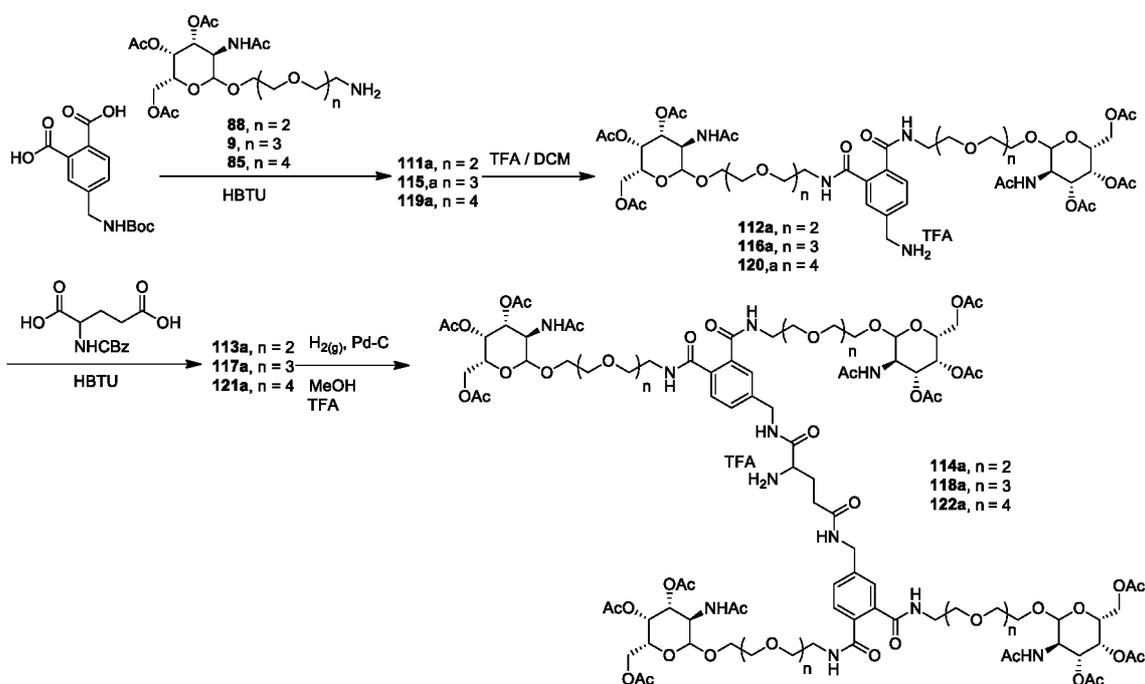
[0755] O Composto **118** foi preparado do composto **117** (2,22 g, 0,84 mmol) com o uso de um procedimento idêntico àquele usado para o composto **96**. Rendimento: 2,02 g, 91%.

### ETAPA 9. PREPARAÇÃO DE CONJUGADOS 218 E 221

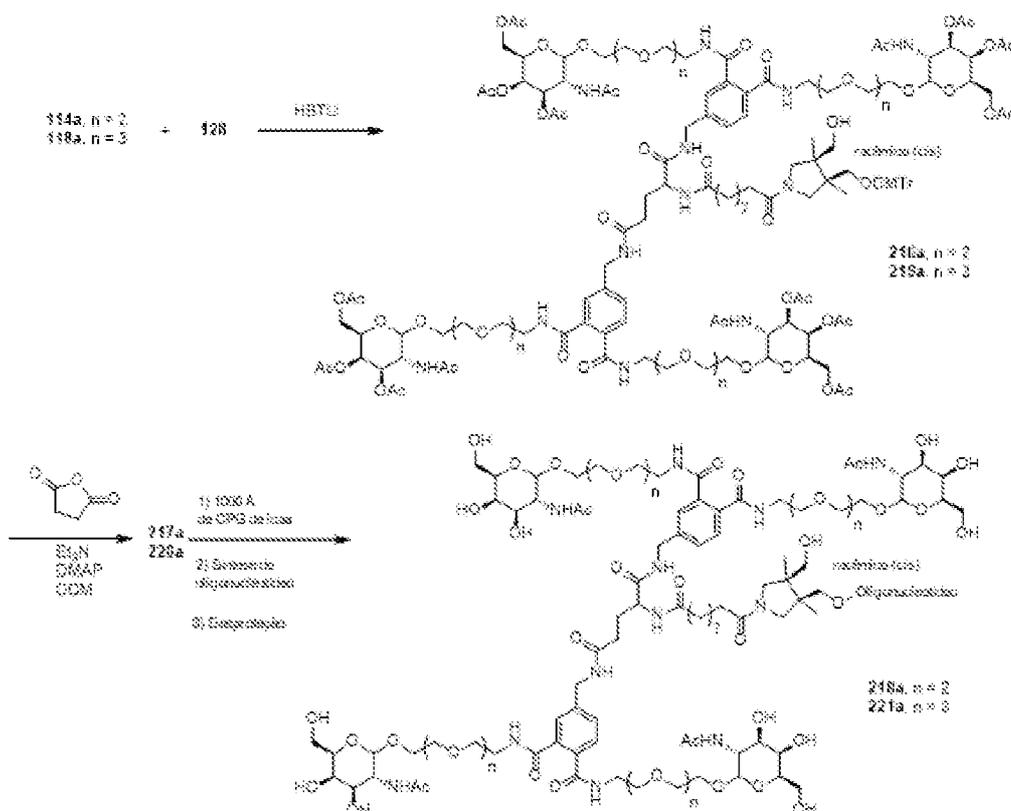
[0756] Os Conjugados **218** e **221** foram preparados de compostos **128** e **114** ou **118** com o uso de um procedimento idêntico àquele usado para o composto **1**.

### EXEMPLO 20A. SÍNTESE DE CONJUGADOS 218A E 221A

#### ESQUEMA 43A.



#### ESQUEMA 44A.



### ETAPA 1. PREPARAÇÃO DE COMPOSTO 111A

[0757] O Composto **111a** é preparado de ácido 4-(((terc-butoxicarbonil)amino)metil)ftálico (1,13 g, 3,84 mmol) e **88** (5 g, 8,44 mmol) com o uso de um procedimento idêntico àquele usado para o composto **89**. Rendimento: 2,21 g, 49%.

### ETAPA 2. PREPARAÇÃO DE COMPOSTO 112A

[0758] Uma solução de **111a** (2,21 g, 1,87 mmol) em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (40 ml) é lentamente tratada com TFA (5 ml). Após a agitação (2 h), a mistura é concentrada e submetida à cromatografia para render **112a** (1,08 g, 47%) como uma espuma incolor. Rf 0,1 (10% de  $\text{CH}_3\text{OH}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

### ETAPA 3. PREPARAÇÃO DE COMPOSTO 113A

[0759] O Composto **113a** foi preparado do composto **112a** (1,08 g, 0,88 mmol) e ácido (2-oxo-2-fenil-1 $\lambda^2$ -etil)-D-glutâmico (112 mg, 0,39 mmol) com o uso de um procedimento idêntico àquele usado para o composto **91**. Rendimento: 600 mg, 62%.

**ETAPA 4. PREPARAÇÃO DE COMPOSTO 114A**

[0760] O Composto **114a** é preparado do composto **113a** com o uso de um procedimento idêntico àquele usado para o composto **92**.

**ETAPA 5. PREPARAÇÃO DE COMPOSTO 115A**

[0761] O Composto **115a** é preparado de ácido 4-(((terc-butoxicarbonil)amino)metil)ftálico (3,94 g, 13,3 mmol) e **9** (18,2 g, 29,4 mmol) com o uso de um procedimento idêntico àquele usado para o composto **93**.  
Rendimento: 9,02 g, 53%.

**ETAPA 6. PREPARAÇÃO DE COMPOSTO 116A**

[0762] O Composto **116a** é preparado do composto **115a** (8 g, 6,3 mmol) com o uso de um procedimento idêntico àquele usado para o composto **11a**. Rendimento: 3,23 g, 39%.

**ETAPA 7. PREPARAÇÃO DE COMPOSTO 117A**

[0763] O Composto **117a** foi preparado do composto **116a** (3,23 g, 2,45 mmol) e ácido (2-oxo-2-fenil-1 $\lambda^2$ -etil)glutâmico (192 mg, 1,1 mmol) com o uso de um procedimento idêntico àquele usado para o composto **95**.  
Rendimento: 2,22 g, 34%.

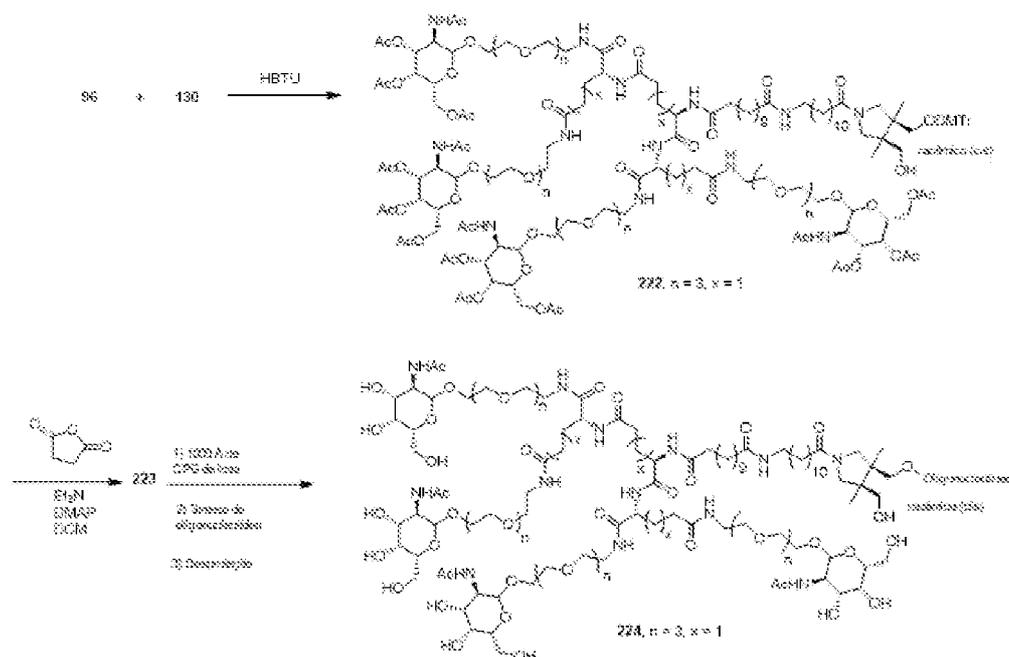
**ETAPA 8. PREPARAÇÃO DE COMPOSTO 118A**

[0764] O Composto **118a** é preparado do composto **117a** (2,22 g, 0,84 mmol) com o uso de um procedimento idêntico àquele usado para o composto **96**. Rendimento: 2,02 g, 91%.

**ETAPA 9. PREPARAÇÃO DE CONJUGADOS 218A E 221A**

[0765] Os Conjugados **218a** e **22a1** são preparados dos compostos **128** e **114a** ou **118a** com o uso de um procedimento idêntico àquele usado para o composto **1**.

**EXEMPLO 21. SÍNTESE DE CONJUGADO 224****ESQUEMA 45.**

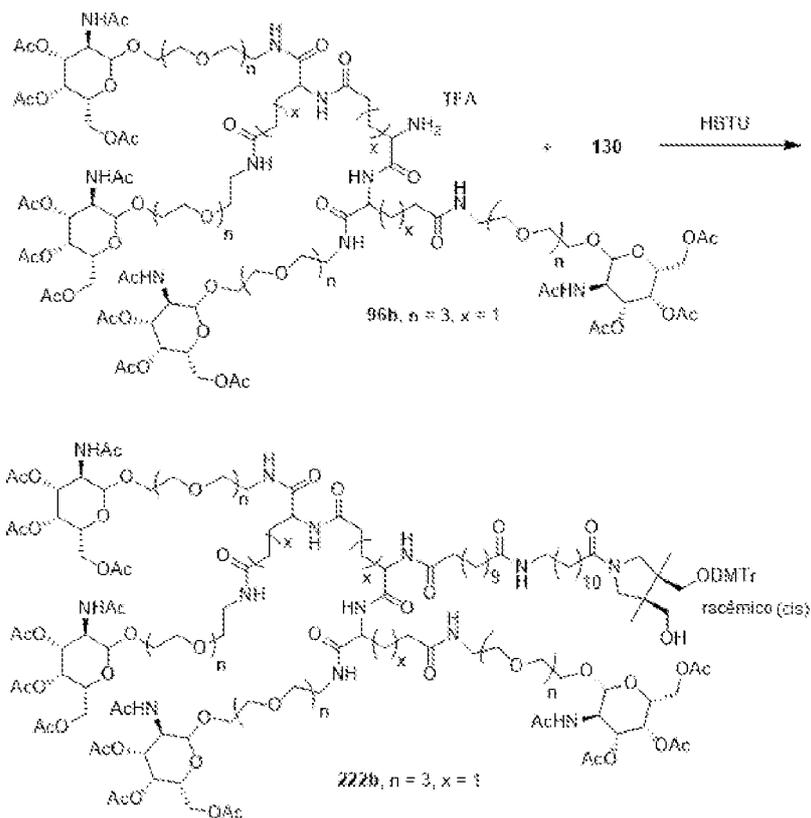


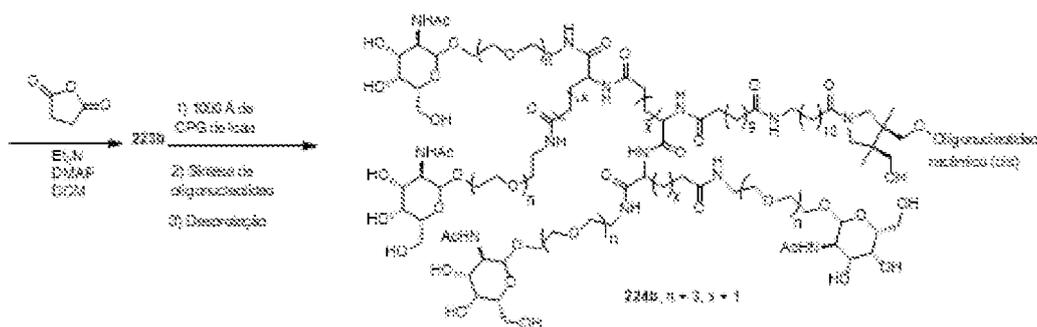
### ETAPA 1. PREPARAÇÃO DE COMPOSTOS 224

[0766] O conjugado **224** foi preparado de compostos **96** e **130** com o uso de um procedimento idêntico àquele usado para o composto **1**.

### EXEMPLO 21A. SÍNTESE DE CONJUGADO 224B

#### ESQUEMA 45A.



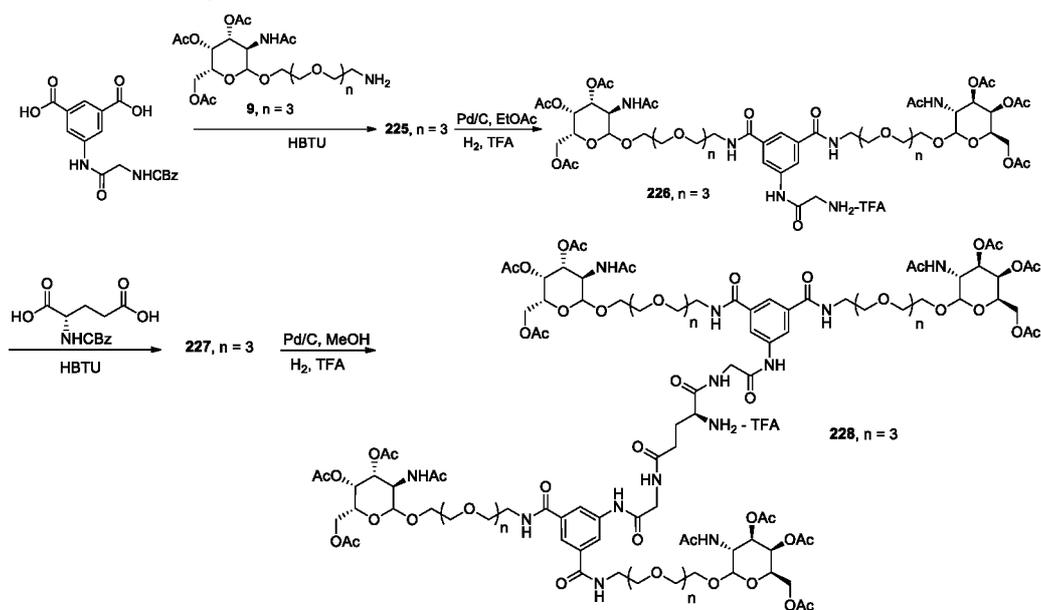


## ETAPA 1. PREPARAÇÃO DE COMPOSTOS 224B

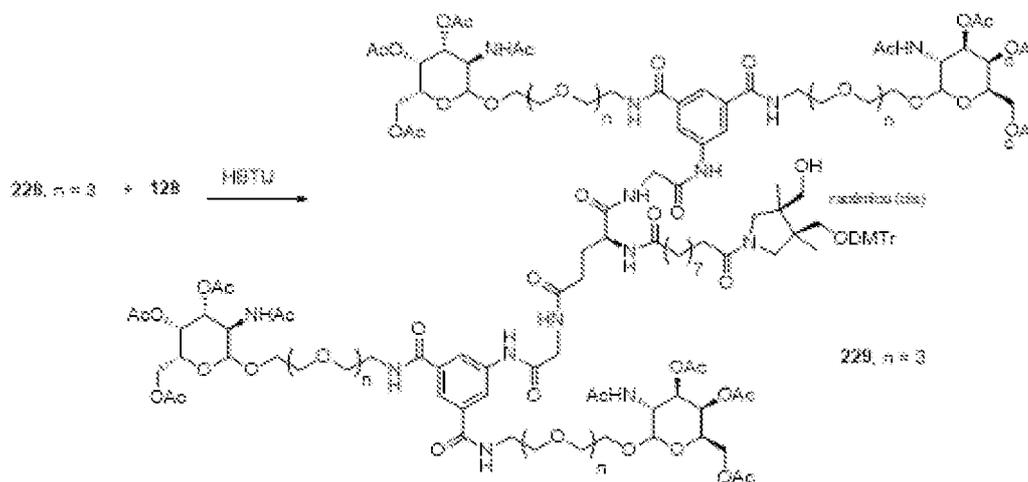
[0767] O Conjugado **224b** é preparado de compostos **96b** e **130** com o uso de um procedimento idêntico àquele usado para o composto **1**.

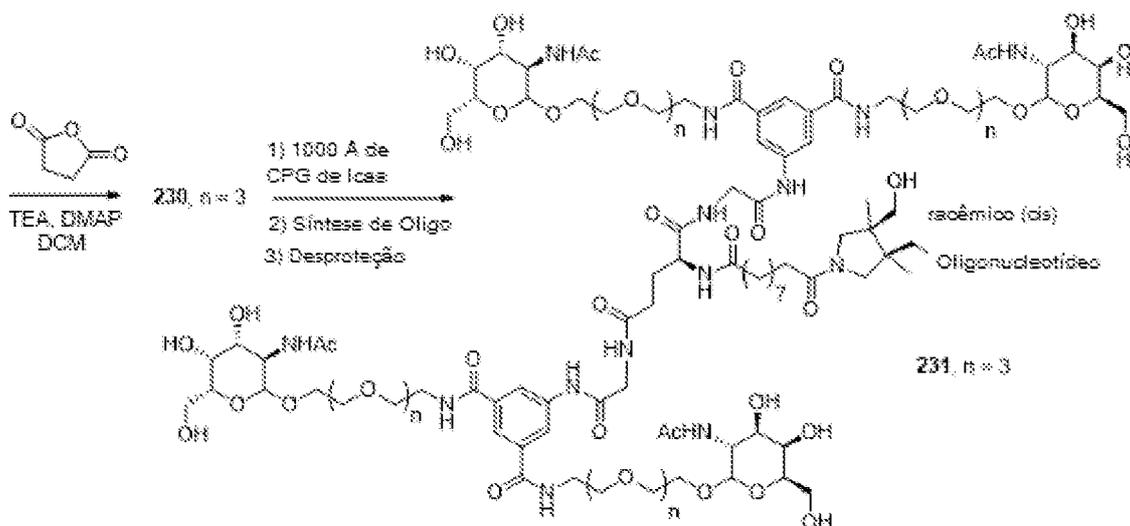
## EXEMPLO 22 SÍNTESE DE CONJUGADO 231

### ESQUEMA 46



### ESQUEMA 47





### ETAPA 1 PREPARAÇÃO DE COMPOSTO 225

[0768] O Composto **225** foi preparado de ácido 5-(2-aminoacetamido)isoftálico **106** (560 mg, 1,5 mmol) e **9** (2,24 g, 3,6 mmol) com o uso de um procedimento idêntico àquele usado para **89**. Rendimento de 1,6 g, 80%.

### ETAPA 2 PREPARAÇÃO DE COMPOSTO 226

[0769] O Composto **226** foi preparado da mesma maneira que **14**. Rendimento de 1,22 g, 78%.

### ETAPA 3 PREPARAÇÃO DE COMPOSTO 227

[0770] O Composto **227** foi preparado da mesma maneira que **89**, de ácido Z-glutâmico (108 mg, 0,38 mmol) e **226** (1,22 g, 0,92 mmol). Rendimento de 471 mg, 45%.

### ETAPA 4 PREPARAÇÃO DE COMPOSTO 228

[0771] O Composto **228** foi preparado da mesma maneira que **14**. Rendimento de 460 mg, Quant.

### ETAPA 5 PREPARAÇÃO DE COMPOSTO 229

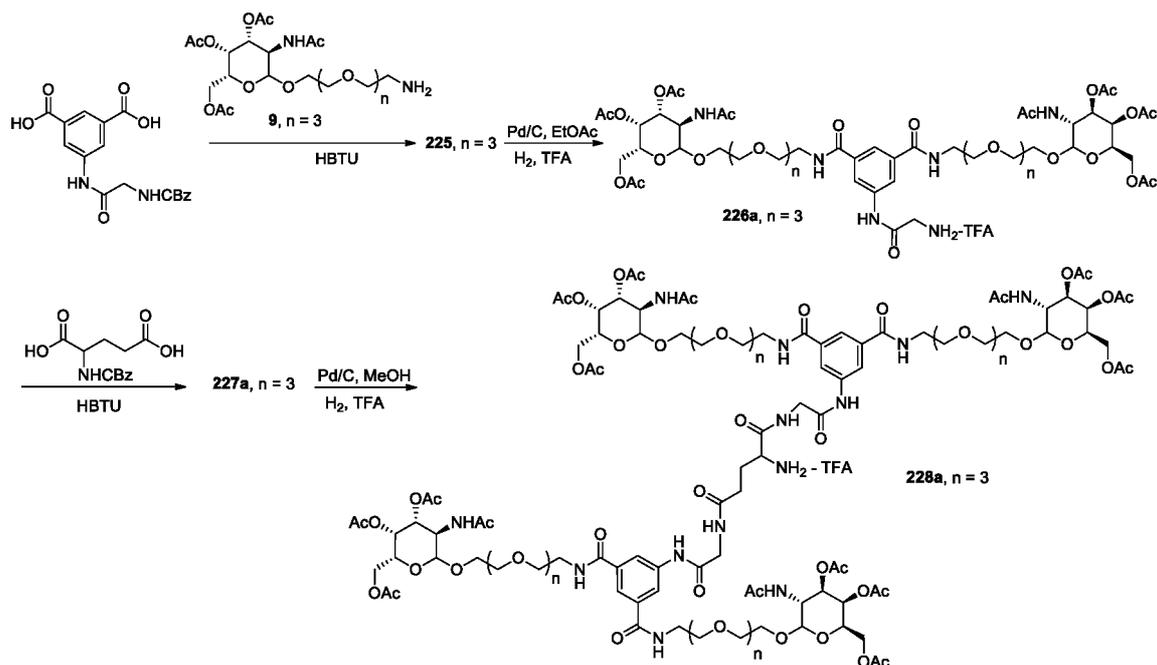
[0772] O Composto **229** foi preparado de **228** (460 mg, 0,17 mmol) e **128** (125 mg, 0,19 mmol) da mesma maneira que **89**. Rendimento de 365 mg, 66%.

## ETAPA 6 PREPARAÇÃO DE COMPOSTO 231

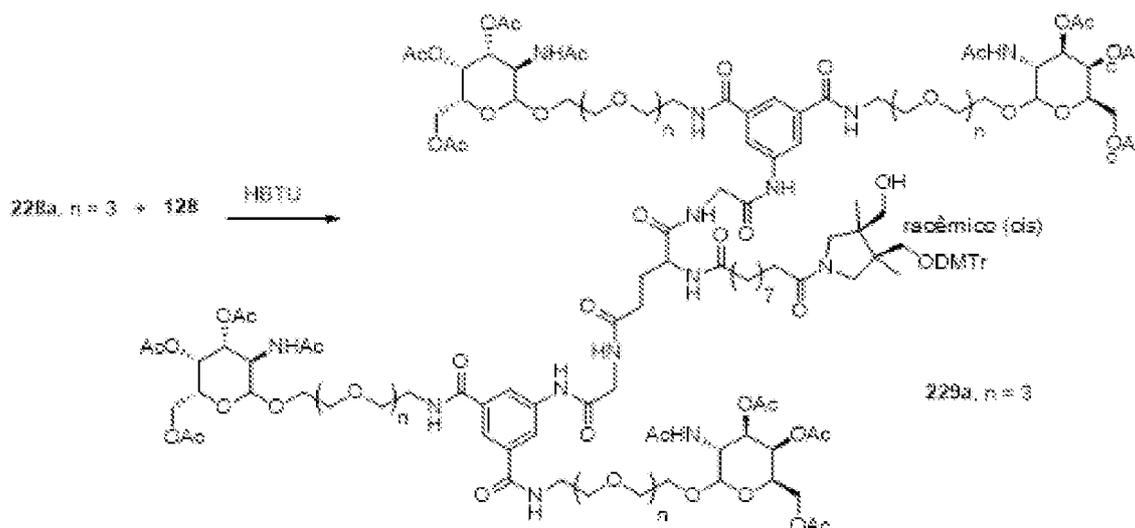
[0773] O Conjugado **231** foi preparado com o uso de um procedimento idêntico àquele usado para o composto **1**.

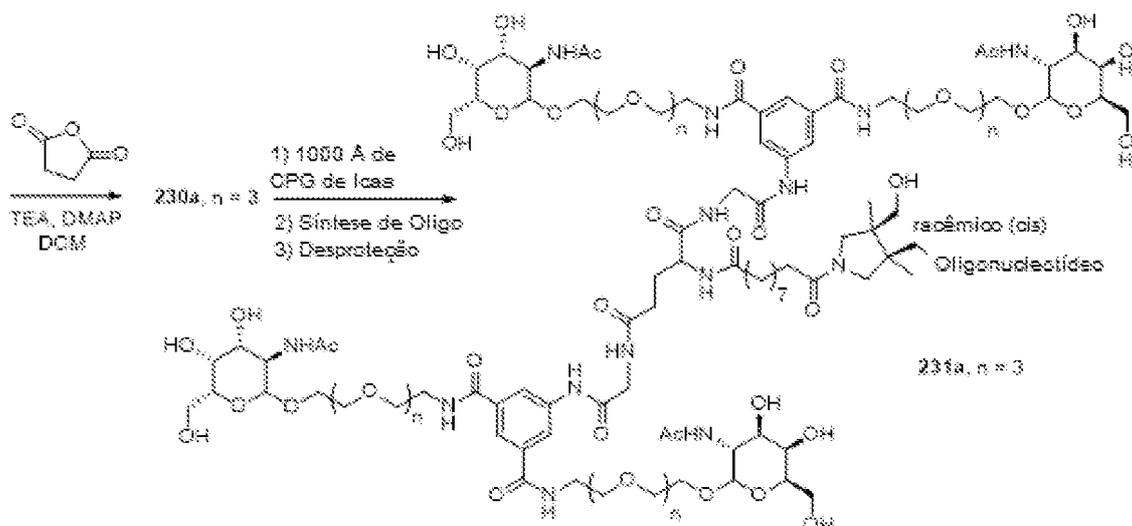
## EXEMPLO 22A SÍNTESE DE CONJUGADO 231A

### ESQUEMA 46A



### ESQUEMA 47A





### ETAPA 1 PREPARAÇÃO DE COMPOSTO 225A

[0774] O Composto **225a** é preparado de ácido 5-(2-aminoacetamido)isoftálico **106** (560 mg, 1,5 mmol) e **9** (2,24 g, 3,6 mmol) com o uso de um procedimento idêntico àquele usado para **89**. Rendimento de 1,6 g, 80%.

### ETAPA 2 PREPARAÇÃO DE COMPOSTO 226A

[0775] O Composto **226a** é preparado da mesma maneira que **14**. Rendimento de 1,22 g, 78%.

### ETAPA 3 PREPARAÇÃO DE COMPOSTO 227A

[0776] O Composto **227a** é preparado da mesma maneira que **89**, de ácido Z-glutâmico (108 mg, 0,38 mmol) e **226a** (1,22 g, 0,92 mmol). Rendimento de 471 mg, 45%.

### ETAPA 4 PREPARAÇÃO DE COMPOSTO 228A

[0777] O Composto **228a** é preparado da mesma maneira que **14**. Rendimento de 460 mg, Quant.

### ETAPA 5 PREPARAÇÃO DE COMPOSTO 229A

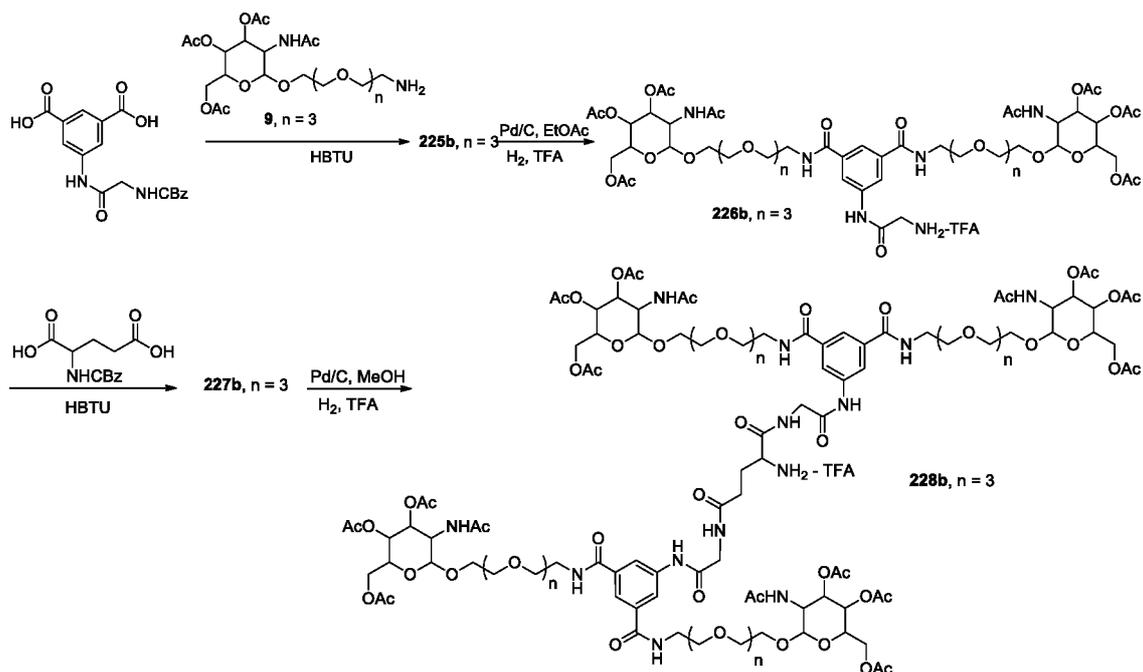
[0778] O Composto **229a** é preparado de **228a** (460 mg, 0,17 mmol) e **128** (125 mg, 0,19 mmol) da mesma maneira que **89**. Rendimento de 365 mg, 66%.

## ETAPA 6 PREPARAÇÃO DE COMPOSTO 231A

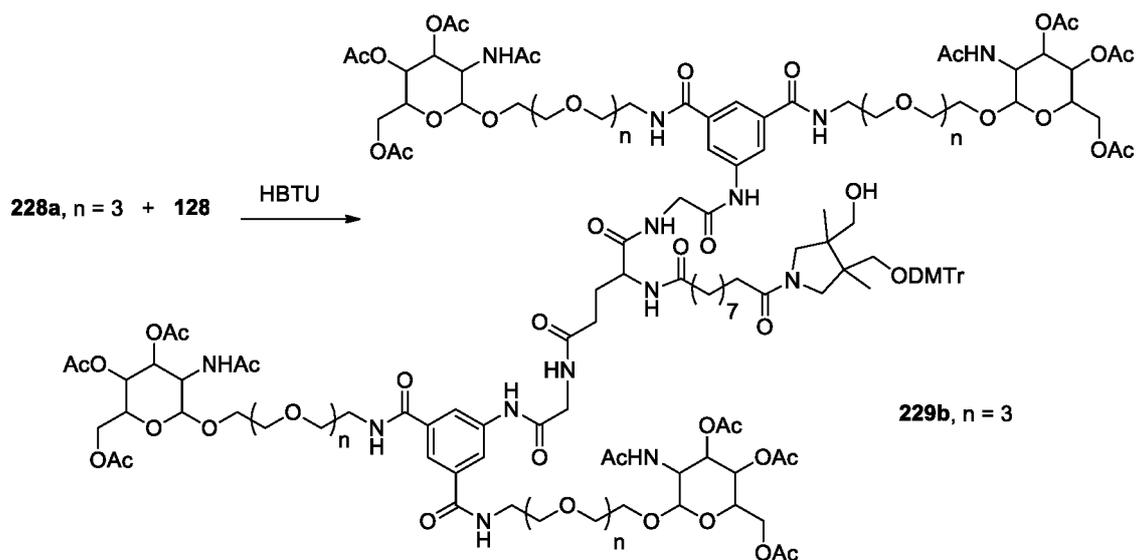
[0779] O Conjugado **231a** é preparado com o uso de um procedimento idêntico àquele usado para o composto **1**.

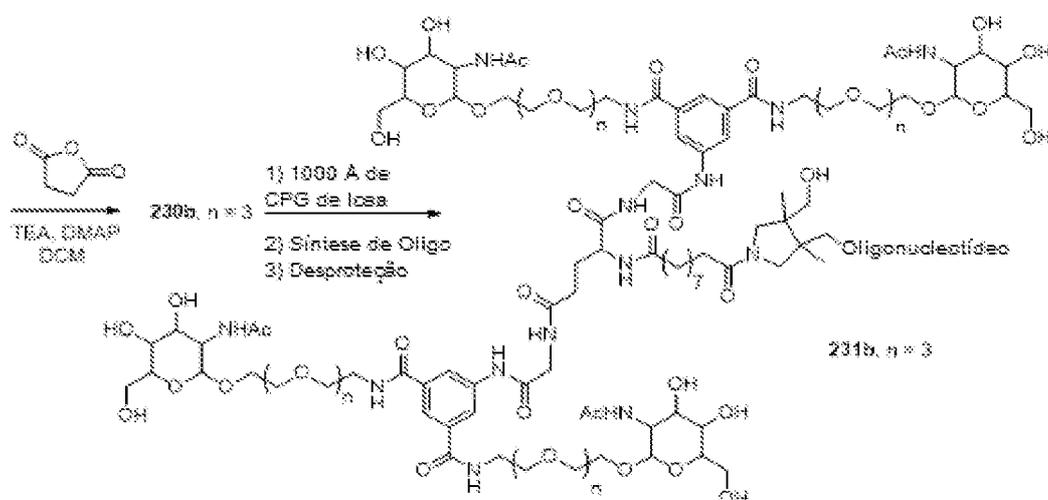
## EXEMPLO 22B SÍNTESE DE CONJUGADO 231B

### ESQUEMA 46B



### ESQUEMA 47B





### ETAPA 1 PREPARAÇÃO DE COMPOSTO 225B

[0780] O Composto **225b** é preparado de ácido 5-(2-aminoacetamido)isoftálico **106** (560 mg, 1,5 mmol) e **9** (2,24 g, 3,6 mmol) com o uso de um procedimento idêntico àquele usado para **89**. Rendimento de 1,6 g, 80%.

### ETAPA 2 PREPARAÇÃO DE COMPOSTO 226B

[0781] O Composto **226b** é preparado da mesma maneira que **14**. Rendimento de 1,22 g, 78%.

### ETAPA 3 PREPARAÇÃO DE COMPOSTO 227B

[0782] O Composto **227b** é preparado da mesma maneira que **89**, de ácido Z-glutâmico (108 mg, 0,38 mmol) e **226b** (1,22 g, 0,92 mmol). Rendimento de 471 mg, 45%.

### ETAPA 4 PREPARAÇÃO DE COMPOSTO 228B

[0783] O Composto **228b** é preparado da mesma maneira que **14**. Rendimento de 460 mg, Quant.

### ETAPA 5 PREPARAÇÃO DE COMPOSTO 229B

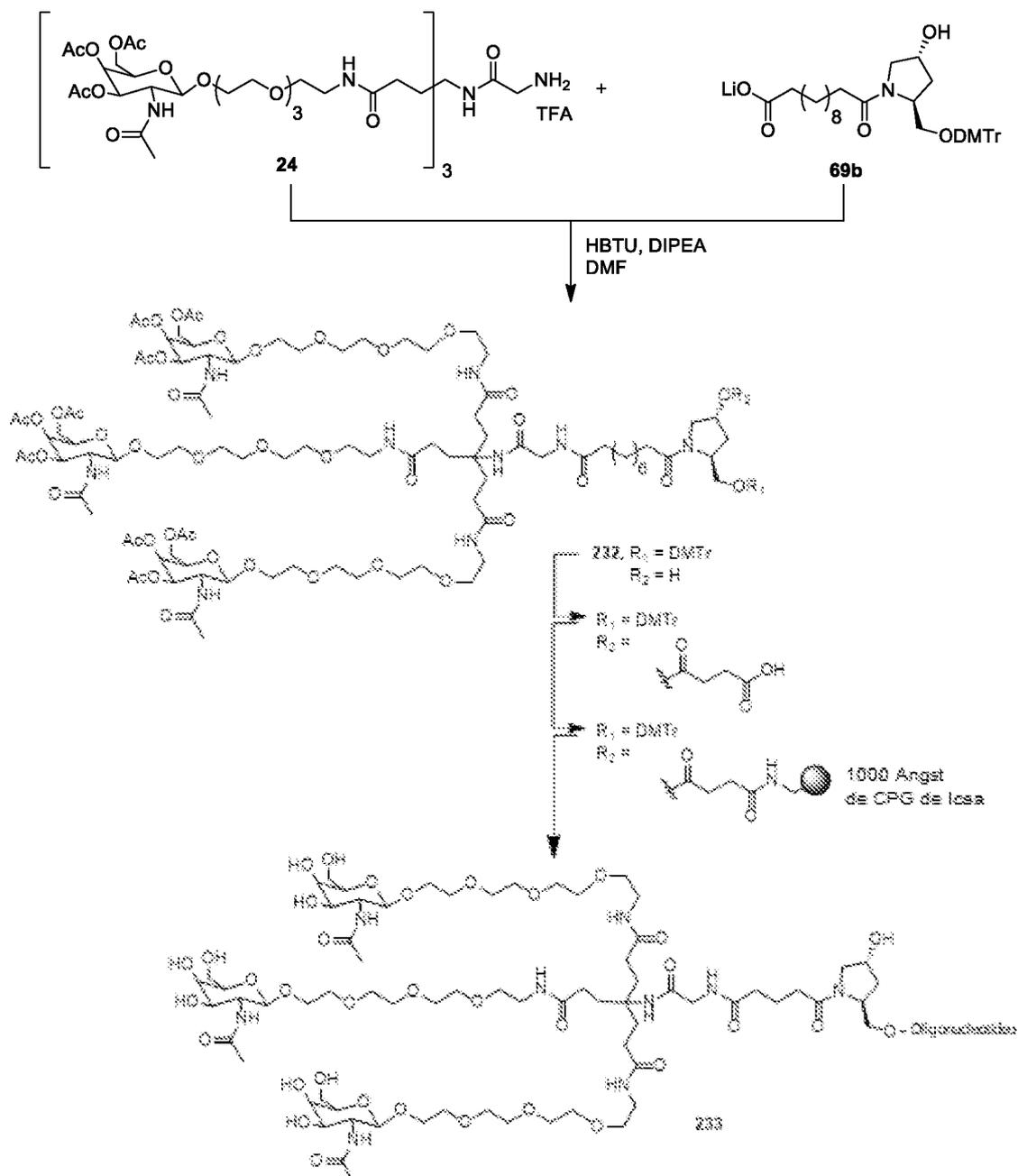
[0784] O Composto **229b** é preparado de **228b** (460 mg, 0,17 mmol) e **128** (125 mg, 0,19 mmol) da mesma maneira que **89**. Rendimento de 365 mg, 66%.

### ETAPA 6 PREPARAÇÃO DE COMPOSTO 231B

[0785] O Conjugado **231b** é preparado com o uso de um procedimento idêntico àquele usado para o composto **1**.

### EXEMPLO 23. SÍNTESE DE CONJUGADO 233

#### ESQUEMA 48



#### ETAPA 1. PREPARAÇÃO DE COMPOSTO 232

[0786] O Composto **232** foi preparado do **24** (650 mg, 0,33 mmol) e do composto **69b** (175 mg, 0,33 mmol) com o uso de um procedimento idêntico

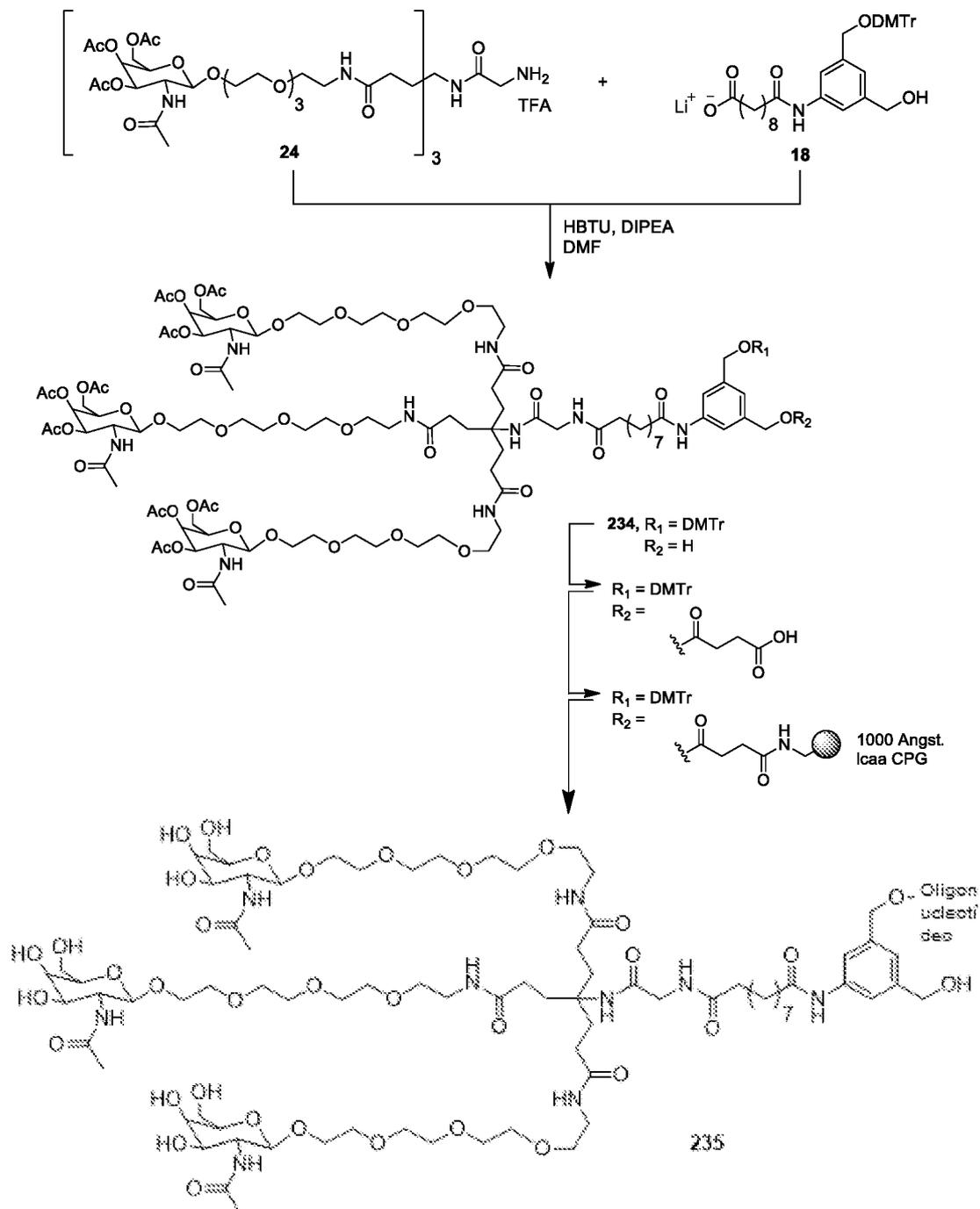
àquele usado para o composto **19**. Rendimento: 380 mg, 47%.

## ETAPA 2. PREPARAÇÃO DE COMPOSTO 233

[0787] O Composto **233** foi preparado do composto **232** com o uso de procedimentos idênticos àqueles usados para o composto **1**.

## EXEMPLO 24. SÍNTESE DE CONJUGADO 235

### ESQUEMA 49



### **ETAPA 1. PREPARAÇÃO DE COMPOSTO 234**

[0788] O Composto **234** foi preparado do composto **24** (1,1 g, 0,55 mmol) e composto **18** (175 mg, 0,33 mmol) com o uso de um procedimento idêntico àquele usado para o composto **19**. Rendimento: 685 mg, 51%.

### **ETAPA 2. PREPARAÇÃO DE COMPOSTO 235**

[0789] O Composto **235** foi preparado do composto **234** com o uso de procedimentos idênticos àqueles usados para o composto **1**.

### **EXEMPLO 25. TESTE IN VIVO DE CONJUGADOS DE SIRNA DE HBV**

[0790] A infecção de HBV crônica é uma doença mundial com dano progressivo ao fígado. Os tratamentos atuais disponíveis podem reduzir o DNA viral, mas têm pouco efeito nos antígenos virais que contribuem grandemente para a progressão de doença. Desse modo, os siRNAs para alvejar HBV para reduzir os antígenos virais foram projetados.

[0791] O siRNA de HBV quimicamente modificado descrito na Tabela 1 conjugado com ligantes de GalNAc foram testados para atividade in vivo num modelo de camundongo estabelecido de infecção de HBV. No modelo de camundongo AAV-HBV1,2 C57BL/6, a expressão de HBV estável e persistente é alcançada após a injeção de um vetor de vírus adenoassociado (AAV) que codifica uma sequência de comprimento sobregênômico de HBV que leva à expressão hepática de RNA de HBV e proteínas e a secreção de partículas virais e subvirais no sangue.

[0792] O construto de AAV-HBV1,2 usado nestes estudos teve base em detalhes fornecidos em Dion, S., et al., *Journal of Virology*, 2013, 87(10): 5554–5563. Todos os procedimentos relacionados a animais foram conduzidos de acordo com procedimentos operacionais escritos, de acordo com as Diretrizes sobre Práticas Animais Satisfatórias do Conselho Canadense sobre Cuidados de Animais (CCAC), e aprovados pelo Comitê para Uso e Cuidados

Institucionais de Animais local (IACUC).

[0793] Cada animal foi inoculado com genomas de vetor 1E11 (VG) do vetor AAV-HBV1,2. Antes do tratamento, todos os animais foram submetidos à sangria de teste e os níveis séricos de HBsAg determinados para animais individuais para confirmar a expressão de HBV estabelecida.

[0794] Tratamento de siRNA: Os grupos de camundongos (tipicamente n = 5) foram administrados com uma dose de 3 mg/kg única de conjugado de siRNA de HBV uma vez no Dia 0 (1 dose por animal) por meio de injeção subcutânea na região escapular. Um grupo de animais administrados apenas com veículo (salino) serviu como controles.

[0795] Coletas: Todos os camundongos foram submetidos à sangria de teste no Dia 0, prior to tratamento, e em pontos no tempo definidos após a administração de artigo de teste (por exemplo, nos dias de estudo 7, 14, 21, 28, 35, 42, 49, 56, 63 e 70) para determinar as reduções máximas nos níveis séricos de HBsAg e a duração de atividade farmacológica.

[0796] Análise: Os níveis de HBsAg em amostras de soro foram determinados com o uso do kit Biorad EIA GS HBsAg 3,0 (BioRad, nº de catálogo 32591) de acordo com as instruções do fabricante. O soro agrupado de cada grupo de tratamento foi usado para determinar os níveis de HBsAg médios de grupo em pontos no tempo individuais. Os dados foram analisados e expressados como níveis de HBsAg em relação à linha de base pré-tratamento (% em relação ao Dia 0).

[0797] Resultados: Os resultados do teste de cada um dos siRNAs de HBV quimicamente modificados descritos na Tabela 1 são apresentados na Tabela 2. Os valores representam a % de níveis de HBsAg (em relação à linha de base de Dia 0) nos Dias 7, 14, 21, 28, 42, 49, 56 e 70 após o tratamento.

#### **TABELA 1. DUPLEXES DE SIRNA DE HBV QUIMICAMENTE MODIFICADOS**

Número de siRNA	SEQ ID NO de fita senso	Fita senso 5' – 3'	SEQ ID NO de fita antissenso	Fita antissenso 5'-3'
1	SEQ ID NO:1	csgsugugCaCUUcg cuucaccu	SEQ ID NO:2	asGsgugAaGCgaagUgC acacgsgsuUU
2	SEQ ID NO:3	usgsCaCUUcgcuuc accu	SEQ ID NO:4	asGsgugAaGCgaagUgC acascsgU
3	SEQ ID NO:5	usgscaCUUcgcuuc accu	SEQ ID NO:6	asGsgugaagcgaagUgCa cascsgU
4	SEQ ID NO:7	usgscaCUUCgcuuc accu	SEQ ID NO:8	asGsgugAagcgaagUgC acascsgU
5	SEQ ID NO:9	CscsGuGuGcACU ucGcuuCacc	SEQ ID NO:10	gsGsUgAaGcgAaguGcA cAcGgsusc
6	SEQ ID NO:11	cscsguguGcACUuc gcuucacc	SEQ ID NO:12	gsGsugaAgCGaaguGcA cacggsusc
7	SEQ ID NO:13	cscsguGuGcAcUuc gcuucacc	SEQ ID NO:14	gsGsugaAgCGaaguGcA cacggsusc
8	SEQ ID NO:15	cscsguguGcACUuc gcuuCacc	SEQ ID NO:16	gsGsugaAgCGaaguGcA cacGgsusc
9	SEQ ID NO:17	cscsgugugcACUuc gcuucacc	SEQ ID NO:18	gsGsugaagcgaaguGcAc acggsusc
10	SEQ ID NO:19	cscsguguGcacuucg cuucacc	SEQ ID NO:20	gsgsugaAgCGaagugcac acggsusc
11	SEQ ID NO:21	CscsGuGuGcACU ucGcuuCacc	SEQ ID NO:22	gsGsUgAaGcgAaguGcA cAcGgsuscUU
12	SEQ ID NO:23	cscsguguGcACUuc gcuucacc	SEQ ID NO:24	gsGsugaAgCGaaguGcA cacggsuscUU
13	SEQ ID NO:25	cscsguGuGcAcUuc gcuucacc	SEQ ID NO:26	gsGsugaAgCGaaguGcA cacggsuscUU
14	SEQ ID NO:27	cscsguguGcACUuc gcuuCacc	SEQ ID NO:28	gsGsugaAgCGaaguGcA cacGgsuscUU
15	SEQ ID NO:29	GsusGcACUucGcu uCacc	SEQ ID NO:30	gsGsUgAaGcgAaguGcA cAcsGsgU
16	SEQ ID NO:31	GsusGcACUucGcu uCacc	SEQ ID NO:32	gsGsUgAaGcgAaguGcA cAcsGsg
17	SEQ ID NO:33	GsusGcACUucGcu uCacc	SEQ ID NO:34	gsGsUgAaGcgAaguGcA csAcsGsg
18	SEQ ID NO:35	CscsGuGuGcACU ucGcuuCaca	SEQ ID NO:36	usGsUgAaGcgAaguGcA cAcGgsusc
19	SEQ ID NO:37	CscsGuGuGcACU ucGcuuCaca	SEQ ID NO:38	usGsUgAaGcgAaguGcA cAcGgsuscUU
20	SEQ ID NO:39	cscsguguGcACUuc gcuucaca	SEQ ID NO:40	usGsugaAgCGaaguGcA cacggsuscUU
21	SEQ ID NO:41	cscsguGuGcAcUuc	SEQ ID NO:42	usGsugaAgCGaaguGcA

Número de siRNA	SEQ ID NO de fita senso	Fita senso 5' – 3'	SEQ ID NO de fita antissenso	Fita antissenso 5'-3'
		gcuucaca		cacggsuscUU
22	SEQ ID NO:43	cscsguguGcACUuc gcuuCaca	SEQ ID NO:44	usGsugaAgCGaaguGcA cacGgsuscUU
23	SEQ ID NO:45	cscsgugugcACUuc gcuucaca	SEQ ID NO:46	usGsugaagcgaaguGcAc acggsuscUU
24	SEQ ID NO:47	gsusGcACUucgcuu caca	SEQ ID NO:48	usGsugaAgCGaaguGcA cacsgsgU
25	SEQ ID NO:49	gsusgcACUucgcuu caca	SEQ ID NO:50	usGsugaagcgaaguGcAc acsgsgU
26	SEQ ID NO:51	gsusGcaCUucgcuu caca	SEQ ID NO:52	usGsugaagcgaaguGcAc acsgsgU
27	SEQ ID NO:53	GsusGcACUucGcu uCaca	SEQ ID NO:54	usGsUgAaGcgAaguGcA cAcsGsg
28	SEQ ID NO:55	uscsgcuuCaCCUcu gcacgucg	SEQ ID NO:56	csGsacgUgCAgaggUgA agcgasasgUU
29	SEQ ID NO:57	uscsgcuuCaCCUcu gcacguca	SEQ ID NO:58	usGsacgUgCAgaggUgA agcgasasgUU
30	SEQ ID NO:59	uscsgcUuCaCcUcu gcacguca	SEQ ID NO:60	usGsacgUgCAgaggUgA agcgasasgUU
31	SEQ ID NO:61	ususCaCCUcugcac guca	SEQ ID NO:62	usGsacgUgCAgaggUgA agcgsaU
32	SEQ ID NO:63	ususcaCCUcugcac guca	SEQ ID NO:64	usGsacgugcagaggUgAa gcgsaU
33	SEQ ID NO:65	ususCaCCUcugcac guca	SEQ ID NO:66	usGsacgUgcagaggUgA agcgsaU
34	SEQ ID NO:67	ususuaCuAgUGCc aUuuguuca	SEQ ID NO:68	usGsAaCaAauGgcaCuA gUaAascsu
35	SEQ ID NO:69	ususuaCuAgUGCc aUuuguuca	SEQ ID NO:70	usGsAaCaAauGgcaCuA gUaAascsuUU
36	SEQ ID NO:71	ususuacuAgUGCca uuuguuca	SEQ ID NO:72	usGsaaCaAaUggcaCuA guaaascsuUU
37	SEQ ID NO:73	ususuacuAgUGCca uuuguuca	SEQ ID NO:74	usGsaaCaAaUggcaCuA guaaascsuUU

Nucleotídeos de 2'-O-metila = minúsculo; Nucleotídeos 2'-fluoro = MAIÚSCULO; Aglutinante fosforotioato = s; Não modificado = MAIÚSCULO

**TABELA 2. NÍVEIS DE HBSAG DE SORO EM CAMUNDONGOS APÓS A ADMINISTRAÇÃO SUBCUTÂNEA ÚNICA (3 mg/kg) DE siRNA**

**CONJUGADO DE GaINAc DA TABELA 1.****Dados de HBsAg EXPRESSADOS COMO PORCENTAGEM DE VALORES DE LINHA DE BASE (DIA 0)**

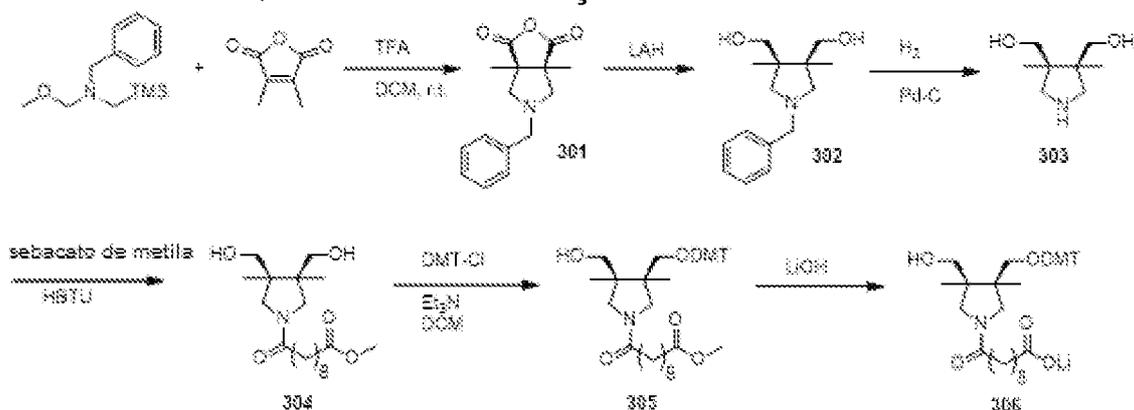
Número de siRNA	Nº de Composto Ligante	Dia 7	Dia 14	Dia 21	Dia 28	Dia 42	Dia 49	Dia 56	Dia 70
<b>Solução Salina</b>		95,7	118,6	101,0	111,4	115,3		112,2	106,5
<b>1</b>	<b>145</b>	3,1	1,0	22,8	1,3		3,2		7,3
<b>2</b>	<b>145</b>	1,3	0,5	0,4	0,7		3,4		6,5
<b>5</b>	<b>235</b>	12,7	7,0	9,6	21,3	59,7		74,6	98,8
<b>5</b>	<b>233</b>	16,6	8,2	11,0	12,6	24,4		32,2	60,3
<b>5</b>	<b>145</b>	4,3	1,2	1,7	2,4		11,9		24,5
<b>6</b>	<b>233</b>	20,1	10,4	10,9	13,5	30,8		46,0	67,5
<b>7</b>	<b>233</b>	20,7	12,4	10,5	13,6	24,9		46,2	77,0
<b>8</b>	<b>233</b>	18,1	10,5	11,5	12,1	26,0		37,6	64,9
<b>9</b>	<b>145</b>	10,0	2,7	2,0	3,6		6,8		17,0
<b>10</b>	<b>145</b>	16,7	16,7	16,0	16,7		74,4		97,3
<b>11</b>	<b>233</b>	20,5	14,8	16,0	23,9	65,2		80,2	
<b>12</b>	<b>233</b>	18,4	11,6	12,2	14,1	23,6		67,1	72,6
<b>12</b>	<b>145</b>	5,1	1,1	1,2	1,0	2,2		4,5	8,2
<b>13</b>	<b>233</b>	20,7	10,1	11,6	13,2	21,1		39,9	72,3
<b>14</b>	<b>233</b>	16,5	8,0	11,0	11,8	28,8		48,0	90,0
<b>15</b>	<b>145</b>	6,3	3,5	8,4	11,4		89,7		83,1
<b>16</b>	<b>145</b>	4,0	3,4	9,7	14,8		85,1		88,9
<b>17</b>	<b>145</b>	2,4	0,6	0,7	1,1		6,3		15,1
<b>18</b>	<b>233</b>	2,5	1,0	1,3	2,6	11,2		24,5	55,6
<b>19</b>	<b>233</b>	1,9	0,8	1,5	2,6	6,5		12,9	23,4
<b>19</b>	<b>145</b>	1,7	0,6	0,7	1,4	3,8		7,3	15,0
<b>19</b>	<b>200</b>	1,8	0,9	1,4	2,2	5,4		10,2	27,5
<b>19</b>	<b>197</b>	2,0	0,8	1,4	2,1	3,1		8,4	14,2
<b>19</b>	<b>194</b>	2,8	1,8	2,2	4,0	10,7		26,0	37,3
<b>20</b>	<b>145</b>	2,7	0,5	0,7	1,0	4,7		9,3	11,3
<b>20</b>	<b>215</b>	3,4	1,5	1,7	1,7	1,9		4,5	6,2
<b>20</b>	<b>194</b>	1,4	0,5	0,3	0,7	1,2		3,0	6,0
<b>20</b>	<b>197</b>	3,4	0,6	1,0	1,3	2,1		4,9	8,2
<b>20</b>	<b>212</b>	3,2	0,8	1,0	1,9	2,4		4,9	7,5
<b>20</b>	<b>191</b>	3,3	1,4	1,4	2,1	1,9		1,2	3,4
<b>21</b>	<b>215</b>	2,5	1,1	1,9	2,6	3,8		7,8	9,8
<b>22</b>	<b>233</b>	2,5	2,0	3,1	6,1	12,2		30,4	61,9
<b>23</b>	<b>215</b>	1,6	0,3	0,3	0,3	0,4		1,0	1,7
<b>24</b>	<b>197</b>	1,9	0,4	0,4	0,4	0,8		1,7	3,2
<b>25</b>	<b>197</b>	2,1	2,2	0,9	0,5	0,9		2,0	2,2
<b>27</b>	<b>145</b>	0,3	0,3	1,6	7,4		71,1		100,1

Número de siRNA	Nº de Composto Ligante	Dia 7	Dia 14	Dia 21	Dia 28	Dia 42	Dia 49	Dia 56	Dia 70
28	145	11,4	6,7	7,1	9,6	20,8		27,1	36,7
29	145	2,9	1,7	2,1	3,3	7,9		21,4	18,2
30	145	10,0	3,8	3,5	5,9	13,7		19,0	28,8
34	233	13,2	7,4	8,9	16,8	55,2		60,5	
35	233	11,6	8,5	14,0	19,5	58,4		82,0	
36	145	11,3	8,5	11,6	12,5	36,6		49,7	64,7
37	145	27,8	21,6	25,9	31,1	49,9		43,3	64,5

[0798] A Tabela 2 identifica os números de composto (coluna 2) e o oligonucleotídeo correspondente (coluna 1) para os conjugados de siRNA de HBV que foram testados.

### EXEMPLO 26 SÍNTESE DE CONJUGADO 320

#### ESQUEMA 50 PREPARAÇÃO DE AGLUTINANTE ATIVADO



#### ETAPA 1. PREPARAÇÃO DE 5-BENZIL-3A,6A-DIMETILTETRA-HIDRO-1H-FURO[3,4-C]PIRROL-1,3(3AH)-DIONA RACÊMICA (CIS) 301

[0799] A uma solução resfriada (0°C) de 3,4-dimetilfuran-2,5-diona (3 g, 24 mmol) e N-benzil-1-metoxi-N-((trimetilsilil)metil)metanamina (7 g, 29,8 mmol) em diclorometano (75 ml) foi lentamente adicionado ácido trifluoroacético (75 µl). A agitação de um dia para o outro permitiu que a solução se aquecesse lentamente até temperatura ambiente como o banho de gelo derretido. A mistura de reação foi concentrada até a secura, dissolvida em acetato de etila (100 ml), lavada com bicarbonato de sódio saturado (2 x 100 ml), secada em sulfato de

magnésio, filtrada e concentrada até a secura. A purificação por cromatografia de coluna em gel de sílica (gradiente: 20% de acetato de etila em hexanos para 100% de acetato de etila) proporcionou (3aR,6aS)-5-benzil-3a,6a-dimetiltetra-hidro-1H-furo[3,4-c]pirrol-1,3(3aH)-diona como um óleo amarelo (3,5 g, 56%).

## **ETAPA 2. PREPARAÇÃO DE (1-BENZIL-3,4-DIMETILPIRROLIDINA-3,4-DI-IL)DIMETANOL RACÊMICO (CIS) 302**

[0800] A uma solução resfriada (0°C) de (3aR,6aS)-5-benzil-3a,6a-dimetiltetra-hidro-1H-furo[3,4-c]pirrol-1,3(3aH)-diona (3,5 g, 13,4 mmol) em éter dietílico anidro (50 ml) foi adicionado lentamente hidreto de lítio e péletes de alumínio (1,5 g, 40 mmol) por três porções. A solução foi agitada de um dia para o outro aquecendo até temperatura ambiente como o banho de água com gelo derretido. Mediante completção, a reação foi resfriada a 0°C e arrefecida muito lentamente com 1,5 ml de NaOH 5 M seguido por 1,5 ml de água. Agitou-se por 30 minutos, então, adicionou-se sulfato de magnésio e filtro. O filtrado foi concentrado para proporcionar ((3R,4S)-1-benzil-3,4-dimetilpirrolidina-3,4-di-il)dimetanol como um óleo incolor (2,7 g).

## **ETAPA 3. PREPARAÇÃO DE (3,4-DIMETILPIRROLIDINA-3,4-DI-IL)DIMETANOL RACÊMICO (CIS) 303**

[0801] A uma solução de ((3R,4S)-1-benzil-3,4-dimetilpirrolidina-3,4-di-il)dimetanol (10 g, 40 mmol) em metanol (10 ml) foi adicionado 10% de paládio em carvão ativado úmido (1 g). A solução foi agitada vigorosamente sob uma atmosfera de hidrogênio por 16 horas. Mediante completção a solução foi filtrada através de Celite, e concentrada até a secura para proporcionar ((3R,4S)-3,4-dimetilpirrolidina-3,4-di-il)dimetanol como um sólido incolor (5,5 g, 86%).

## **ETAPA 4. PREPARAÇÃO DE 10-(3,4-BIS(HIDROXIMETIL)-3,4-DIMETILPIRROLIDIN-1-IL)-10-OXODECANOATO DE METILA (RACÊMICO) 304**

[0802] Uma solução de **3** (1,3 g, 8,2 mmol) e sebacato de

monometila (1,8 g, 8,2 mmol) em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 ml) foi tratada com HBTU (3,41 g, 9,02 mmol) e base de Hünig (5,71 ml, 32,8 mmol). Após a agitação de um dia para o outro a mistura foi lavada com NaHCO<sub>3</sub> (sat. aq.), água e salmoura, então, secada (MgSO<sub>4</sub>), filtrada e concentrada. O material bruto foi submetido à cromatografia (gradiente: 0% de CH<sub>3</sub>OH-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a 20%) para render **4** (1,8 g, 61%).

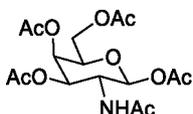
**ETAPA 5. PREPARAÇÃO DE 10-(3-((BIS(4-METOXIFENIL)(FENIL)METOXI)-METIL)-4-(HIDROXIMETIL)-3,4-DIMETILPIRROLIDIN-1-IL)-10-OXODECANOATO DE METILA (RACÊMICO) 305**

[0803] Uma solução de **304** (1,8 g, 5,0 mmol) e cloreto de 4,4'-dimetoxitritila (1,7 g, 5,0 mmol) em piridina (180 ml) foi agitada de um dia para o outro. A piridina foi, então, removida sob pressão reduzida e o material bruto foi submetido à cromatografia (gradiente: 0% de CH<sub>3</sub>OH-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> para 10%) para render **5** (1,4 g, 42%) como um óleo amarelo.

**ETAPA 6. PREPARAÇÃO DE 10-(3-((BIS(4-METOXIFENIL)-(FENIL)METOXI)METIL)-4-(HIDROXIMETIL)-3,4-DIMETILPIRROLIDIN-1-IL)-10-OXODECANOATO DE LÍTIO (RACÊMICO) 306**

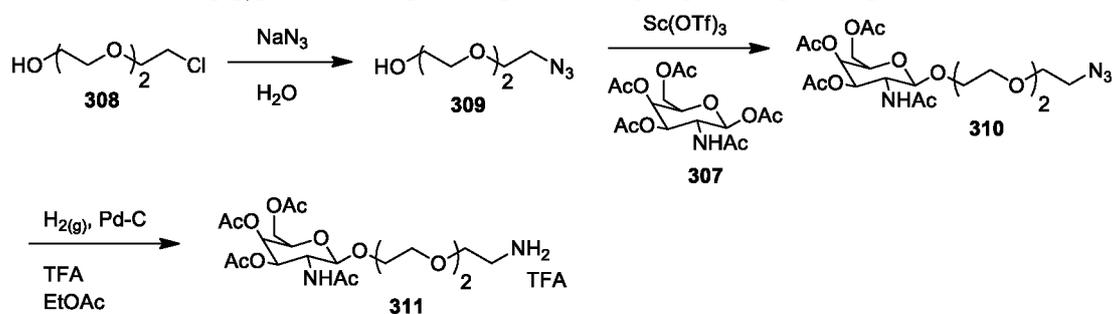
[0804] A uma solução de composto **305** (3,0 g, 4,6 mmol) em THF (50 ml) e água (50 ml) foi adicionado hidróxido de lítio (121 mg, 5,0 mmol). A solução foi agitada por 4 horas à temperatura ambiente, então, concentrada para remover o THF. A solução aquosa restante foi secada por congelamento de um dia para o outro para produzir um sólido rosa pálido (2,9 g, quantitativo). O Composto **306** foi preparado como uma mistura de dois diastereoisômeros *cis*.

**ESQUEMA 51 SÍNTESE DE GALACTOSAMINA PERACETILADA 307**



[0805] Cloridrato de D-galactosamina (250 g, 1,16 mol) em piridina (1,5 l) foi tratada com anidrido acético (1,25 l, 13,2 mol) por 45 minutos. Após a agitação de um dia para o outro, a mistura de reação foi dividida em três porções de 1 l. Cada porção de 1 l foi vertida em 3 l de água gelada e misturada por uma hora. Após a mistura, os sólidos foram removidos por filtração, combinados, congelados sobre nitrogênio líquido e, então, liofilizados por cinco dias para render galactosamina peracetilada **7** (369,4 g, 82%) como um sólido branco. Rf (0,58, 10% de MeOH-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

### ESQUEMA 52 SÍNTESE DE MONÔMERO DE GALNAC



### ETAPA 1 PREPARAÇÃO DE COMPOSTO 309

[0806] Uma solução de 2-[2-(2-cloroetoxi)]etanol **308** (100 g, 593 mmol) em água (1 l) foi tratada com NaN<sub>3</sub> (77 g, 1,19 mol) e aquecida (90°C). Após a agitação (72 horas) a solução foi resfriada (RT) e extraída (4x) com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Os produtos orgânicos combinados foram lavados com salmoura, secados (MgSO<sub>4</sub>), filtrados, concentrados e usados sem processamento adicional. O Composto **9** (88,9 g, 86%) foi obtido como um óleo amarelo pálido.

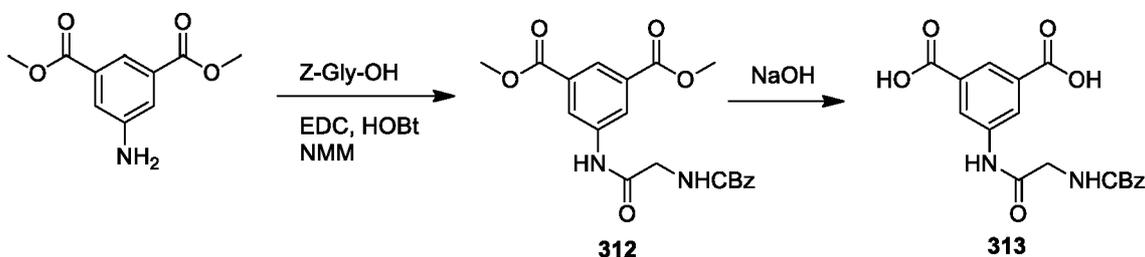
### ETAPA 2 PREPARAÇÃO DE COMPOSTO 310

[0807] Uma solução de **7** (2,76 g, 7,1 mmol) e **309** (1,37 g, 7,8 mmol) em 1,2-dicloroetano (40 ml) foi tratada com Sc(OTf)<sub>3</sub> (174 mg, 0,36 mmol) e aquecida (85°C). Após a agitação (2 horas) a mistura foi resfriada (RT) e bruscamente arrefecida pela adição de TEA (4 ml) e concentrada. O material bruto foi submetido à cromatografia para render **310** (3,03 g, 85%) como uma espuma amarela pálida.

### ETAPA 3 PREPARAÇÃO DE COMPOSTO 311

[0808] Uma solução de **310** (3,02 g, 5,99 mmol) e Pd/C (300 mg, 10% de carregamento de Pd - suporte úmido) em EtOAc (30 ml) foi tratada com TFA (576 µl, 7,5 mmol). A mistura de reação foi purgada com gás de hidrogênio (45 min), então, purgada com gás de nitrogênio (10 min), então, filtrada através de celite. O filtrado foi concentrado e, então, submetido à cromatografia para render **311** (2,67 g, 75%) como uma espuma marrom.

### ESQUEMA 53 SÍNTESE DE NÚCLEO AROMÁTICO



### ETAPA 1. PREPARAÇÃO DE 5-(2-((2-OXO-2-FENIL-1λ<sup>2</sup>-ETIL)AMINO)ACETAMIDO)-ISOFTALATO DE DIMETILA 312

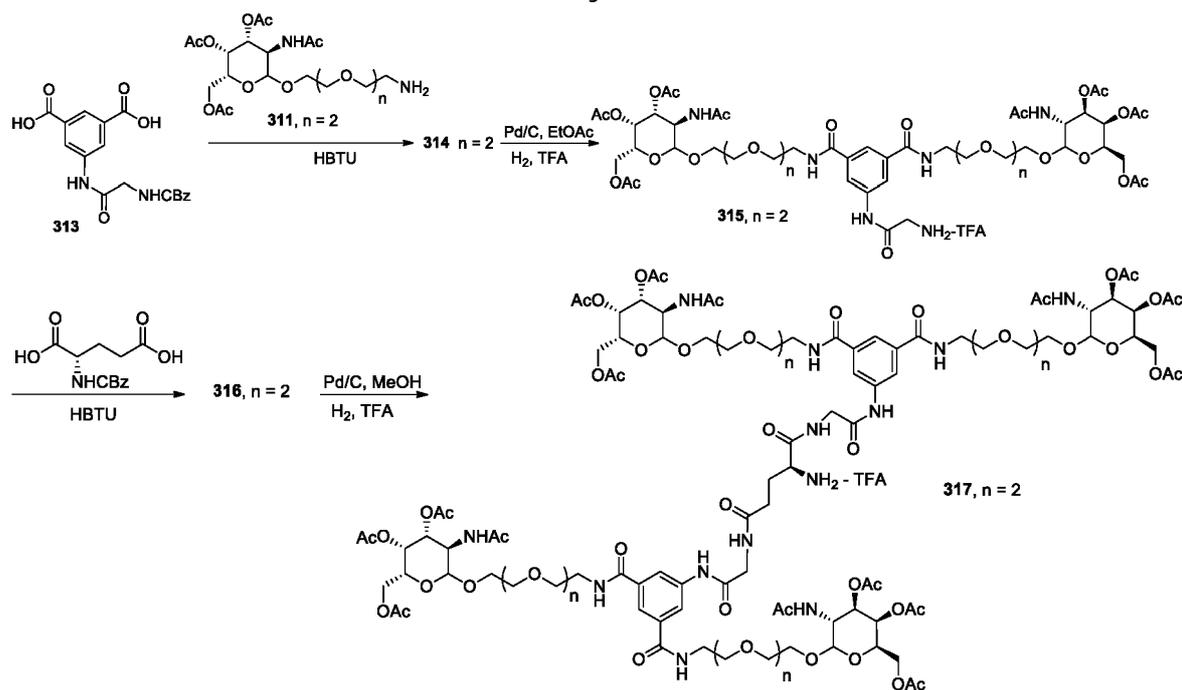
[0809] Uma solução de 5-aminoisoftalato de dimetila (5 g, 24 mmol), Z-Gly-OH (5 g, 24 mmol), EDC (5 g, 26,3 mmol), HOBt (3,6 g, 26,3 mmol), NMM (2,9 ml, 26,3 mmol) em DMF (50 ml) foi agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente. Mediante completção, a mistura de reação foi diluída com acetato de etila (250 ml) e lavada com cada HCl 1 M (2 x 100 ml), bicarbonato de sódio saturado (1 x 100 ml) e salmoura (2 x 100 ml). Secar em sulfato de magnésio, filtrar e concentrar até a secura para proporcionar 5-(2-((2-oxo-2-fenil-1λ<sup>2</sup>-etil)amino)acetamido)isofthalato de dimetila como um sólido incolor (7,2 g, 79%).

### ETAPA 2. PREPARAÇÃO DE ÁCIDO 5-(2-((2-OXO-2-FENIL-1λ<sup>2</sup>-ETIL)AMINO)ACETAMIDO)ISOFTÁLICO 313

[0810] A uma solução de 5-(2-((2-oxo-2-fenil-1λ<sup>2</sup>-etil)amino)acetamido)isofthalato de metila (7,2 g) em metanol (25 ml) e THF (25 ml) foi adicionado NaOH 1 M (25 ml). A solução foi agitada à temperatura

ambiente por 2 horas, então, concentrado para remover THF e MeOH. A solução aquosa restante foi diluída com água (75 ml), resfriada num banho de água gelada e acidificada a pH = 1 com HCl 6 M. O sólido foi filtrado e lavado com água (3 x 100 ml). O sólido foi secado por congelamento para proporcionar ácido 5-(2-((2-oxo-2-fenil-1 $\lambda^2$ -etil)amino)acetamido)-isofáltico (6,9 g, quantitativo).

### ESQUEMA 54: PREPARAÇÃO DE TETRÂMERO



#### ETAPA 1 PREPARAÇÃO DE COMPOSTO 314

[0811] Uma solução de **313** (2,09 g, 5,6 mmol) e **311** (8,34 g, 14,07 mmol) em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (150 ml) foi tratada com HBTU (6,4 g, 16,9 mmol) e base de Hünig (7,35 ml, 42,2 mmol). Após a agitação (de um dia para o outro), a mistura de reação foi vertida em NaHCO<sub>3</sub> (sat. aq.), então, lavada com água e salmoura, secada (MgSO<sub>4</sub>), filtrada e concentrada. O material bruto foi submetido à cromatografia (gradiente de 1 a 12% de CH<sub>3</sub>OH-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para render **6** (3,97 g, 55%) como uma espuma amarela pálida.

#### ETAPA 2 PREPARAÇÃO DE COMPOSTO 315

[0812] Composto **314** (3,92 g, 3,07 mmol), Pd/C (400 mg, 10% de carregamento – suporte úmido) e ácido trifluoroacético (308  $\mu$ l, 4 mmol) foi

purgada com H<sub>2</sub>. Após a agitação sob H<sub>2</sub> (de um dia para o outro), a mistura foi purgada com N<sub>2</sub> (15 a 20 min), então, filtrada através de celite e concentrada. O material bruto foi submetido à cromatografia para render 7 (3,36 g, 86%) como uma espuma colorida de branco para creme.

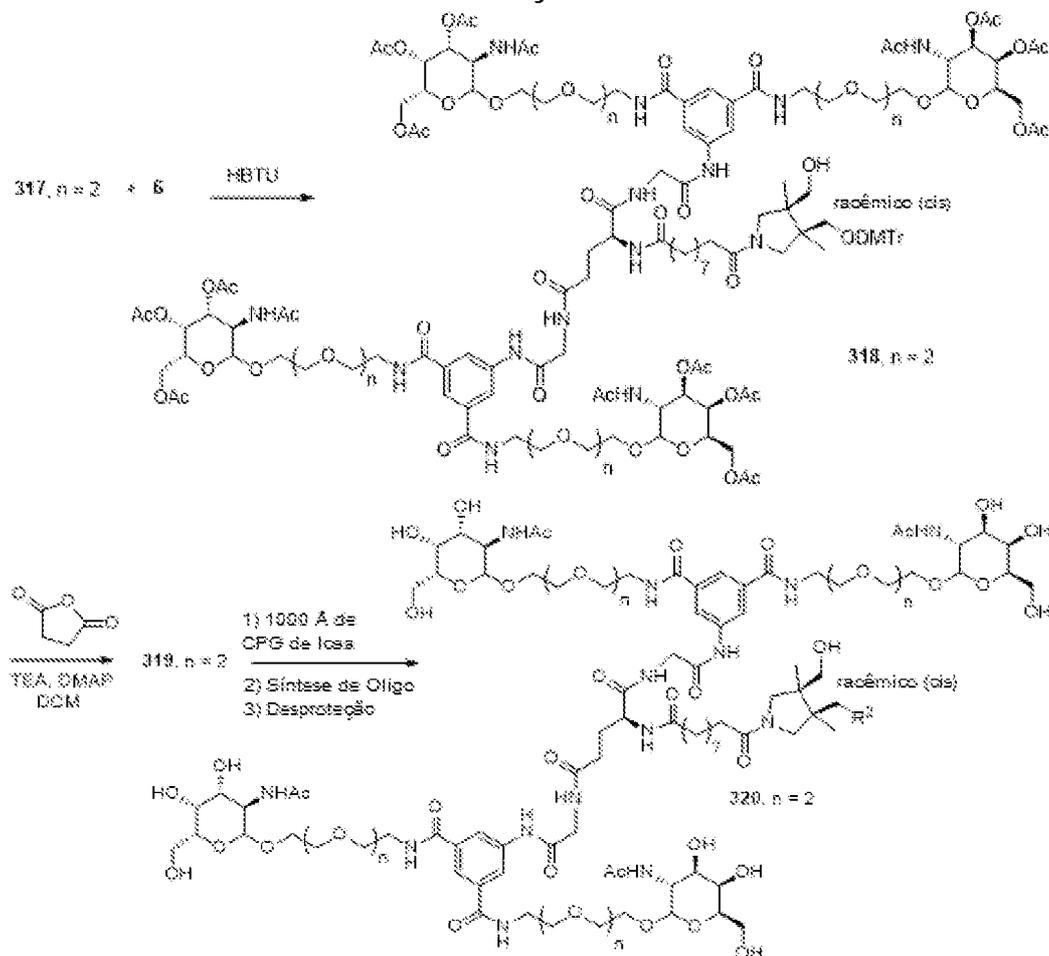
### ETAPA 3 PREPARAÇÃO DE COMPOSTO 316

[0813] O Composto **316** foi preparado da mesma maneira que **314**, de ácido Z-glutâmico (306 mg, 1,09 mmol) e **315** (3,3 g, 2,6 mmol). Rendimento de 1,66 g, 60%.

### ETAPA 4 PREPARAÇÃO DE COMPOSTO 317

[0814] O Composto **317** foi preparado da mesma maneira que **315**. Rendimento de 1,65 g, Quant.

### ESQUEMA 55 PREPARAÇÃO DE CONJUGADO COMPLETO



### ETAPA 1 PREPARAÇÃO DE COMPOSTO 318

[0815] Uma solução de **317** (1,91 g, 0,75 mmol) em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 ml) foi tratada primeiro com base de Hünig (392 µl, 2,25 mmol), então, **6** (uma mistura de dois *cis*-diastereoisômeros, 509 mg, 0,79 mmol) seguida por HBTU (356 mg, 0,94 mmol). Após a agitação (de um dia para o outro), uma solução foi vertida em NaHCO<sub>3</sub> (sat. aq.), então, lavada com água e salmoura, secada (MgSO<sub>4</sub>), filtrada e concentrada. O material bruto foi submetido à cromatografia para render **318** (1,19 g, 52%) como uma espuma branca.

### ETAPA 2 PREPARAÇÃO DE COMPOSTO 319

[0816] Uma solução de **318** (1,19 g, 0,39 mmol) em 1,2 dicloroetano (100 ml) foi tratada com TEA (542 µl, 3,9 mmol), DMAP (238 mg, 1,95 mmol) e anidrido succínico (195 mg, 1,95 mmol) e aquecida (85°C). Após a agitação (2,5 horas), a solução foi removida do calor e tratada com CH<sub>3</sub>OH (10 ml) e permitiu-se que fosse agitada (1 hora). Após a agitação, a mistura foi vertida em NaHCO<sub>3</sub> (sat. aq.), então, lavada com salmoura, secada (MgSO<sub>4</sub>), filtrada e concentrada. O resíduo obtido foi usado sem processamento adicional. Rendimento = 1,4 g, Quant.

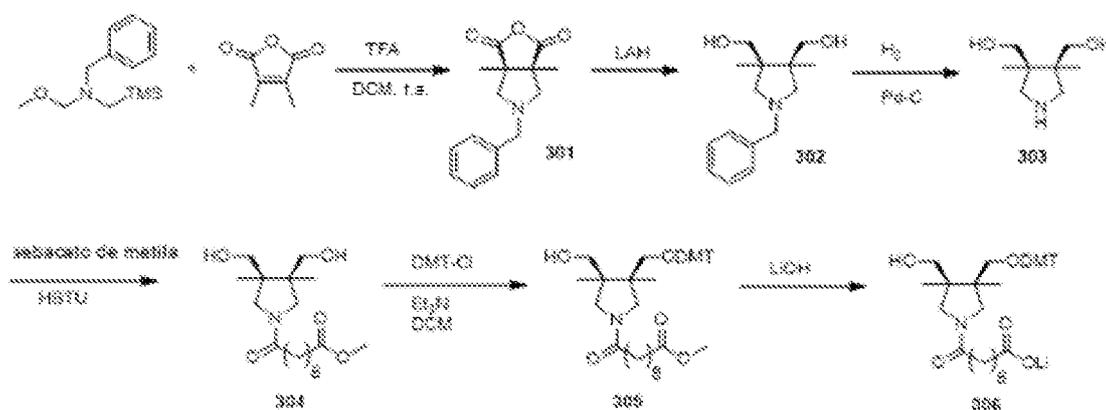
### ETAPA 3 PREPARAÇÃO DE CONJUGADO 320

[0817] O succinato **319** foi carregado em 1000Å CPG (vidro de poro de controle) de LCAA (aminoalquila de cadeia longa) com o uso de química de acoplamento de amida padrão. Uma solução de di-isopropilcarbodi-imida (52,6 µmol), N-hidroxissuccinimida (0,3 mg, 2,6 µmol) e piridina (10 µl) em acetonitrila anidra (0,3 ml) foi adicionada a **319** (20,6 mg, 8 µmol) em diclorometano anidro (0,2 ml). Esta mistura foi adicionada a CPG de LCAA (183 mg). A suspensão foi suavemente misturada de um dia para o outro à temperatura ambiente. Mediante desaparecimento de **319** (HPLC), a mistura de reação foi filtrada e o CPG foi lavado com 1 ml de cada diclorometano, acetonitrila, uma solução de 5% de anidrido acético / 5% de N-metilimidazol / 5% de piridina em THF, então, THF, acetonitrila e diclorometano. O CPG foi, então, secado de um dia para o outro

sob alto vácuo. O carregamento foi determinado por ensaio de DMTr padrão por UV/Vis (504 nm) para ser 19  $\mu\text{mol/g}$ . O suporte sólido de CPG carregado por GalNAc resultante foi empregado em síntese de oligonucleotídeo automatizada com o uso de procedimentos padrão. A desproteção de nucleotídeo seguida por remoção do suporte sólido (com desproteção de acetato de galactosamina concomitante) proporcionou o conjugado de GalNAc-oligonucleotídeo **320**.

### EXEMPLO 27 SÍNTESE DE CONJUGADO 520

#### ESQUEMA 56 PREPARAÇÃO DE AGLUTINANTE ATIVADO



#### ETAPA 1. PREPARAÇÃO DE 5-BENZIL-3A,6A-DIMETILTETRA-HIDRO-1H-FURO[3,4-C]PIRROL-1,3(3AH)-DIONA RACÊMICA (CIS) 301

[0818] A uma solução resfriada (0°C) de 3,4-dimetilfuran-2,5-diona (3 g, 24 mmol) e N-benzil-1-metoxi-N-((trimetilsilil)etil)metanamina (7 g, 29,8 mmol) em diclorometano (75 ml) foi lentamente adicionado ácido trifluoroacético (75  $\mu\text{l}$ ). A agitação de um dia para o outro permitiu que a solução se aquecesse lentamente até temperatura ambiente como o banho de gelo derretido. A mistura de reação foi concentrada até a secura, dissolvida em acetato de etila (100 ml), lavada com bicarbonato de sódio saturado (2 x 100 ml), secada em sulfato de magnésio, filtrada e concentrada até a secura. A purificação por cromatografia de coluna em gel de sílica (gradiente: 20% de acetato de etila em hexanos para 100% de acetato de etila) proporcionou (3aR,6aS)-5-benzil-3a,6a-dimetiltetra-

hidro-1H-furo[3,4-c]pirrol-1,3(3aH)-diona como um óleo amarelo (3,5 g, 56%).

**ETAPA 2. PREPARAÇÃO DE (1-BENZIL-3,4-DIMETILPIRROLIDINA-3,4-di-il)dimetanol racêmico (cis) 302**

[0819] A uma solução resfriada (0°C) de (3aR,6aS)-5-benzil-3a,6a-dimetiltetra-hidro-1H-furo[3,4-c]pirrol-1,3(3aH)-diona (3,5 g, 13,4 mmol) em éter dietílico anidro (50 ml) foi adicionado lentamente hidreto de lítio e péletes de alumínio (1,5 g, 40 mmol) por três porções. A solução foi agitada de um dia para o outro aquecendo até temperatura ambiente como o banho de água com gelo derretido. Mediante completação, a reação foi resfriada a 0°C e arrefecida muito lentamente com 1,5 ml de NaOH 5 M seguido por 1,5 ml de água. Agitou-se por 30 minutos, então, adicionou-se sulfato de magnésio e filtro. O filtrado foi concentrado para proporcionar ((3R,4S)-1-benzil-3,4-dimetilpirrolidina-3,4-di-il)dimetanol como um óleo incolor (2,7 g).

**ETAPA 3. PREPARAÇÃO DE (3,4-DIMETILPIRROLIDINA-3,4-di-il)dimetanol racêmico (cis) 303**

[0820] A uma solução de ((3R,4S)-1-benzil-3,4-dimetilpirrolidina-3,4-di-il)dimetanol (10 g, 40 mmol) em metanol (10 ml) foi adicionado 10% de paládio em carvão ativado úmido (1 g). A solução foi agitada vigorosamente sob uma atmosfera de hidrogênio por 16 horas. Mediante completação a solução foi filtrada através de Celite, e concentrada até a secura para proporcionar ((3R,4S)-3,4-dimetilpirrolidina-3,4-di-il)dimetanol como um sólido incolor (5,5 g, 86%).

**ETAPA 4. PREPARAÇÃO DE 10-(3,4-BIS(HIDROXIMETIL)-3,4-DIMETILPIRROLIDIN-1-IL)-10-OXODECANOATO DE METILA (RACÊMICO) 304**

[0821] Uma solução de **3** (1,3 g, 8,2 mmol) e sebacato de monometila (1,8 g, 8,2 mmol) em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 ml) foi tratada com HBTU (3,41 g, 9,02 mmol) e base de Hünig (5,71 ml, 32,8 mmol). Após a agitação de um dia para o outro a mistura foi lavada com NaHCO<sub>3</sub> (sat. aq.), água e salmoura, então,

secada ( $\text{MgSO}_4$ ), filtrada e concentrada. O material bruto foi submetido à cromatografia (gradiente: 0% de  $\text{CH}_3\text{OH}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a 20%) para render **4** (1,8 g, 61%).

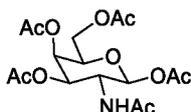
**ETAPA 5. PREPARAÇÃO DE 10-(3-((BIS(4-METOXIFENIL)(FENIL)METOXI)-METIL)-4-(HIDROXIMETIL)-3,4-DIMETILPIRROLIDIN-1-IL)-10-OXODECANOATO DE METILA (RACÊMICO) 305**

[0822] Uma solução de **304** (1,8 g, 5,0 mmol) e cloreto de 4,4'-dimetoxitritila (1,7 g, 5,0 mmol) em piridina (180 ml) foi agitada de um dia para o outro. A piridina foi, então, removida sob pressão reduzida e o material bruto foi submetido à cromatografia (gradiente: 0% de  $\text{CH}_3\text{OH}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$  para 10%) para render **5** (1,4 g, 42%) como um óleo amarelo.

**ETAPA 6. PREPARAÇÃO DE 10-(3-((BIS(4-METOXIFENIL)-(FENIL)METOXI)METIL)-4-(HIDROXIMETIL)-3,4-DIMETILPIRROLIDIN-1-IL)-10-OXODECANOATO DE LÍTIO (RACÊMICO) 306**

[0823] A uma solução de composto **305** (3,0 g, 4,6 mmol) em THF (50 ml) e água (50 ml) foi adicionado hidróxido de lítio (121 mg, 5,0 mmol). A solução foi agitada por 4 horas à temperatura ambiente, então, concentrada para remover o THF. A solução aquosa restante foi secada por congelamento de um dia para o outro para produzir um sólido rosa pálido (2,9 g, quantitativo). O Composto **306** foi preparado como uma mistura de dois diastereoisômeros *cis*.

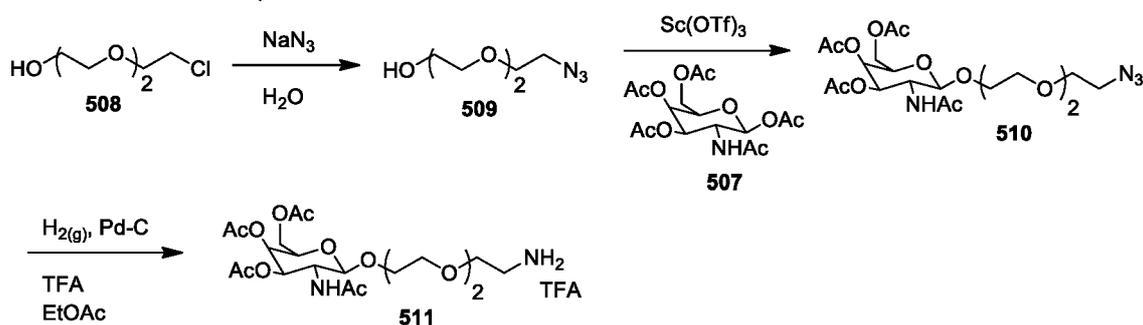
**ESQUEMA 57 SÍNTESE DE GALACTOSAMINA PERACETILADA 507**



[0824] Cloridrato de galactosamina (250 g, 1,16 mol) em piridina (1,5 l) é tratada com anidrido acético (1,25 l, 13,2 mol) por 45 minutos. Após a agitação de um dia para o outro, a mistura de reação é dividida em três porções

de 1 l. Cada porção de 1 l é vertida em 3 l de água gelada e misturada por uma hora. Após a mistura, os sólidos são removidos por filtração, combinados, congelados sobre nitrogênio líquido e, então, liofilizados por cinco dias para render galactosamina peracetilada **507** (369,4 g, 82%) como um sólido branco. Rf (0,58, 10% de MeOH-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

### ESQUEMA 58 SÍNTESE DE MONÔMERO DE GALNAC



### ETAPA 1 PREPARAÇÃO DE COMPOSTO 509

[0825] Uma solução de 2-[2-(2-cloroetoxi)]etanol **508** (100 g, 593 mmol) em água (1 l) é tratada com  $\text{NaN}_3$  (77 g, 1,19 mol) e aquecida ( $90^\circ\text{C}$ ). Após a agitação (72 horas) a solução é resfriada (RT) e extraída (4x) com  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Os produtos orgânicos combinados são lavados com salmoura, secados ( $\text{MgSO}_4$ ), filtrados, concentrados e usados sem processamento adicional. O Composto **509** (88,9 g, 86%) é obtido como um óleo amarelo pálido.

### ETAPA 2 PREPARAÇÃO DE COMPOSTO 510

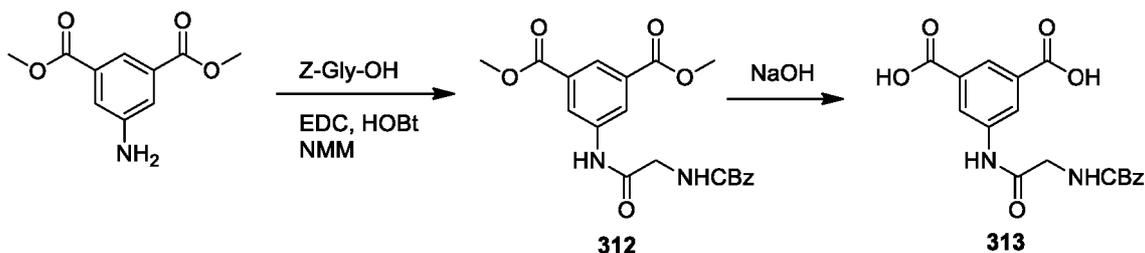
[0826] Uma solução de **507** (2,76 g, 7,1 mmol) e **509** (1,37 g, 7,8 mmol) em 1,2-dicloroetano (40 ml) é tratada com  $\text{Sc}(\text{OTf})_3$  (174 mg, 0,36 mmol) e aquecida ( $85^\circ\text{C}$ ). Após a agitação (2 horas), a mistura é resfriada (RT) e bruscamente arrefecida pela adição de TEA (4 ml) e concentrada. O material bruto é submetido à cromatografia para render **510** (3,03 g, 85%) como uma espuma amarela pálida.

### ETAPA 3 PREPARAÇÃO DE COMPOSTO 511

[0827] Uma solução de **510** (3,02 g, 5,99 mmol) e  $\text{Pd/C}$  (300 mg, 10% de carregamento de Pd - suporte úmido) em  $\text{EtOAc}$  (30 ml) é tratada com

TFA (576  $\mu$ l, 7,5 mmol). A mistura de reação é purgada com gás de hidrogênio (45 min), então, purgada com gás de nitrogênio (10 min), então, filtrada através de celite. O filtrado é concentrado e, então, submetido à cromatografia para render **511** (2,67 g, 75%) como uma espuma marrom.

### ESQUEMA 59 SÍNTESE DE NÚCLEO AROMÁTICO



### ETAPA 1. PREPARAÇÃO DE 5-(2-((2-OXO-2-FENIL-1 $\lambda^2$ -ETIL)AMINO)ACETAMIDO)-ISOFTALATO DE DIMETILA 312

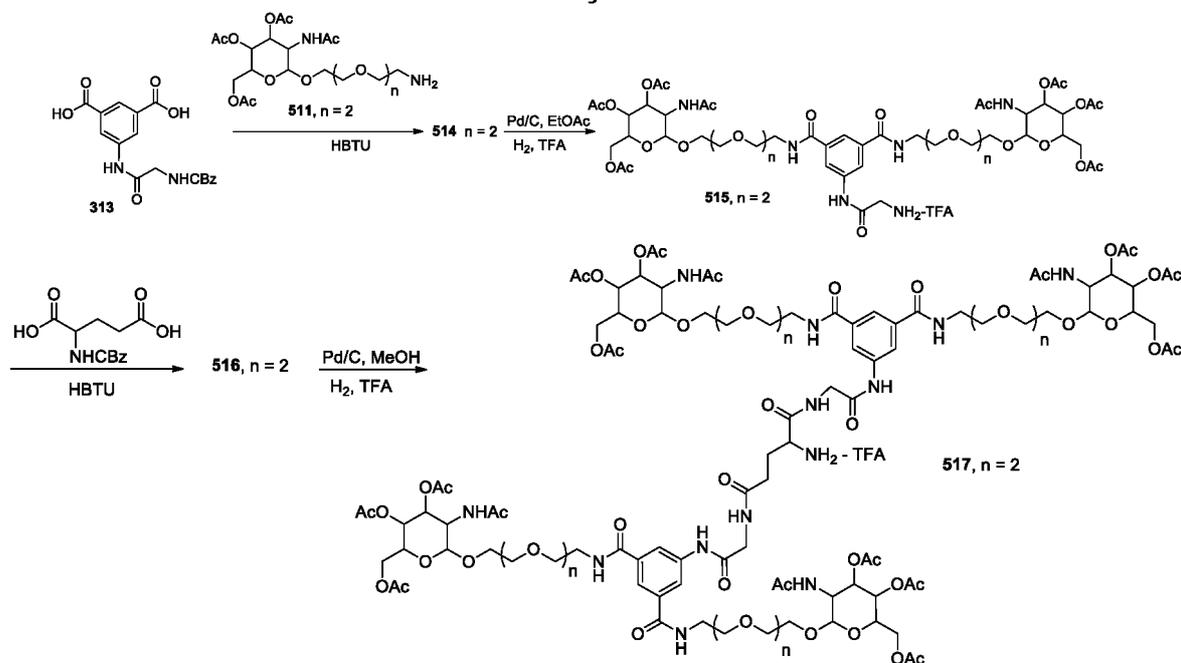
[0828] Uma solução de 5-aminoisofthalato de dimetila (5 g, 24 mmol), Z-Gly-OH (5 g, 24 mmol), EDC (5 g, 26,3 mmol), HOBt (3,6 g, 26,3 mmol), NMM (2,9 ml, 26,3 mmol) em DMF (50 ml) foi agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente. Mediante completção, a mistura de reação foi diluída com acetato de etila (250 ml) e lavada com cada HCl 1 M (2 x 100 ml), bicarbonato de sódio saturado (1 x 100 ml) e salmoura (2 x 100 ml). Secar em sulfato de magnésio, filtrar e concentrar até a secura para proporcionar 5-(2-((2-oxo-2-fenil-1 $\lambda^2$ -etil)amino)acetamido)isofthalato de dimetila como um sólido incolor (7,2 g, 79%).

### ETAPA 2. PREPARAÇÃO DE ÁCIDO 5-(2-((2-OXO-2-FENIL-1 $\lambda^2$ -ETIL)AMINO)ACETAMIDO)ISOFTÁLICO 313

[0829] A uma solução de 5-(2-((2-oxo-2-fenil-1 $\lambda^2$ -etil)amino)acetamido)isofthalato de metila (7,2 g) em metanol (25 ml) e THF (25 ml) foi adicionado NaOH 1 M (25 ml). A solução foi agitada à temperatura ambiente por 2 horas, então, concentrado para remover THF e MeOH. A solução aquosa restante foi diluída com água (75 ml), resfriada num banho de água gelada e acidificada a pH = 1 com HCl 6 M. O sólido foi filtrado e lavado com

água (3 x 100 ml). O sólido foi secado por congelamento para proporcionar ácido 5-(2-((2-oxo-2-fenil-1 $\lambda^2$ -etil)amino)acetamido)-isoftálico (6,9 g, quantitativo).

### ESQUEMA 60: PREPARAÇÃO DE TETRÂMERO



#### ETAPA 1 PREPARAÇÃO DE COMPOSTO 514

[0830] Uma solução de **313** (2,09 g, 5,6 mmol) e **511** (8,34 g, 14,07 mmol) em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (150 ml) é tratada com HBTU (6,4 g, 16,9 mmol) e base de Hünig (7,35 ml, 42,2 mmol). Após a agitação (de um dia para o outro), a mistura de reação é vertida em NaHCO<sub>3</sub> (sat. aq.), então, lavada com água e salmoura, secada (MgSO<sub>4</sub>), filtrada e concentrada. O material bruto é submetido à cromatografia (gradiente de 1 a 12% de CH<sub>3</sub>OH-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para render **6** (3,97 g, 55%) como uma espuma amarela pálida.

#### ETAPA 2 PREPARAÇÃO DE COMPOSTO 515

[0831] O Composto **514** (3,92 g, 3,07 mmol), Pd/C (400 mg, 10% de carregamento – suporte úmido) e ácido trifluoroacético (308  $\mu$ l, 4 mmol) é purgada com H<sub>2</sub>. Após a agitação sob H<sub>2</sub> (de um dia para o outro), a mistura é purgada com N<sub>2</sub> (15 a 20 min), então, filtrada através de celite e concentrada. O material bruto é submetido à cromatografia para render **7** (3,36 g, 86%) como

uma espuma colorida de branco para creme.

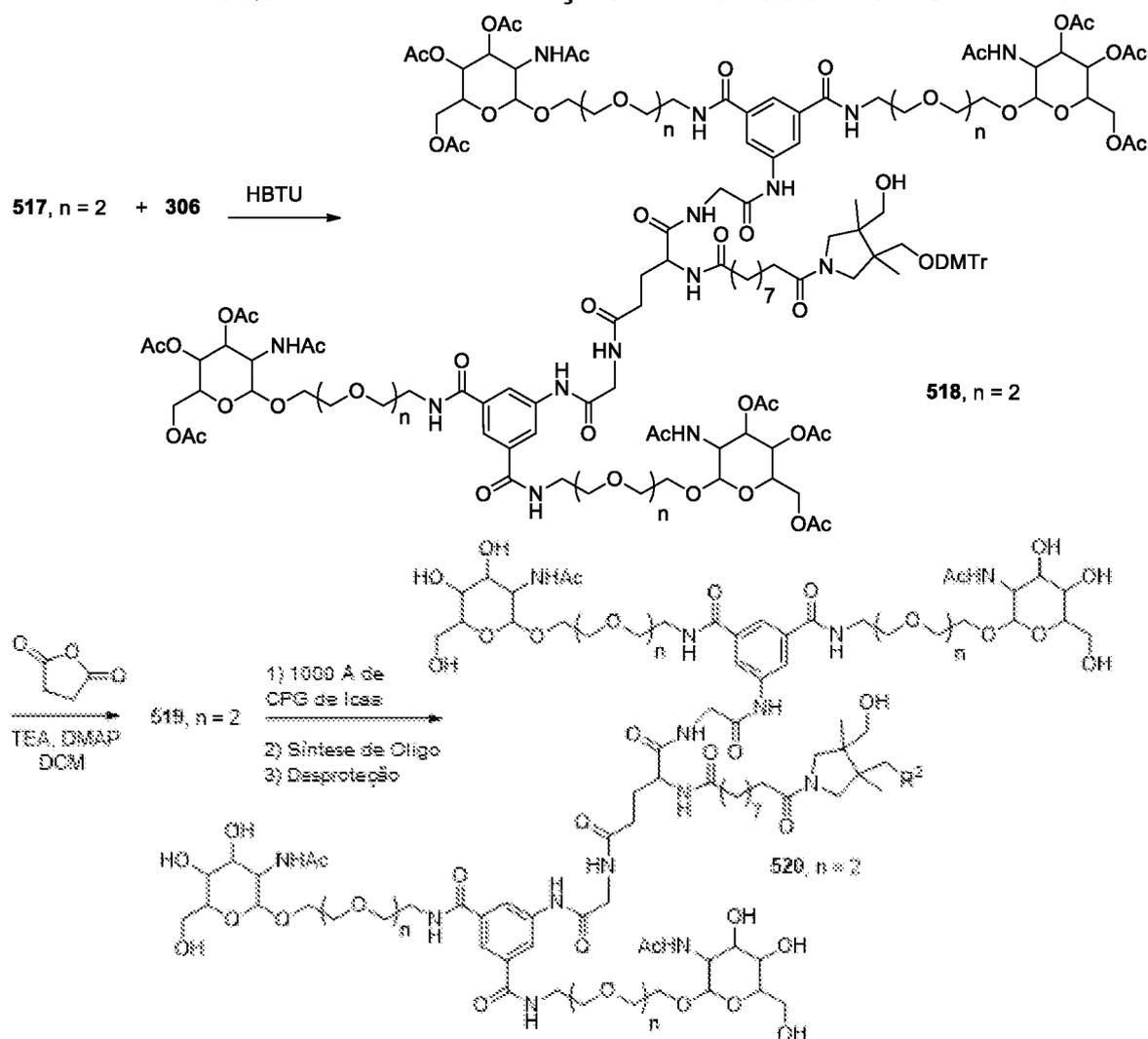
### ETAPA 3 PREPARAÇÃO DE COMPOSTO 516

[0832] O Composto **516** é preparado da mesma maneira que **514**, de ácido Z-glutâmico (306 mg, 1,09 mmol) e **515** (3,3 g, 2,6 mmol). Rendimento de 1,66 g, 60%.

### ETAPA 4 PREPARAÇÃO DE COMPOSTO 517

[0833] O Composto **517** é preparado da mesma maneira que **515**. Rendimento de 1,65 g, Quant.

### ESQUEMA 61 PREPARAÇÃO DE CONJUGADO COMPLETO



### ETAPA 1 PREPARAÇÃO DE COMPOSTO 518

[0834] Uma solução de **517** (1,91 g, 0,75 mmol) em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100 ml)

é tratada primeiro com base de Hünig (392 µl, 2,25 mmol), então, **306** (uma mistura de dois *cis*-diastereoisômeros, 509 mg, 0,79 mmol) seguida por HBTU (356 mg, 0,94 mmol). Após a agitação (de um dia para o outro), uma solução foi vertida em NaHCO<sub>3</sub> (sat. aq.), então, lavada com água e salmoura, secada (MgSO<sub>4</sub>), filtrada e concentrada. O material bruto é submetido à cromatografia para render **518** (1,19 g, 52%) como uma espuma branca.

### ETAPA 2 PREPARAÇÃO DE COMPOSTO 519

[0835] Uma solução de **518** (1,19 g, 0,39 mmol) em 1,2 dicloroetano (100 ml) é tratada com TEA (542 µl, 3,9 mmol), DMAP (238 mg, 1,95 mmol) e anidrido succínico (195 mg, 1,95 mmol) e aquecida (85°C). Após a agitação (2,5 horas), a solução é removida do calor e tratada com CH<sub>3</sub>OH (10 ml) e permitiu-se que fosse agitada (1 hora). Após a agitação, a mistura é vertida em NaHCO<sub>3</sub> (sat. aq.), então, lavada com salmoura, secada (MgSO<sub>4</sub>), filtrada e concentrada. O resíduo obtido é usado sem processamento adicional. Rendimento = 1,4 g, Quant.

### ETAPA 3 PREPARAÇÃO DE CONJUGADO 520

[0836] O succinato **519** é carregado em 1000 Å CPG (vidro de poro de controle) de LCAA (aminoalquila de cadeia longa) com o uso de química de acoplamento de amida padrão. Uma solução de di-isopropilcarbodi-imida (52,6 µmol), N-hidroxissuccinimida (0,3 mg, 2,6 µmol) e piridina (10 µl) em acetonitrila anidra (0,3 ml) é adicionada a **519** (20,6 mg, 8 µmol) em diclorometano anidro (0,2 ml). Esta mistura é adicionada a CPG de LCAA (183 mg). A suspensão foi suavemente misturada de um dia para o outro à temperatura ambiente. Mediante desaparecimento de **519** (HPLC), a mistura de reação é filtrada e o CPG é lavado com 1 ml de cada diclorometano, acetonitrila, uma solução de 5% de anidrido acético / 5% de N-metilimidazol / 5% de piridina em THF, então, THF, acetonitrila e diclorometano. O CPG é, então, secado de um dia para o outro sob alto vácuo. O carregamento foi determinado por ensaio de DMTr padrão por UV/Vis (504

nm) para ser 19  $\mu\text{mol/g}$ . O suporte sólido carregado por GalNAc resultante é empregado em síntese de oligonucleotídeo automatizada com o uso de procedimentos padrão. A desproteção de nucleotídeo seguida por remoção do suporte sólido (com desproteção de acetato de galactosamina concomitante) proporciona o conjugado de GalNAc-oligonucleotídeo **520**.

### EXEMPLO 28. TESTE IN VIVO DE CONJUGADOS DE SIRNA DE TTR

[0837] Composto **320**, em que R<sup>2</sup> compreende o siRNA de TTR modificado descrito na Tabela 3, foi testado por atividade *in vivo* num modelo de tipo selvagem de *knock-down* de TTR. No presente exemplo, o Composto **320**, em que R<sup>2</sup> compreende o siRNA de TTR modificado, é demonstrado como um tratamento possível para a doença órfã de TTR (Transtirretina) amiloidose. Naqueles afligidos com esta doença, o desenovelamento e agregação da proteína Transtirretina é associado à progressão de doença. Usando-se siRNA-conjugado de GalNAc, a quantidade de proteína desenovelada/agregada no paciente pode ser reduzida, com um resultado potencial de interromper a progressão da doença. Conseqüentemente, certas modalidades fornecem o composto **320**, em que o R<sup>2</sup> compreende o siRNA de TTR modificado, e usa do mesmo para tratar transtirretina amiloidose.

**TABELA 3. DUPLEXES DE SIRNA DE TTR QUIMICAMENTE MODIFICADOS**

Número de siRNA	SEQ ID NO de fita senso	Fita senso 5' – 3'	SEQ ID NO de fita antissenso	Fita antissenso 5'-3'
40	SEQ ID NO:75	<u>A</u> sAsCa <u>g</u> U <u>g</u> U <u>u</u> CUU gCuCu <u>a</u> U <u>A</u>	SEQ ID NO:76	us <u>U</u> s <u>a</u> <u>U</u> <u>a</u> <u>G</u> <u>a</u> <u>G</u> <u>c</u> <u>A</u> <u>a</u> <u>G</u> <u>a</u> <u>A</u> <u>c</u> <u>A</u> <u>c</u> <u>U</u> <u>g</u> <u>U</u> <u>s</u> <u>u</u> <u>s</u> <u>u</u>

[0838] Nucleotídeos de 2'-O-metila = minúsculo; Nucleotídeos 2'-fluoro = MAIÚSCULO; Aglutinante fosforotioato = s; Não modificado = MAIÚSCULO

[0839] Tanto a sequência de siRNA de TTR quanto o modelo

animal foram descritos por Nair *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, 36(49), 16958–16961 (2014). Todos os procedimentos relacionados a animais foram conduzidos de acordo com procedimentos operacionais escritos, de acordo com as Diretrizes sobre Práticas Animais Satisfatórias do Conselho Canadense sobre Cuidados de Animais (CCAC), e aprovados pelo Comitê para Uso e Cuidados Institucionais de Animais local (IACUC).

[0840] Tratamento de siRNA: Os camundongos C57BL/6 fêmea (n = 4) foram administrados com uma dose de 2 mg/kg única de composto **320** (R<sup>2</sup> compreende o siRNA de TTR modificado) uma vez no Dia 0 (1 dose por animal) por meio de injeção subcutânea na região escapular. Um grupo de animais administrados apenas com veículo (PBS) serviu como controles.

[0841] Coletas: Todos os animais foram submetidos à sangria de teste em pontos no tempo definidos após a administração de artigo de teste (dias 2, 4, 7, 9, 14 e 21) para determinar as reduções máximas em níveis de TTR de plasma e a duração de atividade farmacológica.

[0842] Análise: Os níveis de proteína TTR em amostras de plasma foram determinados com o uso do kit Abnova Prealbumin (Mouse) ELISA (Cedar Lane, número de catálogo KA2070) de acordo com as instruções do fabricante. Os valores de proteína de plasma de TTR foram calculados para as amostras de plasma individual e a média de cada grupo foi determinada. A partir destas médias, os níveis de proteína de TTR em relação ao controle (% relativa aos animais tratados com PBS) foram determinados.

[0843] Resultados: Os resultados do teste são apresentados na Tabela 4. Os valores representam % de níveis de proteína de TTR (em relação ao Controle de PBS) nos Dias 2, 4, 7, 9, 14 e 21 após o tratamento.

**TABELA 4. NÍVEIS DE PROTEÍNA DE TTR DE PLASMA EM CAMUNDONGOS APÓS A ADMINISTRAÇÃO SUBCUTÂNEA ÚNICA (2 MG/KG) DE SIRNA CONJUGADO DE GALNAC DA TABELA 3. OS DADOS**

DE PROTEÍNA DE TTR EXPRESSADOS COMO PORCENTAGEM DE VALORES DE CAMUNDONGO TRATADO COM PBS

Número de siRNA	Nº de Composto Ligante	Dia 2	Dia 4	Dia 7	Dia 9	Dia 14	Dia 21
40	320	36,6	15,7	17,2	17,7	36,9	59,2

[0844] Conclusão: Os animais tratados com o Composto **320**, em que R<sup>2</sup> compreende o siRNA de TTR modificado descrito na Tabela 3, exibiu um *knockdown* marcado de mRNA-alvo e proteína com *knockdown* máximo de proteína de TTR que ocorre entre dias 4 e 9 após injeção subcutânea.

**EXEMPLO. 29. TESTE IN VIVO DE CONJUGADOS DE SIRNA DE HBV**

[0845] siRNA de HBV quimicamente modificado descrito na Tabela 1 no Exemplo 25, conjugado com ligantes de GalNAc, foram testados para atividade *in vivo* num modelo de camundongo estabelecido de infecção de HBV. No modelo de camundongo AAV-HBV<sub>1,2</sub> C57BL/6, a expressão de HBV estável e persistente é alcançada após a injeção de um vetor de vírus adenoassociado (AAV) que codifica uma sequência de comprimento sobregênômico de HBV que leva à expressão hepática de RNA de HBV e proteínas e a secreção de partículas virais e subvirais no sangue.

[0846] O construto AAV-HBV<sub>1,2</sub> usado nestes estudos teve base em detalhes fornecidos em Dion *et al.*, *Journal of Virology*, 87(10), 5554–5563 (2013). Todos os procedimentos relacionados a animais foram conduzidos de acordo com procedimentos operacionais escritos, de acordo com as Diretrizes sobre Práticas Animais Satisfatórias do Conselho Canadense sobre Cuidados de Animais (CCAC), e aprovados pelo Comitê para Uso e Cuidados Institucionais de Animais local (IACUC).

[0847] Cada animal foi inoculado com genomas de vetor 1E11 (VG) do vetor AAV-HBV<sub>1,2</sub>. Antes do tratamento, todos os animais foram submetidos

à sangria de teste e os níveis séricos de HBsAg determinados para animais individuais para confirmar a expressão de HBV estabelecida.

[0848] Tratamento de siRNA: Os grupos de camundongos (tipicamente  $n = 5$ ) foram administrados com uma dose de 3 mg/kg única de conjugado de siRNA de HBV uma vez no Dia 0 (1 dose por animal) por meio de injeção subcutânea na região escapular. Um grupo de animais administrados apenas com veículo (salino) serviu como controles.

[0849] Coletas: Todos os camundongos foram submetidos à sangria de teste no Dia 0, prior to tratamento, e em pontos no tempo definidos após a administração de artigo de teste (por exemplo, nos dias de estudo 7, 14, 21, 28, 42, 56 e 70) para determinar as reduções máximas nos níveis séricos de HBsAg e a duração de atividade farmacológica.

[0850] Análise: Os níveis de HBsAg em amostras de soro foram determinados com o uso do kit Biorad EIA GS HBsAg 3,0 (BioRad, nº de catálogo 32591) de acordo com as instruções do fabricante. O soro agrupado de cada grupo de tratamento foi usado para determinar os níveis de HBsAg médios de grupo em pontos no tempo individuais. Os dados foram analisados e expressados como níveis de HBsAg em relação à linha de base pré-tratamento (% em relação ao Dia 0).

[0851] Resultados: Os resultados do teste de cada um dos siRNAs de HBV quimicamente modificados descritos na Tabela 1 são apresentados na Tabela 5. Os valores representam a % de níveis de HBsAg (em relação à linha de base de Dia 0) nos Dias 7, 14, 21, 28, 42, 56 e 70 após o tratamento.

**TABELA 5. NÍVEIS DE HBSAG DE SORO EM CAMUNDONGOS APÓS A ADMINISTRAÇÃO subcutânea única (3 mg/kg) DE siRNA conjugado de GalNAc DA TABELA 1 NO EXEMPLO 25. Dados de HBsAg EXPRESSADOS COMO PORCENTAGEM DE VALORES DE LINHA DE BASE (DIA 0)**

Número de siRNA	Nº de Composto Ligante	Dia 7	Dia 14	Dia 21	Dia 28	Dia 42	Dia 56	Dia 70
2	194	7,0	4,1	4,2	5,6	10,1	17,2	29,5
3	194	5,8	2,4	1,8	2,3	4,6	10,6	12,9
3	191a	1,7	0,3	0,3	0,3	0,5	0,9	2,3
3	320	3,1	0,5	0,5	0,5	0,8	1,6	3,6
4	194	5,5	3,1	3,2	4,4	6,0	9,5	16,2
20	231	5,3	2,2	1,9	3,4	4,8	9,8	17,4
20	320	2,6	1,0	1,1	1,3	3,1	6,4	
25	191a	1,9	0,2	0,2	0,3	0,5	1,1	1,8
25	320	1,1	0,1	0,3	0,4	1,4	2,9	3,5
26	194	10,4	3,2	2,7	3,0	4,0	6,3	12,3
31	194	13,3	7,0	8,0	11,7	17,7	25,6	36,7
32	194	13,7	5,7	8,2	11,6	16,6	25,0	46,5
33	194	14,4	8,0	10,8	14,4	24,3	41,8	65,2

[0852] Cada um dos 13 compostos testados causou a redução de antígeno de superfície de HBV de soro após uma dose única de tratamento administrado de modo subcutâneo, com efeito máximo obtido no Dia 14 ou 21. Os quatro compostos que mostram as maiores reduções foram o composto **191a**, em que o oligonucleotídeo compreendeu siRNA 3 ou 25, e o composto **320**, em que R<sup>2</sup> compreendeu siRNA 3 ou 25. Estes quatro compostos foram notáveis por uma redução mais rápida ( $\geq 97\%$ ) no primeiro ponto no tempo (Dia 7), maior redução máxima ( $\geq 99\%$ ), e um efeito redutivo mais sustentado (ainda  $\geq 97\%$  no Dia 56, 8 semanas após o tratamento).

## REIVINDICAÇÕES

1. MOLÉCULA de ácido nucleico caracterizada pelo fato de que é selecionada do grupo que consiste na SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:3, SEQ ID NO:5, SEQ ID NO:7, SEQ ID NO:9, SEQ ID NO:11, SEQ ID NO:13, SEQ ID NO:15, SEQ ID NO:17, SEQ ID NO:19, SEQ ID NO:21, SEQ ID NO:23, SEQ ID NO:25, SEQ ID NO:27, SEQ ID NO:29, SEQ ID NO:31, SEQ ID NO:33, SEQ ID NO:35, SEQ ID NO:37, SEQ ID NO:39, SEQ ID NO:41, SEQ ID NO:43, SEQ ID NO:45, SEQ ID NO:47, SEQ ID NO:49, SEQ ID NO:51, SEQ ID NO:53, SEQ ID NO:55, SEQ ID NO:57, SEQ ID NO:59, SEQ ID NO:61, SEQ ID NO:63, SEQ ID NO:65, SEQ ID NO:67, SEQ ID NO:69, SEQ ID NO:71 e SEQ ID NO:73.

2. MOLÉCULA de ácido nucleico caracterizada pelo fato de que é selecionada do grupo que consiste na SEQ ID NO:2, SEQ ID NO:4, SEQ ID NO:6, SEQ ID NO:8, SEQ ID NO:10, SEQ ID NO:12, SEQ ID NO:14, SEQ ID NO:16, SEQ ID NO:18, SEQ ID NO:20, SEQ ID NO:22, SEQ ID NO:24, SEQ ID NO:26, SEQ ID NO:28, SEQ ID NO:30, SEQ ID NO:32, SEQ ID NO:34, SEQ ID NO:36, SEQ ID NO:38, SEQ ID NO:40, SEQ ID NO:42, SEQ ID NO:44, SEQ ID NO:46, SEQ ID NO:48, SEQ ID NO:50, SEQ ID NO:52, SEQ ID NO:54, SEQ ID NO:56, SEQ ID NO:58, SEQ ID NO:60, SEQ ID NO:62, SEQ ID NO:64, SEQ ID NO:66, SEQ ID NO:68, SEQ ID NO:70, SEQ ID NO:72 e SEQ ID NO:74.

3. COMPOSIÇÃO caracterizado pelo fato de que compreende uma molécula de ácido nucleico, de acordo com a reivindicação 1, uma molécula de ácido nucleico, de acordo com a reivindicação 2, ou uma combinação dos mesmos.

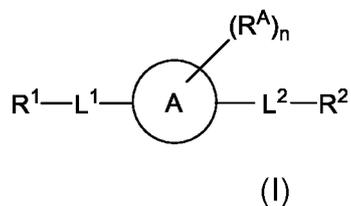
4. MOLÉCULA de siRNA de fita dupla caracterizada pelo fato de que é selecionada do grupo que consiste em siRNA 1 (SEQ ID NO:1 e 2), 2 (SEQ ID NO:3 e 4), 3 (SEQ ID NO:5 e 6), 4 (SEQ ID NO:7 e 8), 5 (SEQ ID NO:9 e 10), 6 (SEQ ID NO:11 e 12), 7 (SEQ ID NO:13 e 14), 8 (SEQ ID NO:15 e 16), 9 (SEQ ID NO:17 e 18), 10 (SEQ ID NO:19 e 20), 11 (SEQ ID NO:21 e 22), 12 (SEQ ID

NO:23 e 24), 13 (SEQ ID NO:25 e 26), 14 (SEQ ID NO:27 e 28), 15 (SEQ ID NO:29 e 30), 16 (SEQ ID NO:31 e 32), 17 (SEQ ID NO:33 e 34), 18 (SEQ ID NO:35 e 36), 19 (SEQ ID NO:37 e 38), 20 (SEQ ID NO:39 e 40), 21 (SEQ ID NO:41 e 42), 22 (SEQ ID NO:43 e 44), 23 (SEQ ID NO:45 e 46), 24 (SEQ ID NO:47 e 48), 25 (SEQ ID NO:49 e 50), 26 (SEQ ID NO:51 e 52), 27 (SEQ ID NO:53 e 54), 28 (SEQ ID NO:55 e 56), 29 (SEQ ID NO:57 e 58), 30 (SEQ ID NO:59 e 60), 31 (SEQ ID NO:61 e 62), 32 (SEQ ID NO:63 e 64), 33 (SEQ ID NO:65 e 66), 34 (SEQ ID NO:67 e 68), 35 (SEQ ID NO:69 e 70), 36 (SEQ ID NO:71 e 72) e 37 (SEQ ID NO:73 e 74).

5. COMPOSIÇÃO caracterizada pelo fato de que compreende uma molécula de siRNA de fita dupla de acordo com a reivindicação 4.

6. COMPOSIÇÃO, de acordo com a reivindicação 3 ou 5, caracterizada pelo fato a composição é uma composição farmacêutica que compreende um carreador farmacêuticamente aceitável.

7. COMPOSTO da fórmula (I):



caracterizado pelo fato de que:

R<sup>1</sup> é um ligante de direcionamento;

L<sup>1</sup> é ausente ou um grupo de ligação;

L<sup>2</sup> é ausente ou um grupo de ligação;

R<sup>2</sup> é uma molécula de siRNA de fita dupla selecionada das moléculas de siRNA de fita dupla, de acordo com a reivindicação 4;

o anel A é ausente, uma cicloalquila de 3 a 20 membros, uma arila de 5 a 20 membros, uma heteroarila de 5 a 20 membros, ou uma heterocicloalquila de 3 a 20 membros;

cada  $R^A$  é independentemente selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, hidróxi, CN, F, Cl, Br, I,  $-C_{1-2}$  alquil-OR<sup>B</sup>,  $C_{1-10}$  alquil  $C_{2-10}$  alquenila, e  $C_{2-10}$  alquinila; em que a  $C_{1-10}$  alquil  $C_{2-10}$  alquenila, e  $C_{2-10}$  alquinila são opcionalmente substituídos por um ou mais grupos independentemente selecionados de halo, hidróxi, e  $C_{1-3}$  alcóxi;

$R^B$  é hidrogênio, um grupo de proteção, uma ligação covalente a um suporte sólido, ou uma ligação a um grupo de ligação que é ligado a um suporte sólido; e

$n$  é 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, ou 10;

ou um sal do mesmo.

8. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 7, caracterizado pelo fato de que:

$R^1$  é um ligante de direcionamento;

$L^1$  é ausente ou um grupo de ligação;

$L^2$  é ausente ou um grupo de ligação;

$R^2$  é uma molécula de siRNA de fita dupla selecionada das moléculas de siRNA de fita dupla, de acordo com a reivindicação 4;

o anel A é ausente, uma cicloalquila de 3 a 20 membros, uma arila de 5 a 20 membros, uma heteroarila de 5 a 20 membros, ou uma heterocicloalquila de 3 a 20 membros;

cada  $R^A$  é independentemente selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, hidróxi, CN, F, Cl, Br, I,  $-C_{1-2}$  alquil-OR<sup>B</sup> e  $C_{1-8}$  alquila que é opcionalmente substituída por um ou mais grupos independentemente selecionados de halo, hidróxi, e  $C_{1-3}$  alcóxi;

$R^B$  é hidrogênio, um grupo de proteção, uma ligação covalente a um suporte sólido, ou uma ligação a um grupo de ligação que é ligado a um suporte sólido; e

$n$  é 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, ou 10;

ou um sal do mesmo.

9. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 8, caracterizado pelo fato de que  $R^1$  é  $-C(H)_{(3-p)}(L^3\text{-sacarídeo})_p$ ,

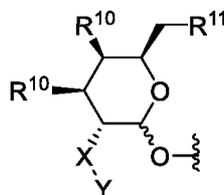
em que cada  $L^3$  é independentemente um grupo de ligação;

$p$  é 1, 2, ou 3; e

sacarídeo é um monossacarídeo ou dissacarídeo

ou um sal do mesmo.

10. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 9, caracterizado pelo fato de que o sacarídeo é:



em que:

$X$  é  $NR^3$ , e  $Y$  é selecionado de  $-(C=O)R^4$ ,  $-SO_2R^5$ , e  $-(C=O)NR^6R^7$ ; ou  $X$  é  $-(C=O)-$  e  $Y$  é  $NR^8R^9$ ;

$R^3$  é hidrogênio ou  $(C_1-C_4)$ alquila;

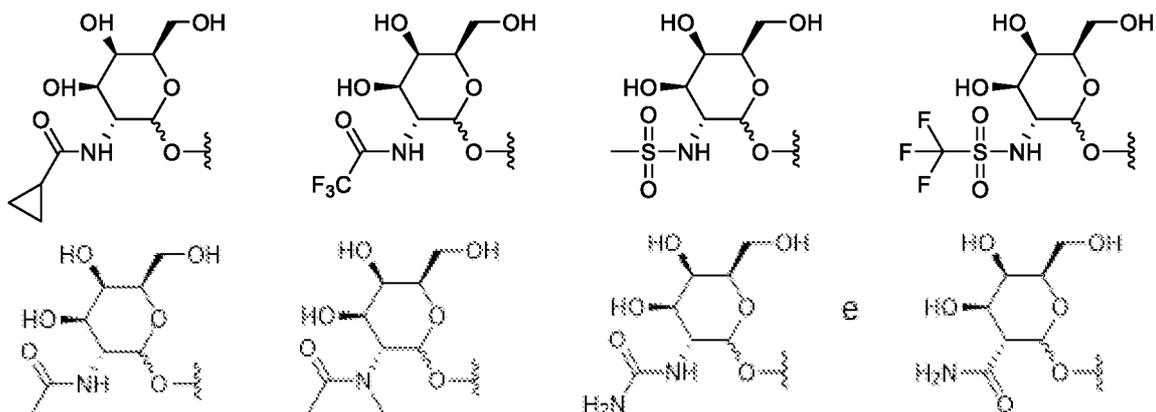
$R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$  e  $R^9$  são, cada um, independentemente selecionados do grupo que consiste em hidrogênio,  $(C_1-C_8)$ alquila,  $(C_1-C_8)$ haloalquila,  $(C_1-C_8)$ alcóxi e  $(C_3-C_6)$ cicloalquila que é opcionalmente substituída por um ou mais grupos independentemente selecionados do grupo que consiste em halo,  $(C_1-C_4)$ alquila,  $(C_1-C_4)$ haloalquila,  $(C_1-C_4)$ alcóxi e  $(C_1-C_4)$ haloalcóxi;

$R^{10}$  é  $-OH$ ,  $-NR^8R^9$  ou  $-F$ ; e

$R^{11}$  é  $-OH$ ,  $-NR^8R^9$ ,  $-F$  ou heterociclo de 5 membros que é opcionalmente substituído por um ou mais grupos independentemente selecionados do grupo que consiste em halo, hidroxila, carboxila, amino,  $(C_1-C_4)$ alquila,  $(C_1-C_4)$ haloalquila,  $(C_1-C_4)$ alcóxi e  $(C_1-C_4)$ haloalcóxi;

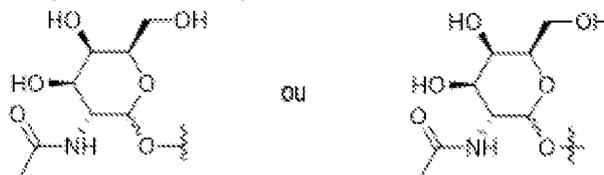
ou um sal do mesmo.

11. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 9 ou 10, caracterizado pelo fato de que o sacarídeo é selecionado do grupo que consiste em:



ou um sal do mesmo.

12. COMPOSTO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 9 a 11, caracterizado pelo fato de que o sacarídeo é:



*N*-acetilgalactosamina (GalNAc) GalPro

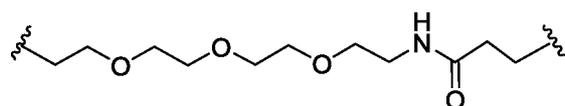
ou um sal do mesmo.

13. COMPOSTO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 9 a 12 ou um sal do mesmo, caracterizado pelo fato de que cada L<sup>3</sup> é, independentemente, a cadeia de hidrocarboneto divalente, ramificada ou não ramificada, saturada ou insaturada, que tem de 0 a 50 átomos de carbono, em que um ou mais (por exemplo 1, 2, 3, ou 4) dos átomos de carbono na cadeia de hidrocarboneto é opcionalmente substituídos por -O-, -NR<sup>X</sup>-, -NR<sup>X</sup>-C(=O)-, -C(=O)-NR<sup>X</sup>- ou -S-, e em que R<sup>X</sup> é hidrogênio ou (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquila, e em que a cadeia de hidrocarboneto, é opcionalmente substituída por um ou mais (por exemplo, 1, 2, 3, ou 4) substituintes selecionados de (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcóxi, (C<sub>3</sub>-

C<sub>6</sub>)cicloalquila, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcanoila, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcanoilóxi, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxicarbonila, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquiltio, azido, ciano, nitro, halo, hidróxi, oxo (=O), carbóxi, arila, arilóxi, heteroarila e heteroarilóxi.

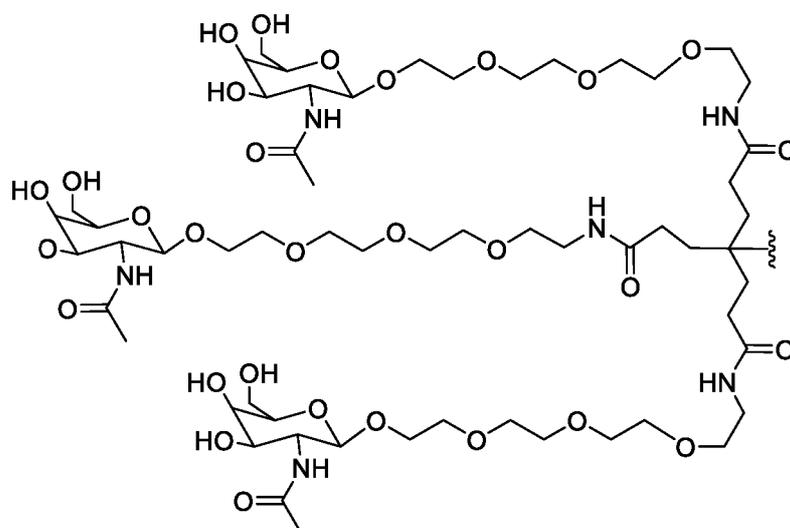
14. COMPOSTO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 9 a 13, ou um sal do mesmo, caracterizado pelo fato de que cada L<sup>3</sup> é independentemente uma cadeia de hidrocarboneto divalente, ramificada ou não ramificada, saturada ou insaturada que tem de 1 a 20 átomos de carbono, em que um ou mais (por exemplo 1, 2, 3, ou 4) dos átomos de carbono na cadeia de hidrocarboneto são opcionalmente substituídos por -O-, -NR<sup>X</sup>-, -NR<sup>X</sup>-C(=O)-, -C(=O)-NR<sup>X</sup>- ou -S-, e em que R<sup>X</sup> é hidrogênio ou (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquila, e em que a cadeia de hidrocarboneto é opcionalmente substituída por um ou mais (por exemplo 1, 2, 3, ou 4) substituintes selecionados de (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcóxi, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)cicloalquila, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcanoila, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcanoilóxi, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxicarbonila, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquiltio, azido, ciano, nitro, halo, hidróxi, oxo (=O), carbóxi, arila, arilóxi, heteroarila e heteroarilóxi.

15. COMPOSTO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 9 a 14, caracterizado pelo fato de que L<sup>3</sup> é:



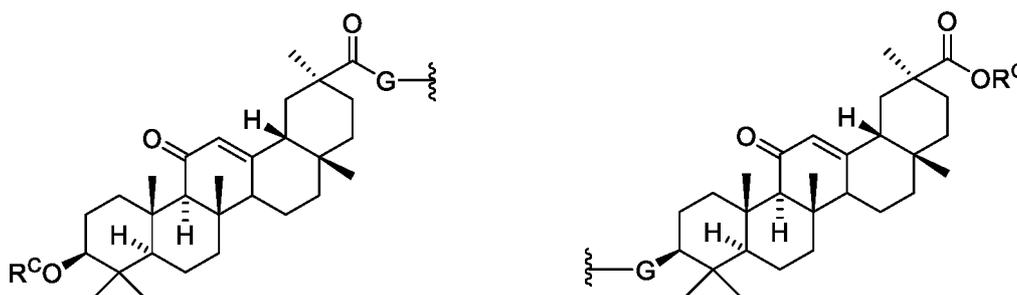
ou um sal do mesmo.

16. COMPOSTO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 8 a 15, caracterizado pelo fato de que R<sup>1</sup> é:



ou um sal do mesmo.

17. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 8, caracterizado pelo fato de que  $R^1$  é:



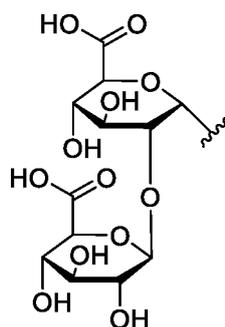
em que:

G é -NH- ou -O-;

$R^C$  é hidrogênio, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alquila, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)haloalquila, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alcóxi, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcanoíla, (C<sub>3</sub>-C<sub>20</sub>)cicloalquila, (C<sub>3</sub>-C<sub>20</sub>)heterociclo, arila, heteroarila, monossacarídeo, dissacarídeo ou trissacarídeo; e em que a cicloalquila, heterociclo, ari, heteroarila e sacarídeo são opcionalmente substituídos por um ou mais grupos independentemente selecionados do grupo que consiste em halo, carboxila, hidroxila, amino, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alquila, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)haloalquila, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alcóxi e (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)haloalcóxi;

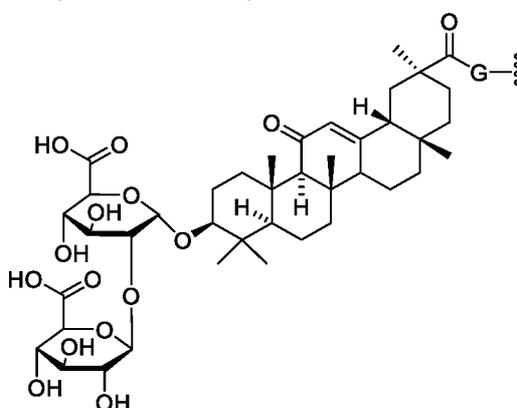
ou um sal do mesmo.

18. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 17, caracterizado pelo fato de que  $R^C$  é:



ou um sal do mesmo.

19. COMPOSTO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 8, 17 e 18, caracterizado pelo fato de que  $R^1$  é:



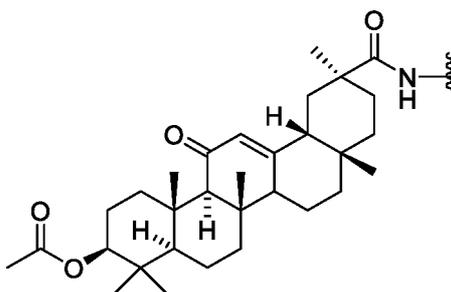
ou um sal do mesmo.

20. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 17 ou um sal do mesmo, caracterizado pelo fato de que  $R^C$  é:

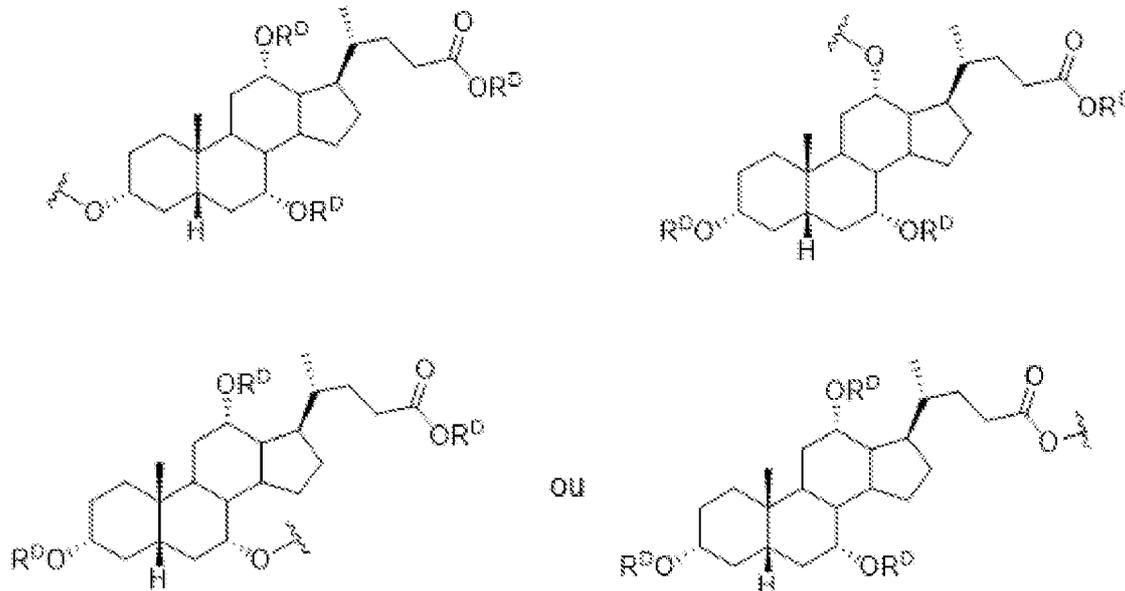


21. COMPOSTO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 17 a 20 ou um sal do mesmo caracterizado pelo fato de que  $G$  é  $-NH-$ .

22. COMPOSTO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 8, 17, 20 e 21 ou um sal do mesmo, caracterizado pelo fato de que  $R^1$  é:



23. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 8 ou um sal do mesmo, caracterizado pelo fato de que  $R^1$  é:



em que cada  $R^D$  é independentemente selecionado do grupo que consiste em hidrogênio,  $(C_1-C_6)$ alquila,  $(C_9-C_{20})$ alquilsilila,  $(R^W)_3Si-$ ,  $(C_2-C_6)$ alquenila, tetra-hidropiranila,  $(C_1-C_6)$ alcanoila, benzoila, aril $(C_1-C_3)$ alquila, TMTTr (Trimetoxitritila), DMTr (Dimetoxitritila), MMTr (Monometoxitritila), e Tr (Tritila); e

cada  $R^W$  é independentemente selecionado do grupo que consiste em  $(C_1-C_4)$ alquila e arila.

24. COMPOSTO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 8 a 23 ou um sal do mesmo, caracterizado pelo fato de que  $L^1$  e  $L^2$  são independentemente uma cadeia de hidrocarboneto divalente, ramificada ou não ramificada, saturada ou insaturada, que tem de 1 a 50 átomos de carbono, em que um ou mais (por exemplo 1, 2, 3, ou 4) dos átomos de carbono na cadeia de hidrocarboneto é opcionalmente substituído por  $-O-$ ,  $-NR^X-$ ,  $-NR^X-C(=O)-$ ,  $-C(=O)-NR^X-$  ou  $-S-$ , e em que  $R^X$  é hidrogênio ou  $(C_1-C_6)$ alquila, e em que a cadeia de hidrocarboneto, é opcionalmente substituída por um ou mais (por exemplo 1, 2, 3, ou 4) substituintes selecionados de  $(C_1-C_6)$ alcóxi,  $(C_3-$

C<sub>6</sub>)cicloalquila, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcanoila, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcanoilóxi, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxicarbonila, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquiltio, azido, ciano, nitro, halo, hidróxi, oxo (=O), carbóxi, arila, arilóxi, heteroarila e heteroarilóxi.

25. COMPOSTO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 8 a 24 ou um sal do mesmo, caracterizado pelo fato de que L<sup>1</sup> e L<sup>2</sup> são independentemente uma cadeia de hidrocarboneto divalente, ramificada ou não ramificada, saturada ou insaturada, que tem de 1 a 20 átomos de carbono, em que um ou mais (por exemplo 1, 2, 3, ou 4) dos átomos de carbono na cadeia de hidrocarboneto é opcionalmente substituída por -O-, -NR<sup>X</sup>-, -NR<sup>X</sup>-C(=O)-, -C(=O)-NR<sup>X</sup>- ou -S-, e em que R<sup>X</sup> é hidrogênio ou (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquila, e em que a cadeia de hidrocarboneto, é opcionalmente substituída por um ou mais (por exemplo 1, 2, 3, ou 4) substituintes selecionados de (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcóxi, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)cicloalquila, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcanoila, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcanoilóxi, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxicarbonila, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquiltio, azido, ciano, nitro, halo, hidróxi, oxo (=O), carbóxi, arila, arilóxi, heteroarila e heteroarilóxi.

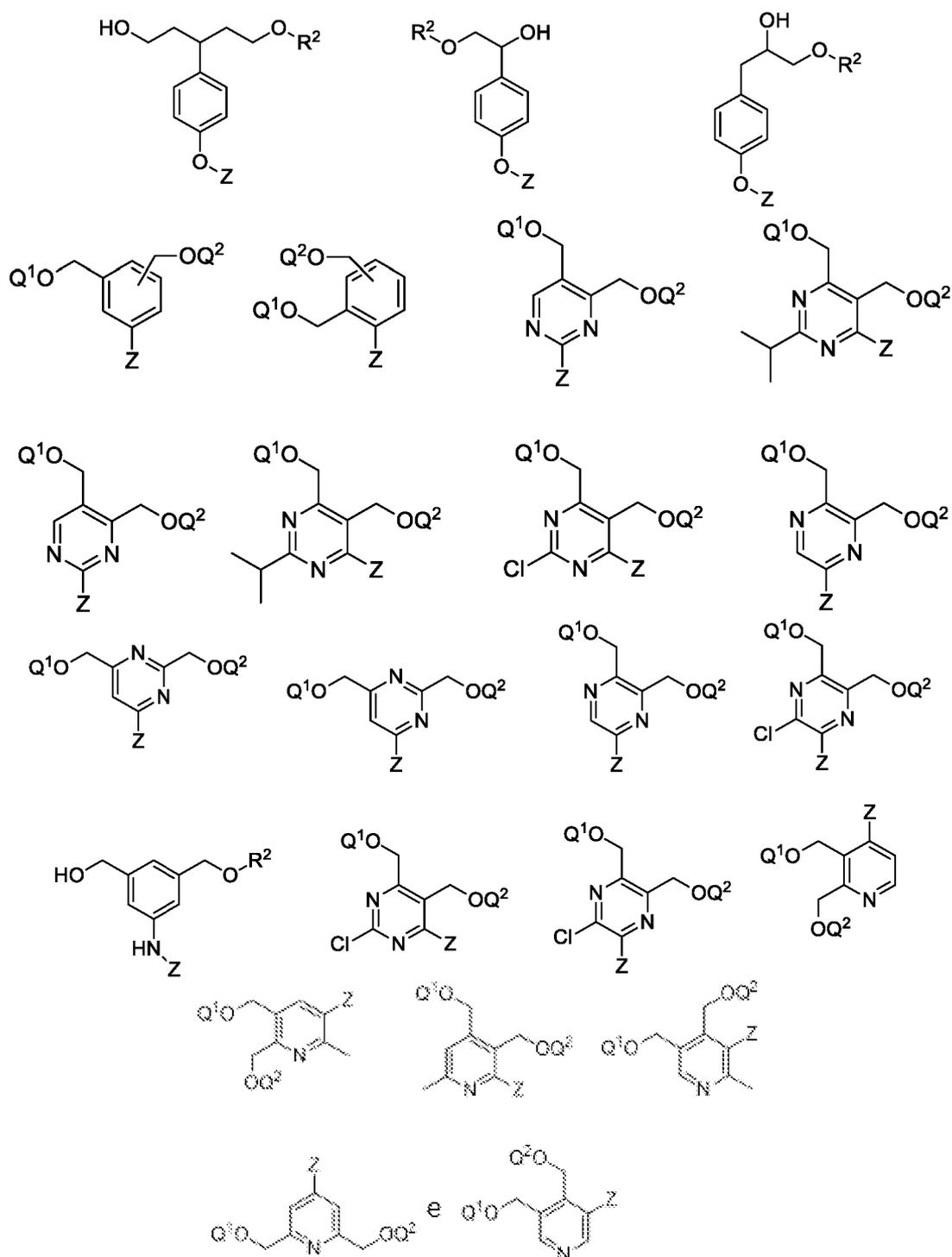
26. COMPOSTO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 8 a 25 ou um sal do mesmo, caracterizado pelo fato de que L<sup>1</sup> e L<sup>2</sup> são, independentemente, uma cadeia de hidrocarboneto divalente, ramificada ou não ramificada, saturada ou insaturada, que tem de 1 a 14 átomos de carbono, em que um ou mais (por exemplo 1, 2, 3, ou 4) dos átomos de carbono na cadeia de hidrocarboneto é opcionalmente substituído -O-, -NR<sup>X</sup>-, -NR<sup>X</sup>-C(=O)-, -C(=O)-NR<sup>X</sup>- ou -S-, e em que R<sup>X</sup> é hidrogênio ou (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquila, e em que a cadeia de hidrocarboneto é opcionalmente substituída por um ou mais (por exemplo, 1, 2, 3, ou 4) substituintes selecionados de (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcóxi, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)cicloalquila, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcanoila, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcanoilóxi, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxicarbonila, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquiltio, azido, ciano, nitro, halo, hidróxi, oxo (=O), carbóxi, arila, arilóxi, heteroarila, e heteroarilóxi.

27. COMPOSTO, de acordo com qualquer uma das reivindicações



ou um sal do mesmo.

32. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 8 ou 31, ou um sal do mesmo, caracterizado pelo fato de que é selecionado do grupo que consiste em:



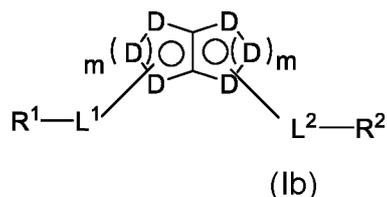
em que:

$Q^1$  é hidrogênio e  $Q^2$  é  $R^2$ ; ou  $Q^1$  é  $R^2$  e  $Q^2$  é hidrogênio; e

$Z$  é  $-L^1-R^1$ ;

e sais do mesmo.

33. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 8 ou um sal do mesmo, caracterizado pelo fato de que é um composto de fórmula (Ib):



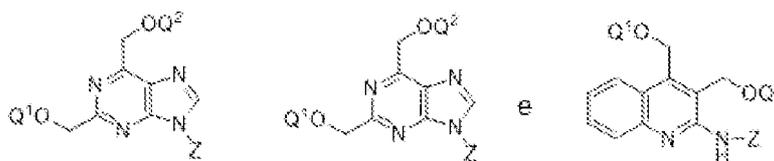
em que:

cada D é independentemente selecionado do grupo que consiste

em  $\begin{array}{c} R^A \\ | \\ -C= \end{array}$  e  $-N=$ ; e

cada m é independentemente 1 ou 2.

34. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 8 ou 33, ou um sal do mesmo, caracterizado pelo fato de que é selecionado do grupo que consiste em:



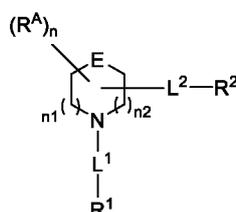
em que:

$Q^1$  é hidrogênio e  $Q^2$  é  $R^2$ ; ou  $Q^1$  é  $R^2$  e  $Q^2$  é hidrogênio; e

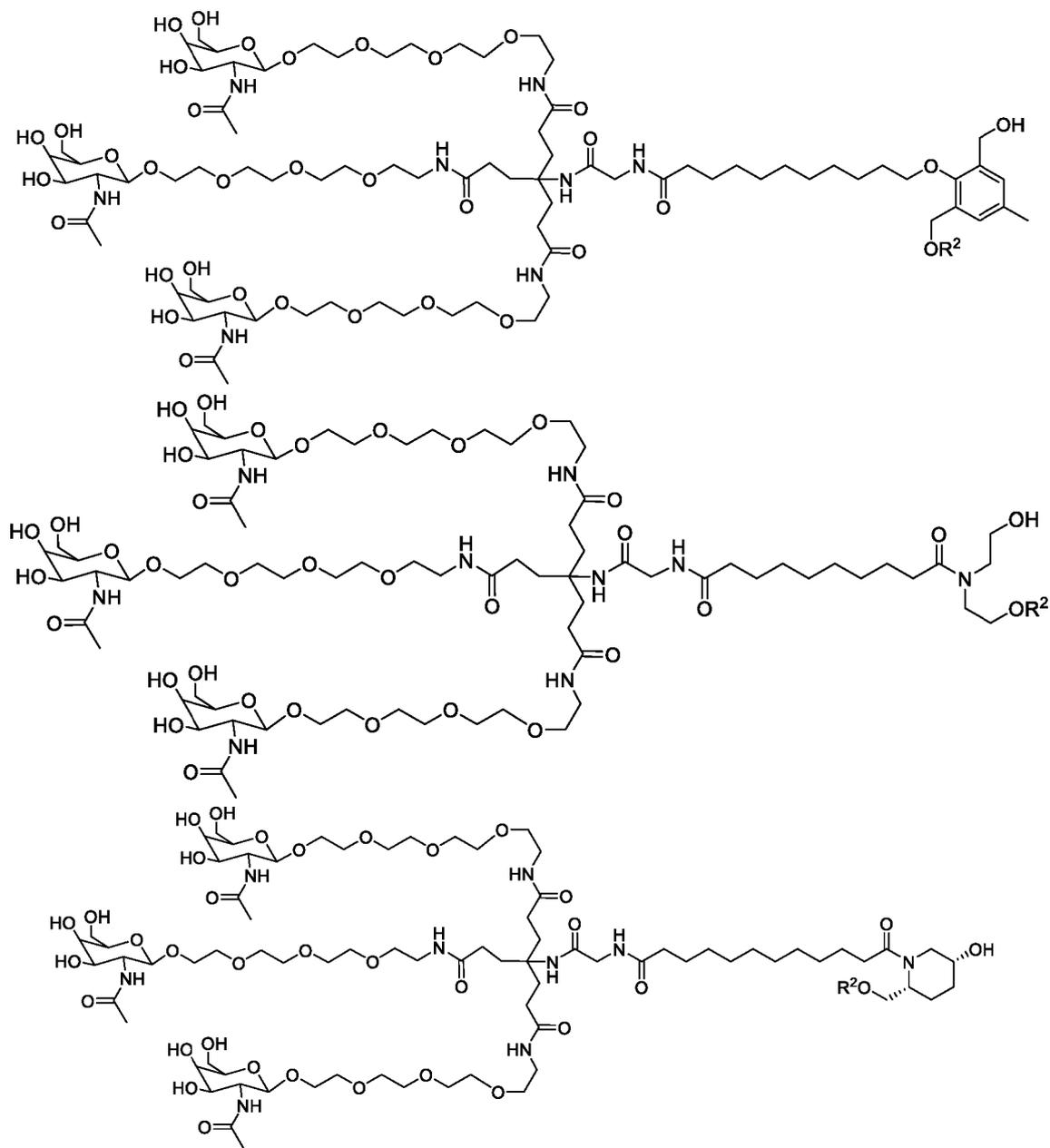
$Z$  é  $-L^1-R^1$ ;

e sais do mesmo.

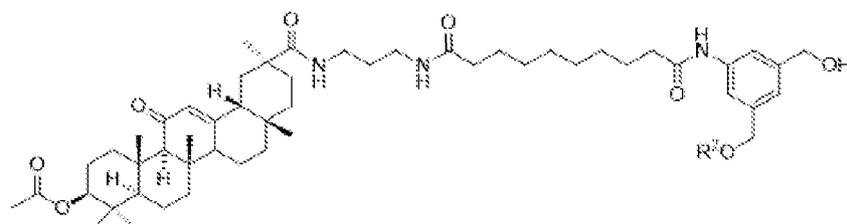
35. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 8 ou um sal do mesmo, caracterizado pelo fato de que é um composto de fórmula (Ic):







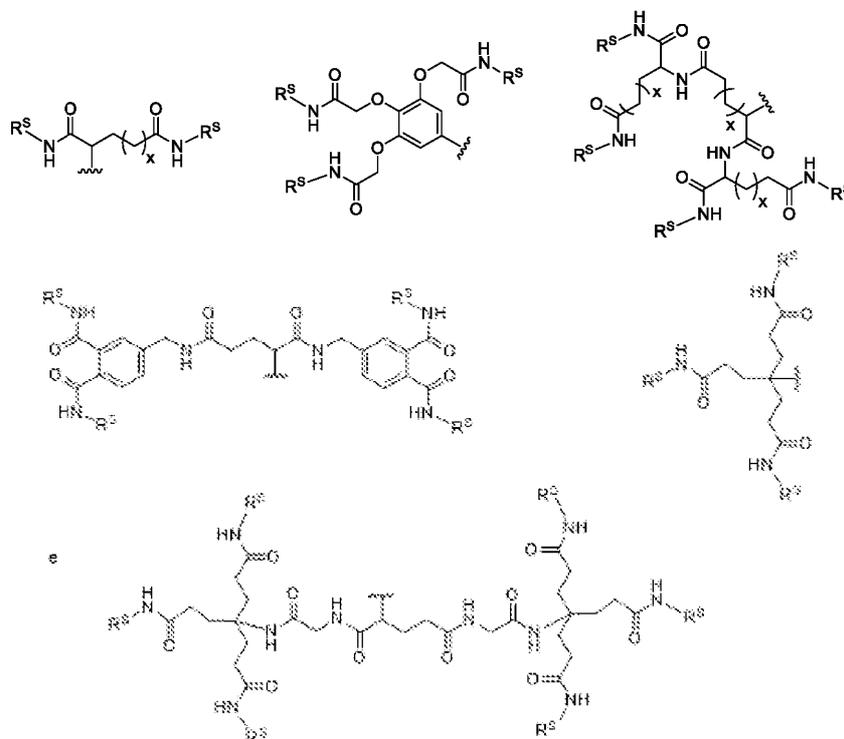
e



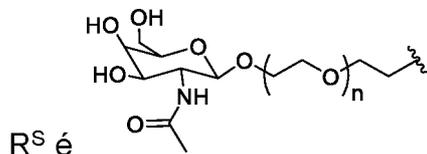
e sais do mesmo.

39. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 7 ou um sal do mesmo, caracterizado pelo fato de que  $R^1$  é selecionado do grupo que consiste

em:



em que:

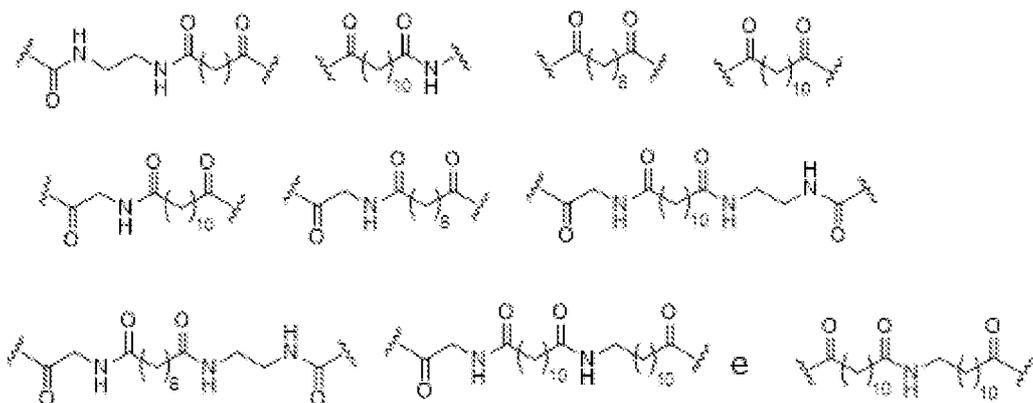


$R^S$  é

$n$  é 2, 3, ou 4; e

$x$  é 1 ou 2.

40. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 7 ou 39, ou um sal do mesmo, caracterizado pelo fato de que  $L^1$  é selecionado do grupo que consiste em:



41. COMPOSTO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 7, 39 e 40 ou um sal do mesmo, caracterizado pelo fato de que A é ausente, fenila, pirrolidinila, ou ciclopentila.

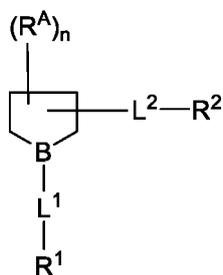
42. COMPOSTO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 7 e 39 a 41 ou um sal do mesmo, caracterizado pelo fato de que L<sup>2</sup> é C<sub>1-4</sub> alquilenio-O- que é opcionalmente substituído por hidróxi.

43. COMPOSTO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 7 e 39 a 42 ou um sal do mesmo, caracterizado pelo fato de que L<sup>2</sup> é -CH<sub>2</sub>O-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-, ou -CH(OH)CH<sub>2</sub>O-.

44. COMPOSTO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 7 e 39 a 43 ou um sal do mesmo, caracterizado pelo fato de que cada R<sup>A</sup> é independentemente hidróxi ou C<sub>1-8</sub> alquila que é opcionalmente substituído por hidroxila.

45. COMPOSTO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 7 e 39 a 44 ou um sal do mesmo, caracterizado pelo fato de que cada R<sup>A</sup> é independentemente selecionado do grupo que consiste em hidróxi, metila e -CH<sub>2</sub>OH.

46. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 7 ou um sal do mesmo, caracterizado pelo fato de que é um composto de fórmula (I<sub>g</sub>):



(I<sub>g</sub>)

em que:

B é -N- ou -CH-;

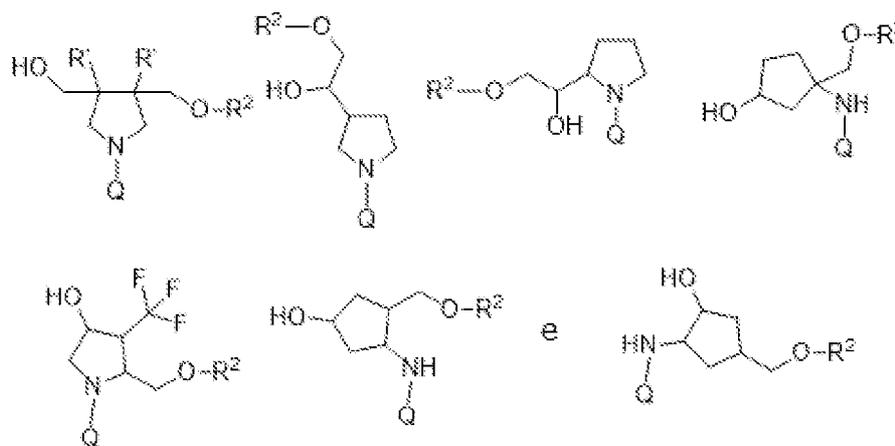
L<sup>2</sup> é C<sub>1-4</sub> alquilenio-O- que é opcionalmente substituído por hidroxila

ou halo; e

n é 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, ou 7;

ou um sal do mesmo.

47. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 7 ou 46, ou um sal do mesmo caracterizado pelo fato de que é selecionado do grupo que consiste em:

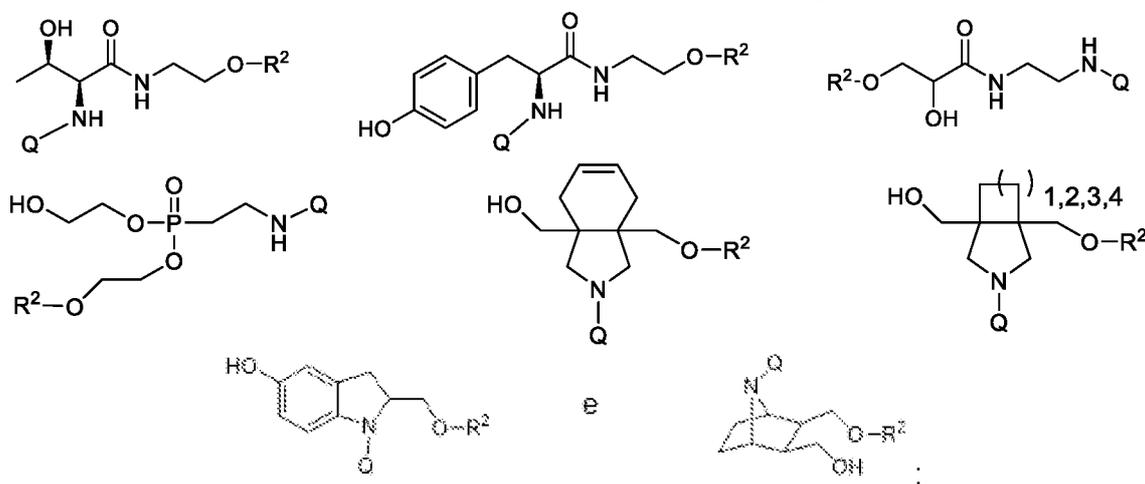


em que Q é  $-L^1-R^1$ ; e

R' é C<sub>1-9</sub> alquila, C<sub>2-9</sub> alquenila ou C<sub>2-9</sub> alquinila; em que a C<sub>1-9</sub> alquila, C<sub>2-9</sub> alquenila ou C<sub>2-9</sub> alquinila são opcionalmente substituídas por halo ou hidroxila;

e sais dos mesmos.

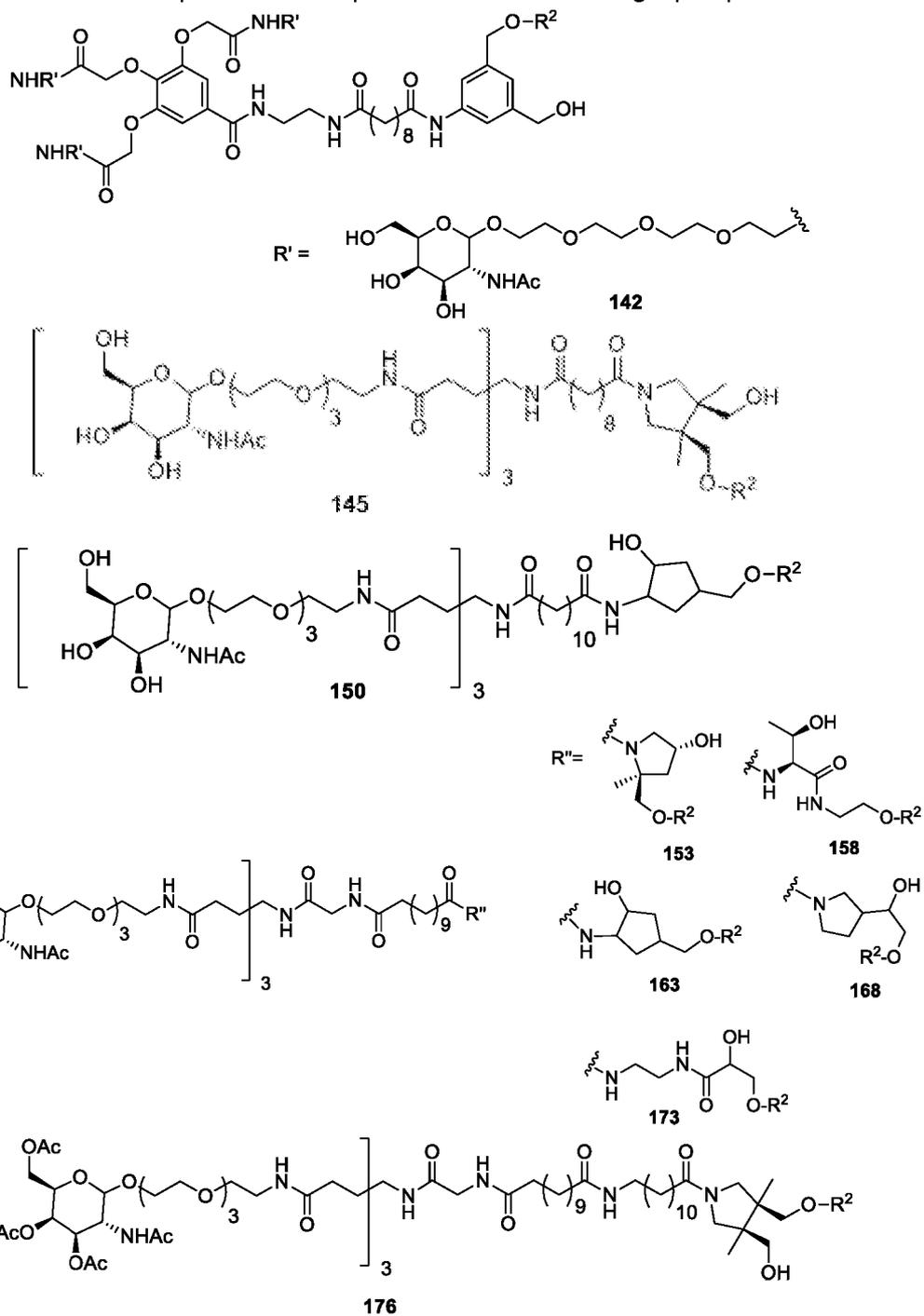
48. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 7 ou um sal do mesmo, caracterizado pelo fato de que é selecionado do grupo que consiste em:

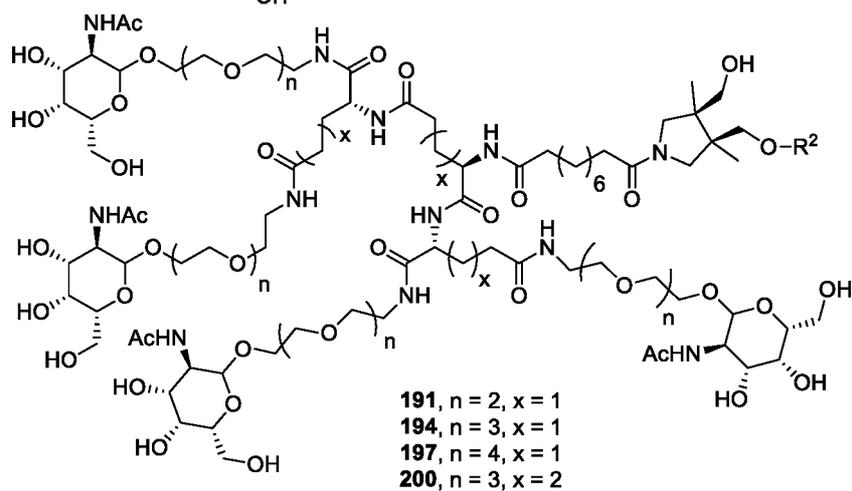
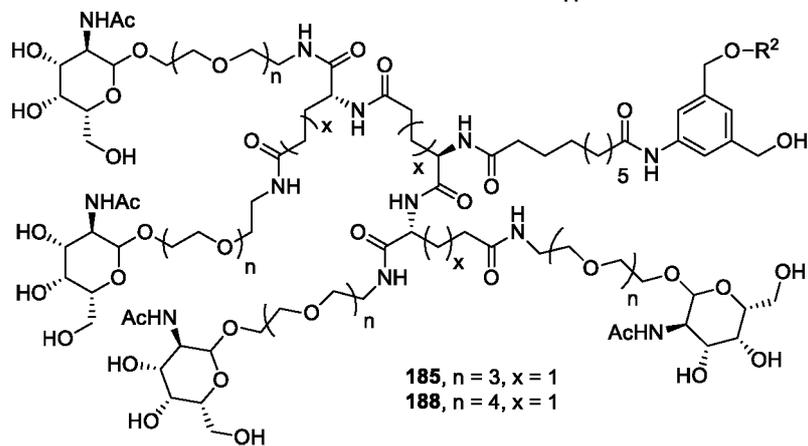
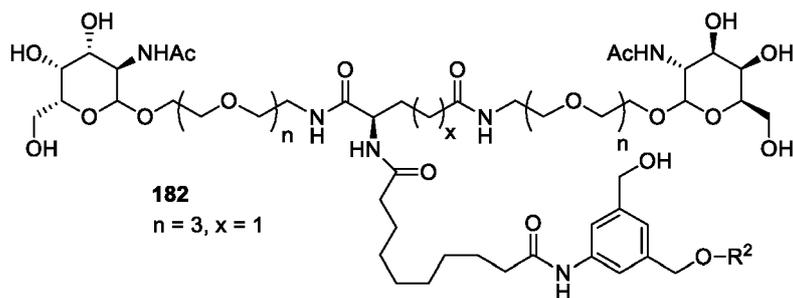
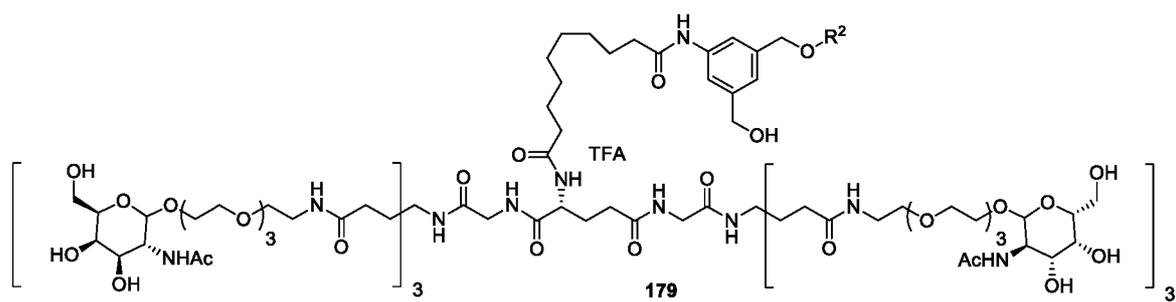


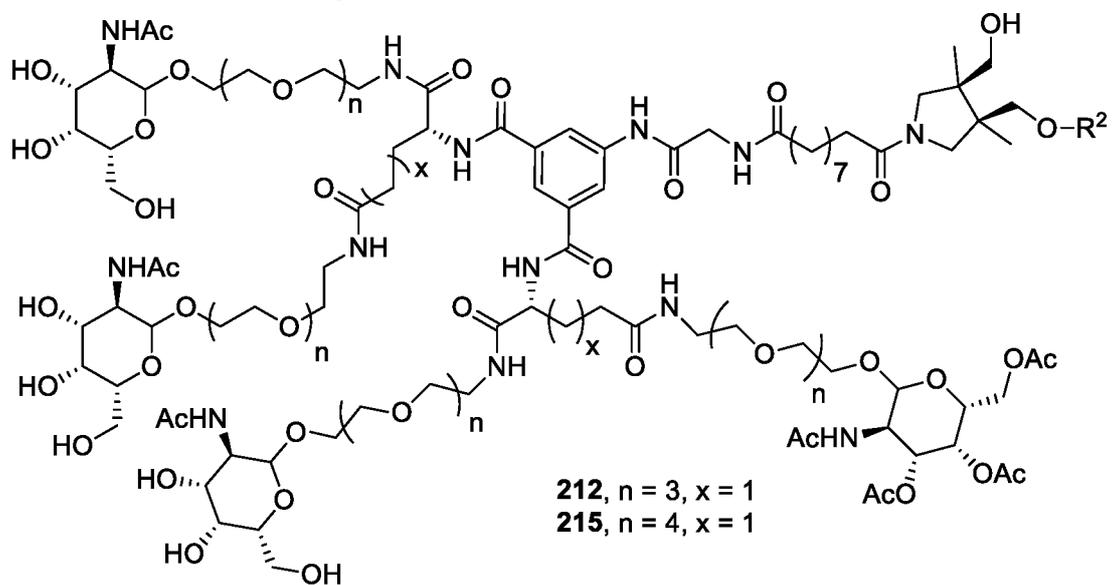
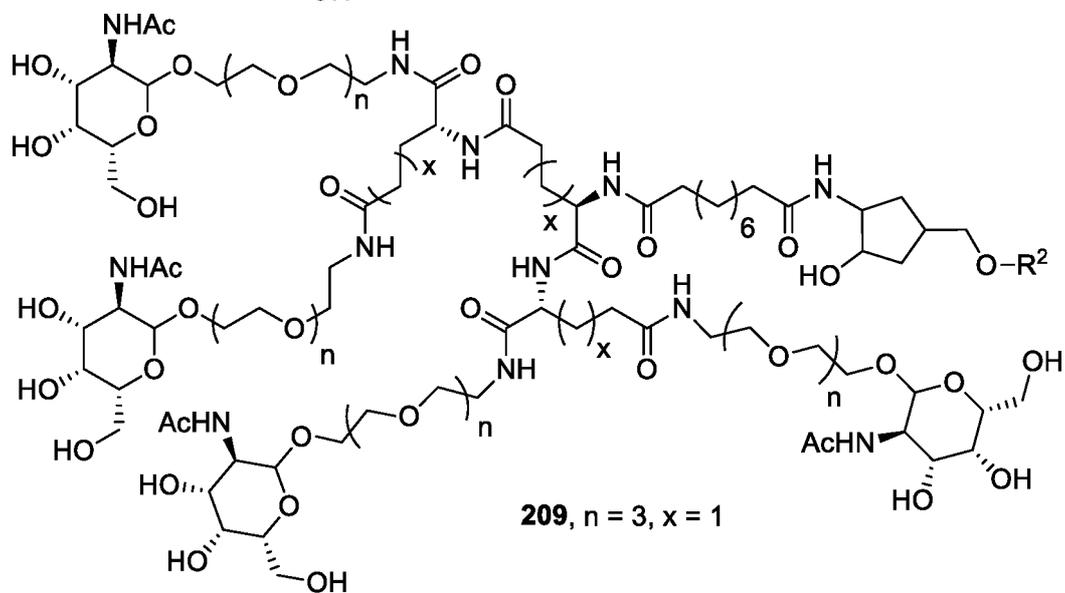
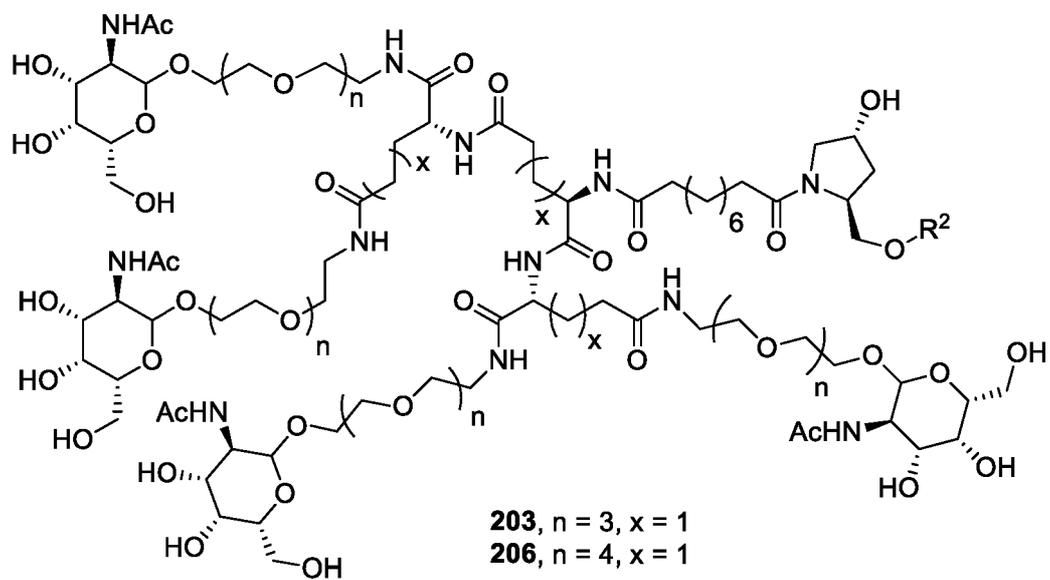
em que Q é  $-L^1-R^1$ ;

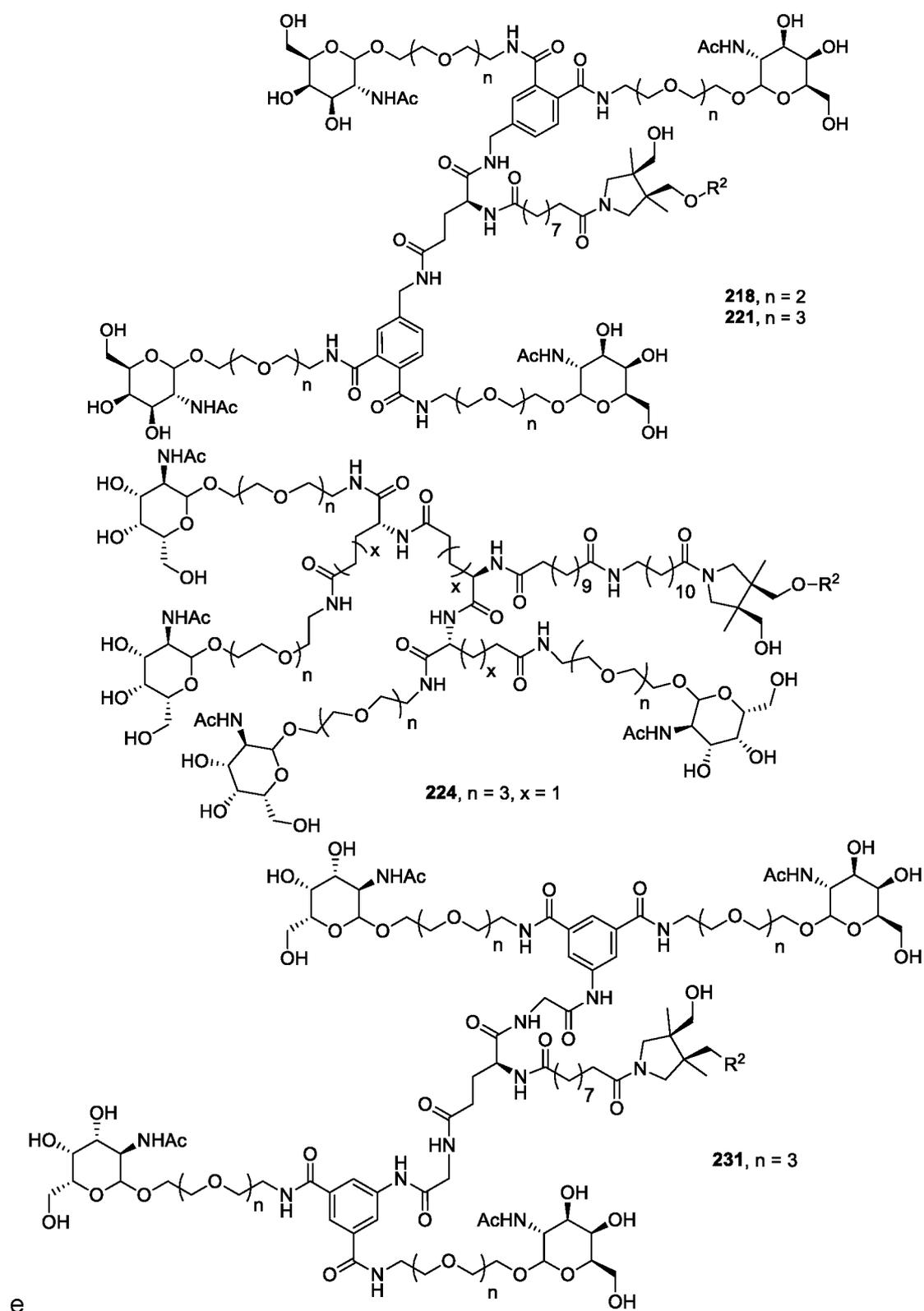
e sais dos mesmos.

49. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 7 ou um sal do mesmo, caracterizado pelo fato de que é selecionado do grupo que consiste em:



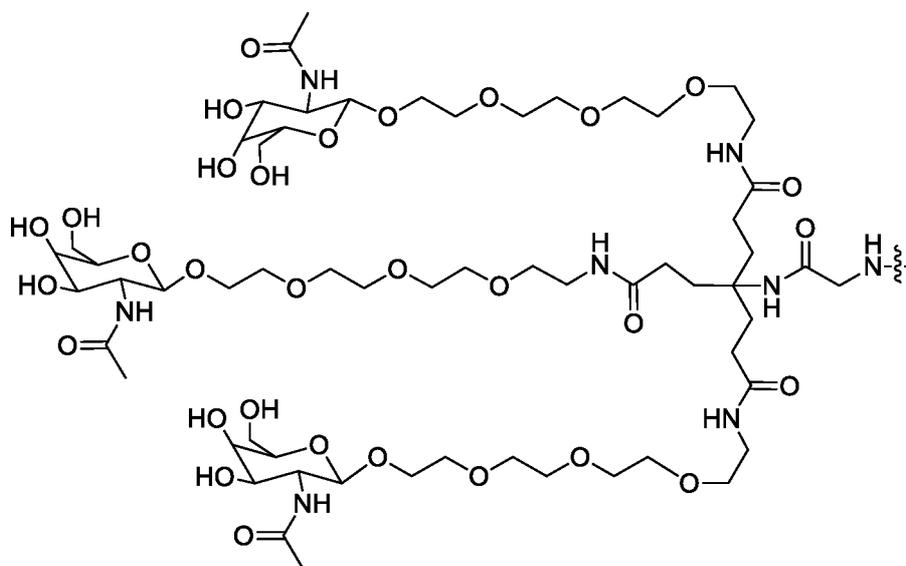






e sais farmacologicamente aceitáveis dos mesmos, em que  $R^2$  é uma molécula de siRNA de fita dupla selecionada de moléculas de siRNA de fita dupla, de acordo com a reivindicação 4.





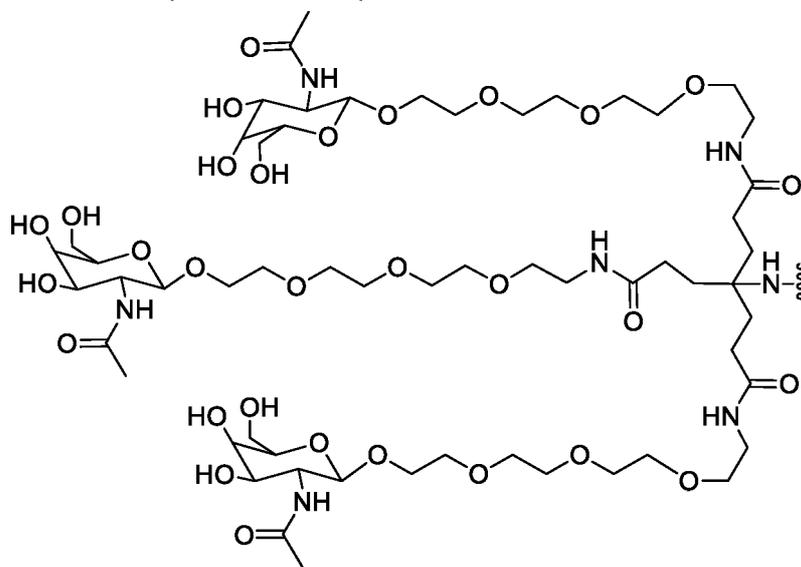
X<sup>d</sup> é C<sub>2-10</sub> alquilenos;

n<sup>d</sup> é 0 ou 1;

R<sup>2d</sup> é uma molécula de siRNA de fita dupla selecionada de moléculas de siRNA de fita dupla de acordo com a reivindicação 4; e

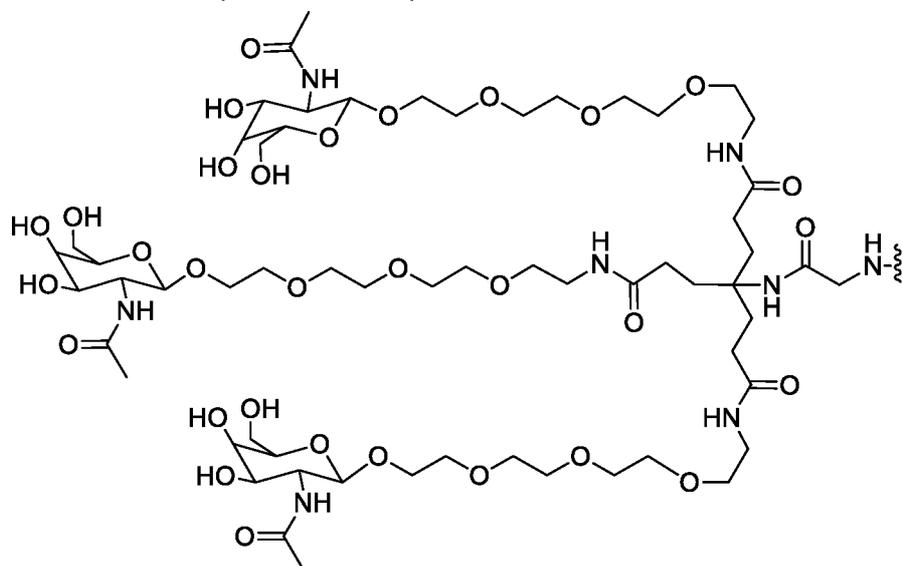
R<sup>3d</sup> é H, um grupo de proteção, uma ligação covalente a um suporte sólido, ou uma ligação a um grupo de ligação que é ligado a um suporte sólido ou um sal do mesmo.

53. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 52 ou um sal do mesmo, caracterizado pelo fato de que R<sup>1d</sup> é:



54. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 52 ou um sal do

mesmo, caracterizado pelo fato de que  $R^{1d}$  é:



55. COMPOSTO OU SAL, de acordo com qualquer uma das reivindicações 52 a 54, caracterizado pelo fato de que  $X^d$  é  $C_8$ alquilenos.

56. COMPOSTO OU SAL, de acordo com qualquer uma das reivindicações 52 a 54, caracterizado pelo fato de que  $n^d$  é 0.

57. COMPOSTO OU SAL, de acordo com qualquer uma das reivindicações 52 a 56, caracterizado pelo fato de que  $R^{3d}$  é H.

58. COMPOSTO OU SAL, de acordo com qualquer uma das reivindicações 52 a 56, caracterizado pelo fato de que  $R^{3d}$  é uma ligação covalente a um suporte sólido.

59. COMPOSTO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 52 a 56, ou um sal do mesmo, caracterizado pelo fato de que  $R^{3d}$  é uma ligação a um grupo de ligação que é ligado a um suporte sólido, em que o grupo de ligação é uma cadeia de hidrocarboneto divalente, ramificada ou não ramificada, saturada ou insaturada, que tem de 2 a 15 átomos de carbono, em que um ou mais (por exemplo 1, 2, 3, ou 4) dos átomos de carbono são opcionalmente substituídos por (-O-) ou (-N(H)-), e em que a cadeia é opcionalmente substituída em carbono por um ou mais (por exemplo 1, 2, 3, ou 4) substituintes selecionados de ( $C_1$ - $C_6$ )alcóxi, ( $C_3$ - $C_6$ )cicloalquila, ( $C_1$ - $C_6$ )alcanoila, ( $C_1$ - $C_6$ )alcanoilóxi, ( $C_1$ -

C<sub>6</sub>)alcoxicarbonila, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquiltio, azido, ciano, nitro, halo, hidróxi, oxo (=O), carbóxi, arila, arilóxi, heteroarila e heteroarilóxi.

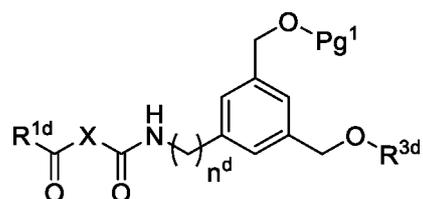
60. COMPOSTO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 52 a 56, ou um sal do mesmo, caracterizado pelo fato de que R<sup>3d</sup> é uma ligação a um grupo de ligação que é ligado a um suporte sólido, em que o grupo de ligação é uma cadeia de hidrocarboneto divalente, ramificada ou não ramificada, saturada ou insaturada, que tem de 2 a 10 átomos de carbono, em que um ou mais (por exemplo 1, 2, 3, ou 4) dos átomos de carbono são opcionalmente substituídos por (-O-) ou (-N(H)-), e em que a cadeia é opcionalmente substituída em carbono por um ou mais (por exemplo 1, 2, 3, ou 4) substituintes selecionados de (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcóxi, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)cicloalquila, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcanoila, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcanoilóxi, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxicarbonila, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquiltio, azido, ciano, nitro, halo, hidróxi, oxo (=O), carbóxi, arila, arilóxi, heteroarila e heteroarilóxi.

61. COMPOSTO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 52 a 56, ou um sal do mesmo, caracterizado pelo fato de que R<sup>3d</sup> é uma ligação a um grupo de ligação que é ligado a um suporte sólido, em que o grupo de ligação é -C(=O)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(=O)N(H)-.

62. COMPOSIÇÃO farmacêutica caracterizada pelo fato de que composto, conforme descrito em qualquer uma das reivindicações 52 a 61, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, e um carreador farmaceuticamente aceitável.

63. MÉTODO PARA ADMINISTRAR UM siRNA ao fígado de um animal caracterizado pelo fato de que compreende administrar um composto de fórmula Id, conforme descrito em qualquer uma das reivindicações 52 a 61, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, ao animal.

64. MÉTODO PARA PREPARAR UM COMPOSTO de fórmula (Id), conforme descrito na reivindicação 48, ou um sal do mesmo, caracterizado pelo fato de que compreende submeter um composto correspondente de fórmula (Ie):



(Ie)

em que:

$X^d$  é  $C_{2-8}$  alquilenos;

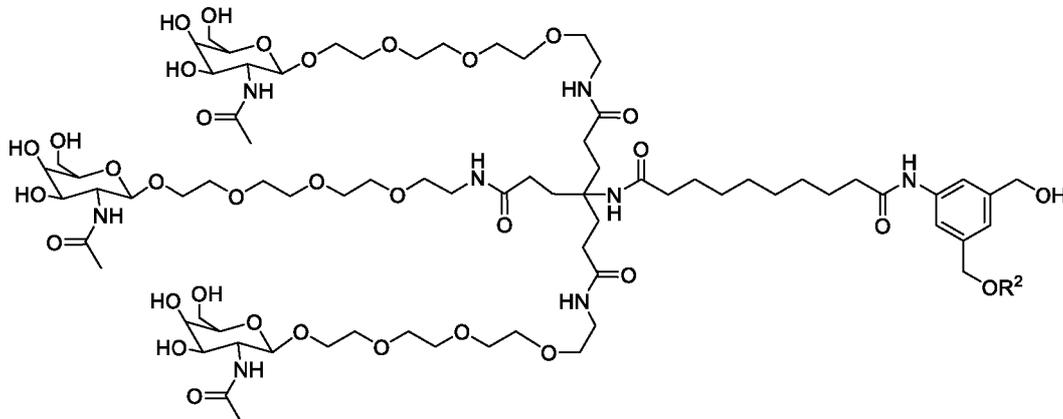
$n^d$  é 0 ou 1;

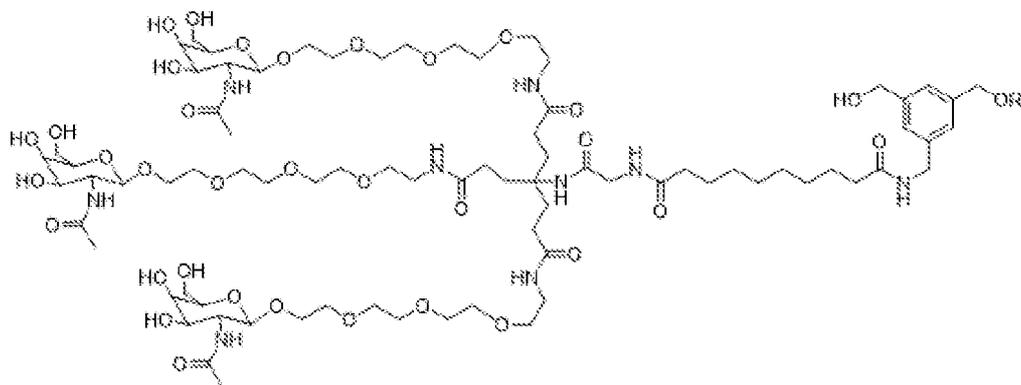
$Pg^1$  é H; e

$R^{3d}$  é uma ligação covalente a um suporte sólido ou uma ligação a um grupo de ligação que é ligado a um suporte sólido, a condições de síntese de ácido nucleico de fase sólida para fornecer um composto correspondente de fórmula Id em que  $R^{2d}$  é uma molécula de siRNA de fita dupla selecionada de moléculas de siRNA de fita dupla, de acordo com a reivindicação 4.

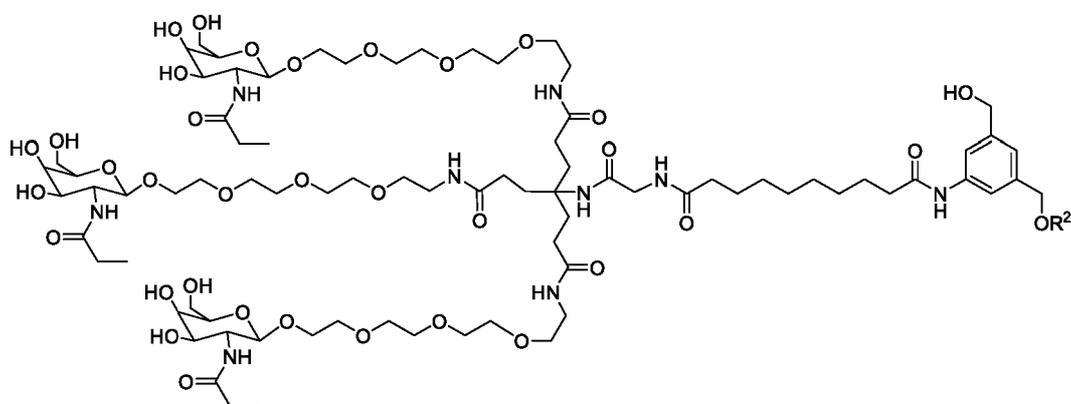
65. MÉTODO, de acordo com a reivindicação 64, caracterizada pelo fato de que compreende remover o composto do suporte sólido para fornecer o composto correspondente de fórmula Id em que  $R^{3d}$  é H.

66. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 52 ou um sal do mesmo, caracterizado pelo fato de que é selecionado do grupo que consiste em:



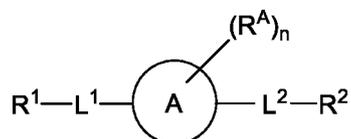


e



e sais dos mesmos.

67. COMPOSTO de fórmula (I):



(I)

caracterizado pelo fato de que:

R<sup>1</sup> é H ou um grupo de ativação sintética;

L<sup>1</sup> é ausente ou um grupo de ligação;

L<sup>2</sup> é ausente ou um grupo de ligação;

R<sup>2</sup> é uma molécula de siRNA de fita dupla selecionada das moléculas de siRNA de fita dupla, de acordo com a reivindicação 4;

o anel A é ausente, uma cicloalquila de 3 a 20 membros, uma arila de 5 a 20 membros, uma heteroarila de 5 a 20 membros, ou uma heterocicloalquila de 3 a 20 membros;

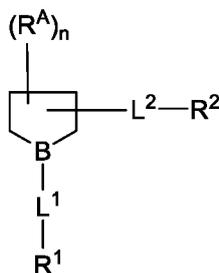
cada  $R^A$  é independentemente selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, hidróxi, CN, F, Cl, Br, I,  $-C_{1-2}$  alquil- $OR^B$ ,  $C_{1-10}$  alquil  $C_{2-10}$  alquenila, e  $C_{2-10}$  alquinila; em que a  $C_{1-10}$  alquil  $C_{2-10}$  alquenila, e  $C_{2-10}$  alquinila são opcionalmente substituídos por um ou mais grupos independentemente selecionados de halo, hidróxi, e  $C_{1-3}$  alcóxi;

$R^B$  é hidrogênio, um grupo de proteção, uma ligação covalente a um suporte sólido, ou uma ligação a um grupo de ligação que é ligado a um suporte sólido; e

$n$  é 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, ou 10;

ou um sal do mesmo.

68. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 67, ou um sal do mesmo, caracterizado pelo fato de que é um composto de fórmula (Ig):



(Ig)

em que:

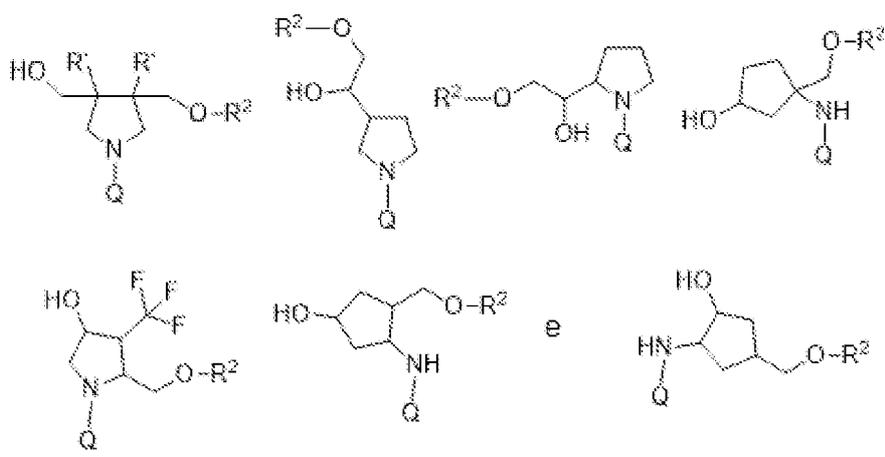
B é  $-N-$  ou  $-CH-$ ;

$L^2$  é  $C_{1-4}$  alqueno- $O-$  que é opcionalmente substituído por hidroxila ou halo; e

$n$  é 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, ou 7;

ou um sal do mesmo.

69. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 67 ou um sal do mesmo, caracterizado pelo fato de que é selecionado do grupo que consiste em:



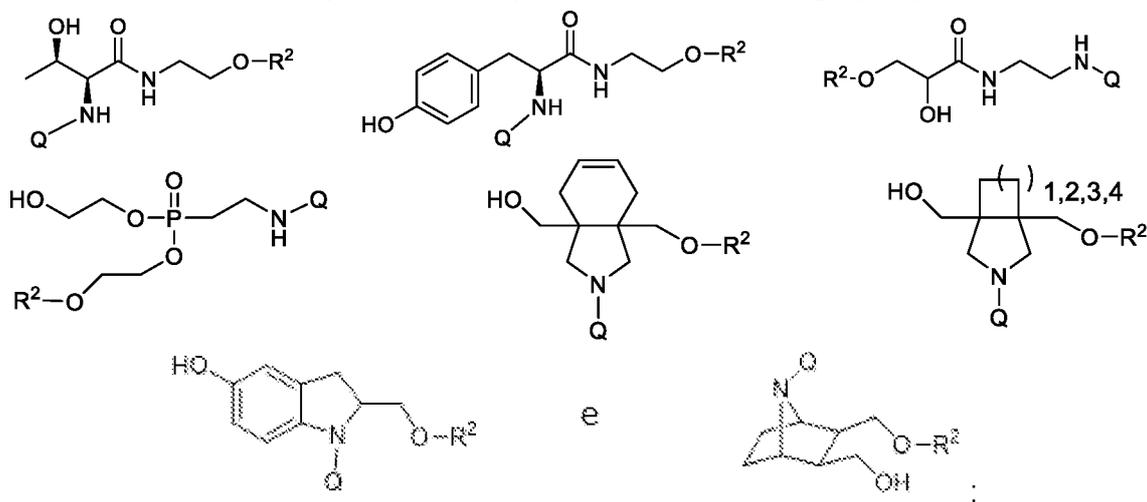
em que:

Q é  $-L^1-R^1$ ; e

$R^1$  é  $C_{1-9}$  alquila,  $C_{2-9}$  alquenila ou  $C_{2-9}$  alquinila; em que a  $C_{1-9}$  alquila,  $C_{2-9}$  alquenila ou  $C_{2-9}$  alquinila são opcionalmente substituídas por halo ou hidroxila;

e sais dos mesmos.

70. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 67 ou um sal do mesmo, caracterizado pelo fato de que é selecionado do grupo que consiste em:



em que: Q é  $-L^1-R^1$ ; e sais dos mesmos.

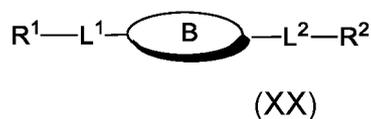
71. COMPOSTO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 66 a 73 ou um sal do mesmo, caracterizado pelo fato de que  $R^1$  é H ou um grupo de ativação sintética derivável de DCC, HOBt, EDC, BOP, PyBOP ou HBTU.

72. COMPOSTO, de acordo com qualquer uma das reivindicações

66 a 73, ou um sal do mesmo, caracterizado pelo fato de que R<sup>1</sup> é um grupo de ativação sintético derivável de DCC, HOBt, EDC, BOP, PyBOP ou HBTU.

73. COMPOSTO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 66 a 77 ou um sal do mesmo, caracterizado pelo fato de que L<sup>1</sup> é uma cadeia de hidrocarboneto divalente, ramificada ou não ramificada, saturada ou insaturada, que tem de 5 a 20 átomos de carbono, em que um ou mais (por exemplo 1, 2, 3, ou 4) dos átomos de carbono na cadeia de hidrocarboneto são opcionalmente substituídos -O-, -NH-, -NH-C(=O)-, -C(=O)-NH- ou -S-.

74. COMPOSTO de fórmula (XX):



caracterizado pelo fato de que:

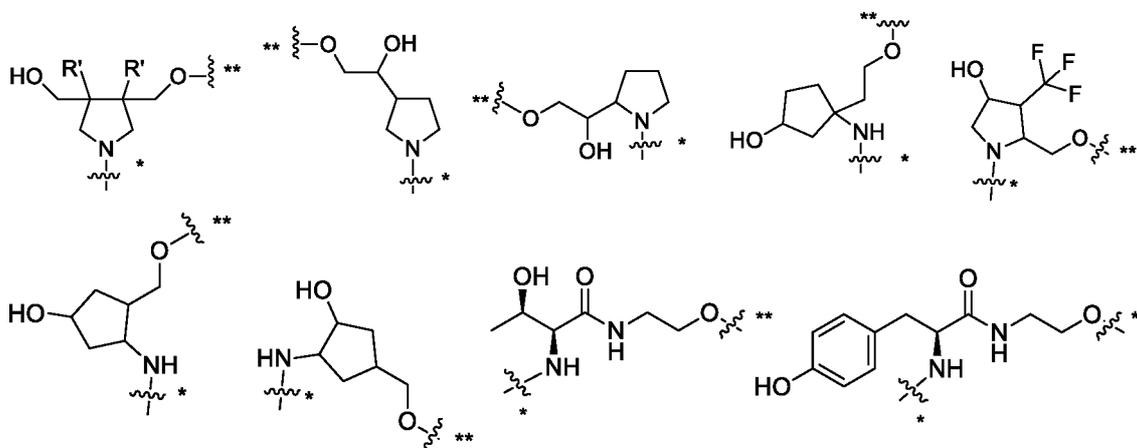
R<sup>1</sup> é um ligante de direcionamento;

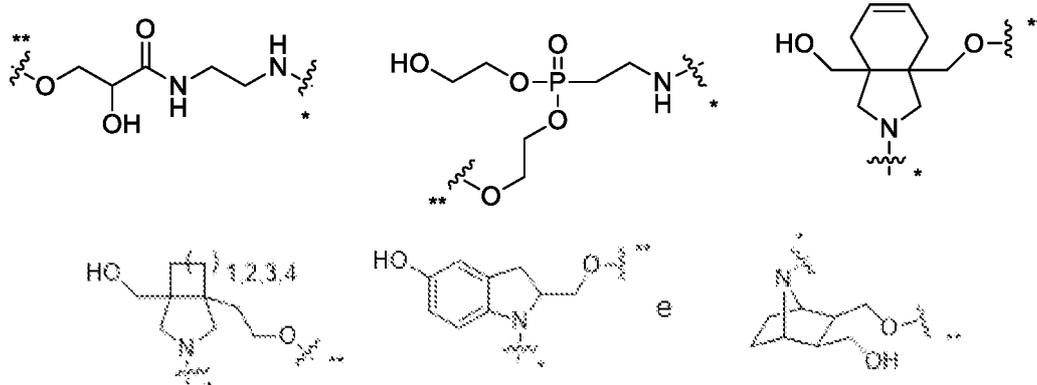
L<sup>1</sup> é ausente ou um grupo de ligação;

L<sup>2</sup> é ausente ou um grupo de ligação;

R<sup>2</sup> é uma molécula de siRNA de fita dupla selecionada das moléculas de siRNA de fita dupla, de acordo com a reivindicação 4;

B é divalente e é selecionado do grupo que consiste em:





em que:

cada R' é independentemente C<sub>1-9</sub> alquila, C<sub>2-9</sub> alquenila ou C<sub>2-9</sub> alquinila; em que a C<sub>1-9</sub> alquila, C<sub>2-9</sub> alquenila ou C<sub>2-9</sub> alquinila são opcionalmente substituídas por halo ou hidroxila;

a valência marcada com \* é fixada a L<sup>1</sup> ou é fixada a R<sup>1</sup> se L<sup>1</sup> for ausente; e

a valência marcada com \*\* é fixada a L<sup>2</sup> ou é fixada a R<sup>2</sup> se L<sup>2</sup> for ausente;

ou um sal do mesmo.

75. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 74 ou um sal do mesmo, caracterizado pelo fato de que o ligante de direcionamento R<sup>1</sup> compreende 2 a 8 sacarídeos.

76. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 74 ou um sal do mesmo, caracterizado pelo fato de que o ligante de direcionamento R<sup>1</sup> compreende 2 a 4 sacarídeos.

77. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 74 ou um sal do mesmo, caracterizado pelo fato de que o ligante de direcionamento R<sup>1</sup> compreende 3 a 8 sacarídeos.

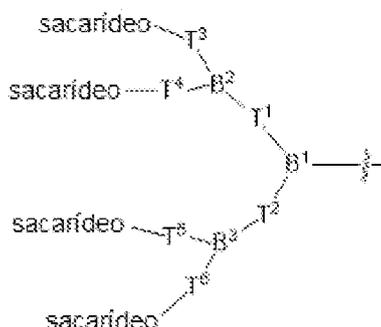
78. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 74 ou um sal do mesmo, caracterizado pelo fato de que o ligante de direcionamento R<sup>1</sup> compreende 3 a 6 sacarídeos.

79. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 74 ou um sal do mesmo, caracterizado pelo fato de que o ligante de direcionamento R<sup>1</sup> compreende 3 a 4 sacarídeos.

80. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 74 ou um sal do mesmo, caracterizado pelo fato de que o ligante de direcionamento R<sup>1</sup> compreende 3 sacarídeos.

81. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 74 ou um sal do mesmo, caracterizado pelo fato de que o ligante de direcionamento R<sup>1</sup> compreende 4 sacarídeos.

82. COMPOSTO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 7 a 8, 31 a 36, 38 a 39, 40 a 44, 46 a 48, 67 a 69, e 74 ou um sal do mesmo, caracterizado pelo fato de que a porção química-alvo R<sup>1</sup> tem a fórmula a seguir:



em que:

B<sup>1</sup> é um grupo trivalente que compreende cerca de 1 a cerca de 20 átomos e é covalentemente ligada a L<sup>1</sup>, T<sup>1</sup>, e T<sup>2</sup>.

B<sup>2</sup> é um grupo trivalente que compreende cerca de 1 a cerca de 20 átomos e é covalentemente ligado a T<sup>1</sup>, T<sup>3</sup>, e T<sup>4</sup>;

B<sup>3</sup> é um grupo trivalente que compreende cerca de 1 a cerca de 20 átomos e é covalentemente ligado a T<sup>2</sup>, T<sup>5</sup>, e T<sup>6</sup>;

T<sup>1</sup> é ausente ou um grupo de ligação;

T<sup>2</sup> é ausente ou um grupo de ligação;

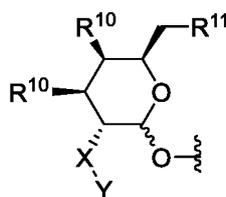
T<sup>3</sup> é ausente ou um grupo de ligação;

T<sup>4</sup> é ausente ou um grupo de ligação;

T<sup>5</sup> é ausente ou um grupo de ligação; e

T<sup>6</sup> é ausente ou um grupo de ligação.

83. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 82 ou um sal do mesmo, caracterizado pelo fato de que cada sacarídeo é independentemente selecionado de:



em que:

X é NR<sup>3</sup>, e Y é selecionado de (C=O)R<sup>4</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, e (C=O)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>; ou X é (C=O) e Y é NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>;

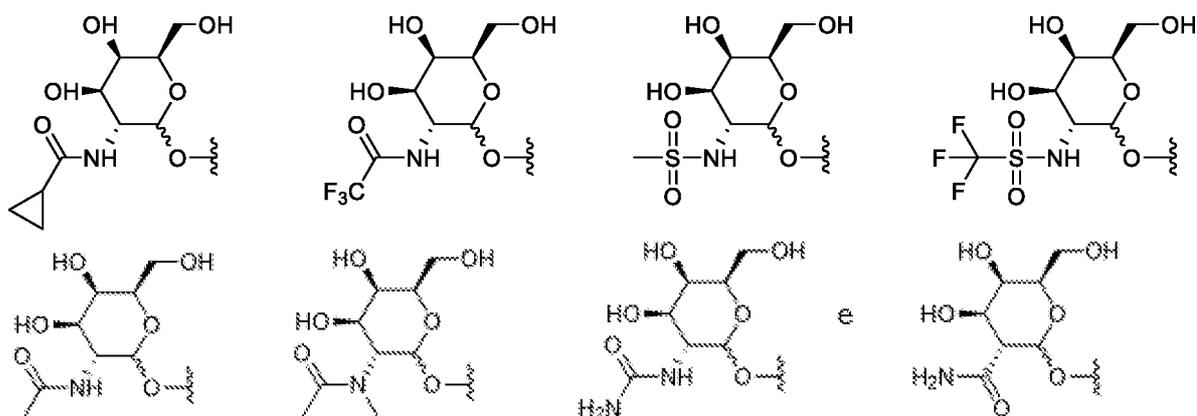
R<sup>3</sup> é hidrogênio ou (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alquila;

R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup> e R<sup>9</sup> são, cada um, independentemente selecionados do grupo que consiste em hidrogênio, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alquila, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)haloalquila, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alcóxi e (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)cicloalquila que é opcionalmente substituída por um ou mais grupos independentemente selecionados do grupo que consiste em halo, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alquila, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)haloalquila, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alcóxi e (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)haloalcóxi;

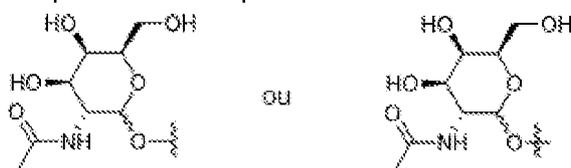
R<sup>10</sup> é -OH, -NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup> ou -F; e

R<sup>11</sup> é -OH, -NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, -F ou heterociclo de 5 membros que é opcionalmente substituído por um ou mais grupos independentemente selecionados do grupo que consiste em halo, hidroxila, carboxila, amino, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alquila, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)haloalquila, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alcóxi e (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)haloalcóxi.

84. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 82 ou um sal do mesmo, caracterizado pelo fato de que cada sacarídeo é independentemente selecionado do grupo que consiste em:



85. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 82 ou um sal do mesmo, caracterizado pelo fato de que cada sacarídeo é independentemente:



86. COMPOSTO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 82 a 85, ou um sal do mesmo, caracterizado pelo fato de que um de T<sup>1</sup> e T<sup>2</sup> é ausente.

87. COMPOSTO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 82 a 85 ou um sal do mesmo, caracterizado pelo fato de que tanto T<sup>1</sup> quanto T<sup>2</sup> são ausentes.

88. COMPOSTO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 82 a 85 ou um sal do mesmo, caracterizado pelo fato de que cada um de T<sup>1</sup>, T<sup>2</sup>, T<sup>3</sup>, T<sup>4</sup>, T<sup>5</sup>, e T<sup>6</sup> é independentemente ausente ou uma cadeia de hidrocarboneto ramificada ou não ramificada, saturada ou insaturada, que tem de 1 a 50 átomos de carbono, em que um ou mais (por exemplo 1, 2, 3, ou 4) dos átomos de carbono na cadeia de hidrocarboneto é opcionalmente substituído por -O-, -NR<sup>X</sup>-, -NR<sup>X</sup>-C(=O)-, -C(=O)-NR<sup>X</sup>- ou -S-, e em que R<sup>X</sup> é hidrogênio ou (C1-C6)alquila, e em que a cadeia de hidrocarboneto, é opcionalmente substituída por um ou mais (por exemplo, 1, 2, 3, ou 4) substituintes selecionados de (C1-C6)alcóxi, (C3-C6)cicloalquila, (C1-C6)alcanoila, (C1-C6)alcanoilóxi, (C1-

C6)alcoxicarbonila, (C1-C6)alquiltio, azido, ciano, nitro, halo, hidróxi, oxo (=O), carbóxi, arila, arilóxi, heteroarila, e heteroarilóxi.

89. COMPOSTO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 82 a 85 ou um sal do mesmo, caracterizado pelo fato de que cada um de T<sup>1</sup>, T<sup>2</sup>, T<sup>3</sup>, T<sup>4</sup>, T<sup>5</sup>, e T<sup>6</sup> é independentemente ausente ou uma cadeia de hidrocarboneto ramificada ou não ramificada, saturada ou insaturada, que tem de 1 a 20 átomos de carbono, em que um ou mais (por exemplo 1, 2, 3, ou 4) dos átomos de carbono na cadeia de hidrocarboneto é opcionalmente substituído por -O-, -NR<sup>X</sup>-, -NR<sup>X</sup>-C(=O)-, -C(=O)-NR<sup>X</sup>- ou -S-, e em que R<sup>X</sup> é hidrogênio ou (C1-C6)alquila, e em que a cadeia de hidrocarboneto, é opcionalmente substituída por um ou mais (por exemplo, 1, 2, 3, ou 4) substituintes selecionados de (C1-C6)alcóxi, (C3-C6)cicloalquila, (C1-C6)alcanoila, (C1-C6)alcanoilóxi, (C1-C6)alcoxicarbonila, (C1-C6)alquiltio, azido, ciano, nitro, halo, hidróxi, oxo (=O), carbóxi, arila, arilóxi, heteroarila, e heteroarilóxi.

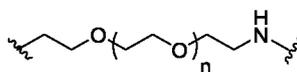
90. COMPOSTO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 82-85 ou um sal do mesmo, caracterizado pelo fato de que cada um de T<sup>1</sup>, T<sup>2</sup>, T<sup>3</sup>, T<sup>4</sup>, T<sup>5</sup>, e T<sup>6</sup> é independentemente ausente ou uma cadeia de hidrocarboneto ramificada ou não ramificada, saturada ou insaturada, que tem de 1 a 50 átomos de carbono, ou um sal do mesmo, em que um ou mais (por exemplo 1, 2, 3, ou 4) dos átomos de carbono na cadeia de hidrocarboneto é opcionalmente substituído por -O- ou -NR<sup>X</sup>-, e em que R<sup>X</sup> é hidrogênio ou (C1-C6)alquila, e em que a cadeia de hidrocarboneto, é opcionalmente substituída por um ou mais (por exemplo 1, 2, 3, ou 4) substituintes selecionados de halo, hidróxi, e oxo (=O).

91. COMPOSTO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 82-85 ou um sal do mesmo, caracterizado pelo fato de que cada um de T<sup>1</sup>, T<sup>2</sup>, T<sup>3</sup>, T<sup>4</sup>, T<sup>5</sup>, e T<sup>6</sup> é independentemente ausente ou uma cadeia de hidrocarboneto ramificada ou não ramificada, saturada ou insaturada, que tem de 1 a 20 átomos de carbono, em que um ou mais (por exemplo 1, 2, 3, ou 4) dos átomos de

carbono na cadeia de hidrocarboneto são opcionalmente substituídos por –O- e em que a cadeia de hidrocarboneto, é opcionalmente substituída por um ou mais (por exemplo 1, 2, 3, ou 4) substituintes selecionados de halo, hidróxi, e oxo (=O).

92. COMPOSTO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 82-85 ou um sal do mesmo, caracterizado pelo fato de que cada um de T<sup>1</sup>, T<sup>2</sup>, T<sup>3</sup>, T<sup>4</sup>, T<sup>5</sup>, e T<sup>6</sup> é independentemente ausente ou uma cadeia de hidrocarboneto ramificada ou não ramificada, saturada ou insaturada, que tem de 1 a 20 átomos de carbono, em que um ou mais (por exemplo 1, 2, 3, ou 4) dos átomos de carbono na cadeia de hidrocarboneto são opcionalmente substituídos por –O- e em que a cadeia de hidrocarboneto, é opcionalmente substituída por um ou mais (por exemplo 1, 2, 3, ou 4) substituintes selecionados de halo, hidróxi, e oxo (=O).

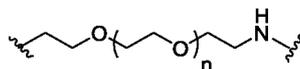
93. COMPOSTO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 82 a 85 ou um sal do mesmo, caracterizado pelo fato de que pelo menos um de T<sup>3</sup>, T<sup>4</sup>, T<sup>5</sup>, e T<sup>6</sup> é:



em que:

$n = 1, 2, 3.$

94. COMPOSTO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 82 a 85 ou um sal do mesmo, caracterizado pelo fato de que cada um de T<sup>3</sup>, T<sup>4</sup>, T<sup>5</sup>, e T<sup>6</sup> é independentemente selecionado do grupo que consiste em:



em que:

$n = 1, 2, 3.$

95. COMPOSTO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 82 a 85, ou um sal do mesmo, caracterizado pelo fato de que pelo menos um de T<sup>1</sup> e T<sup>2</sup> é glicina.

96. COMPOSTO, de acordo com qualquer uma das reivindicações

82 a 85, ou um sal do mesmo, caracterizado pelo fato de que cada um de T<sup>1</sup> e T<sup>2</sup> é glicina.

97. COMPOSTO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 82 a 96 ou um sal do mesmo, caracterizado pelo fato de que B<sup>1</sup> é um grupo trivalente que compreende 1 a 15 átomos e é covalentemente ligado a L<sup>1</sup>, T<sup>1</sup>, e T<sup>2</sup>.

98. COMPOSTO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 82 a 96 ou um sal do mesmo, caracterizado pelo fato de que B<sup>1</sup> é um grupo trivalente que compreende 1 a 10 átomos e é covalentemente ligado a L<sup>1</sup>, T<sup>1</sup>, e T<sup>2</sup>.

99. COMPOSTO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 82 a 96, ou um sal do mesmo, caracterizado pelo fato de que B<sup>1</sup> compreende uma (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquila

100. COMPOSTO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 82 a 96, ou um sal do mesmo, caracterizado pelo fato de que B<sup>1</sup> compreende uma C<sub>3-8</sub>cicloalquila.

101. COMPOSTO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 82 a 96 ou um sal do mesmo, caracterizado pelo fato de que B<sup>1</sup> compreende um grupo silila.

102. COMPOSTO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 82 a 96 ou um sal do mesmo, caracterizado pelo fato de que B<sup>1</sup> compreende um D- ou L-aminoácido.

103. COMPOSTO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 82 a 96, ou um sal do mesmo, caracterizado pelo fato de que B<sup>1</sup> compreende um sacarídeo.

104. COMPOSTO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 82 a 96, ou um sal do mesmo, caracterizado pelo fato de que B<sup>1</sup> compreende um grupo fosfato.

105. COMPOSTO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 82 a 96, ou um sal do mesmo, caracterizado pelo fato de que B<sup>1</sup> compreende um grupo fosfonato.

106. COMPOSTO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 82 a 96, ou um sal do mesmo, caracterizado pelo fato de que B<sup>1</sup> compreende uma arila.

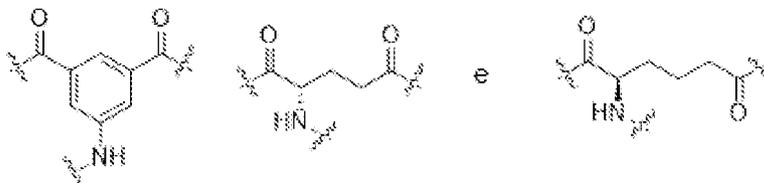
107. COMPOSTO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 82 a 96, ou um sal do mesmo, caracterizado pelo fato de que B<sup>1</sup> compreende um anel de fenila.

108. COMPOSTO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 82 a 96, ou um sal do mesmo, caracterizado pelo fato de que B<sup>1</sup> é um anel de fenila.

109. COMPOSTO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 82 a 96 ou um sal do mesmo, caracterizado pelo fato de que B<sup>1</sup> é CH.

110. COMPOSTO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 82 a 96, ou um sal do mesmo, caracterizado pelo fato de que B<sup>1</sup> compreende uma heteroarila.

111. COMPOSTO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 82 a 96, ou um sal do mesmo, caracterizado pelo fato de que B<sup>1</sup> é:



112. COMPOSTO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 82 a 111 ou um sal do mesmo, caracterizado pelo fato de que B<sup>2</sup> é um grupo trivalente que compreende 1 a 15 átomos e é covalentemente ligado a L<sup>1</sup>, T<sup>1</sup>, e T<sup>2</sup>.

113. COMPOSTO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 82 a 111 ou um sal do mesmo, caracterizado pelo fato de que B<sup>2</sup> é um grupo trivalente que compreende 1 a 10 átomos e é covalentemente ligado a L<sup>1</sup>, T<sup>1</sup>, e T<sup>2</sup>.

114. COMPOSTO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 82 a 111, ou um sal do mesmo, caracterizado pelo fato de que B<sup>2</sup> compreende uma (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquila.

115. COMPOSTO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 82 a 111, ou um sal do mesmo, caracterizado pelo fato de que B<sup>2</sup> compreende uma C<sub>3-8</sub> cicloalquila.

116. COMPOSTO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 82 a 111, ou um sal do mesmo, caracterizado pelo fato de que B<sup>2</sup> compreende um grupo silila.

117. COMPOSTO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 82 a 111, ou um sal do mesmo, caracterizado pelo fato de que B<sup>2</sup> compreende um D- ou L-aminoácido.

118. COMPOSTO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 82 a 111, ou um sal do mesmo, caracterizado pelo fato de que B<sup>2</sup> compreende um sacarídeo.

119. COMPOSTO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 82 a 111, ou um sal do mesmo, caracterizado pelo fato de que B<sup>2</sup> compreende um grupo fosfato.

120. COMPOSTO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 82 a 111, ou um sal do mesmo, caracterizado pelo fato de que B<sup>2</sup> compreende um grupo fosfonato.

121. COMPOSTO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 82 a 111, ou um sal do mesmo, caracterizado pelo fato de que B<sup>2</sup> compreende uma arila.

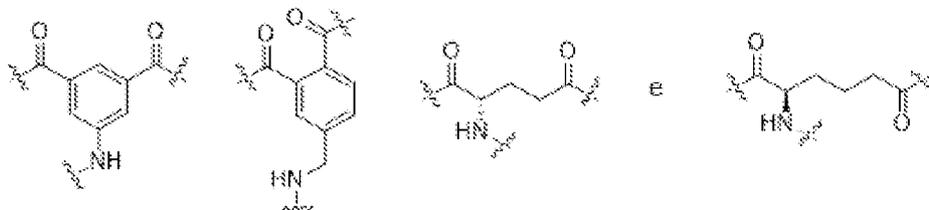
122. COMPOSTO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 82 a 111, ou um sal do mesmo, caracterizado pelo fato de que B<sup>2</sup> compreende um anel fenila.

123. COMPOSTO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 82 a 111, ou um sal do mesmo, caracterizado pelo fato de que B<sup>2</sup> é um anel fenila.

124. COMPOSTO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 82 a 111, ou um sal do mesmo, caracterizado pelo fato de que B<sup>2</sup> é CH.

125. COMPOSTO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 82 a 111, ou um sal do mesmo, caracterizado pelo fato de que B<sup>2</sup> compreende uma heteroarila.

126. COMPOSTO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 82 a 111, ou um sal do mesmo, caracterizado pelo fato de que B<sup>2</sup> é selecionado do grupo que consiste em:



127. COMPOSTO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 82 a 126, ou um sal do mesmo, caracterizado pelo fato de que B<sup>3</sup> é um grupo trivalente que compreende 1 a 15 átomos e é covalentemente ligado a L<sup>1</sup>, T<sup>1</sup>, e T<sup>2</sup>.

128. COMPOSTO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 82 a 126, ou um sal do mesmo, caracterizado pelo fato de que B<sup>3</sup> é um grupo trivalente que compreende 1 a 10 átomos e é covalentemente ligado a L<sup>1</sup>, T<sup>1</sup>, e T<sup>2</sup>.

129. COMPOSTO, de acordo com qualquer uma das

reivindicações 82 a 126, ou um sal do mesmo, caracterizado pelo fato de que B<sup>3</sup> compreende uma (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquila.

130. COMPOSTO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 82 a 126, ou um sal do mesmo, caracterizado pelo fato de que B<sup>3</sup> compreende uma C<sub>3-8</sub> cicloalquila.

131. COMPOSTO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 82 a 126, ou um sal do mesmo, caracterizado pelo fato de que B<sup>3</sup> compreende um grupo silila.

132. COMPOSTO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 82 a 126, ou um sal do mesmo, caracterizado pelo fato de que B<sup>3</sup> compreende um D- ou L-aminoácido.

133. COMPOSTO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 82 a 126 ou um sal do mesmo, caracterizado pelo fato de que B<sup>3</sup> compreende um sacarídeo.

134. COMPOSTO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 82 a 126 ou um sal do mesmo, caracterizado pelo fato de que B<sup>3</sup> compreende um grupo fosfato.

135. COMPOSTO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 82 a 126, ou um sal do mesmo, caracterizado pelo fato de que B<sup>3</sup> compreende um grupo fosfonato.

136. COMPOSTO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 82 a 126, ou um sal do mesmo, caracterizado pelo fato de que B<sup>3</sup> compreende uma arila.

137. COMPOSTO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 82 a 126, ou um sal do mesmo, caracterizado pelo fato de que B<sup>3</sup> compreende um anel fenila.

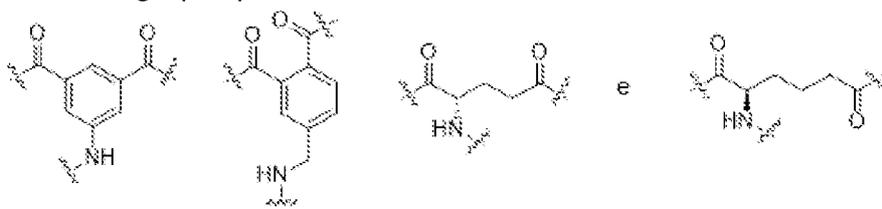
138. COMPOSTO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 82 a 126, ou um sal do mesmo, caracterizado pelo fato de que B<sup>3</sup>

é um anel fenila.

139. COMPOSTO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 82 a 126, ou um sal do mesmo, caracterizado pelo fato de que B<sup>3</sup> é CH.

140. COMPOSTO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 82 a 126, ou um sal do mesmo, caracterizado pelo fato de que B<sup>3</sup> compreende uma heteroarila.

141. COMPOSTO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 82 a 126, ou um sal do mesmo, caracterizado pelo fato de que B<sup>3</sup> é selecionado do grupo que consiste em:

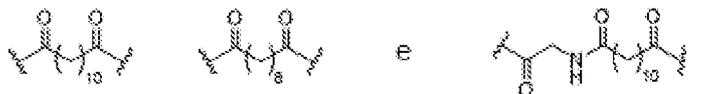


ou um sal do mesmo.

142. COMPOSTO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 87 a 146 ou um sal do mesmo, caracterizado pelo fato de que L<sup>1</sup> e L<sup>2</sup> são independentemente uma cadeia de hidrocarboneto ramificada ou não ramificada, saturada ou insaturada divalente, que tem de 1 a 50 átomos de carbono, em que um ou mais (por exemplo 1, 2, 3, ou 4) dos átomos de carbono na cadeia de hidrocarboneto é opcionalmente substituído por -O-, -NR<sup>X</sup>-, -NR<sup>X</sup>-C(=O)-, -C(=O)-NR<sup>X</sup>- ou -S-, e em que R<sup>X</sup> é hidrogênio ou (C1-C6)alquila, e em que a cadeia de hidrocarboneto, é opcionalmente substituída por um ou mais substituintes selecionados de (C1-C6)alcóxi, (C3-C6)cicloalquila, (C1-C6)alcanoila, (C1-C6)alcanoilóxi, (C1-C6)alcoxicarbonila, (C1-C6)alquiltio, azido, ciano, nitro, halo, hidróxi, oxo (=O), carbóxi, arila, arilóxi, heteroarila, e heteroarilóxi.

143. COMPOSTO, de acordo com qualquer uma das

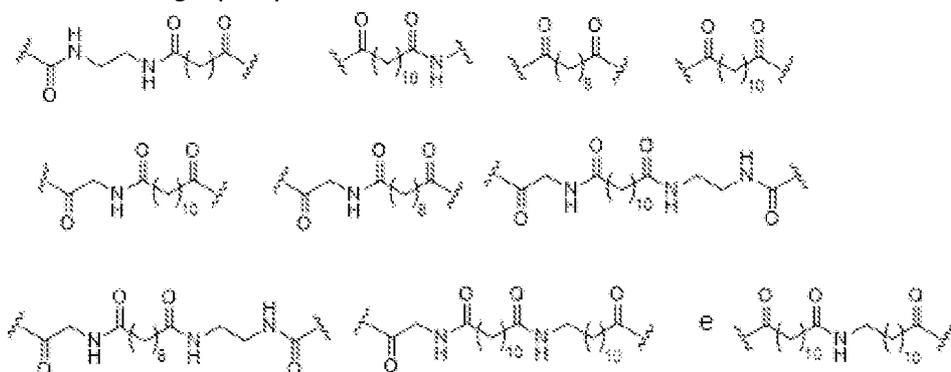
reivindicações 82 a 141 ou um sal do mesmo, caracterizado pelo fato de que L<sup>1</sup> é selecionado do grupo que consiste em:



ou um sal do mesmo.

144. COMPOSTO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 82 a 141 ou um sal do mesmo, caracterizado pelo fato de que L<sup>1</sup> é conectado a B<sup>1</sup> através de uma ligação selecionada do grupo que consiste em: -O-, -S-, -(C=O)-, -(C=O)-NH-, -NH-(C=O), -(C=O)-O-, -NH-(C=O)-NH-, ou -NH-(SO<sub>2</sub>)-.

145. COMPOSTO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 87 a 141 ou um sal do mesmo, caracterizado pelo fato de que L<sup>1</sup> é selecionado do grupo que consiste em:



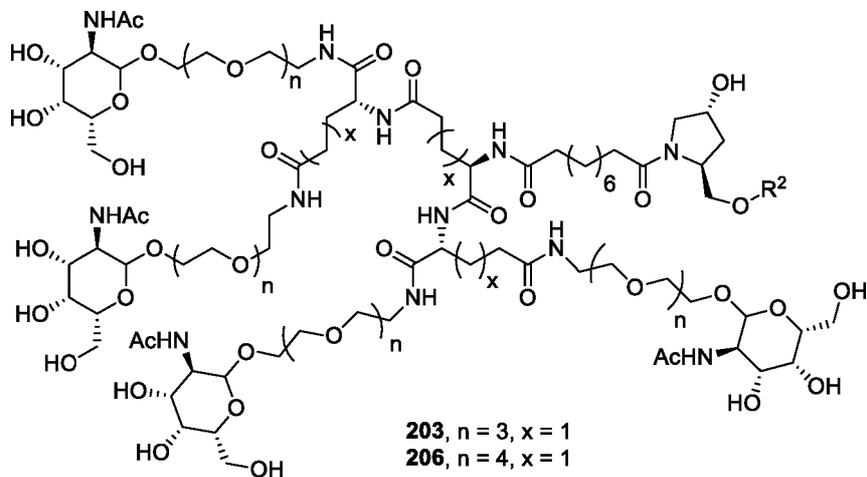
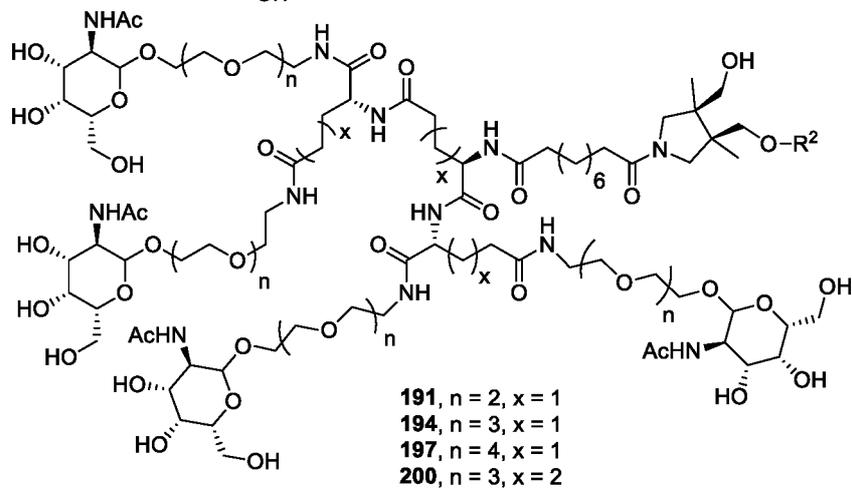
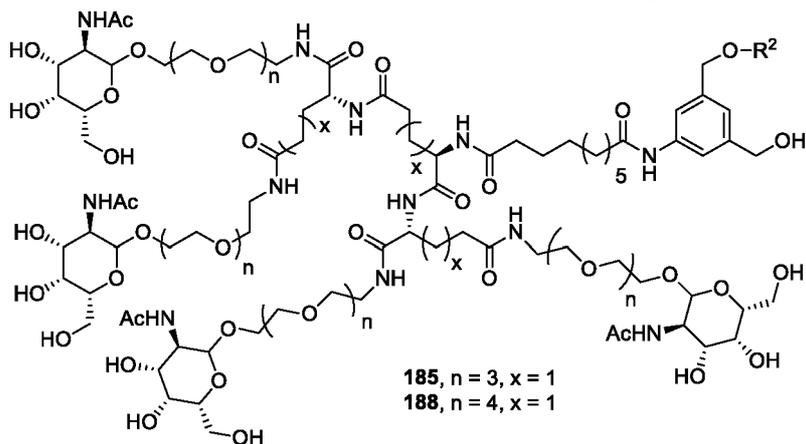
146. COMPOSTO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 82 a 145 ou um sal do mesmo, caracterizado pelo fato de que L<sup>2</sup> é conectado a R<sup>2</sup> através de -O-.

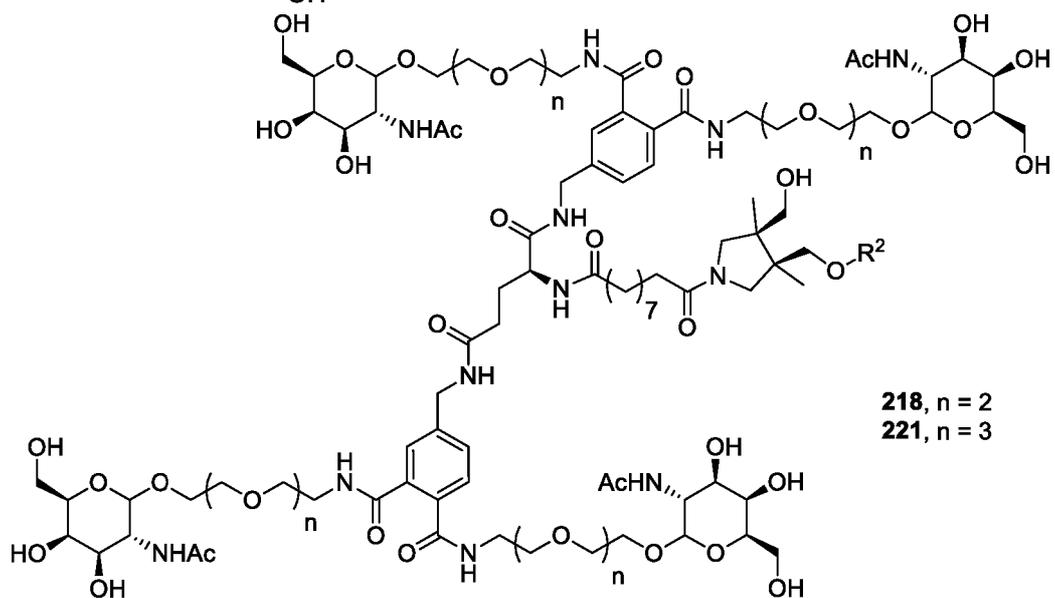
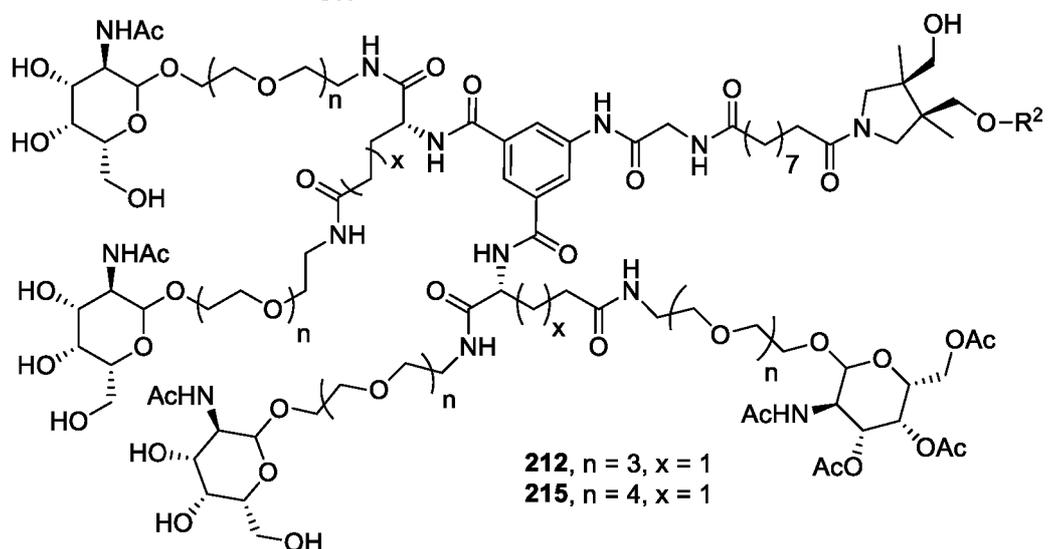
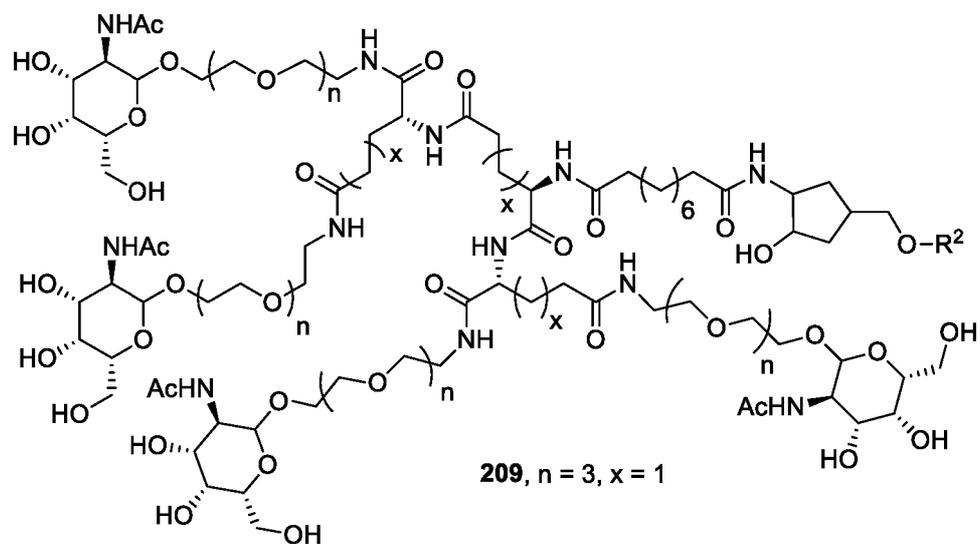
147. COMPOSTO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 82 a 145 ou um sal do mesmo, caracterizado pelo fato de que L<sup>2</sup> é C<sub>1-4</sub> alquilen-O- que é opcionalmente substituído por hidróxi.

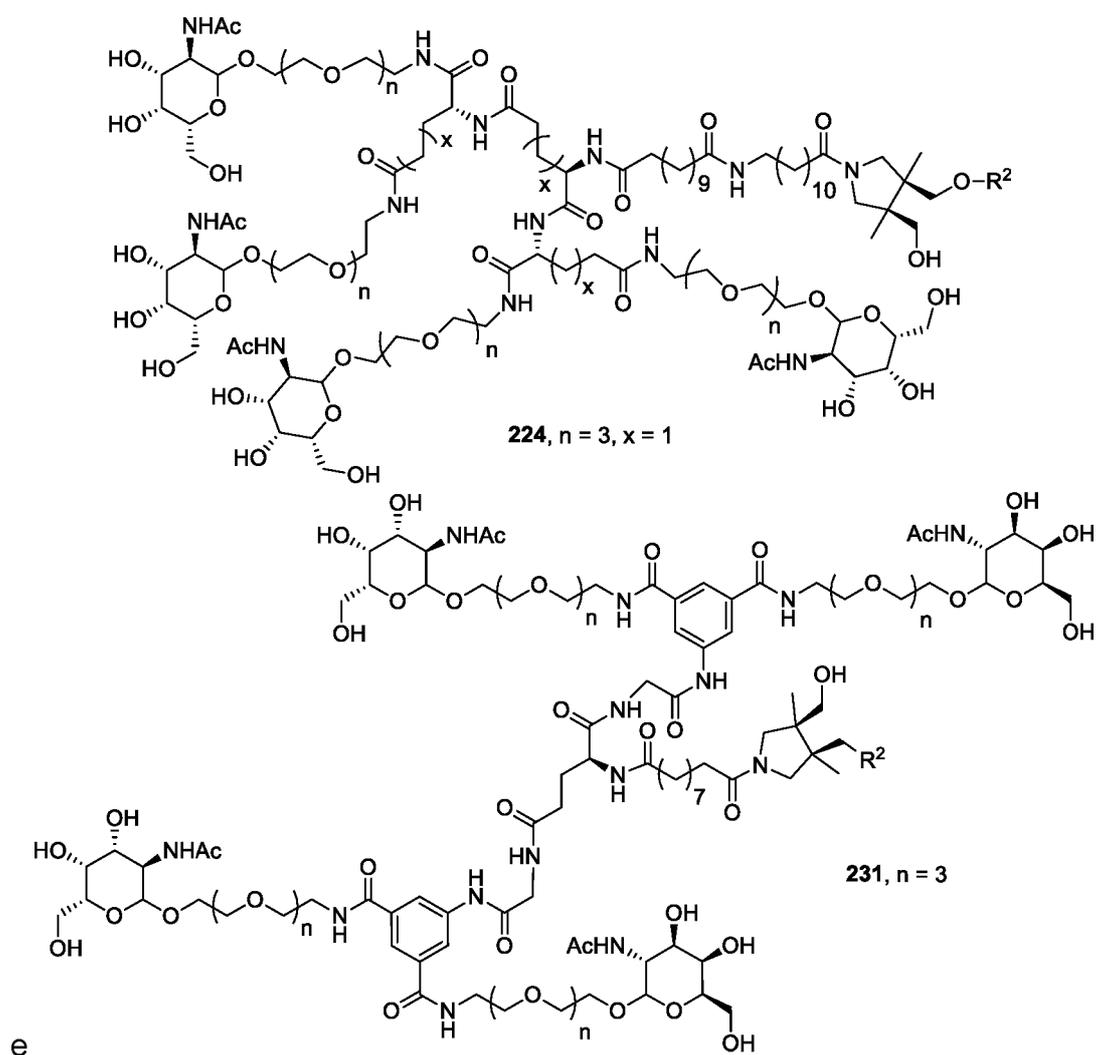
148. COMPOSTO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 82 a 145 ou um sal do mesmo, caracterizado pelo fato de que L<sup>2</sup> é conectado a R<sup>2</sup> através de -O-.

149. COMPOSTO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 82 a 145, ou um sal do mesmo, caracterizado pelo fato de que L<sup>2</sup> é ausente.

150. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 87 ou um sal do mesmo, caracterizado pelo fato de que é selecionado do grupo que consiste em:

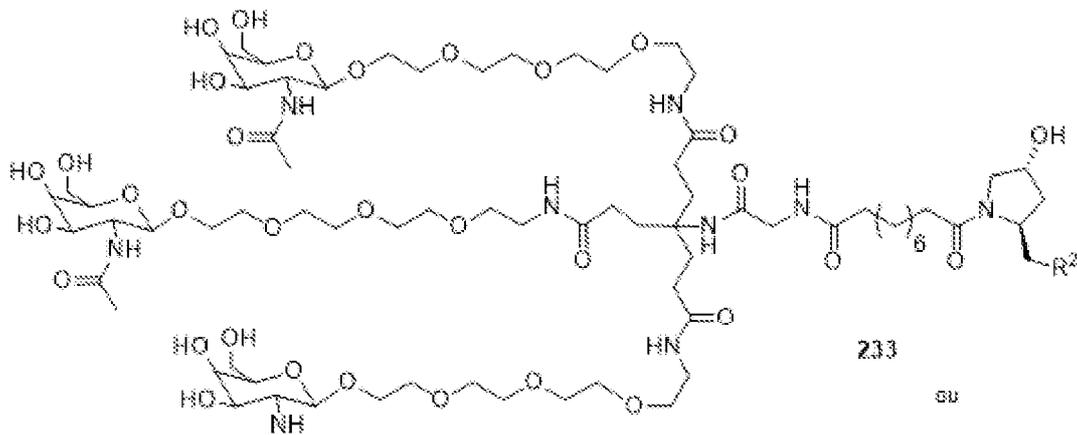


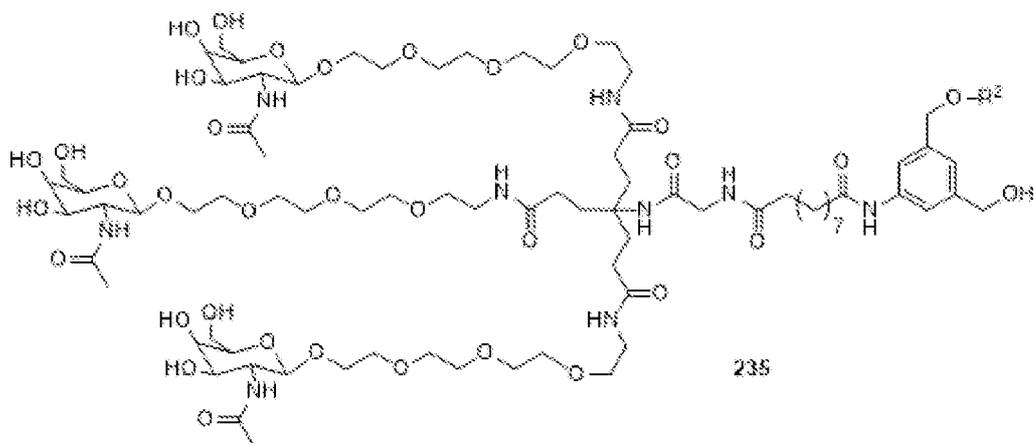




e sais farmacêuticamente aceitáveis dos mesmos, em que  $R^2$  é uma molécula de siRNA de fita dupla selecionada de moléculas de siRNA de fita dupla, de acordo com a reivindicação 4.

#### 151. COMPOSTO,





ou um sal do mesmo, caracterizado pelo fato de que  $R^2$  é uma molécula de siRNA de fita dupla selecionada de moléculas de siRNA de fita dupla, de acordo com a reivindicação 4.

152. CONJUGADO DE GalNAc de Fórmula X:

A-B-C

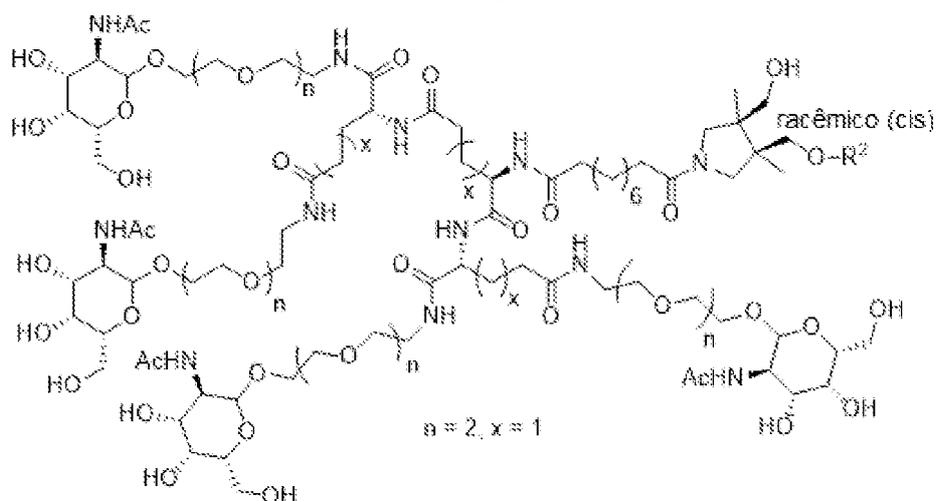
(X)

caracterizado pelo fato de que A é um ligante de direcionamento;

B é um ligante opcional; e

C é uma molécula de siRNA, de acordo com a reivindicação 4.

153. COMPOSTO de fórmula:

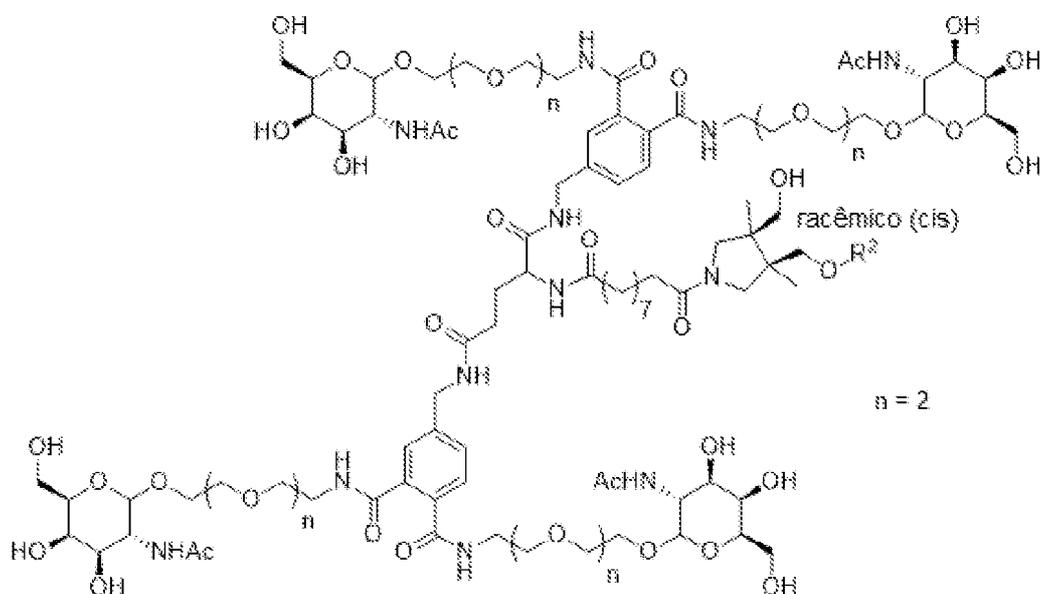


ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que  $R^2$  é uma molécula de siRNA de fita dupla selecionada de moléculas de siRNA de fita dupla, de acordo com a reivindicação 4.



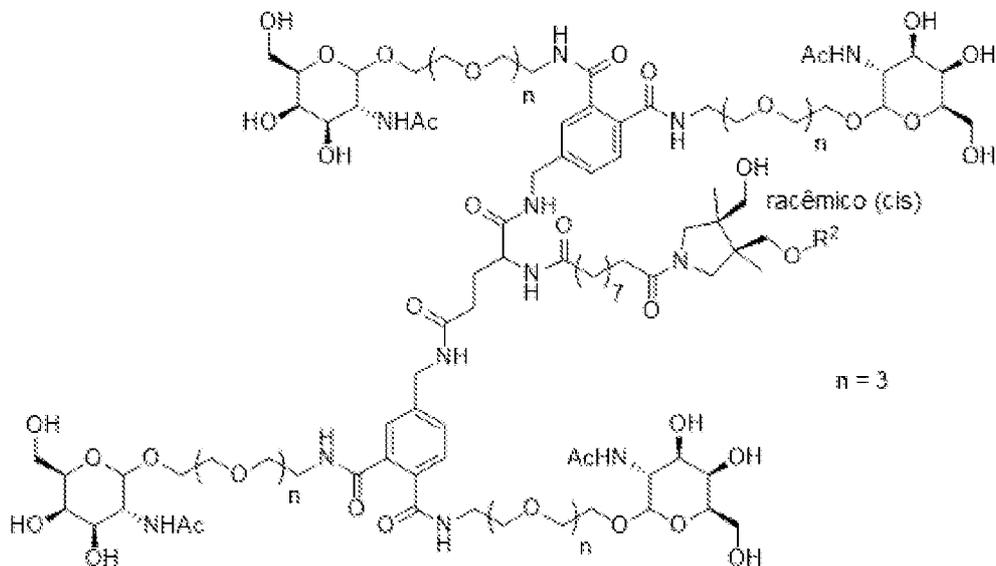






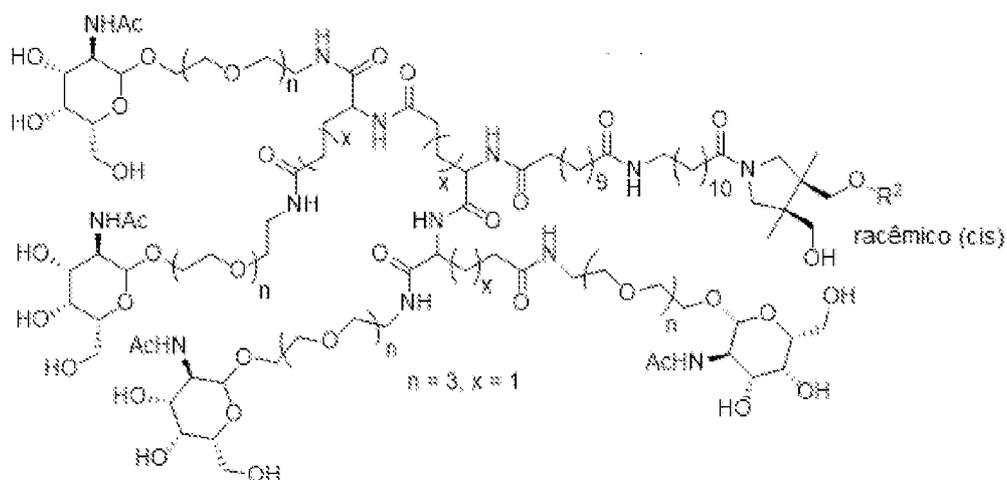
ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que  $R^2$  é uma molécula de siRNA de fita dupla selecionada de moléculas de siRNA de fita dupla, de acordo com a reivindicação 4.

161. COMPOSTO de fórmula:



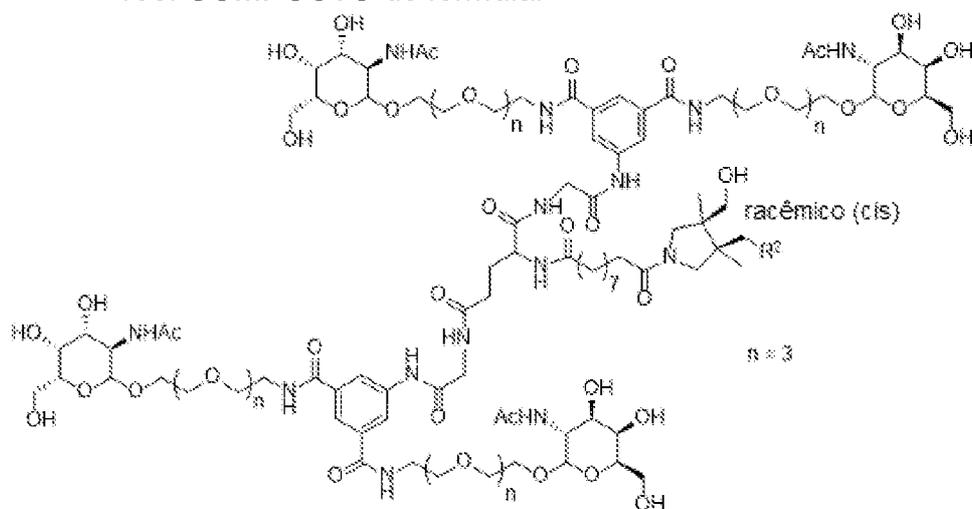
ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que  $R^2$  é uma molécula de siRNA de fita dupla selecionada de moléculas de siRNA de fita dupla, de acordo com a reivindicação 4.

162. COMPOSTO de fórmula:



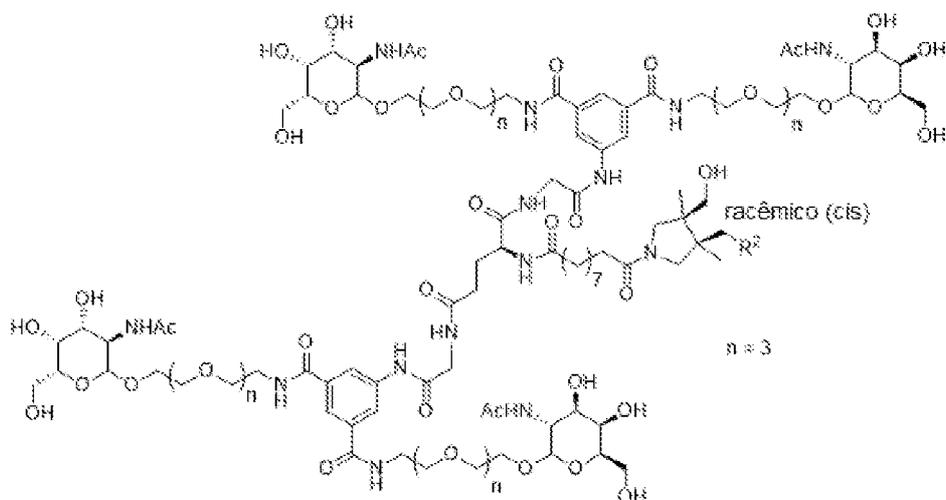
ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que  $R^2$  é uma molécula de siRNA de fita dupla selecionada de moléculas de siRNA de fita dupla, de acordo com a reivindicação 4.

163. COMPOSTO de fórmula:



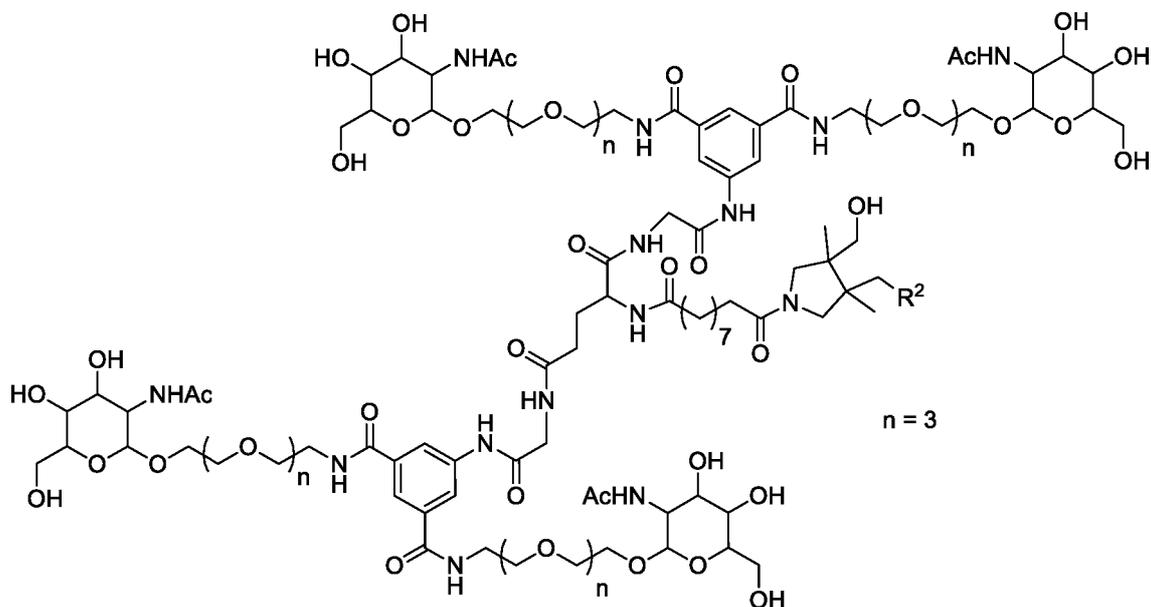
ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que  $R^2$  é uma molécula de siRNA de fita dupla selecionada de moléculas de siRNA de fita dupla, de acordo com a reivindicação 4.

164. COMPOSTO de fórmula:



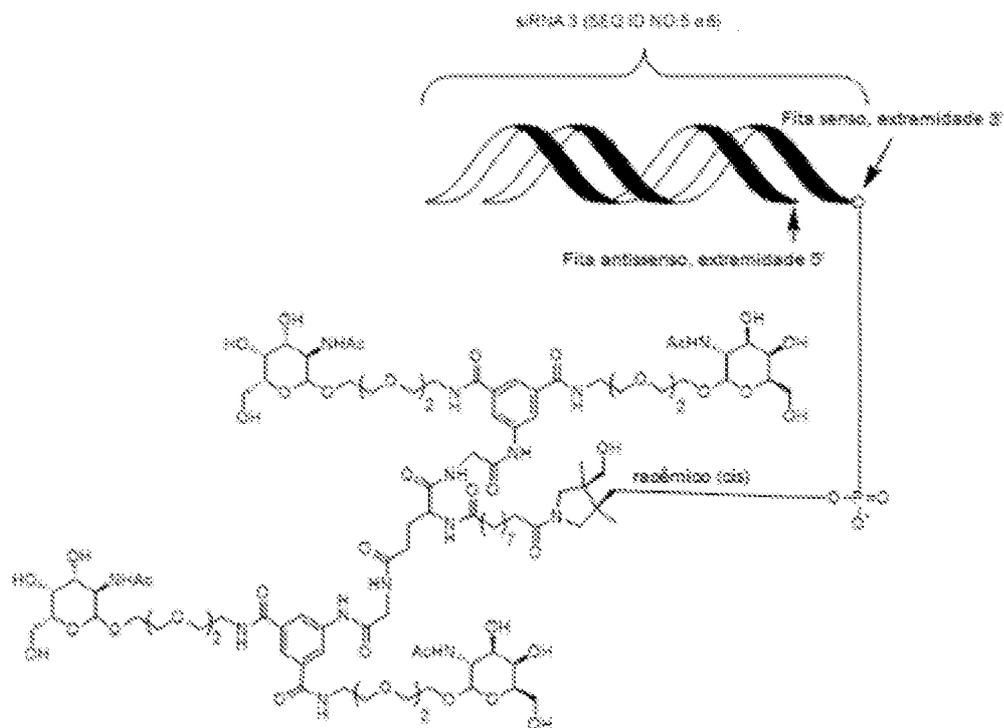
ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que  $R^2$  é uma molécula de siRNA de fita dupla selecionada de moléculas de siRNA de fita dupla, de acordo com a reivindicação 4.

165. COMPOSTO de fórmula:



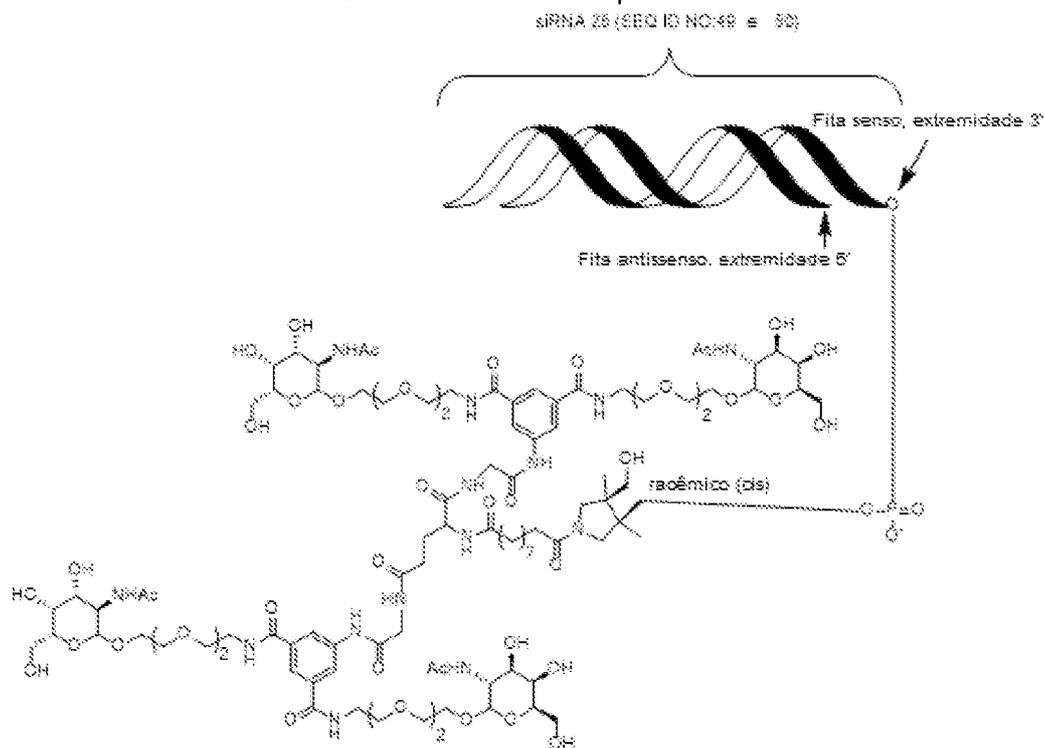
ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que  $R^2$  é uma molécula de siRNA de fita dupla selecionada de moléculas de siRNA de fita dupla, de acordo com a reivindicação 4.

166. COMPOSTO caracterizado pela fórmula:



ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo.

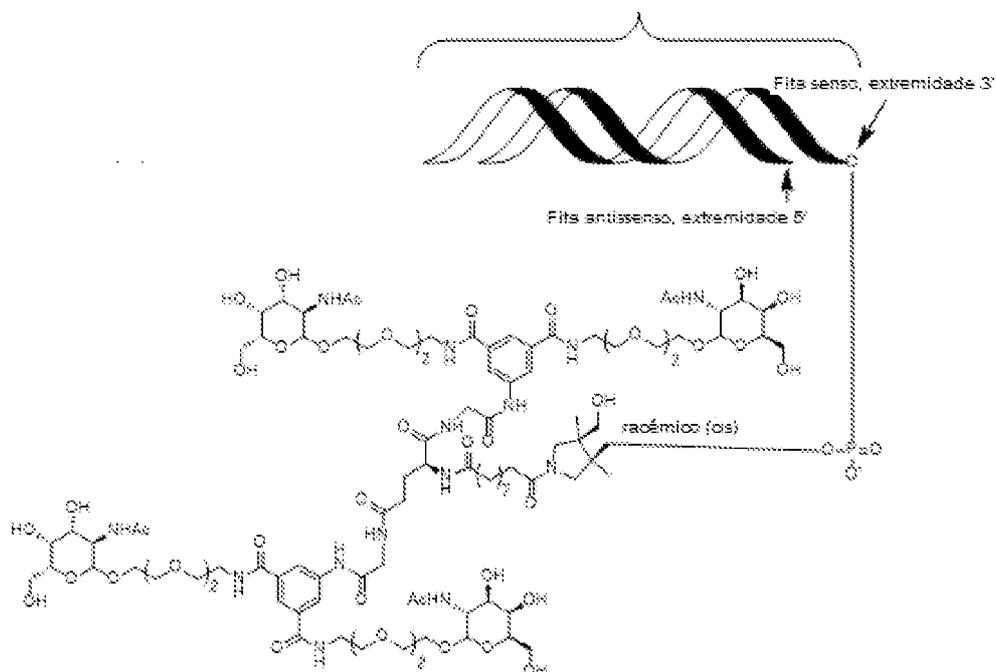
167. COMPOSTO caracterizado pela fórmula:



ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo.

168. COMPOSTO caracterizado pela fórmula:

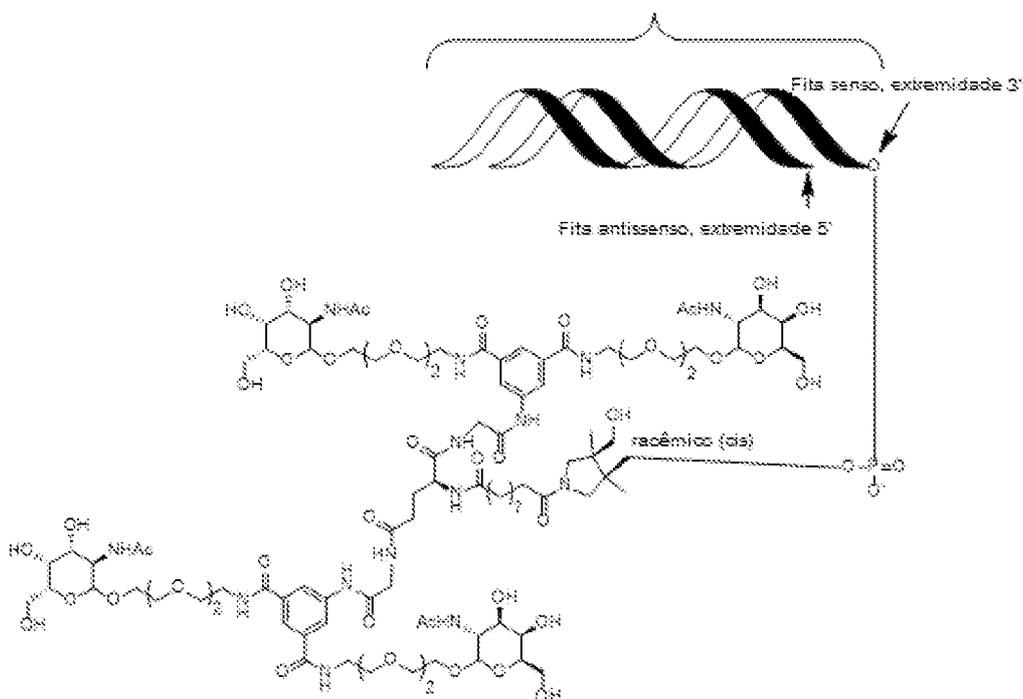
siRNA 3 (SEQ ID NO:8 e 9)



ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo.

169. COMPOSTO caracterizado pela fórmula:

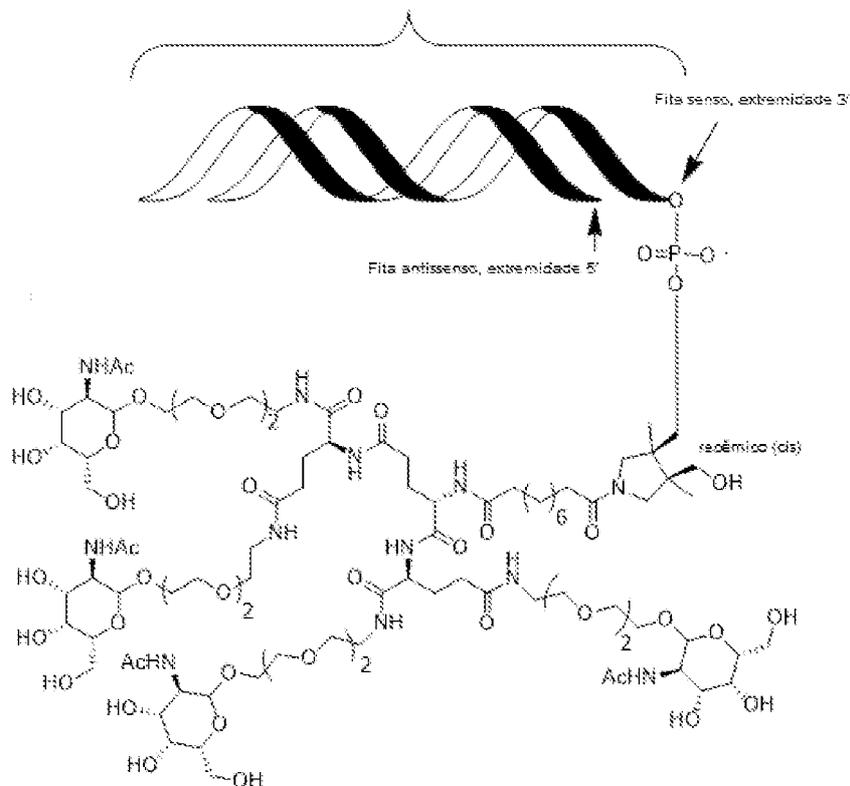
siRNA 25 (SEQ ID NO:49 e 50)



ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo.

170. COMPOSTO caracterizado pela fórmula:

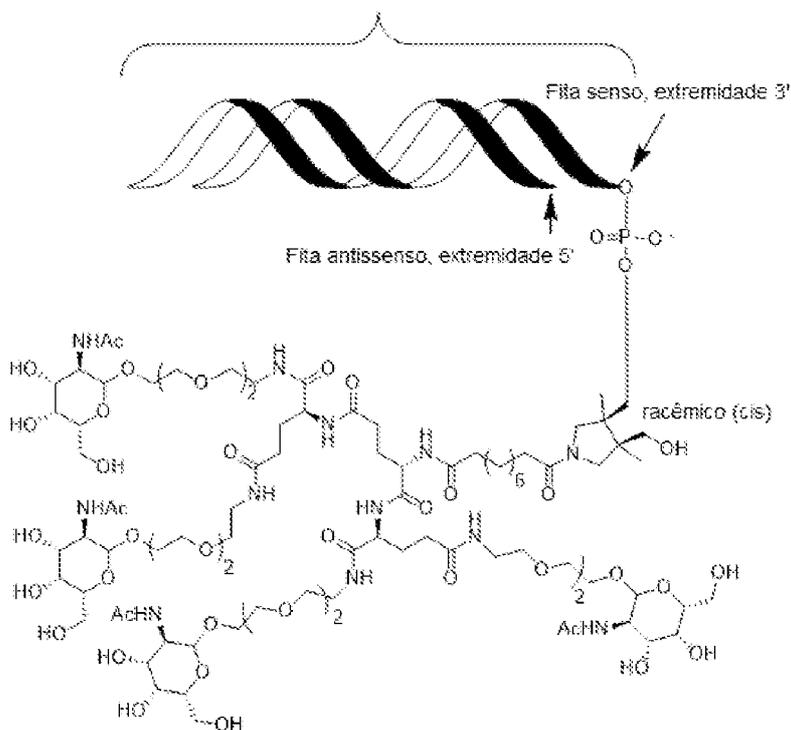
siRNA 3 (SEQ ID NO:5 e 6)



ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo.

171. COMPOSTO caracterizado pela fórmula:

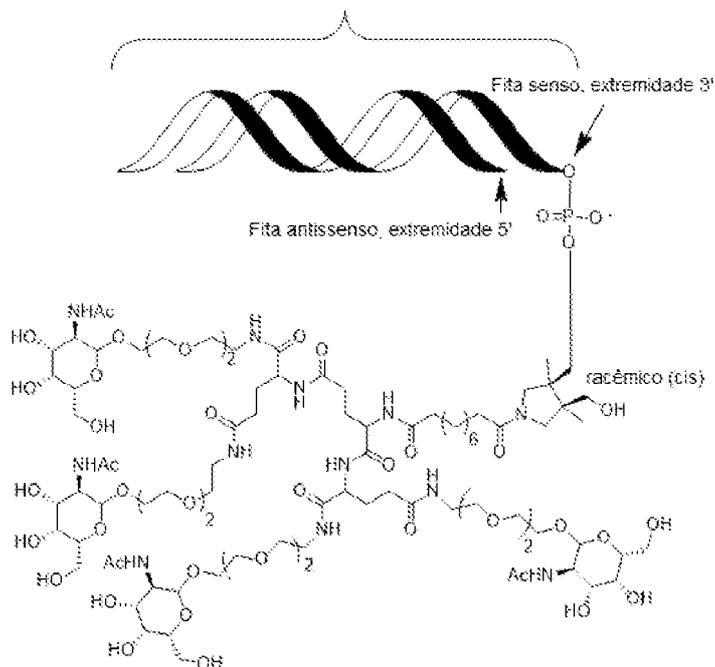
siRNA 25 (SEQ ID NO:49 e 50)



ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo.

## 172. COMPOSTO caracterizado pela fórmula:

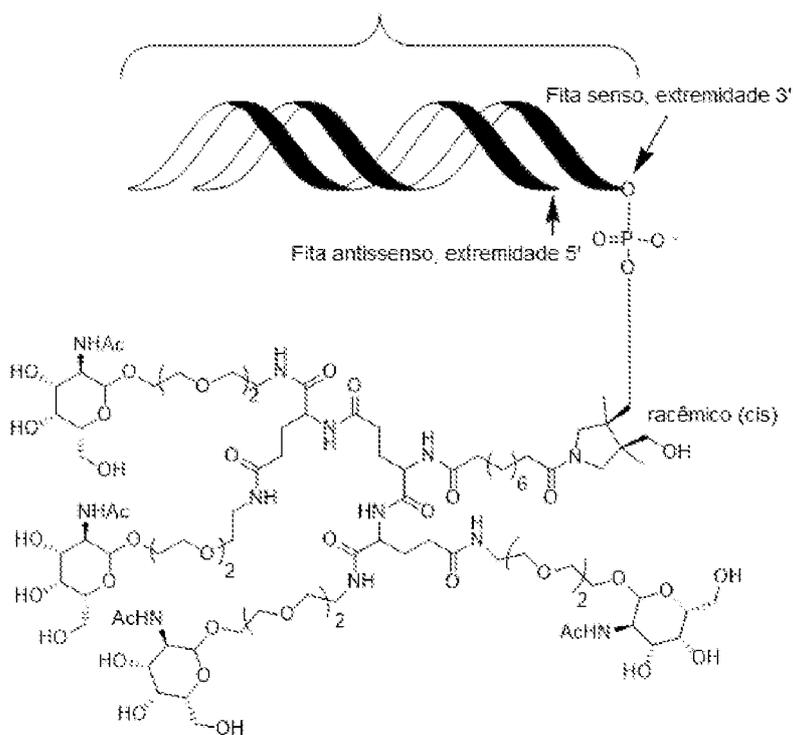
siRNA 3 (SEQ ID NO:5 e 6)



ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo.

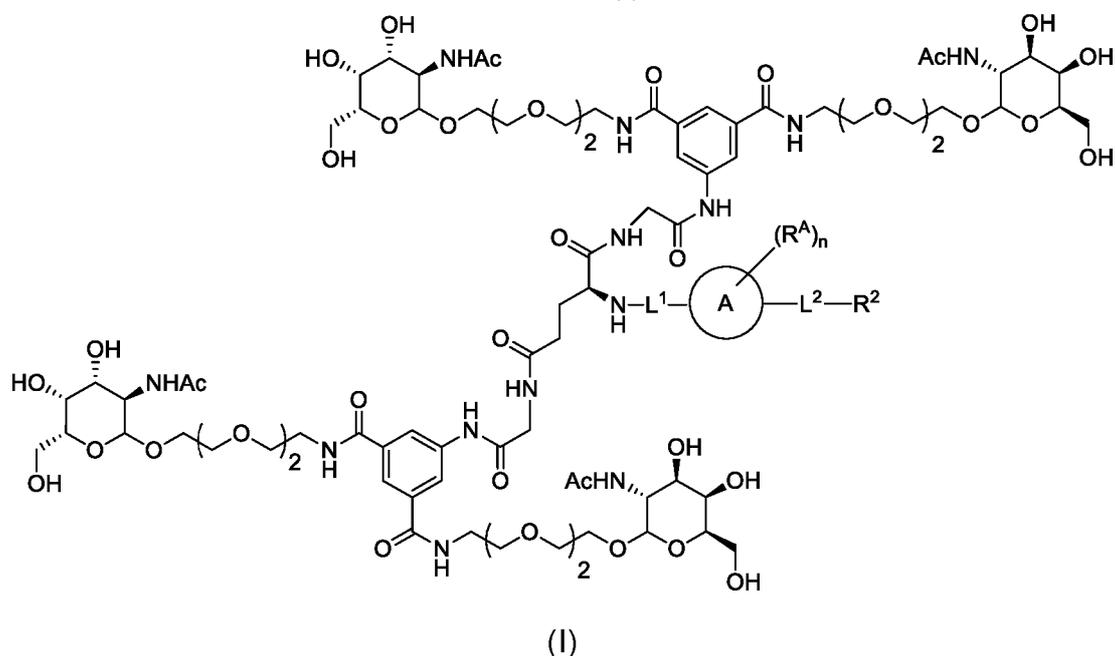
## 173. COMPOSTO caracterizado pela fórmula:

siRNA 25 (SEQ ID NO:49 e 50)



ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo.

174. COMPOSTO de fórmula (I):



caracterizado pelo fato de que:

$L^1$  é ausente ou um grupo de ligação;

$L^2$  é ausente ou um grupo de ligação;

$R^2$  é um ácido nucleico;

o anel A é ausente, uma cicloalquila de 3 a 20 membros, uma arila de 5 a 20 membros, uma heteroarila de 5 a 20 membros, ou uma heterocicloalquila de 3 a 20 membros;

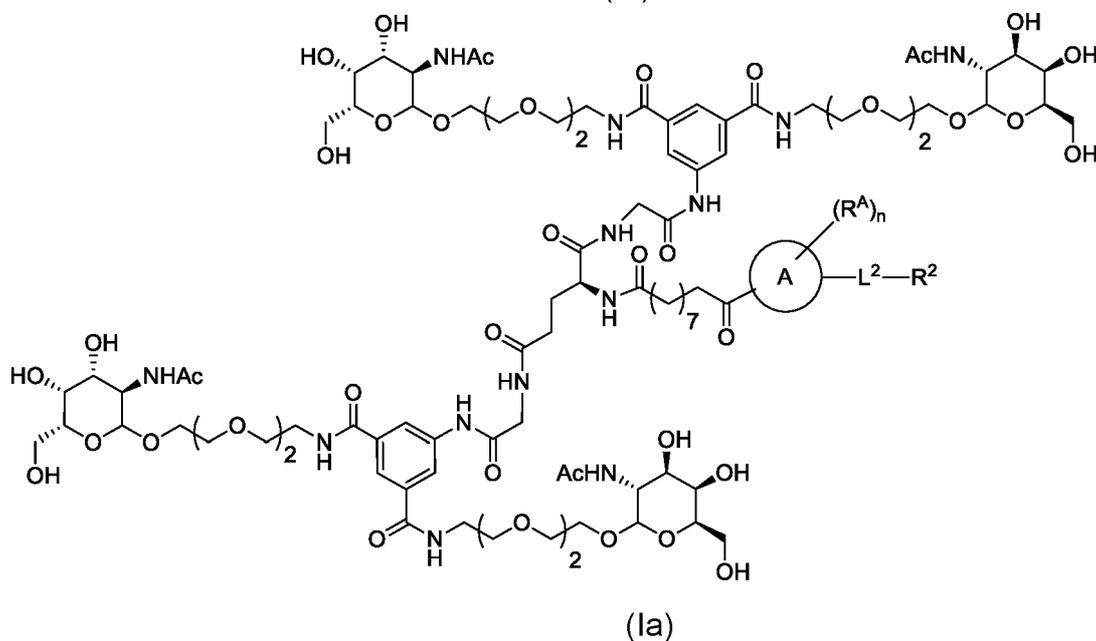
cada  $R^A$  é independentemente selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, hidróxi, CN, F, Cl, Br, I,  $-C_{1-2}$  alquil- $OR^B$ ,  $C_{1-10}$  alquil  $C_{2-10}$  alquenila, e  $C_{2-10}$  alquinila; em que a  $C_{1-10}$  alquil  $C_{2-10}$  alquenila, e  $C_{2-10}$  alquinila são opcionalmente substituídos por um ou mais grupos independentemente selecionados de halo, hidróxi, e  $C_{1-3}$  alcóxi;

$R^B$  é hidrogênio, um grupo de proteção, uma ligação covalente a um suporte sólido, ou uma ligação a um grupo de ligação que é ligado a um suporte sólido; e

n é 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, ou 10;

ou um sal do mesmo.

175. COMPOSTO de fórmula (Ia):



caracterizado pelo fato de que:

$L^2$  é ausente ou um grupo de ligação;

$R^2$  é um ácido nucleico;

o anel A é ausente, uma cicloalquila de 3 a 20 membros, uma arila de 5 a 20 membros, uma heteroarila de 5 a 20 membros, ou uma heterocicloalquila de 3 a 20 membros;

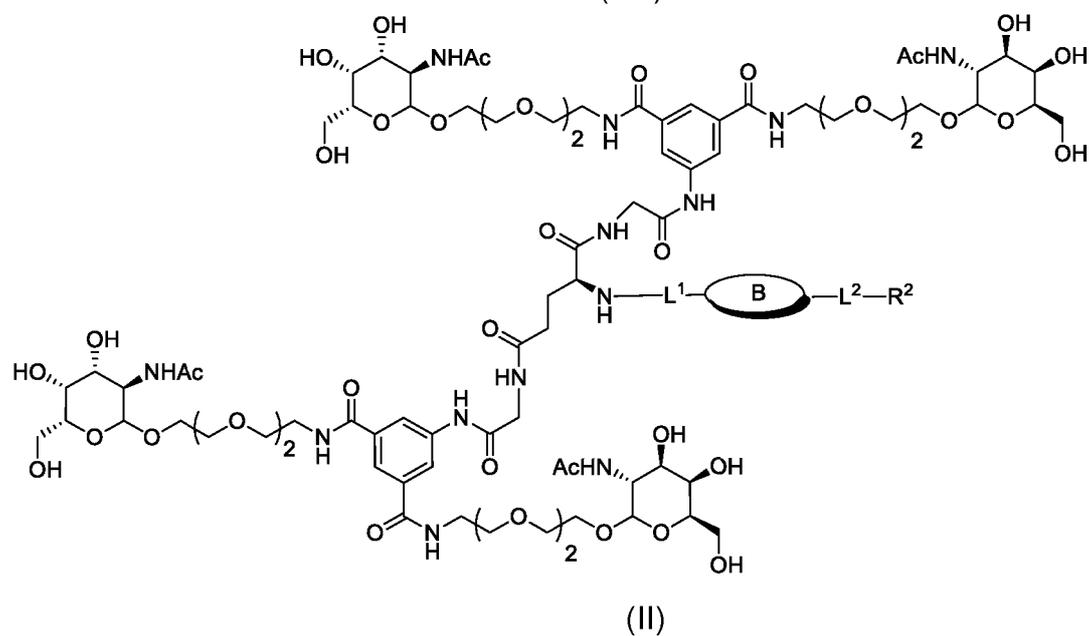
cada  $R^A$  é independentemente selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, hidróxi, CN, F, Cl, Br, I,  $-C_{1-2}$  alquil- $OR^B$ ,  $C_{1-10}$  alquil  $C_{2-10}$  alquenila, e  $C_{2-10}$  alquinila; em que a  $C_{1-10}$  alquil  $C_{2-10}$  alquenila, e  $C_{2-10}$  alquinila são opcionalmente substituídos por um ou mais grupos independentemente selecionados de halo, hidróxi, e  $C_{1-3}$  alcóxi;

$R^B$  é hidrogênio, um grupo de proteção, uma ligação covalente a um suporte sólido, ou uma ligação a um grupo de ligação que é ligado a um suporte sólido; e

n é 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, ou 10;

ou um sal do mesmo.

176. COMPOSTO de fórmula (XX):



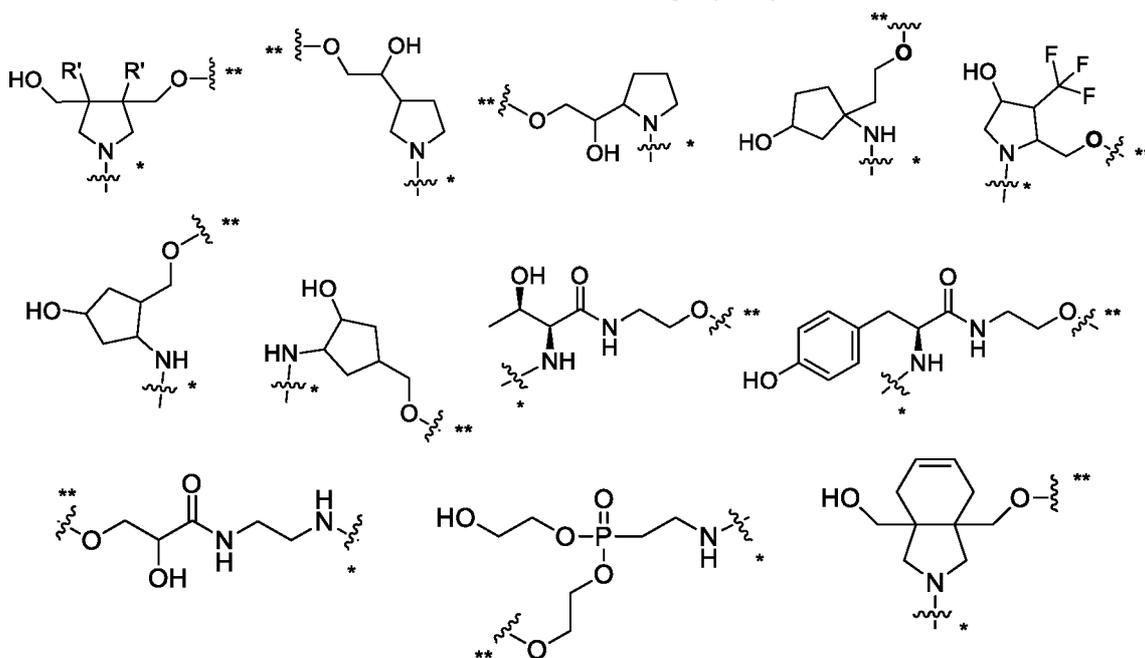
caracterizado pelo fato de que:

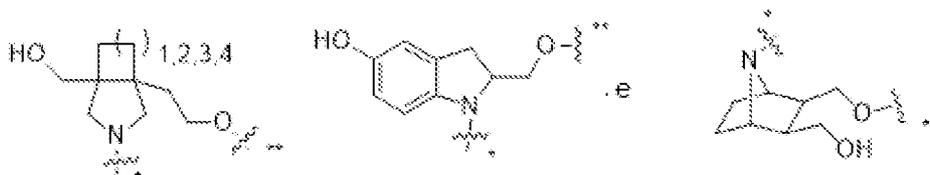
L<sup>1</sup> é ausente ou um grupo de ligação;

L<sup>2</sup> é ausente ou um grupo de ligação;

R<sup>2</sup> é um ácido nucleico;

B é divalente e é selecionado do grupo que consiste em:





em que:

cada R' é independentemente C<sub>1-9</sub> alquila, C<sub>2-9</sub> alquenila ou C<sub>2-9</sub> alquinila; em que a C<sub>1-9</sub> alquila, C<sub>2-9</sub> alquenila ou C<sub>2-9</sub> alquinila são opcionalmente substituídas por halo ou hidroxila;

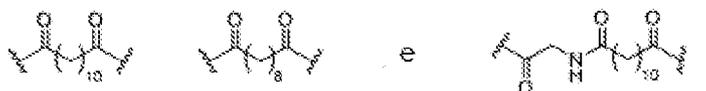
a valência marcada com \* é fixada a L<sup>1</sup> ou é fixada a R<sup>1</sup> se L<sup>1</sup> for ausente; e

a valência marcada com \*\* é fixada a L<sup>2</sup> ou é fixada a R<sup>2</sup> se L<sup>2</sup> for ausente;

ou um sal do mesmo.

177. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 175 ou um sal do mesmo, caracterizado pelo fato de que L<sup>1</sup> e L<sup>2</sup> são independentemente uma cadeia de hidrocarboneto ramificada ou não ramificada, saturada ou insaturada divalente, que tem de 1 a 50 átomos de carbono, em que um ou mais (por exemplo 1, 2, 3, ou 4) dos átomos de carbono na cadeia de hidrocarboneto é opcionalmente substituído por -O-, -NR<sup>X</sup>-, -NR<sup>X</sup>-C(=O)-, -C(=O)-NR<sup>X</sup>- ou -S-, e em que R<sup>X</sup> é hidrogênio ou (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquila, e em que a cadeia de hidrocarboneto, é opcionalmente substituída por um ou mais substituintes selecionados de (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcóxi, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)cicloalquila, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcanoila, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcanoilóxi, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxicarbonila, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquiltio, azido, ciano, nitro, halo, hidróxi, oxo (=O), carbóxi, arila, arilóxi, heteroarila, e heteroarilóxi.

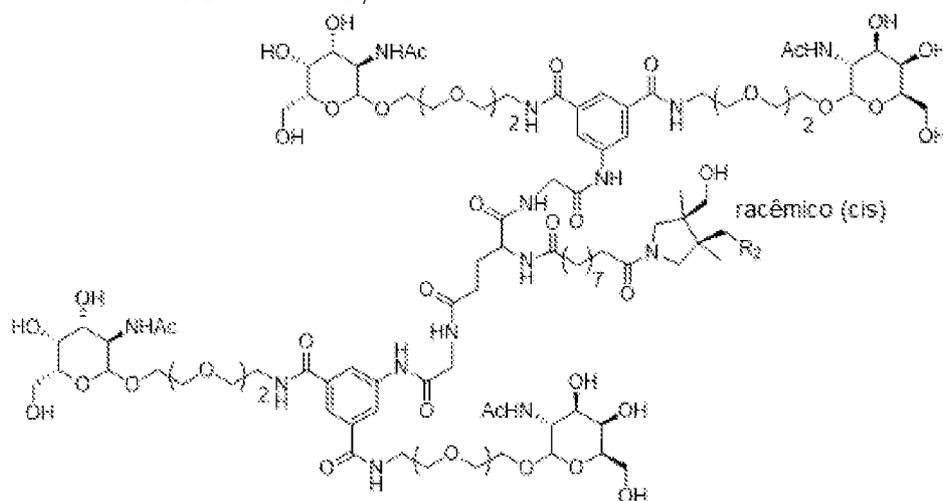
178. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 176 ou um sal do mesmo, caracterizado pelo fato de que L<sup>1</sup> é selecionado do grupo que consiste em:





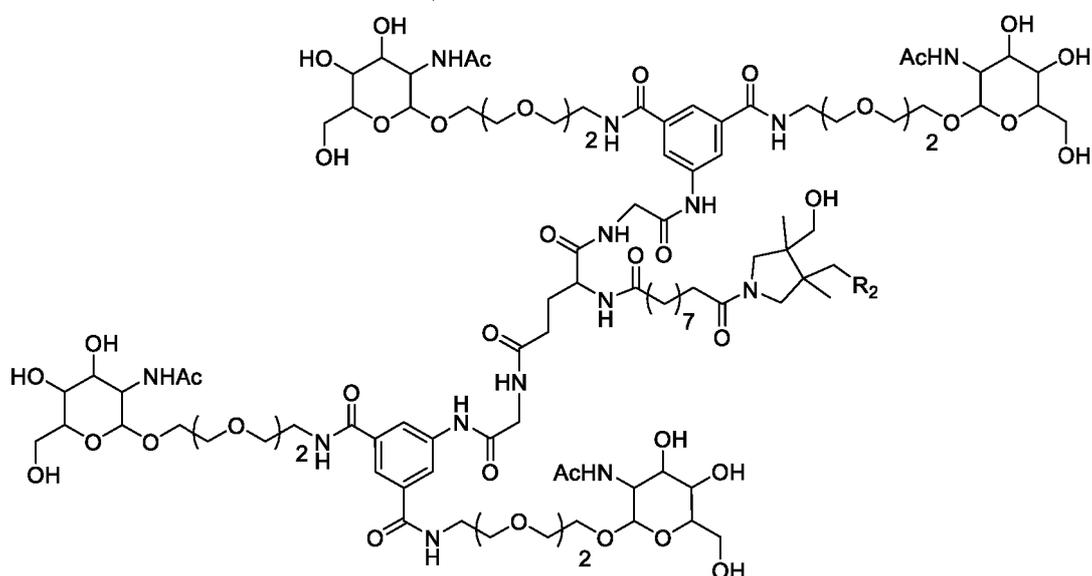
ou um sal do mesmo, caracterizado pelo fato de que R<sup>2</sup> é um ácido nucleico.

185. COMPOSTO,



ou um sal do mesmo, caracterizado pelo fato de que R<sup>2</sup> é um ácido nucleico.

186. COMPOSTO,



ou um sal do mesmo, caracterizado pelo fato de que R<sup>2</sup> é um ácido nucleico.

187. COMPOSTO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 174 a 186, caracterizado pelo fato de que R<sup>2</sup> é uma molécula de siRNA de fita dupla selecionada de moléculas de siRNA de fita dupla, de acordo

com a reivindicação 4.

188. COMPOSIÇÃO farmacêutica caracterizada pelo fato de que composto, conforme descrito em qualquer uma das reivindicações 174 a 186, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, e um carreador farmaceuticamente aceitável.

189. MÉTODO PARA ADMINISTRAR UM siRNA ao fígado de um animal caracterizado pelo fato de que compreende administrar um composto de fórmula I, de acordo com qualquer uma das reivindicações 174 a 186, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, ao animal.

190. MÉTODO PARA TRATAR UMA INFECÇÃO viral de hepatite B num animal caracterizado pelo fato de que compreende administrar uma quantidade eficaz de um composto de fórmula I ou Id, conforme descrito em qualquer uma das reivindicações 1 a 49, 52 a 61 ou 174 a 186, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, ao animal.

191. MÉTODO, de acordo com a reivindicação 190, caracterizado pelo fato de que o composto de fórmula I ou Id, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, é administrado de modo subcutâneo.

192. COMPOSTO de fórmula I ou Id, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 49, 52 a 61 ou 174 a 186, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que é para uso em terapia médica.

193. COMPOSTO de fórmula I ou Id, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 49, 52 a 61 ou 174 a 186, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que é para o tratamento profilático ou terapêutico de uma infecção de vírus da hepatite B num animal.

194. USO DE UM COMPOSTO de fórmula I ou Id, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 49, 52 a 61 ou 174 a 186, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que é para

preparar um medicamento para tratar uma infecção de vírus da hepatite B num animal.

195. MÉTODO, composto ou uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 190 a 194, caracterizado pelo fato de que o animal é um ser humano.

**RESUMO****“MOLÉCULAS, COMPOSIÇÕES, COMPOSTOS, MÉTODOS PARA ADMINISTRAR UM siRNA, PARA PREPARAR UM COMPOSTO E PARA TRATAR UMA INFECÇÃO, COMPOSTO OU SAL, CONJUGADO DE GalNAc E USO DE UM COMPOSTO”**

Trata-se de certos ácidos nucleicos (por exemplo, moléculas de siRNA de fita dupla), assim como conjugados que compreendem uma porção química-alvo, um siRNA de fita dupla, e grupos ligantes opcionais. Certas modalidades também fornecem métodos sintéticos úteis para preparar os conjugados. Os conjugados são úteis para alvejar siRNA de fita dupla terapêutico ao fígado e tratar doenças de fígado incluindo hepatite (por exemplo, hepatite B e hepatite D).

Este anexo apresenta o código de controle da listagem de sequências biológicas.

### Código de Controle

Campo 1



Campo 2



### Outras Informações:

- Nome do Arquivo: 2323-0046\_Listagem de Sequências\_GKZ.TXT
- Data de Geração do Código: 04/12/2019
- Hora de Geração do Código: 15:09:13
- Código de Controle:
  - Campo 1: 140CC52C754B3419
  - Campo 2: 8357A8EFBCC307BE