

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(11) **043820**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента  
**2023.06.27**

(21) Номер заявки  
**202091931**

(22) Дата подачи заявки  
**2019.02.12**

(51) Int. Cl. **A61K 39/02** (2006.01)  
**A61K 39/39** (2006.01)  
**A61P 31/04** (2006.01)

**(54) ЛИГАНДЫ TOLL-ПОДОБНЫХ РЕЦЕПТОРОВ**(31) **62/629,513**(32) **2018.02.12**(33) **US**(43) **2020.11.05**(86) **PCT/US2019/017669**(87) **WO 2019/157509 2019.08.15**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:  
**ИНИМБЬОН КОРПОРЕЙШН (US)**

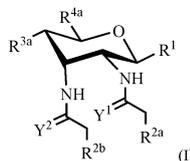
(72) Изобретатель:  
**Базин-Ли Хелен, Эттенгер Джордж,  
Кхалаф Джухиенах, Райтер Кендал Т.  
(US)**

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

(56) **US-A1-20160022719  
WO-A1-2016109880**

Cullen et al. "A link between the assembly of flagella and lipooligosaccharide of the Gram-negative bacterium *Campylobacter jejuni*" Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 16 March 2010 (16.03.2010) vol 107, pg. 5160-5165; pg. 5161, fig. 1

(57) Изобретение относится к соединениям формулы (I), где значения  $R^1$ ,  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$ ,  $R^{3a}$ ,  $R^{4a}$ ,  $Y^1$  и  $Y^2$  определены в формуле изобретения, являющимся лигандами Toll-подобных рецепторов (TLR), содержащим коровую часть на основе аллозы, которые являются стабильными в водном составе и применимы в лечении, предупреждении заболеваний или состояний, опосредованных TLR, или снижении предрасположенности к ним.

**B1****043820****043820****B1**

### Родственные заявки

Изобретение испрашивает приоритет по предварительной заявке на патент США № 62/629513, поданной 12 февраля 2018 года, которая включена в данное изобретение посредством ссылки во всей своей полноте.

### Декларация государственного интереса

Настоящее изобретение было выполнено при поддержке государства в рамках гранта № 1R43AI136081-01A1, предоставленного Национальным институтом аллергии и инфекционных заболеваний. Правительство имеет определенные права на настоящее изобретение.

### Область техники

Настоящее изобретение относится к лигандам Toll-подобных рецепторов, применимым в лечении заболеваний или состояний, опосредованных Toll-подобными рецепторами. изобретении.

### Предпосылки изобретения

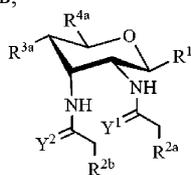
Давно известно, что грамотрицательные бактерии вызывают иммунологические реакции при участии Toll-подобных рецепторов (TLR). Для отдельных структурных компонентов, которые являются уникальными для этих патогенов, была установлена связь с сильными врожденными и адаптивными иммунными ответами. Существует значительный интерес к разработке агонистов и антагонистов TLR, поскольку фармакологические манипуляции с врожденными иммунными ответами могут привести к более эффективным вакцинам и новым подходам к лечению аутоиммунных, аллергических, атопических, злокачественных и инфекционных заболеваний.

Первым обнаруженным продуктом микроорганизмов, который является агонистом Toll-подобных рецепторов, был полученный из LPS липид А, высококонсервативный компонент клеточной стенки бактерий на основе глюкозамина, специфический для грамотрицательных бактерий, который активирует Toll-подобный рецептор 4 (TLR-4). Хотя липид А представляет собой сильное иммуномодулирующее средство, его медицинское применение является ограниченным вследствие его крайней токсичности, включая индукцию синдрома системного воспалительного ответа. Токсические эффекты липида А можно ослабить путем селективной химической модификации липида А с получением соединений на основе монофосфориллипида А (иммуностимулятор MPL; GlaxoSmithKline). Иммуностимулятор MPL и родственные соединения характеризуются адъювантной активностью, когда его применяют в вакцинных составах с белковыми и углеводными антигенами для усиления гуморального и/или клеточного иммунитета к антигенам. Гетерогенность, низкая эффективность и неудовлетворительная стабильность MPL и других лигандов TLR4 из природных источников или синтетических лигандов затрудняют их применение при многих показаниях.

Таким образом, существует потребность в улучшенных лигандах TLR с улучшенной эффективностью, стабильностью и/или чистотой.

### Краткое описание изобретения

В настоящем изобретении предусмотрены соединения или их фармацевтически приемлемая соль, а также способы, композиции и наборы, раскрытые в данном изобретении, для лечения или предупреждения заболевания или состояния, опосредованных Toll-подобными рецепторами. Лиганды TLR по настоящему изобретению характеризуются новым остовом на основе аллозы с исключительной стабильностью в водном составе. В одном аспекте настоящего изобретения предусмотрены соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемая соль,



(I)

где:  $R^1$  представляет собой  $R^{2c}$  или  $R^{2c}$ ;

каждый из  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$  и  $R^{2c}$  независимо представляет собой  $CH(R^{10})(R^{11})$ ;

$R^{10}$  в каждом случае независимо представляет собой  $C_{1-21}$ алкил,  $-X^1-C_{2-20}$ алкил или  $-CH_2-X^1-C_{1-19}$ алкил;

$R^{11}$  в каждом случае независимо представляет собой  $C_{3-17}$ алкил,  $-X^2-C_{2-16}$ алкил,  $-CH_2-X^2-C_{1-15}$ алкил,  $-X^2-C(=Y^4)C_{1-15}$ алкил,  $-CH_2-C(=Y^4)C_{1-15}$ алкил,  $-X^2-C(=Y^4)C_{1-15}$ алкилен- $Z^1-C_{1-15}$ алкил,  $-CH_2-C(=Y^4)C_{1-15}$ алкилен- $Z^1-C_{1-15}$ алкил,  $-C_{3-17}$ алкилен- $Z^1-C_{1-15}$ алкил,  $-X^2-C_{2-16}$ алкилен- $Z^1-C_{1-15}$ алкил,  $-CH_2-X^2-C_{1-15}$ алкилен- $Z^1-C_{1-15}$ алкил,  $-X^2-C(=Y^4)C_{1-15}$ алкилен- $Z^2$  или  $-X^2-C_{2-16}$ алкилен- $Z^2$ ;

каждый из  $R^{3a}$  и  $R^{3c}$  независимо представляет собой  $CO_2H$ ,  $-OSO_3H$ ,  $-OP(O)(OH)_2$ ,  $-C_{1-6}$ алкилен- $CO_2H$ ,  $-C_{1-6}$ алкилен- $OSO_3H$ ,  $-C_{1-6}$ алкилен- $OP(O)(OH)_2$ ,  $-OC_{1-6}$ алкилен- $P(O)(OH)_2$ ,  $-C_{1-6}$ алкилен- $P(O)(OH)_2$ ,  $-C_{1-6}$ галогеналкилен- $P(O)(OH)_2$  или  $H$ ;

$R^{3a}$  представляет собой  $CO_2H$ ,  $CO_2C_{1-6}$ алкил,  $-OSO_3H$ ,  $-OP(O)(OH)_2$ ,  $-C_{1-6}$ алкилен- $CO_2H$ ,  $-C_{1-6}$ алкилен- $OSO_3H$ ,  $-C_{1-6}$ алкилен- $OP(O)(OH)_2$ ,  $-OC_{1-6}$ алкилен- $P(O)(OH)_2$ ,  $-C_{1-6}$ алкилен- $P(O)(OH)_2$ ,  $-C_{1-6}$ галогеналкилен- $P(O)(OH)_2$  или  $H$ ;

$R^{3d}$  представляет собой  $CO_2H$ ,  $-SO_3H$ ,  $-P(O)(OH)_2$ ,  $-C_{1-6}$ алкилен- $CO_2H$ ,  $-C_{1-6}$ алкилен- $OSO_3H$ ,

$-C_{1-6}$ алкилен- $OP(O)(OH)_2$ ,  $-OC_{1-6}$ алкилен- $P(O)(OH)_2$ ,  $-C_{1-6}$ алкилен- $P(O)(OH)_2$ ,  $-C_{1-6}$ галогеналкилен- $P(O)(OH)_2$ , H,  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{1-6}$ галогеналкил или  $C_{3-8}$ циклоалкил;

$R^{4a}$  представляет собой  $CO_2H$ ,  $CH_2OSO_3H$ ,  $CH_2CO_2H$ ,  $CH_2P(O)(OH)_2$ ,  $CH_2OH$  или H;

$R^{4b}$  в каждом случае независимо представляет собой  $CO_2H$ ,  $CH_2OSO_3H$ ,  $CH_2CO_2H$ ,  $CH_2P(O)(OH)_2$ ,  $CH_2OH$  или H;

$R^5$  и  $R^6$  в каждом случае независимо представляют собой H,  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{1-6}$ галогеналкил,  $-O-C_{1-6}$ алкил или  $-C_{1-6}$ алкилен-ОН;

$X^1$  и  $X^2$  в каждом случае независимо представляют собой O, S или NH;

$X^3$  представляет собой O, S, NH или  $CH_2$ ;

$Y^1$ ,  $Y^2$  и  $Y^3$  независимо представляют собой O;

$Y^4$  в каждом случае независимо представляет собой O;

$Z^1$  в каждом случае независимо представляет собой фенилен, причем фенилен необязательно замещен 1-4 заместителями, независимо выбранными из  $C_{1-4}$ алкила,  $C_{1-4}$ галогеналкила,  $-OC_{1-4}$ алкила,  $-OC_{1-4}$ галогеналкила, циано и галогена;

$Z^2$  в каждом случае независимо представляет собой фенил, где  $Z^2$  необязательно замещен 1-5 заместителями, независимо выбранными из  $C_{1-4}$ алкила,  $C_{1-4}$ галогеналкила,  $-OC_{1-4}$ алкила,  $-OC_{1-4}$ галогеналкила, циано и галогена; и

каждый из k и q независимо составляет целое число от 0 до 4.

В другом аспекте настоящего изобретения предусмотрены фармацевтические композиции, содержащие фармацевтически приемлемый носитель и соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль.

В другом аспекте настоящего изобретения предусмотрен способ обеспечения развития, или усиления, или модификации иммунного ответа у субъекта, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), или его фармацевтически приемлемой соли.

В другом аспекте настоящего изобретения предусмотрен способ обеспечения развития, или усиления, или модификации иммунного ответа у субъекта, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции на основе соединения формулы (I).

В другом аспекте настоящего изобретения предусмотрен способ лечения, предупреждения инфекционного заболевания или снижения предрасположенности к нему у субъекта, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), или его фармацевтически приемлемой соли.

В другом аспекте настоящего изобретения предусмотрен способ лечения, предупреждения инфекционного заболевания или снижения предрасположенности к нему у субъекта, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции на основе соединения формулы (I).

В настоящем изобретении также предусмотрены наборы, содержащие соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли, или фармацевтические композиции на их основе и инструкции по применению.

#### Краткое описание графических материалов

На фиг. 1A-C показана активация hTLR4 под действием репрезентативных соединений. hTLR4-экспрессирующие клетки Нек, также содержащие управляемый NF-кВ репортерный ген SEAP, стимулировали с помощью указанной концентрации указанного соединения в течение 18 ч с последующей оценкой клеточного супернатанта в отношении SEAP. Результаты изображают средние значения OD относительно среднего значения OD для технических повторностей клеток, обработанных средой-носителем ( $\pm SD$ ).

На фиг. 2A и 2B показана индукция цитокина MIP-1 $\beta$  в клетках hMM6 в ответ на воздействие соединений. Клетки hMM6, клеточную линию моноцитов/макрофагов, подвергали обработке с помощью возрастающих концентраций указанного соединения в течение 18 ч. Супернатанты собирали и анализировали в отношении выработки MIP-1 $\beta$  с помощью ELISA.

На фиг. 3 показана индукция цитокина MIP-1 $\beta$  в мышинных клетках RAW264.7 в ответ на воздействие соединений. Клетки mRAW264.7, клеточную линию макрофагов, подвергали обработке с помощью возрастающих концентраций указанного соединения в течение 18 ч. Супернатанты собирали и анализировали в отношении выработки MIP-1 $\beta$  с помощью ELISA.

На фиг. 4A показана индукция MIP-1 $\beta$  в первичных hPBMC в ответ на воздействие соединений 1-4 (среднее значение для 3 доноров).

На фиг. 4B показана индукция MIP-1 $\beta$  в первичных hPBMC в ответ на воздействие соединений 1, 2, 4, 5, 6 и 7 (показаны значения для одного донора).

На фиг. 4C показана индукция MIP-1 $\beta$  в первичных hPBMC в ответ на воздействие соединений 8 и 9 (показаны значения для одного донора). Первичные мононуклеарные клетки периферической крови

человека выделяли из цельной крови трех разных доноров с использованием градиента фиколла. Затем клетки подвергали обработке с помощью возрастающих концентраций указанного соединения в течение 18 ч, и супернатанты анализировали в отношении выработки MIP-1 $\beta$ .

На фиг. 5A (среднее значение для 3 доноров), 5B (1 донор) и 5C (1 донор) показана индукция RANTES в первичных hPBMC в ответ на воздействие соединения. Первичные мононуклеарные клетки периферической крови человека выделяли из цельной крови трех разных доноров с использованием градиента фиколла. Затем клетки подвергали обработке с помощью возрастающих концентраций указанного соединения в течение 18 ч, и супернатанты анализировали в отношении выработки RANTES с помощью ELISA.

На фиг. 6A (среднее значение для 3 доноров), 6B (1 донор) и 6C (1 донор) показана индукция цитокина TNF $\alpha$  в первичных hPBMC в ответ на воздействие соединений. Первичные мононуклеарные клетки периферической крови человека выделяли из цельной крови трех разных доноров с использованием градиента фиколла. Затем клетки подвергали обработке с помощью возрастающих концентраций указанного соединения в течение 18 ч, и супернатанты анализировали в отношении выработки TNF $\alpha$  с помощью ELISA.

На фиг. 7 показаны титры антитела IgG2a, специфического к вирусу гриппа, измеренные через 14 дней после внутримышечной иммунизации мышей BALB/c с помощью 0,2 мкг антигена вируса гриппа A/Victoria H3N2 с воздействием соединений по настоящему изобретению или без него.

На фиг. 8 показаны результаты в виде кривых выживания для мышей (BALB/c) возрастом 12-14 недель, которым интраназально вводили дозу (10 мкл/ноздря) водного состава на основе 10, 1 и 0,1 мкг соединения 4 в день -2. В день 0 животных заражали интраназально с помощью A/HK/68, вируса гриппа человека H3N2, адаптированным для мышей, из расчета 1 LD50. Соединение 4 обеспечивало защиту дозозависимым образом.

На фиг. 9 показан график стабильности соединения 1, составленного в 2,5% глицине, хранящегося при 2-8, 25 и 40°C и контролируемого на предмет деградации с помощью HPLC с обращенной фазой.

На фиг. 10A и B показаны графики стабильности соединения 2, составленного в 2,5% глицине и 2% глицерине соответственно, хранящегося при 2-8, 25 и 40°C и контролируемого на предмет деградации с помощью HPLC с обращенной фазой.

На фиг. 11 показан график стабильности соединения 3, составленного в 2,5% глицине, хранящегося при 2-8, 25 и 40°C и контролируемого на предмет деградации с помощью HPLC с обращенной фазой.

На фиг. 12 показан график стабильности соединения 4, составленного в 2,5% глицине, хранящегося при 2-8, 25 и 40°C и контролируемого на предмет деградации с помощью HPLC с обращенной фазой.

На фиг. 13 показан график стабильности соединения 5, составленного в 2% глицерине, хранящегося при 2-8, 25 и 40°C и контролируемого на предмет деградации с помощью HPLC с обращенной фазой.

На фиг. 14 показан график стабильности соединения 6, составленного в 2% глицерине, хранящегося при 2-8, 25 и 40°C и контролируемого на предмет деградации с помощью HPLC с обращенной фазой.

### Подробное описание

#### 1. Определения.

Как описано в данном изобретении, соединения по настоящему изобретению необязательно могут быть замещены одним или несколькими заместителями, такими как проиллюстрированы в целом выше или приведены в качестве примера в конкретных классах, подклассах и молекулах по настоящему изобретению. Как описано в данном изобретении, переменные в формуле I охватывают конкретные группы, такие как, например, алкил и циклоалкил. Средний специалист в данной области техники будет понимать, что комбинации заместителей, предусмотренные в настоящем изобретении, представляют собой такие комбинации, которые приводят к образованию стабильных или химически допустимых соединений. Используемый в данном изобретении термин "стабильные" относится к соединениям, которые практически не изменяются, когда их подвергают воздействию условий, обеспечивающих их получение, обнаружение и, предпочтительно, их извлечение, очистку и применение для одной или нескольких целей, раскрытых в данном изобретении. В некоторых вариантах осуществления стабильное соединение или химически допустимое соединение представляет собой соединение, которое практически не изменяется при хранении при температуре 40°C или ниже, в отсутствие влаги или других химически активных условий, в течение по меньшей мере недели.

Используемый в данном изобретении термин "алкил" означает насыщенный углеводород с прямой или разветвленной цепью. Репрезентативные примеры алкила включают без ограничения метил, этил, н-пропил, изопротил, н-бутил, втор-бутил, изобутил, трет-бутил, н-пентил, изопентил, неопентил, н-гексил, 3-метилгексил, 2,2-диметилпентил, 2,3-диметилпентил, н-гептил, н-октил, н-нонил и н-децил.

Используемый в данном изобретении термин "алкилен" означает двухвалентную группу, полученную из насыщенного углеводорода с прямой или разветвленной цепью. Репрезентативные примеры алкилена включают без ограничения -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>- и CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>-.

Используемый в данном изобретении термин "арил" означает фенил или бициклический арил. Би-

циклический арил представляет собой нафтил, дигидронафталинил, тетрагидронафталинил, инданил или инденил. Фенил и бициклический арил присоединяются к первичному молекулярному фрагменту при участии любого атома углерода, содержащегося в фениле или бициклическом ариле.

Термин "галоген" означает атом хлора, брома, йода или фтора.

Используемый в данном изобретении термин "галогеналкил" означает алкил, как определено в данном изобретении, в котором один, два, три, четыре, пять, шесть или семь атомов водорода заменены на галоген. Например, репрезентативные примеры галогеналкила включают без ограничения 2-фторэтил, дифторметил, трифторметил, 2,2,2-трифторэтил, 2,2,2-трифтор-1,1-диметилэтил и т.п.

Используемый в данном изобретении термин "гетероарил" означает ароматический гетероцикл, т.е. ароматическое кольцо, которое содержит по меньшей мере один гетероатом, выбранный из O, N или S. Гетероарил может содержать от 5 до 12 атомов кольца. Гетероарил может представлять собой 5-6-членный моноциклический гетероарил или 8-12-членный бициклический гетероарил. 5-членное моноциклическое гетероарильное кольцо содержит две двойные связи и один, два, три или четыре гетероатома в качестве атомов кольца. Репрезентативные примеры 5-членных моноциклических гетероариллов включают без ограничения фуранил, имидазол, изоксазол, изотиазол, оксадиазол, оксазол, пиразол, пиррол, тетразол, тиadiaзол, тиазол, тиенил и триазол. 6-членное гетероарильное кольцо содержит три двойные связи и один, два, три или четыре гетероатома в качестве атомов кольца. Репрезентативные примеры 6-членных моноциклических гетероариллов включают без ограничения пиридинил, пиридазинил, пиримидинил, пиазинил и триазинил. Бициклический гетероарил представляет собой 8-12-членную кольцевую систему, содержащую моноциклический гетероарил, конденсированный с ароматическим, насыщенным или частично насыщенным карбоциклическим кольцом или конденсированный со вторым моноциклическим гетероарильным кольцом. Репрезентативные примеры бициклического гетероарила включают без ограничения бензофуранил, бензоксадиазол, 1,3-бензотиазол, бензимидазол, бензотиенил, индолил, индазол, изохинолинил, нафтиридинил, оксазопиридин, хинолинил, тиенопиридинил, 5,6,7,8-тетрагидрохинолинил и 6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридинил. Гетероарильные группы связываются с первичным молекулярным фрагментом при участии любого замещаемого атома углерода или любого замещаемого атома азота, содержащегося в пределах групп.

Используемый в данном изобретении термин "циклоалкил" означает моноциклическое полностью углеродное кольцо, содержащее нулевое количество гетероатомов в качестве атомов кольца и нулевое количество двойных связей. Примеры циклоалкилов включают без ограничения циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил и циклооктил. Описанные в данном изобретении циклоалкильные группы могут быть присоединены к первичному молекулярному фрагменту при участии любого замещаемого атома углерода.

Термины "гетероцикл" или "гетероциклический" обычно относятся к кольцевым системам, содержащим по меньшей мере один гетероатом в качестве атома кольца, при этом гетероатом выбран из кислорода, азота и серы. В некоторых вариантах осуществления атом азота или серы в гетероцикле обязательно замещен на оксо. Гетероциклы могут представлять собой моноциклический гетероцикл, конденсированный бициклический гетероцикл или спирогетероцикл. Моноциклический гетероцикл обычно представляет собой 4-, 5-, 6-, 7- или 8-членное неароматическое кольцо, содержащее по меньшей мере один гетероатом, выбранный из O, N или S. 4-членное кольцо содержит один гетероатом и необязательно одну двойную связь. 5-членное кольцо содержит нулевое количество или одну двойную связь и один, два или три гетероатома. 6-, 7- или 8-членное кольцо содержит нулевое количество, одну или две двойные связи и один, два или три гетероатома. Репрезентативные примеры моноциклического гетероцикла включают без ограничения азетидинил, азепанил, диазепанил, 1,3-диоксанил, 1,4-диоксанил, 1,3-диоксоланил, 4,5-дигидроизоксазол-5-ил, 3,4-дигидропиранил, 1,3-дителианил, 1,3-дителианил, имидазолинил, имидазолидинил, изотиазолинил, изотиазолидинил, изоксазолинил, изоксазолидинил, морфолинил, оксадиазолинил, оксадиазолидинил, оксазолинил, оксазолидинил, оксетанил, пиперазинил, пиперидинил, пиранил, пиразолинил, пиразолидинил, пирролинил, пирролидинил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, тетрагидротенил, тиadiaзолинил, тиadiaзолидинил, тиазолинил, тиазолидинил, тиоморфолинил, 1,1-диоксидидиоморфолинил, тиопиранил и тритианил. Конденсированный бициклический гетероцикл представляет собой 7-12-членную кольцевую систему, содержащую моноциклический гетероцикл, конденсированный с фенилом, с насыщенным или частично насыщенным карбоциклическим кольцом, или с другим моноциклическим гетероциклическим кольцом, или с моноциклическим гетероарильным кольцом. Репрезентативные примеры конденсированного бициклического гетероцикла включают без ограничения 1,3-бензодиоксол-4-ил, 1,3-бензодителилил, 3-азабицикло[3.1.0]гексанил, гексагидро-1H-фуро[3,4-c]пирролил, 2,3-дигидро-1,4-бензодиоксинил, 2,3-дигидро-1-бензофуранил, 2,3-дигидро-1-бензотиенил, 2,3-дигидро-1H-индолил, 5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-a]пиазинил и 1,2,3,4-тетрагидрохинолинил. Спирогетероцикл означает 4-, 5-, 6-, 7- или 8-членное моноциклическое гетероциклическое кольцо, где два заместителя на одном и том же атоме углерода образуют второе кольцо, содержащее 3, 4, 5, 6, 7 или 8 членов. Примеры спирогетероцикла включают без ограничения 1,4-диокса-8-азаспиро[4.5]деканил, 2-окса-7-азаспиро[3.5]нонанил, 2-окса-6-азаспиро[3.3]гептанил и 8-азаспиро[4.5]декан. Моноциклические гетероциклические группы по настоящему изобретению могут

содержать алкиленовый мостик из 1, 2 или 3 атомов углерода, связывающий два несмежных атома группы. Примеры такого гетероцикла с мостиковой связью включают без ограничения 2,5-дизабицикло[2.2.1]гептанил, 2-азабицикло[2.2.1]гептанил, 2-азабицикло[2.2.2]октанил и оксабицикло[2.2.1]гептанил. Моноциклические, конденсированные бициклические и спирогетероциклические группы связываются с первичным молекулярным фрагментом при участии любого замещаемого атома углерода или любого замещаемого атома азота, содержащегося в пределах группы.

Используемый в данном изобретении термин "оксо" относится к атому кислорода, связанному с первичным молекулярным фрагментом. Оксо может быть присоединен к атому углерода или атому серы посредством двойной связи. В качестве альтернативы оксо может быть присоединен к атому азота посредством одинарной связи, т.е. в виде N-оксида.

Перед терминами, такими как "алкил", "циклоалкил", "алкилен" и т.д., может находиться обозначение, указывающее на число атомов, присутствующих в группе в конкретном случае (например, "C<sub>1-4</sub>алкил", "C<sub>3-6</sub>циклоалкил", "C<sub>1-4</sub>алкилен"). Эти обозначения используются в том смысле, который обычно понятен специалистам в данной области техники. Например, обозначение "C", за которым следует число в виде нижнего индекса, указывает на число атомов углерода, присутствующих в следующей группе. Таким образом, "C<sub>3</sub>алкил" представляет собой алкильную группу с тремя атомами углерода (т.е. n-пропил, изопропил). Если указан диапазон, как в случае "C<sub>1-4</sub>", члены нижеследующей группы могут содержать любое число атомов углерода, попадающее в указанный диапазон. "C<sub>1-4</sub>алкил", например, представляет собой алкильную группу, содержащую от 1 до 4 атомов углерода, расположенные любым образом (т.е. с прямой или разветвленной цепью).

Соединения по настоящему изобретению характеризуются стереохимическими конфигурациями на основании корового сахара, как специфически показано на формуле (I). Помимо стереохимии корового сахара, стереоцентры, расположенные в любом заместителе, присоединенном к коровому сахару, включают все изомерные (например, энантиомерные, диастереомерные и геометрические (или конформационные)) формы структуры; например, R- и S-конфигурации для каждого центра асимметрии, (Z)- и (E)-изомеры с двойной связью и (Z)- и (E)-конформационные изомеры. Следовательно, в объем настоящего изобретения входят как одиночные стереохимические изомеры, так и смеси энантиомеров, диастереомеров и геометрических (или конформационных) изомеров соединений по настоящему изобретению. Если не указано иное, все таутомерные формы соединений по настоящему изобретению входят в объем настоящего изобретения. Таким образом, в объем настоящего изобретения включены таутомеры соединений формулы I. Структуры также включают цвиттерионные формы соединений или солей формулы I, где это необходимо.

## 2. Соединения.

В первом аспекте настоящего изобретения предусмотрены соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли, где R<sup>1</sup>, R<sup>2a</sup>, R<sup>2b</sup>, R<sup>3a</sup>, R<sup>4a</sup>, Y<sup>1</sup> и Y<sup>2</sup> являются такими, как определено в данном изобретении.

R<sup>2a</sup>, R<sup>2b</sup> и R<sup>2c</sup> могут представлять собой CH(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>). R<sup>10</sup> в каждом случае независимо представляет собой C<sub>1-21</sub>алкил, -X<sup>1</sup>-C<sub>2-20</sub>алкил или -CH<sub>2</sub>-X<sup>1</sup>-C<sub>1-19</sub>алкил. R<sup>11</sup> в каждом случае независимо представляет собой C<sub>3-17</sub>алкил, -X<sup>2</sup>-C<sub>2-16</sub>алкил, -CH<sub>2</sub>-X<sup>2</sup>-C<sub>1-15</sub>алкил, -X<sup>2</sup>-C(=Y<sup>4</sup>)C<sub>1-15</sub>алкил, -CH<sub>2</sub>-C(=Y<sup>4</sup>)C<sub>1-15</sub>алкил, -X<sup>2</sup>-C(=Y<sup>4</sup>)C<sub>1-15</sub>алкилен-Z<sup>1</sup>-C<sub>1-15</sub>алкил, -CH<sub>2</sub>-C(=Y<sup>4</sup>)C<sub>1-15</sub>алкилен-Z<sup>1</sup>-C<sub>1-15</sub>алкил, -C<sub>3-17</sub>алкилен-Z<sup>1</sup>-C<sub>1-15</sub>алкил, -X<sup>2</sup>-C<sub>2-16</sub>алкилен-Z<sup>1</sup>-C<sub>1-15</sub>алкил, -CH<sub>2</sub>-X<sup>2</sup>-C<sub>1-15</sub>алкилен-Z<sup>1</sup>-C<sub>1-15</sub>алкил, -X<sup>2</sup>-C(=Y<sup>4</sup>)C<sub>1-15</sub>алкилен-Z<sup>2</sup> или -X<sup>2</sup>-C<sub>2-16</sub>алкилен-Z<sup>2</sup>. X<sup>1</sup> и X<sup>2</sup> в каждом случае независимо представляют собой O, S или NH. Y<sup>4</sup> в каждом случае представляет собой O. Z<sup>1</sup> в каждом случае независимо представляет собой фенилен, причем фенилен необязательно замещен 1-4 заместителями, независимо выбранными из C<sub>1-4</sub>алкила, C<sub>1-4</sub>галогеналкила, -OC<sub>1-4</sub>алкила, -OC<sub>1-4</sub>галогеналкила, циано и галогена. Z<sup>2</sup> в каждом случае независимо представляет собой фенил, где Z<sup>2</sup> необязательно замещен 1-5 заместителями, независимо выбранными из C<sub>1-4</sub>алкила,

C<sub>1-4</sub>алогеналкила, -OC<sub>1-4</sub>алкила, -OC<sub>1-4</sub>галогеналкила, циано и галогена. Независимые случаи X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, Y<sup>4</sup>, Z<sup>1</sup>, Z<sup>2</sup>, R<sup>10</sup> и R<sup>11</sup> в R<sup>2a</sup>, R<sup>2b</sup> и R<sup>2c</sup> могут быть одинаковыми или различными в соответствии с определениями, предусмотренными в данном изобретении. Аналогичным образом, в каждом случае алкильные и алкиленовые группы в R<sup>2a</sup>, R<sup>2b</sup>, R<sup>2c</sup>, R<sup>10</sup> и R<sup>11</sup> могут иметь одинаковое или различное число атомов углерода. Таким образом, описание вариантов осуществления, касающихся переменных X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, Y<sup>4</sup>, Z<sup>1</sup>, Z<sup>2</sup>, R<sup>10</sup> и R<sup>11</sup>, относится к вариантам осуществления с одним или несколькими случаями приведенных описаний переменных. Однако каждый отдельный случай может характеризоваться одинаковым или разным определением.

В некоторых вариантах осуществления R<sup>10</sup> представляет собой C<sub>1-21</sub>алкил, такой как C<sub>1-19</sub>алкил или C<sub>3-21</sub>алкил (например, C<sub>11</sub>алкил, такой как C<sub>11</sub>алкил с прямой цепью).

В некоторых вариантах осуществления R<sup>10</sup> в каждом случае независимо представляет собой C<sub>1-21</sub>алкил, такой как C<sub>1-19</sub>алкил или C<sub>3-21</sub>алкил (например, C<sub>8-14</sub>алкил, C<sub>10-12</sub>алкил или C<sub>11</sub>алкил, такой как C<sub>11</sub>алкил с прямой цепью). Независимый C<sub>1-21</sub>алкил может быть одинаковым или различным (например, с цепью разной длины и/или с разветвленной или прямой цепью).

В некоторых вариантах осуществления R<sup>11</sup> в каждом случае независимо представляет собой

$-X^2-C(=Y^4)C_{1-15}$ алкил (например,  $-O-C(=O)C_{1-15}$ алкил, такой как  $-O-C(=O)C_9$ алкил). Независимый  $-X^2-C(=Y^4)C_{1-15}$ алкил может быть одинаковым или различным (например, с цепью разной длины, и/или с разветвленной или прямой цепью, и/или с O, S или NH в  $X^2$ ). Например,  $R^{11}$  в одном случае может представлять собой  $-X^2-C(=Y^4)C_9$ алкил, а в других случаях  $-X^2-C(=Y^4)C_{10}$ алкил. Или во всех трех случаях  $R^{11}$  может быть разным.

В некоторых вариантах осуществления  $R^{11}$  в каждом случае независимо представляет собой  $-X^2-C_{2-16}$ алкил (например,  $-O-C_{2-16}$ алкил, такой как  $-O-C_{10}$ алкил). Независимый  $-X^2-C_{2-16}$ алкил может быть одинаковым или различным (например, с цепью разной длины, и/или с разветвленной или прямой цепью, и/или с O, S или NH в  $X^2$ ). Например,  $R^{11}$  в одном случае может представлять собой  $-X^2-C_{10}$ алкил, а в других случаях  $-X^2-C_{11}$ алкил. Или во всех трех случаях  $R^{11}$  может быть разным.

В некоторых вариантах осуществления  $R^{11}$  в каждом случае независимо представляет собой  $-X^2-C(=Y^4)C_{1-15}$ алкилен- $Z^2$  (например,  $O-C(=O)C_{1-15}$ алкилен- $Z^2$ , такой как  $-O-C(=O)C_7$ алкилен- $Z^2$ ). Независимый  $-X^2-C(=Y^4)C_{1-15}$ алкилен- $Z^2$  может быть одинаковым или различным (например, с цепью разной длины, и/или с разветвленной или прямой цепью, и/или с O, S или NH в  $X^2$ ). Например,  $R^{11}$  в одном случае может представлять собой  $-X^2-C(=Y^4)C_7$ алкилен- $Z^2$ , а в других случаях  $-X^2-C(=Y^4)C_8$ алкилен- $Z^2$ . Или во всех трех случаях  $R^{11}$  может быть разным.

В некоторых вариантах осуществления  $R^{11}$  в одном случае (например, в  $R^{2b}$ ) представляет собой  $-X^2-C(=Y^4)C_{1-15}$ алкилен- $Z^2$  (например,  $-O-C(=O)C_{1-15}$ алкилен- $Z^2$ , такой как  $-O-C(=O)C_7$ алкилен- $Z^2$ ), а в двух других случаях  $R^{11}$  (например, в  $R^{2a}$  и  $R^{2c}$ ) независимо представляет собой  $-X^2-C(=Y^4)C_{1-15}$ алкил (например,  $-O-C(=O)C_{1-15}$ алкил, такой как  $-O-C(=O)C_9$ алкил) или другие варианты для  $R^{11}$ .

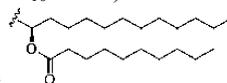
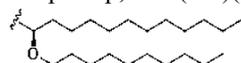
В некоторых вариантах осуществления  $R^{11}$  в каждом случае независимо представляет собой  $-X^2-C_{2-16}$ алкилен- $Z^2$  (например,  $-O-C_{2-16}$ алкилен- $Z^2$ , такой как  $-O-C_{8-9}$ алкилен- $Z^2$ ). Независимый  $-X^2-C_{2-16}$ алкилен- $Z^2$  может быть одинаковым или различным (например, с цепью разной длины, и/или с разветвленной или прямой цепью, и/или с O, S или NH в  $X^2$ ). Например,  $R^{11}$  в одном случае может представлять собой  $-X^2-C_8$ алкилен- $Z^2$ , а в других случаях  $-X^2-C_9$ алкилен- $Z^2$ . Или во всех трех случаях  $R^{11}$  может быть разным.

В некоторых вариантах осуществления  $R^{11}$  в одном случае (например, в  $R^{2b}$ ) представляет собой  $-X^2-C_{2-16}$ алкилен- $Z^2$  (например,  $-O-C_{2-16}$ алкилен- $Z^2$ , такой как  $-O-C_{8-9}$ алкилен- $Z^2$ ), а в двух других случаях  $R^{11}$  (например, в  $R^{2a}$  и  $R^{2c}$ ) независимо представляет собой  $-X^2-C_{2-16}$ алкил (например,  $-O-C_{2-16}$ алкил, такой как  $-O-C_{10}$ алкил) или другие варианты для  $R^{11}$ .

Например, в вариантах осуществления, содержащих по меньшей мере один случай  $-CH(R^{10})(R^{11})$ , по меньшей мере один случай  $R^{10}$  и  $R^{11}$  может быть определен следующим образом.  $R^{10}$  может представлять собой  $C_{1-19}$ алкил, а  $R^{11}$  представляет собой  $-X^2-C(=Y^4)C_{1-15}$ алкил.  $R^{10}$  может представлять собой  $C_{1-19}$ алкил, а  $R^{11}$  представляет собой  $-CH_2-C(=Y^4)C_{1-15}$ алкил.  $R^{10}$  может представлять собой  $C_{1-19}$ алкил, а  $R^{11}$  представляет собой  $C_{3-17}$ алкил.  $R^{10}$  может представлять собой  $C_{1-19}$ алкил, а  $R^{11}$  представляет собой  $-X^2-C_{2-16}$ алкил.  $R^{10}$  может представлять собой  $C_{1-19}$ алкил, а  $R^{11}$  представляет собой  $X^2-C(=Y^4)C_{1-15}$ алкилен- $Z^1-C_{1-15}$ алкил.  $R^{10}$  может представлять собой  $C_{1-19}$ алкил, а  $R^{11}$  представляет собой  $-CH_2-C(=Y^4)C_{1-15}$ алкилен- $Z^1-C_{1-15}$ алкил.  $R^{10}$  может представлять собой  $C_{1-19}$ алкил, а  $R^{11}$  представляет собой  $X^2-C_{2-16}$ алкилен- $Z^1-C_{1-15}$ алкил.  $R^{10}$  может представлять собой  $C_{1-19}$ алкил, а  $R^{11}$  представляет собой  $-X^2-C(=Y^4)C_{1-15}$ алкилен- $Z^2$ .  $R^{10}$  может представлять собой  $C_{1-19}$ алкил, а  $R^{11}$  представляет собой  $-X^2-C_{2-16}$ алкилен- $Z^2$ .

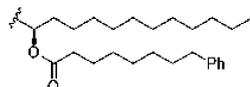
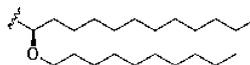
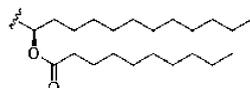
$R^{10}$  может представлять собой  $C_{11}$ алкил, а  $R^{11}$  представляет собой  $-X^2-C(=Y^4)C_{1-15}$ алкил (например,  $-O-C(=O)C_9$ алкил) или  $-X^2-C_{2-16}$ алкил (например,  $-O-C_{10}$ алкил).

Например,  $-CH(R^{10})(R^{11})$  может представлять собой

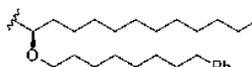


или

$R^{10}$  может представлять собой  $C_{11}$ алкил, а  $R^{11}$  представляет собой  $-X^2-C(=Y^4)C_{1-15}$ алкил (например,  $-O-C(=O)C_9$ алкил),  $-X^2-C_{2-16}$ алкил (например,  $-O-C_{10}$ алкил),  $-X^2-C(=Y^4)C_{1-15}$ алкилен- $Z^2$  (например,  $-O-C(=O)C_7$ алкилен- $Z^2$ ) или  $-X^2-C_{2-16}$ алкилен- $Z^2$  (например,  $-O-C_{8-9}$ алкилен- $Z^2$ ). Например,  $-CH(R^{10})(R^{11})$  может представлять собой



или

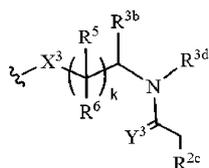


В дополнительных вариантах осуществления, содержащих по меньшей мере один случай  $-CH(R^{10})(R^{11})$ , по меньшей мере один случай  $R^{10}$  и  $R^{11}$  может быть определен следующим образом.  $R^{10}$

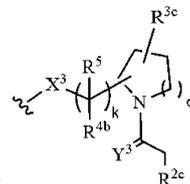




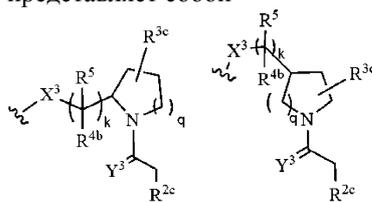




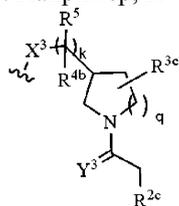
В дополнительных вариантах осуществления к составу 1;  $R^{3b}$  представляет собой водород или  $\text{COOH}$  или ее сложный эфир; и каждый из  $R^{3d}$ ,  $R^5$  и  $R^6$  представляет собой водород.



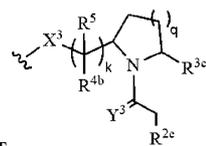
В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой



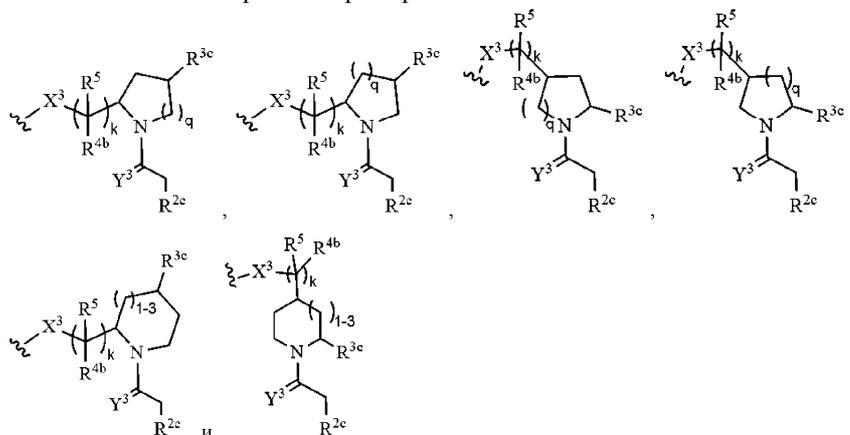
. Например,  $R^1$  может представлять собой



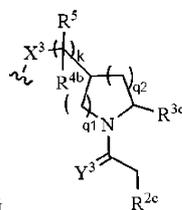
или



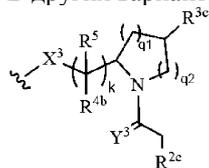
Конкретные примеры  $R^1$  включают



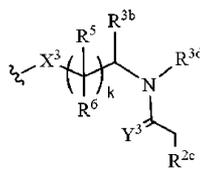
В приведенных выше примерах представлены дополнительные варианты осуществления, где  $q$  составляет целое число от 1 до 4.



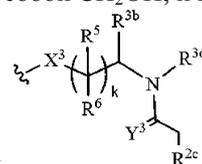
В других вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой



, где  $q_1$  и  $q_2$  составляют целые числа от 0 до 4, при условии, что  $q_1+q_2$  составляет целое число от 1 до 4.

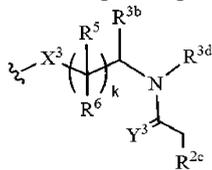


В некоторых вариантах  $R^1$  представляет собой  $\text{-CH}(R^{10})(R^{11})$ ;  $R^{10}$  представляет собой  $C_{1-21}$ алкил;  $R^{11}$  в каждом случае независимо представляет собой  $-X^2-C_{2-16}$ алкил,  $-X^2-C(=Y^4)C_{1-15}$ алкил,  $-X^2-C(=Y^4)C_{1-15}$ алкилен- $Z^2$  или  $-X^2-C_{2-16}$ алкилен- $Z^2$ ;  $R^{3a}$  представляет собой  $-\text{OSO}_3\text{H}$ ,  $-\text{OP}(\text{O})(\text{OH})_2$  или  $-\text{OC}_{1-6}$ алкилен- $\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$ ;  $R^{3b}$  представляет собой  $\text{H}$ ,  $\text{CO}_2\text{H}$  или ее сложный эфир; каждый из  $R^{3d}$ ,  $R^5$  и  $R^6$  представляет собой водород;  $Y^1$ ,  $Y^2$ ,  $Y^3$  и  $Y^4$  представляют собой  $\text{O}$ ;  $X^2$  и  $X^3$  представляют собой  $\text{O}$ ;  $R^{4a}$  представляет собой  $\text{CH}_2\text{OH}$ ; и  $k$  составляет 1.



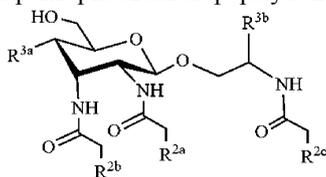
В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой  $\text{-CH}(R^{10})(R^{11})$ ;  $R^{10}$  представляет собой  $C_{1-21}$ алкил;  $R^{11}$  в каждом случае независимо представляет собой  $-X^2-C_{2-16}$ алкил,  $-X^2-C(=Y^4)C_{1-15}$ алкил или  $-X^2-C(=Y^4)C_{1-15}$ алкилен- $Z^2$ ;  $R^{3a}$  представляет собой  $-\text{OSO}_3\text{H}$ ,  $-\text{OP}(\text{O})(\text{OH})_2$  или  $-\text{OC}_{1-6}$ алкилен- $\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$ ;  $R^{3b}$  представляет собой  $\text{H}$ ,  $\text{CO}_2\text{H}$  или ее сложный эфир; каждый из  $R^{3d}$ ,  $R^5$  и  $R^6$  представляет собой водород;  $Y^1$ ,  $Y^2$ ,  $Y^3$  и  $Y^4$  представляют собой  $\text{O}$ ;  $X^2$  и  $X^3$  представляют собой  $\text{O}$ ;  $R^{4a}$  представляет собой  $\text{CH}_2\text{OH}$ ; и  $k$  составляет 1.

В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой



каждый из  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$  и  $R^{2c}$  независимо представляет собой  $-\text{CH}(R^{10})(R^{11})$ ;  $R^{10}$  представляет собой  $C_{1-21}$ алкил;  $R^{11}$  представляет собой  $-X^2-C_{2-16}$ алкил или  $-X^2-C(=Y^4)C_{1-15}$ алкил;  $R^{3a}$  представляет собой  $-\text{OSO}_3\text{H}$  или  $-\text{OP}(\text{O})(\text{OH})_2$ ;  $R^{3b}$  представляет собой  $\text{H}$ ,  $\text{CO}_2\text{H}$  или ее сложный эфир; каждый из  $R^{3d}$ ,  $R^5$  и  $R^6$  представляет собой водород;  $Y^1$ ,  $Y^2$ ,  $Y^3$  и  $Y^4$  представляют собой  $\text{O}$ ;  $X^2$  и  $X^3$  представляют собой  $\text{O}$ ;  $R^{4a}$  представляет собой  $\text{CH}_2\text{OH}$ ; и  $k$  составляет 1.

Соединения формулы (I) могут характеризоваться формулой (I-a),

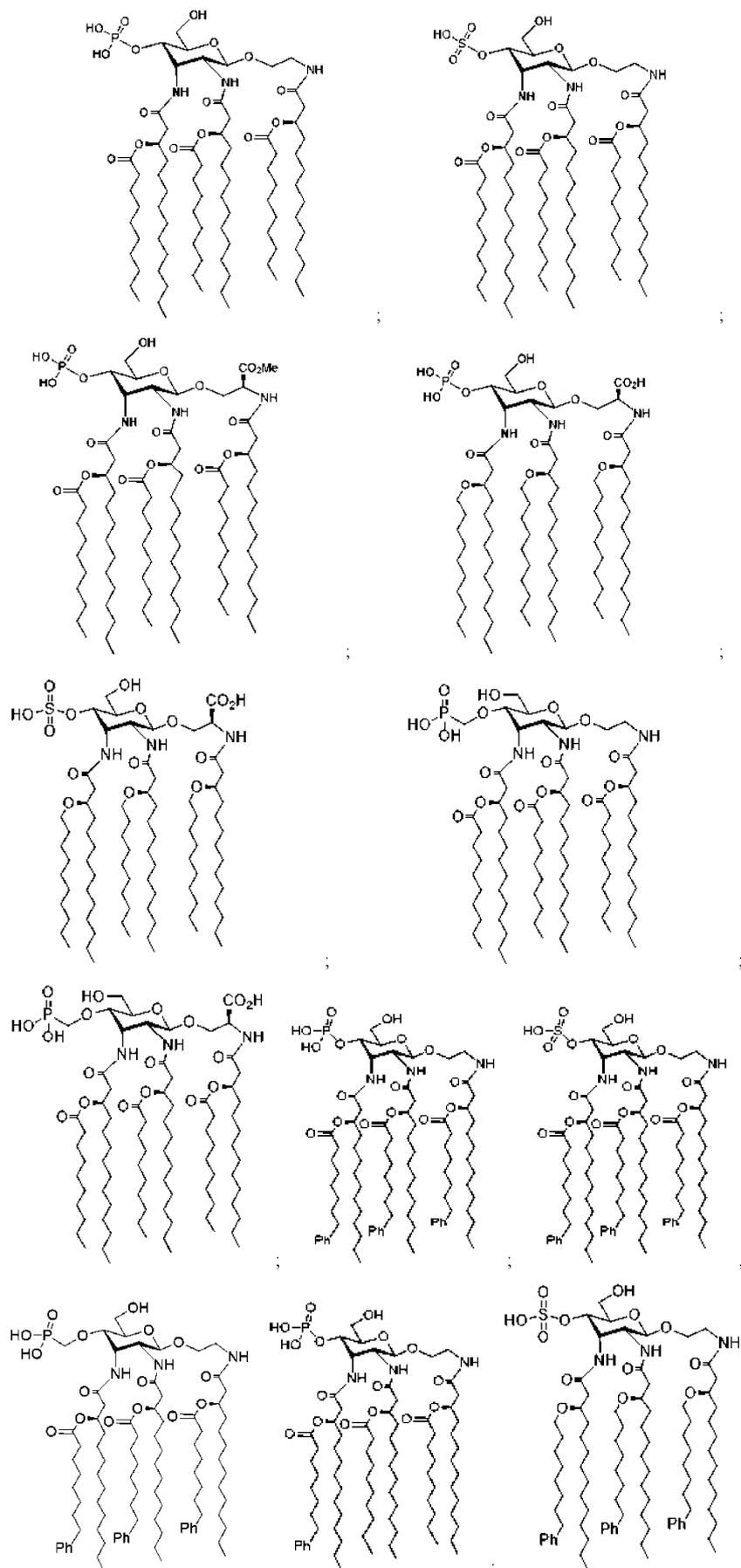


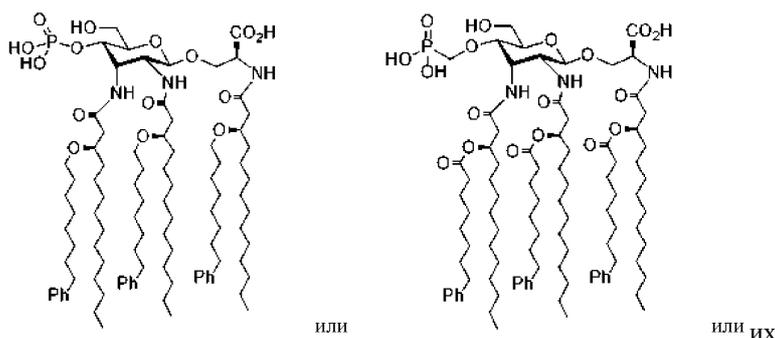
(I-a)

где  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$ ,  $R^{2c}$ ,  $R^{3a}$  и  $R^{3b}$  являются такими, как определено в данном изобретении.  $R^{3a}$  может представлять собой  $-\text{OP}(\text{O})(\text{OH})_2$ ,  $-\text{OSO}_3\text{H}$  или  $-\text{OCH}_2-\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$ , где  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$ ,  $R^{2c}$  и  $R^{3b}$  являются такими, как определено в данном изобретении.  $R^{3a}$  может представлять собой  $-\text{OP}(\text{O})(\text{OH})_2$ ,  $-\text{OSO}_3\text{H}$  или  $-\text{OCH}_2-\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$ , где  $R^{3b}$  представляет собой  $\text{H}$ ,  $\text{CO}_2\text{H}$  или сложный эфир  $\text{CO}_2\text{H}$ , а  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$  и  $R^{2c}$  являются такими, как определено в данном изобретении. Например,  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$  и  $R^{2c}$  могут представлять собой  $-\text{CH}(R^{10})(R^{11})$ , где  $R^{10}$  в каждом случае независимо представляет собой  $C_{1-21}$ алкил,  $-X^1-C_{2-20}$ алкил или  $-\text{CH}_2-X^1-C_{1-19}$ алкил;  $R^{11}$  в каждом случае независимо представляет собой  $C_{3-17}$ алкил,  $-X^2-C_{2-16}$ алкил,  $-\text{CH}_2-X^2-C_{1-15}$ алкил,  $-X^1-C(=Y^4)C_{1-15}$ алкил,  $-\text{CH}_2-C(=Y^4)C_{1-15}$ алкил,  $-X^2-C(=Y^4)C_{1-15}$ алкилен- $Z^1-C_{1-15}$ алкил,  $-\text{CH}_2-C(=Y^4)C_{1-15}$ алкилен- $Z^1-C_{1-15}$ алкил,  $-\text{C}_{3-17}$ алкилен- $Z^1-C_{1-15}$ алкил,  $-X^2-C_{2-16}$ алкилен- $Z^1-C_{1-15}$ алкил,  $-\text{CH}_2-X^2-C_{1-15}$ алкилен- $Z^1-C_{1-15}$ алкил,  $-X^2-C(=Y^4)C_{1-15}$ алкилен- $Z^2$  или  $-X^2-C_{2-16}$ алкилен- $Z^2$ ; а  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $Y^4$ ,  $Z^1$  и  $Z^2$  являются такими, как определено в данном изобретении.  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$  и  $R^{2c}$  могут представлять собой  $-\text{CH}(R^{10})(R^{11})$ , где  $R^{10}$  в каждом случае независимо представляет собой  $C_{1-21}$ алкил,  $-X^1-C_{2-20}$ алкил или  $-\text{CH}_2-X^1-C_{1-19}$ алкил;  $R^{11}$  в каждом случае независимо представляет собой  $C_{3-17}$ алкил,  $-X^2-C_{2-16}$ алкил,  $-\text{CH}_2-X^2-C_{1-15}$ алкил,  $-X^1-C(=Y^4)C_{1-15}$ алкил,  $-\text{CH}_2-C(=Y^4)C_{1-15}$ алкил,  $-X^2-C(=Y^4)C_{1-15}$ алкилен- $Z^1-C_{1-15}$ алкил,  $-\text{CH}_2-C(=Y^4)C_{1-15}$ алкилен- $Z^1-C_{1-15}$ алкил,  $-\text{C}_{3-17}$ алкилен- $Z^1-C_{1-15}$ алкил,  $-X^2-C_{2-16}$ алкилен- $Z^1-C_{1-15}$ алкил,  $-\text{CH}_2-X^2-C_{1-15}$ алкилен- $Z^1-C_{1-15}$ алкил или  $-X^2-C(=Y^4)C_{1-15}$ алкилен- $Z^2$ ; а  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $Y^4$ ,  $Z^1$  и  $Z^2$  являются такими, как определено в данном изобретении.

Сложные эфиры в  $R^{3b}$  включают сложные алкиловые эфиры (например, сложные  $C_{1-6}$ алкиловые эфиры), сложные галогеналкиловые эфиры (например, сложные  $C_{1-6}$ галогеналкиловые эфиры) и сложные ариловые эфиры (например, необязательно замещенные сложные феноловые или нафтиловые эфиры).

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) представляет собой





фармацевтически приемлемую соль.

В другом варианте осуществления соединения включают меченные изотопом формы. Меченная изотопом форма соединения идентична соединению, за исключением того, что один или несколько атомов соединения были замещены атомом или атомами, характеризующимися атомной массой или массовым числом, которые отличаются от атомной массы или массового числа атома, который обычно характеризуется большей распространенностью в природе. Примеры изотопов, которые являются широкодоступными на рынке и которые можно вводить в соединение посредством хорошо известных способов, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фтора и хлора, например  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{18}\text{F}$  и  $^{36}\text{Cl}$ .

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) представляет собой агонист TLR (например, TLR4).

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) представляет собой антагонист TLR (например, TLR4).

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) представляет собой модулятор TLR.

### 3. Пути применения и способы.

Когда чужеродный антиген стимулирует иммунную систему, она отвечает путем запуска защитного ответа, который характеризуется скоординированным взаимодействием между системами врожденного и приобретенного иммунитета. Эти две взаимозависимые системы удовлетворяют два взаимоисключающие требования: скорость (за счет врожденной системы) и специфичность (за счет адаптивной системы).

Система врожденного иммунитета служит в качестве первой линии защиты от вторжения патогенных микроорганизмов, удерживающей патоген под контролем, пока адаптивные ответы созревают. Она запускается в пределах нескольких минут после заражения независимым от антигена образом, при этом реагирует на широко консервативные паттерны в патогенах (тем не менее она не является неспецифической и может отличать свое от патогенов). Что особенно важно, она также образует воспалительное и костимулирующее окружение (иногда называемое сигналом опасности), которое усиливает систему адаптивного иммунитета и управляет ею (или поляризует ее) в направлении клеточных или гуморальных ответов, которые наиболее подходят для борьбы с инфекционным агентом. Был сделан обзор разработки модуляторов TLR для терапевтического нацеливания на врожденный иммунитет (см. *Nature Medicine*, 2007, 13, 552-559; *Drug Discovery Today: Therapeutic Strategies*, 2006, 3, 343-352 и *Journal of Immunology*, 2005, 174, 1259-1268).

Адаптивный ответ становится эффективным в течение нескольких дней или недель, но в конечном итоге обеспечивает точную антигенную специфичность, необходимую для полной элиминации патогена и формирования иммунологической памяти. Он опосредуется в первую очередь Т- и В-клетками, которые подверглись перестройке генов зародышевой линии и характеризуются специфичностью и длительно действующей памятью. Однако он также включает рекрутинг элементов системы врожденного иммунитета, включая профессиональные фагоциты (макрофаги, нейтрофилы и т.д.) и гранулоциты (базофилы, эозинофилы и т.д.), которые поглощают бактерий и даже относительно крупных паразитов-простейших. После созревания адаптивного иммунного ответа последующее воздействие патогена приводит к его быстрой элиминации вследствие образования высокоспецифических клеток памяти, которые быстро активируются при последующем воздействии когнатного для них антигена.

В определенных вариантах осуществления соединения и композиции, предусмотренные в данном изобретении, приводят к развитию клеточно-опосредованного иммунного ответа и/или гуморального иммунного ответа. В других вариантах осуществления иммунный ответ индуцирует длительно действующие (например, нейтрализующие) антитела и клеточно-опосредованный иммунитет, которые приводят к быстрому ответу при воздействии инфекционного агента.

Обычно считается, что два типа Т-клеток, CD4- и CD8-клетки, необходимы для инициации и/или усиления клеточно-опосредованного иммунитета и гуморального иммунитета. CD8 Т-клетки могут экспрессировать корецептор CD8 и обычно называются цитотоксическими Т-лимфоцитами (CTL). CD8 Т-клетки способны распознавать или взаимодействовать с антигенами, представленными на молекулах МНС класса I.

CD4 Т-клетки могут экспрессировать корцептор CD4 и обычно называются хелперными Т-клетками. CD4 Т-клетки способны распознавать антигенные пептиды, связанные с молекулами МНС класса II. После взаимодействия с молекулой МНС класса II CD4-клетки могут секретировать такие факторы, как цитокины. Эти секретируемые цитокины могут активировать В-клетки, цитотоксические Т-клетки, макрофаги и другие клетки, которые участвуют в иммунном ответе. Хелперные Т-клетки или CD4+ клетки можно дополнительно разделить на два функционально отличные подкласса: TH1-фенотип и TH2-фенотип, которые отличаются своими цитокинами и эффекторной функцией.

Активированные TH1-клетки усиливают клеточный иммунитет (включая увеличение выработки антигенспецифических CTL) и поэтому имеют особое значение при ответе на внутриклеточные инфекции. Активированные TH1-клетки могут секретировать один или несколько из IL-2, IFN- $\gamma$  и TNF- $\beta$ . Иммунный ответ TH1-типа может приводить к местным воспалительным реакциям за счет активации макрофагов, NK-клеток (естественных киллеров) и цитотоксических CD8 Т-клеток (CTL). Иммунный ответ TH1-типа может также расширять иммунный ответ за счет стимуляции роста В- и Т-клеток с помощью IL-12. TH1-стимулированные В-клетки могут секретировать IgG2a.

Активированные TH2-клетки усиливают выработку антител и поэтому имеют значение при ответе на внеклеточные инфекции. Активированные TH2-клетки могут секретировать один или несколько из IL-4, IL-5, IL-6 и IL-10. Иммунный ответ TH2-типа может приводить к выработке IgG1, IgE, IgA и В-клеток памяти для будущей защиты.

Усиленный иммунный ответ может включать одно или несколько из усиленного иммунного ответа TH1-типа, иммунного ответа TH2-типа и ответа TH17-типа.

Иммунный ответ TH1-типа может включать одно или несколько из повышения числа CTL, повышения уровня одного или нескольких цитокинов, ассоциированных с иммунным ответом TH1-типа (таких как IL-2, IFN- $\gamma$  и TNF- $\beta$ ), повышения числа активированных макрофагов, повышения активности NK или повышения выработки IgG2a. Предпочтительно усиленный иммунный ответ TH1-типа будет включать увеличение выработки IgG2a.

Иммунный ответ TH2-типа может включать одно или несколько из повышения уровня одного или нескольких цитокинов, ассоциированных с иммунным ответом TH2-типа (таких как IL-4, IL-5, IL-6 и IL-10), или повышения выработки IgG1, IgE, IgA и В-клеток памяти. Предпочтительно усиленный иммунный ответ TH2-типа будет включать увеличение выработки IgG1 и IgE.

Иммунный ответ Th17-типа может включать одно или несколько из повышения уровня одного или нескольких цитокинов, ассоциированных с иммунным ответом TH17-типа (таких как IL-17, IL-22, IL-23, TGF-бета и IL-6), или повышения гуморального иммунитета и числа В-клеток памяти.

В определенных вариантах осуществления иммунный ответ представляет собой одно или несколько из иммунного ответа TH1-типа, ответа TH2-типа и ответа TH17-типа. В других вариантах осуществления иммунный ответ предусматривает усиленный ответ TH1-типа, ответ TH2-типа и/или ответ TH17-типа.

В некоторых вариантах осуществления соединения или композиции, раскрытые в данном изобретении, могут функционировать в качестве адьюванта (например, в вакцине).

В определенных вариантах осуществления усиленный иммунный ответ представляет собой одно или оба из системного иммунного ответа и иммунного ответа в слизистой оболочке.

В других вариантах осуществления иммунный ответ предусматривает одно или оба из усиленного системного иммунного ответа и усиленного иммунного ответа в слизистой оболочке.

В определенных вариантах осуществления иммунный ответ в слизистой оболочке представляет собой иммунный ответ TH1-типа, TH2-типа или TH17-типа.

В определенных вариантах осуществления иммунный ответ в слизистой оболочке включает повышение выработки IgA.

В определенных вариантах осуществления иммуногенные композиции, предусмотренные в данном изобретении, применяются в качестве вакцин, при этом такие композиции включают иммунологически эффективное количество одного или нескольких антигенов.

Для аутоиммунных заболеваний характерен (i) гуморальный ответ или ответ с аутоантителами на собственный антиген (исключительно в качестве примера, первичный гипертиреоз Грейвса с антителами к рецептору TSH) или (ii) клеточный ответ, при котором иммунные клетки разрушают неиммунные клетки, из которых происходит собственный антиген (исключительно в качестве примера, тиреоцит (тиреоидит Хашимото) или  $\beta$ -островковая клетка поджелудочной железы (диабет 1 типа)). При многих аутоиммунных заболеваниях наблюдают комбинацию обоих явлений, например, при тиреоидите Хашимото и диабете 1 типа также имеются аутоантитела, антитело к тиреоидной пероксидазе (ТРО) или антитело к декарбоксилазе глутаминовой кислоты (GAD)/островковым клеткам. Аутоиммунные заболевания часто имеют воспалительный компонент, включающий без ограничения повышение числа молекул адгезии (исключительно в качестве примера, молекулы адгезии сосудистого эндотелия 1 типа (VCAM-1)) и измененную адгезию лейкоцитов к сосудистой сети, такой как, исключительно в качестве примера, колит, системная красная волчанка, системный склероз и сосудистые осложнения диабета.

Toll-подобные рецепторы (TLR) представляют собой трансмембранные белки I типа, характери-

зующиеся внеклеточным N-концевым доменом с богатым лейцином повтором (LRR), за которым следуют богатый цистеином участок, трансмембранный (TM) домен и внутриклеточный (цитоплазматический) хвост, который содержит консервативный участок, называемый доменом рецептора Toll/IL-1 (TIR). TLR представляют собой паттерн-распознающие рецепторы (PRR), которые экспрессируются преимущественно на иммунных клетках, включая без ограничения дендритные клетки, Т-лимфоциты, макрофаги, моноциты и клетки естественные киллеры. LRR-домен важен для связывания лиганда и ассоциированной передачи сигнала и является общим признаком для PRR. TIR-домен важен для межбелковых взаимодействий и ассоциирован с врожденным иммунитетом. TIR-домен также объединяет более крупное суперсемейство IL-1 R/TLR, состоящее из трех подгрупп. Члены первой группы содержат домены иммуноглобулина в своих внеклеточных участках и включают рецепторы IL-1 и IL-18 и вспомогательные белки, а также ST2. Вторая группа включает TLR. Третья группа включает внутриклеточные адаптерные белки, важные для передачи сигнала.

TLR представляют собой группу паттерн-распознающих рецепторов, которые связываются с патоген-ассоциированными молекулярными паттернами (PAMPS) бактерий, грибов, простейших и вирусов и действуют в качестве первой линии защиты от вторжения патогенов. TLR необходимы для индукции экспрессии генов, вовлеченных в воспалительные реакции, а TLR и система врожденного иммунитета являются важнейшей стадией в развитии антигенспецифического приобретенного иммунитета.

Адаптивный (гуморальный или клеточно-опосредованный) иммунитет ассоциирован с механизмом передачи сигнала от TLR врожденного иммунитета. Врожденный иммунитет представляет собой защитный ответ на основе иммунных клеток, который быстро срабатывает для борьбы с вредными воздействиями окружающей среды, включая без ограничения бактериальные или вирусные агенты. Адаптивный иммунитет представляет собой более медленный ответ, который охватывает дифференцировку и активацию наивных Т-лимфоцитов в Т-хелперы 1 (Th1), Т-хелперы 2 (Th2), Т-хелперы 17 (Th17) или другие типы Т-клеток. Th1-клетки в основном стимулируют клеточный иммунитет, тогда как Th2-клетки в основном стимулируют гуморальный иммунитет. Хотя это в первую очередь защитная система хозяина, патологическая экспрессия сигналов врожденного иммунитета, исходящих из пути TLR, участвует в инициации аутоиммунных воспалительных заболеваний.

Все TLR, по-видимому, функционируют либо как гомодимер, либо как гетеродимер при распознавании специфической молекулярной детерминанты или наборов специфических молекулярных детерминант, присутствующих на патогенных организмах, включая липополисахариды клеточной поверхности бактерий, липопротеины, бактериальный флагеллин, ДНК как бактерий, так и вирусов, а также вирусную РНК. Клеточный ответ при активации TLR включает активацию одного или нескольких транскрипционных факторов, что приводит к выработке и секреции цитокинов и костимулирующих молекул, таких как интерфероны, TNF- $\alpha$ , интерлейкины, MIP-1 и MCP-1, которые способствуют уничтожению и выведению из организма патогенной инвазии. Пространственная экспрессия TLR совпадает с системой взаимодействия хозяина с окружающей средой. Хотя у *Drosophila* было клонировано лишь несколько других Toll-подобных белков, семейство TLR человека состоит по меньшей мере из 11 членов, TLR1-TLR11, которые вызывают перекрывающиеся, но отличающиеся биологические ответы вследствие отличий в клеточной экспрессии и сигнальных путях, которые они иницируют. Каждый из TLR экспрессируется на собственной подгруппе лейкоцитов, и каждый из TLR является специфическим в отношении своих паттернов экспрессии и чувствительности к PAMP и обнаруживает различные подгруппы патогенов, что обеспечивает строгий надзор со стороны иммунной системы.

TLR распределены по всей клетке. TLR1, TLR2, TLR3 и TLR4 экспрессируются на поверхности клетки, тогда как TLR3, TLR7, TLR8 и TLR9 экспрессируются во внутриклеточных компартментах, таких как эндосомы. Для TLR3-, TLR7- или TLR9-опосредованного распознавания их лигандов требуется созревание и процессинг в эндосомах. Когда макрофаги, моноциты, дендритные клетки или неиммунные клетки, которые становятся антигенпрезентирующими клетками, поглощают бактерий посредством фагоцитоза, бактерии разрушаются и CpG-ДНК высвобождается в фагосомах-лизосомах или в эндосомах-лизосомах, где она может взаимодействовать с TLR9, который был рекрутирован из эндоплазматического ретикулума при неспецифическом поглощении CpG-ДНК. Кроме того, когда вирусы проникают в клетки посредством рецептор-опосредованного эндоцитоза, содержимое вирусов контактирует с цитоплазмой за счет слияния вирусной мембраны с мембраной эндосомы. Это приводит к воздействию лигандов TLR, таких как dsRNA, ssRNA и CpG-ДНК, на TLR9 в фагосомальных/лизосомальных или эндосомальных/лизосомальных компартментах.

В сигнальных путях ниже TIR-домена адаптер, содержащий TIR-домен, MyD88 и/или TRIF, является необходимым для индукции цитокинов, таких как TNF- $\alpha$  и IL-12, при участии всех TLR. Хотя адаптерные молекулы, содержащие TIR-домен, являются общими для всех TLR, отдельные сигнальные пути TLR расходятся, и активация специфических TLR приводит к слегка отличающимся паттернам профилей генной экспрессии. Исключительно в качестве примера, активация сигнальных путей TLR3 и TLR4 приводит к индукции интерферонов I типа (IFN), тогда как активация TLR2- и TLR5-опосредованных путей не приводит к этому. Однако активация сигнальных путей TLR7, TLR8 и TLR9 также приводит к индук-

ции IFN I типа, хотя это происходит при участии механизмов, отличных от TLR3/4-опосредованной индукции.

После вовлечения TLR инициируют каскад сигнальной трансдукции, приводящий к активации NFκB или IRF посредством адаптерных белков, гена-88 первичного ответа миелоидной дифференцировки (MyD88) или TIR-домен содержащей адаптерной молекулы, индуцирующей интерферон-β (TRIF). MyD88-зависимый путь аналогичен передаче сигнала с помощью рецепторов IL-1, и считается, что MyD88, несущий C-концевой TIR-домен и N-концевой домен смерти, ассоциируется с TIR-доменом в TLR. После стимуляции MyD88 рекрутирует IRAK-4 к TLR при участии взаимодействия доменов смерти обеих молекул и способствует IRAK-4-опосредованному фосфорилированию IRAK-1. Затем фосфорилирование IRAK-1 приводит к рекрутированию фактора-6, ассоциированного с рецептором TNF (TRAF6), что приводит к активации двух различных сигнальных путей. Один путь ведет к активации факторов транскрипции AP-1 путем активации MAP-киназ. Другой путь активирует комплекс TAK1/TAB, который усиливает активность комплекса IκB-киназы (IKK). После активации комплекс IKK индуцирует фосфорилирование и последующую деградацию IκB, ингибитора NFκB, что приводит к ядерной транслокации фактора транскрипции NFκB и инициации транскрипции генов, промоторы которых содержат сайты связывания NFκB, таких как гены цитокинов. MyD88-зависимый путь играет важнейшую роль и необходим для выработки воспалительных цитокинов при участии всех TLR.

TRIF-зависимая передача сигнала через TLR требует последовательного или одновременного связывания адаптерных белков, содержащих TIR-домен, TRAM/TICAM-2 и TRIF/TICAM-1, с TLR4-TIR-доменом. Передача сигналов при участии TRIF-зависимого пути индуцирует более слабую и более позднюю, но более устойчивую активацию NF-κB при участии альтернативного пути, включающего взаимодействующий с рецептором белок 1 (RIP1). TRIF-зависимая передача сигнала также вызывает активацию и ядерную транслокацию регуляторных факторов интерферона (IRF)-3 и IRF-7, которые запускают транскрипцию IFNβ и его последующее высвобождение из клетки. Аутокринное или паракринное связывание IFNβ с рецептором IFN-α/β, в свою очередь, активирует путь JAK/STAT, что приводит к повышенной экспрессии IFNα и IFNβ, а также индуцируемых IFN хемокинов, таких как интерферон-индуцируемый белок-10 (IP-10), экспрессируемый нормальными Т-клетками и регулируемый при активации белок (RANTES) и хемотаксический белок-1 макрофагов (MCP-1). Монофосфорилилипид А (MPLA) и CRX-547 (оба являются лигандами TLR4) характеризуются сниженной активностью передачи сигнала с участием MyD88, но активностью передачи сигнала с участием TRIF, аналогичной таковой у LPS. Этот TRIF-смещенный ответ может объяснять повышенный терапевтический индекс, сниженную токсичность и устойчивую адьювантную активность.

Соединения и композиции, предусмотренные в данном изобретении, могут быть применимы для обеспечения развития, или усиления, или модификации, или подавления у хозяина по меньшей мере одного иммунного ответа (например, ответа с Т-лимфоцитами TH1-типа, ответа с Т-лимфоцитами TH2-типа, ответа с Т-лимфоцитами TH17-типа, ответа с цитотоксическими Т-лимфоцитами (CTL), ответа с антителами, ответа с цитокинами, ответа с лимфокинами, ответа с хемокинами и воспалительного ответа). В определенных вариантах осуществления иммунный ответ может включать по меньшей мере выработку одного или нескольких цитокинов, где цитокин выбран из интерферона-гамма (IFN-γ), фактора некроза опухоли-альфа (TNF-α), выработку одного или нескольких интерлейкинов, где интерлейкин выбран из IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL-13, IL-16, IL-18 и IL-23, выработку одного или нескольких хемокинов, где хемокин выбран из MIP-1α, MIP-1β, RANTES, IP-10, CCL4 и CCL5, и ответ с лимфоцитами, который выбран из ответа с Т-клетками памяти, ответа с В-клетками памяти, ответа с эффекторными Т-клетками, ответа с цитотоксическими Т-клетками и ответа с эффекторными В-клетками.

Соединения и композиции по настоящему изобретению также могут быть полезны при лечении, предупреждении пищевой аллергии, аллергического ринита, аллергической астмы, аллергического кожного заболевания, сезонной аллергии и ассоциированных аллергических состояний или снижении предрасположенности к ним. Другие виды аллергии включают аллергический конъюнктивит, atopический дерматит и псориаз.

Соединения и композиции по настоящему изобретению также могут быть применимы при лечении, предупреждении бактериальных, грибковых и протозойных инфекций, включая без ограничения туберкулез и инфекцию, вызванную *Mycobacterium avium*, проказу; инфекцию, вызванную *Pneumocystis carinii*, криптоспоридиоз, гистоплазмоз, токсоплазмоз, трипаносомную инфекцию, лейшманиоз, инфекции, вызванные бактериями рода *Escherichia*, *Enterobacter*, *Salmonella*, *Staphylococcus*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Pseudomonas*, *Streptococcus* и *Chlamydia*, и грибковую инфекцию, такую как кандидоз, аспергиллез, гистоплазмоз, криптококковый менингит, или снижении предрасположенности к ним.

Соединения и композиции по настоящему изобретению можно применять при лечении, предупреждении вирусных заболеваний, таких как генитальные бородавки, обыкновенные бородавки, подошвенные бородавки, респираторно-синцитиальный вирус (RSV), гепатит В, гепатит С, вирус Денге, вирус простого герпеса (исключительно в качестве примера, HSV-I, HSV-II, CMV или VZV), контагиозный моллюск, вакцинная болезнь, натуральная оспа, лентивирус, вирус иммунодефицита человека (HIV), ви-

рус папилломы человека (HPV), цитомегаловирус (CMV), вирус ветряной оспы (VZV), риновирус, энтеровирус, аденовирус, коронавирус (например, SARS), грипп, парагрипп, вирус эпидемического паротита, вирус кори, паповавирус, гепаднавирус, флавивирус, ретровирус, аренавирус (исключительно в качестве примера, LCM, вирус Хунин, вирус Мачупо, вирус Гуанарито и лихорадка Ласса) и филовирус (исключительно в качестве примера, вирус лихорадки Эбола или вирус Марбург), или снижении предрасположенности к ним.

Соединения и композиции по настоящему изобретению можно применять при лечении, предупреждении сепсиса в результате бактериальных, вирусных или грибковых инфекций, включая раневые инфекции, пневмонию, абдоминальную инфекцию, почечную инфекцию или инфекцию кровотока (бактериемию), или снижении предрасположенности к нему, а также снижения тяжести сепсиса за счет противодействия активации с помощью LPS (эндотоксина) рецепторной системы TLR4.

Соединения и композиции по настоящему изобретению можно применять при лечении, предупреждении аутоиммунных заболеваний, которые включают заболевания, состояния или нарушения, при которых иммунная система хозяина или субъекта губительным образом опосредует иммунный ответ, который направлен против собственных тканей, клеток, биомолекул (например, пептидов, полипептидов, белков, гликопротеинов, липопротеинов, протеолипидов, липидов, гликолипидов, нуклеиновых кислот, таких как РНК и ДНК, олигосахаридов, полисахаридов, протеогликанов, гликозаминогликанов и т.п., и других молекулярных компонентов клеток и тканей субъекта) или эпитопов (например, специфических иммунологически определенных структур распознавания, таких как структуры, распознаваемые определяющим комплементарным участком варибельной области антитела (CDR), или рецептором Т-клеток), или снижения предрасположенности к ним.

Таким образом, аутоиммунные заболевания характеризуются аномальным иммунным ответом с участием либо клеток, либо антител, которые в любом случае направлены против нормальных аутологических тканей. В целом, аутоиммунные заболевания у млекопитающих можно классифицировать как относящиеся к одной из двух разных категорий: клеточно-опосредованное заболевание (т.е. за счет Т-клетки) или нарушения, опосредованные антителами. Неограничивающие примеры клеточно-опосредованных аутоиммунных заболеваний включают рассеянный склероз, ревматоидный артрит, тиреоидит Хашимото, сахарный диабет I типа (ювенильный диабет) и аутоиммунный увеоретинит. Аутоиммунные нарушения, опосредованные антителами, включают без ограничения миастению гравис, системную красную волчанку (или SLE), болезнь Грейвса, аутоиммунную гемолитическую анемию, аутоиммунную тромбоцитопению, аутоиммунную астму, криоглобулинемию, тромботическую тромбоцитопеническую пурпуру, первичный билиарный склероз и пернициозную анемию.

#### 4. Фармацевтические композиции и введение.

В другом аспекте настоящего изобретения предусмотрены фармацевтически приемлемые композиции, при этом эти композиции содержат любое из соединений, описанных в данном изобретении, и необязательно содержат фармацевтически приемлемый носитель, адъювант или среду-носитель.

В определенных вариантах осуществления эти композиции необязательно дополнительно содержат одно или несколько дополнительных терапевтических средств.

В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция содержит терапевтически эффективное количество соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли и один или несколько фармацевтически приемлемых носителей или сред-носителей.

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут быть изготовлены с помощью способов, хорошо известных в данной области техники, например, посредством традиционных способов смешивания, растворения, гранулирования, изготовления драже, отмучивания, эмульгирования, инкапсулирования, захватывания или лиофилизации.

Используемый в данном изобретении термин "фармацевтически приемлемая соль" относится к тем солям, которые по результатам тщательного медицинского исследования являются подходящими для применения в контакте с тканями человека и низших животных, не вызывая излишней токсичности, раздражения, аллергической реакции и т.п., и соответствуют приемлемому соотношению польза/риск. Фармацевтически приемлемые соли являются широко известными из уровня техники. Например, S. M. Berge et al. подробно описывают фармацевтически приемлемые соли в *J Pharmaceutical Sciences*, 1977, 66, 1-19, включенном в данное изобретение посредством ссылки. Фармацевтически приемлемые соли соединений по настоящему изобретению включают соли, полученные из подходящих неорганических и органических кислот и оснований. Примерами фармацевтически приемлемых нетоксичных солей присоединения кислоты являются соли аминокислот, образованные с неорганическими кислотами, такими как хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, фосфорная кислота, серная кислота и перхлорная кислота, или с органическими кислотами, такими как уксусная кислота, щавелевая кислота, малеиновая кислота, винная кислота, лимонная кислота, янтарная кислота или малоновая кислота, или с помощью других способов, используемых в данной области техники, таких как ионный обмен. Другие фармацевтически приемлемые соли включают адипатные, альгинатные, аскорбатные, аспартатные, бензолсульфонатные, бензоатные, бисульфатные, боратные, бутиратные, камфоратные, камфорсульфонатные, цитратные, циклопентанекарбонатные, диглюконатные, додецилсульфатные, этансульфонатные, формиатные,

фумаратные, глюкогоптонатные, глицерофосфатные, глюконатные, гемисульфатные, гептаноатные, гексаноатные, гидройодидные, 2-гидроксиэтансульфонатные, лактобионатные, лактатные, лауратные, лаурилсульфатные, малатные, малеатные, малонатные, метансульфонатные, 2-нафталинсульфонатные, никотинатные, нитратные, олеатные, оксалатные, пальмитатные, памоатные, пектинатные, персульфатные, 3-фенилпропионатные, фосфатные, пикратные, пивалатные, пропионатные, стеаратные, сукцинатные, сульфатные, тартратные, тиоцианатные, п-толуолсульфонатные, ундеканоатные, валератные соли и т.п. Соли, полученные из соответствующих оснований, включают соли щелочных металлов, щелочноземельных металлов, аммония и  $N(C_{1-4}\text{алкила})_4$ . В настоящем изобретении также предусмотрена кватернизация любых основных азотсодержащих групп соединений, раскрытых в данном изобретении. С помощью такой кватернизации можно получать растворимые или диспергируемые в воде или масле продукты. Репрезентативные соли щелочных или щелочноземельных металлов включают соли натрия, лития, калия, кальция, магния и т.п. Дополнительные фармацевтически приемлемые соли включают, когда это необходимо, нетоксичные катионы аммония, четвертичного аммония и амина, образованные с применением противоионов, таких как галогенид, гидроксид, карбоксилат, сульфат, фосфат, нитрат, низший алкилсульфонат и арилсульфонат (например, содержащий фенил/замещенный фенил).

Как описано в данном изобретении, фармацевтически приемлемые композиции по настоящему изобретению содержат фармацевтически приемлемый носитель, адъювант или среду-носитель, которые, как используется в данном изобретении, включают все возможные растворители, разбавители или другие жидкие среды-носители, дисперсионные или суспензионные добавки, поверхностно-активные средства, изотонические средства, загущающие или эмульгирующие средства, консерванты, твердые связующие, смазывающие вещества и т.п., подходящие для конкретной требуемой лекарственной формы. В Remington's Pharmaceutical Sciences, Sixteenth Edition, E.W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1980) раскрыты различные носители, используемые при составлении фармацевтически приемлемых композиций, и известные методики их получения. За исключением тех случаев, когда любая традиционная среданоситель несовместима с соединениями по настоящему изобретению, например, из-за создания какого-либо нежелательного биологического эффекта или же вредоносного взаимодействия с любым другим компонентом(компонентами) фармацевтически приемлемой композиции, предполагается, что ее применение находится в рамках данного изобретения. Некоторые примеры материалов, которые могут служить в качестве фармацевтически приемлемых носителей, включают без ограничения ионообменники, оксид алюминия, стеарат алюминия, лецитин, белки сыворотки крови, такие как человеческий сывороточный альбумин, буферные вещества, такие как фосфаты, глицин, сорбиновая кислота или сорбат калия, смеси частичных глицеридов насыщенных растительных жирных кислот, воду, соли или электролиты, такие как протаминсульфат, гидрофосфат динатрия, гидрофосфат калия, хлорид натрия, соли цинка, коллоидный диоксид кремния, трисиликат магния, поливинилпирролидон, полиакрилаты, воски, блок-полимеры полиэтиленполиоксипропилена, ланолин, сахара, такие как лактоза, глюкоза и сахароза; разновидности крахмала, такие как кукурузный крахмал и картофельный крахмал; целлюлозу и ее производные, такие как натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы, этилцеллюлоза и ацетат целлюлозы; порошкообразный трагакант; солод; желатин; тальк; вспомогательные вещества, такие как масло какао и воски для суппозитория; масла, такие как арахисовое масло, хлопковое масло; сафлоровое масло; кунжутное масло; оливковое масло; кукурузное масло и соевое масло; гликоли, такие как пропиленгликоль или полиэтиленгликоль; сложные эфиры, такие как этилолеат и этиллаурат; агар; буферные средства, такие как гидроксид магния и гидроксид алюминия; альгиновую кислоту; апирогенную воду; изотонический солевой раствор; раствор Рингера; этиловый спирт и фосфатные буферные растворы, а также другие нетоксичные совместимые смазывающие вещества, такие как лаурилсульфат натрия и стеарат магния, а также по решению составителя в композиции также могут присутствовать красящие средства, средства, способствующие высвобождению, средства, создающие покрытие, подсластители, вкусовые добавки и ароматизирующие средства, консерванты и антиоксиданты.

Фармацевтически приемлемые композиции по настоящему изобретению можно вводить человеку и другим животным перорально, ректально, парентерально, интрацистернально, внутрикочно, интраназально, интравагинально, внутривентриально, внутримышечно, внутривенно, внутривенно, внутривенно, местно (например, с помощью порошков, мазей или капель), буккально, сублингвально, в виде оральное или назального спрея и т.п. в зависимости от тяжести заболевания, подлежащего лечению.

Фармацевтические композиции для парентеральной инъекции включают фармацевтически приемлемые стерильные водные или неводные растворы, дисперсии, суспензии или эмульсии, а также стерильные порошки для восстановления в стерильные инъекционные растворы или дисперсии непосредственно перед применением. Примеры подходящих водных и неводных носителей, разбавителей, растворителей или сред-носителей включают воду, этанол, полиолы (такие как глицерин, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль и т.п.), растительные масла (такие как оливковое масло), инъекционные органические сложные эфиры (такие как этилолеат) и их подходящие смеси. Надлежащую текучесть можно поддерживать, например, путем применения материалов для покрытия, таких как лецитин, путем поддержания необходимого размера частиц в случае дисперсий и путем применения поверхностно-активных веществ.

Данные композиции также могут содержать вспомогательные вещества, такие как консерванты, смачивающие средства, эмульгирующие средства и диспергирующие средства. Предотвращение действия микроорганизмов можно обеспечивать путем включения различных антибактериальных и противогрибковых средств, например, парабена, хлорбутанола, фенолсорбиновой кислоты и т.п. Также может потребоваться включение изотонических средств, таких как сахара, хлорид натрия и т.п. Пролонгированной абсорбции инъекционной лекарственной формы можно достигнуть путем включения средств, которые задерживают абсорбцию, таких как моностеарат алюминия и желатин.

В некоторых случаях, чтобы пролонгировать действие лекарственного средства, требуется замедлить абсорбцию лекарственного средства из подкожной или внутримышечной инъекции. Этого можно достичь за счет применения жидкой суспензии кристаллического или аморфного материала со слабой растворимостью в воде. В таком случае скорость абсорбции лекарственного средства зависит от скорости его растворения, которая, в свою очередь, может зависеть от размера кристалла и кристаллической формы. В качестве альтернативы, отсроченной абсорбции вводимой парентерально лекарственной формы достигают путем растворения или суспендирования лекарственного средства в масляной среде-носителе.

Жидкие лекарственные формы для перорального или назального введения включают без ограничения фармацевтически приемлемые эмульсии, микроэмульсии, растворы, суспензии, сиропы и настойки. В дополнение к активным соединениям жидкие лекарственные формы могут содержать инертные разбавители, традиционно применяемые в данной области техники, такие как, например, вода или другие растворители, солюбилизующие средства и эмульгаторы, такие как этиловый спирт, изопропиловый спирт, этилкарбонат, этилацетат, бензиловый спирт, бензилбензоат, пропиленгликоль, 1,3-бутиленгликоль, диметилформамид, масла (в частности, хлопковое, арахисовое, кукурузное масла, масло из зародышей пшеницы, оливковое, касторовое и кунжутное масла), глицерин, тетрагидрофуруриловый спирт, полиэтиленгликоли и сложные эфиры жирных кислот и сорбитана и их смеси. Помимо инертных разбавителей, композиции для перорального введения также могут включать вспомогательные вещества, такие как смачивающие средства, эмульгирующие и суспендирующие средства, подсластители, вкусовые добавки и ароматизирующие средства.

Твердые лекарственные формы для перорального введения включают капсулы, таблетки, пилюли, порошки, цемент, замазку, тонкую пленку и гранулы. В таких твердых лекарственных формах активное соединение может быть смешано с по меньшей мере одним инертным фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом или носителем, таким как цитрат натрия или фосфат дикальция, и/или а) наполнителями или сухими разбавителями, такими как разновидности крахмала, лактоза, сахароза, глюкоза, маннит и кремниевая кислота; б) связывающими веществами, такими как карбоксиметилцеллюлоза, альгинаты, желатин, поливинилпирролидон, сахароза и аравийская камедь; в) увлажнителями, такими как глицерин; г) разрыхляющими средствами, такими как агар-агар, карбонат кальция, картофельный или тапиоковый крахмал, альгиновая кислота, определенные разновидности силикатов и карбонат натрия; е) средствами замедления растворения, такими как парафин; ф) ускорителями абсорбции, такими как четвертичные аммониевые соединения; г) увлажняющими средствами, такими как цетиловый спирт и моностеарат глицерина; з) адсорбентами, такими как каолин и бентонитовая глина, и и) смазывающими веществами, такими как тальк, стеарат кальция, стеарат магния, твердые полиэтиленгликоли, лаурилсульфат натрия и их смеси. В случае капсул, таблеток и пилюль лекарственная форма также может содержать буферные средства.

Твердые композиции подобного типа также можно использовать в качестве наполнителей для мягких и твердых желатиновых капсул с применением таких вспомогательных веществ, как лактоза или молочный сахар, а также высокомолекулярных полиэтиленгликолей и т.п. Твердые лекарственные формы в виде таблеток, драже, капсул, пилюль и гранул можно получать с покрытиями и оболочками, такими как энтеросолюбильные покрытия и другие покрытия, хорошо известные в области получения фармацевтических составов. Они могут необязательно содержать замутняющие средства и также могут представлять собой композицию, которая высвобождает исключительно или преимущественно активный(-ые) ингредиент(-ы) в определенной части кишечного тракта, необязательно отсроченным образом. Примеры заключающих композиций, которые можно применять, включают полимерные вещества и воски. Твердые композиции подобного типа также можно использовать в качестве наполнителей для мягких и твердых желатиновых капсул с применением таких вспомогательных веществ, как лактоза или молочный сахар, а также высокомолекулярных полиэтиленгликолей и т.п.

Активные соединения также могут находиться в микроинкапсулированной форме с одним или несколькими вспомогательными веществами, отмеченными выше. Твердые лекарственные формы в виде таблеток, драже, капсул, пилюль и гранул можно получать с покрытиями и оболочками, такими как энтеросолюбильные покрытия, покрытия, контролирующее высвобождение, и другие покрытия, хорошо известные в области получения фармацевтических составов. В таких твердых лекарственных формах активное соединение может быть смешано с по меньшей мере одним инертным разбавителем, таким как сахароза, лактоза или крахмал. Такие лекарственные формы также могут содержать, в качестве обычной практики, дополнительные вещества, отличные от инертных разбавителей, например, смазывающие

средства для таблетирования и другие вспомогательные средства для таблетирования, такие как стеарат магния и микрокристаллическая целлюлоза. В случае капсул, таблеток и пилюль лекарственные формы также могут содержать буферные средства. Они могут необязательно содержать замутняющие средства и также могут представлять собой композицию, которая высвобождает исключительно или преимущественно активный(-ые) ингредиент(-ы) в определенной части кишечного тракта, необязательно отсроченным образом. Примеры заключающих композиций, которые можно применять, включают полимерные вещества и воски.

Композиции для ректального или вагинального введения предпочтительно представляют собой суппозитории, которые можно получать путем смешивания соединений по настоящему изобретению с подходящими нераздражающими вспомогательными веществами или носителями, такими как масло какао, полиэтиленгликоль или суппозиторный воск, которые являются твердыми при температуре окружающей среды, но жидкими при температуре тела, и, следовательно, расплавляются в прямой кишке или полости влагалища и высвобождают активное соединение.

Лекарственные формы для местного или трансдермального введения соединения по настоящему изобретению включают мази, пасты, кремы, лосьоны, гели, порошки, растворы, спреи, средства для ингаляции или пластыри. Активный компонент смешивают в стерильных условиях с фармацевтически приемлемым носителем и любыми необходимыми консервантами или буферами, которые могут потребоваться. Офтальмологический состав, ушные капли и глазные капли также рассматриваются как находящиеся в пределах объема настоящего изобретения. Кроме того, в настоящем изобретении предусмотрено применение трансдермальных пластырей, дополнительное преимущество которых заключается в обеспечении контролируемой доставки соединения в организм. Такие лекарственные формы получают путем растворения или распределения соединения в подходящей среде. Усилители абсорбции также можно применять для увеличения потока соединения через кожу. Скорость можно регулировать либо путем обеспечения мембраны, регулирующей скорость, либо путем диспергирования соединения в полимерной матрице или геле.

В предпочтительных вариантах осуществления соединения по описанному изобретению можно составлять или в виде фармацевтически приемлемых солей, или в виде свободных кислот. Соединения могут быть составлены с фармацевтически приемлемой средой-носителем для инъекции, ингаляции, приема внутрь или другой подходящей формы введения. Фармацевтически приемлемый носитель представляет собой среду, раствор или матрицу, которая не препятствует иммуномодулирующей активности соединения и не является токсичной для пациента, а также предпочтительно обеспечивает значительную физическую и химическую стабильность API. Фармацевтически приемлемые носители включают водный раствор, липосомы, эмульсии типа масло-в-воде или вода-в-масле, полимерные частицы, блок-сополимеры, водные дисперсии, микрочастицы, растворы белков или биоразлагаемые частицы для замедленного высвобождения. Например, среда-носитель может представлять собой микросферу, наночастицу или микрочастицу и содержать соединение по настоящему изобретению в матрице частицы или адсорбированное на поверхности. Среда-носитель также может представлять собой водный раствор, забуференный раствор или мицеллярную дисперсию, содержащую моноэтаноламин, триэтиламин, триэтаноламин или другое химическое вещество, которое делает состав щелочным. Среда-носитель может представлять собой суспензию, содержащую гидроксид алюминия, фосфат алюминия, гидроксид кальция или фосфат кальция, где соединение может быть адсорбировано на поверхности металла. Среды-носители также могут включать все из растворителей, буферов, дисперсионных сред, носителей, покрытий, разбавителей, антибактериальных и противогрибковых средств, мукоадгезивов, мукопенетрантов, средств, замедляющих абсорбцию, упаковочных средств, суспензий, коллоидов и т.п. Применение таких носителей для API хорошо известно специалистам в данной области техники. За исключением носителей или средств, которые несовместимы с API, считается, что они применимы в профилактических или терапевтических композициях.

В одном варианте осуществления соединения по настоящему изобретению составлены в 2% глицерине или 2% глицине в виде изотонической нанодисперсии с pH в диапазоне от 5 до 7,4. В другом варианте осуществления соединения по настоящему изобретению заключены в липидный бислой липосомы. Эти липосомы также могут содержать другие соединения с иммуномодулирующей активностью для обеспечения совместного состава с соединениями по настоящему изобретению. В более широком смысле соединения по настоящему изобретению могут быть инкапсулированы в нано- или микрочастице, эмульсии или другом подходящем носителе, описанном выше, и они также могут содержать другие иммуномодулирующие соединения или вспомогательные вещества для усиления биологической активности, улучшения стабильности или изменения фармакокинетики состава благоприятным образом.

Описанные в данном изобретении соединения можно вводить в виде фармацевтической композиции, содержащей представляющие интерес соединения в комбинации с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми носителями. Фраза "терапевтически эффективное количество" соединений по настоящему изобретению подразумевает количество соединений, достаточное для лечения нарушений, при приемлемом соотношении польза/риск, применимом к любому медицинскому лечению. Понятно, однако, что общую суточную дозировку соединений и композиций может определить лечащий врач в

рамках обоснованного врачебного решения. Специфический терапевтически эффективный уровень дозы для любого конкретного пациента может зависеть от ряда факторов, включая нарушение, подвергаемое лечению, и тяжесть нарушения; активность специфического используемого соединения; специфическую используемую композицию, возраст, массу тела, общее состояние здоровья и предыдущий медицинский анамнез, пол и рацион пациента; время введения, путь введения и скорость экскреции специфического используемого соединения; продолжительность лечения; лекарственные средства, применяемые в комбинации или одновременно со специфическим используемым соединением; и подобные факторы, хорошо известные в области медицины. Например, вполне в рамках компетентности в данной области техники начинают с доз соединения на уровнях ниже, чем требуются для достижения необходимого терапевтического эффекта, и постепенно повышают дозировку до тех пор, пока не будет достигнут необходимый эффект. Фактические уровни дозировки активных ингредиентов в фармацевтических композициях можно изменять таким образом, чтобы получать такое количество активного соединения(-ий), которое является эффективным для достижения необходимого терапевтического ответа в случае конкретного пациента и конкретного способа введения. При лечении определенных медицинских состояний для достижения необходимого терапевтического ответа может потребоваться повторное или постоянное введение соединений. "Повторное или постоянное введение" относится к введению соединений ежедневно (т.е. каждый день) или периодически (т.е. не каждый день) в течение периода времени, составляющего дни, недели, месяцы или дольше.

В случае взрослых дозы обычно составляют от приблизительно 0,00001 до приблизительно 100 мг/кг, желательнее от приблизительно 0,0001 до приблизительно 100 мг/кг массы тела в сутки при ингаляционном, интраназальном, внутривенном, сублингвальном, внутрикожном или внутримышечном введении, от приблизительно 0,00001 до приблизительно 100 мг/кг, желательнее от 0,0001 до 70 мг/кг, более желательнее от 0,5 до 10 мг/кг массы тела в сутки при пероральном введении и от приблизительно 0,00001 до приблизительно 50 мг/кг, желательнее от 0,0001 до 1 мг/кг массы тела в сутки при внутривенном введении.

Раскрытые соединения можно включать в наборы, содержащие соединение или его фармацевтически приемлемую соль, фармацевтическую композицию или и то, и другое; а также информацию, инструкции или и то, и другое, о том, что применение набора будет обеспечивать лечение патологических состояний у млекопитающих (в частности, человека). Информация и инструкции могут быть в форме слов, картинок или и того, и другого, и т.п. В дополнение или в качестве альтернативы набор может включать лекарственный препарат, композицию или и то, и другое; а также информацию, инструкции или и то, и другое относительно способов применения лекарственного препарата или композиции, предпочтительно с целью лечения или предупреждения патологических состояний у млекопитающих (например, человека).

Наборы могут содержать один или несколько контейнеров, содержащих дополнительное терапевтическое средство, включая без ограничения перечисленные выше. В определенных вариантах осуществления наборы могут содержать один или несколько контейнеров, содержащих антиген(-ы), описанные(-ые) в данном изобретении. В некоторых вариантах осуществления наборы могут предусматриваться в форме вакцинной композиции, описанной в данном изобретении, и необязательно включают шприц для инъектирования вакцинной композиции субъекту.

#### 5. Химический синтез.

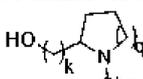
Соединения по настоящему изобретения могут быть получены таким образом, как это проиллюстрировано на следующих схемах и примерах.

#### Аббревиатуры.

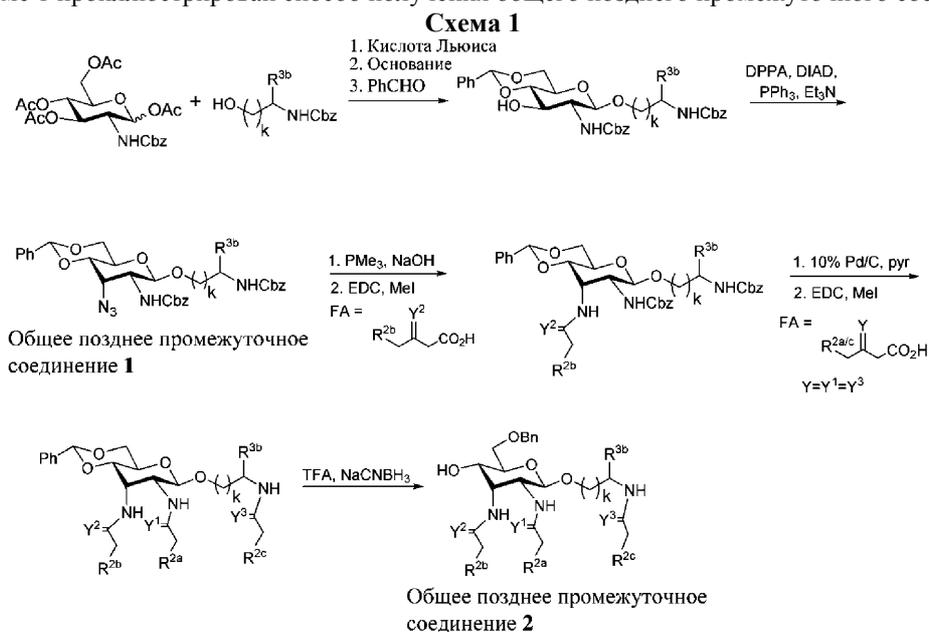
Bn бензил  
 Расч. расчетный  
 Cbz бензилоксикарбонил  
 DIAD диизопропилазодикарбоксилат  
 DPPA дифенилфосфорилазид  
 EDC 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодимида метйодид  
 Et этил  
 ESI-TOF времяпролетная с электрораспылительной ионизацией  
 FA жирная кислота  
 HRMS масс-спектрометрия высокого разрешения  
 Me метил  
 Ph фенил  
 ppm частей на миллион  
 psig фунтов на квадратный дюйм

руг пиридин  
Tf трифлат  
TFA трифторуксусная кислота

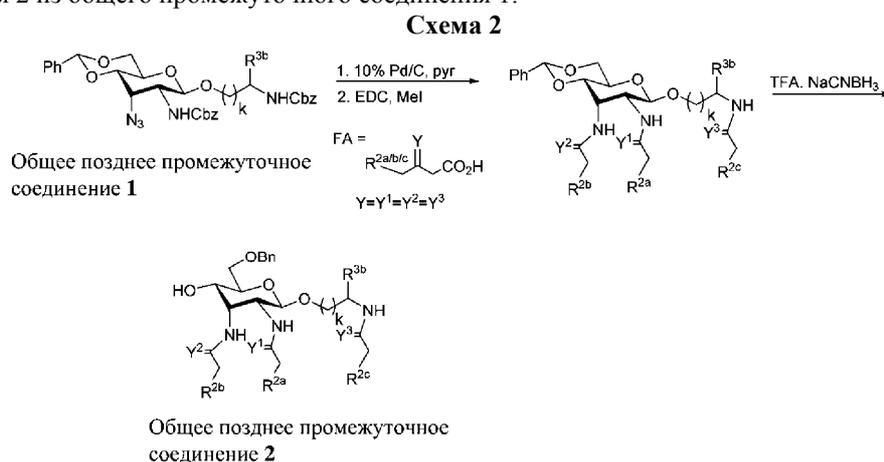
На схемах 1-5 проиллюстрированы способы получения общих промежуточных соединений и соединений формулы (I). Хотя на схемах проиллюстрированы некоторые определения переменных для промежуточных и конечных соединений (например,  $R^1$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ), специалисту в данной области техники будет понятно, что способы синтеза также могут быть применимы к соединениям с другими определениями переменных. Например, другие промежуточные соединения, которые обеспечивают фрагмент  $R^1$

(например, ) , также могут быть использованы в следующих схемах.

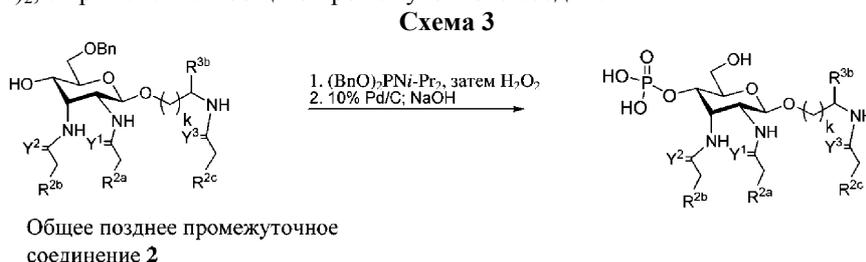
На схеме 1 проиллюстрирован способ получения общего позднего промежуточного соединения 2.



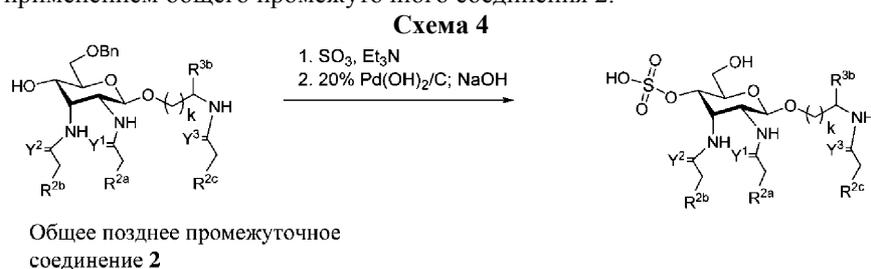
На схеме 2 проиллюстрирован альтернативный способ получения общего позднего промежуточного соединения 2 из общего промежуточного соединения 1.



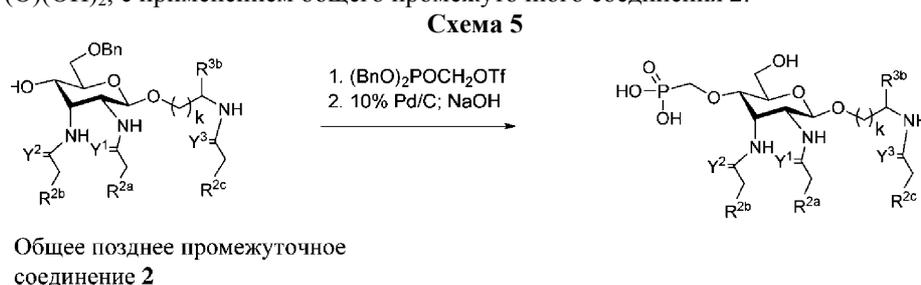
На схеме 3 проиллюстрирован способ получения соединений формулы (I), где  $R^3a$  представляет собой  $-OP(O)(OH)_2$ , с применением общего промежуточного соединения 2.



На схеме 4 проиллюстрирован способ получения соединений формулы (I), где  $R^{3a}$  представляет собой  $-OSO_3H$ , с применением общего промежуточного соединения 2.

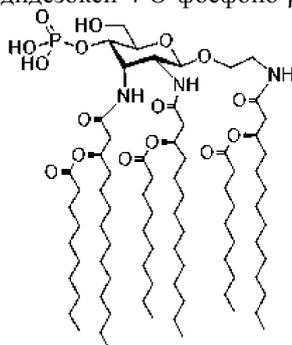


На схеме 5 проиллюстрирован способ получения соединений формулы (I), где  $R^{3a}$  представляет собой  $-OCH_2P(O)(OH)_2$ , с применением общего промежуточного соединения 2.



Пример 1.

Получение 2-[(R)-3-деcanoилокситетрадеcanoиламино]этил-2,3-ди-[(R)-3-деcanoилокситетрадеcanoиламино]-2,3-дидезокси-4-О-фосфоно-β-D-аллопиранозида (соединения 1).



В примере 1 используется способ, показанный на схеме А..

Пример 1А..

Раствор гидрохлорида 1,3,4,6-тетра-О-ацетил-2-амино-2-дезоксид-β-D-глюкопиранозы (76,47 г, 0,23 моль) в метилхлориде (350 мл) и  $H_2O$  (350 мл) обрабатывали бикарбонатом натрия (149,94 г, 1,79 моль), медленно добавляемого по частям. Бензилхлорформиат (79,17 г, 0,46 моль) добавляли по частям для контроля выделения газа, и реакционную смесь энергично перемешивали в течение 2,5 ч. Слои разделяли, и водный слой экстрагировали метилхлоридом (100 мл). Объединенные органические слои промывали с помощью насыщенного водного хлорида натрия, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали до примерно 100 мл. Добавляли простой метил-трет-бутиловый эфир (200 мл), и полученную смесь перемешивали и охлаждали до  $0^\circ C$ , а осадок собирали путем фильтрации, промывали холодным простым метил-трет-бутиловым эфиром и высушивали в вакуумной печи с получением 88,89 г (81%) 1,3,4,6-тетра-О-ацетил-2-(бензилоксикарбониламино)-2-дезоксид-β-D-глюкопиранозида.

Пример 1В.

Раствор соединения, полученного в примере 1А выше (10 г, 20,8 ммоль), и бензил-N-(2-гидроксиэтил)карбамата (4,48 г, 22,9 ммоль) в безводном метилхлориде (80 мл), охлажденный до  $-15^\circ C$ , по каплям обрабатывали триметилсилилтрифлатом (0,37 мл, 2,08 ммоль). Обеспечивали нагревание реакционной смеси до комнатной температуры на протяжении 5,5 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным водным бикарбонатом натрия (40 мл), и слои разделяли. Водный слой экстрагировали метилхлоридом (2×20 мл), и объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Полученный неочищенный продукт кристаллизировали из метилхлорида/гептана с получением 10,4 г (81%) 2-(бензилоксикарбониламино)этил-3,4,6-три-О-ацетил-2-бензилоксикарбониламино-2-дезоксид-β-D-глюкопиранозида в виде белого твердого вещества.

## Пример 1С.

Раствор соединения, полученного в примере 1В выше (10 г, 16,3 ммоль), в метаноле (160 мл) обрабатывали с помощью гидроксида аммония (20 эквивалентов) в течение 2 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали и высушивали под глубоким вакуумом в течение ночи с получением 8 г (100%) 2-(бензилоксикарбониламино)этил-2-бензилоксикарбониламино-2-дезоксид-β-D-глюкопиранозид в виде белого твердого вещества, который использовали без дополнительной очистки.

## Пример 1D.

Раствор соединения, полученного в примере 1С выше (8 г, 16,3 ммоль), в ацетонитриле (180 мл) обрабатывали с помощью диметилацетата бензальдегида (4,9 мл, 32,6 ммоль) и камфорсульфоновой кислоты (1,9 г, 8,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч, нейтрализовали насыщенным водным бикарбонатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт кристаллизовали из этилацетата/гептана с получением 7,1 г (75%) 2-(бензилоксикарбониламино)этил-4,6-О-бензилиден-2-дезоксид-2-бензилоксикарбониламино-2-дезоксид-β-D-глюкопиранозид в виде белого твердого вещества.

## Пример 1E.

Раствор соединения, полученного в примере 1D выше (1,5 г, 2,59 ммоль), в безводном тетрагидрофуране (40 мл) обрабатывали триэтиламино (0,54 мл, 3,89 ммоль) и трифенилфосфином (1,09 г, 4,14 ммоль). Реакционную смесь охлаждали до 0°C, и добавляли диизопропилазодикарбоксилат (0,82 мл, 4,14 ммоль). По прошествии 45 мин при 0°C добавляли дифенилфосфорилиазид (0,89 мл, 4,14 ммоль). Обеспечивали постепенное нагревание реакционной смеси до комнатной температуры, и перемешивание продолжали в течение 18 ч. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом, и остаток подвергали хроматографии на силикагеле (градиентное элюирование, 20→70% этилацетата/гептана) с получением 1,16 г (74%) 2-(бензилоксикарбониламино)этил-3-азидо-4,6-О-бензилиден-2-бензилоксикарбониламино-2,3-дидезокси-β-D-аллопиранозид в виде белого твердого вещества.

## Пример 1F.

Раствор соединения, полученного в примере 1E выше (2,95 г, 4,89 ммоль), в безводном тетрагидрофуране (100 мл) обрабатывали с помощью раствора 0,1 н. гидроксида натрия (9,8 мл, 0,98 ммоль) и раствора 1,0 М триметилфосфина в тетрагидрофуране (7,8 мл, 7,82 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток подвергали хроматографии на силикагеле (градиентное элюирование, 30→100% этилацетата/гептана, затем 0→10% метанола/хлороформа) с получением 2,37 г (84%) 2-(бензилоксикарбониламино)этил-3-амино-4,6-О-бензилиден-2-бензилоксикарбониламино-2,3-дидезокси-β-D-аллопиранозид в виде белого твердого вещества.

## Пример 1G.

Раствор соединения, полученного в примере 1F выше (0,5 г, 0,87 ммоль), в безводном метилхлориде (10 мл) подвергали ацилированию (R)-3-деcanoил окситетрадекановой кислотой (414 мг, 1,04 ммоль) и 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида метйодидом (310 мг, 1,04 ммоль) при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (5 мл) и слои разделяли. Водный слой экстрагировали хлороформом (2×5 мл), и объединенные органические слои промывали водой (5 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Хроматография на силикагеле (градиентное элюирование, 10→60% этилацетата/гептана) обеспечивала получение 748 мг (90%) 2-(бензилоксикарбониламино)этил-4,6-О-бензилиден-2-бензилоксикарбониламино-3-[(R)-3-деcanoил окситетрадеcanoиламино]-2,3-дидезокси-β-D-аллопиранозид в виде бесцветного масла.

## Пример 1H.

Раствор соединения, полученного в примере 1G выше (745 мг, 0,78 ммоль), в безводном тетрагидрофуране (20 мл) гидрировали с использованием 10% палладия на углеводе (220 мг) с применением реактора Рагг для гидрирования при комнатной температуре и 50 psig в течение 24 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит, и фильтрат концентрировали под вакуумом. Полученное в результате масло, растворенное в метилхлориде (10 мл), подвергали ацилированию с помощью (R)-3-деcanoил окситетрадекановой кислоты (680 мг, 1,71 ммоль) и 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида метйодидом (510 мг, 1,71 ммоль) при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (10 мл) и слои разделяли. Водный слой экстрагировали метилхлоридом (2×10 мл), и объединенные органические слои промывали водой (10 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Хроматография на силикагеле (градиентное элюирование, 20→80% этилацетата/гептана) обеспечивала получение 732 мг (65%) 2-[(R)-3-деcanoил окситетрадеcanoиламино]этил-4,6-О-бензилиден-2,3-ди-[(R)-3-деcanoил окситетрадеcanoиламино]-2,3-дидезокси-β-D-аллопиранозид в виде стекловидного твердого вещества.

## Пример 1I.

Раствор соединения, полученного в примере 1H выше (400 мг, 0,282 ммоль), в безводном метилхлориде

хлориде (20 мл), охлажденный до 0°C, обрабатывали цианоборгидридом натрия (42 мг, 0,655 ммоль) с последующим добавлением трифторуксусной кислоты (0,06 мл, 0,786 ммоль). Реакционную смесь постепенно нагревали до комнатной температуры, и перемешивание продолжали в течение 3 ч. Реакционную смесь гасили с помощью метанола (2 мл), концентрировали под вакуумом, затем растворяли в метиленхлориде и промывали с помощью насыщенного раствора бикарбоната натрия. Слои разделяли, и водный слой экстрагировали метиленхлоридом (2×10 мл), и объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Хроматография на силикагеле (градиентное элюирование, 10→95% этилацетата/гептана) обеспечивала получение 380 мг (93%) 2-[(R)-3-деcanoиллокситетрадеcanoиламино]этил-6-О-бензил-2,3-ди-[(R)-3-деcanoиллокситетрадеcanoиламино]-2,3-дидезокси-β-D-аллопиранозида в виде бесцветного масла.

Пример 1J.

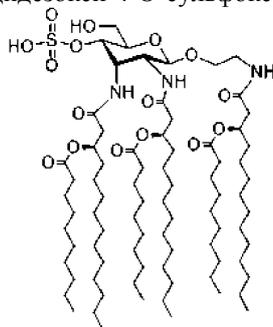
Раствор соединения, полученного в примере II выше (150 мг, 0,103 ммоль), в безводном метиленхлориде (10 мл) подвергали фосфорилированию с помощью дибензилдиизопропилфосфорамидита (0,049 мл, 0,144 ммоль) и 4,5-дицианоимидазола (17 мг, 0,144) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и обрабатывали пероксидом водорода (2 мл) в течение 30 мин. Реакционную смесь гасили путем добавления насыщенного водного бикарбоната натрия (5 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин. Водный слой экстрагировали метиленхлоридом (3×5 мл), и объединенные органические слои промывали водой (5 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Хроматография на силикагеле (градиентное элюирование, 10→70% этилацетата/гептана) обеспечивала получение 112 мг (64%) 2-[(R)-3-деcanoиллокситетрадеcanoиламино]этил-6-О-бензил-4-О-дибензилфосфино-2,3-ди-[(R)-3-деcanoиллокситетрадеcanoиламино]-2,3-дидезокси-β-D-аллопиранозида в виде пенообразного твердого вещества.

Пример 1K.

Раствор соединения, полученного в примере 1J выше (110 мг, 0,064 ммоль), в безводном тетрагидрофуране (3 мл) подвергали гидрированию в присутствии 10% палладия на углеводе (30 мг) с применением реактора Раг для гидрирования при комнатной температуре и 50 psig в течение 36 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит, и фильтрат концентрировали под вакуумом. Проводили хроматографию на силикагеле с помощью смеси хлороформа-метанола-воды-триэтиламина (градиентное элюирование; 90:10:0,5:0,5→70:30:2:0,5). Фракции, содержащие очищенный продукт, объединяли, концентрировали под вакуумом, затем повторно растворяли в холодной смеси 2:1 хлороформа-метанола (14 мл) и промывали холодным 0,1 н. водным гидрохлоридом (5,52 мл). Нижний органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом с получением 64 мг (70%) 2-[(R)-3-деcanoиллокситетрадеcanoиламино]этил-2,3-ди-[(R)-3-деcanoиллокситетрадеcanoиламино]-2,3-дидезокси-4-О-фосфоно-β-D-аллопиранозида в виде стекловидного твердого вещества: <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>/CD<sub>3</sub>OD): δ (ppm) 5,21 (br s, 3 H), 4,60-4,50 (m, 3H), 4,08-4,01 (m, 2H), 3,85-3,80 (m, 2H), 3,71-3,68 (m, 1H), 3,52-3,31 (m, 4H), 2,64-2,18 (m, 12H), 1,59 (br s, 12H), 1,40-1,15 (m, 90 H), 0,88 (t, J=6,4 Гц, 18 H); HRMS (ESI-TOF) масса/заряд: расч. для C<sub>80</sub>H<sub>152</sub>N<sub>3</sub>O<sub>16</sub>P [M-H]<sup>-</sup> 1441,0832, выявленное 1441,0755.

Пример 2.

Получение 2-[(R)-3-деcanoиллокситетрадеcanoиламино]этил-2,3-ди-[(R)-3-деcanoиллокситетрадеcanoиламино]-2,3-дидезокси-4-О-сульфокси-β-D-аллопиранозида (соединения 2).



Пример 2A.

Раствор соединения, полученного в примере II - (9) (105 мг, 0,072 ммоль), в безводном диметилформамиде (5 мл) обрабатывали комплексом триоксида серы и триэтиламина (78 мг, 0,43 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 50°C в течение 5 ч. Добавляли дополнительное количество комплекса триоксида серы и триэтиламина (100 мг, 0,55 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 18 ч. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Хроматография на колонке C<sub>18</sub> (градиентное элюирование, 5→20% метиленхлорида+1% триэтиламина/метанола) обеспечивала получение 90 мг (82%) триэтиламмониевой соли 2-[(R)-3-деcanoиллокситетрадеcanoиламино]этил-6-О-бензил-2,3-ди-[(R)-3-деcanoиллокситетрадеcanoиламино]-2,3-дидезокси-4-О-сульфокси-β-D-аллопиранозида в виде белой

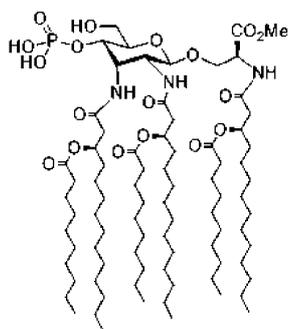
соли.

#### Пример 2В.

Раствор соединения, полученного в примере 2А выше (70 мг, 0,045 ммоль), в смеси 2:1 безводного тетрагидрофурана: метанола (5 мл) подвергали гидрированию в присутствии 20% гидроксида палладия на углеводе (30 мг) и триэтиламина (0,034 мл, 0,00024 ммоль) с применением реактора Рагг для гидрирования при комнатной температуре и давлении 50 psig в течение 18 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит, и фильтрат концентрировали под вакуумом. Проводили хроматографию на колонке C<sub>18</sub> с силикагелем (градиентное элюирование, 5→20% метилхлорида+1% триэтиламина/метанола), очищенный материал растворяли в холодной смеси 2:1 хлороформа-метанола (8 мл) и промывали холодным 0,1 н. водным гидрохлоридом (1,6 мл). Нижний органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Остаток подвергали солеобразованию с использованием (1-2 экв.) триэтиламина с получением 28 мг (43%) триэтиламониевой соли 2-[(R)-3-деcanoилокситетрадеcanoиламино]этил-2,3-ди-[(R)-3-деcanoилокситетрадеcanoиламино]-2,3-дидезокси-4-О-сульфокси-β-D-аллопиранозида в виде стекловидного твердого вещества: <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>/CD<sub>3</sub>OD): δ (ppm) 7,84 (t, J=5,5 Гц, 1H), 7,55 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,22 (d, J=9,0 Гц, 1H), 5,27-5,23 (m, 3 H), 4,65 (br s, 1H), 4,59-4,55 (m, 2H), 4,26-4,21 (m, 1H), 4,19-4,15 (m, 1H), 3,85-3,79 (m, 2 H), 3,73-3,70 (m, 1H), 3,51-3,43 (m, 2 H), 3,18 (q, J=7,5 Гц, 7 H, CH<sub>2</sub> триэтиламина (~1,2 экв.)), 2,62-2,19 (m, 12), 1,64-1,52 (m, 12 H), 1,37-1,26 (m, 100 H, в том числе 10, CH<sub>3</sub> триэтиламина), 0,88 (t, J=7,0 Гц, 18 H); HRMS (ESI-TOF) масса/заряд: расч. для C<sub>80</sub>H<sub>151</sub>N<sub>3</sub>O<sub>16</sub>S [M-H]<sup>-</sup> 1441,0737, выявленное 1441,0714.

#### Пример 3.

Получение сложного метилового эфира N-[(R)-3-деcanoилокситетрадеcanoил]-O-[2,3-ди-[(R)-3-деcanoилокситетрадеcanoиламино]-2,3-дидезокси-4-О-фосфоно-β-D-аллопиранозил]-L-серина (соединения 3).



#### Пример 3А.

Суспензионный раствор гидрохлорида сложного метилового эфира L-серина (11,4 г, 73,3 ммоль) в смеси 1:1 метилхлорида:воды (160 мл) обрабатывали бикарбонатом натрия (74 г, 879 ммоль) с последующим добавлением по каплям бензилхлорформиата (12,4 мл, 87,9 ммоль). Реакционную смесь энергично перемешивали в течение 18 ч. Слои разделяли, водный слой экстрагировали метилхлоридом (2×30 мл), и объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Хроматография на силикагеле (градиентное элюирование, 10→50% этилацетата/гептана) обеспечивала получение 16,8 г (91%) сложного метилового эфира N-бензилоксикарбонил-L-серина в виде бесцветного масла.

#### Пример 3В.

Аналогичным образом, как это описано в примере 1В, раствор соединения, полученного в примере 3А выше (16,8 г, 66,3 ммоль), и соединения, полученного в примере 1А (38 г, 73,0 ммоль) вводили в реакцию в присутствии эфирата трифторида бора (11,3 мл, 79,6 ммоль) с получением 45,5 г (колич.) сложного метилового эфира N-бензилоксикарбонил-O-(3,4,6-три-O-ацетил-2-бензилоксикарбониламино)-2-дезокси-β-D-глюкопиранозил]-L-серина в виде вязкого масла, которое использовали без дополнительной очистки.

#### Пример 3С.

Аналогичным образом, как это описано в примере 1С, раствор соединения, полученного в примере 3В (15 г, 22,2 ммоль), подвергали деацилированию в присутствии 6-10% раствора метоксида магния в метаноле (6 мл, 44,5 ммоль) с получением 4,7 г (39%) сложного метилового эфира N-бензилоксикарбонил-O-[2-бензилоксикарбониламино)-2-дезокси-β-D-глюкопиранозил]-L-серина в виде бесцветного масла.

#### Пример 3D.

Аналогичным образом, как это описано в примере 1D, раствор соединения, полученного в примере 3С выше (4,7 г, 8,57 ммоль), в ацетонитриле (20 мл) защищали с использованием диметилацетата бензальдегида (2,6 мл, 17,14 ммоль) и камфорсульфоновой кислоты (1,0 г, 4,28 ммоль) с получением 4,08 г сложного метилового эфира (75%) N-бензилоксикарбонил-O-[4,6-О-бензилиден-2-

бензилоксикарбониламино-2-дезоксид-β-D-глюкопиранозил]-L-серина в виде белого твердого вещества.

Пример 3E.

Аналогичным образом, как это описано в примере 1E, раствор соединения, полученного в примере 3D (2,0 г, 3,14 ммоль), подвергали реакции Мицунобу с использованием триэтиламина (0,66 мл, 4,71 ммоль), трифенилфосфина (1,32 г, 5,03 ммоль) и диизопропилазодикарбоксилата (1,0 мл, 5,03 ммоль) с последующим добавлением дифенилфосфорилазида (1,08 мл, 5,03 ммоль) с получением 1,37 г (66%) сложного метилового эфира N-бензилоксикарбонил-O-[3-азидо-4,6-О-бензилиден-2-бензилоксикарбониламино-2,3-дидезокси-β-D-аллопиранозил]-L-серина в виде белого пенообразного твердого вещества.

Пример 3F.

Раствор соединения, полученного в примере 3E выше (0,52 г, 0,79 ммоль), в безводном тетрагидрофуране (10 мл) подвергали гидрированию с использованием 10% палладия на углероде (100 мг) и (0,10 мл) пиридина с применением реактора Раг для гидрирования при комнатной температуре и 50 psig в течение 36 ч. Реакционную смесь пропускали через слой целита, концентрировали под вакуумом и подвергали азеотропному промыванию с помощью толуола (2×10 мл), затем концентрировали под вакуумом и выдерживали под вакуумом в течение 48 ч. Полученное в результате пенообразное твердое вещество в безводном метиленхлориде (10 мл), охлажденное до 0°C, подвергали ацилированию с помощью (R)-3-деcanoилокситетрадекановой кислоты (1,0 г, 2,50 ммоль) и 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида метйодида (0,74 г, 2,50 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 2 ч реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (10 мл) и слои разделяли. Водный слой экстрагировали хлороформом (2×10 мл), и объединенные органические слои промывали водой (10 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Хроматография на силикагеле (градиентное элюирование, 20→60% этилацетата/гептана) обеспечивала получение 230 мг (20%) сложного метилового эфира N-[(R)-3-деcanoилокситетрадеcanoил]-O-[4,6-О-бензилиден-2,3-ди-[(R)-3-деcanoилокситетрадеcanoиламино]-2,3-дидезокси-β-D-аллопиранозил]-L-серина в виде стекловидного твердого вещества.

Пример 3G.

Аналогичным образом, как это указано в примере II, соединение, полученное в примере 3F выше (210 мг, 0,15 ммоль), вводили в реакцию с цианоборгидридом натрия (46 мг, 0,73 ммоль) и трифторуксусной кислотой (0,066 мл, 0,87 ммоль) с получением 200 мг (91%) сложного метилового эфира N-[(R)-3-деcanoилокситетрадеcanoил]-O-[6-О-бензил-2,3-ди-[(R)-3-деcanoилокситетрадеcanoиламино]-2,3-дидезокси-β-D-аллопиранозил]-L-серина в виде бесцветного масла.

Пример 3H.

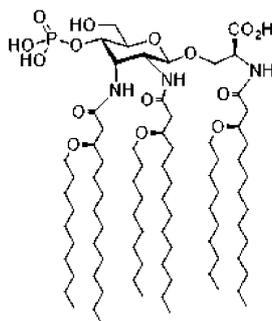
Аналогичным образом, как это указано в примере 1J, раствор соединения, полученного в примере 3G выше (200 мг, 0,13 ммоль), подвергали фосфорилированию с помощью дибензилдиизопропилфосфорамидита ((, 0,079 мл, 0,234 ммоль), 4,5-дицианоимидазола (27 мг, 0,234 ммоль) и пероксида водорода (1 мл) с получением 45 мг (19%) сложного метилового эфира N-[(R)-3-деcanoилокситетрадеcanoил]-O-[6-О-бензил-4-О-добензилфосфино-2,3-ди-[(R)-3-деcanoилокситетрадеcanoиламино]-2,3-дидезокси-β-D-аллопиранозил]-L-серина в виде пенообразного твердого вещества.

Пример 3I.

Аналогичным образом, как это указано в примере 1K, раствор соединения, полученного в примере 3H выше (45 мг, 0,025 ммоль), подвергали гидрированию в присутствии 10% палладия на углероде (30 мг) с применением реактора Раг для гидрирования при комнатной температуре и 50 psig в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит, и фильтрат концентрировали под вакуумом. Хроматография на колонке C<sub>18</sub> (градиентное элюирование, 5→20% метиленхлорида+1% триэтиламина/метанола) обеспечивала получение материала, который растворяли в холодной смеси 2:1 хлороформ-метанола (8 мл) и промывали с помощью холодного 0,1 н. водного гидрохлорида (1,6 мл). Нижний органический слой отделяли, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом с получением 28 мг (82%) сложного метилового эфира N-[(R)-3-деcanoилокситетрадеcanoил]-O-[2,3-ди-[(R)-3-деcanoилокситетрадеcanoиламино]-2,3-дидезокси-4-О-фосфоно-β-D-аллопиранозил]-L-серина в виде стекловидного твердого вещества: <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>/CD<sub>3</sub>OD): δ (ppm) 7,93 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,21 (d, J=9,0 Гц, 1H), 5,26-5,19 (m, 3H), 4,67-4,64 (m, 1H), 4,59 (d, J=2,5 Гц, 1H), 4,51-4,45 (m, 2H), 4,21-4,19 (m, 1H), 4,09-4,06 (m, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,74-3,70 (m, 1H), 3,66-3,63 (m, 2H), 2,64-2,19 (m, 12 H), 1,60 (br s, 12 H), 1,26 (br s, 90 H), 0,88 (t, J=7,0 Гц, 18 H); HRMS (ESI-TOF) масса/заряд: расч. для C<sub>82</sub>H<sub>154</sub>N<sub>3</sub>O<sub>18</sub>P [M-H]<sup>-</sup> 1499,0887, выявленное 1499,0816.

Пример 4.

Получение N-[(R)-3-децилокситетрадеcanoил]-O-[2,3-ди-[(R)-3-децилокситетрадеcanoиламино]-2,3-дидезокси-4-О-фосфоно-]-β-D-аллопиранозил]-L-серина (соединения 4).



#### Пример 4А.

Аналогичным образом, как это указано в примере 3F, раствор соединения, полученного в примере 3E (1,37 г, 2,07 ммоль), подвергали гидрированию в присутствии 10% палладия на углеводе (200 мг) и (0,20 мл) пиридина с применением реактора Раг для гидрирования при комнатной температуре и 50 psig в течение 36 ч. Соответствующий остаток подвергали ацилированию с помощью (R)-3-децилокситетрадекановой кислоты (2,64 г, 7,24 ммоль) (патент США № 7960522) и 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодимид метйодида (2,15 г, 7,24 ммоль) с получением 940 мг (31%) сложного метилового эфира N-[(R)-3-децилокситетрадеканойл]-O-[4,6-О-бензилиден-2-дезоксидецилокситетрадеканойламино]-3-дезоксидецилокситетрадеканойламино-β-D-аллопиранозил]-L-серина в виде стекловидного твердого вещества.

#### Пример 4В.

Аналогичным образом, как это указано в примере 1I, раствор соединения, полученного в примере 4А выше (940 мг, 0,64 ммоль), обрабатывали цианоборгидридом натрия (242 мг, 3,84 ммоль) и трифторуксусной кислотой (0,24 мл, 3,2 ммоль) с получением 600 мг (64%) сложного метилового эфира N-[(R)-3-децилокситетрадеканойл]-6-бензил-4-гидрокси-2-дезоксидецилокситетрадеканамидо-3-дезоксидецилокситетрадеканойламино-β-D-аллопиранозил]-L-серина в виде бесцветного масла.

#### Пример 4С.

Аналогичным образом, как это указано в примере 1J, раствор соединения, полученного в примере 4В выше (450 мг, 0,31 ммоль), подвергали фосфорилированию с помощью дибензилдиизопропилфосфорамидита (0,14 мл, 0,44 ммоль), 4,5-дицианоимидазола (51 мг, 0,44 ммоль) и пероксида водорода (3 мл) с получением 410 мг (78%) сложного метилового эфира N-[(R)-3-децилокситетрадеканойл]-O-[6-О-бензил-4-О-добензилфосфино-2,3-ди-[(R)-3-децилокситетрадеканойламино]-2,3-дидезокси-β-D-аллопиранозил]-L-серина в виде пенообразного твердого вещества.

#### Пример 4D.

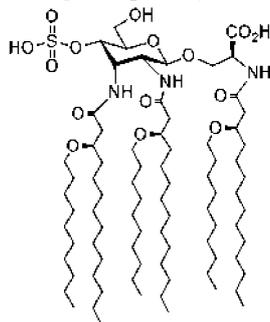
Аналогичным образом, как это указано в примере 1K, раствор соединения, полученного в примере 4С выше (200 мг, 0,12 ммоль), подвергали гидрированию в присутствии 10% палладия на углеводе (80 мг) с применением реактора Раг для гидрирования при комнатной температуре и 50 psig в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой целита, и фильтрат концентрировали под вакуумом. Хроматография на колонке C<sub>18</sub> (градиентное элюирование, 5→20% метилхлорида+1% триэтиламина/метанола) обеспечивала получение 70 мг (40%) сложного метилового эфира N-[(R)-3-децилокситетрадеканойл]-O-[2,3-ди-[(R)-3-децилокситетрадеканойламино]-2,3-дидезокси-4-О-фосфино-β-D-аллопиранозил]-L-серина в виде стекловидного твердого вещества.

#### Пример 4Е.

Раствор соединения, полученного в примере 4D выше (70 мг, 0,048 ммоль), растворяли в THF (1 мл), охлажденном до 0°C, подвергали гидролизу с помощью 1 н. гидроксида натрия (0,012 мл, 0,192 ммоль) в течение 1 ч. Реакционную смесь нейтрализовали с помощью ледяного 1 н. гидрохлорида с доведением значения pH до 3. Слои разделяли, и водный слой насыщали хлоридом натрия и экстрагировали хлороформом (3×5 мл). Органические слои объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Хроматографию на силикагеле осуществляли с использованием смеси хлороформа-метанола-воды-триэтиламина (градиентное элюирование; 90:10:0,5:0,5→70:30:2:0,5). Фракции, содержащие очищенный продукт, объединяли, концентрировали под вакуумом, затем повторно растворяли в холодной смеси 2:1 хлороформа-метанола (14 мл), промывали холодным 0,1 н. водным гидрохлоридом (5,52 мл). Нижний органический слой отделяли, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом с получением 30 мг (41%) N-[(R)-3-децилокситетрадеканойл]-O-[2,3-ди-[(R)-3-децилокситетрадеканойламино]-2,3-дидезокси-4-О-фосфоно-β-D-аллопиранозил]-L-серина в виде стекловидного твердого вещества: <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>/CD<sub>3</sub>OD): δ (ppm) 4,68-4,63 (m, 3H), 4,44-4,40 (m, 1H), 4,13 (dd, J=11 и 6,5 Гц, 1H), 4,08 (t, J=4,75 Гц, 1H), 3,79-3,66 (m, 6H), 3,50-3,38 (m, 7H), 2,52-2,28 (m, 6H), 1,53-1,50 (m, 12H), 1,33-1,25 (m, 96), 0,87 (t, J=7,0 Гц, 18H); HRMS (ESI-TOF) масса/заряд: расч. для C<sub>81</sub>H<sub>158</sub>N<sub>3</sub>O<sub>15</sub>P [M-H]<sup>-</sup> 1443,1352, выявленное 1443,1295.

## Пример 5.

Получение N-[(R)-3-децилокситетрадеcanoил]-O-[2,3-ди-[(R)-3-децилокситетрадеcanoиламино]-2,3-дидезокси-4-O-сульфокси-β-D-аллопиранозил]-L-серина (соединение 5).



## Пример 5А.

Раствор соединения, полученного в примере 4В (150 мг, 0,102 ммоль), растворенного в безводном диметилформамиде (5 мл), обрабатывали комплексом триоксида серы и триэтиламина (111 мг, 0,613 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 50°C в течение 5 ч. Снова добавляли дополнительное количество комплекса триоксида серы и триэтиламина (111 мг, 0,613 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 18 ч. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Хроматографию на силикагеле осуществляли с использованием смеси хлороформа-метанола-воды-триэтиламина (градиентное элюирование; 90:10:0,5:0,5→70:30:2:0,5) с получением 96 мг (62%) сложного метилового эфира N-[(R)-3-децилокситетрадеcanoил]-O-[6-O-бензил-2,3-ди-[(R)-3-децилокситетрадеcanoиламино]-2,3-дидезокси-4-O-сульфокси-β-D-аллопиранозил]-L-серина в виде стекловидного твердого вещества.

## Пример 5В.

Раствор соединения, полученного в примере 5А выше (96 мг, 0,062 ммоль), растворенного в смеси 2:1 безводного тетрагидрофурана:метанола (5 мл), подвергали гидрированию в присутствии 20% гидроксида палладия на углеводе (60 мг) и триэтиламина (0,044 мл, 0,0003 ммоль) с применением реактора Раг для гидрирования при комнатной температуре и давлении 50 psig в течение 18 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой целита, и фильтрат концентрировали под вакуумом. Хроматографию на силикагеле осуществляли с использованием смеси хлороформа-метанола-воды-триэтиламина (градиентное элюирование; 90:10:0,5:0,5→70:30:2:0,5) с получением 58 мг (55%) сложного метилового эфира N-[(R)-3-децилокситетрадеcanoил]-O-[2,3-ди-[(R)-3-децилокситетрадеcanoиламино]-2,3-дидезокси-4-O-сульфокси-β-D-аллопиранозил]-L-серина в виде стекловидного твердого вещества.

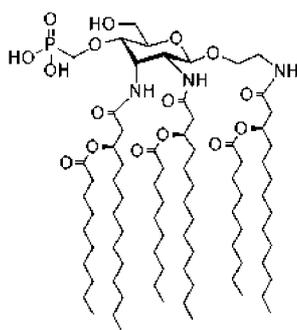
## Пример 5С.

Раствор соединения, полученного в примере 5В выше (58 мг, 0,040 ммоль), растворяли в THF (2 мл), охлаждали до 0°C и подвергали гидролизу с помощью 1 н. гидроксида натрия (0,08 мл, 0,08 ммоль) в течение 1 ч. Реакционную смесь нейтрализовали с помощью ледяного 1 н. гидрохлорида с доведением значения pH до 3.

Слои разделяли, и водный слой насыщали хлоридом натрия и экстрагировали хлороформом (3×5 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Хроматографию на силикагеле осуществляли с использованием смеси хлороформа-метанола-воды-триэтиламина (градиентное элюирование; 90:10:0,5:0,5→70:30:2:0,5). Фракции, содержащие очищенный продукт, объединяли, концентрировали под вакуумом, затем повторно растворяли в холодной смеси 2:1 хлороформа-метанола (14 мл) и промывали холодным 0,1 н. водным гидрохлоридом (5,52 мл). Нижний органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом с получением 15 мг (26%) N-[(R)-3-децилокситетрадеcanoил]-O-[2,3-ди-[(R)-3-децилокситетрадеcanoиламино]-2,3-дидезокси-4-O-сульфокси-β-D-аллопиранозил]-L-серина в виде стекловидного твердого вещества: <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>/CD<sub>3</sub>OD): δ (ppm) 7,74 (d, J=7,0 Гц, 1 H), 7,30 (d, J=8,0 Гц, 1 H), 7,02 (d, J=8,0 Гц, 1H), 4,62-4,55 (m, 3H), 4,17-4,08 (m, 3H), 3,71-3,60 (m, 5H), 3,45-3,31 (m, 6H), 2,49-2,25 (m, 6H), 1,48-1,45 (m, 12H), 1,33-1,25 (m, 96 H) 0,87 (t, J=7,0 Гц, 18H); HRMS (ESI-TOF) масса/заряд: расч. для C<sub>81</sub>H<sub>157</sub>N<sub>3</sub>O<sub>15</sub>S [M-H]<sup>-</sup> 1443,1257, выявленное 1443,1187.

## Пример 6.

Получение 2-[(R)-3-деcanoилокситетрадеcanoиламино]этил-2,3-ди-[(R)-3-деcanoилокситетрадеcanoиламино]-2,3-дидезокси-4-O-метилфосфоно-β-D-аллопиранозид(соединения 6).



#### Пример 6А.

Раствор параформальдегида (190 мг, 6,3 ммоль) в дибензилфосфите (1,54 г, 5,87 ммоль) обрабатывали безводным триэтиламинем (100 мг, ммоль). Реакционную смесь нагревали до 50°C в течение 15 мин, и температуру постепенно повышали до 85°C в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли хлороформом (20 мл), затем концентрировали под вакуумом. Хроматография на силикагеле (градиентное элюирование, 20→100% этилацетата/гептана) обеспечивала получение 1,04 г (58%) дибензилгидроксиметилфосфоната в виде бесцветного масла.

#### Пример 6В.

Раствор соединения, полученного в примере 6А выше (500 мг, 1,71 ммоль), и 2,6-лутидина (5,0 мл, 42,8 ммоль) в безводном метилхлориде (5 мл) и охлажденный до -50°C обрабатывали путем добавления по каплям трифлатного ангидрида (0,33 мл, 2,05 ммоль). Обеспечивали постепенное нагревание реакционной смеси до 0°C. Реакционную смесь разбавляли с помощью Et<sub>2</sub>O (30 мл) и последовательно промывали с помощью H<sub>2</sub>O (10 мл), 1 н. HCl (10 мл) и солевого раствора (10 мл). Органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом с получением 724 мг (колич.) [ди(бензилокси)фосфорил]метилтрифлата в виде масла розового цвета.

#### Пример 6С.

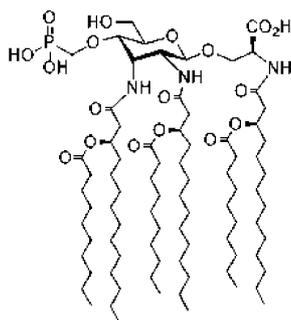
Раствор соединения, полученного в примере II (100 мг, 0,065 ммоль), в безводном THF (2 мл) охлаждали до 0°C в инертной атмосфере и обрабатывали раствором 1 М бис(триметилсилил)амида лития в тетрагидрофуране (0,089 мл, 0,085 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 10 мин, после чего ее обрабатывали путем добавления по каплям тетрагидрофуранового раствора (0,5 мл) соединения, полученного в примере 6В выше (50 мг, 0,24 ммоль). Реакционную смесь гасили с помощью 0,1 н. гидрохлорида (5 капель), разбавляли хлороформом (5 мл), разделяли и органический слой промывали насыщенным водным бикарбонатом натрия (2 мл). Водный слой экстрагировали хлороформом (2×5 мл), и объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Хроматография на силикагеле (градиентное элюирование, 20→100% этилацетата/гептана) обеспечивала получение 43 мг (36%) 2-[(R)-3-деcanoилокситетрадеcanoиламино]этил-6-О-бензил-4-О-дибензилметилфосфоно-2,3-ди-[(R)-3-деcanoилокситетрадеcanoиламино]-2,3-дидезокси-β-D-аллопиранозид в виде бесцветного масла.

#### Пример 6D.

Раствор соединения, полученного в примере 6С выше (43 мг, 0,025 ммоль), растворенного в безводном тетрагидрофуране (20 мл) подвергали гидрированию с применением H-Cube с использованием 10% палладия на углеводе (30 мм CatCart®, режим подачи максимального количества H<sub>2</sub> при 60°C в течение 1 мин, который предусматривал гидрирование при давлении окружающей среды, при этом вводимое количество H<sub>2</sub> составляло 30 мл/мин). Реакционную смесь концентрировали под вакуумом. После проведения хроматографии на силикагеле с помощью смеси хлороформа-метанола-воды-триэтиламина (градиентное элюирование; 90:10:0,5:0,5→70:30:2:0,5) фракции, содержащие очищенный продукт, объединяли, концентрировали под вакуумом, повторно растворяли в холодной смеси 2:1 хлороформа-метанола (8,6 мл) и промывали холодным 0,1 н. водным гидрохлоридом (3,4 мл). Нижний органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом с получением 27 мг (75%) 2-[(R)-3-деcanoилокситетрадеcanoиламино]этил-2,3-ди-[(R)-3-деcanoилокситетрадеcanoиламино]-2,3-дидезокси-4-О-метилфосфоно-β-D-аллопиранозид в виде стекловидного твердого вещества: <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>/CD<sub>3</sub>OD): δ (ppm) 5,19-5,16 (m, 3H); 4,54-4,52 (m, 2H); 3,98 (s, 2H); 3,84-3,82 (m, 1 H); 3,78-3,75 (m, 2H); 3,71 (s, 1 H); 3,68-3,63 (m, 2H); 3,45-3,37 (m, 2H); 3,31-3,29 (m, 1 H); 2,54-2,37 (m, 6 H); 2,28-2,22 (m, 6 H); 1,56 (br s, 12 H); 1,22 (br s, 90 H); 0,85 (t, J=7,25 Гц, 18 H); HRMS (ESI-TOF) масса/заряд: расч. для C<sub>81</sub>H<sub>154</sub>N<sub>3</sub>O<sub>16</sub>P [M-H]<sup>+</sup> 1457,1145, выявленное 1457,1185.

#### Пример 7.

Получение триэтиламиниевой соли N-[(R)-3-децилокситетрадеcanoил]-O-[2,3-ди-[(R)-3-децилокситетрадеcanoиламино]-2,3-дидезокси-4-О-метилфосфоно-β-D-аллопиранозил]-L-серина (соединения 7).



#### Пример 7А.

Аналогичным образом, как это указано в примере 6С, раствор соединения, полученного в примере 4В выше (150 мг, 0,102 ммоль), в безводном THF (2 мл) охлаждали до 0°C в инертной атмосфере и обрабатывали раствором 1 М бис(триметилсилил)амида лития в тетрагидрофуране (0,135 мл, 0,133 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 10 мин после чего ее обрабатывали путем добавления по каплям тетрагидрофуранового раствора (0,5 мл) соединения, полученного в примере 6В выше (90 мг, 0,173 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили с помощью 0,1 н. гидрохлорида (5 капель), разбавляли хлороформом (5 мл), разделяли и органический слой промывали насыщенным водным бикарбонатом натрия (2 мл). Водный слой экстрагировали хлороформом (2×5 мл), и объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Хроматография на силикагеле (градиентное элюирование, 20→100% этилацетата/гептана) обеспечивала получение 48 мг (27%) сложного метилового эфира N-[(R)-3-децилокситетрадеcanoил]-O-[6-O-бензил-2,3-ди-[(R)-3-децилокситетрадеcanoиламино]-2,3-дидезокси-4-O-дибензилметилфосфоно-β-D-аллопиранозил]-L-серина в виде бесцветного масла.

#### Пример 7В.

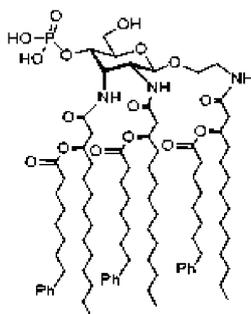
Раствор соединения, полученного в примере 7А выше (160 мг, 0,092 ммоль), растворенного в безводном тетрагидрофуране (20 мл), подвергали гидрированию в присутствии 10% палладия на углеводе (48 мг) с применением реактора Раг для гидрирования при комнатной температуре и давлении 50 psig в течение 18 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой целита, и фильтрат концентрировали под вакуумом. Хроматография с обращенной фазой с применением колонки С18 (градиентное элюирование, 0→100% хлороформа/метанола) обеспечивала получение 91 мг (67%) сложного метилового эфира N-[(R)-3-децилокситетрадеcanoил]-O-[2,3-ди-[(R)-3-децилокситетрадеcanoиламино]-2,3-дидезокси-4-O-метилфосфоно-β-D-аллопиранозил]-L-серина в виде стекловидного твердого вещества.

#### Пример 7С.

Раствор соединения, полученного в примере 7В выше (91 мг, 0,062 ммоль), растворяли в THF (2 мл), охлаждали до 0°C и подвергали гидролизу с помощью 1 н. гидроксида натрия (0,26 мл, 0,26 ммоль) в течение 1 ч. Реакционную смесь нейтрализовали с помощью ледяного 1 н. гидрохлорида с доведением значения pH до 5. Слои разделяли, и водный слой насыщали хлоридом натрия и экстрагировали хлороформом (3→5 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Осуществляли хроматографию на силикагеле (градиентное элюирование; 0→30% [90:10 MeOH/H<sub>2</sub>O]/хлороформ). Фракции, содержащие очищенный продукт, объединяли, концентрировали под вакуумом, затем повторно растворяли в холодной смеси 2:1 хлороформа-метанола (14 мл) и промывали холодным 0,1 н. водным гидрохлоридом (5,52 мл). Нижний органический слой отделяли, высушивали над безводным сульфатом натрия, концентрировали под вакуумом, затем подвергали солеобразованию с использованием триэтиламина с получением 56 мг (62%) триэтиламониевой соли N-[(R)-3-децилокситетрадеcanoил]-O-[2,3-ди-[(R)-3-децилокситетрадеcanoиламино]-2,3-дидезокси-4-O-метилфосфоно-β-D-аллопиранозил]-L-серина в виде стекловидного твердого вещества: <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>/CD<sub>3</sub>OD): δ (ppm) 4,61-4,54 (m, 2H); 4,14-4,06 (m, 2H); 3,84 (br m, 2H); 3,69 (br m, 6H); 3,47-3,39 (m, 8H); 3,09 (q, J=7,6 Гц, 2H, CH<sub>2</sub> Et<sub>3</sub>N (~1/2 экв.)); 2,47-2,33 (m, 6H); 1,51-1,45 (m, 12H); 1,26-1,14 (m, 101H); 0,88 (t, J=7,0 Гц, 18H); HRMS (ESI-TOF) масса/заряд: расч. для C<sub>82</sub>H<sub>160</sub>N<sub>3</sub>O<sub>15</sub>P [M-H]<sup>-</sup> 1457,1507, выявленное 1457,1367.

#### Пример 8.

Получение триэтиламониевой соли 2-[(R)-3-(8-фенил)октаноилокситетрадеcanoиламино]этил-2,3-ди-[(R)-3-(8-фенил)октаноилокситетрадеcanoиламино]-2,3-дидезокси-4-O-фосфоно-β-D-аллопиранозид(соединения 8).



#### Пример 8А.

Аналогичным образом, как это указано в примере 1G, раствор соединения, полученного в примере 1F выше (250 мг, 0,43 ммоль), в безводном метилхлориде (10 мл) подвергали ацилированию с помощью (R)-3-(8-фенил)октаноилокситетрадекановой кислоты (231 мг, 0,52 ммоль) (полученной в результате ацилирования сложного эфира (R)-3-гидрокситетрадеcanoила с помощью 8-фенилоктановой кислоты) и 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида метйодида (153 мг, 0,52 ммоль) с получением 378 мг (88%) 2-(бензилоксикарбониламино)этил-4,6-О-бензилиден-2-бензилоксикарбониламино-3-[(R)-3-(8-фенил)октаноилокситетрадеканоиламино]-2,3-дидезокси-β-D-аллопиранозида в виде бесцветного масла.

#### Пример 8В.

Аналогичным образом, как это указано в примере 1H, раствор соединения, полученного в примере 8А выше (189 мг, 0,19 ммоль), в безводном тетрагидрофуране (10 мл) подвергали гидрированию с использованием 10% палладия на углеводе (50 мг) с применением реактора Рагг для гидрирования при комнатной температуре и 50 psig в течение 18 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит, и фильтрат концентрировали под вакуумом. Полученное в результате масло, растворенное в метилхлориде (10 мл), подвергали ацилированию с помощью (R)-3-(8-фенил)октаноилокситетрадекановой кислоты (180 мг, 0,402 ммоль) и 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида метйодида (119 мг, 0,402 ммоль) при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (10 мл) и слои разделяли. Водный слой экстрагировали метилхлоридом (2×10 мл), и объединенные органические слои промывали водой (10 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Хроматография на силикагеле (градиентное элюирование, 20→80% этилацетата/гептана) обеспечивала получение 290 мг (99%) 2-[(R)-3-(8-фенил)октаноилокситетрадеканоиламино]этил-4,6-О-бензилиден-2,3-ди-[(R)-3-(8-фенил)октаноилокситетрадеканоиламино]-2,3-дидезокси-β-D-аллопиранозида в виде стекловидного твердого вещества.

#### Пример 8С.

Аналогичным образом, как это указано в примере 1I, раствор соединения, полученного в примере 8В выше (290 мг, 0,182 ммоль), обрабатывали с помощью цианоборгидрида натрия (57 мг, 0,91 ммоль) и трифторуксусной кислоты (0,083 мл, 1,09 ммоль) с получением 231 мг (80%) 2-[(R)-3-(8-фенил)октаноилокситетрадеканоиламино]этил-6-О-бензил-2,3-ди-[(R)-3-(8-фенил)октаноилокситетрадеканоиламино]-2,3-дидезокси-β-D-аллопиранозида в виде бесцветного масла.

#### Пример 8D.

Аналогичным образом, как это указано в примере 1J, раствор соединения, полученного в примере 8С выше (231 мг, 0,145 ммоль), в безводном метилхлориде (10 мл) подвергали фосфорилированию с помощью дибензилдизопропилфосфорамидита (0,070 мл, 0,203 ммоль), и 4,5-дицианоимидазола (24 мг, 0,203), и пероксида водорода (2 мл) с получением 269 мг (76%) 2-[(R)-3-(8-фенилоктаноилокситетрадеканоиламино]этил-6-О-бензил-4-О-добензилфосфино-2,3-ди-[(R)-3-(8-фенил)октаноилокситетрадеканоиламино]-2,3-дидезокси-β-D-аллопиранозида в виде пенообразного твердого вещества.

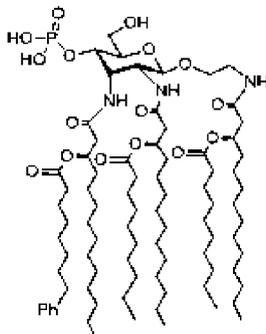
#### Пример 8Е.

Аналогичным образом, как это указано в примере 1K, раствор соединения, полученного в примере 8D выше (269 мг, 0,145 ммоль), в безводном тетрагидрофуране (5 мл) подвергали гидрированию в присутствии 10% палладия на углеводе (50 мг) в атмосфере водорода при давлении окружающей среды (H<sub>2</sub> из баллона) в течение 18 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит, и фильтрат концентрировали под вакуумом. Проводили хроматографию на силикагеле с помощью смеси хлороформа-метанола-воды-триэтиламина (градиентное элюирование; 90:10:0,5:0,5→70:30:2:0,5). Фракции, содержащие очищенный продукт, объединяли, концентрировали под вакуумом, затем повторно растворяли в холодной смеси 2:1 хлороформа-метанола (17 мл) и промывали холодным 0,1 н. водным гидрохлоридом (6,72 мл). Нижний органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия, концентрировали под вакуумом и подвергали солеобразованию с использованием триэтиламина с получением 75 мг (33%) триэтиламмониевой соли 2-[(R)-3-(8-фенил)октаноилокситетрадеканоиламино]этил-2,3-ди-[(R)-3-(8-фенил)октаноилокситетрадеканоиламино]-2,3-дидезокси-4-О-фосфоно-β-D-аллопиранозида в виде стек-

ловидного твердого вещества:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  (ppm) 7,69 (br s, 1H), 7,26-7,16 (m, 15H), 5,21 (br s, 3H), 4,54-4,39 (m, 3H), 4,09-4,05 (m, 2H), 3,78 (br s, 3H), 3,53-3,39 (m, 4H), 3,08 (q,  $J=6,8$  Гц, 5H,  $\text{CH}_2\text{Et}_3\text{N}$  (~5/6 экв.), 2,58-2,46 (m, 12 H), 2,27 (br m, 6H), 1,58 (br s, 12H), 1,31-1,24 (m, 81H), 0,87 (t,  $J=6,8$  Гц, 9H); HRMS (ESI-TOF) масса/заряд: расч. для  $\text{C}_{92}\text{H}_{152}\text{N}_3\text{O}_{16}\text{P}$   $[\text{M}-\text{H}]^-$  1586,0832, выявленное 1586,0799.

Пример 9.

Получение триэтиламиниевой соли 2-[(R)-3-деcanoилокситетрадеcanoиламино]этил, 2-[(R)-3-деcanoилокситетрадеcanoиламино]-3-[(R)-3-(8-фенил)октаноилокситетрадеcanoиламино]-2,3-дидезокси-4-О-фосфоно- $\beta$ -D-аллопиранозид (соединения 9).



Пример 9А.

Аналогичным образом, как это указано в примере 1Н, раствор соединения, полученного в примере 8А выше (189 мг, 0,19 ммоль), в безводном тетрагидрофуране (10 мл) подвергали гидрированию с использованием 10% палладия на углеводе (50 мг) с применением реактора Part для гидрирования при комнатной температуре и 50 psig в течение 18 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит, и фильтрат концентрировали под вакуумом. Полученное в результате масло, растворенное в метилхлориде (10 мл), подвергали ацилированию с помощью (R)-3-деcanoилокситетрадекановой кислоты (160 мг, 0,402 ммоль) и 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида метйодида (119 мг, 0,402 ммоль) при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (10 мл) и слои разделяли. Водный слой экстрагировали метилхлоридом ( $2 \times 10$  мл), и объединенные органические слои промывали водой (10 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Хроматография на силикагеле (градиентное элюирование, 20  $\rightarrow$  80% этилацетата/гептана) обеспечивала получение 145 мг (53%) 2-[(R)-3-деcanoилокситетрадеcanoиламино]этил-4,6-О-бензилиден-2-[(R)-3-деcanoилокситетрадеcanoиламино]-3-[(R)-3-(8-фенил)октаноилокситетрадеcanoиламино]-2,3-дидезокси- $\beta$ -D-аллопиранозид в виде стекловидного твердого вещества.

Пример 9В.

Аналогичным образом, как это указано в примере II, раствор соединения, полученного в примере 9А выше (145 мг, 0,097 ммоль), обрабатывали с помощью цианоборгидрида натрия (30 мг, 0,48 ммоль) и трифторуксусной кислоты (0,044 мл, 0,58 ммоль) с получением 103 мг (71%) 2-[(R)-деcanoилокситетрадеcanoиламино]этил-6-О-бензил-2-[(R)-3-деcanoилокситетрадеcanoиламино]-3-[(R)-3-(8-фенил)октаноилокситетрадеcanoиламино]-2,3-дидезокси- $\beta$ -D-аллопиранозид в виде бесцветного масла.

Пример 9С.

Аналогичным образом, как это указано в примере 1J, раствор соединения, полученного в примере 9В выше (103 мг, 0,069 ммоль), в безводном метилхлориде (10 мл) подвергали фосфорилированию с помощью дибензилдиизопротилфосфорамидита (0,033 мл, 0,096 ммоль) и 4,5-дицианоимидазола (11 мг, 0,096) и обрабатывали с помощью пероксида водорода (2 мл) с получением 105 мг (87%) 2-[(R)-3-деcanoилокситетрадеcanoиламино]этил-6-О-бензил-4-О-дибензилфосфино-2-[(R)-3-деcanoилокситетрадеcanoиламино]-3-[(R)-3-(8-фенил)октаноилокситетрадеcanoиламино]-2,3-дидезокси- $\beta$ -D-аллопиранозид в виде стекловидного твердого вещества.

Пример 9D.

Аналогичным образом, как это указано в примере 1K, раствор соединения, полученного в примере 9С выше (100 мг, 0,057 ммоль), в безводном тетрагидрофуране (5 мл) подвергали гидрированию в присутствии 10% палладия на углеводе (30 мг) в атмосфере водорода при давлении окружающей среды ( $\text{H}_2$  из баллона) в течение 18 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит, и фильтрат концентрировали под вакуумом. Проводили хроматографию на силикагеле с помощью смеси хлороформа-метанола-воды-триэтиламина (градиентное элюирование; 90:10:0,5:0,5  $\rightarrow$  70:30:2:0,5). Фракции, содержащие очищенный продукт, объединяли, концентрировали под вакуумом, затем повторно растворяли в холодной смеси 2:1 хлороформа-метанола (12 мл) и промывали холодным 0,1 н. водным гидрохлоридом (4,8 мл). Нижний органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия, концентрировали под вакуумом и

подвергали солеобразованию с использованием триэтиламина с получением 36 мг (43%) 2-[(R)-3-деcanoилокситетрадеcanoиламино]этил-2-[(R)-3-деcanoилокситетрадеcanoиламино]-3-[(R)-3-(8-фенил)октаноилокситетрадеcanoиламино]-2,3-дидезокси-4-О-фосфоно-β-D-аллопиранозида в виде стекловидного твердого вещества: <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>/CD<sub>3</sub>OD): δ (ppm) 7,56 (br s, 1H), 7,10-7,18 (m, 5H), 5,14 (br m, 3H), 4,33-4,47 (m, 3H), 3,97-4,03 (m, 2H), 3,63-3,75 (m, 3H), 3,13-3,40 (m, 3H), 3,01 (q, J=6,8 Гц, 6H, CH<sub>2</sub> Et<sub>3</sub>N (~1 экв.), 2,38-2,52 (m, 8H), 2,21 (br s, 6H), 1,52 (br s, 12H), 1,18-1,25 (m, 87H), 0,88 (t, J=6,4 Гц, 15H); HRMS (ESI-TOF) масса/заряд: расч. для C<sub>84</sub>H<sub>152</sub>N<sub>3</sub>O<sub>16</sub>P [M]<sup>+</sup> 1490,0910, выявленное 1490,0813.

#### 6. Биологические данные и данные о стабильности.

Анализы *in vitro* проводили с соединениями 1-9 и MPL, коммерчески доступным агонистом TLR4. Для измерения биологической активности различные клетки стимулировали с помощью широкого диапазона доз каждого соединения с последующей оценкой либо активации транскрипции (клетки HEK hTLR4 NF-κB-SEAP), либо выработки цитокинов (hMM6 или hPVMC). Начальной точкой кривых доза-ответ для каждого соединения были либо 100 мкМ, либо 20 мкМ с последующим 5-кратными серийными разведениями в среде-носителе (2% глицерин или глицин, "IN"), при этом конечные концентрации составляли 1,6×10<sup>-8</sup> мкМ (1,6 фМ) или 3,3×10<sup>-8</sup> мкМ (3,3 фМ). После инкубации в течение 18-24 ч с диапазоном доз соединений супернатанты от клеток собирали для анализа.

Активация hTLR4 hTLR4-экспрессирующие клетки HEK обрабатывали тестируемым соединением при концентрации 100 мкМ, а затем серией 5-кратных разведений. hTLR4-экспрессирующие клетки HEK также содержали управляемый NF-κB репортерный ген SEAP и их стимулировали с помощью указанной концентрации (фиг. 1A-C) тестируемого соединения в течение 18 ч, а затем супернатант от клеток оценивали в отношении SEAP с помощью анализа Quantikine SEAP (InvivoGen). Анализ SEAP применяли для обнаружения экспрессии управляемого NF-κB репортерного гена щелочной фосфатазы в ответ на активацию TLR4 под действием соединений, и результаты интерпретируются как с точки зрения активности соединений при индукции активации SEAP (т.е. активности, при которой более низкое значение EC50 указывает на более высокую активность), так и эффективности активации рецептора (т.е. максимальной индукции SEAP). Значения EC50 для каждого соединения в клетках HEK hTLR4 показаны в табл. 1a и 1b. Значения EC50 определяли путем аппроксимации кривых доза-ответ к нелинейному уравнению с 4 параметрами.

Таблица 1a

EC50 для HEK hTLR4 (нМ)				
Соединение 1	Соединение 2	Соединение 3	Соединение 4	MPL
13,68	63,98	3,952	1,319	151,9

Таблица 1b\*

EC50 для HEK hTLR4 (нМ)							
1	2	4	5	6	7	8	9
19,67	41,02	1,39	2,90	10,23	0,78	4,99	15,67

\*Числа 1-9 относятся к соединениям 1-9 соответственно.

Индукция цитокина MIP-1β в клетках hMM6. Следующим шагом соединения тестировали с помощью общепринятого анализа активности MM6, в котором измеряется выработка цитокина MIP-1β в качестве показателя активности соединения. Клеточную линию моноцитов человека Mono-Mac-6 (hMM6) получили из DSMZ (Брауншвейг, Германия). Клетки поддерживали в колбах T-75 и культивировали при 1,53×10<sup>5</sup> клеток/лунка в 96-луночных планшетах для тканевых культур со средой RPMI-1640 (HyClone™, Логан, Юта), пенициллин/стрептомицин/глутамин (HyClone™, Логан, Юта), 2-меркаптоэтанол (Gibco, Гранд-Айленд, Нью-Йорк) и 10% термоинактивированной FBS (Corning, Манассас, Вирджиния). Клетки hMM6 подвергали обработке с помощью возрастающих концентраций указанного соединения в течение 18 ч (фиг. 2A-2B). Обработки начинали при концентрации 100 мкМ, за которой следовала серия 5-кратных разведений из 16 точек. Супернатанты собирали и анализировали в отношении выработки MIP-1β с помощью ELISA (R&D systems, № по кат. DY271). Значения EC50 для каждого соединения в клетках hMM6 показаны в табл. 2. Значения EC50 определяли путем аппроксимации кривых доза-ответ к нелинейному уравнению с 4 параметрами.

Таблица 2

EC50 для hMM6 MIP-1β (нМ)				
Соединение 1	Соединение 2	Соединение 3	Соединение 4	MPL
0,2514	5,893	0,4623	0,1236	3,095

Индукция цитокина MIP-1β в клетках mRAW264.7. Чтобы определить, обладают ли соединения также активностью в клетке мыши, все соединения тестировали в клетках RAW, клеточной линии макрофагов мыши. Клетки mRAW264.7 подвергали обработке с помощью возрастающих концентраций указанного соединения в течение 18 ч (фиг. 3). Обработки начинали при концентрации 20 мкМ с 5-кратным серийным разведением до 3,2768E-09 мкМ. Супернатанты собирали и анализировали в отношении выработки MIP-1β с помощью ELISA (R&D Systems № по кат. DY451). Значения EC50 для каждого соедине-

ния в клетках mRAW264.7 показаны в табл. 3. Значения EC50 определяли путем аппроксимации кривых доза-ответ к нелинейному уравнению с 4 параметрами.

Таблица 3

EC50 для mRaw MIP-1 $\beta$ (нМ)				
Соединение 1	Соединение 2	Соединение 3	Соединение 4	MPL
0,0576	0,0176	0,0112	0,0014	0,2583

Индукция цитокинов MIP-1 $\beta$ , RANTES или TNF $\alpha$  в первичных hPBMC В дополнение к выработке MIP-1 $\beta$  в клеточной линии MM6, MIP-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  и RANTES также исследовали первичные мононуклеарные клетки периферической крови человека (PBMC). Анализ этих цитокинов применим для оценки активации MYD88-зависимых (TNF- $\alpha$ ) или TRIF-TRAM (RANTES) внутриклеточных сигнальных путей в ответ на воздействие соединений. PBMC для биологических анализов получали от разных доноров, и супернатанты от клеток, обработанных соединением, применяли для анализов ELISA в отношении трех цитокинов. На фиг. 4А, 5А и 6А показан среднее значение ответа на соединения 1, 2, 3 и 4 для трех доноров. На фиг. 4В, 5В и 6В показан ответ на соединения 1, 2, 4, 5, 6 и 7 для одного донора, и на фиг. 4С, 5С и 6С показан ответ на соединения 8 и 9 для одного донора. Следует отметить, что более высокая изменчивость между донорами наблюдалась в случае RANTES и TNF- $\alpha$ , но меньшая в случае MIP-1 $\beta$ ; независимо от этого, у всех доноров наблюдалась одинаковая динамика активности соединений. Все соединения могли индуцировать все три цитокина с примерно эквивалентной активностью, что позволяет предположить MyD88/TRIF-смещение цитокинового баланса. Первичные мононуклеарные клетки периферической крови человека выделяли из цельной крови доноров с применением градиента фикола. Затем клетки подвергали обработке с помощью возрастающих концентраций указанного соединения (фиг. 4А-С, фиг. 5А-С и 6А-С) в течение 18 ч и супернатанты анализировали в отношении выработки MIP-1 $\beta$ , RANTES или TNF $\alpha$  посредством ELISA. Значения EC50 для каждого соединения у каждого донора hPBMC показаны в табл. 4а-4д. Значения EC50 определяли путем аппроксимации кривых доза-ответ к нелинейному уравнению с 4 параметрами.

Таблица 4а

EC50 для hPBMC (нМ)						
	Соединение 1	Соединение 2	Соединение 3	Соединение 4	MPL	
RANTES	23,9	64,2	41,7	8,4	1415	Донор 10
	25,4	284,5	158,1	8,1	5155	Донор 5
	12,1	379,9	15,8	8,3	1925	Донор 2
	20,5	242,9	71,9	8,3	2831,7	Среднее значение
	5,9	132,2	61,9	0,1	1656,0	Ст. откл.
MIP-1 $\beta$	20,2	47,5	39,4	6,2	1259	Донор 10
	24,1	165,9	72,7	2,7	857,9	Донор 5
	19,8	75,5	31,4	5,9	756,5	Донор 2
	21,4	96,3	47,8	4,9	957,8	Среднее значение
	1,9	50,5	17,9	1,6	217,0	Ст. откл.

Таблица 4b\*

EC50 для hPBMC (nM)								
RANTES	1	2	4	5	6	7	MPL	
	179,5	608,5	22,1	31,9	109,1	8,0	6737,0	Донор 22
	89,9	238,4	14,9	15,6	238,4	4,1	2232,0	Донор 5
	134,7	423,5	18,5	23,8	173,8	6,0	4484,5	Среднее значение
	44,8	185,1	3,6	8,1	64,7	1,9	2252,5	Ст. откл.
MIP-1β	284,6	785,8	13,3	39,0	122,1	13,3	10260,0	Донор 22
	76,1	119,1	14,1	15,1	36,0	3,3	986,1	Донор 5
	180,3	452,5	13,7	27,0	79,1	8,3	5623,1	Среднее значение
	104,3	333,4	0,4	12,0	43,0	5,0	4637,0	Ст. откл.

\*Числа 1, 2, 4, 5, 6 и 7 относятся к соединениям 1, 2, 4, 5, 6 и 7.

Таблица 4c

EC50 для hPBMC (nM) RANTES	
Соединение 8 39,12	Соединение 9 143,30

Таблица 4d

EC50 для hPBMC (nM) MIP-1β	
Соединение 8 41,79	Соединение 9 182,20

Исследование адъюванта вакцины соединения 2, 4, 5 и 7 оценивали в качестве адъюванта вакцины на мышинной модели вакцинации против вируса гриппа. Мышам BALB/c возрастом 7-9 недель (10 мышей на группу) внутримышечно инъецировали в заднюю конечность антиген вируса гриппа A/Victoria/210/2009-H3N2 (0,2 мкг/мышь) с 0,1, 0,01 или 0,001 мкг соединения 2, 4, 5 или 7 (составленного в 2% глицина) или без него. Через четырнадцать дней после однократной иммунизации у животных брали кровь из поднижнечелюстной вены и собирали сыворотку для анализа в отношении специфических антител к A/Victoria с помощью анализа ELISA (фиг. 7). Соединения 2, 4, 5 и 7 проявляли дозозависимый адъювантный эффект путем увеличения титров антитела IgG2a, специфического к вирусу гриппа, по сравнению с ответом на вакцину, содержащую только антиген.

Исследование неспецифической резистентности (NSR). Мышам BALB/c возрастом 12-14 недель (9 мышей на группу) вводили интраназально дозу (10 мкл/ноздры) водного состава с 10, 1 и 0,1 мкг соединения 4 в день -2. В день 0 животных заражали 1 LD50 дозой антигена вируса гриппа A/HK/68 (вирус гриппа человека H3N2, адаптированный для мышей). Массу тела, индекс заболевания и температуру тела регистрировали ежедневно в течение 20 дней после заражения. Соединение 4 обеспечивало сильную неспецифическую защиту от летального заражения вирусом гриппа дозозависимым образом (Фиг. 8).

#### Состав.

Солевую форму соединения точно отвешивали в депирогенизированные стеклянные флаконы и добавляли необходимый объем водной среды-носителя для обеспечения требуемой концентрации. Флаконы помещали в ультразвуковую ванну (температура ультразвуковой ванны <45°C) для содействия растворению и уменьшения размера частиц, чтобы обеспечить стерилизующую фильтрацию без значительных потерь соединения. После того как раствор выглядел гомогенным, размер частиц периодически контролировали с помощью динамического рассеяния света до тех пор, пока раствор не становился прозрачным и размер частиц не составлял <200 нм, или пока размер частиц не переставал уменьшаться при дальнейшей обработке ультразвуком. Состав фильтровали через фильтр из PVDF-мембраны с размером пор 0,22 мкм в сосуд из депирогенизированного стекла и полученный раствор количественно определяли с помощью RP-HPLC.

#### Исследования стабильности.

Водные составы соединений 1, 2, 3, 4, 5 и 6 разделяли на алиquotы, помещаемые в небольшие депирогенизированные флаконы, предназначенные для оценки стабильности при температурах 2-8, 25 и 40°C. Это воспроизводит ИСН-руководства по исследованию температурной стабильности, но влажность не контролировали. Флакон извлекали в каждый момент времени/температуры в соответствии со следующим графиком, начиная с 2 недель до 12 месяцев, и анализировали с помощью HPLC с обращенной фазой (фиг. 9-14).

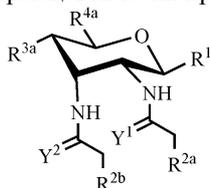
Температура	2	1	2	3	4	6	9	12
	недели	месяц	месяца	месяца	месяца	месяцев	месяцев	месяцев
40°C	X	X	X	X	X	X	X	
25°C		X		X		X	X	X
2-8°C		X		X		X	X	X

Соединение 1 продемонстрировало хорошую стабильность без разложения до T=6 недель при 40°C. Соединение 2 показало исключительную стабильность без разложения до 8 недель при 40°C и 12 месяцев при 25°C при составлении в 2% глицине (фиг. 10A) и разложение на менее чем 10% через 12 месяцев при 40°C при составлении в 2% глицерина (фиг. 10B). Соединение 4 продемонстрировало отличную стабильность без разложения до 8 недель при 40°C. Превосходная стабильность состава необходима для надежной безопасности, активности и снижения зависимости от холодовой цепи, а также увеличения срока хранения продукта.

В приведенном выше обсуждении раскрыты и описаны только иллюстративные варианты осуществления настоящего изобретения. Специалист в данной области техники легко поймет из такого обсуждения и из прилагаемых графических материалов и формулы изобретения, что в них могут быть внесены различные изменения, модификации и вариации без отклонения от сущности и объема настоящего изобретения, определенных в следующей формуле изобретения.

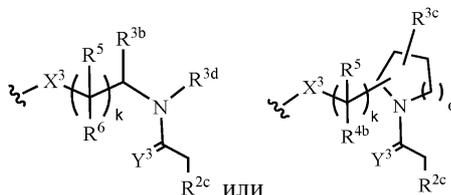
#### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль,



(I)

где:



R<sup>1</sup> представляет собой каждый из R<sup>2a</sup>, R<sup>2b</sup> и R<sup>2c</sup> независимо представляет собой CH(R<sup>10</sup>) (R<sup>11</sup>);

R<sup>10</sup> в каждом случае независимо представляет собой C<sub>1-21</sub>алкил, -X<sup>1</sup>-C<sub>2-20</sub>алкил или -CH<sub>2</sub>-X<sup>1</sup>-C<sub>1-19</sub>алкил;

R<sup>11</sup> в каждом случае независимо представляет собой C<sub>3-17</sub>алкил, -X<sup>2</sup>-C<sub>2-16</sub>алкил, -CH<sub>2</sub>-X<sup>2</sup>-C<sub>1-15</sub>алкил, -X<sup>2</sup>-C(=Y<sup>4</sup>)C<sub>1-15</sub>алкил, -CH<sub>2</sub>-C(=Y<sup>4</sup>)C<sub>1-15</sub>алкил, -X<sup>2</sup>-C(=Y<sup>4</sup>)C<sub>1-15</sub>алкилен-Z<sup>1</sup>-C<sub>1-15</sub>алкил, -CH<sub>2</sub>-C(=Y<sup>4</sup>)C<sub>1-15</sub>алкилен-Z<sup>1</sup>-C<sub>1-15</sub>алкил, -C<sub>3-17</sub>алкилен-Z<sup>1</sup>-C<sub>1-15</sub>алкил, -X<sup>2</sup>-C<sub>2-16</sub>алкилен-Z<sup>1</sup>-C<sub>1-15</sub>алкил, -CH<sub>2</sub>-X<sup>2</sup>-C<sub>1-15</sub>алкилен-Z<sup>1</sup>-C<sub>1-15</sub>алкил, -X<sup>2</sup>-C(=Y<sup>4</sup>)C<sub>1-15</sub>алкилен-Z<sup>2</sup> или -X<sup>2</sup>-C<sub>2-16</sub>алкилен-Z<sup>2</sup>;

каждый из R<sup>3a</sup> и R<sup>3c</sup> независимо представляет собой CO<sub>2</sub>H, -OSO<sub>3</sub>H, -OP(O)(OH)<sub>2</sub>, -C<sub>1-6</sub>алкилен-CO<sub>2</sub>H, -C<sub>1-6</sub>алкилен-OSO<sub>3</sub>H, -C<sub>1-6</sub>алкилен-OP(O)(OH)<sub>2</sub>, -OC<sub>1-6</sub>алкилен-P(O)(OH)<sub>2</sub>, -C<sub>1-6</sub>алкилен-P(O)(OH)<sub>2</sub>, -C<sub>1-6</sub>галогеналкилен-P(O)(OH)<sub>2</sub> или H;

R<sup>3b</sup> представляет собой CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub>алкил, -OSO<sub>3</sub>H, -OP(O)(OH)<sub>2</sub>, -C<sub>1-6</sub>алкилен-CO<sub>2</sub>H, -C<sub>1-6</sub>алкилен-OSO<sub>3</sub>H, -C<sub>1-6</sub>алкилен-OP(O)(OH)<sub>2</sub>, -OC<sub>1-6</sub>алкилен-P(O)(OH)<sub>2</sub>, -C<sub>1-6</sub>алкилен-P(O)(OH)<sub>2</sub>, -C<sub>1-6</sub>галогеналкилен-P(O)(OH)<sub>2</sub> или H;

R<sup>3d</sup> представляет собой CO<sub>2</sub>H, -SO<sub>3</sub>H, -P(O)(OH)<sub>2</sub>, -C<sub>1-6</sub>алкилен-CO<sub>2</sub>H, -C<sub>1-6</sub>алкилен-OSO<sub>3</sub>H, -C<sub>1-6</sub>алкилен-OP(O)(OH)<sub>2</sub>, -OC<sub>1-6</sub>алкилен-P(O)(OH)<sub>2</sub>, -C<sub>1-6</sub>алкилен-P(O)(OH)<sub>2</sub>, -C<sub>1-6</sub>галогеналкилен-P(O)(OH)<sub>2</sub>, H, C<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>1-6</sub>галогеналкил или C<sub>3-8</sub>циклоалкил;

R<sup>4a</sup> представляет собой CO<sub>2</sub>H, CH<sub>2</sub>OSO<sub>3</sub>H, CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H, CH<sub>2</sub>P(O)(OH)<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>OH или H;

R<sup>4b</sup> в каждом случае независимо представляет собой CO<sub>2</sub>H, CH<sub>2</sub>OSO<sub>3</sub>H, CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H, CH<sub>2</sub>P(O)(OH)<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>OH или H;

R<sup>5</sup> и R<sup>6</sup> в каждом случае независимо представляют собой H, C<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>1-6</sub>галогеналкил, -O-C<sub>1-6</sub>алкил или -C<sub>1-6</sub>алкилен-OH;

X<sup>1</sup> и X<sup>2</sup> в каждом случае независимо представляют собой O, S или NH;

X<sup>3</sup> представляет собой O, S, NH или CH<sub>2</sub>;

Y<sup>1</sup>, Y<sup>2</sup> и Y<sup>3</sup> независимо представляют собой O;

$Y^4$  в каждом случае независимо представляет собой O;

$Z^1$  в каждом случае независимо представляет собой фенилен, причем фенилен необязательно замещен 1-4 заместителями, независимо выбранными из  $C_{1-4}$ алкила,  $C_{1-4}$ галогеналкила,  $-OC_{1-4}$ алкила,  $-OC_{1-4}$ галогеналкила, циано и галогена;

$Z^2$  в каждом случае независимо представляет собой фенил, где  $Z^2$  необязательно замещен 1-5 заместителями, независимо выбранными из  $C_{1-4}$ алкила,  $C_{1-4}$ галогеналкила,  $-OC_{1-4}$ алкила,  $-OC_{1-4}$ галогеналкила, циано и галогена; и

каждый из k и q независимо составляет целое число от 0 до 4.

2. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль,

где:  $R^{10}$  представляет собой  $C_{1-21}$ алкил,  $-X^1-C_{2-20}$ алкил или  $-CH_2-X^1-C_{1-19}$ алкил;

$R^{11}$  представляет собой  $C_{3-17}$ алкил,  $-X^2-C_{2-16}$ алкил,  $-CH_2-X^2-C_{1-15}$ алкил,  $-X^2-C(=Y^4)C_{1-15}$ алкил,  $-CH_2-C(=Y^4)C_{1-15}$ алкил,  $-X^2-C(=Y^4)C_{1-15}$ алкилен- $Z^1-C_{1-15}$ алкил,  $-CH_2-C(=Y^4)C_{1-15}$ алкилен- $Z^1-C_{1-15}$ алкил,  $-C_{3-17}$ алкилен- $Z^1-C_{1-15}$ алкил,  $-X^2-C_{2-16}$ алкилен- $Z^1-C_{1-15}$ алкил или  $-CH_2-X^2-C_{1-15}$ алкилен- $Z^1-C_{1-15}$ алкил;

каждый из  $R^{4a}$  и  $R^{4b}$  независимо представляет собой  $CO_2H$ ,  $CH_2OSO_3H$ ,  $CH_2CO_2H$ ,  $CH_2P(O)(OH)_2$ ,  $CH_2OH$  или H;

$X^1$  и  $X^2$  независимо представляют собой O, S или NH;

$Z^1$  представляет собой фенилен, причем фенилен необязательно замещен 1-4 заместителями, независимо выбранными из  $C_{1-4}$ алкила,  $C_{1-4}$ галогеналкила,  $-OC_{1-4}$ алкила,  $-OC_{1-4}$ галогеналкила, циано и галогена.

3. Соединение по любому из пп.1, 2 или его фармацевтически приемлемая соль, где в по меньшей мере одном случае  $R^{10}$  представляет собой  $C_{1-21}$ алкил.

4. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где в по меньшей мере одном случае  $R^{11}$  представляет собой  $-X^2-C(=Y^4)C_{1-15}$ алкил,  $-X^2-C(=Y^4)C_{1-21}$ алкилен- $Z^2$ ,  $-X^2-C(=Y^4)C_{2-16}$ алкилен- $Z^2$ ,  $-X^2-C_{2-16}$ алкил или  $CH_2-X^2-C_{1-15}$ алкил.

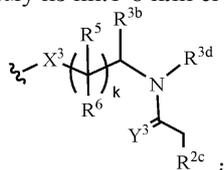
5. Соединение по любому из пп.1-4 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $X^2$  представляет собой O.

6. Соединение по любому из пп.1-5 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $X^3$  представляет собой O.

7. Соединение по любому из пп.1-6 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^{3a}$  представляет собой  $-OP(O)(OH)_2$ ,  $-OSO_3H$  или  $OCH_2P(O)(OH)_2$ .

8. Соединение по любому из пп.1-7 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^{4a}$  представляет собой  $CH_2OH$ .

9. Соединение по любому из пп.1-8 или его фармацевтически приемлемая соль, где



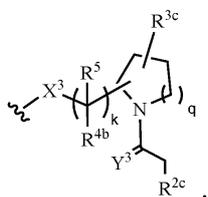
$R^1$  представляет собой

k составляет 1;

$R^{3b}$  представляет собой водород,  $COOH$  или  $CO_2C_{1-6}$ алкил; и

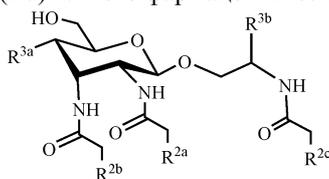
каждый из  $R^{3d}$ ,  $R^5$  и  $R^6$  представляет собой водород.

10. Соединение по любому из пп.1-8 или его фармацевтически приемлемая соль, где



$R^1$  представляет собой

11. Соединение по п.9 формулы (I-a) или его фармацевтически приемлемая соль



(I-a)

где  $R^{3a}$  представляет собой  $-OP(O)(OH)_2$ ,  $-OSO_3H$  или  $OCH_2P(O)(OH)_2$ .

12. Соединение по п.11 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^{10}$  в каждом случае независимо представляет собой  $C_{8-14}$  алкил.

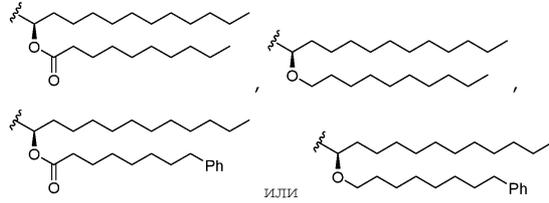
13. Соединение по п.12 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^{10}$  в каждом случае незави-

симо представляет собой  $C_{11}$  алкил.

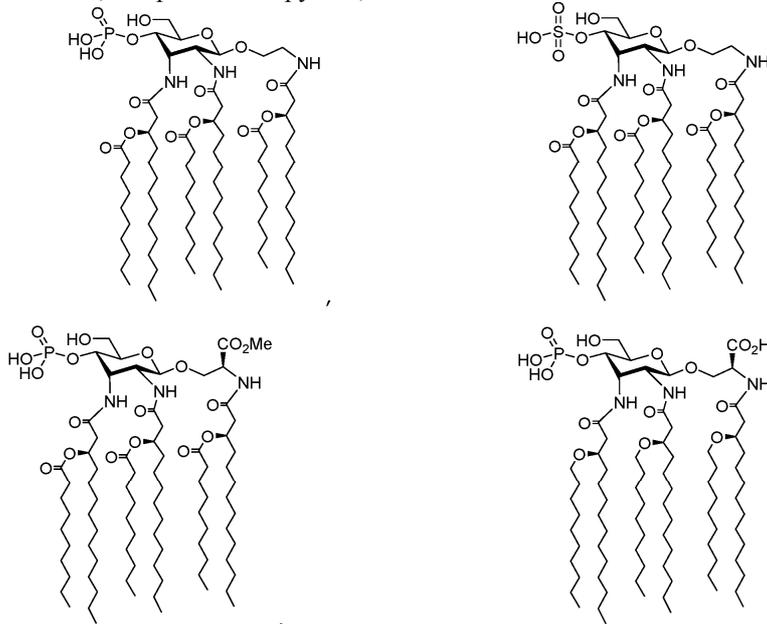
14. Соединение по п.13 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^{10}$  в каждом случае независимо представляет собой  $C_{11}$  алкил с прямой цепью.

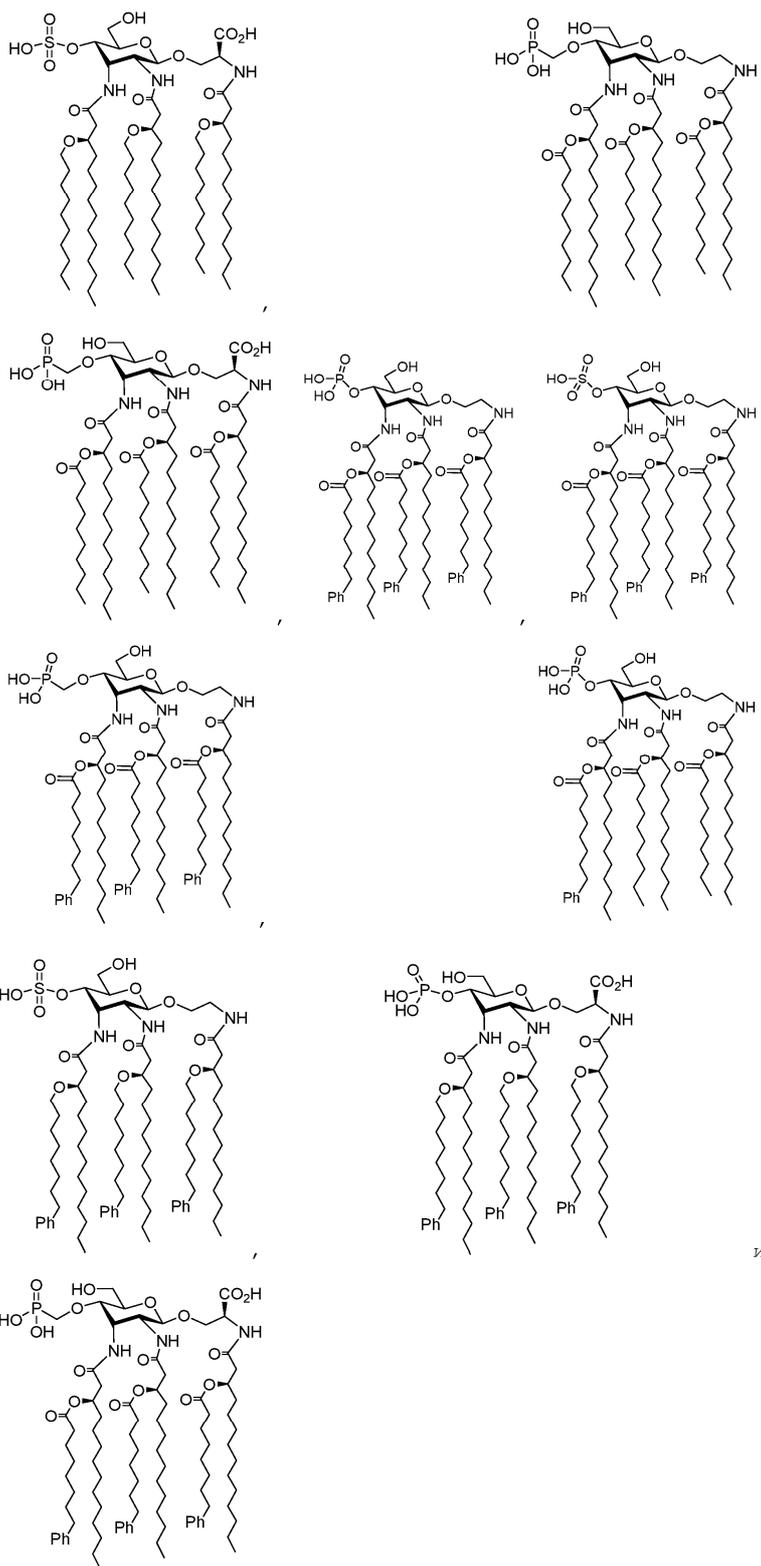
15. Соединение по любому из пп.11-14 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^{11}$  в каждом случае независимо представляет собой  $-O-C(=O)C_9$ алкил,  $-O-C_{10}$ алкил,  $-O-C(=O)C_7$ алкилен- $Z^2$  или  $-O-C_{8,9}$ алкилен- $Z^2$ .

16. Соединение по любому из пп.1-15 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $-CH(R^{10})(R^{11})$  представляет собой



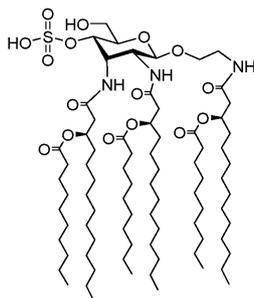
17. Соединение по п.1, выбранное из группы, состоящей из





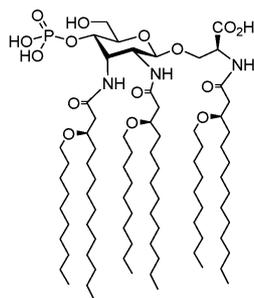
или его фармацевтически приемлемая соль.

18. Соединение по п.17, где соединение представляет собой



или его фармацевтически приемлемая соль.

19. Соединение по п.17, где соединение представляет собой



или его фармацевтически приемлемая соль.

20. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп.1-19 или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель.

21. Фармацевтическая композиция по п.20, дополнительно содержащая вирусный антиген.

22. Способ обеспечения развития, или усиления, или модификации иммунного ответа у субъекта, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп.1-19 или его фармацевтически приемлемой соли.

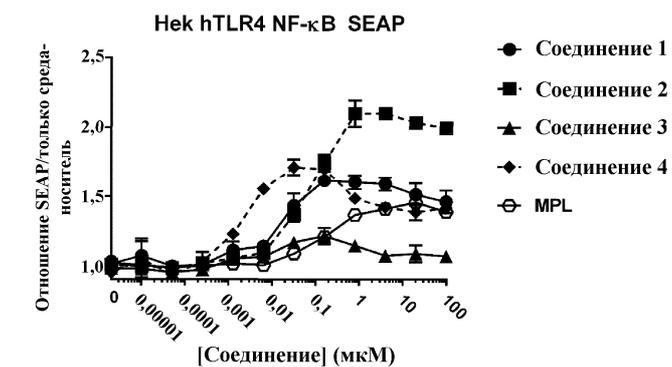
23. Способ обеспечения развития, или усиления, или модификации иммунного ответа у субъекта, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции по п.20 или 21.

24. Способ по п.22 или 23, где иммунный ответ обеспечивает лечение инфекционного заболевания у субъекта.

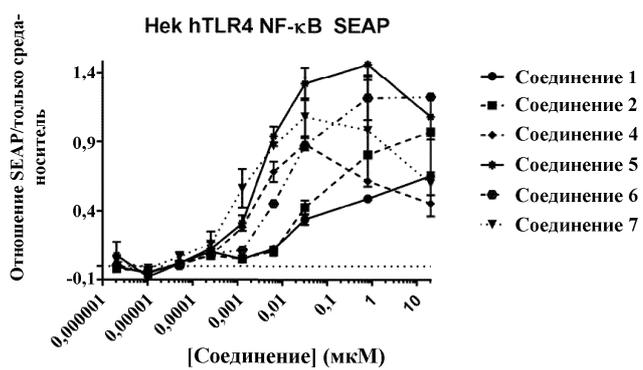
25. Способ лечения, предупреждения инфекционного заболевания, или снижения предрасположенности к нему у субъекта, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп.1-19 или его фармацевтически приемлемой соли.

26. Способ лечения, предупреждения инфекционного заболевания, или снижения предрасположенности к нему у субъекта, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции по п.20 или 21.

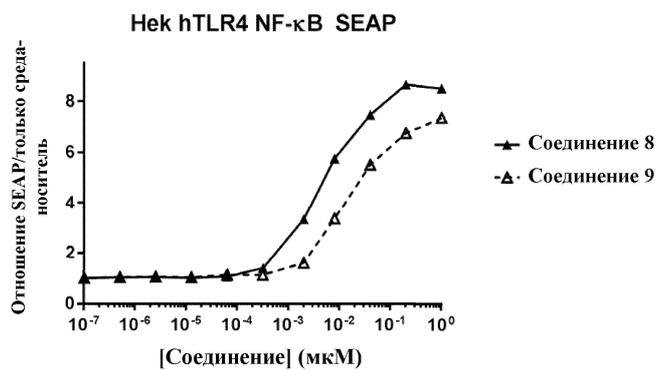
27. Набор, содержащий соединение по любому из пп.1-19 или его фармацевтически приемлемую соль, или фармацевтическую композицию по п.20 или 21; и инструкции по применению.



A

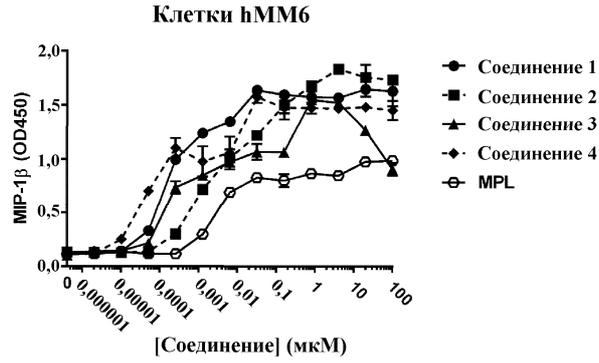


B

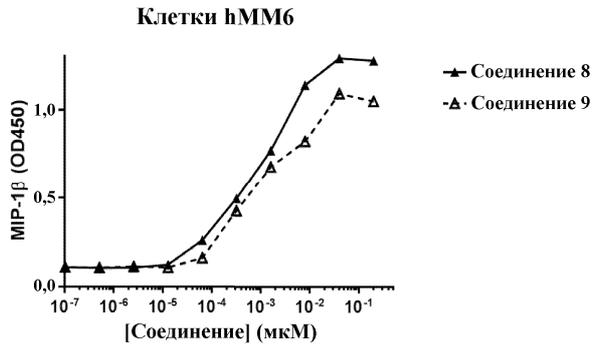


C

Фиг. 1A-C

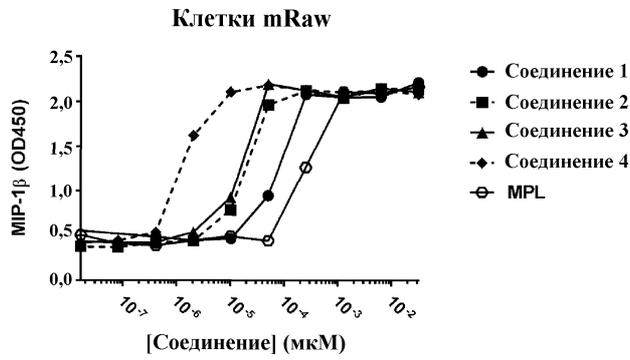


А

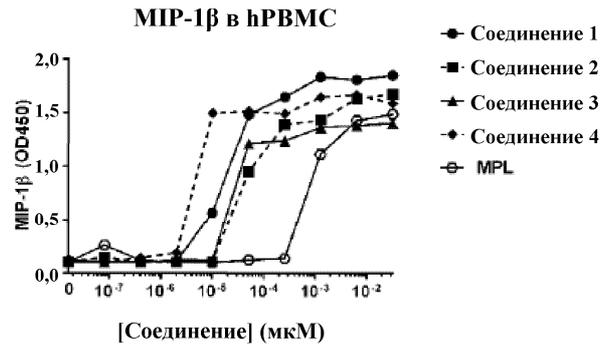


В

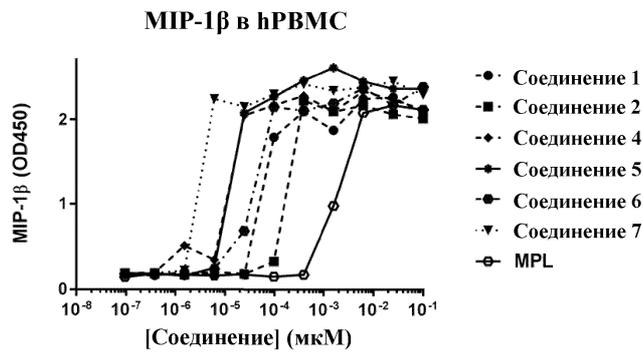
Фиг. 2А-В



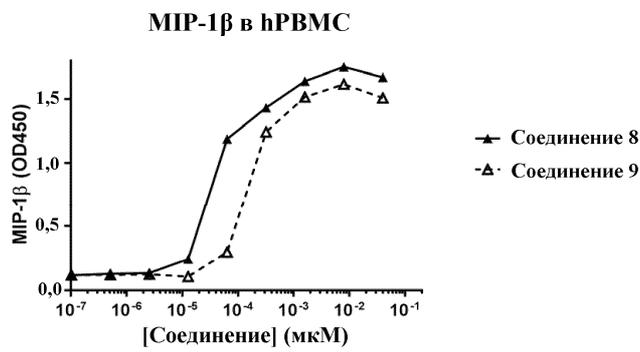
Фиг. 3



A

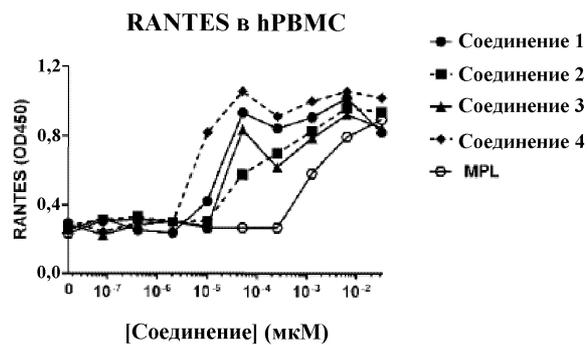


B

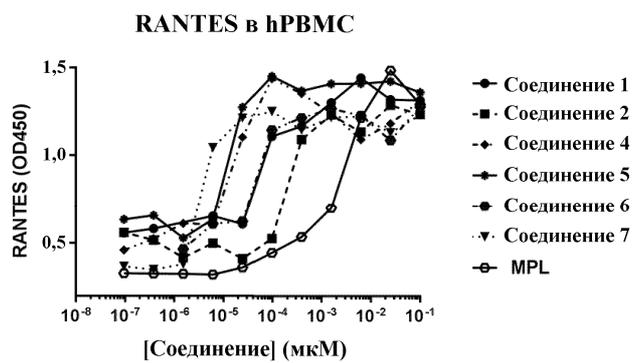


C

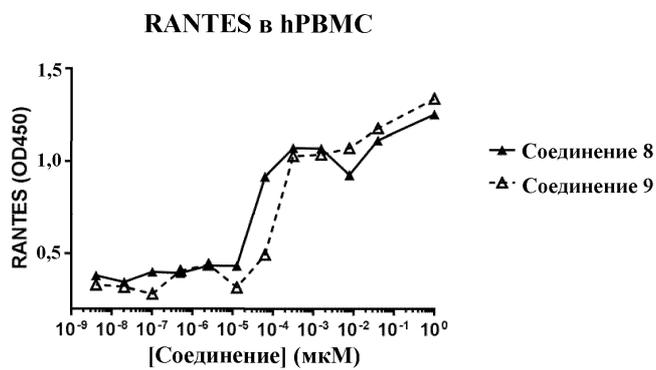
Фиг. 4А-С



A

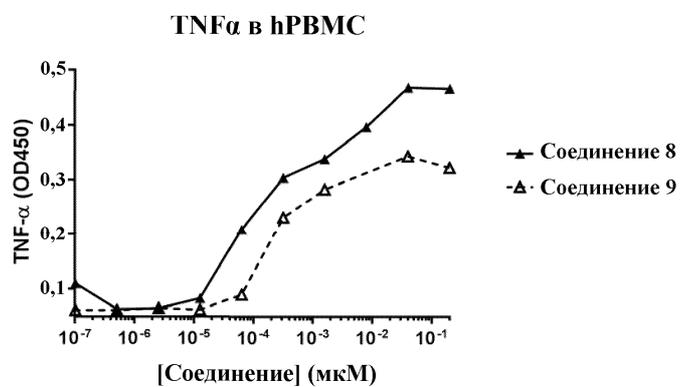
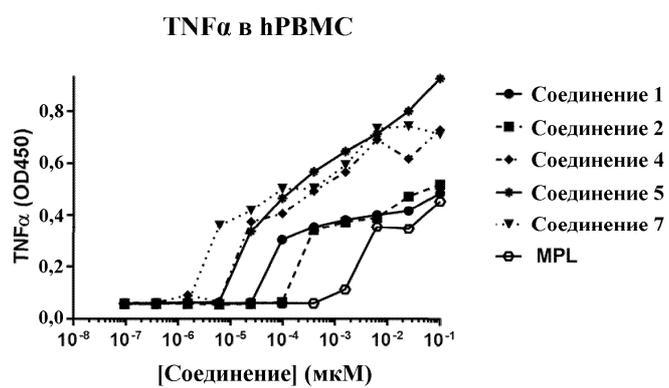
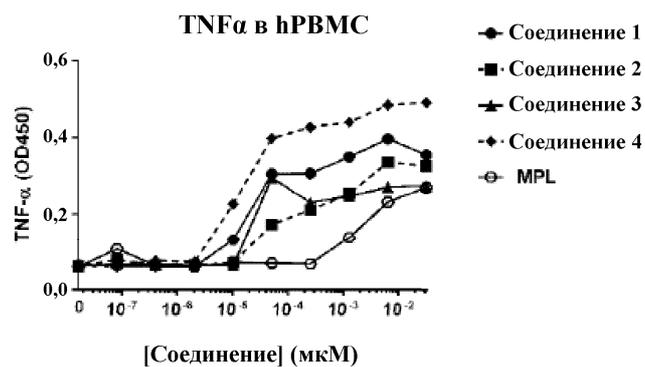


B



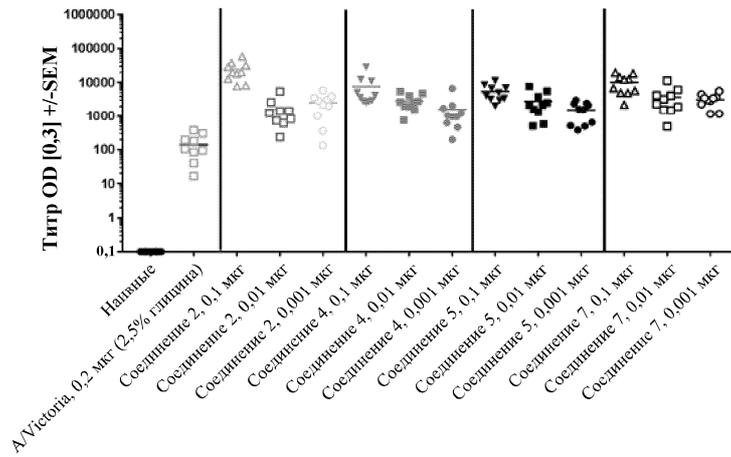
C

Фиг. 5A-C



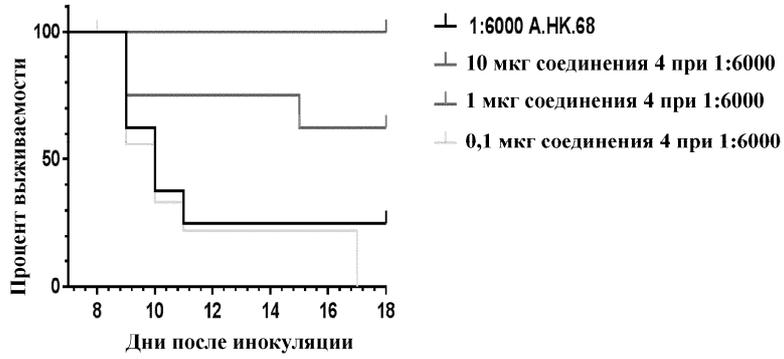
Фиг. 6А-С

Титры антитела IgG2a

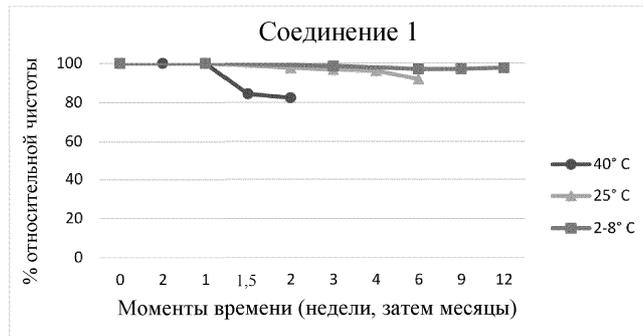


Фиг. 7

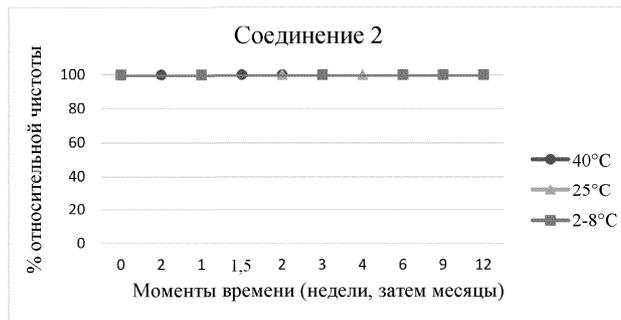
Выживаемость при заражении летальной дозой вируса гриппа



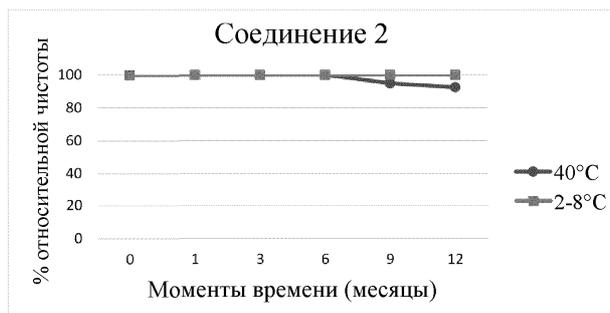
Фиг. 8



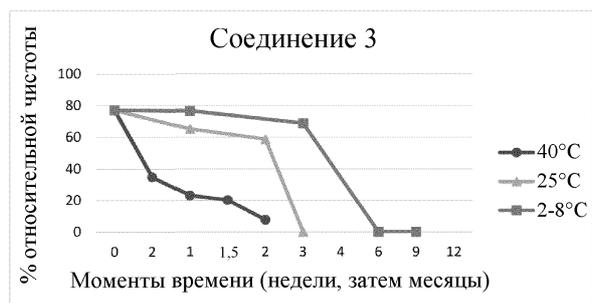
Фиг. 9



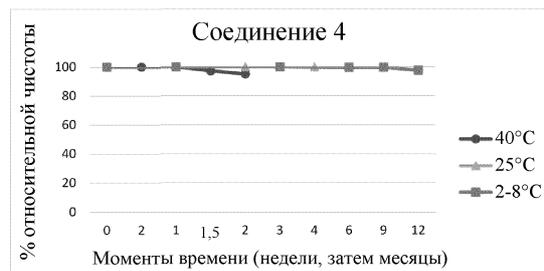
A

**В**

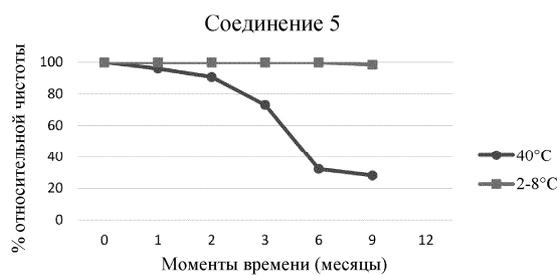
Фиг. 10А-В



Фиг. 11

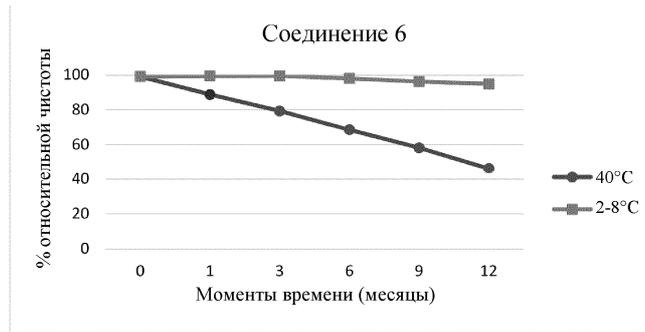


Фиг. 12



Фиг. 13

043820



Фиг. 14



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2