

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202392623 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.12.28

(51) Int. Cl. *A61K 31/335* (2006.01)
C07D 309/02 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2022.03.18

(54) СОЕДИНЕНИЯ ДЛЯ РЕГУЛИРОВАНИЯ ТРЕНИРОВАННОГО ИММУНИТЕТА И СПОСОБЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

(31) 63/163,428

(32) 2021.03.19

(33) US

(86) PCT/US2022/021035

(87) WO 2022/198101 2022.09.22

(71) Заявитель:

ТРЕЙНД ТЕРАПЬЮТИКС
ДИСКАВЕРИ, ИНК.; ИКАН СКУЛ
ОФ МЕДСИН ЭТ МАУНТ СИНАЙ
(US)

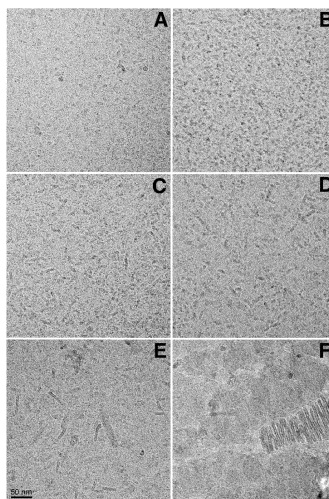
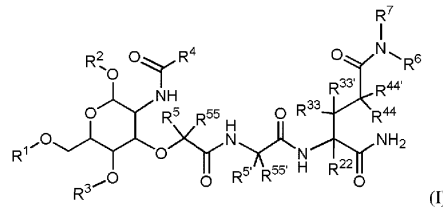
(72) Изобретатель:

Янссен Хенрикус Мари, Хубен Фрек
Йоханнес Мария, Генабек Бас Ван,
Сонтъенс Серж Хендрикус Матейс,
Малдер Уиллем М. Дж. (US)

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) В настоящем документе предлагаются соединения формулы (I), а также композиции, содержащие соединение формулы (I), и их применение



202392623
A1

202392623
A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-579398EA/061

СОЕДИНЕНИЯ ДЛЯ РЕГУЛИРОВАНИЯ ТРЕНИРОВАННОГО ИММУНИТЕТА И СПОСОБЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

Перекрестная ссылка на родственные заявки

[0001] Настоящая заявка испрашивает приоритет Временной заявки на патент США № 63/163428, поданной 19 марта 2021 года, описание которой тем самым включается в качестве ссылки во всей своей полноте для всех целей.

Описание текстового файла, поданного в электронном виде

[0002] Содержание текстового файла, представленного в электронном виде, полностью включается в настоящий документ в качестве ссылки: Копия в считываемом компьютером формате Последовательностей (имя файла: TRAI_005_00US_SeqList_ST25.txt, дата записи: 17 марта, 2021 года, размер файла 105 килобайт).

Уровень техники

[0003] Иммунная система играет важную роль в патофизиологии основных заболеваний, таких как атеросклероз, диабет и рак. Однако большинство стратегий иммунотерапии, разрабатываемых в настоящее время, сосредоточены либо на эффекторных молекулах, таких как цитокины, либо на Т-лимфоцитах, которые представляют собой клетки адаптивной иммунной системы. (Mulder et al. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2019, 18(7), 553-566; Pardoll et al. *Nat Immunol.*, 2012, 13, 1129-1132). При аутоиммунных и аутовоспалительных заболеваниях антицитокиновая терапия может успешно нейтрализовать биоактивные цитокины, тогда как наиболее интенсивно используемая иммунотерапия у онкологических больных включает применение препаратов-ингибиторов контрольных точек. Хотя долгое время считалось, что врожденная иммунная система лишена памяти, недавние исследования показывают, что врожденные иммунные клетки подвергаются метаболической и эпигенетической перестройке, корректируя свои функциональные программы в процессе, называемом «тренированный иммунитет», который участвует в оказании противоопухолевых воздействий. (Buffen et al., 2014, *PLoS Pathog.* 10, e1004485; Netea et al., *J. Leukoc Biol.* 2017, 102, 1323-1332).

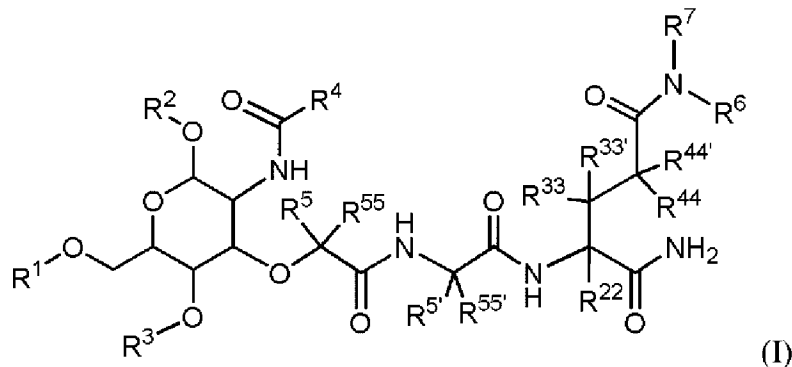
[0004] Ряд рецепторов распознавания образов (PRR), включая TLR, NOD2, дектин 1 и инфламмасому, можно задействовать для стимулирования тренированного иммунитета. Кроме того, исследования *in vitro* показали, что BCG и некоторые другие PAMP и DAMP, включая пептидогликаны и β -глюканы, могут терапевтически использоваться в качестве средств, повышающих иммунитет. Однако терапевтическое использование *in vivo* молекул, регулирующих тренированный иммунитет, затруднено из-за токсичности, побочных воздействий, связанных с иммунитетом, и плохой биодоступности для воздействия на соответствующие миелоидные клетки и их предшественники.

[0005] Существует потребность в терапевтических агентах и их композициях, которые воздействуют на врожденную иммунную систему и регулируют тренированный

иммунитет для лечения рака и других заболеваний, и состояний, вызванных дефектным тренированным иммунитетом.

Сущность изобретения

[0006] В вариантах осуществления, предусмотренных в настоящем документе, предлагается соединение формулы (I):



или его фармацевтически приемлемая соль,

где:

R^1 представляет собой -H или $-C(O)-R^X$;

R^2 и R^3 , каждый, независимо выбираются из группы, состоящей из -H, алкила, алкилен-арила, $-C(O)$ -алкила и $-C(O)$ -арила;

R^4 , R^5 и $R^{5'}$, каждый, независимо, представляют собой алкил;

R^6 и R^{11} , каждый, независимо, представляют собой -H или алкил;

R^7 представляет собой C_{9-30} цепь жирной кислоты, $-Y-N(R^{11})-C(O)-O$ -алкилен- $C(H)(OR^8)$ -алкилен- OR^9 , $-C(R^{10})(C(O)NH_2)$ -алкилен- $N(R^{11})-C(O)-C_{16-30}$ цепь жирной кислоты, $-(CR^{10}R^{10})_2-O-P(O)(OH)-O$ -алкилен- $C(R^{10})(OR^Z)$ -алкилен- $OR^{Z'}$, или -Y-триазилил-L;

R^Z и $R^{Z'}$, каждый, независимо, представляют собой C_{8-30} fatty acid или $-C(O)-C_{16-30}$ цепь жирной кислоты;

Y представляет собой алкилен;

L выбирается из группы, состоящей из цепи жирной кислоты, -алкилен- $C(O)-W$, -алкилен- $O-C(O)-W$, -алкилен-N-(алкилен- $C(O)-NR^{11}$ -алкилен- $NR^{11}-C(O)-W$)₂ и -алкилен-N-(алкилен- $C(O)-W$)₂;

W представляет собой цепь жирной кислоты, -O-алкилен- $C(H)(OR^8)$ -алкилен- OR^9 , фосфолипид или стерол;

R^8 и R^9 , каждый, независимо, представляют собой R^X или $-C(O)-R^X$;

R^{10} , R^{22} , R^{33} , $R^{33'}$, R^{44} , $R^{44'}$, R^{55} и $R^{55'}$, каждый, независимо, представляют собой H или R^A ;

R^X представляет собой цепь жирной кислоты;

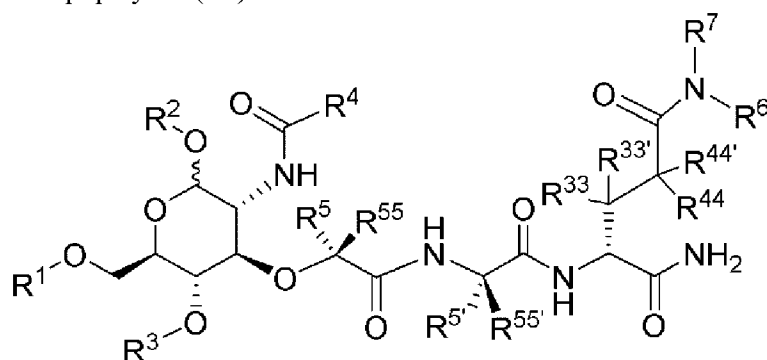
где каждый остаток из рассмотренных выше алкила, алкилена, алкилена-арила, арила и триазилила необязательно замещается одним или несколькими R^A , где R^A независимо выбирают для каждого случая из группы, состоящей из водорода, галогена, алкокси, галогеналкокси, циано, гидроксила, $-N(R^C)(R^D)$, $-C(O)N(R^C)(R^D)$, $-N(R^C)C(O)R^B$, -

$OC(O)NR^C R^D$, $-NR^C C(O)OR^B$, $-OC(O)R^B$, $-C(O)OR^B$, $-C(O)R^B$, $-CO_2H$, $-NO_2$, $-SH$, $S(O)_X R^B$ (где X представляет собой 0, 1 или 2), арила, арилалкила, гетероарила, гетероарилалкила, циклоалкила, гетероциклоалкила и R^B ;

R^C и R^D независимо выбирают для каждого случая из группы, состоящей из водорода, алкила, галогеналкила $-C(O)R^B$ и $-C(O)OR^B$; или R^C и R^D берутся вместе с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием гетероциклического кольца, необязательно замещенного R^A ; и

R^B представляет собой алкил, алкенил или алкинил, необязательно замещенный одним или несколькими атомами фтора; где, когда R^7 представляет собой C_{9-30} цепь жирной кислоты, R^2 представляет собой $-H$.

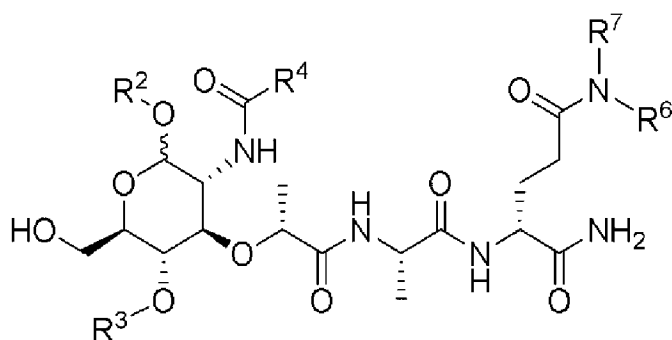
[0007] В вариантах осуществления, соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (IA):



(IA),

или его фармацевтически приемлемую соль, где R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^{55} , $R^{5'}$, $R^{55'}$, R^{33} , $R^{33'}$, R^{44} , $R^{44'}$, R^6 и R^7 являются такими, как определено в настоящем документе.

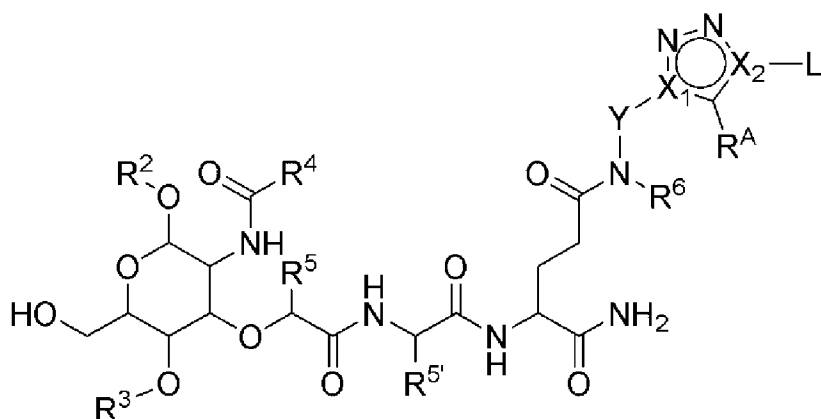
[0008] В вариантах осуществления, соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (IB):



(IB)

где R^2 , R^3 , R^4 , R^6 и R^7 являются такими, как определено в настоящем документе.

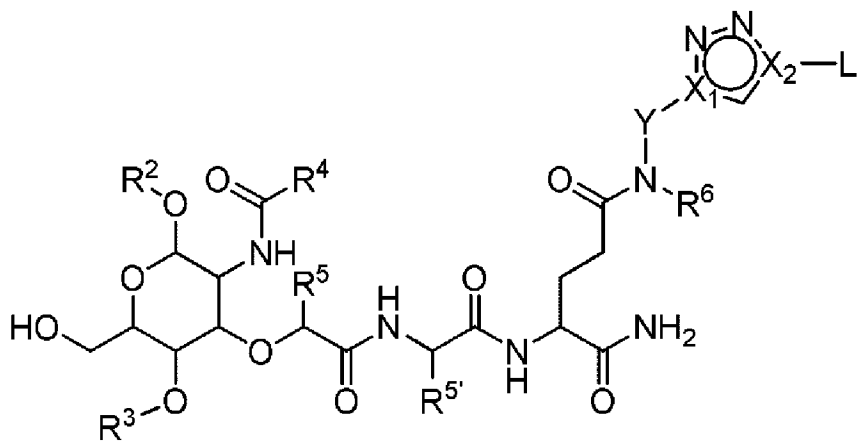
[0009] В вариантах осуществления, соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (II):



(II),

или его фармацевтически приемлемую соль, где R², R³, R⁴, R⁵, R^{5'}, R⁶, Y, X¹, X², R^A, L, являются такими, как определено в настоящем документе.

[0010] В вариантах осуществления, соединение формулы (II) представляет собой:

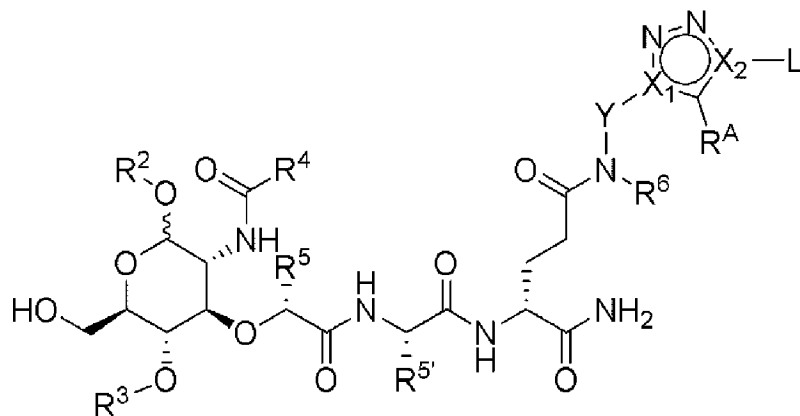


(II)

(II)

или его фармацевтически приемлемую соль, где R², R³, R⁴, R⁵, R^{5'}, R⁶, Y, X¹, X² и L являются такими, как определено в настоящем документе.

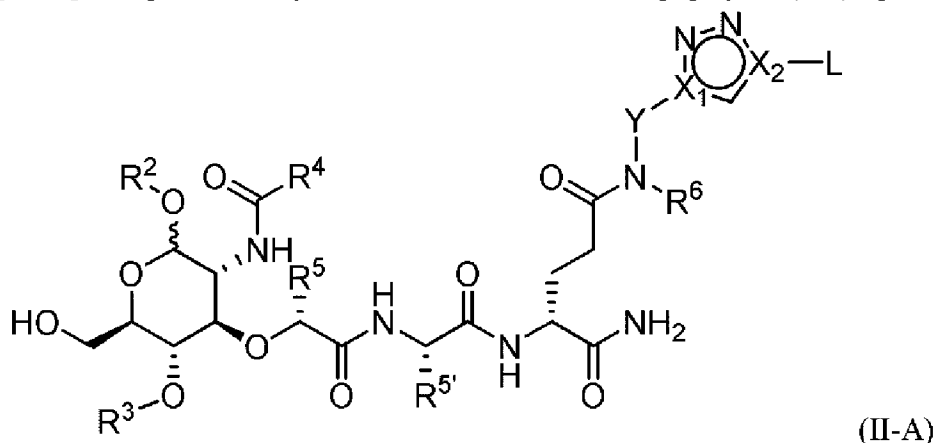
[0011] В вариантах осуществления, соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (IIA):



(IIA),

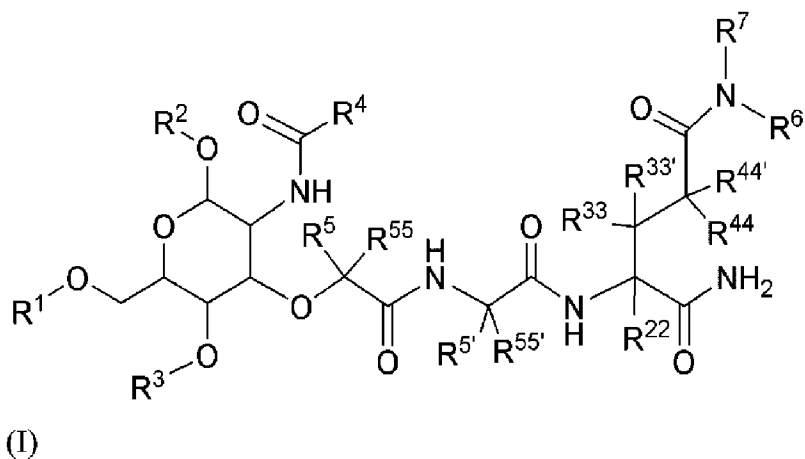
или его фармацевтически приемлемую соль, где R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^5' , R^6 , Y , X^1 , X^2 , L и R^A являются такими, как определено в настоящем документе.

[0012] В вариантах осуществления, соединение формулы (IIA) представляет собой:



где R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^5' , R^6 , Y , X^1 , X^2 и L являются такими, как определено в настоящем документе.

[0013] В вариантах осуществления, настоящее изобретение предлагает нанобиологическую композицию, содержащую наночастицы, полученные из липопротеина высокой плотности (HDL), где наночастицы содержат соединение формулы (I):



или его фармацевтически приемлемую соль,

где:

R^1 представляет собой $-H$ или $-C(O)-R^X$;

R^2 и R^3 , каждый, независимо выбираются из группы, состоящей из $-H$, алкила, алкилен-арила, $-C(O)$ -алкила и $-C(O)$ - арила;

R^4 , R^5 и R^5' , каждый, независимо представляют собой алкил;

R^6 и R^{11} , каждый, независимо представляют собой $-H$ или алкил;

R^7 представляет собой цепь жирной кислоты, $-Y-N(R^6)-C(O)-O$ -алкилен- $C(H)(OR^8)$ -алкилен- OR^9 , $-Y-N(R^6)-C(O)-R^X$, $-Y-O-P(O)(OH)-O$ -алкилен- $C(H)(OR^8)$ -алкилен- OR^9 или $-Y$ -триазилил- L ;

Y представляет собой алкилен;

L выбирается из группы, состоящей из цепи жирной кислоты, -алкилен-C(O)-W, -алкилен-O-C(O)-W, -алкилен-N-(алкилен-C(O)-NR¹¹-алкилен-NR¹¹-C(O)-W)₂ и -алкилен-N-(алкилен-C(O)-W)₂;

W представляет собой цепь жирной кислоты, -O-алкилен-C(H)(OR⁸)-алкилен-OR⁹, фосфолипид или стерол;

R⁸ и R⁹, каждый, независимо представляют собой R^X или -C(O)-R^X;

R¹⁰, R²², R³³, R^{33'}, R⁴⁴, R^{44'}, R⁵⁵ и R^{55'}, каждый, независимо представляют собой H или R^A;

R^X представляет собой цепь жирной кислоты;

где каждый остаток из рассмотренных выше алкила, алкилена, алкилена-арила, арила и триазиола необязательно замещается одним или несколькими R^A, где R^A независимо выбирают для каждого случая из группы, состоящей из водорода, галогена, алкокси, галогеналкокси, циано, гидроксила, -N(R^C)(R^D), -C(O)N(R^C)(R^D), -N(R^C)C(O)R^B, -OC(O)NR^CR^D, -NR^CC(O)OR^B, -OC(O)R^B, -C(O)OR^B, -C(O)R^B, -CO₂H, -NO₂, -SH, S(O)_XR^B (где X представляет собой 0, 1 или 2), арила, гетероарила, гетероарилалкила, циклоалкила, гетероциклоалкила и R^B;

R^C и R^D независимо выбирают для каждого случая из группы, состоящей из водорода, алкила, галогеналкила -C(O)R^B и -C(O)OR^B; или R^C и R^D берутся вместе с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием гетероциклического кольца, необязательно замещенного R^A; и R^B представляет собой алкил, алкенил или алкинил, необязательно замещенный одним или несколькими атомами фтора.

[0014] В вариантах осуществления, настоящее изобретение предлагает способ лечения расстройства клеточной пролиферации или сепсиса у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения или нанобиологической композиции, описанной в настоящем документе.

Краткое описание фигур

[0015] Фиг.1 показывает изображения Крио-ПЭМ для наночастиц, полученных из HDL, позиций от А до F в Таблице 8 примера 24. Масштабная шкала 50 нм применяется ко всем 6 изображениям.

[0016] Фиг.2 Определенные с помощью DLS Z-средние диаметры и значения PDI для наночастиц в приготовлениях А - F в препарате 1 Примера 23.

[0017] Фиг.3. представляет собой график, показывающий значения OD как функцию концентрации тестируемого образца в анализе активации NOD2, описанном в Примере 25.

[0018] Фиг.4А-Е изображает кривые роста опухоли для исследования, описанного в Примере 26.

[0019] Фиг.5А-С изображает кривые роста опухоли для исследования, описанного в Примере 27.

Определения

[0020] Для удобства здесь собраны некоторые термины, используемые в описании, примерах и Формуле изобретения. Если не указано иного, все технические и научные

термины, используемые в этом описании, имеют те же значения, которые обычно понимаются специалистом в области техники, к которой принадлежит это изобретение.

[0021] В данном описании приводятся ссылки на различные патенты, заявки на патенты и публикации. Описание этих патентов, заявок на патенты и публикаций во всей своей полноте включается в это описание в качестве ссылок, чтобы более полно описать уровень техники, известный специалистам в данной области на дату настоящего изобретения. Настоящее описание будет иметь решающее значение в случае, если существует какое-либо несоответствие между патентами, заявками на патент и публикациями, цитируемыми в настоящем описании.

[0022] Термин «примерно», когда он непосредственно предшествует числовому значению, означает диапазон плюс или минус приемлемой степени отклонения в данной области техники. В вариантах осуществления термин «примерно» охватывает 10% от этого значения, например, «примерно 50» означает от 45 до 55, «примерно 25000» означает от 22500 до 27500 и тому подобное, если в контексте описания не указано иное или не указано иное, несовместимое с такой интерпретацией. Например, в списке числовых значений, таких как «примерно 49, примерно 50, примерно 55, ...», «примерно 50» означает диапазон, простирающийся менее чем на половину интервала (интервалов) между предыдущими и последующими значениями, например, более чем 49,5 - менее чем 52,5. Кроме того, фразы «меньше примерно» значения или «больше примерно» значения следует понимать с учетом определения термина «примерно», представленного в настоящем документе.

[0023] Фраза «фармацевтически приемлемый», используемая в настоящем документе, относится к тем соединениям, материалам, композициям и/или дозированным формам, которые, в пределах здравого медицинского заключения, подходят для применения в контакте с тканями человека и животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции или других проблем или осложнений, соразмерных разумному соотношению польза/риск.

[0024] «Соли» включают соли, полученные посредством взаимодействия соединения, действующего как основание, с неорганической или органической кислотой с образованием соли, или соли, полученные посредством взаимодействия соединения, действующего как кислота, с неорганическим или органическим основанием с образованием соли. «Соли» включают производные активного агента, где активный агент модифицируется посредством получения его кислотных или основных солей присоединения. Предпочтительно соли представляют собой фармацевтически приемлемые соли. Такие соли включают, помимо прочего, фармацевтически приемлемые соли присоединения кислот, фармацевтически приемлемые соли присоединения оснований, фармацевтически приемлемые соли металлов, соли аммония и алкилированного аммония. Соли присоединения кислот включают соли неорганических кислот, а также органических кислот. Репрезентативные примеры пригодных для использования неорганических кислот включают соляную, бромистоводородную, иодистоводородную, фосфорную, серную, азотную кислоты и тому подобное. Репрезентативные примеры пригодных для

использования органических кислот включают муравьиную, уксусную, трихлоруксусную, трифторуксусную, пропионовую, бензойную, 3-(4-гидроксibenзоил)бензойную кислоту, коричную, лимонную, фумаровую, гликолевую, молочную, малеиновую, яблочную, малоновую, миндальную, щавелевую, пикриновую. 4-хлорбензолсульфоновую кислоту, 2-нафталинсульфоновую кислоту, камфорсульфоновую кислоту, п-толуолсульфоновую кислоту, сульфаты, нитраты, фосфаты, перхлораты, бораты, ацетаты, бензоаты, гидроксинафтоаты, глицерофосфаты, кетоглутараты и тому подобное. Соли присоединения оснований включают, помимо прочего, этилендиамин, N-метилглюкамин, лизин, аргинин, орнитин, холин, N,N'-дибензилэтилендиамин, хлорпрокаин, диэтаноламин, новокаин, N-бензилфенэтиламин, диэтиламин, пиперазин, трис(гидрокси метил)-аминометан, гидроксид тетраметиламмония, триэтиламин, дибензиламин, эфенамин, дегидроабиетиламин, N-этилпиперидин, бензиламин, тетраметиламмоний, тетраэтиламмоний, метиламин, диметиламин, триметиламин, этиламин, основные аминокислоты, например, лизин и аргинин, дициклогексиламин и тому подобное. Примеры солей металлов включают соли лития, натрия, калия, магния, кальция и тому подобное. Примеры солей аммония и алкилированного аммония включают соли аммония, метиламмония, диметиламмония, триметиламмония, этиламмония, гидроксиэтиламмония, диэтиламмония, бутиламмония, тетраметиламмония и тому подобное. Примеры органических оснований включают лизин, аргинин, гуанидин, диэтаноламин, холин и тому подобное. Стандартные способы получения фармацевтически приемлемых солей и их приготовление хорошо известны в данной области техники и описаны в различных источниках, включая, например, "Remington: The Science and Practice of Pharmacy", A. Gennaro, ed., 20th edition, Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia, PA.

[0025] Термины «носитель» или «несущее средство», используемые здесь взаимозаменяемо, охватывают носители, наполнители, адъюванты и разбавители или сочетание любого из указанных выше, что означает материал, композицию или несущее средство, такое как жидкий или твердый наполнитель, разбавитель, вспомогательное средство, растворитель или инкапсулирующий материал, используемый для переноса или транспортировки фармацевтического агента из одного органа или части тела в другой орган или часть тела. В дополнение к адъювантам, вспомогательным средством и разбавителям, известных специалисту в данной области, носитель включает наночастицы органической и неорганической природы.

[0026] Например, в вариантах осуществления настоящего изобретения предлагаются носители наночастиц (например, наночастицы, полученные из HDL) в качестве доставки несущего средства активного агента (например, соединения формулы (I), (IA), (IB), (II), (II-1), (II-2), (IIA), (IIA-1), (IIA-2) или Таблица 1). В вариантах осуществления агент инкапсулирован в носителе из наночастиц. В других вариантах осуществления агент связывается с поверхностью носителя наночастиц. Объединение агента и носителя наночастиц может осуществляться различными способами, включая нековалентное связывание, улавливание агента внутри несущего средства и тому подобное. В вариантах

осуществления это объединение достаточно стабильно так что агент остается связанным с несущим средством до тех пор, пока оно не будет доставлено в целевую область субъекта, получающего лечение.

[0027] Термины «фармацевтическое сочетание», «терапевтическое сочетание» или «сочетание», как используется в настоящем документе, относятся к одной лекарственной форме, содержащей, по меньшей мере, два терапевтически активных агента, или к отдельным лекарственным формам, содержащим, по меньшей мере, два терапевтически активных агента вместе или по отдельности для использования в сочетанной терапии. Введение сочетанной терапии включает: введение одной и той же или разных композиций и/или сочетаний последовательно, одновременно или непрерывно, одним и тем же или различными путями. Например, один терапевтически активный агент может быть включен в одну дозированную форму, а другой терапевтически активный агент может составлять одну или различные дозированные формы. Например, один терапевтически активный агент может составляться в виде твердой дозированной формы для перорального применения, тогда как второй терапевтически активный агент может составляться в виде дозированной формы в виде раствора для парентерального введения. В вариантах осуществления сочетанная терапия необязательно включает один или несколько фармацевтически приемлемых носителей или вспомогательных средств, фармацевтически неактивных соединений и/или инертных веществ.

[0028] Как используется в настоящем документе фраза «расстройство, характеризующееся пролиферацией клеток» или «состояние, характеризующееся пролиферацией клеток» включает, но не ограничивается ими, рак, доброкачественные и злокачественные опухоли. Примеры рака и опухолей включают, но не ограничиваясь этим, рак или рост опухоли мочевого пузыря, кровеносных сосудов, костей, головного мозга, молочной железы, шейки матки, грудной клетки, толстой кишки, слизистой оболочки матки, пищевода, глаз, головы, почек, печени, лимфатических узлов, легких, рта, шеи, яичника, поджелудочной железы, простаты, прямой кишки, ободочной и прямой кишки, кожи, желудка, яичек, горла, щитовидной железы, уротелия и матки.

[0029] Термины «лечить», «лечение» или «излечение» в отношении конкретного заболевания или расстройства включают профилактику заболевания или расстройства, и/или уменьшение, улучшение, облегчение или устранение симптомов и/или патологии заболевания или расстройства. Как правило, термины, как используется в настоящем документе, относятся к улучшению, облегчению, уменьшению и устранению симптомов заболевания или состояния. Описанное в настоящем документе соединение-кандидат может находиться в терапевтически эффективном количестве в препарате или лекарственном средстве, которое представляет собой количество, которое может привести к биологическому воздействию, такому как апоптоз определенных клеток (например, раковых клеток), снижение пролиферации определенных клеток, или привести к улучшению, облегчению, уменьшению или устранению симптомов заболевания или состояния, например, сепсиса. Эти термины также могут относиться к снижению скорости

пролиферации клеток (например, замедлению или остановке роста опухоли) или к ее остановке, или к уменьшению количества пролиферирующих раковых клеток (например, удалению части или всей опухоли).

[0030] Термин «пациент» или «субъект», как используется в настоящем документе, включает всех млекопитающих, а, более конкретно, включает человека. Описанные в настоящем документе способы могут быть пригодными для использования как для терапии человека, так и для ветеринарных применений. В одном из вариантов субъектом является человек.

[0031] Как используется в настоящем документе «профилактика» или «предотвращение» относится к снижению риска приобретения данного заболевания или расстройства. Например, предотвращение развития, по меньшей мере, одного из клинических симптомов заболевания у субъекта, который может быть подвержен заболеванию или предрасположен к нему, но еще не испытывает или не проявляет симптомов заболевания.

[0032] Как используется в настоящем документе «терапевтически эффективное количество» означает количество соединения или терапевтически активного агента, которое при введении субъекту для лечения заболевания или другого нежелательного медицинского состояния является достаточным для оказания благоприятного воздействия в отношении этого заболевания или состояния. Терапевтически эффективное количество будет изменяться в зависимости от типа выбранного соединения или терапевтически активного агента, заболевания или состояния и его тяжести, а также возраста, веса и тому подобное, пациента, подлежащего лечению.

[0033] Под «необязательным» или «необязательно» подразумевается, что описываемое далее обстоятельство или событие может произойти, а может и не произойти, и что описание включает случаи, когда обстоятельство или событие происходит, и случаи, в которых это не происходит. Например, «необязательно замещенный арил» включает как «арил», так и «замещенный арил», как определено ниже. Специалистам в данной области техники в отношении любой группы, содержащей один или несколько заместителей, будет понятно, что такие группы не предназначены для введения каких-либо замещений или схем замещения, которые являются стерически непрактичными, синтетически неосуществимыми и/или нестабильными по своей природе.

[0034] Затем следует отметить, что формула изобретения может быть составлена таким образом, чтобы исключить любой необязательный элемент. По сути, это заявление предназначено служить предшествующим основанием для использования такой исключительной терминологии, как «исключительно», «только» и тому подобное, в связи с изложением элементов формулы изобретения или использованием «отрицательного» ограничения.

[0035] Когда указан диапазон значений, предполагается, что он охватывает каждое значение и поддиапазон внутри диапазона. Например, “C₁-C₆ алкил” предназначается для охвата C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₁₋₆, C₁₋₅, C₁₋₄, C₁₋₃, C₁₋₂, C₂₋₆, C₂₋₅, C₂₋₄, C₂₋₃, C₃₋₆, C₃₋₅, C₃₋₄, C₄₋₆,

C₄₋₅ и C₅₋₆ алкила.

[0036] Термин «ацил», как используется в настоящем документе, относится к группам R-C(O)-, таким как, но не ограничиваясь этим, (алкил)-C(O)-, (алкенил)-C(O)-, (алкинил) -C(O)-, (арил)-C(O)-, (циклоалкил)-C(O)-, (гетероарил)-C(O)- и (гетероциклил)-C(O)-, где группа присоединяется к исходной молекулярной структуре через карбонильную функциональность. В вариантах осуществления это C₁₋₁₀ ацильный радикал, который соответствует общему числу атомов цепи или кольца, например, алкильной, алкенильной, алкинильной, арильной, циклоалкильной или гетероарильной части плюс карбонильный углерод ацила. Например, C₄-ацил содержит три других атома кольца или цепи плюс карбонил.

[0037] «Алкил» или «алкильная группа» относится к полностью насыщенной, прямой или разветвленной углеводородной цепи. В вариантах осуществления алкильная группа содержит от одного до тридцати атомов углерода. В вариантах осуществления алкильные группы содержат от одного до двенадцати атомов углерода и присоединяются к остальной части молекулы одинарной связью. Например, включаются алкилы, содержащие любое количество атомов углерода от 1 до 12. Алкил, содержащий до 12 атомов углерода, представляет собой C₁-C₁₂ алкил, алкил, содержащий до 10 атомов углерода, представляет собой C₁-C₁₀ алкил, алкил, содержащий до 6 атомов углерода, представляет собой C₁-C₆ алкил и алкил, содержащий до 5 атомов углерода, представляет собой C₁-C₅ алкил. C₁-C₅ алкил включает C₅ алкилы, C₄ алкилы, C₃ алкилы, C₂ алкилы и C₁ алкил (то есть, метил). C₁-C₆ алкил включает все фрагменты, описанные выше для C₁-C₅ алкилов, но также включает C₆ алкилы. C₁-C₁₀ алкил включает все фрагменты, описанные выше для C₁-C₅ алкилов и C₁-C₆ алкилов, но также включает C₇, C₈, C₉ и C₁₀ алкилы. Аналогично, C₁-C₁₂ алкил включает все вышеперечисленные фрагменты, но также включает C₁₁ и C₁₂ алкилы. Неограничивающие примеры C₁-C₁₂ алкила включают метил, этил, *n*-пропил, изопропил, втор-пропил, *n*-бутил, изобутил, *втор*-бутил, *трет*-бутил, *n*-пентил, *трет*-амил, *n*-бутил, *n*-гексил, *n*-гептил, *n*-октил, *n*-нонил, *n*-децил, *n*-ундецил и *n*-додэцил. Если в описании конкретно не указано иного, алкильная группа может необязательно быть замещенной. В вариантах осуществления «алкил» представляет собой углеводород с прямой цепью. В вариантах осуществления «алкил» представляет собой разветвленный углеводород.

[0038] «Алкилен» или «алкиленовая цепь» относится к полностью насыщенной, прямой или разветвленной двухвалентной углеводородной цепи. В вариантах осуществления алкиленовые группы содержат от одного до двенадцати атомов углерода. Неограничивающие примеры C₁-C₁₂ алкилена включают метилен, этилен, пропилен, *n*-бутилен, этенилен, пропенилен, *n*-бутенилен и тому подобное. Алкиленовая цепь присоединяется к остальной части молекулы через одинарную связь и к группе через одинарную связь. Точки присоединения алкиленовой цепи к остальной части молекулы и к группе могут проходить через один углерод или любые два углерода внутри цепи. Если в описании конкретно не указано иного, алкиленовая цепь может необязательно замещаться.

[0039] «Алкенил» или «алкенильная группа» относится к прямой или разветвленной углеводородной цепи. В вариантах осуществления алкенильная группа содержит от одного до тридцати атомов углерода. В вариантах осуществления алкенильная группа содержит от двух до двенадцати атомов углерода и содержит одну или несколько двойных углерод-углеродных связей, например, линейную или разветвленную группу из 2-8 атомов углерода, называемую здесь C_2-C_8 алкенилом. Каждая алкенильная группа присоединяется к остальной части молекулы одинарной связью. Алкенильная группа, содержащая любое количество атомов углерода от 2 до 12, включается. Алкенильная группа, содержащая до 12 атомов углерода, представляет собой C_2-C_{12} алкенил, алкенил, содержащий до 10 атомов углерода, представляет собой C_2-C_{10} алкенил, алкенильная группа, содержащая до 6 атомов углерода, представляет собой C_2-C_6 алкенил, и алкенил, содержащий до 5 атомов углерода, представляет собой C_2-C_5 алкенил. C_2-C_5 Алкенил включает C_5 алкенилы, C_4 алкенилы, C_3 алкенилы и C_2 алкенилы. C_2-C_6 Алкенил включает все фрагменты, описанные выше для C_2-C_5 алкенилов, но также включает C_6 алкенил. C_2-C_{10} Алкенил включает все фрагменты, описанные выше для C_2-C_5 алкенилов и C_2-C_6 алкенилов, но также включает C_7 , C_8 , C_9 и C_{10} алкенилы. Аналогичным образом, C_2-C_{12} алкенил включает все перечисленные выше фрагменты, но также включает C_{11} и C_{12} алкенилы. Неограничивающие примеры C_2-C_{12} алкенила включают этенил (винил), 1-пропенил, 2-пропенил (аллил), изопропенил, 2-метил-1-пропенил, 1-бутенил, 2-бутенил, 3-бутенил, 1-пентенил, 2-пентенил, 3-пентенил, 4-пентенил, 1-гексенил, 2-гексенил, 3-гексенил, 4-гексенил, 5-гексенил, 1-гептенил, 2-гептенил, 3-гептенил, 4-гептенил, 5-гептенил, 6-гептенил, 1-октенил, 2-октенил, 3-октенил, 4-октенил, 5-октенил, 6-октенил, 7-октенил, 1-ноненил, 2-ноненил, 3-ноненил, 4-ноненил, 5-ноненил, 6-ноненил, 7-ноненил, 8-ноненил, 1-деценил, 2-деценил, 3-деценил, 4-деценил, 5-деценил, 6-деценил, 7-деценил, 8-деценил, 9-деценил, 1-ундеценил, 2-ундеценил, 3-ундеценил, 4-ундеценил, 5-ундеценил, 6-ундеценил, 7-ундеценил, 8-ундеценил, 9-ундеценил, 10-ундеценил, 1-додеценил, 2-додеценил, 3-додеценил, 4-додеценил, 5-додеценил, 6-додеценил, 7-додеценил, 8-додеценил, 9-додеценил, 10-додеценил и 11-додеценил. Если в описании конкретно не указано иного, алкильная группа может необязательно быть замещенной

[0040] «Алкинил» или «алкинильная группа» относится к прямой или разветвленной углеводородной цепи. В вариантах осуществления алкинильная группа содержит от одного до тридцати атомов углерода. В вариантах осуществления алкинильная группа содержит от двух до двенадцати атомов углерода и содержит одну или несколько тройных углерод-углеродных связей, таких как прямая или разветвленная группа из 2-8 атомов углерода, называемая здесь C_2-C_8 алкинил. Каждая алкинильная группа присоединяется к остальной части молекулы одинарной связью. Алкинильная группа, содержащая любое количество атомов углерода от 2 до 12, включается. Алкинильная группа, содержащая до 12 атомов углерода, представляет собой C_2-C_{12} алкинил, алкинильная группа, содержащая до 10 атомов углерода, представляет собой C_2-C_{10} алкинил, алкинильная группа, содержащая до 6 атомов углерода, представляет собой C_2-C_6 алкинил, и алкинил, содержащий до 5 атомов

углерода представляет собой C_2-C_5 алкинил. C_2-C_5 Алкинил включает C_5 алкинилы, C_4 алкинилы, C_3 алкинилы и C_2 алкинилы. Алкинил C_2-C_6 включает все фрагменты, описанные выше для C_2-C_5 алкинилов, но также включает C_6 алкинилы. Алкинил C_2-C_{10} включает все фрагменты, описанные выше для C_2-C_5 алкинилов и C_2-C_6 алкинилов, но также включает C_7 , C_8 , C_9 и C_{10} алкинилы. Аналогично, C_2-C_{12} алкинил включает все вышеуказанные фрагменты, но также включает C_{11} и C_{12} алкинилы. Неограничивающие примеры C_2-C_{12} алкинилов включают этинил, пропирил, бутирил, пентил и тому подобное. Если в описании конкретно не указано иное, алкильная группа может необязательно быть замещенной.

[0041] «Арил» относится к углеводородной кольцевой системе, содержащей водород, от 6 до 18 атомов углерода и, по меньшей мере, одно ароматическое кольцо, которое присоединяется к остальной молекуле одинарной связью. Для целей настоящего изобретения арил может представлять собой моноциклическую, бициклическую, трициклическую, тетрациклическую кольцевую систему или другую полициклическую кольцевую систему, которая может включать конденсированные или мостиковые кольцевые системы. Арилы включают, но не ограничиваются этим, арилы, полученные из ацеантрилена, аценафтилена, ацефенантрилена, антрацена, азулена, бензола, хризена, флуорантена, флуорена, ас-индацена, с-индацена, индана, индена, нафталина, феналена, фенантрена, плектена, пирена и трифенилена. Если в описании конкретно не указано иное, арил может быть необязательно замещен.

[0042] «Аралкил» или «арилалкил» относится к группе формулы $R_b R_c$, где R_b представляет собой алкиленовую группу, как определено выше, и R_c представляет собой один или несколько арилов, как определено выше, например, бензил, дифенилметил и тому подобное. Если в описании конкретно не указано иного, аралкильная группа может необязательно быть замещенной.

[0043] «Карбоциклил», «карбоциклическое кольцо» или «карбоцикл» относится к кольцевой структуре, в которой каждый остаток из атомов, образующих кольцо, представляет собой углерод, и он присоединен к остальной части молекулы одинарной связью. Карбоциклические кольца могут содержать от 3 до 20 атомов углерода в кольце. Карбоциклические кольца включают арилы и циклоалкил, циклоалкенил и циклоалкинил, как определено в настоящем документе. Если в описании конкретно не указано иного, карбоциклильная группа может необязательно быть замещенной.

[0044] «Циклоалкил» относится к стабильному неароматическому моноциклическому или полициклическому полностью насыщенному углеводороду, состоящему исключительно из атомов углерода и водорода, который может включать конденсированные, спироциклические или мостиковые кольцевые системы, содержащие от трех до двадцати атомов углерода, и который соединен с остальной частью молекулы одинарной связью. Моноциклический циклоалкил включает, например, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил и циклооктил. Полициклические циклоалкилы включают, например, адамантил, норборнил, декалинил, 7,7-

диметилбицикло[2.2.1]гептанил и тому подобное. Если в описании конкретно не указано иного, циклоалкильная группа может необязательно быть замещенной.

[0045] «Циклоалкенил» относится к стабильному неароматическому моноциклическому или полициклическому углеводороду, состоящему исключительно из атомов углерода и водорода, содержащему одну или несколько двойных углерод-углеродных связей, который может включать конденсированные, спироциклические или мостиковые кольцевые системы, содержащие от трех до двадцать атомов углерода, предпочтительно содержащему от трех до десяти атомов углерода, который соединен с остальной частью молекулы одинарной связью. Моноциклические циклоалкенилы включают, например, циклопентенил, циклогексенил, циклогептенил, циклоктенил и тому подобное. Полициклические циклоалкенилы включают, например, бицикло[2.2.1]гепт-2-енил и тому подобное. Если в описании конкретно не указано иного, циклоалкенильная группа может необязательно быть замещенной.

[0046] «Циклоалкинил» относится к стабильному неароматическому моноциклическому или полициклическому углеводороду, состоящему исключительно из атомов углерода и водорода, содержащему от 3 до 20 атомов углерода и одну или несколько тройных углерод-углеродных связей, который может включать конденсированные, спироциклические или мостиковые кольцевые системы, и который соединен с остальной частью молекулы одинарной связью. Моноциклические циклоалкинилы включают, например, циклогептинил, циклооктинил и тому подобное. Если в описании конкретно не указано иного, циклоалкинильная группа может необязательно быть замещенной.

[0047] «Гетероциклил», «гетероциклическое кольцо» или «гетероцикл» относится к стабильному 3-20-членному ароматическому или неароматическому кольцу, которое состоит из 2-12 атомов углерода и одного - шести гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы. Гетероциклы могут быть ароматическими (гетероарилы) и неароматическими. Если в описании конкретно не указано иного, гетероциклил может представлять собой моноциклическую, бициклическую, трициклическую, тетрациклическую кольцевую систему или другую полициклическую кольцевую систему, которая может включать конденсированные, спироциклические или мостиковые кольцевые системы; и атомы азота, углерода или серы в гетероциклиле могут быть необязательно окислены; атом азота необязательно может кватернизоваться и гетероциклил может быть частично или полностью насыщенным. Примеры таких гетероциклилов включают, но не ограничиваясь этим, диоксоланил, тиенил[1,3]дитианил, декагидроизохинолил, биотинил, дигидрофуранил, дигидроиндолил, дигидропиранил, дигидротиенил, дитиазолил, гомопиперидинил, пиранил, пиразолинил, тиопиранил, имидазолинил, имидазолидинил, изотиазолидинил, изоксазолидинил, морфолинил, октагидроиндолил, октагидроизоиндолил, изоксазолидинил, морфолинил, октагидроиндолил, октагидроизоиндолил, 2-оксопиперазинил, 2-оксопиперидинил, 2-оксопирролидинил, оксазолидинил, пиперидинил, пиперазинил, 4-пиперидонил, пирролидинил, пирролидин-2-только, пиразолидинил, хинуклидинил, тиазолидинил,

тетрагидрофурил, тетрагидроизохинолил, тритианил, тетрагидропиранил, тиоморфолинил, тиаморфолинил, 1-оксо-тиоморфолинил и 1,1-диоксо-тиоморфолинил. Если в описании конкретно не указано иного, гетероциклическая группа может необязательно быть замещенной.

[0048] «Гетероарил» относится к 5-20-членной кольцевой системе, содержащей атомы водорода, от одного до тринадцати атомов углерода, от одного до шести гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы, и, по меньшей мере, одного ароматического кольца. Для целей настоящего изобретения гетероарил может представлять собой моноциклическую, бициклическую, трициклическую или тетрациклическую кольцевую систему, которая может включать конденсированные или мостиковые кольцевые системы; гетероарил может содержать одно или несколько неароматических колец (например, циклоалкил или гетероциклил), конденсированных с ароматическим кольцом. Атомы азота, углерода или серы в гетероариле необязательно могут быть окислены; атом азота может быть необязательно кватернизован. Примеры включают, но, не ограничиваясь этим, азепинил, акридинил, бензимидазолил, бензотиазолил, бензиндолил, бензодиоксолил, бензофуранил, бензооксазолил, бензотиазолил, бензотиадиазолил, бензо[b][1,4]диоксепинил, 1,4-бензодиоксанил, бензонафтофуранил, бензоксазолил, бензодиоксолил, бензодиоксинил, бензопиранил, бензопиранонил, бензофуранил, бензофуранонил, бензотиенил (бензотиофенил), бензотриазолил, бензо[4,6]имидазо[1,2-а]пиридинил, карбазолил, циннолинил, дибензофуранил, дибензотиофенил, фуранил, фуранонил, изотиазолил, имидазолил, индазолил, индолил, индазолил, изоиндолил, индолинил, изоиндолинил, изохинолил, индолизинил, изоксазолил, нафтиридинил, оксадиазолил, 2-оксоазепинил, оксазолил, оксиранил, 1-оксидопиридинил, 1-оксидопиримидинил, 1-оксидопиразинил, 1-оксидопиридазинил, 1-фенил-1Н-пирролил, феназинил, фенотиазинил, феноксазинил, фталазинил, птеридинил, пуринил, пирролил, пиразолил, пиридинил, пиразинил, пиримидинил, пиридазинил, хиназолинил, хиноксалинил, хинолинил, хинуклидинил, изохинолинил, тетрагидрохинолинил, тиазолил, тиадиазолил, триазолил, тетразолил, триазинил и тиофенил (то есть, тиенил). Если в описании конкретно не указано иного, гетероарильная группа может необязательно быть замещенной.

[0049] «Гетероарилалкил» относится к группе формулы R_b-R_f , где R_b представляет собой алкиленовую цепь, как определено выше, и R_f представляет собой гетероарил, как определено выше. Если в описании конкретно не указано иного, гетероарилалкильная группа может необязательно быть замещенной.

[0050] Как используется в настоящем документе термин «замещенный» означает любую из указанных выше групп (то есть алкил, алкенил, алкинил, арил, арилалкил, карбоциклил, циклоалкил, циклоалкенил, циклоалкинил, гетероциклил, N-гетероциклил, гетероарил и тому подобное), где, по меньшей мере, один атом водорода заменяется связью с атомами отличными от водорода, такими как, но не ограничиваясь этим: атом галогена, такого как F, Cl, Br и I; атом кислорода в таких группах, как гидроксильные группы,

алкоксигруппы и сложноэфирные группы; атом серы в таких группах, как тиоловые группы, тиоалкильные группы, сульфоновые группы, сульфонильные группы и сульфоксидные группы; атом азота в таких группах, как амины, амиды, алкиламины, диалкиламины, ариламины, алкилариламины, диариламины, N-оксиды, имиды и енамины; атом кремния в таких группах, как триалкилсилильные группы, диалкиларилсилильные группы, алкилдиарилсилильные группы и триарилсилильные группы; и другие гетероатомы в различных других группах. «Замещенный» также означает любую из указанных выше групп, в которой один или несколько атомов водорода замещаются связью более высокого порядка (например, двойной или тройной связью) с гетероатомом, таким как кислород в оксо, карбониле, карбоксиле и сложноэфирные группы и азот в таких группах, как имины, оксими, гидразоны и нитрилы. Например, «замещенный» включает любую из указанных выше групп, в которой один или несколько атомов водорода замещаются на NR_gR_h , $\text{NR}_g\text{C}(=\text{O})\text{R}_h$, $\text{NR}_g\text{C}(=\text{O})\text{NR}_g\text{R}_h$, $\text{NR}_g\text{C}(=\text{O})\text{OR}_h$, $\text{NR}_g\text{SO}_2\text{R}_h$, $\text{OC}(=\text{O})\text{NR}_g\text{R}_h$, OR_g , SR_g , SOR_g , SO_2R_g , OSO_2R_g , SO_2OR_g , $=\text{NSO}_2\text{R}_g$, и $\text{SO}_2\text{NR}_g\text{R}_h$. «Замещенный» также означает любую из указанных выше групп, в которой один или несколько атомов водорода замещаются на $\text{C}(=\text{O})\text{R}_g$, $\text{C}(=\text{O})\text{OR}_g$, $\text{C}(=\text{O})\text{NR}_g\text{R}_h$, $\text{CH}_2\text{SO}_2\text{R}_g$, $\text{CH}_2\text{SO}_2\text{NR}_g\text{R}_h$. В изложенном выше R_g и R_h обозначают одинаковые или различные группы и, независимо, водород, алкил, алкенил, алкинил, алкокси, алкиламино, тиоалкил, арил, аралкил, циклоалкил, циклоалкенил, циклоалкинил, циклоалкилалкил, галогеналкил, галоалкенил, галоалкинил, гетероциклил, N-гетероциклил, гетероциклилалкил, гетероарил, N-гетероарил и/или гетероарилалкил. «Замещенный» далее означает любую из указанных выше групп, в которой один или несколько атомов водорода замещаются связью с амино, циано, гидроксилем, имино, нитро, оксо, тиоксо, галогеном, алкилом, алкенилом, алкинилом, алкокси, алкиламино, тиоалкильной, арильной, аралкильной, циклоалкильной, циклоалкенильной, циклоалкинильной, циклоалкилалкильной, галогеналкильной, галогеналкенильной, галогеналкинильной, гетероциклильной, N-гетероциклильной, гетероциклилалкильной, гетероарильной, N-гетероарильной и/или гетероарилалкильной группой. Кроме того, «замещенный» означает любую из указанных выше групп, в которой каждый остаток из двух атомов водорода заменяется связью с образованием конденсированной кольцевой системы, содержащей атомы, к которым присоединены атомы водорода. Более того, каждый остаток из указанных выше заместителей также может необязательно замещаться одним или несколькими из указанных выше заместителей.

[0051] Соединения по настоящему изобретению могут содержать один или несколько хиральных центров и/или двойных связей и, следовательно, существовать в виде стереоизомеров, таких как геометрические изомеры, энантиомеры или диастереомеры. Термин «стереоизомеры», как используется в настоящем документе, включает все геометрические изомеры, энантиомеры или диастереомеры. Эти соединения могут обозначаться символами «R» или «S» в зависимости от конфигурации заместителей вокруг стереогенного атома углерода. Настоящее изобретение охватывает различные стереоизомеры этих соединений и их смеси. Стереоизомеры включают энантиомеры и

диастереомеры. Смеси энантиомеров или диастереомеров могут обозначаться в номенклатуре «(±)», но специалист в данной области техники поймет, что структура может неявно обозначать хиральный центр. В вариантах осуществления энантиомер или стереоизомер могут быть предоставлены, по существу, не содержащими соответствующего энантиомера.

[0052] В вариантах осуществления соединение представляет собой рацемическую смесь (S)- и (R)-изомеров. В других вариантах осуществления в настоящем документе предлагается смесь соединений, где отдельные соединения смеси существуют преимущественно в (S)- или (R)-изомерной конфигурации. Например, смесь соединений имеет (S)-энантиомерный избыток, превышающий примерно 55%, примерно 60%, примерно 65%, примерно 70%, примерно 75%, примерно 80%, примерно 85%, примерно 90%, примерно 95%, примерно 96%, примерно 97%, примерно 98%, примерно 99%, примерно 99,5% или более. В других вариантах осуществления смесь соединений имеет (S)-энантиомерный избыток от более чем примерно 55% примерно до 99,5%, от более чем примерно 60% примерно до 99,5%, от более чем примерно 65% примерно до 99,5%, более чем примерно 70% примерно до 99,5%, примерно от 75% примерно до 99,5%, примерно от 80% примерно до 99,5%, примерно от 85% примерно до 99,5%, примерно от 90% примерно до 99,5%, примерно от 95% примерно до 99,5%, примерно от 96% примерно до 99,5%, примерно от 97% примерно до 99,5%, примерно от 98% примерно до 99,5%, примерно от 99% примерно до 99,5% или более. В других вариантах осуществления смесь соединений имеет (R)-энантиомерную чистоту более примерно 55%, примерно 60%, примерно 65%, примерно 70%, примерно 75%, примерно 80%, примерно 85%, примерно 90%, примерно 95%, примерно 96%, примерно 97%, примерно 98%, примерно 99%, примерно 99,5% или более. В некоторых других вариантах осуществления смесь соединений имеет (R)-энантиомерный избыток примерно от 55% примерно до 99,5%, примерно от 60% примерно до 99,5%, примерно от 65% примерно до 99,5%, примерно от 65% примерно до 99,5%, примерно от 70% примерно до 99,5%, примерно от 75% примерно до 99,5%, примерно от 80% примерно до 99,5%, примерно от 85% примерно до 99,5%, примерно от 90% примерно до 99,5%, примерно от 99,5%, выше примерно от 95% примерно до 99,5%, примерно от 96% примерно до 99,5%, примерно от 97% примерно до 99,5%, примерно от 98% примерно до 99,5%, примерно от 99% примерно до 99,5% или более.

[0053] Отдельные стереоизомеры соединений по настоящему изобретению могут быть получены синтетически из коммерчески доступных исходных материалов, которые содержат асимметричные или стереогенные центры, или посредством приготовления рацемических смесей с последующим воздействием методов разделения, хорошо известных специалистам в данной области. Примерами таких методов разделения являются: (1) присоединение смеси энантиомеров к хиральному вспомогательному веществу, разделение полученной смеси диастереомеров перекристаллизацией или хроматографией и выделение оптически чистого продукта от вспомогательного вещества; (2) образование соли с использованием оптически активного разделяющего агента или (3)

прямое разделение смеси оптических энантиомеров на хиральных хроматографических колонках. Стереизомерные смеси также можно разделить на составляющие их стереоизомеры хорошо известными методами, такими как хирально-фазовая газовая хроматография, хирально-фазовая высокоэффективная жидкостная хроматография, кристаллизация соединения в виде хирального солевого комплекса или кристаллизация соединения в хиральном растворителе. Стереоизомеры также можно получить из стереомерно чистых промежуточных продуктов, реагентов и катализаторов хорошо известными методами асимметричного синтеза.

[0054] Геометрические изомеры также могут существовать в соединениях по настоящему изобретению. Настоящее изобретение охватывает различные геометрические изомеры и их смеси, полученные в результате размещения заместителей вокруг двойной углерод-углеродной связи или размещения заместителей вокруг карбоциклического кольца. Заместители вокруг двойной углерод-углеродной связи обозначаются как находящиеся в конфигурации «Z» или «E», при этом термины «Z» и «E» используются в соответствии со стандартами IUPAC. Если не указано иного, структуры, изображающие двойные связи, охватывают как E-, так и Z-изомеры.

[0055] Заместители вокруг двойной углерод-углеродной связи альтернативно могут обозначаться как «цис» или «транс», где «цис» представляет заместители на одной и той же стороне двойной связи, а «транс» представляет собой заместители на противоположных сторонах двойной связи. Расположение заместителей вокруг карбоциклического кольца обозначается как «цис» или «транс». Термин «цис» обозначает заместители на одной стороне плоскости кольца, а термин «транс» обозначает заместители на противоположных сторонах плоскости кольца. Смеси соединений, в которых заместители расположены как на одной, так и на противоположных сторонах плоскости кольца, обозначаются как «цис/транс».

[0056] Соединения, описанные в настоящем документе, могут существовать в виде таутомеров, и предполагается, что обе таутомерные формы входят в рамки настоящего изобретения, даже несмотря на то, что изображена только одна таутомерная структура.

[0057] Как используется в настоящем документе термин «изотопный вариант» подразумевает включение соединений, которые отличаются только наличием одного или нескольких изотопно-обогащенных атомов. Такие соединения могут быть полезны, например, в качестве аналитических инструментов, зондов в биологических анализах или терапевтических агентов. Например, «изотопный вариант» соединения может содержать один или несколько нерадиоактивных изотопов, таких как, например, дейтерий (^2H или D), углерод-13 (^{13}C), азот-15 (^{15}N) или тому подобное. Понятно, что в соединении, в котором выполнено такое изотопное замещение, следующие атомы, если они присутствуют, могут различаться, так что, например, любой водород может представлять собой $^2\text{H}/\text{D}$, любой углерод может представлять собой ^{13}C или любой азот может представлять собой ^{15}N , и что наличие и расположение таких атомов могут быть определены специалистами в данной области техники. Аналогично, изобретение может включать получение изотопных

вариантов с помощью радиоизотопов, например, в том случае, когда полученные соединения могут использоваться для исследований распределения лекарственного средства и/или субстрата в тканях. Радиоактивные изотопы тритий, то есть, ^3H и углерод-14, то есть ^{14}C , являются особенно пригодным для этой цели с точки зрения простоты их внедрения и доступности средств обнаружения. Кроме того, можно получить соединения, замещенные изотопами, излучающими позитроны, такими как ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O и ^{13}N , и они будут пригодными для использования в исследованиях позитронно-эмиссионной томографии (PET) для изучения занятости рецепторов субстрата.

[0058] Термин «триглицерид», как используется в настоящий документ, означает сложный эфир, полученный из глицерина и трех жирных кислот. Жирные кислоты могут быть одинаковыми или различными. Обозначения, используемые в данном описании для описания триглицерида, такие же, как и обозначения, используемые ниже для описания жирной кислоты. Жирные кислоты могут присоединяться к молекуле глицерина в любом порядке, например, любая жирная кислота может взаимодействовать с любой из гидроксильных групп молекулы глицерина с образованием сложноэфирной связи. Например, в неограничивающем примере триглицерид может содержать глицерин в любом сочетании следующих жирных кислот: C18:1, C14:1, C16:1, полиненасыщенных и насыщенных. Триглицерид жирной кислоты C18:1 просто означает, что компоненты триглицерида жирной кислоты получают из жирной кислоты C18:1 или основаны на ней. То есть, триглицерид C18:1 представляет собой сложный эфир глицерина и трех жирных кислот, где каждый остаток из 18 атомов углерода и каждая жирная кислота содержат одну двойную связь. Подобным образом, триглицерид C14:1 представляет собой сложный эфир глицерина и трех жирных кислот, где каждый остаток из 14 атомов углерода и каждая жирная кислота содержат одну двойную связь. Подобным же образом, триглицерид C16:1 представляет собой сложный эфир глицерина и трех жирных кислот, где каждый остаток из 16 атомов углерода и каждая жирная кислота содержат одну двойную связь. Триглицериды жирных кислот C18:1 в сочетании с жирными кислотами C14:1 и/или C16:1 означают, что: (a) триглицерид C18:1 смешивается с триглицеридом C14:1 или триглицеридом C16:1 или с ними обоими; или (b), по меньшей мере, один из компонентов жирной кислоты триглицерида получен из жирной кислоты C18:1 или на ее основе, в то время как два других получены из жирной кислоты C14:1 и/или жирной кислоты C16:1 или на их основе.

[0059] Термин «жирная кислота» и подобные термины означают карбоновую кислоту с длинным алифатическим хвостом, которая является либо насыщенной, либо ненасыщенной. Термины «длинный алифатический хвост» и «цепь жирной кислоты» используются здесь взаимозаменяемо. Жирные кислоты и цепи жирных кислот могут быть этерифицированы до фосфолипидов и триглицеридов. В настоящем документе длина цепи жирной кислоты включает C4-C30 (например, от C6 до C30), насыщенную или ненасыщенную, цис или транс, незамещенную или замещенную, разветвленную или неразветвленную углеводородную цепь (например, длина цепи жирной кислоты включает

C4-C30 (например, C6-C30), насыщенные или ненасыщенные, цис или транс, незамещенные или замещенные 1-6 боковыми цепями). Например, в вариантах осуществления примеры цепи жирной кислоты включают, но, не ограничиваясь этим, C4, C5, C6, C7, C8, C9, C10, C11, C12, C13, C14, C15, C16, C17, C18, C19, C20, C21, C22, C23, C24, C25, C26, C27, C28, C29 или C30 с насыщенной или ненасыщенной, цис- или транс-, незамещенной или замещенной углеводородной цепью. Ненасыщенные жирные кислоты и цепи жирных кислот имеют одну или несколько двойных связей между атомами углерода. Насыщенные жирные кислоты и цепи жирных кислот не содержат двойных связей. В вариантах осуществления жирная кислота может описываться в настоящем документе заглавной буквой «С» для атома углерода, за которой следует число, описывающее количество атомов углерода в жирной кислоте, за которым следует двоеточие и другое число, обозначающее количество двойных связей в жирной кислоте. жирная кислота. Например, C16:1 обозначает жирную кислоту из 16 атомов углерода с одной двойной связью, например, пальмитолеиновую кислоту. Число после двоеточия в этом обозначении не указывает ни на расположение двойной связи(связей) в жирной кислоте, ни на то, являются ли атомы водорода, связанные с атомами углерода двойной связи, цис- по отношению друг к другу. Другие примеры этого обозначения включают C18:0 (стеариновая кислота), C18:1 (олеиновая кислота), C18:2 (линолевая кислота), C18:3 (α -линоленовая кислота) и C20:4 (арахидоновая кислота).

[0060] Термин «стероль», такие как, но, не ограничиваясь этим, холестерин, также можно использовать в способах и соединениях, описанных в настоящем документе. Стеро́лы - это животные или растительные стероиды, которые содержат только гидроксильную группу, но не содержат других функциональных групп при С-3. Как правило, стеролы содержат от 27 до 30 атомов углерода и одну двойную связь в положении 5/6, а иногда и в положениях 7/8, 8/9 или других положениях. Помимо этих ненасыщенных видов, другие стеролы представляют собой насыщенные соединения, которые можно получить посредством гидрирования. Одним из примеров пригодного для использования животного стерола является холестерин. Типичными примерами подходящих фитостеринов, которые являются предпочтительными с точки зрения применения, являются эргостерины, кампестерины, стигмастерины, брассикастерины и предпочтительно ситостерины или ситостанолы и, более конкретно, β -ситостерины или β -ситостанолы. Помимо упомянутых фитостеринов предпочтительно использовать их сложные эфиры. Кислотный компонент сложного эфира может относиться к карбоновым кислотам, соответствующим формуле (CA-I): RI CO-OH (CA-I); в которой RI CO представляет собой алифатическую, линейную или разветвленную ацильную группу, содержащую от 2 до 30 атомов углерода и 0 и/или 1, 2 или 3 двойные связи. Типичными примерами являются уксусная кислота, пропионовая кислота, гексановая кислота, масляная кислота, валериановая кислота, капроновая кислота, каприловая кислота, 2-этилгексановая кислота, каприновая кислота, циклопентанпропионовая кислота, лауриновая кислота, изотридекановая кислота, миристиновая кислота, пальмитиновая кислота,

пальмитолеиновая кислота, стеариновая кислота, изостеариновая кислота, олеиновая кислота, элаидиновая кислота, петроселовая кислота, линолевая кислота, конъюгированная линолевая кислота (CLA), линоленовая кислота, элеостериновая кислота, арахидиновая кислота, гадолеиновая кислота, бегеновая кислота и эруковая кислота.

[0061] Термин «фосфолипид» относится к амфифильному соединению, которое состоит из двух гидрофобных «хвостов» жирной кислоты и гидрофильной «головки», состоящей из фосфатной группы. Два компонента соединены между собой молекулой глицерина. Фосфатные группы можно модифицировать простыми органическими молекулами, такими как холин, этаноламин или серин. Холин относится к незаменимому биоактивному питательному веществу, имеющему химическую формулу $R-(CH_2)_2-N(CH_2)_4$. Когда фосфо-фрагмент представляет собой R-, его называют фосфохолином.

[0062] «Лизолипиды», как используется в настоящем документе, включают (ацил-, одноцепочечные) соединения, такие как 1-миристоил-2-гидрокси-sn-глицеро-3-фосфохолин (МНРС), 1-пальмитоил-2-гидрокси-sn-глицеро-3-фосфохолин (РНРС) и 1-стеароил-2-гидрокси-sn-глицеро-3-фосфохолин (SHРС) в неограничивающих вариантах осуществления.

[0063] Термин «аполипопротеин А-I» или «ароА-I», а также «аполипротеин АI» или «ароАI» относится к белку, который кодируется геном АРОАI человека.

Подробное описание

[0064] Традиционно иммунную систему позвоночных животных подразделяют на две части. Первая часть, врожденный иммунитет, обеспечивает первоначальный ответ на инфекцию в течение нескольких минут или часов. Его клеточный компонент включает естественные клетки-киллеры (NK), врожденные лимфоидные клетки (ILC) и фагоциты, такие как моноциты, макрофаги и нейтрофилы. Врожденная иммунная система действует как быстрая первая линия защиты, срабатывающая за счет распознавания патогенов или эндогенных сигналов опасности рецепторами распознавания образов (PRR). При обнаружении молекулярных паттернов, связанных с патогеном (PAMP), PRR инициируют врожденный иммунный ответ, который включает активацию последующей адаптивной иммунной системы посредством презентации антигена, костимуляции и экскреции цитокинов. Кроме того, PRR также распознают молекулярные паттерны, связанные с повреждением (DAMP), что приводит к неинфекционным воспалительным реакциям. Второй этап ответа на инфекцию включает вторую часть иммунной системы - адаптивный ответ, при котором Т- и В-лимфоциты специфически распознают патоген, пролиферируют и активируются против этого патогена. Эти клетки также создают иммунологическую память об этой конкретной инфекции. Специфичность адаптивного ответа иммунной системы опосредована рекомбинацией генов иммуноглобулинов на уровне лимфоцитов. Иммунологическая память приводит к более быстрому и количественно лучшему иммунному ответу (по сравнению с только первичным ответом) против ранее встреченного антигена. Хотя долгое время считалось, что врожденная иммунная система лишена памяти, недавние исследования показывают, что клетки врожденного иммунитета подвергаются

метаболической и эпигенетической перестройке, корректируя свои функциональные программы в процессе, называемом «тренированный иммунитет», который де-факто считается врожденной иммунной памятью.

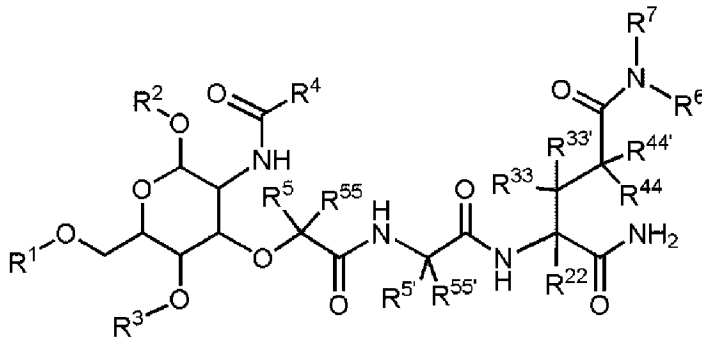
[0065] Тренированный иммунитет определяется вторичной долгосрочной гиперреактивностью, проявляющейся повышенной экскрецией цитокинов, вызванной метаболическими и эпигенетическими перестройками, на рестимуляцию после первичного повреждения миелоидных клеток и их предшественников, а также стволовых клеток в костном мозге, селезенке и крови. Тренированный иммунитет (также называемый врожденной иммунной памятью) также определяется как долговременная повышенная чувствительность (например, высокая выработка цитокинов) после рестимуляции вторичным стимулом миелоидных клеток врожденного иммунитета, индуцируемая первичным повреждением, стимулирующим эти клетки или их предшественники, и стволовых клеток в костном мозге и селезенке и опосредованная эпигенетическими, метаболическими и транскрипционными изменениями.

[0066] Тренированный иммунитет регулируется и поддерживается посредством индуцирования обучающих свойств у клеток-предшественников в костном мозге, что приводит к устойчивому перепрограммированию, которое превышает продолжительность жизни миелоидных клеток в кровотоке. Хотя тренированный иммунитет можно индуцировать с помощью ряда «тренировочных агентов» в культивируемых миелоидных клетках, его системное индуцирование требует участия клеток-предшественников костного мозга.

[0067] В одном из аспектов настоящее изобретение предлагает соединения (например, формулы (I), (IA), (IB), (II), (II-1), (II-2), (IIA), (IIA-1), (IIA-2) или Таблицы 1), которые активируют белок 2, содержащий нуклеотид-связывающий домен олигомеризации (NOD2). Настоящее изобретение также относится к нанобиологическим композициям, содержащим носитель в виде наночастиц (например, наночастицы, полученные из HDL), содержащий соединение по настоящему изобретению (например, формулы (I), (IA), (IB), (II), (II-1), (II-2), (IIA), (IIA-1), (IIA-2) или из Таблицы 1). Нанобиологические композиции по настоящему изобретению, содержащие соединения по настоящему изобретению (например, формулы (I), (IA), (IB), (II), (II-1), (II-2), (IIA), (IIA-1), (IIA-2) или Таблицы 1), которые активируют белок 2, содержащий нуклеотид-связывающий домен олигомеризации (NOD2), предназначены для проявления предрасположенности костного мозга. Эти наноматериалы можно вводить (например, внутривенно) для укрепления тренированного иммунитета. Терапевтическое индуцирование тренированного иммунитета может найти применение, например, для преодоления иммунопаралича при сепсисе и инфекциях, для лечения расстройств пролиферации клеток (таких как рак) и усиления иммунных ответов.

СОЕДИНЕНИЯ

[0068] В вариантах осуществления, настоящее изобретение предлагает соединение формулы (I):



(I)

или его фармацевтически приемлемую соль,

где:

R^1 представляет собой -H или $-C(O)-R^X$;

R^2 и R^3 , каждый, независимо выбираются из группы, состоящей из -H, алкила, алкилена-арила, $-C(O)$ -алкила и $-C(O)$ - арила;

R^4 , R^5 и $R^{5'}$, каждый, независимо представляют собой алкил;

R^6 и R^{11} , каждый, независимо представляют собой -H или алкил;

R^7 представляет собой цепь жирной кислоты, $-Y-N(R^6)-C(O)-O$ -алкилен- $C(H)(OR^8)$ -алкилен- OR^9 , $-Y-N(R^6)-C(O)-R^X$, $-Y-O-P(O)(OH)-O$ -алкилен- $C(H)(OR^8)$ -алкилен- OR^9 или -Y-триазилил-L;

Y представляет собой алкилен;

L выбирается из группы, состоящей из цепи жирной кислоты, -алкилена- $C(O)-W$, -алкилен- $O-C(O)-W$, -алкилен-N-(алкилен- $C(O)-NR^{11}$ -алкилен- $NR^{11}-C(O)-W$)₂ и - алкилен-N-(алкилен- $C(O)-W$)₂;

W представляет собой цепь жирной кислоты, $-O$ -алкилен- $C(H)(OR^8)$ -алкилен- OR^9 , фосфолипид или стерол;

R^8 и R^9 , каждый, независимо представляют собой R^X или $-C(O)-R^X$;

R^{22} , R^{33} , $R^{33'}$, R^{44} , $R^{44'}$, R^{55} и $R^{55'}$, каждый, независимо представляют собой H или R^A ;

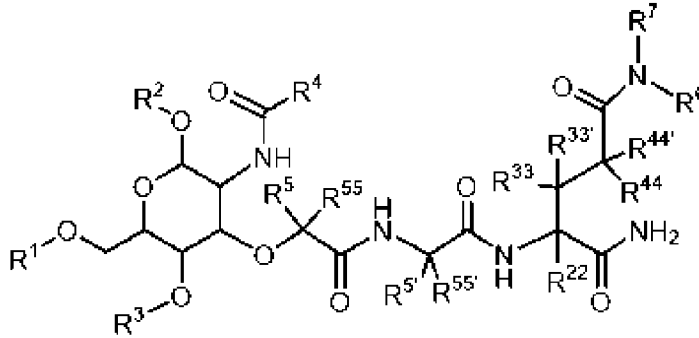
R^X представляет собой цепь жирной кислоты;

где каждый остаток из рассмотренных выше алкила, алкилена, алкилена-арила, арила и триазилила необязательно замещается одним или несколькими R^A , где R^A независимо выбирают для каждого случая из группы, состоящей из водорода, галогена, алкокси, галогеналкокси, циано, гидроксила, $-N(R^C)(R^D)$, $-C(O)N(R^C)(R^D)$, $-N(R^C)C(O)R^B$, $-OC(O)NR^C R^D$, $-NR^C C(O)OR^B$, $-OC(O)R^B$, $-C(O)OR^B$, $-C(O)R^B$, $-CO_2H$, $-NO_2$, $-SH$, $S(O)_X R^B$ (где X представляет собой 0, 1 или 2), арила, гетероарила, гетероарилалкила, циклоалкила, гетероциклоалкила и R^B ;

R^C и R^D независимо выбирают для каждого случая из группы, состоящей из водорода, алкила, галогеналкила $-C(O)R^B$, и $-C(O)OR^B$; или R^C и R^D берутся вместе с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием гетероциклического кольца, необязательно замещенного R^A ; и

R^B представляет собой алкил, алкенил или алкинил, необязательно замещенный одним или несколькими атомами фтора.

[0069] В вариантах осуществления, настоящее изобретение предлагает соединение формулы (I):



(I)

или его фармацевтически приемлемую соль,

где:

R^1 представляет собой -H или $-C(O)-R^X$;

R^2 и R^3 , каждый, независимо выбираются из группы, состоящей из -H, алкила, алкилен-арила, $-C(O)$ -алкила и $-C(O)$ - арила;

R^4 , R^5 и $R^{5'}$, каждый, независимо представляют собой алкил;

R^6 и R^{11} , каждый, независимо представляют собой -H или алкил;

R^7 представляет собой C_{9-30} цепь жирной кислоты, $-Y-N(R^{11})-C(O)-O$ -алкилен- $C(H)(OR^8)$ -алкилен- OR^9 , $-C(R^{10})(C(O)NH_2)$ -алкилен- $N(R^{11})-C(O)-C_{16-30}$ цепь жирной кислоты, $-(CR^{10}R^{10})_2-O-P(O)(OH)-O$ -алкилен- $C(R^{10})(OR^Z)$ -алкилен- $OR^{Z'}$ или -Y-триазилил-L;

R^Z и $R^{Z'}$, каждый, независимо представляют собой C_{8-30} цепь жирной кислоты или $-C(O)-C_{16-30}$ цепь жирной кислоты;

Y представляет собой алкилен;

L выбирается из группы, состоящей из цепи жирной кислоты, -алкилен- $C(O)-W$, -алкилен- $O-C(O)-W$, -алкилен-N-(алкилен- $C(O)-NR^{11}$ -алкилен- $NR^{11}-C(O)-W$)₂ и - алкилен-N-(алкилен- $C(O)-W$)₂;

W представляет собой цепь жирной кислоты, -O-алкилен- $C(H)(OR^8)$ -алкилен- OR^9 , фосфолипид или стерол;

R^8 и R^9 , каждый, независимо представляют собой R^X или $-C(O)-R^X$;

R^{10} , R^{22} , R^{33} , $R^{33'}$, R^{44} , $R^{44'}$, R^{55} и $R^{55'}$, каждый, независимо представляют собой H или R^A ;

R^X представляет собой цепь жирной кислоты;

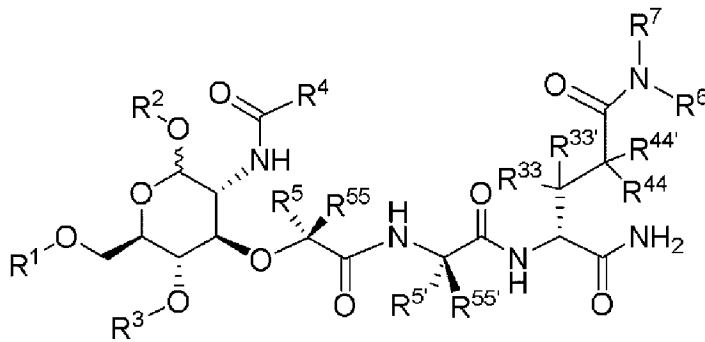
где каждый остаток из рассмотренных выше алкила, алкилена, алкилена-арила, арила и триазила необязательно замещается одним или несколькими R^A , где R^A независимо выбирают для каждого случая из группы, состоящей из водорода, галогена, алкокси, галогеналкокси, циано, гидроксила, $-N(R^C)(R^D)$, $-C(O)N(R^C)(R^D)$, $-N(R^C)C(O)R^B$, -

$\text{OC(O)NR}^{\text{C}}\text{R}^{\text{D}}$, $-\text{NR}^{\text{C}}\text{C(O)OR}^{\text{B}}$, $-\text{OC(O)R}^{\text{B}}$, $-\text{C(O)OR}^{\text{B}}$, $-\text{C(O)R}^{\text{B}}$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{SH}$, $\text{S(O)}_X\text{R}^{\text{B}}$ (где X представляет собой 0, 1 или 2), арила, арилалкила, гетероарила, гетероарилалкила, циклоалкила, гетероциклоалкила и R^{B} ;

R^{C} и R^{D} независимо выбирают для каждого случая из группы, состоящей из водорода, алкила, галогеналкила $-\text{C(O)R}^{\text{B}}$, и $-\text{C(O)OR}^{\text{B}}$; или R^{C} и R^{D} берутся вместе с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием гетероциклического кольца, необязательно замещенного R^{A} ; и

R^{B} представляет собой алкил, алкенил или алкинил, необязательно замещенный одним или несколькими атомами фтора; где, когда R^7 представляет собой C_{9-30} цепь жирной кислоты, R^2 представляет собой -H.

[0070] В вариантах осуществления соединения формулы (I), соединение представляет собой соединение формулы (IA):



(IA)

или его фармацевтически приемлемую соль,

где:

R^1 представляет собой -H или $-\text{C(O)-R}^{\text{X}}$;

R^2 и R^3 , каждый, независимо выбираются из группы, состоящей из -H, алкила, алкилен-арила, $-\text{C(O)-алкила}$ и $-\text{C(O)- арила}$;

R^4 , R^5 и $\text{R}^{5'}$, каждый, независимо представляют собой алкил;

R^6 и R^{11} , каждый, независимо представляют собой -H или алкил;

R^7 представляет собой C_{9-30} цепь жирной кислоты, $-\text{Y-N}(\text{R}^{11})-\text{C(O)-O-алкилен-C(H)(OR}^8\text{)-алкилен-OR}^9$, $-\text{C}(\text{R}^{10})\text{C(O)NH}_2\text{-алкилен-N}(\text{R}^{11})-\text{C(O)-C}_{16-30}$ цепь жирной кислоты, $-(\text{CR}^{10}\text{R}^{10})_2\text{-O-P(O)(OH)-O-алкилен-C}(\text{R}^{10})\text{(OR}^Z\text{)-алкилен-OR}^{Z'}$ или -Y-триазолил-L;

R^Z и $\text{R}^{Z'}$, каждый, независимо представляют собой C_{8-30} цепь жирной кислоты или $-\text{C(O)-C}_{16-30}$ цепь жирной кислоты;

Y представляет собой алкилен;

L выбирается из группы, состоящей из цепи жирной кислоты, -алкилен-C(O)-W, -алкилен-O-C(O)-W, -алкилен-N-(алкилена-C(O)-NR¹¹-алкилен-NR¹¹-C(O)-W)₂ и -алкилен-N-(алкилен-C(O)-W)₂;

W представляет собой цепь жирной кислоты, -O-алкилен-C(H)(OR⁸)-алкилен-OR⁹, фосфолипид или стерол;

R^8 и R^9 , каждый, независимо представляют собой R^X или $-C(O)-R^X$;

R^{10} , R^{22} , R^{33} , $R^{33'}$, R^{44} , $R^{44'}$, R^{55} и $R^{55'}$, каждый, независимо представляют собой H или R^A ;

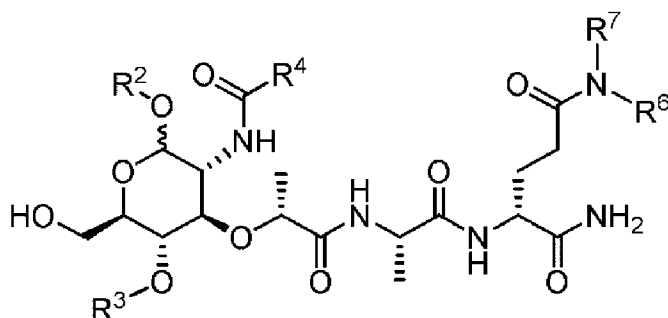
R^X представляет собой цепь жирной кислоты;

где каждый остаток из рассмотренных выше алкила, алкилена, алкилена-арила, арила и триазиолила необязательно замещается одним или несколькими R^A , где R^A независимо выбирают для каждого случая из группы, состоящей из водорода, галогена, алкокси, галогеналкокси, циано, гидроксила, $-N(R^C)(R^D)$, $-C(O)N(R^C)(R^D)$, $-N(R^C)C(O)R^B$, $-OC(O)NR^C R^D$, $-NR^C C(O)OR^B$, $-OC(O)R^B$, $-C(O)OR^B$, $-C(O)R^B$, $-CO_2H$, $-NO_2$, $-SH$, $S(O)_X R^B$ (где X представляет собой 0, 1 или 2), арила, арилалкила, гетероарила, гетероарилалкила, циклоалкила, гетероциклоалкила и R^B ;

R^C и R^D независимо выбирают для каждого случая из группы, состоящей из водорода, алкила, галогеналкила $-C(O)R^B$ и $-C(O)OR^B$; или R^C и R^D берутся вместе с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием гетероциклического кольца, необязательно замещенного R^A ; и

R^B представляет собой алкил, алкенил или алкинил, необязательно замещенный одним или несколькими атомами фтора; где, когда R^7 представляет собой C_{9-30} цепь жирной кислоты, R^2 представляет собой -H.

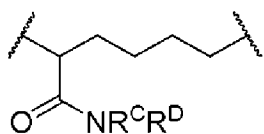
[0071] В вариантах осуществления, соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (IB):



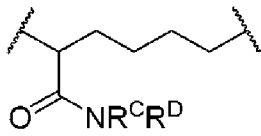
(IB),

или его фармацевтически приемлемую соль.

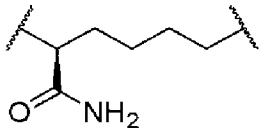
[0072] В вариантах осуществления соединений формулы (I), (IA) или (IB), Y представляет собой алкилен, необязательно замещенный $-C(O)N(R^C)(R^D)$. В вариантах осуществления, Y представляет собой $-C_{1-6}$ алкилен. В вариантах осуществления, Y представляет собой $-CH_2-$. В вариантах осуществления, Y представляет собой $-CH_2-$ или



. В вариантах осуществления, Y представляет собой или



В вариантах осуществления, Y представляет собой



[0073] В вариантах осуществления соединений формулы (I), (IA) или (IB), R⁷ представляет собой -Y-триазилил-L.

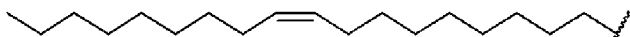
[0074] В вариантах осуществления соединения формулы (I), (IA) или (IB), R⁷ содержит холестероловый остаток или, по меньшей мере, цепь жирной кислоты, содержащую, по меньшей мере, 17 атомов углерода. В вариантах осуществления, R⁷ содержит холестероловый остаток. В вариантах осуществления, R⁷ содержит, по меньшей мере, одну цепь жирной кислоты, содержащую, по меньшей мере, 17 атомов углерода. В вариантах осуществления, R⁷ содержит, по меньшей мере, две цепи жирной кислоты, содержащую, по меньшей мере, 17 атомов углерода. В вариантах осуществления, R⁷ содержит, по меньшей мере, две C₁₇ цепи жирных кислот. В вариантах осуществления, C₁₇ цепь жирной кислоты получают из стеариновой кислоты или олеиновой кислоты. В вариантах осуществления, C₁₇ цепь жирной кислоты получают из стеариновой кислоты. В вариантах осуществления, C₁₇ цепь жирной кислоты получают из олеиновой жирной кислоты. В вариантах осуществления, R⁷ содержит две C₁₇ цепи жирных кислот, полученных из стеариновой кислоты.

[0075] В вариантах осуществления соединения формулы (I), (IA) или (IB) R⁷ представляет собой алкильную группу, содержащую, по меньшей мере, 16 атомов углерода. В вариантах осуществления соединения формулы (I), (IA) или (IB) R⁷ представляет собой алкенильную группу, содержащую, по меньшей мере, 16 атомов углерода. В вариантах осуществления соединения формулы (I), (IA) или (IB) R⁷ представляет собой алкильную группу, содержащую, по меньшей мере, 18 атомов углерода. В вариантах осуществления соединения формулы (I) R⁷ представляет собой алкенильную группу, содержащую, по меньшей мере, 18 атомов углерода.

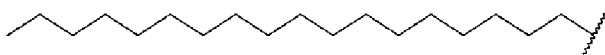
[0076] В вариантах осуществления соединения формулы (I), (IA) или (IB), R⁷ представляет собой C₉₋₃₀ цепь жирной кислоты. В вариантах осуществления соединения формулы (I), R⁷ представляет собой -C₉₋₃₀ алкил или C₉₋₃₀ алкенил. В вариантах осуществления, R⁷ представляет собой -C₉₋₃₀ алкил или C₉₋₃₀ алкенил при условии, что когда R⁷ представляет собой -C₉₋₃₀ алкил, тогда R² представляет собой -H. В вариантах осуществления соединения формулы (I), R⁷ представляет собой -C₉₋₃₀ алкил. В вариантах осуществления, R⁷ представляет собой -C₉₋₃₀ алкил и R² представляет собой -H. В вариантах осуществления соединения формулы (I), R⁷ представляет собой -C₉₋₃₀ алкенил. В вариантах осуществления, R⁷ представляет собой -C₁₅₋₃₀ алкильную группу. В вариантах осуществления, R⁷ представляет собой -C₁₅₋₃₀ алкильную группу и R² представляет собой -

Н. В вариантах осуществления, R^7 представляет собой $-C_{15-30}$ алкенильную группу. В вариантах осуществления, R^7 представляет собой $-C_{17-19}$ алкил. В вариантах осуществления, R^7 представляет собой $-C_{17-19}$ алкил и R^2 представляет собой -Н. В вариантах осуществления, R^7 представляет собой $-C_{17-19}$ алкенил. В вариантах осуществления, R^7 представляет собой $-C_{18}$ алкильную группу. В вариантах осуществления, R^7 представляет собой $-C_{18}$ алкильную группу и R^2 представляет собой -Н. В вариантах осуществления, R^7 представляет собой $-C_{18}$ алкенильную группу.

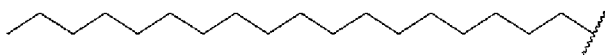
[0077] В вариантах осуществления соединения формулы (I), (IA) или (IB), R^7 представляет собой:



[0078] В вариантах осуществления соединения формулы (I), (IA) или (IB), R^7 представляет собой:



[0079] В вариантах осуществления соединения формулы (I), (IA) или (IB), R^7 представляет собой:



и R^2 представляет собой -Н.

[0080] В вариантах осуществления соединения формулы (I), (IA), или (IB), R^7 представляет собой $-Y-N(R^{11})-C(O)-O$ -алкилен- $C(H)(OR^8)$ -алкилен- OR^9 .

[0081] В вариантах осуществления соединения формулы (I), (IA) или (IB), R^7 представляет собой $-C(R^{10})(C(O)NH_2)$ -алкилен- $N(R^{11})-C(O)-C_{16-30}$ цепь жирной кислоты. В вариантах осуществления, R^7 представляет собой $-C(H)(C(O)NH_2)-C_5$ алкилен- $N(R^{11})-C(O)-C_{17-30}$ цепь жирной кислоты. В вариантах осуществления, R^7 представляет собой $-C(H)(C(O)NH_2)$ -алкилен- $N(R^{11})-C(O)-C_{17-30}$ цепь жирной кислоты.

[0082] В вариантах осуществления соединения формулы (I), (IA) или (IB), R^7 представляет собой $-C(R^{10})(C(O)NH_2)$ -алкилен- $N(R^{11})-C(O)-C_{16-30}$ алкил. В вариантах осуществления, R^7 представляет собой $-C(R^{10})(C(O)NH_2)$ -алкилен- $N(R^{11})-C(O)-C_{17-30}$ алкил. В вариантах осуществления, R^7 представляет собой $-C(H)(C(O)NH_2)$ -алкилен- $N(R^{11})-C(O)-C_{17-30}$ алкил. В вариантах осуществления, R^7 представляет собой $-C(H)(C(O)NH_2)-C_4$ алкилен- $N(R^{11})-C(O)-C_{17-30}$ алкил. В вариантах осуществления соединения формулы (I), R^7 представляет собой $-C(R^{10})(C(O)NH_2)$ -алкилен- $N(R^{11})-C(O)-C_{16-30}$ алкил и R^2 представляет собой алкилен-арил (например, бензил). В вариантах осуществления, R^7 представляет собой $-C(R^{10})(C(O)NH_2)$ -алкилен- $N(R^{11})-C(O)-C_{17-30}$ алкил и R^2 представляет собой алкилен-арил (например, бензил). В вариантах осуществления, R^7 представляет собой $-C(H)(C(O)NH_2)$ -алкилен- $N(R^{11})-C(O)-C_{17-30}$ алкил и R^2 представляет собой алкилен-арил (например, бензил). В вариантах осуществления, R^7 представляет собой $-C(H)(C(O)NH_2)-C_4$ алкилен- $N(R^{11})-C(O)-C_{17-30}$ алкил и R^2 представляет собой алкилен-арил (например, бензил).

[0083] В вариантах осуществления соединения формулы (I), (IA) или (IB), R^7

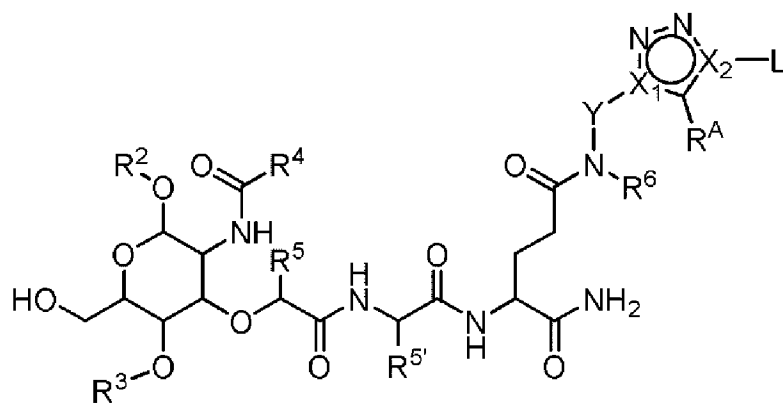
представляет собой $-(CR^{10}R^{10})_2-O-P(O)(OH)-O-$ алкилен- $C(R^{10})(OR^Z)$ -алкилен- $OR^{Z'}$. В вариантах осуществления соединения формулы (I), R^7 представляет собой $-CH_2CH_2-O-P(O)(OH)-O-CH_2-C(H)(OR^Z)-CH_2-OR^{Z'}$. В вариантах осуществления, R^Z и $R^{Z'}$, каждый, независимо представляют собой C_{12-20} алкил или $-C(O)-C_{16-30}$ цепь жирной кислоты. В вариантах осуществления, R^Z и $R^{Z'}$, каждый, независимо представляют собой C_{18} алкил или $-C(O)-C_{17}$ алкил. В вариантах осуществления, R^Z и $R^{Z'}$, каждый, независимо представляют собой $-C(O)-C_{16-30}$ алкил. В вариантах осуществления, R^Z и $R^{Z'}$ оба представляют собой $-C(O)-C_{17}$ алкил.

[0084] В вариантах осуществления соединения формулы (I), (IA) или (IB), R^7 представляет собой $-Y-N(R^6)-C(O)-O-$ алкилен- $C(H)(OR^8)$ -алкилен- OR^9 . В вариантах осуществления, R^8 и R^9 , каждый, независимо представляют собой C_{8-30} алкил или $-C(O)-C_{8-30}$ алкил. В вариантах осуществления, R^8 и R^9 , каждый, независимо представляют собой C_{12-20} алкил или $-C(O)-C_{11-20}$ алкил. В вариантах осуществления, R^8 и R^9 , каждый, независимо представляют собой C_{18} алкил или $-C(O)-C_{17}$ алкил. В вариантах осуществления, R^8 и R^9 оба представляют собой $-C(O)-C_{17}$ алкил.

[0085] В вариантах осуществления соединений формулы (I), (IA) или (IB), R^A независимо выбирают для каждого случая из группы, состоящей из водорода, галогена, алкокси, галогеналкокси, циано, гидроксила, $-N(R^C)(R^D)$, $-C(O)N(R^C)(R^D)$, $-N(R^C)C(O)R^B$, $-OC(O)NR^C R^D$, $-NR^C C(O)OR^B$, $-OC(O)R^B$, $-C(O)OR^B$, $-C(O)R^B$, $-CO_2H$, $-NO_2$, $-SH$, $S(O)_X R^B$ (где X представляет собой 0, 1 или 2), арила, арилалкила, гетероарила, гетероарилалкила, циклоалкила, гетероциклоалкила.

[0086] В вариантах осуществления соединений формулы (I), (IA) или (IB), R^A независимо выбирают для каждого случая из группы, состоящей из галогена, алкокси, галогеналкокси, циано, гидроксила, $-N(R^C)(R^D)$, $-C(O)N(R^C)(R^D)$, $-N(R^C)C(O)R^B$, $-OC(O)NR^C R^D$, $-NR^C C(O)OR^B$, $-OC(O)R^B$, $-C(O)OR^B$, $-C(O)R^B$, $-CO_2H$, $-NO_2$, $-SH$, $S(O)_X R^B$ (где X представляет собой 0, 1 или 2), арила, арилалкила, гетероарила, гетероарилалкила, циклоалкила, гетероциклоалкил.

[0087] В вариантах осуществления соединения формулы (I) представляет собой соединение формулы (II):



(II),

или его фармацевтически приемлемую соль где:

X_1 представляет собой -N- и X_2 представляет собой -C-; или X_1 представляет собой -C- и X_2 представляет собой -N-;

R^2 и R^3 , каждый, независимо выбираются из группы, состоящей из -H, алкила, арила, алкилен-арила, -C(O)-алкила и -C(O)- арила;

R^4 , R^5 и $R^{5'}$, каждый, независимо представляют собой алкил;

R^6 и R^{11} , каждый, независимо представляют собой -H или алкил;

Y представляет собой алкилен;

L выбирается из группы, состоящей из цепи жирной кислоты, -алкилен-C(O)-W, -алкилен-O-C(O)-W, -алкилен-N-(алкилен-C(O)-NR¹¹-алкилен-NR¹¹-C(O)-W)₂ и -алкилен-N-(алкилен-C(O)-W)₂;

W представляет собой цепь жирной кислоты, -O-алкилен-C(H)(OR⁸)-алкилен-OR⁹, фосфолипид или стерол;

R^8 и R^9 , каждый, независимо представляют собой R^X или -C(O)-R^X;

R^X представляет собой цепь жирной кислоты;

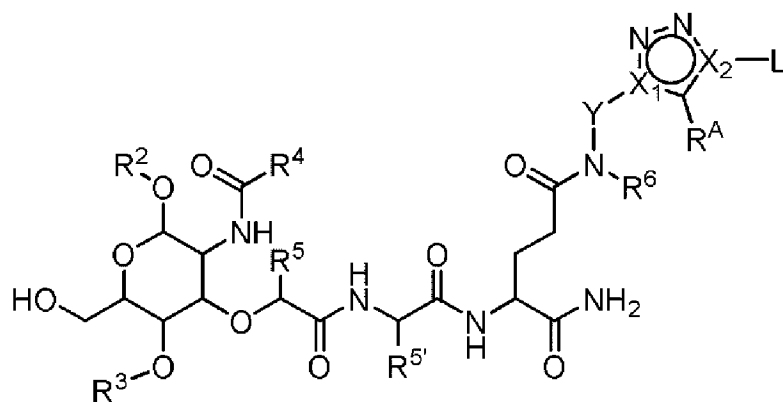
где каждый остаток из рассмотренных выше алкила, алкилена, алкилен-арила и арила, необязательно замещается одним или несколькими R^A;

R^A независимо выбирают для каждого случая из группы, состоящей из водорода, галогена, алкокси, галогеналкокси, циано, гидроксила, -N(R^C)(R^D), -C(O)N(R^C)(R^D), -N(R^C)C(O)R^B, -OC(O)NR^CR^D, -NR^CC(O)OR^B, -OC(O)R^B, -C(O)OR^B, -C(O)R^B, -CO₂H, -NO₂, -SH, S(O)_XR^B (где X представляет собой 0, 1 или 2), арила, арилалкила, гетероарила, гетероарилалкила, циклоалкила, гетероциклоалкила и R^B;

R^C и R^D независимо выбирают для каждого случая из группы, состоящей из водорода, алкила, галогеналкила -C(O)R^B и -C(O)OR^B; или R^C и R^D берутся вместе с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием гетероциклического кольца, необязательно замещенного R^A; и

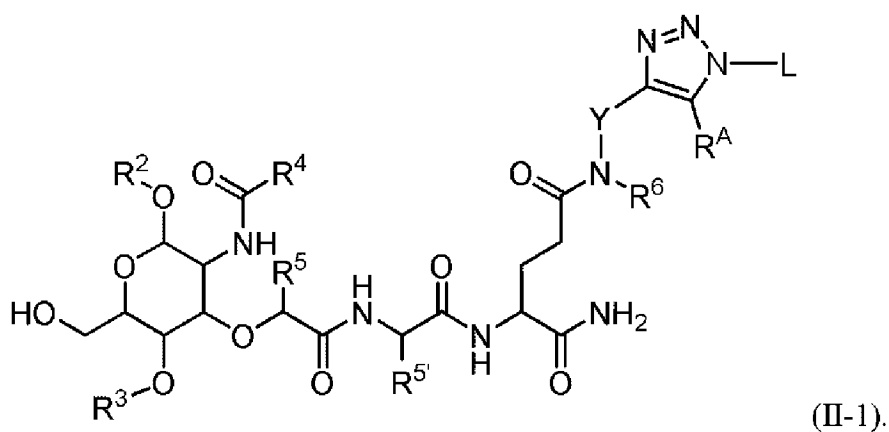
R^B представляет собой алкил, алкенил или алкинил, необязательно замещенный одним или несколькими атомами фтора.

[0088] В вариантах осуществления, соединение формулы (II) представляет собой:

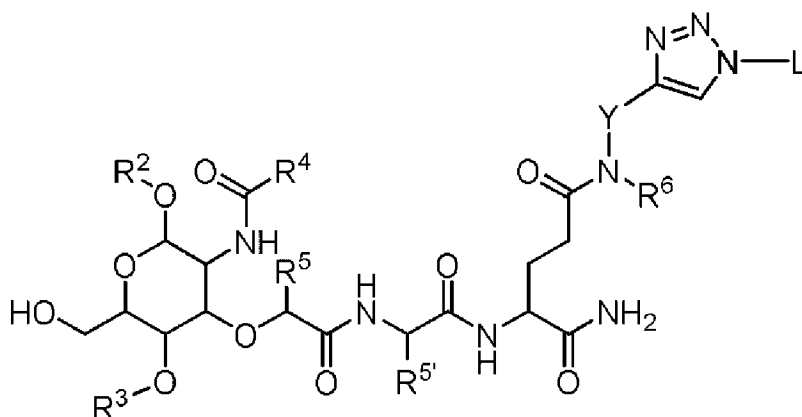


(II),

[0089] В вариантах осуществления, соединение формулы (II) представляет собой соединение формулы (II-1), или его фармацевтически приемлемую соль

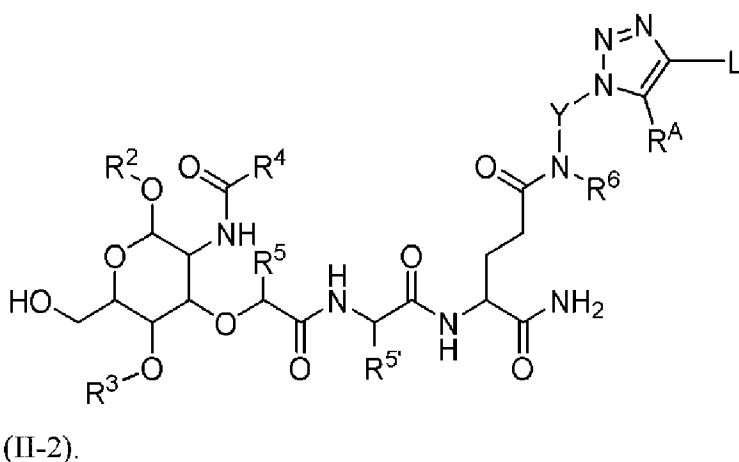


[0090] В вариантах осуществления, соединение формулы (II-1), представляет собой

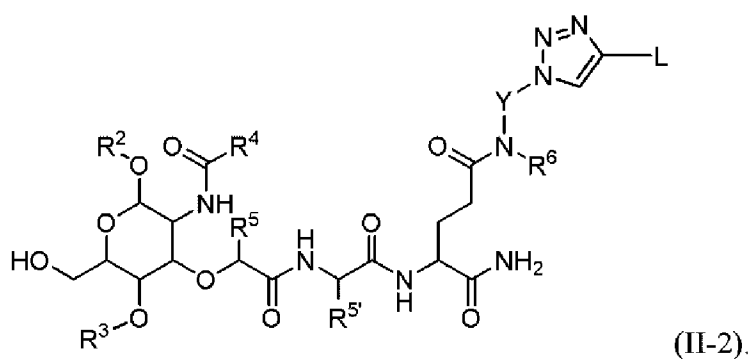


или его фармацевтически приемлемую соль.

[0091] В вариантах осуществления, соединение формулы (II) представляет собой соединение формулы (II-2):

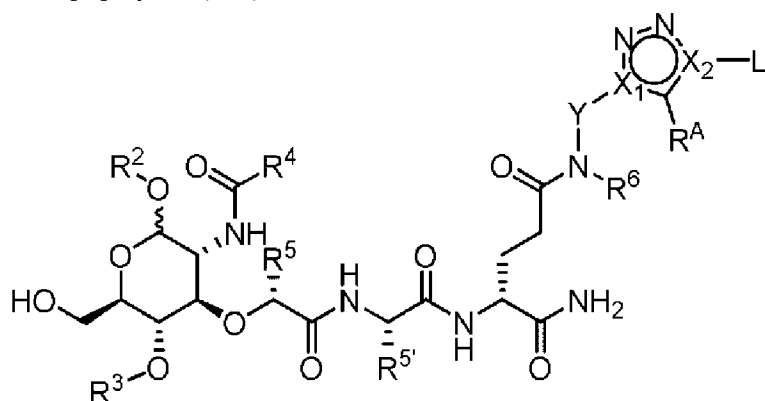


[0092] В вариантах осуществления, соединение формулы (II-2) представляет собой:



или его фармацевтически приемлемую соль.

[0093] В вариантах осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (IIA):



(IIA),

или его фармацевтически приемлемую соль где:

X_1 представляет собой -N- и X_2 представляет собой -C-; или X_1 представляет собой -C- и X_2 представляет собой -N-

R^2 и R^3 , каждый, независимо выбираются из группы, состоящей из -H, алкила, арила, алкилен-арила, -C(O)-алкила и -C(O)- арила;

R^4 , R^5 и $R^{5'}$, каждый, независимо представляют собой алкил;

R^6 и R^{11} , каждый, независимо представляют собой -H или алкил;

Y представляет собой алкилен;

L выбирается из группы, состоящей из цепи жирной кислоты, -алкилен-C(O)-W, -алкилен-O-C(O)-W, -алкилен-N-(алкилен-C(O)-NR¹¹-алкилен-NR¹¹-C(O)-W)₂ и - алкилен-N-(алкилен-C(O)-W)₂;

W представляет собой цепь жирной кислоты, -O-алкилен-C(H)(OR⁸)-алкилен-OR⁹, фосфолипид или стерол;

R^8 и R^9 , каждый, независимо представляют собой R^X или -C(O)-R^X;

R^X представляет собой цепь жирной кислоты;

где каждый остаток из рассмотренных выше алкила, алкилена, алкилен-арила и арила, необязательно замещается одним или несколькими R^A;

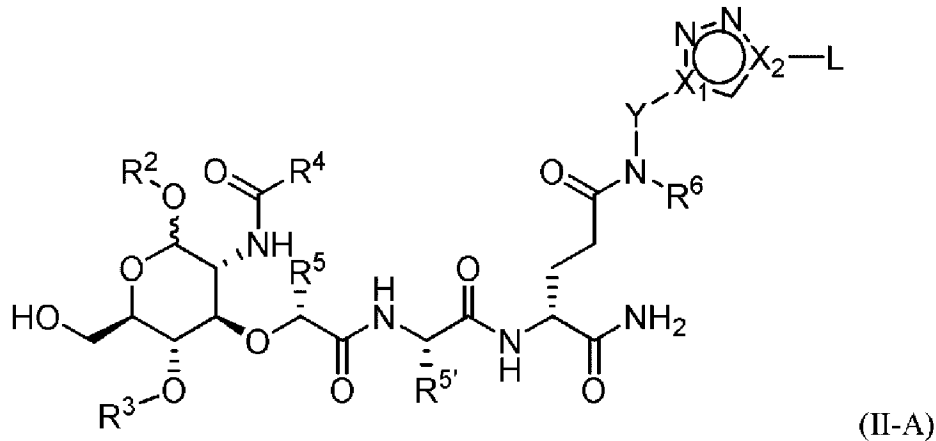
R^A независимо выбирают для каждого случая из группы, состоящей из водорода, галогена, алкокси, галогеналкокси, циано, гидроксила, -N(R^C)(R^D), -C(O)N(R^C)(R^D), -

$N(R^C)C(O)R^B$, $-OC(O)NR^C R^D$, $-NR^C C(O)OR^B$, $-OC(O)R^B$, $-C(O)OR^B$, $-C(O)R^B$, $-CO_2H$, $-NO_2$, $-SH$, $S(O)_X R^B$ (где X представляет собой 0, 1 или 2), арила, арилалкила, гетероарила, гетероарилалкила, циклоалкила, гетероциклоалкила и R^B ;

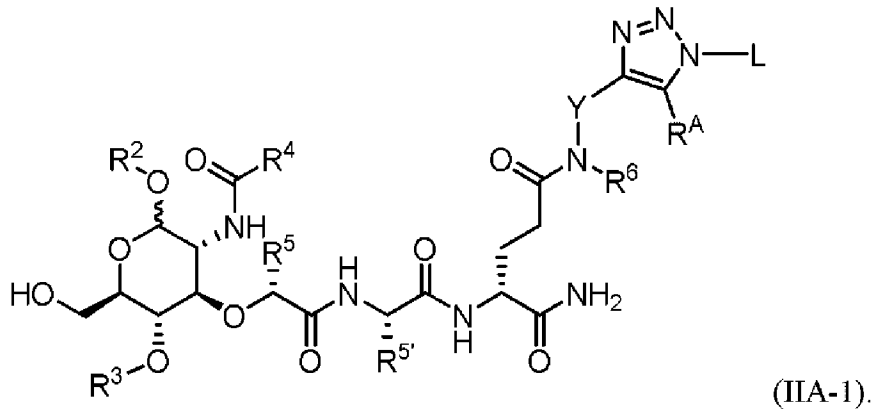
R^C и R^D независимо выбирают для каждого случая из группы, состоящей из водорода, алкила, галогеналкила $-C(O)R^B$, и $-C(O)OR^B$; или R^C и R^D берутся вместе с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием гетероциклического кольца, необязательно замещенного R^A ; и

R^B представляет собой алкил, алкенил или алкинил, необязательно замещенный одним или несколькими атомами фтора.

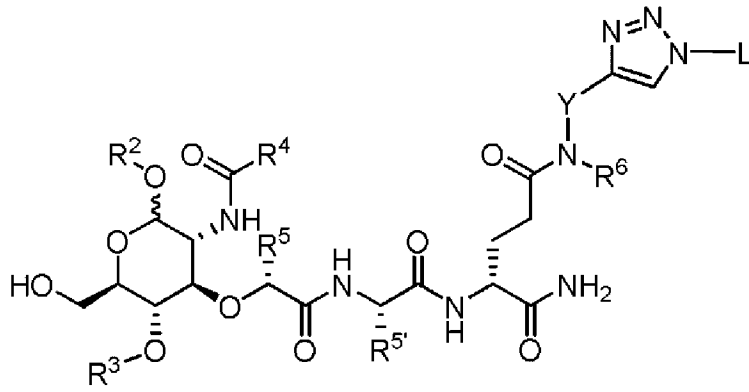
[0094] В вариантах осуществления, соединение формулы (IIA) представляет собой:



[0095] В вариантах осуществления соединение формулы (IIA) представляет собой соединение формулы (IIA-1), или его фармацевтически приемлемую соль:

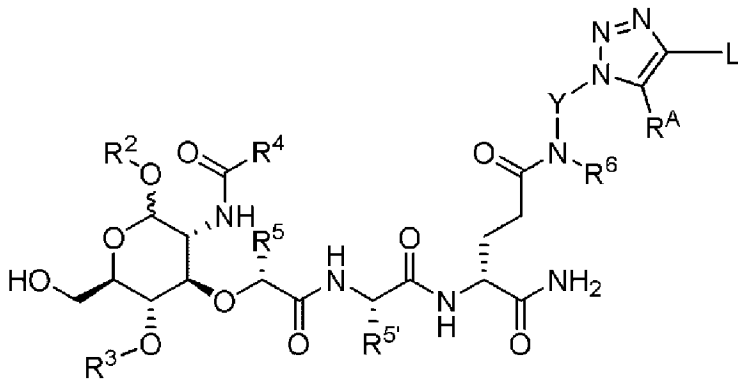


[0096] В вариантах осуществления, соединение формулы (IIA-1) представляет собой:

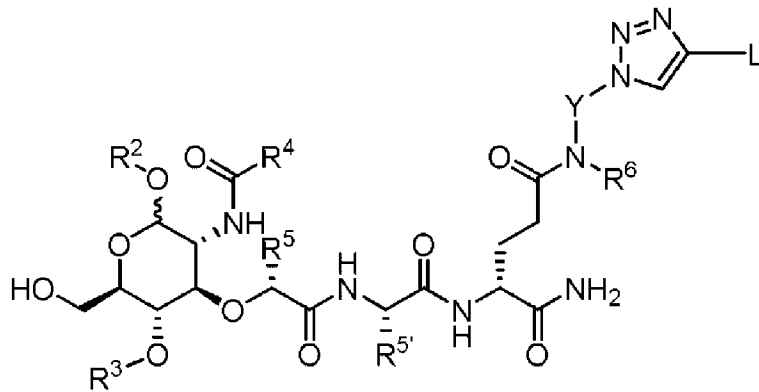


или его фармацевтически приемлемую соль.

[0097] В вариантах осуществления соединение формулы (IIA) представляет собой соединение формулы (IIA-2), или его фармацевтически приемлемую соль:



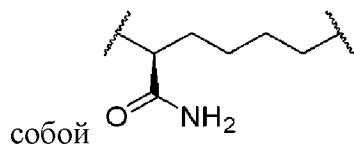
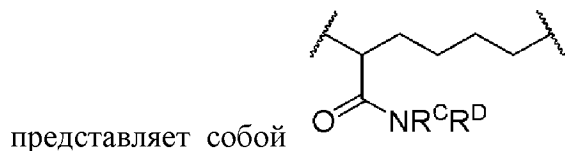
[0098] В вариантах осуществления, соединение формулы (IIA-2) представляет собой:



или его фармацевтически приемлемую соль.

[0099] В вариантах осуществления соединения формулы (I), (IA), (IB), (II), (II-1), (II-2), (II-A), (IIA-1) или (IIA-2), Y представляет собой алкилен. В вариантах осуществления соединения формулы (I), (IA), (IB), (II), (II-1), (II-2), (II-A), (IIA-1) или (IIA-2), Y представляет собой C₁₋₆алкилен. В вариантах осуществления, Y представляет собой C₁₋₅ алкилен. В вариантах осуществления, Y представляет собой C₁₋₃ алкилен. В вариантах осуществления, Y представляет собой алкилен, необязательно замещенный -C(O)N(R^C)(R^D), где R^C и R^D являются такими, как определено в настоящем документе. В

вариантах осуществления, Y представляет собой $-\text{CH}_2-$. В вариантах осуществления, Y



[0100] В вариантах осуществления соединения формулы (I), (IA), (IB), (II), (II-1), (II-2), (II-A), (IIA-1) или (IIA-2), R^A независимо выбирают для каждого случая из группы, состоящей из водорода, галогена, алкокси, галогеналкокси, циано, гидроксила, $-\text{N}(\text{R}^C)(\text{R}^D)$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^C)(\text{R}^D)$, $-\text{N}(\text{R}^C)\text{C}(\text{O})\text{R}^B$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^C\text{R}^D$, $-\text{NR}^C\text{C}(\text{O})\text{OR}^B$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^B$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^B$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^B$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{SH}$, $\text{S}(\text{O})_X\text{R}^B$ (где X представляет собой 0, 1 или 2), арила, арилалкила, гетероарила, гетероарилалкила, циклоалкила, гетероциклоалкила и R^B .

[0101] В вариантах осуществления соединения формулы (I), (IA), (IB), (II), (II-1), (II-2), (II-A), (IIA-1) или (IIA-2), R^A независимо выбирают для каждого случая из группы, состоящей из галогена, алкокси, галогеналкокси, циано, гидроксила, $-\text{N}(\text{R}^C)(\text{R}^D)$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^C)(\text{R}^D)$, $-\text{N}(\text{R}^C)\text{C}(\text{O})\text{R}^B$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^C\text{R}^D$, $-\text{NR}^C\text{C}(\text{O})\text{OR}^B$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^B$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^B$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^B$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{SH}$, $\text{S}(\text{O})_X\text{R}^B$ (где X представляет собой 0, 1 или 2), арила, арилалкила, гетероарила, гетероарилалкила, циклоалкила, гетероциклоалкила и R^B .

[0102] В вариантах осуществления соединения формулы (I), (IA), (IB), (II), (II-1), (II-2), (II-A), (IIA-1) или (IIA-2), алкил, алкилен, алкилен-арил и арил необязательно замещается одним или несколькими R^A ;

[0103] В вариантах осуществления соединения формулы (I), (IA), (IB), (II), (II-1), (II-2), (II-A), (IIA-1) или (IIA-2), R^C и R^D независимо выбирают для каждого случая из группы, состоящей из водорода, алкила, галогеналкила $-\text{C}(\text{O})\text{R}^B$ и $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^B$; или R^C и R^D берутся вместе с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием гетероциклического кольца, необязательно замещенного R^A .

[0104] В вариантах осуществления соединения формулы (I), (IA), (IB), (II), (II-1), (II-2), (II-A), (IIA-1) или (IIA-2), R^B представляет собой алкил, алкенил или алкинил, необязательно замещенный одним или несколькими атомами фтора.

[0105] В вариантах осуществления соединения формулы (I), (IA), (IB), (II), (II-1), (II-2), (II-A), (IIA-1) или (IIA-2), R^A представляет собой $-\text{H}$.

[0106] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I), (IA), (IB), (II), (II-1), (II-2), (II-A), (IIA-1) или (IIA-2), R^2 представляет собой алкил, арил или алкилен-арил. В вариантах осуществления, арил необязательно замещается алкилом.

[0107] В вариантах осуществления соединения формулы (I), (IA), (IB), (II), (II-1), (II-2), (II-A), (IIA-1) или (IIA-2), R^2 и R^3 , каждый, независимо выбираются из группы, состоящей из $-\text{H}$, алкила, арила, алкилен-арила, $-\text{C}(\text{O})$ -алкила и $-\text{C}(\text{O})$ -арила.

[0108] В вариантах осуществления соединения формулы (I), (IA), (IB), (II), (II-1), (II-

2), (II-A), (IIA-1) или (IIA-2), R^2 представляет собой -H или бензил. В вариантах осуществления соединений формулы (I), R^2 представляет собой -H. В вариантах осуществления, R^2 представляет собой бензил.

[0109] В вариантах осуществления соединения формулы (I), (IA), (IB), (II), (II-1), (II-2), (II-A), (IIA-1) или (IIA-2), R^4 , R^5 и $R^{5'}$, каждый, представляют собой алкил.

[0110] В вариантах осуществления соединения формулы (I), (IA), (IB), (II), (II-1), (II-2), (II-A), (IIA-1) или (IIA-2), R^4 представляет собой алкил. В вариантах осуществления, R^4 представляет собой метил.

[0111] В вариантах осуществления соединения формулы (I), (IA), (IB), (II), (II-1), (II-2), (II-A), (IIA-1) или (IIA-2), R^3 представляет собой -H. В вариантах осуществления R^6 представляет собой -H. В вариантах осуществления, R^3 и R^6 оба представляют собой -H.

[0112] В вариантах осуществления соединения формулы (I), (IA), (IB), (II), (II-1), (II-2), (II-A), (IIA-1) или (IIA-2), R^{10} , R^{22} , R^{33} , $R^{33'}$, R^{44} , $R^{44'}$, R^{55} и $R^{55'}$, каждый, представляют собой -H.

[0113] В вариантах осуществления соединения формулы (I), (II), (IA), (IB), (II-1), (II-2), (II-A), (IIA-1) или (IIA-2), L содержит холестероловый остаток или, по меньшей мере, цепь жирной кислоты содержащую, по меньшей мере, 13 атомов углерода. В вариантах осуществления, L содержит холестероловый остаток. В вариантах осуществления, L содержит, по меньшей мере, одну цепь жирной кислоты содержащую, по меньшей мере, 13 атомов углерода. В вариантах осуществления, L содержит, по меньшей мере, две цепи жирных кислот, содержащих, по меньшей мере, 15 атомов углерода. В вариантах осуществления, L содержит, по меньшей мере, одну C_{17} цепь жирной кислоты. В вариантах осуществления, L содержит, по меньшей мере, две C_{17} цепи жирных кислот. В вариантах осуществления, L содержит, по меньшей мере, одну цепь жирных кислот, независимо выбранную из C_{17} алкила или C_{17} алкенила. В вариантах осуществления, L содержит, по меньшей мере, две цепи жирных кислот, независимо выбранных из C_{17} алкила или C_{17} алкенила. В вариантах осуществления, C_{17} цепь жирной кислоты получают из стеариновой кислоты или олеиновой кислоты. В вариантах осуществления, C_{17} цепь жирной кислоты получают из стеариновой кислоты. В вариантах осуществления, C_{17} цепь жирной кислоты получают из олеиновой жирной кислоты. В вариантах осуществления, L содержит две C_{17} цепи жирных кислот, полученных из стеариновой кислоты.

[0114] В вариантах осуществления соединения формулы (I), (IA), (IB), (II), (II-1), (II-2), (II-A), (IIA-1) или (IIA-2), L выбирается из группы, состоящей из цепи жирной кислоты, -алкилен-C(O)-W, -алкилен-O-C(O)-W, -алкилен-N-(алкилен-C(O)-NR¹¹-алкилен-NR¹¹-C(O)-W)₂ и -алкилен-N-(алкилен-C(O)-W)₂.

[0115] В вариантах осуществления соединения формулы (I), (IA), (IB), (II), (II-1), (II-2), (II-A), (IIA-1) или (IIA-2), L выбирается из группы, состоящей из C_{8-30} цепи жирной кислоты, -CH₂-C(O)-W, -CH₂-O-C(O)-W, -CH₂CH₂-N-CH₂CH₂-C(O)-NR¹¹-CH₂CH₂-NR¹¹-C(O)-W)₂ и -CH₂CH₂-N-(CH₂CH₂-C(O)-W)₂.

[0116] В вариантах осуществления соединения формулы (I), (IA), (IB), (II), (II-1), (II-

2), (II-A), (IIA-1) или (IIA-2), L представляет собой C_{8-30} цепь жирной кислоты. В вариантах осуществления, L представляет собой C_{8-30} алкил или C_{8-30} алкенил. В вариантах осуществления, L представляет собой C_{15-20} алкил или C_{15-20} алкенил.

[0117] В вариантах осуществления соединения формулы (I), (IA), (IB), (II), (II-1), (II-2), (II-A), (IIA-1) или (IIA-2), L представляет собой -алкилен-C(O)-W, -алкилен-O-C(O)-W, -алкилен-N-(алкилен-C(O)-NR¹¹-алкилен-NR¹¹-C(O)-W)₂ или -алкилен-N-(алкилен-C(O)-W)₂.

[0118] В вариантах осуществления соединения формулы (I), (IA), (IB), (II), (II-1), (II-2), (II-A), (IIA-1) или (IIA-2), L представляет собой -алкилен-C(O)-W. В вариантах осуществления, L представляет собой -C₁₋₆алкилен-C(O)-W. В вариантах осуществления, L представляет собой -CH₂-C(O)-W.

[0119] В вариантах осуществления соединения формулы (I), (IA), (IB), (II), (II-1), (II-2), (II-A), (IIA-1) или (IIA-2), L представляет собой -алкилен-O-C(O)-W. В вариантах осуществления, L представляет собой -C₁₋₆алкилен-O-C(O)-W. В вариантах осуществления, L представляет собой -CH₂-O-C(O)-W.

[0120] В вариантах осуществления соединения формулы (I), (IA), (IB), (II), (II-1), (II-2), (II-A), (IIA-1) или (IIA-2), L представляет собой -алкилен-N-(алкилен-C(O)-NR¹¹-алкилен-NR¹¹-C(O)-W)₂. В вариантах осуществления, L представляет собой -C₂₋₆алкилен-N-(C₂₋₆алкилен-C(O)-NR¹¹-C₂₋₆алкилен-NR¹¹-C(O)-W)₂. В вариантах осуществления, L представляет собой -CH₂-CH₂-N-(CH₂-CH₂-C(O)-NR¹¹-CH₂-CH₂-NR¹¹-C(O)-W)₂.

[0121] В вариантах осуществления соединения формулы (I), (IA), (IB), (II), (II-1), (II-2), (II-A), (IIA-1) или (IIA-2), L представляет собой -алкилен-N-(алкилен-C(O)-W)₂. В вариантах осуществления, L представляет собой -C₁₋₆алкилен-N-(C₁₋₆алкилен-C(O)-W)₂. В вариантах осуществления, L представляет собой -CH₂-CH₂-N-(CH₂-CH₂-C(O)-W)₂.

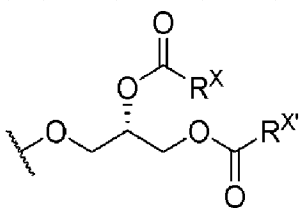
[0122] В вариантах осуществления соединения формулы (I), (IA), (IB), (II), (II-1), (II-2), (II-A), (IIA-1) или (IIA-2), L представляет собой C₁₈ цепь жирной кислоты. В вариантах осуществления, L представляет собой C₁₈ алкил или C₁₈ алкенил. В вариантах осуществления, L представляет собой -CH₂(CH₂CH₂)₈-CH₃.

[0123] В вариантах осуществления соединения формулы (I), (IA), (IB), (II), (II-1), (II-2), (II-A), (IIA-1) или (IIA-2), W представляет собой цепь жирной кислоты, -O-алкилен-C(H)(OR⁸)-алкилен-OR⁹, фосфолипид или стерол.

[0124] В вариантах осуществления соединения формулы (I), (IA), (IB), (II), (II-1), (II-2), (II-A), (IIA-1) или (IIA-2), W представляет собой C_{8-30} цепь жирной кислоты. В вариантах осуществления, W представляет собой C_{8-30} алкил или C_{8-30} алкенил. В вариантах осуществления, W представляет собой C_{8-30} алкил. В вариантах осуществления, W представляет собой C_{8-30} алкенил. В вариантах осуществления, W представляет собой C₁₂₋₁₈ цепь жирной кислоты. В вариантах осуществления, W представляет собой C₁₂₋₁₈ алкил или C₁₂₋₁₈ алкенил. В вариантах осуществления, W представляет собой C₁₂₋₁₈ алкил. В вариантах осуществления, W представляет собой C₁₂₋₁₈ алкенил. В вариантах осуществления, W представляет собой C₁₈ цепь жирной кислоты. В вариантах осуществления, W представляет

собой C_{17} цепь жирной кислоты. В вариантах осуществления, W представляет собой C_{17} алкил или C_{17} алкенил. В вариантах осуществления, W представляет собой C_{17} алкил. В вариантах осуществления, W представляет собой C_{17} алкенил. В вариантах осуществления, W представляет собой $-(CH_2CH_2)_8-CH_3$. В вариантах осуществления, W представляет собой цепь жирной кислоты, содержащую, по меньшей мере, 15 атомов углерода. В вариантах осуществления, W представляет собой цепь жирной кислоты, содержащую, по меньшей мере, 18 атомов углерода. В вариантах осуществления, W представляет собой цепь жирной кислоты, содержащую, по меньшей мере, 17 атомов углерода. В вариантах осуществления, W представляет собой цепь жирной кислоты, содержащую, по меньшей мере, 18 атомов углерода.

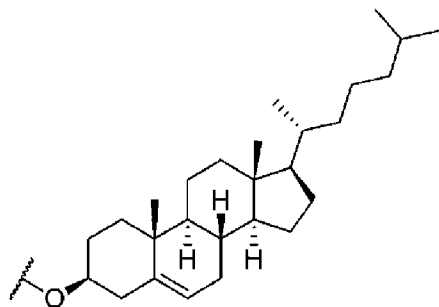
[0125] В вариантах осуществления соединений формулы (I), (IA), (IB), (II), (II-1), (II-2), (II-A), (IIA-1) или (IIA-2), W представляет собой:



. В вариантах осуществления, R^X и $R^{X'}$, каждый, независимо представляют собой цепь жирной кислоты. В вариантах осуществления, R^X и $R^{X'}$, каждый, независимо представляют собой цепь жирной кислоты, содержащую, по меньшей мере, 15 атомов углерода. В вариантах осуществления, R^X и $R^{X'}$, каждый, независимо представляют собой цепь жирной кислоты, содержащую, по меньшей мере, 17 атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления, R^X и $R^{X'}$, каждый, независимо представляют собой $-C_{8-30}$ цепь жирной кислоты. В вариантах осуществления, R^X и $R^{X'}$, каждый, независимо представляют собой $-C_{8-30}$ алкил или $-C_{8-30}$ алкенил. В вариантах осуществления, R^X и $R^{X'}$ - C_{8-30} алкил. В вариантах осуществления, R^X и $R^{X'}$ оба представляют собой $-C_{8-30}$ алкенил. В вариантах осуществления, R^X и $R^{X'}$, каждый, независимо представляют собой C_{12-18} цепь жирной кислоты. В вариантах осуществления, R^X и $R^{X'}$, каждый, независимо представляют собой $-C_{12-18}$ алкил или $-C_{12-18}$ алкенил. В вариантах осуществления, R^X и $R^{X'}$ представляет собой $-C_{12-18}$ алкил. В вариантах осуществления, R^X и $R^{X'}$ представляет собой $-C_{12-18}$ алкенил. В вариантах осуществления, R^X и $R^{X'}$, каждый, независимо представляют собой C_{17} цепь жирной кислоты. В вариантах осуществления, R^X и $R^{X'}$, каждый, независимо представляют собой C_{17} алкил или C_{17} алкенил. В вариантах осуществления, R^X и $R^{X'}$ представляет собой C_{17} алкил. В вариантах осуществления, R^X и $R^{X'}$ представляет собой C_{17} алкенил. В вариантах осуществления, C_{17} цепи независимо получают из стеариновой кислоты или олеиновой кислоты. В вариантах осуществления, C_{17} цепи получают из стеариновой кислоты. В вариантах осуществления, C_{17} цепи получают из олеиновой кислоты. В вариантах осуществления, R^X и $R^{X'}$ оба представляют собой $-(CH_2CH_2)_8-CH_3$.

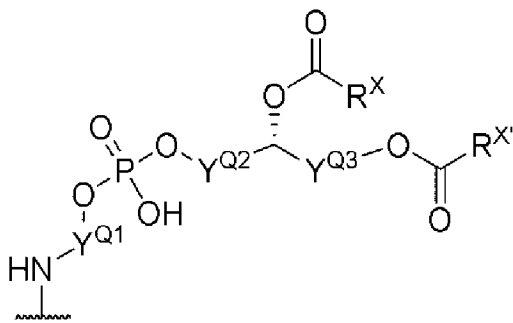
[0126] В вариантах осуществления соединений формулы (I), (IA), (IB), (II), (II-1), (II-2), (II-A), (IIA-1) или (IIA-2), W представляет собой стерол.

[0127] В вариантах осуществления соединений формулы (I), (IA), (IB), (II), (II-1), (II-2), (II-A), (IIA-1) или (IIA-2), W представляет собой холестерин:



[0128] В вариантах осуществления соединения формулы (I), (IA), (IB), (II), (II-1), (II-2), (II-A), (IIA-1) или (IIA-2), W представляет собой фосфолипид, выбранный из группы, состоящей из: фосфатидилхолина (PC), фосфатидилглицерина (PG), фосфатидилсерина (PS), фосфатидилэтаноламина (PE), фосфатидной кислоты (PA) и лизофосфатидилхолина. В вариантах осуществления W представляет собой фосфатидилхолин (PC). В вариантах осуществления W представляет собой фосфатидилглицерин (PG). В вариантах осуществления W представляет собой фосфатидилсерин (PS). В вариантах осуществления W представляет собой фосфатидилэтаноламин (PE). В вариантах осуществления W представляет собой фосфатидную кислоту (PA). В вариантах осуществления W представляет собой лизофосфатидилхолин.

[0129] В вариантах осуществления соединения формулы (I), (IA), (IB), (II), (II-1), (II-2), (II-A), (IIA-1) или (IIA-2), W представляет собой:

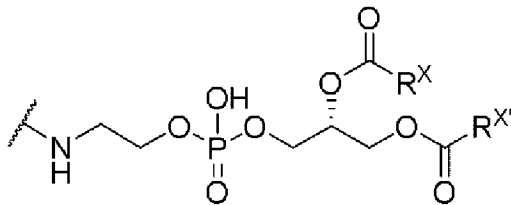


где

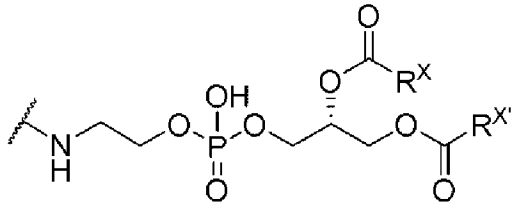
Y^{Q1} , Y^{Q2} и Y^{Q3} , каждый, независимо представляют собой алкилен. В вариантах осуществления, Y^{Q1} представляет собой C_{2-6} алкилен, и Y^{Q2} , и Y^{Q3} , каждый, независимо представляют собой $-C_{1-3}$ алкилен. В вариантах осуществления, R^X и $R^{X'}$, каждый, независимо представляют собой цепь жирной кислоты, содержащую, по меньшей мере, 15 атомов углерода, или в конкретных вариантах осуществления, R^X и $R^{X'}$, каждый, независимо представляют собой цепь жирной кислоты, содержащую, по меньшей мере, 17 атомов углерода. В вариантах осуществления, R^X и $R^{X'}$, каждый, независимо представляют собой C_{8-30} цепь жирной кислоты. В вариантах осуществления, R^X и $R^{X'}$, каждый,

независимо представляют собой C_{8-30} алкил или C_{8-30} алкенил. В вариантах осуществления, R^X и $R^{X'}$, каждый, независимо представляют собой C_{15-30} алкил или C_{15-30} алкенил. В вариантах осуществления, R^X и $R^{X'}$, каждый, независимо представляют собой C_{15-20} алкил или C_{15-20} алкенил. В вариантах осуществления, R^X и $R^{X'}$, каждый, независимо представляют собой C_{17} алкил или C_{17} алкенил. В вариантах осуществления, R^X и $R^{X'}$ оба представляют собой $-(CH_2CH_2)_8-CH_3$.

[0130] В вариантах осуществления соединения формулы (I), (IA), (IB), (II), (II-1), (II-2), (II-A), (IIA-1) или (IIA-2), W представляет собой:



В вариантах осуществления соединения формулы (I), (IA), (IB), (II), (II-1), (II-2), (II-A), (IIA-1) или (IIA-2), W представляет собой:



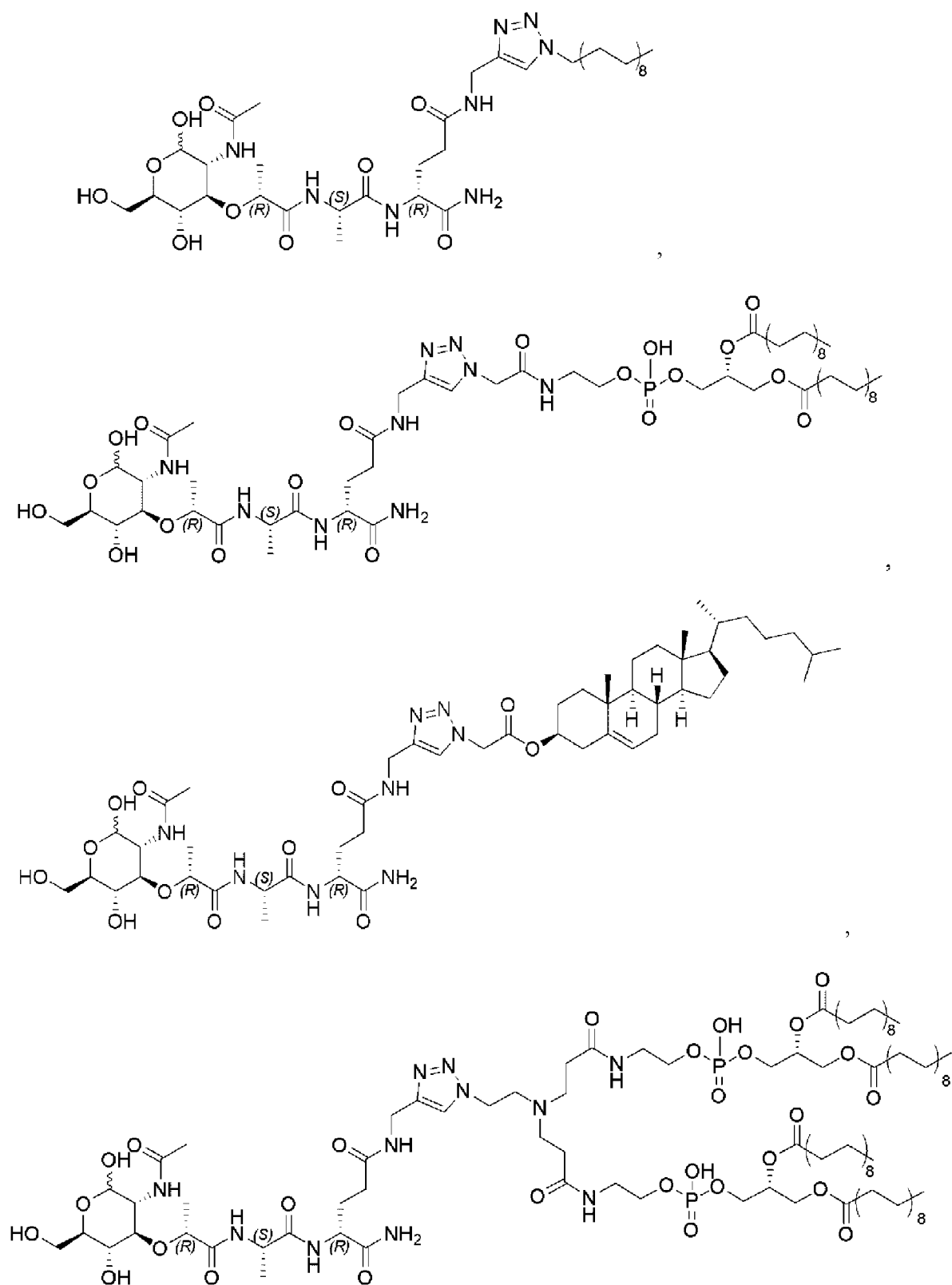
, или его фармацевтически приемлемую соль;

где R^X и $R^{X'}$, каждый, независимо представляют собой C_{8-30} цепь жирной кислоты. В вариантах осуществления, жирная кислота является насыщенной. В вариантах осуществления, R^X и $R^{X'}$, каждый, независимо представляют собой C_{8-30} алкил или C_{8-30} алкенил. В вариантах осуществления, R^X и $R^{X'}$, каждый, независимо представляют собой C_{15-20} алкил или C_{15-20} алкенил. В вариантах осуществления, R^X и $R^{X'}$, каждый, независимо представляют собой C_{17} алкил или C_{17} алкенил. В вариантах осуществления, R^X и $R^{X'}$ оба представляют собой $-(CH_2CH_2)_8-CH_3$.

[0131] В вариантах осуществления соединения формулы (I), (IA), (IB), (II), (II-1), (II-2), (II-A), (IIA-1) или (IIA-2), R^8 и R^9 , каждый, независимо представляют собой R^X или $-C(O)-R^X$;

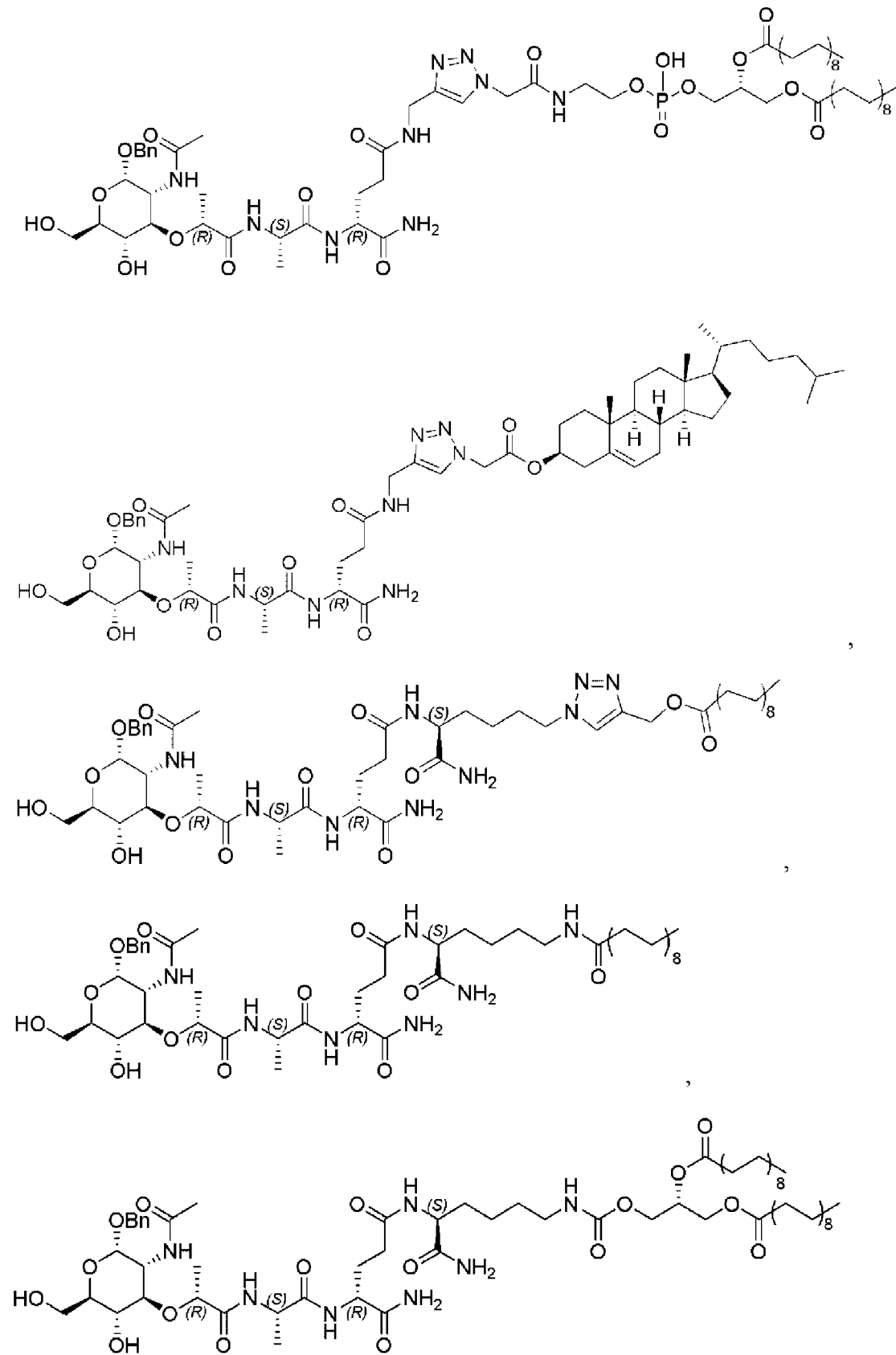
[0132] В вариантах осуществления соединения формулы (I), (IA), (IB), (II), (II-1), (II-2), (II-A), (IIA-1) или (IIA-2), R^6 и R^{11} , каждый, независимо представляют собой $-H$ или алкил.

[0133] В вариантах осуществления, настоящее изобретение предлагает соединение, выбранное из группы, состоящей из:



или его стереоизомер (например, его альфа- или бета-аномер, или его таутомер).

[0134] В вариантах осуществления, настоящее изобретение предлагает соединение, выбранное из группы, состоящей из:



или его стереоизомер (например, его аномер или смесь их аномеров).

[0135] В вариантах осуществления, настоящее изобретение предлагает соединение формулы (I), (IA), (IB), (II), (II-1), (II-2), (III), (III-1), (III-2) или его стереоизомер.

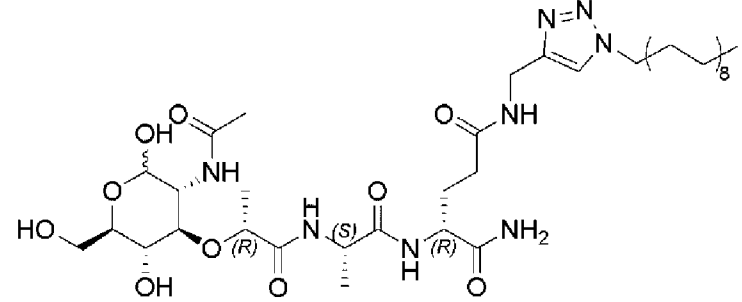
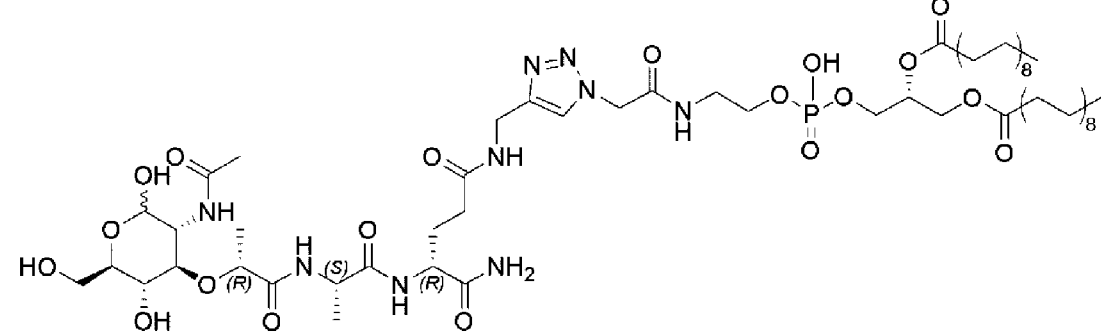
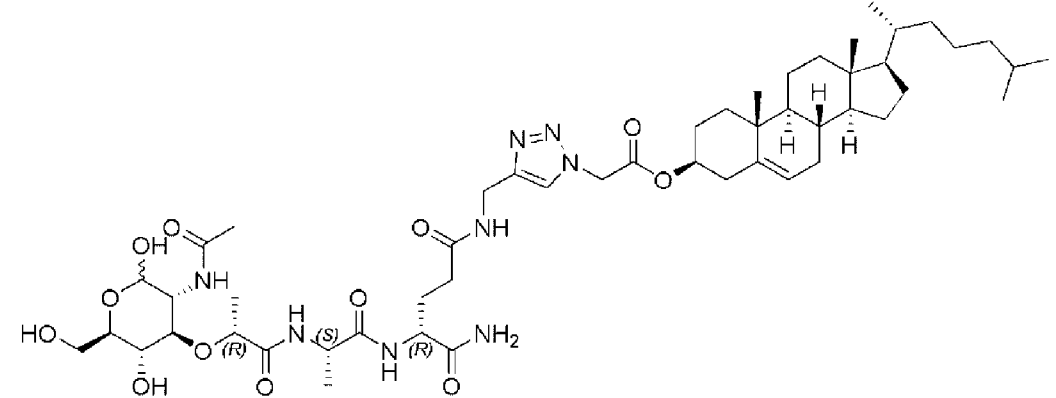
[0136] В вариантах осуществления, настоящее изобретение предлагает соединение формулы (I), (IA), (IB), (II), (II-1), (II-2), (III), (III-1), (III-2) или его диастереомер или таутомер.

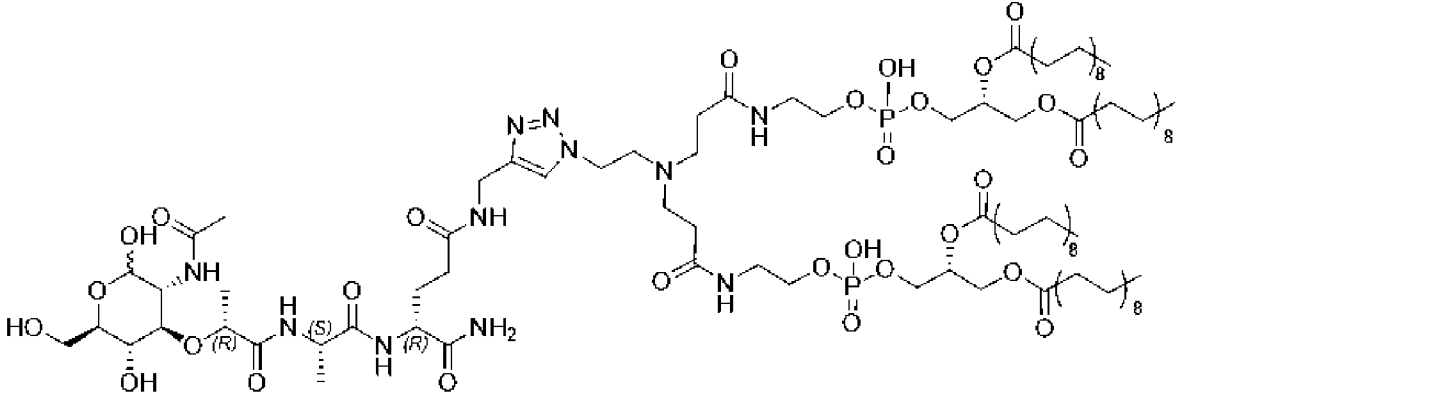
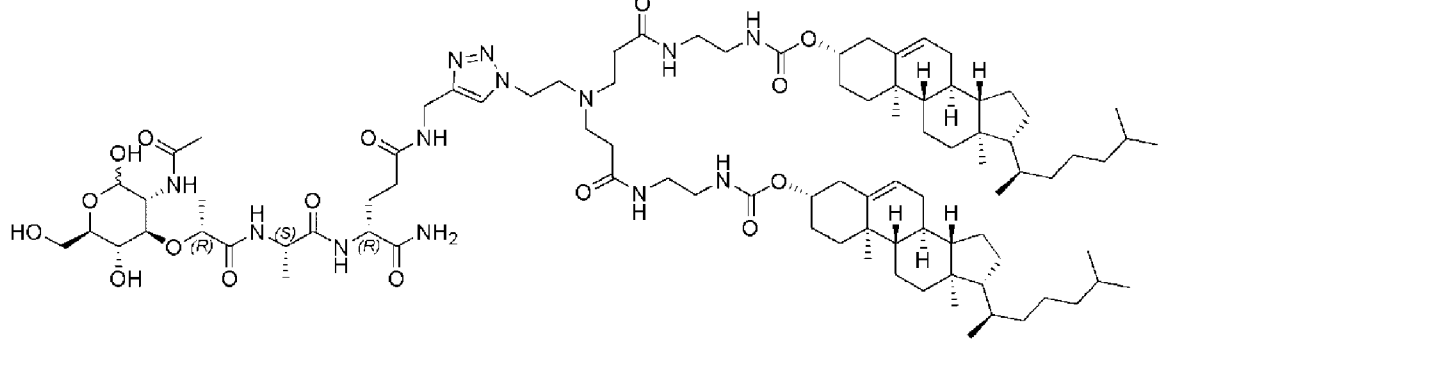
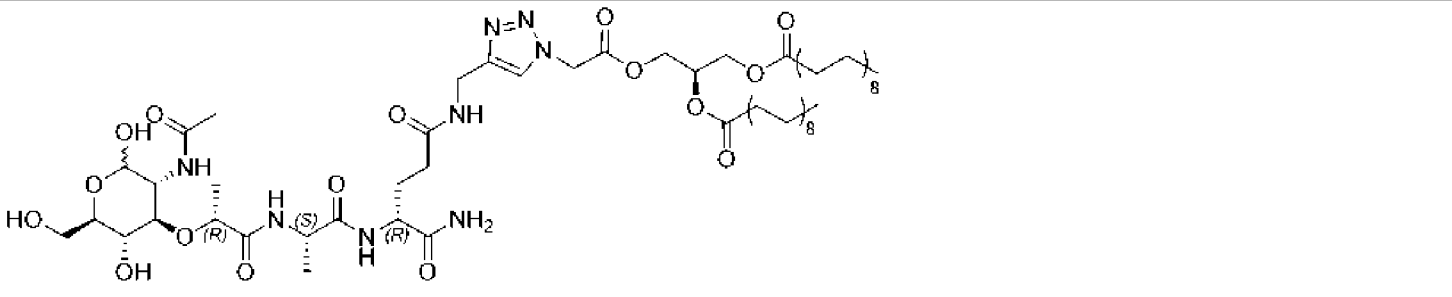
[0137] В вариантах осуществления, в настоящем документе предлагается одно или несколько соединений, выбранных из Таблицы 1.

[0138] В вариантах осуществления, в настоящем документе предлагается одна или несколько фармацевтически приемлемых солей соединений, выбранных из Таблицы 1.

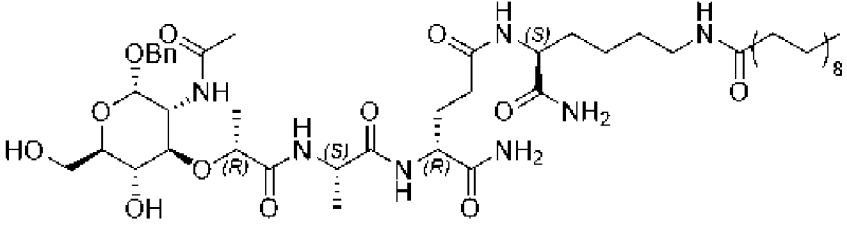
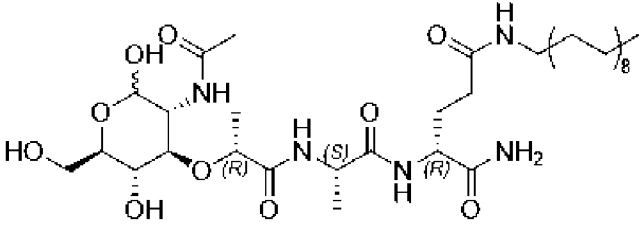
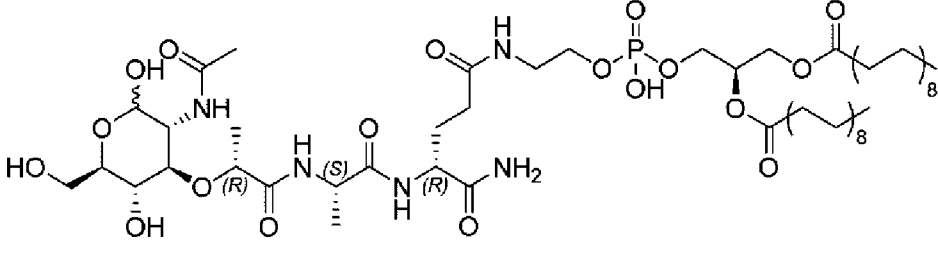
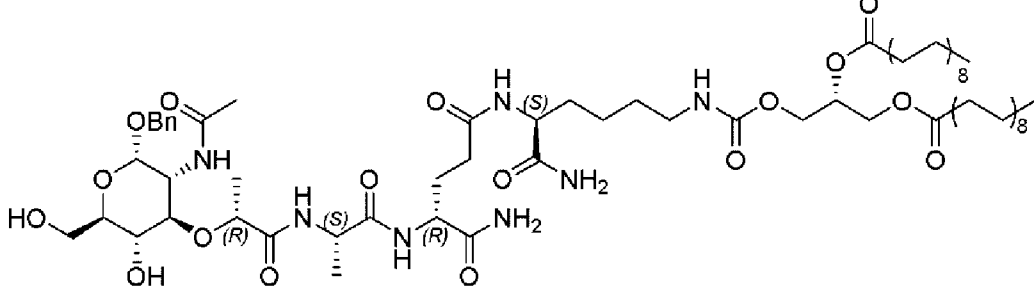
[0139] В вариантах осуществления, в настоящем документе предлагается одно или несколько соединений, выбранных из Таблицы 1, или их стереоизомер, или их фармацевтически приемлемая соль.

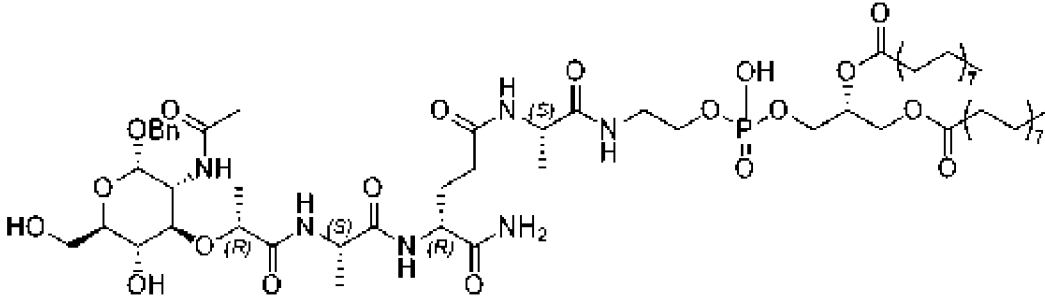
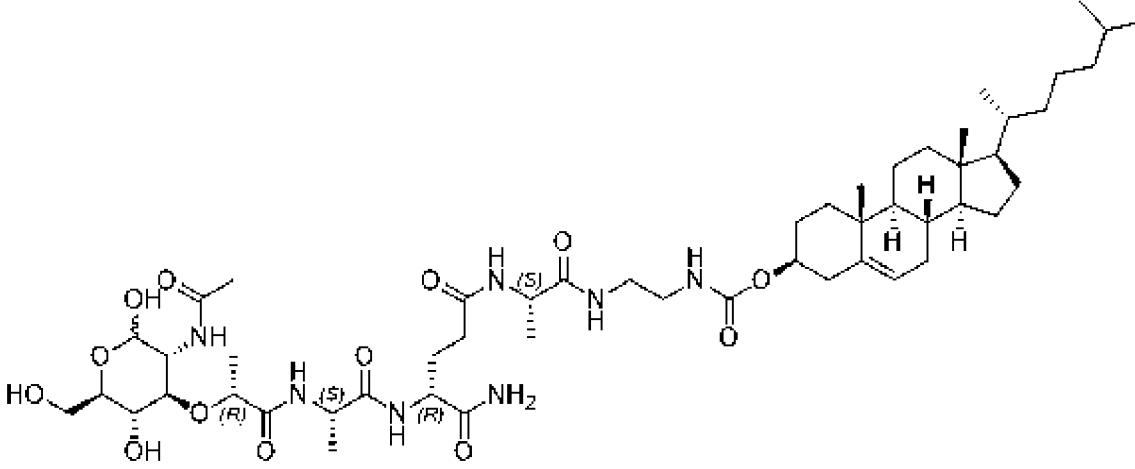
Таблица 1. Соединения

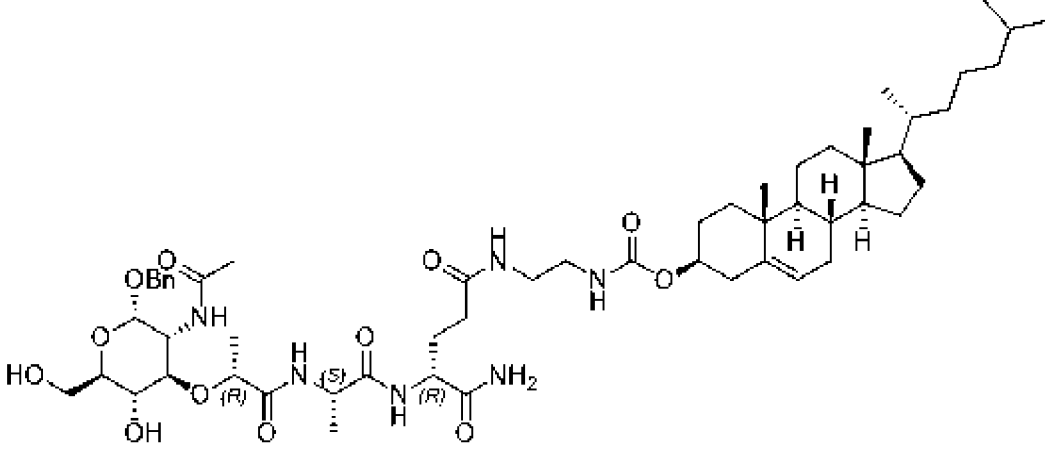
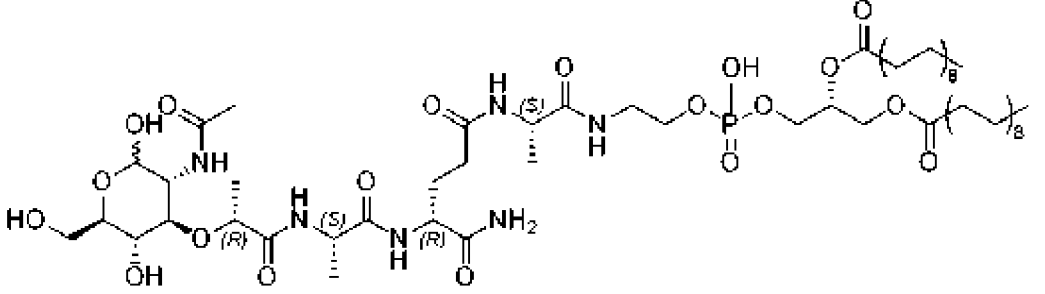
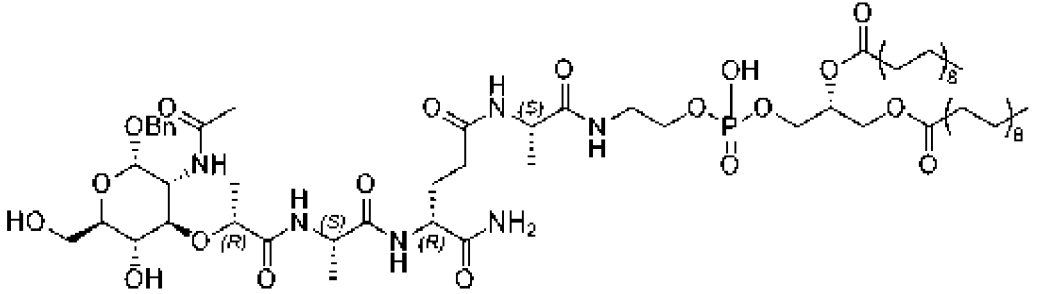
№	Соединение
1	MDP-C ₁₈ [клик] 
2	MDP-DSPE [клик] 
3	MDP-chol [клик] 

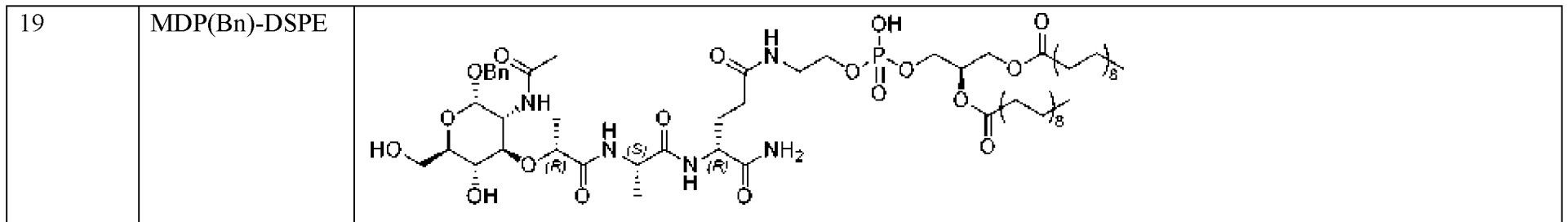
4	MDP- DSPE2 [клик]	 <p>The chemical structure of MDP-DSPE2 consists of a 2-deoxy-2-(methylphosphonyl)ribose (MDP) moiety linked to a diacylglycerol (DSPE) moiety. The MDP part is a ribose ring with a methylphosphonyl group at the 2' position and a hydroxymethyl group at the 4' position. It is connected via an amide bond to a chiral linker containing a diazotriazole ring. This linker is further connected to a diacylglycerol backbone, which has two fatty acid chains, each represented by a repeating unit with a subscript '8'.</p>
5	MDP-Chol2 [клик]	 <p>The chemical structure of MDP-Chol2 features the same MDP moiety as in MDP-DSPE2, but instead of a diacylglycerol, it is linked to two cholesterol molecules. The MDP moiety is connected to a chiral linker with a diazotriazole ring, which is then linked to two cholesterol units via amide bonds. The cholesterol units are shown in their full structural detail, including the steroid nucleus and the hydrocarbon side chain.</p>
6	MDP-DSG [клик]	 <p>The chemical structure of MDP-DSG consists of the MDP moiety linked to a diacylglycerol (DSG) moiety. The MDP part is a ribose ring with a methylphosphonyl group at the 2' position and a hydroxymethyl group at the 4' position. It is connected via an amide bond to a chiral linker containing a diazotriazole ring. This linker is further connected to a diacylglycerol backbone, which has two fatty acid chains, each represented by a repeating unit with a subscript '8'.</p>

7	MDP (Bn)-DSPE [клик]	
8	MDP (Bn)-chol [клик]	
9	МТР-b-C18 [клик по наст. изобретению]	

10	MTP-b-C18	
11	MDP-C18	
12	MDP-DSPE	
13	MTP-b-DSG	

14	MTP(Bn)-a-DPPE	 <p>The chemical structure of MTP(Bn)-a-DPPE consists of a methylthioinositol (MTP) core. The inositol ring has a methylthio group (-SMe) at the C2 position and a benzyl group (-OBn) at the C3 position. The C4 and C6 positions are linked to a chain of amino acid residues: a threonine residue (with a methyl group on the side chain), a serine residue (with a hydroxyl group on the side chain), and a lysine residue (with a primary amine group on the side chain). The lysine residue is further linked to a diethylaminoethyl (DEAE) group, which is connected to a phosphate group. The phosphate group is linked to a diethylene glycol chain, which is terminated by a dodecyl group (C12 alkyl chain).</p>
15	MTP-a-chole	 <p>The chemical structure of MTP-a-chole consists of a methylthioinositol (MTP) core. The inositol ring has a methylthio group (-SMe) at the C2 position and a hydroxyl group (-OH) at the C3 position. The C4 and C6 positions are linked to a chain of amino acid residues: a threonine residue (with a methyl group on the side chain), a serine residue (with a hydroxyl group on the side chain), and a lysine residue (with a primary amine group on the side chain). The lysine residue is further linked to a diethylaminoethyl (DEAE) group, which is connected to a cholesterol molecule via an ester linkage.</p>

16	MDP(Bn)-chol	 <p>The structure shows a chiral molecule with a central sugar moiety (a pyranose ring with a hydroxyl group at C2, a hydroxyl group at C3, and a hydroxymethyl group at C6). Attached to the sugar is a chiral auxiliary (OBn) and a chiral amine group (NH). This auxiliary is linked via a carbonyl group to a chiral center (S) which is further linked to another chiral center (R) containing an amino group (NH₂). The auxiliary is also linked to a long, branched hydrocarbon chain (cholesterol derivative) via a carbonyl group.</p>
17	MTP-a-DSPE	 <p>The structure shows a chiral molecule with a central sugar moiety (a pyranose ring with a hydroxyl group at C2, a hydroxyl group at C3, and a hydroxymethyl group at C6). Attached to the sugar is a chiral auxiliary (OH) and a chiral amine group (NH). This auxiliary is linked via a carbonyl group to a chiral center (S) which is further linked to another chiral center (R) containing an amino group (NH₂). The auxiliary is also linked to a long, branched hydrocarbon chain (DSPE derivative) via a carbonyl group.</p>
18	MTP(Bn)-a-DSPE	 <p>The structure shows a chiral molecule with a central sugar moiety (a pyranose ring with a hydroxyl group at C2, a hydroxyl group at C3, and a hydroxymethyl group at C6). Attached to the sugar is a chiral auxiliary (OBn) and a chiral amine group (NH). This auxiliary is linked via a carbonyl group to a chiral center (S) which is further linked to another chiral center (R) containing an amino group (NH₂). The auxiliary is also linked to a long, branched hydrocarbon chain (DSPE derivative) via a carbonyl group.</p>



[0140] Мурамилтрипептид фосфатидилэтаноламин; N-(N-ацетилмурамоил)-L-аланил-D-альфа-глутаминил-N-[(7R)-4-гидрокси-4-оксидо-10-оксо-7-[(1-оксогексадецил)окси]-3,5,9-триокса-4-фосфепentakос-1-ил]-L-аланинамид (MTP-a-DPPE или мифамуртид): молекулярная масса: 1238 Дальтон. CLogP=10,59 (незаряженный) и 4,80 (отрицательно заряженный). Мифамуртид (номер CAS [83461-56-7]) получают в соответствии с известными из литературы методиками (например, Brundish, D.E.; Wade, R. (1985) *J Label Compd Radiopharm.* 22 (1): 29-35. doi:10.1002./jlc.2580220105). Липофильность этой молекулы является относительно низкой, соответствует CLogP 4,80 в физиологических условиях.

[0141] N-Ацетилмурамил-L-аланил-D-изоглутамин-6-О-стеароил (MDP-C18[mur]). молекулярная масса: 759 Дальтон. CLogP=5,39 (незаряженный) и 1,39 (отрицательно заряженный). MDP-C18[mur] (номер CAS [60398-08-5]) получают согласно литературным методикам (например, Matsumoto K. et al. (1981) *Infect Immun.* 32(2):748-58). Липофильность этой молекулы является низкой, соответствует CLogP 1,39 в физиологических условиях и едва ли будет достаточной для обеспечения ее надежного включения в наночастицы, полученные из HDL.

[0142] Ромуртид (номер CAS [78113-36-7]). Молекулярная масса: 887 Дальтон. CLogP=3,90 (незаряженный) и 0,61 (отрицательно заряженный) обладает липофильностью (CLogP 0,61 в физиологических условиях). Липофильность этого соединения является низкой, соответствует CLogP заряженной молекулы, которая является близкой к 0.

[0143] Мурабутид (номер CAS [74817-61-1]). Молекулярная масса: 549 Дальтон. CLogP=-1,53 (незаряженный) имеет отрицательное значение CLogP. Эта молекула является гидрофильной, поскольку ее значение CLogP ниже 0.

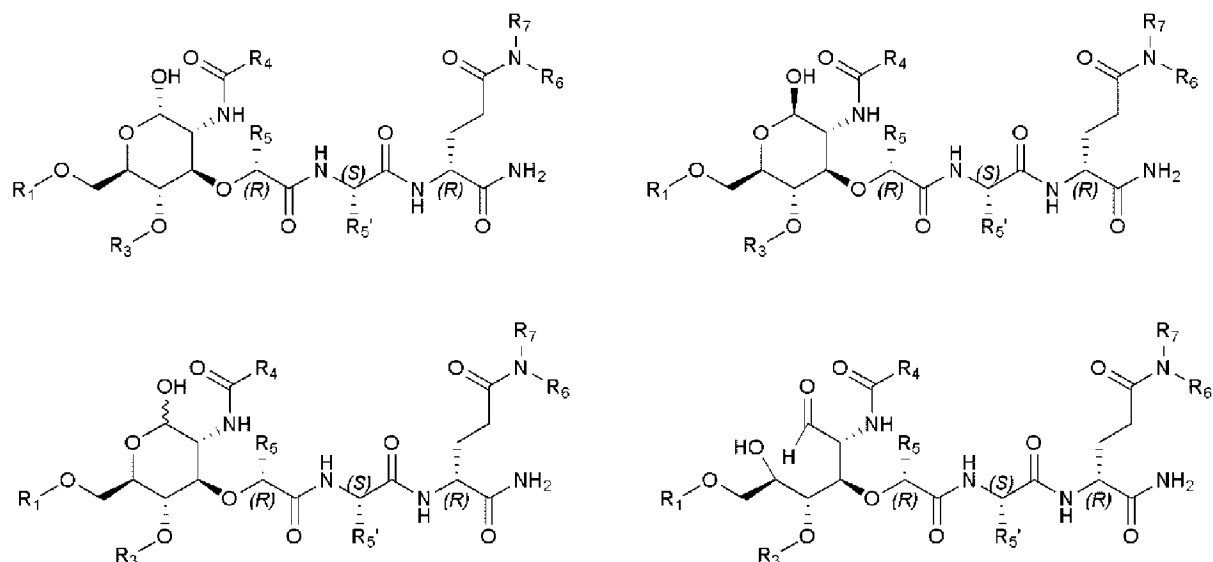
[0144] В вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению (такие как одно или несколько соединений формулы (I), (IA), (IB), (II), (II-1), (II-2), (IIA), (IIA-1), (IIA-2) или Таблица 1) активируют белок 2, содержащий нуклеотид-связывающий домен олигомеризации (NOD2).

[0145] Аномеры и структуры с открытым/закрытым кольцом

[0146] В вариантах осуществления, молекулы по настоящему изобретению несут заместитель -ОН у аномерного полуацетального углерода мурамильной сахарной группы, то есть, когда $R_2=H$, подразумевается, что аномерные изомеры, как альфа, так и бета включаются в соединения по настоящему изобретению.

[0147] Кроме того, в тех случаях, когда $R_2=H$, в данной области техники известно, что такие молекулы (в водной окружающей среде) фактически существуют как в виде изомера с закрытым кольцом, так и в виде структуры с открытым кольцом. Опять же, понятно, что в соединения по настоящему изобретению включаются изомеры как с открытым, так и с закрытым кольцом.

[0148] Ниже, в неограничивающих примерах, верхние структуры показывают альфа- и бета-аномеры, а нижние структуры показывают общую аномерную структуру с замкнутым кольцом (слева) и структуру с открытым кольцом (справа).



[0149] Молекулярная масса

[0150] Соединения по настоящему изобретению предпочтительно имеют молекулярную массу выше 500 Дальтон, выше 700 Дальтон, выше 950 Дальтон или выше 1200 Дальтон.

[0151] Соединения по настоящему изобретению предпочтительно имеют молекулярную массу ниже 10000 Дальтон, ниже 5000 Дальтон, ниже 2500 Дальтон или ниже 1750 Дальтон.

[0152] Гидрофобность

[0153] Соединения по настоящему изобретению, в конкретных вариантах осуществления, являются гидрофобными по своей природе. Гидрофобность можно оценить посредством вычисления значения CLogP. Это можно осуществить с помощью программного обеспечения, такого как, например, Perkin Elmer's ChemDraw или ChemDraw Professional (v18). Чем выше значение CLogP соединения, тем более гидрофобным является соединение.

[0154] В вариантах осуществления, соединения по настоящему изобретению имеют значение CLogP выше примерно 1, выше примерно 3, выше примерно 5, выше примерно 7, выше примерно 9 или выше примерно 11.

[0155] Значение CLogP представляет собой коэффициент распределения н-октанол/вода ($\log P_{o/w}$) молекулы и представляет собой вычисленное значение в отличие от значений LogP, то есть значений, оцененных экспериментально. Соответственно, значения CLogP могут отличаться от значений LogP. Однако важно отметить, что значения CLogP дают хорошее сравнение липофильности молекул. Значения CLogP можно оценить для молекул как в незаряженном, так и в заряженном состоянии. Это относится к молекулам, содержащим ионогенные группы, например, к молекулам с группами карбоновой кислоты (-COOH) или с фосфатами (-OP(O)OH-O-). При физиологическом pH (примерно 7,4) эти конкретные группы депротонируются и, таким образом, становятся заряженными. Также алкил(ированные) амино группы становятся заряженными при физиологическом pH, в данном случае посредством протонирования.

[0156] При физиологическом рН молекулы по настоящему изобретению имеют значения CLogP ниже 20 или ниже 15, или ниже 10. Кроме того, при физиологическом рН молекулы по настоящему изобретению имеют значения CLogP, которые выше 3 или выше 4, или выше 5, или выше 5,5.

Нанобиологические композиции

[0157] В настоящем документе предлагаются нанобиологические композиции, содержащие носитель наночастиц и одно или несколько соединений по настоящему изобретению (таких как соединение формулы (I), (IA), (IB), (II), (II-1), (II-2), (IIA), (IIA-1) или (IIA-2), как описано здесь или в Таблице 1).

[0158] В вариантах осуществления, соединения по настоящему изобретению могут приготавливаться на носителе из наночастиц, который может включать, но не ограничиваясь этим, полиплексы, коллоидные дисперсионные системы, такие как комплексы макромолекул, нанокапсулы, микросферы, сферы и системы на основе липидов, включая эмульсии масла в воде, мицеллы, смешанные мицеллы, липосомы, липоплексы, липидные наночастицы, липидные нанокапсулы, липидоиды, быстро элиминируемые липидные наночастицы (reLNP), микро- и наноэмульсии и тому подобное, наночастицы, полученные из HDL, полимерные наночастицы, включая наночастицы поли(молочно-гликолевой кислоты) (PLGA), такие как микросферы PLGA, наночастицы поли(лактида) (PLA), наночастицы поли(ϵ -капролактона) (PCL), наночастицы поли(бутилцианоакрилата) (PBCA), дендримеры, наночастицы сверхразветвленного полиглицерина (HPG), мицеллярные наночастицы PEG-полиаспартата, катионные полимеры, включая, например, поли(1-лизин), полиэтиленмин (PEI), DEAE-декстран, сложные поли(аминоэфир) (PBAE) и хитозан, наночастицы циклодекстрина, металлические наночастицы, эмульсии на основе поверхностно-активных веществ, вирусоподобные частицы (например, частицы, которые в основном состоят из вирусных структурных белков, но не являются инфицирующими или имеют низкую инфицирующую способность), частицы на основе пептидов или белков, такие как наночастицы альбумина, нанопроволоки, наночастицы золота, магнитные наночастицы, наночастицы ядро-оболочка, углеродные нанотрубки, нанокристаллы, гиалуронидаза и их сочетания.

[0159] В вариантах осуществления, соединения по настоящему изобретению могут приготавливаться на носителе из наночастиц, например, описанном в US 5567434, US 5552157, US 5565213, US 5738868, US 5795587, US 10485884, US 2018 /0263907, US 2016/0317647, US 2019/0290593, US 2020/0253884, US 2020/0376146 и WO 2018/071549, содержание каждого из которых включается в настоящий документ в качестве ссылки.

[0160] В вариантах осуществления носитель из наночастиц представляет собой наночастицу, полученную из липопротеина высокой плотности (HDL). Наночастицы, полученные из липопротеинов высокой плотности (HDL), рассматриваются в качестве несущих средств для доставки, которые могут, например, улучшить терапевтический индекс низкомолекулярных иммуномодулирующих соединений и/или обеспечить доставку, специфичную к врожденным иммунным клеткам. Придавая специфичность

нацеливания на врожденные иммунные клетки (такие как миелоидные клетки, миелоидные клетки-предшественники и гемопоэтические стволовые клетки в костном мозге, крови и/или селезенке), терапевтические агенты, инкапсулированные или включенные в наночастицы, полученные из HDL, могут депонироваться в концентрированной и локализованной форме. В вариантах осуществления, наночастица, полученная из липопротеина высокой плотности (HDL), содержит ароА-I или пептидный миметик ароА-I. В некоторых вариантах осуществления наночастица, полученная из липопротеина высокой плотности (HDL), содержит ароА-I.

[0161] Человеческий ароА-I можно выделить или получить любым способом, известным в данной области. В некоторых вариантах осуществления человеческий ароА-I выделяют из человеческого HDL. Другой известный способ включает синтез ароА-I посредством экспрессии рекомбинантного белка, например, в организмах *E.coli*. При экспрессии в бактериях, ароА-I может включать метионин или формилметионин на N-окончании. Присутствие метиониновой группы можно оценить методами масс-спектрологии (MS), известными в данной области техники. Положение метионина в последовательности белков можно оценить после гидролиза ароА-I с последующим анализом смеси пептидов с помощью MS, как также известно в данной области техники.

[0162] В вариантах осуществления очистка ароА-I, включая любые его варианты, может включать любой способ, известный в данной области техники (например, использование хроматографии с гидрофобным взаимодействием, ионообменных колонок, осаждения и тому подобное). Способы приготовления могут включать или не включать использование аффинных меток, которые делают возможной очистку белков; такие метки требуют удаления после очистки для восстановления идентичности человеческого ароА-I.

[0163] В некоторых вариантах осуществления наночастицы, полученные из липопротеина высокой плотности (HDL), содержат АроА-1 Milano.

[0164] Соответствующие полипептиды-миметики ароА-I могут иметь последовательность, показанную в Таблице 2 (SEQ ID NO: 256-263 и 342-346) или SEQ ID NO: 1-341.

Таблица 2. Миметики АроА-I

SEQ ID NO	Последовательность аминокислот
256	DWLKAFYDKVAEKLKEAF (18A)
257	Ac-DWLKAFYDKVAEKLKEAF-NH ₂ (2F)
260	Ac-DWFKAFYDKVAEKFKKEAF-NH ₂ (4F)
258	Ac-DWFKAFYDKVAEKLKEAF-NH ₂ (3F3)
259	Ac-DWLKAFYDKVAEKFKKEAF-NH ₂ (3F14)
261	Ac-DWLKAFYDKVFEKFKKEFF-NH ₂ (5F)
262	Ac-DWLKAFYDKFFEKFKKEFF-NH ₂ (6F)
263	Ac-DWFKAFYDKFFEKFKKEFF-NH ₂ (7F)

342	Ac-FWLKAFYDKVAEKLKEAF-NH2 (3F-1)
343	Ac-DFLKAFYDKVAEKLKEAF-NH2 (3F-2)
344	Ac-DWFRAFYDKVAEKFREAF-NH2 (4F-R)q
345	Ac-DWFKAFYDRVAERFKEAF-NH2 (4F-R')q
346	Ac-DWLXAFYDXVAEXLXEAFF-NH2 (2F')

[0165] В вариантах осуществления, миметик ароА-I представляет собой DWLKAFYDKVAEKLKEAF (SEQ ID NO. 256). В вариантах осуществления, миметик ароА-I представляет собой Ac-DWLKAFYDKVAEKLKEAF-NH2 (SEQ ID NO. 257). В вариантах осуществления, миметик ароА-I представляет собой Ac-DWFKAFYDKVAEKFKAEAF-NH2 (SEQ ID NO. 260).

[0166] В вариантах осуществления миметики ароА-I необязательно ацетируются на N-окончании или необязательно амидируются на C-окончании. В вариантах осуществления миметики ароА-I ацетилированы на N-окончании. В вариантах осуществления миметики ароА-I амидированы на C-окончании. В вариантах осуществления миметики ароА-I ацетилированы на N-окончании и амидированы на C-окончании. В вариантах осуществления, наночастицы, полученные из HDL, по настоящему изобретению содержат один или несколько фосфолипидов. Все фосфолипиды с длиной цепи от C4 до C30, насыщенные или ненасыщенные, цис- или транс-, незамещенные или замещенные с 1-6 боковыми цепями, а также с добавлением или без добавления лизолипидов предполагаются для использования в описанных здесь наночастицах. В дополнение к этому, также предполагаются другие синтетические варианты и варианты с другими головными группами фосфолипидов. В некоторых вариантах осуществления наночастица, полученная из HDL, содержит фосфолипид. В некоторых вариантах осуществления наночастица, полученная из HDL, содержит фосфолипид и лизолипид.

[0167] Неограничивающие примеры фосфолипидов, которые можно использовать в настоящей композиции, включают фосфатидилхолины (PC), фосфатидилглицерины (PG), фосфатидилсерины (PS), фосфатидилэтаноламины (PE). В вариантах осуществления можно использовать фосфатидную кислоту/сложные эфиры (PA).

[0168] В вариантах осуществления фосфолипид или лизолипид представляет собой одно или несколько из следующих соединений: DDPG CAS-3436-44-0, 1,2-дидеканоил-sn-глицеро-3-фосфохолин, DEPA-NA CAS-80724-31-8 1,2-диерукоил-sn-глицеро-3-фосфат (натриевая соль), DEPC CAS-56649-39-9 1,2-диерукоил-sn-глицеро-3-фосфохолин, DEPE CAS-988-07-2 1,2-диерукоил-sn-глицеро-3-фосфоэтаноламин, DEPG-NA 1,2-диерукоил-sn-глицеро-3-фосфо-гас-(1-глицерин) (натриевая соль), DLOPC CAS-998-06-11,2-дилинолеоил-sn-глицеро-3-фосфохолин, DLPA-NA 1,2-дилауроил-sn-глицеро-3-фосфат (натриевая соль), DLPC CAS-18194-25-7 1,2-дилауроил-sn-глицеро-3-фосфохолин, DLPE 1,2-дилауроил-sn-глицеро-3-фосфоэтаноламин, DLPG-NA 1,2-дилауроил-sn-глицеро-3-фосфо-гас-(1-глицерин) (натриевая соль), DLPG-NH4 1,2-дилауроил-sn-глицеро-3-фосфо-гас-(1-глицерин) (аммониевая соль), DLPS-NA 1,2-дилауроил-sn-глицеро-3-фосфосерин

(натриевая соль), DMPA-NA CAS-80724-3 1,2-димиристоил-sn-глицеро-3-фосфат (натриевая соль), DMPC CAS-18194-24-6 1,2-димиристоил-sn-глицеро-3-фосфохолин, DMPE CAS-988-07-2 1,2-димиристоил-sn-глицеро-3-фосфоэтаноламин, DMPG-NA CAS-67232-80-8 1,2-димиристоил-sn-глицеро-3-фосфо-гас-(1-глицерин) (натриевая соль), DMPG-NH₄ 1,2-димиристоил-sn-глицеро-3-фосфо-гас-(1-глицерин) (аммониевая соль), DMPG-NH₄/NA 1,2-димиристоил-sn-глицерин-3-фосфо-гас-(1-глицерин) (натриевая/аммониевая соль), DMPS-NA 1,2-димиристоил-sn-глицеро-3-фосфорсерин (натриевая соль), DOPA-NA 1,2-диолеоил-sn-глицерин-3-фосфат (натриевая соль), DOPC CAS-4235-95-4 1,2-диолеоил-sn-глицеро-3-фосфохолин, DOPE CAS-4004-5-1 1,2-диолеоил-sn-глицеро-3-фосфоэтаноламин, DOPG-NA CAS-62700-69-0 1,2-диолеоил-sn-глицеро-3-фосфо-гас-(1-глицерин) (натриевая соль), DOPS-NA CAS-70614-14-1 1,2-диолеоил-sn-глицеро-3-фосфорсерин (натриевая соль), DPPA-NA CAS-71065-87-7 1,2-Дипальмитоил-sn-глицеро-3-фосфат (натриевая соль), DPPC CAS-63-89-8 1,2-дипальмитоил-sn-глицеро-3-фосфохолин, DPPE CAS-923-61-5 1,2-дипальмитоил-sn-глицеро-3-фосфоэтаноламин, DPPG-NA CAS-67232-81-9 1,2-дипальмитоил-sn-глицеро-3-фосфо-гас-(1-глицерин) (натриевая соль), DPPG-NH₄ CAS-73548-70-6 1,2-дипальмитоил-sn-глицеро-3-фосфо-гас-(1-глицерин) (аммониевая соль), DPPS-NA 1,2-дипальмитоил-sn-глицеро-3-фосфорсерин (натриевая соль), DSPA-NA CAS-108321-18-2 1,2-дистеароил-sn-глицеро-3-фосфат (натриевая соль), DSPC CAS-816-94-4 1,2-дистеароил-sn-глицеро-3-фосфохолин, DSPE CAS-1069-79-0 1,2-дистеароил-sn-глицеро-3-фосфоэтаноламин, DSPG-NA CAS-67232-82-0 1,2-дистеароил-sn-глицеро-3-фосфо-гас-(1-глицерин) (натриевая соль), DSPG-NH₄ CAS-108347-80-4 1,2-дистеароил-sn-глицеро-3-фосфо-гас-(1-глицерин) (аммониевая соль), DSPS-NA 1,2-дистеароил-sn-глицеро-3-фосфосерин (натриевая соль), ПК из яиц EPC, ПК из гидрогенизированных яиц HEPC, ПК из гидрогенизированной сои HSPC, LYSOPC MYRISTIC CAS-18194-24-6 1-миристоил-sn-глицеро-3-фосфохолин, LYSOPC PALMITIC CAS-17364-16-8 1-пальмитоил-sn-глицеро-3-фосфохолин, LYSOPC STEARIC CAS-19420-57-6 1-стеароил-sn-глицеро-3-фосфохолин, молочный сфингомиелин, MPPC 1-миристоил-2-пальмитоил-sn-глицеро-3-фосфохолин, MSPC 1-миристоил-2-стеароил-sn-глицеро-3-фосфохолин, PMPC 1-пальмитоил-2-миристоил-sn-глицеро-3-фосфохолин, POPC CAS-26853-31-6 1-пальмитоил-2-олеоил-sn-глицеро-3-фосфохолин, POPE 1-пальмитоил-2-олеоил-sn-глицеро-3-фосфоэтаноламин, POPG-NA CAS-81490-05-3 1-пальмитоил-2-олеоил-sn-глицеро-3[фосфо-гас-(1-глицерин)] (натриевая соль), PSPC 1-пальмитоил-2-стеароил-sn-глицеро-3-фосфохолин, SMPC 1-стеароил-2-миристоил-sn-глицеро-3-фосфохолин, SOPC 1-стеароил-2-олеоил-sn-глицеро-3-фосфохолин, SPPC 1-стеароил-2-пальмитоил-sn-глицеро-3-фосфохолин. В некоторых предпочтительных вариантах осуществления конкретные неограничивающие примеры фосфолипидов включают: димиристоилфосфатидилхолин (DMPC), соевый лецитин, дипальмитоилфосфатидилхолин (DPPC), дистеароилфосфатидилхолин (DSPC), дилаурилолифосфатидилхолин (DLPC), диолеоилфосфатидилхолин (DOPC), дилаурилолифосфатидилглицерин (DLPG), димиристоилфосфатидилглицерин (DMPG),

дипальмитоилфосфатидилглицерин (DPPG), дистеароилфосфатидилглицерин (DSPG), диолеоилфосфатидилглицерин (DOPG), димиристоилфосфатидную кислоту (DMPA), димиристоилфосфатидную кислоту (DMPA), дипальмитоилфосфатидную кислоту (DPPA), дипальмитоилфосфатидную кислоту (DPPA), димиристоилфосфатидилэтанолламин (DMPE), дипальмитоилфосфатидилэтанолламин (DPPE), димиристоилфосфатидилсерин (DMPS), дипальмитоилфосфатидилсерин (DPPS), дипальмитоилсфингомиелин (DPSP), дистеароилсфингомиелин (DSSP) и их смеси.

[0169] В вариантах осуществления фосфолипид представляет собой 1,2-димиристоил-sn-глицеро-3-фосфатидилхолин (DMPC), а лизолипид представляет собой 1-миристоил-2-гидрокси-sn-глицеро-фосфохолин (MHPC).

[0170] В вариантах осуществления фосфолипид представляет собой 1-пальмитоил-2-олеоил-sn-глицеро-3-фосфохолин (POPC), а лизолипид представляет собой 1-пальмитоил-2-гидрокси-sn-глицеро-3-фосфохолин (PHPC).

[0171] В вариантах осуществления, когда композиция по настоящему изобретению содержит (или по существу состоит из них, или состоит из них) два или более типов липидов (таких как фосфолипид или лизолипид), массовое отношение двух типов фосфолипидов изменяется примерно от 1:10 примерно до 10:1, включая примерно 1:9, примерно 1:8, примерно 1:7, примерно 1:6, примерно 1:5, примерно 1:4, примерно 1:3, примерно 1:2, примерно 1:1, примерно 2:1, примерно 3:1, примерно 4:1, примерно 5:1, примерно 6:1, примерно 7:1, примерно 8:1, примерно 9:1, примерно 10:1, включая все значения и диапазоны между ними.

[0172] В вариантах осуществления, наночастицы, полученные из HDL, содержат DMPC и MHPC, и массовое отношение DMPC и MHPC может находиться в диапазоне примерно от 1:10 примерно до 10:1, примерно от 2:1 примерно до 4:1, примерно от 1:1 примерно до 5:1, примерно от 2:1 примерно до 5:1, примерно от 6:1 примерно до 10:1, примерно от 7:1 примерно до 10:1, примерно от 8:1 примерно до 10:1, примерно от 7:1 примерно до 9:1 или примерно от 8:1 примерно до 9:1. Массовое отношение DMPC и MHPC может составлять примерно 1:10, примерно 1:9, примерно 1:8, примерно 1:7, примерно 1:6, примерно 1:5, примерно 1:4, примерно 1:3, примерно 1:2, примерно 1:1, примерно 2:1, примерно 3:1, примерно 4:1, примерно 5:1, примерно 6:1, примерно 7:1, примерно 8:1, примерно 9:1 или примерно 10:1, включая все значения и диапазоны между ними.

[0173] В вариантах осуществления, наночастицы, полученные из HDL, содержат POPC и PHPC, а массовое отношение POPC и PHPC может находиться в диапазоне примерно от 1:10 примерно до 10:1, примерно от 2:1 примерно до 4:1, примерно от 1:1 примерно до 5:1, примерно от 2:1 примерно до 5:1, примерно от 6:1 примерно до 10:1, примерно от 7:1 примерно до 10:1, примерно от 8:1 примерно до 10:1, примерно от 7:1 примерно до 9:1 или примерно от 8:1 примерно до 9:1. Массовое отношение POPC и PHPC может составлять примерно 1:10, примерно 1:9, примерно 1:8, примерно 1:7, примерно 1:6, примерно 1:5, примерно 1:4, примерно 1:3, примерно 1:2, примерно 1:1, примерно 2:1,

примерно 3:1, примерно 4:1, примерно 5:1, примерно 6:1, примерно 7:1, примерно 8:1, примерно 9:1 или примерно 10:1.

[0174] В вариантах осуществления, фосфолипиды в наночастицах по настоящему изобретению содержат (или, по существу, состоят из них, или состоят из них) смеси двухцепочечного диацилфосфолипида и одноцепочечного ацилфосфолипида/лизолипида.

[0175] В вариантах осуществления, наночастица, полученная из липопротеина высокой плотности (HDL), содержит ароА-I или пептидный миметик ароА-I и фосфолипид. В вариантах осуществления, наночастица, полученная из липопротеина высокой плотности (HDL), содержит ароА-I или пептидный миметик ароА-I, фосфолипид и соединение формулы (I), (II), (II-1), (II-2), (II-A), (IIA-1) или (IIA-2).

[0176] В вариантах осуществления, наночастицы, полученные из липопротеина высокой плотности (HDL), содержат i) ароА-I или пептидный миметик ароА-I; ii) фосфолипид; iii) лизолипид и iv) холестерин. В вариантах осуществления, наночастица, полученная из липопротеина высокой плотности (HDL), содержит i) ароА-I или пептидный миметик ароА-I; ii) фосфолипид; iii) лизолипид, iv) холестерин и соединение формулы (I), (II), (II-1), (II-2), (II-A), (IIA-1) или (IIA-2).

[0177] В вариантах осуществления, наночастица, полученная из липопротеина высокой плотности (HDL), содержит i) ароА-I или пептидный миметик ароА-I; ii) фосфолипид; и iii) холестерин. В вариантах осуществления, наночастица, полученная из липопротеина высокой плотности (HDL), содержит i) ароА-I или пептидный миметик ароА-I; ii) фосфолипид; iii) холестерин и соединение формулы (I), (II), (II-1), (II-2), (II-A), (IIA-1) или (IIA-2).

[0178] В вариантах осуществления, наночастица, полученная из липопротеина высокой плотности (HDL), содержит i) ароА-I или пептидный миметик ароА-I; ii) фосфолипид; iii) лизолипид, iv) ядро гидрофобного матрикса и v) холестерин. В вариантах осуществления, наночастица, полученная из липопротеина высокой плотности (HDL), содержит i) ароА-I или пептидный миметик ароА-I; ii) фосфолипид; iii) лизолипид, iv) ядро гидрофобной матрицы v) холестерин и соединение формулы (I), (II), (II-1), (II-2), (II-A), (IIA-1) или (IIA-2).

[0179] В вариантах осуществления, наночастица, полученная из липопротеина высокой плотности (HDL), содержит i) ароА-I или пептидный миметик ароА-I; ii) фосфолипид; iii) лизолипид, iv) триглицерид, v) холестерин и соединение формулы (I), (II), (II-1), (II-2), (II-A), (IIA-1) или (IIA-2).

[0180] В вариантах осуществления структура и свойства наночастиц, полученных из HDL (например, размер частиц, жесткость, вязкость, нагрузка и тому подобное) могут модифицироваться посредством введения гидрофобной матрицы. Как используется в настоящем документе, термин «гидрофобная матрица» относится к ядру, наполнителю или структурному модификатору нанобиологического препарата. Неограничивающие примеры соответствующих молекул гидрофобной матрицы включают триглицериды, сложные

эфиры жирных кислот, гидрофобные полимеры, сложные стероловые эфиры или их сочетания.

[0181] Например, введение одного или нескольких триглицеридов и/или одного или нескольких полимеров в наночастицы, описанные в настоящем документе, может способствовать модуляции размера наночастиц (например, примерно от 10 нм до более 100 нм) и формы (от дискообразной до сферической). В свою очередь, размер, жесткость и вязкость наночастиц, полученных из HDL, также могут влиять на загрузку и биораспределение. В неограничивающем примере, наночастица, полученная из HDL, содержащая фосфолипиды и ароА-I, может иметь диаметр примерно от 10 примерно до 50 нм, а добавление молекулы гидрофобной матрицы (такой как триглицериды) приводит к набуханию наночастицы, полученной из HDL, от минимального примерно 10 нм до, по меньшей мере, примерно 30 нм. Добавление большего количества триглицеридов может дополнительно увеличить диаметр наночастиц, полученных из HDL, по меньшей мере, до 50 нм, по меньшей мере, до 75 нм, по меньшей мере, до 100 нм, по меньшей мере, до 150 нм, по меньшей мере, до 200 нм, по меньшей мере, до 300 нм и до 400 нм, включая все значения и диапазоны между ними.

[0182] Любая пригодная для использования синтетическая или природная жирная кислота или сложный эфир жирной кислоты, известные в данной области техники, рассматриваются для использования в наночастицах, полученных из HDL по настоящему изобретению. Неограничивающие примеры используемых жирных кислот включают: арахидоновую кислоту, олеиновую кислоту, арахиновую кислоту, лауриновую кислоту, садовую кислоту, каприновую кислоту, миристиновую кислоту, пальминовую кислоту, стеариновую кислоту, линолевую кислоту, линоленовую кислоту, дикапрат, три деканоины, сложный эфир моноглицерина и жирной кислоты, Dilaurin, 1-Sunsoft 767, лаурокапрам (1-додecil-аза-циклогептан-2-кетон), ацилкарнитины, ацильную группу холина или C1-C10 Арркостаб (например, изопропилмиристан IPM), моноглицерид, диглицерид или его фармацевтически приемлемую соль.

[0183] Любые пригодные для использования синтетические или природные триглицериды, известные в данной области техники, предполагаются для использования в наночастицах, полученных из HDL, по настоящему изобретению. Неограничивающие примеры использования триглицеридов включают: трикаприлин, тристеарин, триолеин, трипальмитин, 1,2-дипальмитиолеин, 1,3-дипальмитиолеин, 1-пальмито-3-стеаро-2-олеин, 1-пальмито-2-стеаро-олеин, 3-олеин, 2-пальмито-1-стеаро-3-олеин, трилинолеин, 1,2-дипальмитолинолеин, 1-пальмитодилинолеин, 1-стеародилинолеин, 1,2-диацетопальмитин, 1,2-дистеароолеин, 1,3-дистеароолеин, тримиристин, трилаурин и их комбинации. Пригодные для использования триглицериды могут добавляться к композициям по настоящему изобретению в форме чистых веществ. В дополнение к этому или альтернативно к композициям могут добавляться масла и/или обработанные масла, содержащие соответствующие триглицериды. Неограничивающие примеры масел включают кокосовое масло, масло зародышей кукурузы, оливковое масло, пальмоядровое

масло, хлопковое масло, пальмовое масло, рапсовое масло, подсолнечное масло, китовое масло, соевое масло, арахисовое масло, льняное масло, талловое масло и их сочетания.

[0184] Гидрофобный полимер или полимеры могут выбираться из группы полимеров, одобренных для использования для человека (то есть, биосовместимых и одобренных FDA). Такие полимеры включают, например, но не ограничиваясь этим, следующие полимеры, производные таких полимеров, сополимеры, блок-сополимеры, разветвленные полимеры и смеси полимеров: полиалкендикарбоксилаты, полиангидриды, поли(аспарагиновая кислота), полиамиды, полибутиленсукцинаты (PBS), сополимеры адипат-полибутиленсукцинат (PBSA), поли(ϵ -капролактон) (PCL), поликарбонаты, включая полиалкиленкарбонаты (PC), сложные полиэфиры, включая сложные алифатические полиэфиры и сложные полиэфирамиды, полиэтиленсукцинаты (PES), полигликолиды (PGA), полиимины и полиалкиленимины (PI, PAI), полилактиды (PLA (полимолочную кислоту), PLLA, PDLLA), сополимеры молочная кислота-гликолевая кислота (PLGA), поли(1-лизин), полиметакрилаты, полипептиды, сложные полиортоэферы, поли-*p*-диоксаноны (PPDO), (гидрофобные) модифицированные полисахариды, полисилоксаны и полиалкилсилоксаны, полимочевины, полиуретаны и поливиниловые спирты и биоразлагаемый полиалкилцианоакрилат.

[0185] В вариантах осуществления наночастиц, полученных из HDL по настоящему изобретению добавление холестерина к носителю из наночастиц стабилизирует композицию и повышает эффективность улавливания. Как правило, наночастица, полученная из HDL, содержит примерно от 1% моль примерно до 100% моль холестерина по отношению к фосфолипиду (например, по отношению к DMPC), включая примерно 1% моль, примерно 2% моль, примерно 3% моль, примерно 4% моль, примерно 5% моль, примерно 6% моль, примерно 7% моль, примерно 8% моль, примерно 9% моль, примерно 10% моль, примерно 11% моль, примерно 12% моль, примерно 13% моль, примерно 14% моль, примерно 15% моль, примерно 16% моль, примерно 17% моль, примерно 18% моль, примерно 19% моль, примерно 20% моль, примерно 21% моль, примерно 22% моль, примерно 23% моль, примерно 24% моль, примерно 25% моль, примерно 26% моль, примерно 27% моль, примерно 28% моль, примерно 29% моль, примерно 30% моль, примерно 35% моль, примерно 40% моль, примерно 45% моль, примерно 50% моль, примерно 55% моль, примерно 60% моль, примерно 65% моль, примерно 70% моль, примерно 75% моль, примерно 80% моль, примерно 85% моль, примерно 90% моль, примерно 95% моль, примерно до 100% моль (то есть, смесь холестерина и фосфолипида в отношении 1:1 моль/моль (например, DMPC), включая все диапазоны и значения между ними. В вариантах осуществления, наночастица, полученная из HDL, содержит примерно от 1% моль примерно до 30% моль холестерина. В вариантах осуществления, наночастица, полученная из HDL, содержит примерно от 15% моль примерно до 25% моль холестерина по отношению к фосфолипиду. В вариантах осуществления, наночастицы, полученные из HDL, содержат примерно 20% моль холестерина по отношению к фосфолипиду. В вариантах осуществления, наночастицы, полученные из HDL, содержат примерно от 10%

моль примерно до 35% моль холестерина по отношению к фосфолипиду. В вариантах осуществления, наночастицы, полученные из HDL, содержат примерно от 15% моль примерно до 30% моль холестерина по отношению к фосфолипиду. В вариантах осуществления, наночастица, полученная из HDL, содержит примерно от 15% моль примерно до 25% моль холестерина по отношению к фосфолипиду. В вариантах осуществления, наночастицы, полученные из HDL, содержат примерно от 28% моль примерно до 23% моль холестерина по отношению к фосфолипиду. В вариантах осуществления, наночастицы, полученные из HDL, содержат примерно от 20% моль примерно до 27% моль холестерина по отношению к фосфолипиду.

[0186] В вариантах осуществления, наночастицы, полученные из HDL, не содержат холестерина. В вариантах осуществления молярное отношение холестерин : фосфолипид в наночастицах, полученных из HDL, составляет примерно 0:1, примерно 0,025:1, примерно 0,05:1, примерно 0,075:1, примерно 0,1:1, примерно 0,125:1, примерно 0,15:1, примерно 0,175:1, примерно 0,2:1, примерно 0,225:1, примерно 0,25:1, примерно 0,275:1, примерно 0,3:1, примерно 0,325:1, примерно 0,35:1, примерно 0,375:1, примерно 0,4:1, примерно 0,425:1, примерно 0,45:1, примерно 0,475:1 или примерно 0,5:1, включая все значения между ними. В вариантах осуществления молярное отношение холестерин: фосфолипиды изменяется примерно 0:1 - примерно 0,5:1, включая примерно 0:1, примерно 0,025:1, примерно 0,05:1, примерно 0,075:1, примерно 0,1:1, примерно 0,125:1, примерно 0,15:1, примерно 0,175:1, примерно 0,2:1, примерно 0,225:1, примерно 0,25:1, примерно 0,275:1, примерно 0,3:1, примерно 0,325:1, примерно 0,35:1, примерно 0,375:1, примерно 0,4:1, примерно 0,425:1, примерно 0,45:1, примерно 0,475:1 - примерно 0,5:1, включая все диапазоны между ними. В вариантах осуществления молярное отношение холестерин:фосфолипиды находится в диапазоне примерно от 0,05:1 примерно до 0,25:1. В вариантах осуществления молярное отношение холестерина составляет примерно 0,2:1.

[0187] В вариантах осуществления, наночастицы, полученные из HDL, содержат один или несколько фосфолипидов и холестерин в молярном отношении в диапазоне примерно от 1:0,05 примерно до 1:0,25. В вариантах осуществления, наночастицы, полученные из HDL, содержат один или несколько фосфолипидов и холестерин в молярном отношении примерно 1:0,2.

[0188] В вариантах осуществления массовое процентное содержание холестерина находится в диапазоне примерно от 0% (масс/масс) примерно до 15% (масс/масс) наночастицы, липида или композиции, включая примерно от 1% (масс/масс), примерно 1,5% (масс/масс), примерно 2% (масс/масс), примерно 2,5% (масс/масс), примерно 3% (масс/масс), примерно 3,5% (масс/масс), примерно 4% (масс/масс), примерно 4,5% (масс/масс), примерно 5% (масс/масс), примерно 5,5% (масс/масс), примерно 6% (масс/масс), примерно 6,5% (масс/масс), примерно 7% (масс/масс), примерно 7,5% (масс/масс), примерно 8% (масс/масс), примерно 8,5% (масс/масс), примерно 9% (масс/масс), примерно 9,5% (масс/масс), примерно 10% (масс/масс), примерно 10,5% (масс/масс), примерно 11% (масс/масс), примерно 11,5% (масс/масс), примерно 12%

(масс/масс), примерно от 12,5% (масс/масс), примерно 13% (масс/масс), примерно 13,5% (масс/масс), примерно 14% (масс/масс), примерно 14,5% (масс/масс), примерно до 15% (масс/масс). В вариантах осуществления массовое процентное содержание холестерина находится в диапазоне примерно от 0% (масс/масс) примерно до 15% (масс/масс) наночастицы, липида или композиции, включая примерно от 1% (масс/масс), примерно 1,5% (масс/масс), примерно 2% (масс/масс), примерно 2,5% (масс/масс), примерно 3% (масс/масс), примерно 3,5% (масс/масс), примерно 4% (масс/масс), примерно 4,5% (масс/масс), примерно 5% (масс/масс), примерно 5,5% (масс/масс), примерно 6% (масс/масс), примерно 6,5% (масс/масс), примерно 7% (масс/масс), примерно 7,5% (масс/масс), примерно 8% (масс/масс), примерно 8,5% (масс/масс), примерно 9% (масс/масс), примерно 9,5% (масс/масс), примерно 10% (масс/масс), примерно 10,5% (масс/масс), примерно 11% (масс/масс), примерно 11,5% (масс/масс), примерно 12% (масс/масс), примерно 12,5% (масс/масс), примерно 13% (масс/масс), примерно 13,5% (масс/масс), примерно 14% (масс/масс), примерно 14,5% (масс/масс), примерно до 15% (масс). В вариантах осуществления процент массовый представляет собой процент массовый холестерина по отношению к фосфолипидам. В вариантах осуществления процент массовый холестерина находится в диапазоне примерно от 1 до 10% холестерина (% масс) в композиции. Массовый процент холестерина варьируется примерно от 2 до 8% холестерина (% масс) композиции. В вариантах осуществления массовое процентное содержание холестерина находится в диапазоне примерно от 3,5 до 7,5% холестерина (% масс) в композиции. В вариантах осуществления процент массовый холестерина находится в диапазоне примерно от 5 до 10% холестерина (% масс) в композиции. В вариантах осуществления процент массовый холестерина составляет примерно 3,6 (% масс) композиции. В вариантах осуществления процент массовый холестерина составляет примерно 7,2 (% масс) композиции. В вариантах осуществления процент массовый холестерина составляет примерно 5,9 (% масс) композиции.

[0189] В вариантах осуществления, размер и время циркуляции наночастиц можно модулировать, например, посредством регулирования отношения липидов к ApoA-I и отношения липидов к полимеру или липидов к триглицериду.

[0190] В вариантах осуществления, наночастица, полученная из HDL, содержит фосфолипиды: apoA-I или миметик apoA-I в отношении примерно от 5:1 до 1000:1 (например, в молярном выражении), включая примерно 5:1, примерно 10:1, примерно 20:1, примерно 30:1, примерно 40:1, примерно 50:1, примерно 60:1, примерно 70:1, примерно 80:1, примерно 90:1, примерно 100:1, примерно 110:1, примерно 120:1, примерно 130:1, примерно 140:1, примерно 150:1, примерно 160:1, примерно 170:1, примерно 180:1, примерно 190:1, примерно 200:1, примерно 210:1, примерно 220:1, примерно 230:1, примерно 240:1, примерно 250:1, примерно 260:1, примерно 270:1, примерно 280:1, примерно 290:1, примерно 300:1, примерно 310:1, примерно 320:1, примерно 330:1, примерно 340:1, примерно 350:1, примерно 360:1, примерно 370:1, примерно 380:1, примерно 390:1, примерно 400:1, примерно 410:1, примерно 420:1, примерно 430:1,

примерно 440:1, примерно 450:1, примерно 460:1, примерно 470:1, примерно 480:1, примерно 490:1, примерно 500:1, примерно 510:1, примерно 520:1, примерно 530:1, примерно 540:1, примерно 550:1, примерно 560:1, примерно 570:1, примерно 580:1, примерно 590:1, примерно 600:1, примерно 610:1, примерно 620:1, примерно 630:1, примерно 640:1, примерно 650:1, примерно 660:1, примерно 670:1, примерно 680:1, примерно 690:1, примерно 700:1, примерно 710:1, примерно 720:1, примерно 730:1, примерно 740:1, примерно 750:1, примерно 760:1, примерно 770:1, примерно 780:1, примерно 790:1, примерно 800:1, примерно 810:1, примерно 820:1, примерно 830:1, примерно 840:1, примерно 850:1, примерно 860:1, примерно 870:1, примерно 880:1, примерно 890:1, примерно 900:1, примерно от 910:1, примерно 920:1, примерно 930:1, примерно 940:1, примерно 950:1, примерно 960:1, примерно 970:1, примерно 980:1, примерно 990:1, примерно 1000:1, включая все поддиапазоны и значения между ними. В вариантах осуществления, наночастицы, полученные из HDL, содержат фосфолипиды: ароА-I или миметик ароА-I в отношении примерно от 10:1 до 1000:1 (например, в молярном выражении). В вариантах осуществления, наночастица, полученная из HDL, содержит фосфолипиды: ароА-I в отношении примерно от 70:1 до 125:1 (например, в молярном выражении). В вариантах осуществления, наночастица, полученная из HDL, содержит миметик ароА-I в отношении примерно от 5:1 до 10:1 (например, в молярном выражении).

[0191] В вариантах осуществления, наночастицы, полученные из HDL, содержат фосфолипиды в отношении по массе примерно от 2:1 до 3:1: ароА-I или миметик ароА-I.

[0192] В вариантах осуществления, наночастицы, полученные из HDL, содержат примерно от или, по меньшей мере, примерно от 0,1% моль примерно до 100% моль соединения Формулы I по отношению к фосфолипидам (например, DMPC), включая примерно или, по меньшей мере, примерно 0,1% моль, примерно или, по меньшей мере, примерно 0,5% моль, примерно или, по меньшей мере, примерно 0,75% моль, примерно или, по меньшей мере, примерно 1% моль, примерно или, по меньшей мере, примерно 2% моль, примерно или, по меньшей мере, примерно 3% моль, примерно или, по меньшей мере, примерно 4% моль, примерно или, по меньшей мере, примерно 5% моль, примерно или, по меньшей мере, примерно 6% моль, примерно или, по меньшей мере, примерно 7% моль, примерно или, по меньшей мере, примерно 8% моль, примерно или, по меньшей мере, примерно 9% моль, примерно или, по меньшей мере, примерно 10% моль, примерно или, по меньшей мере, примерно 11% моль, примерно или, по меньшей мере, примерно 12% моль, примерно или, по меньшей мере, примерно 13% моль, примерно или, по меньшей мере, примерно 14% моль, примерно или, по меньшей мере, примерно 15% моль, примерно или, по меньшей мере, примерно 16% моль, примерно или, по меньшей мере, примерно 17% моль, примерно или, по меньшей мере, примерно 18% моль, примерно или, по меньшей мере, примерно 19% моль, примерно или, по меньшей мере, примерно 20% моль, примерно или, по меньшей мере, примерно 21% моль, примерно или, по меньшей мере, примерно 22% моль, примерно или, по меньшей мере, примерно 23% моль, примерно или, по меньшей мере, примерно 24% моль, примерно или, по меньшей мере, примерно 25% моль, примерно

или, по меньшей мере, примерно 26% моль, примерно или, по меньшей мере, примерно 27% моль, примерно или, по меньшей мере, примерно 28% моль, примерно или, по меньшей мере, примерно 29% моль, примерно, по меньшей мере, примерно 30% моль, примерно или, по меньшей мере, примерно или, по меньшей мере, примерно 35% моль, примерно или, по меньшей мере, примерно 40% моль, примерно или, по меньшей мере, примерно 45% моль, примерно или, по меньшей мере, примерно 50% моль, примерно или, по меньшей мере, примерно 55% моль, примерно или, по меньшей мере, примерно 60% моль, примерно или, по меньшей мере, примерно 65% моль, примерно или, по меньшей мере, примерно 70% моль, примерно или, по меньшей мере, примерно 75% моль, примерно или, по меньшей мере, примерно 80% моль, примерно или, по меньшей мере, примерно 85% моль, примерно или, по меньшей мере, примерно 90% моль, примерно или, по меньшей мере, примерно 95% моль, примерно или, по меньшей мере, примерно 100% моль (1:1 моль/моль смеси соединения и фосфолипида (например DMPC)), включая все диапазоны и значения между ними. В вариантах осуществления, наночастица, полученная из HDL, содержит примерно от 10% моль примерно до 30% моль соединения Формулы I по отношению к фосфолипиду. В вариантах осуществления, наночастица, полученная из HDL, содержит примерно от 12% моль примерно до 25% моль соединения, по отношению к фосфолипиду.

[0193] В вариантах осуществления, размер наночастиц находится в диапазоне примерно от 5 нм примерно до 500 нм в диаметре, включая примерно 5 нм, примерно 10 нм, примерно 15 нм, примерно 20 нм, примерно 25 нм, примерно 30 нм, примерно 35 нм, примерно 40 нм, примерно 50 нм, примерно 55 нм, примерно 60 нм, примерно 65 нм, примерно 70 нм, примерно 75 нм, примерно 80 нм, примерно 85 нм, примерно 90 нм, примерно 95 нм, примерно 100 нм, примерно 110 нм, примерно 120 нм, примерно 130 нм, примерно 140 нм, примерно 150 нм, примерно 160 нм, примерно 170 нм, примерно 180 нм, примерно 190 нм, примерно 200 нм, примерно 210 нм, примерно 220 нм, примерно 230 нм, примерно 240 нм, примерно 250 нм, примерно 260 нм, примерно 270 нм, примерно 280 нм, примерно 290 нм, примерно 300 нм, примерно 310 нм, примерно 320 нм, примерно 330 нм, примерно 340 нм, примерно 350 нм, примерно 360 нм, примерно 370 нм, примерно 380 нм, примерно 390 нм, примерно 400 нм, примерно 410 нм, примерно 420 нм, примерно 430 нм, примерно 440 нм, примерно 450 нм, примерно 460 нм, примерно 470 нм, примерно 480 нм, примерно 490 нм, примерно до 500 нм, включая все диапазоны и значения между ними. В вариантах осуществления, размер наночастиц составляет примерно менее 50 нм. В вариантах осуществления, размер наночастиц составляет примерно от 50 нм примерно до 100 нм или примерно от 5 нм примерно до 30 нм. В вариантах осуществления, размеры наночастиц измеряют методом динамического рассеяния света (DLS C). В вариантах осуществления, для нацеливания на иммунные клетки в тканях с ограниченным доступом к кровообращению можно использовать наночастицы, имеющие длительный период полураспада в крови и небольшой размер (<50 нм). В вариантах осуществления для нацеливания на иммунные клетки в хорошо перфузируемых тканях можно использовать

наночастицы, имеющие короткий период полураспада в крови и большой размер (примерно 100 нм). К этим тканям относятся селезенка, печень, почки, легкие и костный мозг.

[0194] В вариантах осуществления, наночастицы, полученные из HDL, имеют дискоидальную форму. В вариантах осуществления, наночастица, полученная из HDL, имеет сферическую форму. В вариантах осуществления, морфологию наночастиц, полученных из HDL, визуализируют с помощью просвечивающей электронной микроскопии (ПЭМ).

[0195] В вариантах осуществления длина наночастицы, полученной из HDL, составляет примерно от 5 примерно до 100 нм, включая примерно 5 нм, примерно 10 нм, примерно 15 нм, примерно 20 нм, примерно 25 нм, примерно 30 нм, примерно от 35 нм, примерно 40 нм, примерно 50 нм, примерно 55 нм, примерно 60 нм, примерно 65 нм, примерно 70 нм, примерно 75 нм, примерно 80 нм, примерно 85 нм, примерно 90 нм, примерно 95 нм, примерно до 100 нм в длину, включая все диапазоны и значения между ними. В вариантах осуществления, наночастица, полученная из HDL, имеет длину примерно 10-80 нм. В вариантах осуществления, наночастица, полученная из HDL, имеет длину примерно 15-50 нм. В вариантах осуществления, наночастица, полученная из HDL, имеет длину более примерно 10 нм или длиннее примерно 15 нм. В вариантах осуществления, наночастица, полученная из HDL, имеет толщину примерно от 1 до 10 нм, включая примерно 1 нм, примерно 2 нм, примерно 3 нм, примерно 4 нм, примерно 5 нм, примерно 6 нм, примерно 7 нм, примерно 8 нм, примерно 9 нм, примерно до 10 нм, включая все диапазоны и значения между ними. В вариантах осуществления толщина частиц HDL составляет примерно 1-10 нм, или 2-7 нм, или 3-6 нм. В вариантах осуществления, размеры (например, длина и толщина) регистрируются с помощью крио-ПЭМ. В вариантах осуществления частицы HDL имеют червеобразную морфологию по данным крио-ПЭМ.

[0196] В вариантах осуществления, наночастица, полученная из HDL, имеет дискоидальную форму с диаметром примерно 5 нм - примерно 50 нм (например, как измерено посредством метода динамического рассеяния света (DLS)), включая примерно 5 нм, примерно 10 нм, примерно 15 нм, примерно 20 нм, примерно 25 нм, примерно 30 нм, примерно 40 нм, примерно 50 нм, включая все поддиапазоны и значения между ними. В некоторых вариантах осуществления диаметр нанодиска составляет примерно 5 - примерно 30 нм.

[0197] В вариантах осуществления, наночастица, полученная из HDL, имеет сферическую форму и диаметр примерно 10 - примерно 400 нм (например, как измерено посредством метода динамического рассеяния света (DLS)), включая примерно 10 нм, примерно 15 нм, примерно 20 нм, примерно 30 нм, примерно 40 нм, примерно 50 нм, примерно 60 нм, примерно 70 нм, примерно 80 нм, примерно 100 нм, примерно 110 нм, примерно 120 нм, примерно 130 нм, примерно 140 нм, примерно 150 нм, примерно 160 нм, примерно 170 нм, примерно 180 нм, примерно 190 нм, примерно 200 нм, примерно 210 нм, примерно 220 нм, примерно 230 нм, примерно 240 нм, примерно 250 нм, примерно 260 нм, примерно 270 нм, примерно 280 нм, примерно 290 нм, примерно 300 нм, примерно 310 нм,

примерно 330 нм, примерно 340 нм, примерно 350 нм, примерно 360 нм, примерно 370 нм, примерно 380 нм, примерно 390 нм, примерно до 400 нм в диаметре, включая все значения и диапазоны между ними. В вариантах осуществления диаметр наночастицы находится между примерно 15 - примерно 250 нм. В вариантах осуществления диаметр наночастицы находится в пределах между примерно 30 - примерно 100 нм.

[0198] Стабильность наночастиц, полученных из HDL, можно оценить посредством проведения измерений DLS. В вариантах осуществления, наночастица, полученная из HDL, является стабильной в течение, по меньшей мере, примерно 1 недели или, по меньшей мере, примерно 2 недель, или, по меньшей мере, примерно 5 недель, например, по данным DLS.

[0199] В некоторых вариантах осуществления нанобиологическая композиция способствует гипервосприимчивому врожденному иммунному ответу у пациента, нуждающегося в этом. В вариантах осуществления гипервосприимчивый врожденный иммунный ответ стимулируется в течение, по меньшей мере, примерно 7 - примерно 30 дней. В вариантах осуществления гипервосприимчивый врожденный иммунный ответ поддерживается в течение, по меньшей мере, 30-100 дней. В вариантах осуществления, гиперреактивный врожденный иммунный ответ поддерживается в течение более 100 дней и до 3 лет. В вариантах осуществления, нанобиологическую композицию вводят однократно, и при этом гипервосприимчивый врожденный иммунный ответ поддерживается в течение, по меньшей мере, 30 дней. В вариантах осуществления, нанобиологическую композицию вводят, по меньшей мере, один раз в день в режиме многократного введения, при этом гипервосприимчивый врожденный иммунный ответ стимулируется в течение, по меньшей мере, 30 дней.

[0200] Способы приготовления позволяют получать наночастицы, полученные из HDL, одинакового размера или смесь наночастиц, полученных из HDL, разных размеров либо без фильтрации, либо посредством приготовления ряда наночастиц, полученных из HDL, разных размеров и повторного объединения их на стадии после приготовления. Чем больше размер наночастиц, полученных из HDL, тем больше лекарственного средства можно включить. Однако большие размеры, например, >120 нм, могут ограничивать, предотвращать или замедлять диффузию наночастиц, полученных из HDL, в ткани пациента, проходящего лечение. Меньшие наночастицы, полученные из HDL, не удерживают столько лекарственного средства на частицу, но способны проникать в костный мозг, кровь, селезенку или другие локализованные ткани, на которые действует тренированный иммунитет, например, в миелоидные клетки, миелоидные клетки-предшественники и гемопоэтические стволовые клетки в костном мозге, в кровь и/или селезенку и тому подобное (биораспределение).

[0201] Использование неоднородной по размерам смеси наночастиц при однократном введении или по некоторой схеме может привести к немедленному снижению врожденной иммунной гипервосприимчивости и одновременно вызвать стойкое, долгосрочное снижение врожденной иммунной гипервосприимчивости, которое может длиться несколько дней, недели, месяцы и годы, когда нанобиологическая композиция

обратит, модифицирует или перерегулирует метаболические, эпигенетические и воспалительные пути гемопоэтических стволовых клеток (HSC), общих миелоидных предшественников (CMP) и миелоидных клеток, таких как моноциты, макрофаги и другие короткоживущие циркулирующие клетки.

[0202] В вариантах осуществления максимальную нагрузочную емкость наночастицы, полученной из HDL, можно определить посредством деления внутреннего объема наночастицы, полученной из HDL, на объем сфероида, нагруженного лекарственным средством.

Частица: предлагается 100 нм сферическая частица, имеющая фосфолипидную стенку толщиной 2,2-3,0 нм, что дает внутренний диаметр 94 нм и объем (L) @ $4/3\pi(r)^3$.

Лекарственное средство: предлагается STIMULATOR при $12 \times 12 \times 35$ ангстрем или цилиндр $1,2 \times 1,2 \times 3,5$ нм, где множество цилиндров с молекулами лекарственного средства, например, семь или девять и тому подобное, могут рассматриваться как сфероид диаметром 3,5 нм, имеющим радиус 1,75 нм Vol (маленький) @ $4/3\pi(r)^3$.

Максимальная нагрузочная емкость (расчетная): -487k сфероидов размером 3,5 нм в частице размером 100 нм.

Препараты

[0203] При использовании в качестве фармацевтических препаратов, соединения и наночастицы, полученные из HDL, по настоящему изобретению, как правило, вводятся в форме фармацевтической композиции. Такие композиции можно приготовить способом, хорошо известным в фармацевтической области, и они содержат, по меньшей мере, одно активное соединение. В вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит нанобиологическую композицию по настоящему изобретению и фармацевтически приемлемый носитель.

[0204] Как правило, соединения по настоящему изобретению вводят в фармацевтически эффективном количестве. Количество фактически вводимого соединения обычно определяется врачом с учетом соответствующих обстоятельств, включая состояние, подлежащее лечению, выбранный путь введения, фактическое введенное соединение, возраст, вес и реакцию индивидуального пациента, тяжести симптомов пациента и тому подобное.

[0205] Фармацевтические композиции по настоящему изобретению можно вводить различными способами, включая пероральный, ректальный, внутриглазной, чрескожный, подкожный, внутривенный, внутримышечный, внутрибрюшинный, внутрикожный, непосредственно в спинномозговую жидкость, внутритрахеальный и интраназальный. В зависимости от предполагаемого пути доставки соединения по настоящему изобретению предпочтительно составляют в виде либо инъекционных, либо пероральных композиций, либо в виде мазей, лосьонов или пластырей для чрескожного введения. В вариантах осуществления композицию вводят внутривенно или внутриаартериально.

[0206] Композиции для перорального введения могут иметь форму нерасфасованных жидких растворов или суспензий или нерасфасованных порошков.

Однако чаще композиции представлены в виде единичных дозированных форм для облегчения точного дозирования. Термин «стандартные лекарственные формы» относится к физически дискретным единицам, подходящим в качестве разовых доз для людей и других млекопитающих, причем каждая единица содержит заранее определенное количество активного материала, рассчитанное на получение желаемого терапевтического воздействия, в сочетании с подходящим фармацевтическим наполнителем. Типичные стандартные лекарственные формы включают предварительно заполненные, предварительно отмеренные ампулы или шприцы с жидкими композициями или пилюли, таблетки, капсулы и тому подобное, в случае твердых композиций. В таких композициях соединение, описанное в настоящем документе, обычно представляет собой небольшую часть (примерно от 0,1 примерно до 50% масс или предпочтительно примерно от 1 примерно до 40% масс), остаток представляет собой различные несущие средства или носители и технологические добавки, полезные для формирования желаемой лекарственной формы.

[0207] Жидкие формы, пригодные для перорального введения, могут включать пригодное для использования водное или неводное несущее средство вместе с буферами, суспендирующими и дозирующими агентами, красителями, ароматизаторами и тому подобное. Твердые формы могут включать, например, любой из следующих ингредиентов или соединений аналогичной природы: связующее, такое как микрокристаллическая целлюлоза, трагакантовая камедь или желатин; наполнитель, такой как крахмал или лактоза, разрыхлитель, такой как альгиновая кислота, Primogel или кукурузный крахмал; смазывающее вещество, такое как стеарат магния; глидант, такой как коллоидный диоксид кремния; подсластитель, такой как сахароза или сахарин; или ароматизатор, такой как перечная мята, метилсалицилат или апельсиновый ароматизатор.

[0208] Композиции для инъекций, как правило, готовят на основе инъекцируемого стерильного физиологического раствора или фосфатно-солевого буфера или других инъекцируемых носителей известных в данной области техники. Как и ранее, активное соединение в таких композициях, как правило, представляет собой малую часть, часто составляющую примерно от 0,05 до 10% масс, остаток представляет собой инъекцируемый носитель и тому подобное.

[0209] Трансдермальные композиции, как правило, готовят в виде мази или крема для местного применения, содержащего активный ингредиент (ингредиенты), как правило, в количестве примерно от 0,01 примерно до 20% масс, предпочтительно примерно от 0,1 примерно до 20% массе, предпочтительно примерно от 0,1 примерно до 10% масс, а более предпочтительно примерно от 0,5 примерно до 15% масс. При приготовлении в виде мази, активные ингредиенты, как правило, объединяются либо с парафиновой, либо со смешиваемой с водой основой мази. Альтернативно, активные ингредиенты могут готовиться в виде крема, например, на основе крема «масло в воде». Такие трансдермальные препараты хорошо известны в данной области техники и, как правило, содержат дополнительные ингредиенты для усиления дермального проникновения и

стабильности активных ингредиентов или препарата. Все такие известные трансдермальные препараты и ингредиенты включаются в рамки настоящего изобретения.

[0210] Наночастицы, описанные в настоящем документе, также можно вводить с помощью чрескожного устройства. Соответственно, чрескожное введение можно осуществлять с использованием пластыря резервуарного или пористого мембранного типа, или пластыря с твердой матрицей.

[0211] Описанные выше компоненты композиций для перорального, инъекционного или местного применения являются лишь репрезентативными. Другие материалы, а также технологии обработки и, тому подобное изложены в Part 8 of Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th edition, 1985, Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania, который включается в настоящий документ в качестве ссылки.

[0212] Для инъекции, наночастицы, описанные в настоящем документе, могут быть предоставлены в солевом растворе для инъекций, в форме липосомального раствора для инъекций, полимерной системы медленного высвобождения или чего-то подобного.

[0213] Описанные в настоящем документе наночастицы также можно вводить в формах замедленного высвобождения или из систем доставки лекарственного средства с замедленным высвобождением. Описание репрезентативных материалов с замедленным высвобождением можно найти в Remington's Pharmaceutical Sciences.

Способы

[0214] В настоящем документе предлагаются способы лечения субъекта, восприимчивого или пораженного иммунозависимыми заболеваниями и состояниями, включая, например, иммунопаралич при сепсисе и инфекциях, расстройствах пролиферации клеток (таких как рак) и других заболеваниях и состояниях, вызванных дефектным тренированным иммунитетом.

[0215] В вариантах осуществления настоящего изобретения предлагаются способы лечения расстройства клеточной пролиферации, включающие введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества нанобиологической композиции, содержащей наночастицы, полученные из липопротеина высокой плотности (HDL), содержащие соединение по настоящему изобретению (например, соединение Формулы I). В вариантах осуществления, соединения и композиции, представленные в настоящем документе, являются пригодными для лечения рака посредством индуцирования тренированного иммунитета.

[0216] В вариантах осуществления, расстройство клеточной пролиферации представляет собой рак. В вариантах осуществления, рак представляет собой один или несколько из следующих видов рака: запущенная злокачественная опухоль, амилоидоз, нейробластома, менингиома, гемангиоперицитомы, множественные метастазы в головной мозг, мультиформная глиобластома, глиобластома, глиома ствола головного мозга, злокачественная опухоль головного мозга с плохим прогнозом, злокачественная глиома, рецидивирующая злокачественная глиома, анапластическая астроцитомы, анапластическая олигодендроглиома, нейроэндокринная опухоль, аденокарцинома прямой кишки,

колоректальный рак Dukes C и D, неоперабельный колоректальный рак, метастатическая гепатоцеллюлярная карцинома, саркома Капоши, острый миелобластный лейкоз каротипа, лимфома Ходжкина, неходжкинская лимфома, кожная Т-клеточная лимфома, кожная В-клеточная лимфома, диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома, фолликулярная лимфома низкой степени злокачественности, злокачественная меланома, злокачественная мезотелиома, синдром злокачественного плеврального выпота, мезотелиома, перитонеальная карцинома, папиллярная серозная карцинома, гинекологическая саркома, саркома мягких тканей, селедермия, кожный васкулит, гистиоцитоз из клеток Лангерганса, лейомиосаркома, прогрессирующая оссифицирующая фибродисплазия, гормонорефрактерный рак простаты, резецированная саркома мягких тканей высокого риска, неоперабельная гепатоцеллюлярная карцинома, макроглобулинемия Вальденстрема, тлеющая миелома, индолентная миелома, рак фаллопиевых труб, андрогеннезависимый рак простаты, андрогензависимый нематастатический рак простаты IV стадии, гормононечувствительный рак простаты, чувствительный к химиотерапии рак простаты, папиллярный рак щитовидной железы, фолликулярный рак щитовидной железы, медуллярный рак щитовидной железы и лейкомиома. В вариантах осуществления рак выбирается из группы, состоящей из рака мочевого пузыря, рака кровеносных сосудов, рака костей, рака головного мозга, рака молочной железы, рака шейки матки, рака грудной клетки, рака толстой кишки, рака эндометрия, рака пищевода, рака глаза, рака головы, рака почки, рака печени, рака лимфатических узлов, рака легких, рака рта, рака шеи, рака яичников, рака поджелудочной железы, рака простаты, рака прямой кишки, колоректального рака, рака кожи, рака желудка, рака яичек, рака горла, рак щитовидной железы, рака уротелия и рака матки. В вариантах осуществления рак выбирается из группы, состоящей из рака молочной железы, рака простаты, меланомы, колоректального рака, рака легких, рака поджелудочной железы и глиобластомы. В вариантах осуществления рак является метастатическим. В вариантах осуществления рак является невосприимчивым или устойчивым к химиотерапии или радиации; в частности, невосприимчивым к талидомиду.

[0217] В вариантах осуществления рак выбирается из группы, состоящей из рака мочевого пузыря, рака кровеносных сосудов, рака костей, рака головного мозга, рака молочной железы, рака шейки матки, рака грудной клетки, рака толстой кишки, рака эндометрия, рака пищевода, рака глаз, рака головы, рака почки, рака печени, рака лимфатических узлов, рак легких, рака рта, рака шеи, рака яичников, рака поджелудочной железы, рака простаты, рака прямой кишки, колоректального рака, рака кожи, рака желудка, рака яичек, рака горла, рака щитовидной железы, рака уротелия и рака матки.

[0218] В вариантах осуществления рак выбирается из группы, состоящей из рака молочной железы, рака простаты, меланомы, колоректального рака, рака легких, рака поджелудочной железы и глиобластомы.

[0219] В вариантах осуществления настоящего изобретения предлагаются способы лечения сепсиса, включающие введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества нанобиологической композиции по настоящему изобретению. В

вариантах осуществления, у пациента имеется сепсис, связанный с бактериальной, вирусной или грибковой инфекцией легких, брюшной полости, почек или кровотока.

[0220] Соединения по настоящему изобретению и их носители, описанные в настоящем документе, можно использовать для усиления иммунных ответов. Соответственно, в настоящем документе описываются способы индуцирования иммунных ответов, включающие введение субъекту иммуногенной композиции, где композиция содержит (i), по меньшей мере, один антиген и (ii) соединение, описанное в настоящем документе, необязательно в носителе из наночастиц, таком как наночастицы, полученные из HDL, или липосомы.

[0221] Антигены, как правило, происходят от патогенов, хотя также могут использоваться неоантигены от субъектов, больных раком. Иллюстративные антигены патогена могут происходить от вируса, бактерии, паразита или дрожжей. В некоторых аспектах антиген может секретироваться патогеном; например, экзотоксином или эндотоксином.

[0222] Типичные вирусы включают аденовирус, аденоассоциированный вирус (AAV), чикунгунья, денге, гриппа, Эбола, Эпштейна-Барра, Ханта, гепатита (например, гепатита А, В, С, D, E), CMV, HPV (например, один или несколько из HPV1-18), коронавирус (например, SARS, MERS, COVID-19), вирус полиомиелита, бешенства, Зика. Типичные бактерии включают *Vibrio cholerae*, *E. coli*, *Salmonella spp.*, *N. gonorrhoeae*, *N. meningitidis*, *Streptococcus pyogenes*, *Mycobacterium Tuberculosis*, *Legionella pneumophila*, *Brucella abortus* и *Listeria monocytogenes*.

[0223] Антиген может представлять собой, например, полипептид, включая гликозилированный пептид, или углевод. В некоторых аспектах иммуногенная композиция может содержать нуклеиновую кислоту, которая кодирует антиген, обычно полипептид, который транскрибируется и/или транслируется из нуклеиновой кислоты. Нуклеиновая кислота может представлять собой ДНК или РНК или производное ДНК или РНК. Обычные производные РНК включают ковалентную модификацию молекулы для повышения стабильности и/или экспрессии. В некоторых аспектах нуклеиновая кислота, кодирующая полипептид, может находиться в плазмиде или вирусном векторе, таком как аденовирусные векторы, аденоассоциированные вирусные векторы, бакуловирусные векторы, лентивирусные векторы и тому подобное.

[0224] В некоторых аспектах введение может быть профилактическим; например, для вакцинации субъекта до контакта с патогеном. В других аспектах введение может представлять собой лечение; например, индуцирование иммунного ответа против опухоли, несущей неоантигены, у субъекта, страдающего раком. В вариантах осуществления нанобиологическую композицию вводят по схеме лечения, включающей введение двух или более доз пациенту, чтобы вызвать накопление лекарственного средства в миелоидных клетках, миелоидных клетках-предшественниках и гемопоэтических стволовых клетках в костном мозге, крови и/или селезенке.

[0225] В вариантах осуществления нанобиологическую композицию вводят внутривенно или внутриаартериально.

[0226] Уровни инъекционных доз находятся в диапазоне примерно от 0,1 мг/кг/час, по меньшей мере, до 10 мг/кг/час, все вводятся в течение примерно 1 - примерно 120 часов и, в частности, 24-96 часов. Для достижения адекватных равновесных уровней также может вводиться предварительный болюс в дозе примерно от 0,1 мг/кг примерно до 10 мг/кг или более. Ожидается, что максимальная общая доза не превысит примерно 2 г/день для человека весом 40-80 кг.

[0227] Уровни пероральных доз находятся в пределах примерно от 0,01 примерно до 20 мг/кг соединения по настоящему изобретению, включая все диапазоны и значения между ними. Например, уровни доз находятся в диапазоне примерно от 0,1 примерно до 10 мг/кг или примерно от 1 примерно до 5 мг/кг.

[0228] Трансдермальные дозы, как правило, выбирают так, чтобы обеспечить аналогичные или более низкие уровни в крови, чем те, которые достигаются при использовании инъекционных доз. Также в настоящем изобретении предусматриваются способы введения, пригодные для участков слизистой оболочки, и включают, без ограничения, внутрианальные тампоны, клизмы, интраназальные спреи, аэрозольные или летучие соединения и/или композиции для доставки в слизистую оболочку легких. Специалист в данной области техники сможет выбрать соответствующую модель доставки на основе множества параметров, включая участок органа или ткани у пациента с данным заболеванием или состоянием, на который это заболевание или состояние сильнее всего влияет.

[0229] Соединения по настоящему изобретению могут вводиться в качестве единственного активного агента или их можно вводить в сочетании с одним или более дополнительными фармацевтическими агентами, включая другие соединения, которые демонстрируют такую же или подобную терапевтическую активность и определяются как безопасные и эффективные для такого сочетанного введения. В вариантах осуществления, дополнительный фармацевтический агент представляет собой ингибитор белка контрольной точки. В вариантах осуществления, способы, представленные в настоящем документе, дополнительно включают совместное введение противоракового препарата в виде сочетанной терапии с нанобиологической композицией.

[0230] Соединение или композиция, описанные в настоящем документе, могут быть предоставлены в наборе. В некоторых вариантах осуществления набор содержит (а) соединение, описанное в настоящем документе, или композицию, которая включает соединение, описанное в настоящем документе (где, например, соединение может представлять собой описанный в настоящем документе модулятор NOD2), и, необязательно, (b) информационный материал. Информационный материал может представлять собой описательный, инструктивный, маркетинговый или другой материал, который относится к описанным в настоящем документе способам и/или к использованию соединения или композиции, описанной в настоящем документе, для описанных в

настоящем документе способов. В вариантах осуществления, информационный материал может включать информацию о примерном получении соединения. В вариантах осуществления, информационный материал относится к способам введения соединения. В вариантах осуществления, информационный материал может включать инструкции по введению соединения или композиции, описанной в настоящем документе, пригодным для использования способом для осуществления способов, описанных в настоящем документе, например, о соответствующей дозе, лекарственной форме или способе введения (например, это доза, лекарственная форма или способ введения, описанные в настоящем документе). В вариантах осуществления, информационный материал может включать инструкции по введению соединения, описанного в настоящем документе, соответствующему субъекту, например, человеку, имеющему расстройство, описанное в настоящем документе, или подверженному риску его развития.

[0231] Набор может содержать один или несколько контейнеров для композиции, содержащей соединение или композицию, описанные в настоящем документе. В вариантах осуществления, набор содержит отдельные контейнеры, разделители или отсеки для композиции и информационного материала. Например, композиция может содержаться во флаконе, флаконе или шприце, а информационный материал может содержаться в пластиковом рукаве или пакете. В вариантах осуществления, отдельные элементы набора содержатся в одном неделимом контейнере. Например, композиция содержится во флаконе, ампуле или шприце с прикрепленным к ним информационным материалом в виде этикетки. В вариантах осуществления, набор содержит множество (например, упаковку) отдельных контейнеров, каждый остаток из которых содержит одну или несколько стандартных лекарственных форм (например, лекарственную форму, описанную в настоящем документе) соединения или композиции, описанной в настоящем документе. Например, набор содержит множество шприцев, ампул, пакетов из фольги или блистерных упаковок, каждая из которых содержит разовую дозу соединения, описанного в настоящем документе. Контейнеры наборов могут быть воздухонепроницаемыми, водонепроницаемыми (например, непроницаемыми для изменений влажности или испарения) и/или светонепроницаемыми.

[0232] В настоящем документе также предлагается способ приготовления нанобиологической композиции по настоящему изобретению, включающий:

а) формирование липидной пленки, содержащей: i) соединение по настоящему изобретению; ii) один или несколько фосфолипидов; необязательно iii) гидрофобную матрицу, содержащую один или несколько триглицеридов, сложных эфиров жирных кислот, гидрофобных полимеров или сложных стероловых эфиров или их сочетание; и необязательно iv) холестерин; в условиях, эффективных для образования липидной пленки;

и

б) растворение липидной пленки в растворителе с образованием раствора липида и приведение в контакт раствора липида с ароА-I или пептидным миметиком ароА-I в

условиях, эффективных для образования наночастиц, полученных из HDL, содержащих соединение по настоящему изобретению.

[0233] В вариантах осуществления в настоящем документе предлагается нанобиологическая композиция, полученная в соответствии со способами, описанными в настоящем документе.

Примеры

[0234] Терапевтические агенты, описанные в настоящем документе, и содержащие их наночастицы могут быть получены из известных или коммерчески доступных исходных материалов и реагентов специалистом в области органического синтеза.

[0235] Материалы и способы

[0236] Все химикаты приобретают из коммерческих источников и используют без дополнительной очистки, если не указано иного. N-метилморфолин подвергают повторной перегонке, собирают фракцию от 110°C до 112°C. Азиоацетат холестерина синтезируют согласно известным процедурам (RSC Adv. 2015, 5, 12094), как и 1-азидооктадекан. Безводные растворители получают с помощью системы очистки растворителей MBRAUN (MB-SPS). Перед использованием, толуол сушат над молекулярными ситами 4 Å. Стеклопосуду, используемую для реакций, проводимых в атмосфере газообразного аргона, перед использованием сушат тепловой пушкой. Тонкослойную хроматографию (TLC) осуществляют с использованием пластин силикагеля 60-F254 от Merck и визуализируют с помощью УФ света при 254 нм, окрашивают перманганатом и/или молибдатом церия (CeMo). Автоматизированную колоночную хроматографию с нормальной и обращенной фазой осуществляют на системе флэш-хроматографии Biotage Isolera One или Grace Reveleris X2 с использованием колонок Biotage Sfär Silica, Büchi FlashPure ID Silica или Büchi FlashPure ID C18. Градиенты элюирования устанавливают в объемах колонок (CV). Для градиентов вода/THF используют нестабилизированный THF.

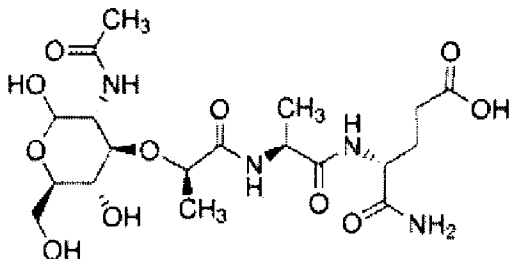
[0237] Спектры NMR записывают на спектрометре Bruker 400 МГц Ultrashield (400 МГц для ¹H NMR). Используемые дейтерированные растворители указывают в каждом случае. Химические сдвиги (δ) выражаются в м. д. и относятся к остаточному пику растворителя. Множественность пиков обозначается сокращенно с: синглет; д: дублет; т: триплет; дт: дублет триплетов; ддт: дублет дублетов триплетов; тд: триплет дублетов; тт: триплет триплетов; кв: квартет; АВкв: квартет АВ; дкв: дуплет квартетов; квд: квартет дублетов; септ: септет; м: мультиплет; ушир. с: уширенный синглет. Времяпролетные масс-спектры с матричной лазерной десорбцией/ионизацией (MALDI-TOF) получают на спектрометре PerSeptive Biosystems Voyager DE-PRO с использованием α -циано-4-гидроксикоричной кислоты (CHCA) или транс-2-[3-(4-трет-бутилфенил)-2-метил-2-пропенилиден]-малонитрила (DCTB) в качестве матрицы. Газовую хроматографию - масс-спектрометрию (GC-MS) осуществляют на газовом хроматографе Shimadzu GC-17A с автоматическим инжектором Shimadzu AOC-20i, на газовом хроматографе/масс-спектрографе Shimadzu GCMS-QP5000 и колонке Phenomenex Zebron ZB-35 (l=30 метров), ID=0,25 мм, толщина пленки=0,25 мкм). Эксперименты по масс-спектрометрии с

высокоэффективной жидкостной хроматографией высокого давления (HPLC-ESI-MS) с использованием градиента вода/ацетонитрил осуществляют на установке Shimadzu с двумя насосами LC-20 AD, дегазатором DGU-20A3, автосамплером SIL-20AC, SPD-M20A PDA и ThermoScientific LCQ fleet MS. Колонка: Phenomenex Kinetex 5 мкм EVO C18 100Å LC (50×2,1 мм). Градиент: вода/MeCN (+0,1% муравьиная кислота) 5-100% MeCN, 0,300 мл/мин. Ионизацию электрораспылением (ESI) используют для создания зарядов для MS-детектирования. Эксперименты HPLC-MS и HPLC-ELSD с градиентом вода/THF или вода/MeOH осуществляют на Shimadzu Nexera-i LC-2040C 3D Plus с Shimadzu LCMS-8045. Колонка: Alltech Alltima C18 (150×3,2 мм; 5 мкм; № 88383). Градиент: вода/THF (+0,1% TFA) или вода/MeOH (+0,1% TFA), 0,400 мл/мин. Эту установку ВЭЖХ также используют в сочетании с ELSD (детектирование по испарительному светорассеянию).

[0238] Альтернативно, HPLC-MS(SIM) и HPLC-ELSD осуществляют на колонке Phenomenex Kinetex 5 micrometer EVO C18 100A LC (50×2.1 мм), используя градиент от элюента А к В, где А=20 мМ NH₄HCO₂ в H₂O с 0,1% объем/объем муравьиной кислоты, и В=2-пропанол/MeCN/H₂O 85:15:5, также с 20 мМ NH₄HCO₂ и 0,1% объем/объем муравьиной кислоты.

Сокращения

[0239] HPLC=высокоэффективная жидкостная хроматография; ELSD=испарительный детектор светорассеяния; ESI-MS=масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением; SIM=выбранный ионный режим; NMR=ядерный магнитный резонанс.



MDP - [53678-77-6]

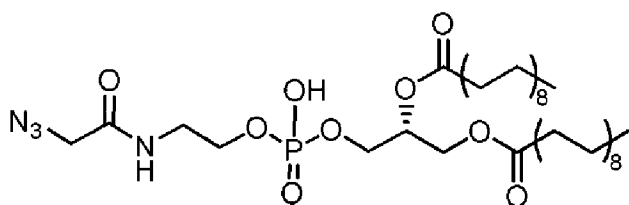
[0240] MDP=мурамилдипептид мурамил (или N-ацетилмурамил-L-аланил-D-изоглутамин) CAS [53678-77-6]. Приготавливается либо в соответствии со стандартным пептидным синтезом, либо покупается из коммерческих источников.

[0241] NHS=N-гидроксисукцинимид; DiC или DIC=N,N'-диизопропилкарбодиимид; EDC=N-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбодиимид (используемый гидрохлорид); PyBOP=(бензотриазол-1-илокситрипирролидинофосфонийгексафторфосфат); SPPS=твердофазный пептидный синтез.

[0242] TEA=триэтиламин; THF=тетрагидрофуран; MeOH=метанол; DMF=диметилформамид; FA=муравьиная кислота; TFA=трифторуксусная кислота.

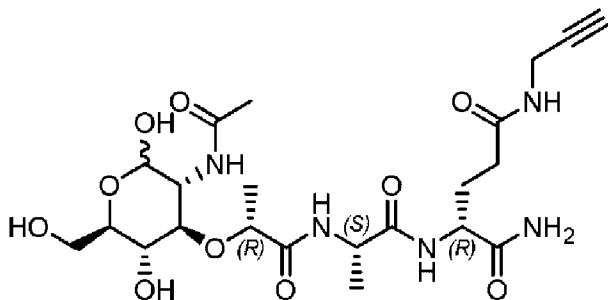
Строительные блоки

[0243] DSPE-азидоацетат (DSPE-CO-CH₂-N₃)



[0244] (2R)-3-(((2-Аминоэтоксигидрокси)фосфорил)окси)-пропан-1,2-диилдистеарат (260 мг, 0,35 ммоль), 2,3,5,6-тетрафторфенил-2-азидоацетат (приготавливают согласно DJ Vugts et al., Bioconjugate Chem. 2011, 22, 2072-2081; 87 мг, 0,35 ммоль, 1 экв.) и N,N-диизопропилэтиламин (184 мкл, 1,1 ммоль, 3 экв.) объединяют в хлороформе (2 мл). Смесь перемешивают при 50°C в течение 1 часа, в течение которого белая суспензия становится прозрачной. Добавляют хлороформ (200 мл) и органический слой дважды осторожно промывают 1 М HCl (100 мл). После сушки над MgSO₄, фильтрации и удаления растворителя в вакууме, соединение очищают с помощью колоночной хроматографии (флэш-SiO₂), используя градиент элюирования 5% - 40% MeOH в хлороформе. Это дает чистый DSPE-азидоацетат (244 мг, 0,29 ммоль, 84%) в виде белого твердого продукта. ¹H-NMR (400 МГц, CDCl₃/CD₃OD 9:1): δ=5,23 (дт, J=9,0, 4,6 Гц, 1H), 4,35 (дд, J=12,0, 3,7 Гц, 1H), 4,22-3,99 (м, 5H), 3,95 (с, 2H), 3,53 (т, J=5,1 Гц, 2H), 2,33 (кв., J=7,6 Гц, 4H), 1,61 (тд, J=7,4, 4,2 Гц, 4H), 1,48-1,16 (м, 56H), 0,88 (т, J=6,7 Гц, 6H). ¹³C-NMR (101 МГц, CDCl₃): δ=173,7, 173,4, 168,3, 69,7, 69,6, 66,1, 66,0, 65,2, 62,1, 52,5, 40,01, 39,95, 34,3, 34,2, 34,1, 32,1, 29,9, 29,80, 29,7, 29,62, 29,59, 29,50, 29,47, 29,46, 29,4, 29,30, 29,26, 25,00, 24,97, 24,9, 22,8, 14,2. ³¹P-NMR (162 МГц, CDCl₃): δ=-0,48. MALDI-TOF MS: m/z Вычисл. для C₄₃H₈₃N₄O₉P 830,59; Наблюд. [M+Na]⁺ 853,62, [M-H+2Na]⁺ 875,58.

[0245] MDP-пропаргил



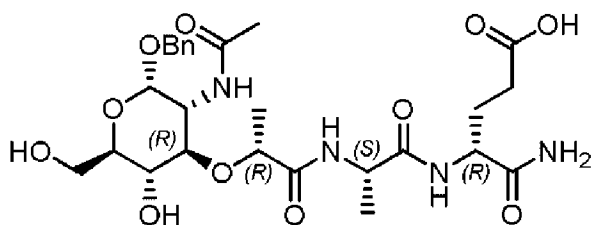
[0246] Круглодонную колбу емкостью 50 мл заполняют MDP (0,113 г, 0,23 ммоль, 1,00 экв.). Материал растворяют в безводном DMF (~1,5 мл, 0,15 М) и колбу продувают газообразным аргоном.

[0247] Добавляют EDC.HCl (0,066 г, 0,34 ммоль, 1,50 экв.) и N,N-диизопропилэтиламин (0,050 г, 0,068 мл, 0,39 ммоль, 1,70 экв.) и 4-(N,N-диметиламино)пиридин (0,0028 г, 0,023 ммоль, 0,10 экв.) и полученный прозрачный раствор перемешивают при комнатной температуре в течение 5 минут. Затем шприцем добавляют проп-2-ин-1-амин (0,018 г, 0,021 мл, 0,32 ммоль, 1,40 экв.). Перемешивание продолжают при комнатной температуре. После 21 часа реакции LC-MS (вода/MeOH) подтверждают полное преобразование исходного материала MDP. Реакционную смесь

концентрируют в вакууме с получением сырого продукта в виде желтого стекла. Материал дважды очищают с помощью автоматизированной колоночной хроматографии (с обращенной фазой (C18); продукт : C18-диоксид кремния 1:100; детектирование: 200-400 нм), элюируют смесью вода/MeOH 90/10-82/18. Чистые фракции лиофилизируют с получением чистого продукта в виде белого твердого продукта (0,050 г, 41%).

[0248] ^1H NMR (400 МГц, MeOD) δ 5,16 (д, $J=3,4$ Гц, 1H), 4,42-4,23 (м, 3H), 3,95 (т, $J=2,3$ Гц, 2H), 3,94-3,57 (м, 5H), 3,52-3,39 (м, Гц, 1H), 2,58 (т, $J=2,6$ Гц, 1H), 2,33-2,26 (м, 2H), 2,25-2,13 (м, 1H), 2,00-1,85 (м, 4H), 1,45-1,33 м. д. (м, 6H). ^{13}C NMR (100 МГц, MeOD) δ 175,26, 174,83, 173,89, 173,06, 172,08, 91,01, 79,15, 78,92, 76,68, 71,86, 70,83, 70,21, 63,35, 61,22, 54,13, 52,66, 49,48, 31,54, 28,11, 27,10, 23,85, 21,46, 18,31, 16,21 м. д. HPLC-MS (вода/MeCN): t (время удерживания) (продукт)=0,76 и 1,02 мин. Найдено: $m/z=512,08$ [$\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}$] $^+$; 552,33 [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$ (режим положительных ионов); 325,17 [$\text{M}-\text{мураamil}$] $^-$ (режим отрицательных ионов).

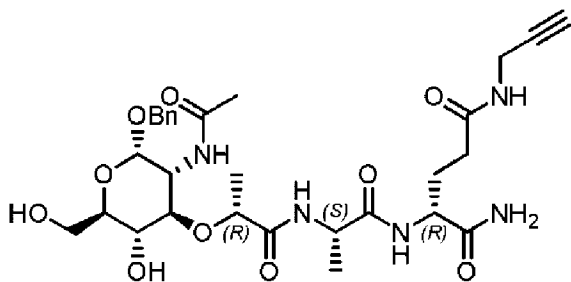
[0249] MDP(Bn)



[0250] MDP(Bn) синтезируют с использованием стандартных методов SPPS в стеклянном реакторе емкостью 100 мл со стеклянным фильтрующим дном. Достаточное перемешивание реакционной смеси обеспечивают посредством подачи постоянного потока аргона через фильтр из стеклянной фритты, в то время как избыток реагента и промывочных растворов удаляют вакуумной фильтрацией. Неочищенный MDP(Bn) дважды очищают с помощью автоматизированной колоночной хроматографии (с обращенной фазой (C18); продукт : C18-диоксид кремния 1:200; детектирование: 200-400 нм), элюируя смесью вода/MeCN+0,1% муравьиная кислота 90/10-82/18. Чистые фракции лиофилизируют с получением чистого продукта в виде рыхлого белого материала (0,309 г, 67%).

[0251] ^1H NMR (400 МГц, DMF- d_7) δ 8,18 (д, $J=8,6$ Гц, 1H), 8,15 (д, $J=8,6$ Гц, 1H), 7,75 (д, $J=6,5$ Гц, 1H), 7,53-7,28 (м, 6H), 7,11-7,03 (м, 1H), 4,86 (д, $J=3,5$ Гц, 1H), 4,76 (д, $J=12,3$ Гц, 1H), 4,72-4,56 (м, 1H), 4,51 (д, $J=12,3$ Гц, 1H), 4,47-4,32 (м, 3H), 4,01 (ддд, $J=10,7, 8,4, 3,5$ Гц, 1H), 3,83 (дд, $J=11,6, 2,2$ Гц, 1H), 3,78-3,61 (м, 3H), 3,60-3,40 (м, 1H), 2,39 (т, $J=7,8$ Гц, 2H), 2,24-2,12 (м, 1H), 1,97-1,83 (м, 4H), 1,40 (д, $J=7,0$ Гц, 3H), 1,34 м. д. (д, $J=6,7$ Гц, 3H). ^{13}C NMR (100 МГц, DMF- d_7) δ 174,30, 173,74, 173,60, 172,82, 170,19, 138,47, 128,58, 127,93, 127,79, 97,05, 80,16, 77,36, 73,94, 70,66, 68,61, 61,76, 53,64, 52,59, 49,41, 35,63, 30,57, 30,47, 27,78, 22,65, 19,05, 18,04 м. д. HPLC-MS (вода/MeCN): t (продукт)=3,11 мин. Найдено: $m/z=583,08$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

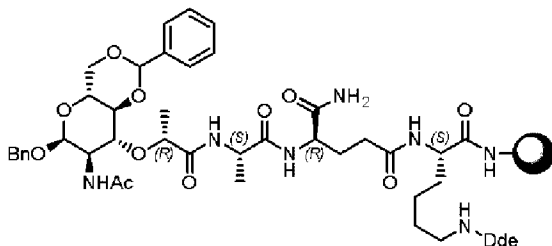
[0252] MDP(Bn)-пропаргил



[0253] Круглодонную колбу емкостью 5 мл заполняют MDP(Bn) (0,110 г, 0,19 ммоль, 1,00 экв.) в атмосфере аргона. Материал растворяют в безводном DMF (0,5 мл). Добавляют RuVOP (0,127 г, 0,25 ммоль, 1,30 экв.) и N,N-диизопропилэтиламин (0,049 г, 0,066 мл, 0,38 ммоль, 2,00 экв.), получая в результате прозрачный бесцветный раствор. Смесь перемешивают в течение 5 минут при комнатной температуре. Затем добавляют проп-2-ин-1-амин (0,021 г, 0,024 мл, 0,38 ммоль, 2,00 экв.) и полученную светло-желтую смесь перемешивают при комнатной температуре. После 2 часов реакции реакционную смесь концентрируют в вакууме, получая сырой продукт в виде липкого твердого продукта бежевого цвета. Материал очищают с помощью автоматизированной колоночной хроматографии (с обращенной фазой (C18); продукт : C18-диоксид кремния 1:100; детектирование: 200-400 нм), элюируя смесью вода/MeCN 90/10-80/20. Чистые фракции лиофилизируют, это дает чистый продукт в виде белого твердого продукта (0,096 г, 82%).

[0254] ^1H NMR (400 МГц, DMF-d₇) δ 8,25 (т, J=5,5 Гц, 1H), 8,20-8,15 (м, 2H), 7,75 (д, J=6,6 Гц, 1H), 7,51-7,28 (м, 6H), 7,08-7,03 (м, 1H), 5,47 (д, J=6,3 Гц, 1H), 4,86 (д, J=3,5 Гц, 1H), 4,76 (д, J=12,3 Гц, 1H), 4,63 (т, J=6,0 Гц, 1H), 4,51 (д, J=12,4 Гц, 1H), 4,47-4,27 (м, 3H), 4,05-3,95 (м, 3H), 3,83 (ддд, J=11,5, 5,7, 2,2 Гц, 1H), 3,75-3,61 (м, 3H), 3,54-3,46 (м, 1H), 3,04 (т, J=2,5 Гц, 1H), 2,32-2,26 (м, 2H), 2,21-2,11 (м, 1H), 1,95-1,83 (м, 4H), 1,39 (д, J=7,0 Гц, 3H), 1,34 м. д. (д, J=6,8 Гц, 3H). ^{13}C NMR (100 МГц, DMF-d₇) δ 173,79, 173,59, 172,74, 171,93, 170,19, 138,47, 128,58, 127,93, 127,80, 97,05, 81,35, 80,16, 77,36, 73,94, 72,14, 70,63, 68,62, 61,76, 53,65, 52,94, 49,38, 35,63, 32,21, 30,47, 28,31, 28,25, 22,66, 19,01, 18,06 м. д. HPLC-MS (вода/MeCN): t (продукт)=3,35 мин. Найдено: m/z=620,17 [M+H]⁺.

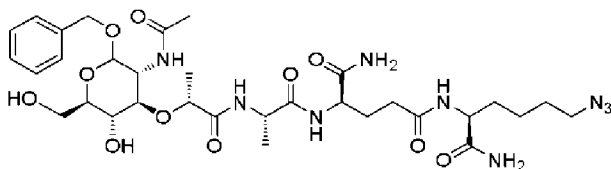
[0255] МТР-b на смоле



[0256] МТР-b на смоле синтезируют с использованием стандартных методов SPPS в стеклянном реакторе емкостью 100 мл фильтрующим дном из стеклянной фритты. Достаточное перемешивание реакционной смеси обеспечивается посредством подачи постоянного потока аргона через фильтр из стеклянной фритты, а избыток реагента и промывочных растворов удаляют посредством вакуумной фильтрации. После осуществления окончательной промывки после связывания, смолу снова промывают DCM

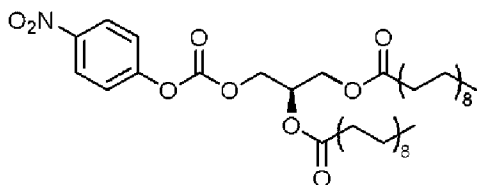
(2×20 мл) и сушат в потоке аргона. Материал хранят при температуре -20°C. Образец отделяют от смолы с помощью TFA/TIPS/воды 95/2,5/2,5 (0,1 мл, 10 мин) и проверяют с помощью HPLC-MS (вода/MeCN). HPLC-MS (вода/MeCN): t (продукт)=3,65 мин. Найдено: m/z=874,42 [M+H]⁺ (режим положительных ионов); m/z=918,08 [M+HCOO]⁻ (режим отрицательных ионов).

[0257] МТР-b-N3



[0258] Полиэтиленовый шприц емкостью 20 мл с полиэтиленовой фриттой заполняют МТР-b на смоле (429 мг, приблизительно 0,15 ммоль МТР-b) и смола набухает в DMF (12 мл) в течение 30 мин. Смолу дважды обрабатывают 2% раствором гидразингидрата в DMF (12 мл) в течение 15 мин. После фильтрации смолу промывают DMF (4×12 мл) в течение 1 мин. Раствор CuSO₄·5H₂O (0,6 мг, 2,4 мкмоль, 1,5% моль), HCl-соли имидазол-1-сульфонилазида (170 мг, 0,77 ммоль, 5 экв.) и N,N-диизопропилэтиламина (0,34 мл, 1,9 ммоль, 12 экв.) в DMF (12 мл) добавляют к смоле и шарики перемешивают при комнатной температуре в течение 24 часов (время от времени уменьшая избыточное давление). После фильтрации смолу промывают DMF (5×12 мл) в течение 1 минуты и дихлорметаном (4×10 мл) в течение 1 минуты. Затем смолу подвергают гидролизу в TFA/TIPS/H₂O 95:2,5:2,5 (4 мл) в течение 2 часов. После фильтрации смолу промывают TFA (4 мл) в течение 5 мин. Объединенные фильтраты TFA концентрируют в вакууме (поддерживая температуру как можно более низкой, чтобы избежать образования сложного эфира TFA). Автоматизированная колоночная хроматография (с обращенной фазой (C18); детектирование: λ=200 нм) с использованием градиента элюирования 5% - 60% MeCN в H₂O (оба содержат 0,1% TFA) дает неочищенное соединение. Его дополнительно очищают с помощью RP-HPLC с использованием градиента элюирования 26% - 35% MeCN в H₂O (оба содержат 0,1% TFA), с получением после лиофилизации чистого продукта (37,5 мг, 51 мкмоль, 34%) в виде белого рыхлого твердого продукта. ¹H-NMR (400 МГц, DMF-d₇/D₂O 9:1): δ=8,45 (т, J=9,1 Гц, 2H), 8,26 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,99 (д, J=6,5 Гц, 1H), 7,81 (д, J=2,8 Гц, 2H), 7,64-7,45 (м, 5H), 7,31 (д, J=17,2 Гц, 2H), 5,82 (д, J=6,3 Гц, 1H), 5,03 (д, J=3,5 Гц, 1H), 4,93 (д, J=12,4 Гц, 1H), 4,68 (д, J=12,4 Гц, 1H), 4,63-4,46 (м, 4H), 4,19 (дд, J=10,7, 3,6 Гц, 1H), 4,00 (дд, J=6,8, 6,3 Гц, 1H), 3,92-3,79 (м, 3H), 3,66 (т, J=9,0 Гц, 1H), 3,52 (т, J=6,8 Гц, 2H), 2,53 (т, J=7,5 Гц, 2H), 2,37 (дтд, J=16,5, 7,9, 4,3 Гц, 1H), 2,10 (с, 3H), 2,09-1,93 (м, 2H), 1,88-1,55 (м, 5H), 1,58 (д, J=7,1 Гц, 3H), 1,52 (д, J=6,7 Гц, 3H). ¹³C-NMR (100 МГц, DMF-d₇/D₂O 9:1): δ=174,9, 174,24, 174,17, 174,00, 173,93, 173,14, 173,06, 172,9, 172,8, 170,90, 170,8, 138,2, 128,6, 127,9, 127,8, 96,8, 80,0, 77,3, 73,7, 70,3, 68,6, 61,5, 53,6, 53,5, 53,2, 53,13, 53,10, 52,7, 52,6, 51,2, 49,4, 49,3, 32,1, 31,7, 28,5, 28,2, 23,2, 22,53, 22,48, 18,9, 17,80, 17,76. ESI-MS: m/z Вычисл. для C₃₂H₄₉N₉O₁₁ 735,36; Наблюд. [M+H]⁺ 736,25, [M+Na]⁺ 758,42.

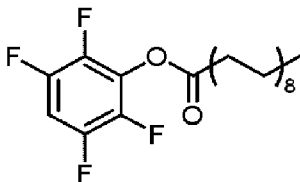
[0259] DSG 4-нитрофенилкарбонат



[0260] Круглодонную колбу емкостью 25 мл заполняют раствором коммерчески доступного [(2S)-3-гидрокси-2-октадеcanoилоксипропил]октадеcanoата (0,601 г, 0,96 ммоль, 1,00 экв.) в хлороформе (6,5 мл, ~0,15 М). Добавляют пиридин (0,122 г, 0,125 мл, 1,54 ммоль, 1,60 экв.) и полученный в результате прозрачный раствор охлаждают ледяной водой. Затем небольшими порциями добавляют твердый 4-нитрофенилхлорформиат (0,252 г, 1,25 ммоль, 1,30 экв.). Светло-желтую реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Полное преобразование спирта подтверждают с помощью ^1H NMR (CDCl_3). Затем реакционную смесь осаждают в MeOH (100 мл) и собирают фильтрованием через стеклянный фильтр. Материал промывают MeOH (всего 30 мл) и Et₂O (всего 10 мл) и сушат в вакуумной печи при 30°C. Продукт (0,713 г, 94%) получают в виде белого твердого продукта.

[0261] ^1H NMR (400 МГц, CDCl_3) δ 8,29 (д, $J=9,1$ Гц, 2H), 7,39 (д, $J=9,1$ Гц, 2H), 5,38 (п, $J=5,2$ Гц, 1H), 4,50 (дд, $J=11,7, 3,9$ Гц, 1H), 4,41-4,32 (м, 2H), 4,22 (дд, $J=12,0, 5,6$ Гц, 1H), 2,35 (дт, $J=9,8, 7,5$ Гц, 4H), 1,68-1,58 (м, 4H), 1,37-1,17 (м, 56H), 0,88 м. д. (т, $J=6,7$ Гц, 6H). ^{13}C NMR (101 МГц, CDCl_3) δ 173,24, 172,92, 155,35, 152,29, 145,56, 125,36, 121,76, 68,33, 66,97, 61,63, 34,16, 34,03, 31,93, 29,71, 29,68, 29,64, 29,49, 29,37, 29,29, 29,13, 29,07, 24,87, 22,70, 14,12 м. д.

[0262] 2,3,5,6-Тетрафторфенил стеарат



Триэтиламин (2,8 мл, 5 экв.) медленно добавляют к раствору стеароилхлорида (1,26 г, 4,2 ммоль) и тетрафторфенола (0,72 г, 1,04 экв.) в DCM (10 мл), вызывая немедленное образование белого осадка. Гетерогенную реакционную смесь перемешивают еще 2 часа, разбавляют 25 мл DCM и экстрагируют водой (50 мл), 0,1 М HCl (2×50 мл), сушат над MgSO_4 и упаривают досуха. Полученный твердый продукт повторно растворяют в 50 мл диэтилового эфира и снова экстрагируют 1 М NaHCO_3 (50 мл), 0,1 М HCl (50 мл), водой (50 мл) и насыщенным раствором соли (2×50 мл). Органическую фазу сушат над MgSO_4 (прибавляя небольшое количество активированного угля) и упаривают досуха. Полученный сырой материал повторно растворяют в хлороформе, промывают через слой диоксида кремния и снова упаривают досуха, с получением 1,2 г (67%) желаемого соединения в виде белого твердого продукта. ^1H NMR (400 МГц, CDCl_3) δ 6,98 (тт, $J=9,9, 7,0$ Гц, 1H), 2,66 (т, $J=7,4$ Гц, 2H), 1,78 (п, $J=7,4$ Гц, 2H), 1,26 (с, 28H), 0,88 (т, $J=6,7$ Гц, 3H) м. д. ^{19}F NMR (376 МГц, CDCl_3) δ -139,21 (ддд, $J=24,0, 11,8, 7,8$ Гц), -153,03 - -153,20 (м). ^{13}C NMR (101 МГц,

CDCl_3) δ 169,56, 147,23 (м), 144,74 (м), 141,94, 141,86 (м), 139,41 (м), 129,78 (м), 103,01 (т), 33,42, 31,92, 29,69, 29,65, 29,61, 29,54, 29,39, 29,36, 29,14, 28,85, 24,78, 22,68, 14,09 м. д.

Подходы к синтезу

[0263] *Первый подход.* Соединения по настоящему изобретению можно получить, используя исходные реагенты MDP или MDP(Bn) - смотрите выше. Эти молекулы имеют функциональную группу карбоновой кислоты, которая происходит из строительного блока глутаминовой кислоты (Glu). Группа COOH обеспечивает конъюгацию с реагентами с аминокфункциональными группами, которые содержат липофильные группы. Такие липофильные группы могут представлять собой, например, C18-фрагменты, например, производные стеариновой кислоты, олеиновой кислоты, стеарилового спирта, олеилового спирта, стеариламина или олеиламина; или стероловые фрагменты, например, полученные из холестерина. Предпочтительными являются насыщенные линейные липофильные фрагменты, а также фрагменты, полученные из холестерина. Особенно пригодными для использования строительными блоками являются PE-фосфолипиды, такие как DSPE ([1069-79-0]) или DOPE ([4004-05-1]); эти молекулы уже являются аминокфункциональными. Смешанные ацил-PE-фосфолипиды также могут быть пригодными для использования (например, 16:0-18:1 PE или 18:0-18:1 PE или 18:0-16:0 PE). Другим пригодным для использования строительным блоком является холестерин. Еще другими пригодными для использования строительными блоком являются диглицериды, такие как 1,2-диоктадеканоил-sn-глицерин (18:0 DG [51063-97-9]) или 1-2-диолеил-sn-глицерин (18:1 DG [24529-88-2]). Также можно использовать смешанные ацилдиглицериды (например, 16:0-18:1 DG или 18:0-18:1 DG или 18:0-16:0 DG). PE-фосфолипиды, а также диглицериды, имеют две липофильные цепи, и в этом подходе является предпочтительно использовать такие строительные блоки.

Этот первый подход иллюстрируется в Примерах 10-19.

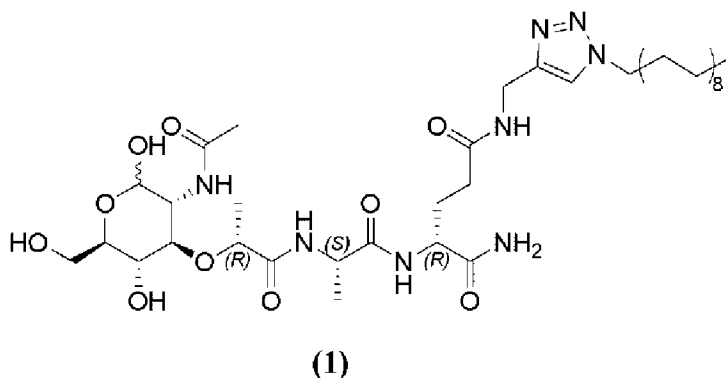
[0264] *Второй подход.* В особенно пригодном для использования альтернативном модульном подходе катализируемые медью азид-алкиновые циклоприсоединения используются для соединения MDP (или MTP) реагента с липофильным реагентом («клик-реакции»). Здесь используются строительные блоки MDP, MDP(Bn), MTP или MTP(Bn), которые содержат азидные ($-\text{N}_3$) или алкиновые ($-\text{C}\equiv\text{C}-\text{H}$) функциональные группы. Неограничивающие примеры таких молекул представляют собой MDP-пропаргил, MDP(Bn)-пропаргил или MTP-b- N_3 - смотри выше. В клик-реакциях, катализируемых медью, эти молекулы могут связываться с молекулами с алкиновыми или азидными функциональными группами, которые содержат липофильные группы. С помощью клик-реакций определяют азидные или алкиновые функциональные промежуточные соединения, которые можно легко получить по модульному принципу и которые являются стабильными. Это обеспечивает простую изоляцию и хранение промежуточных продуктов. Кроме того, можно осуществлять катализируемые медью клик-циклоприсоединения - и их лучше всего осуществлять - в водной среде (такой, например, как THF/вода или tBuOH/вода) или в водном двухфазном сочетании жидкость/жидкий растворитель (таком,

например, как дихлорметан/вода). В этих реакционных средах как гидрофильный реагент MDP (или MTP) (с группой Bn или без нее), так и липофильный реагент являются хорошо растворимыми, что значительно повышает простоту конъюгации и выход реакции. В этом клик-подходе липофильные группы, содержащимися в азидных или алкиновых реагентах, могут представлять собой фрагменты C14, C16 или C18, такие как группы, полученные из стеариновой кислоты, пальмитиновой кислоты, миристиновой кислоты, олеиновой кислоты, пальмитолеиновой кислоты, миристолеиновой кислоты, стеарилового спирта или амина, пальмитилового спирта или амина, миристилового спирта или амина, олеилового спирта или амина, пальмитолеилового спирта или амина, миристолеилового спирта или амина; или стероловые фрагменты, например, полученные из холестерина. Насыщенные линейные липофильные фрагменты являются предпочтительными, как и фрагменты, полученные из холестерина. Особенно пригодные для использования строительные блоки представляют собой PE-фосфолипиды, смешанные ацильные PE-фосфолипиды, диглицериды (DG) или смешанные ацилдиглицериды с фрагментами C14, C16 и/или C18 в них, а также холестерин. Липофильные азидные или алкиновые реагенты, которые содержат две липофильные цепи или содержат холестерильную группу, являются предпочтительными.

Второй подход иллюстрируется в Примерах 1-9.

[0265] Обратите внимание, что оба подхода допускают введение дополнительной аминокислотной единицы, присоединенной к единице глутаминовой кислоты MDP или MDP(Bn). Пригодными для использования аминокислотными единицами являются те, которые получают из L-лизина или L-аланина. При присоединении дополнительной аминокислотной единицы фрагмент MDP (мурамилдипептида) преобразуется в фрагмент MTP (мурамилтрипептида) с Bn-группой или без нее. Иллюстрации находятся в примерах 9-10, 13-15 и 17-18.

Пример 1. Синтез MDP-C18 [клик] (1)



[0266] Молекулярная масса: 825 Дальтон. CLogP=4,15.

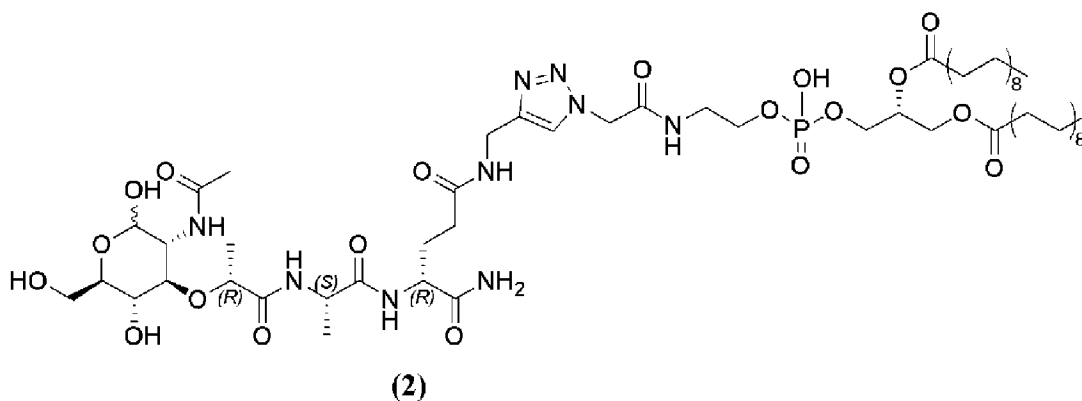
[0267] Этот синтез иллюстрирует общие условия реакций типа Cu-клик.

[0268] Флакон емкостью 5 мл заполняют MDP-пропаргиллом (0,011 г, 0,02 ммоль, 1,00 экв.). К этому добавляют L-аскорбиновую кислоту (0,4 М водный раствор, 104 мкл, 41,5 мкмоль аскорбиновой кислоты, 2,00 экв.). К полученному слегка мутноватому раствору добавляют раствор 1-азидооктадекана (0,012 г, 0,04 ммоль, 2,00 экв.) в DCM (0,8

мл), а затем водный раствор пентагидрата сульфата меди (II) (0,2 М, 104 мкл, 20,8 мкмоль Cu, 1,00 экв.). Затем двухслойную реакционную смесь перемешивают при 1400 об/мин при комнатной температуре, в результате чего получается светло-желтая/зеленая эмульсия. Через 16 часов реакционную смесь концентрируют в потоке N₂, с получением сырого продукта в виде светло-коричневого/коричневого осадка. Материал растворяют в смеси хлороформ/MeOH 4:1 и пропитывают им целит (90 мг, отношение загрузки ~1:5). Очистку осуществляют с помощью автоматизированной колоночной хроматографии (продукт : диоксид кремния 1:500; детектирование: 200-400 нм), элюируя смесью хлороформ/MeOH/вода 90/9/1-70/27/3, с получением продукта (0,005 г, 31%) в виде белого твердого продукта.

[0269] ¹H NMR (400 МГц, MeOD) δ 7,64-7,61 (м, 1H), 5,33 (д, J=3,4 Гц, 1H), 4,58-4,21 (м, 7H), 3,85-3,46 (м, 6H), 2,35-2,26 (м, 2H), 2,23-2,08 (м, 1H), 2,06-1,84 (м, 6H), 1,42-1,36 (м, 6H), 1,35-1,22 (м, 30H), 0,88 м. д. (т, J=6,8 Гц, 3H). ¹³C NMR (100 МГц, MeOD) δ 175,75, 174,66, 174,04, 173,58, 171,91, 144,63, 122,53, 91,00, 76,01, 71,84, 71,18, 67,16, 61,98, 54,15, 52,98, 50,67, 34,78, 32,20, 32,03, 30,34, 29,80, 29,76, 29,72, 29,65, 29,52, 29,46, 29,12, 27,49, 26,60, 22,83, 22,79, 22,69, 19,34, 16,95, 16,57, 14,15 м. д. HPLC-MS (вода/MeCN): t (продукт)=5,64 мин. Найдено: m/z=825,33 [M+H]⁺.

Пример 2. Синтез MDP-DSPE [клик] (2)



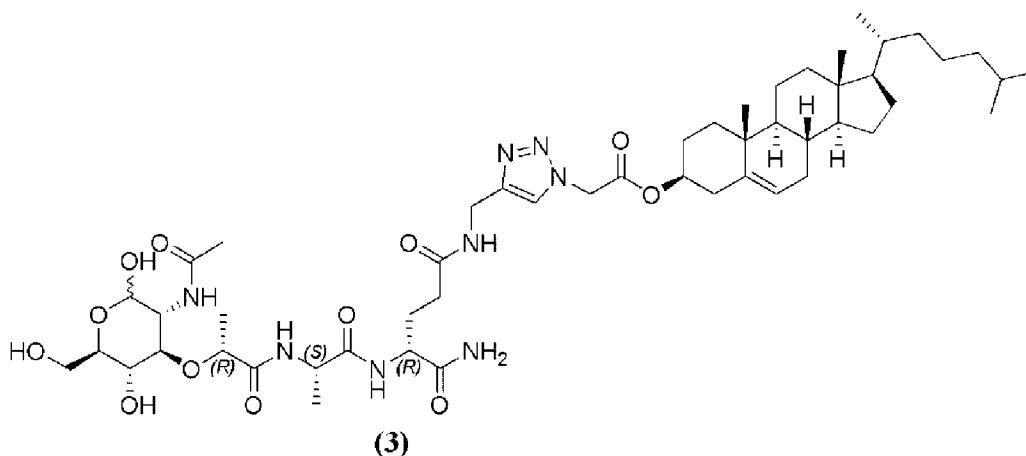
[0270] Молекулярная масса: 1361 Дальтон. CLogP=11,56 (незаряженный) и 5,78 (отрицательно заряженный).

[0271] MDP-пропаргил (24,4 мг, 46 мкмоль) растворяют в 0,4 М аскорбиновой кислоте (0,24 мл, 2 экв.) и добавляют раствор DSPE-азидоацетата (38,5 мг, 46 мкмоль, 1 экв.) в дихлорметане (0,5 мл). При энергичном перемешивании добавляют 0,2 М CuSO₄·5H₂O (0,24 мл, 1 экв.) и двухфазную систему энергично перемешивают при комнатной температуре в течение 19 часов. Растворители удаляют в вакууме и зеленоватый твердый продукт подвергают воздействию колоночной хроматографии (флэш SiO₂) с использованием градиента элюирования 20% - 50% MeOH в хлороформе, в соответствии с (45% MeOH+5% H₂O) в хлороформе (значительное количество соединения элюируется только после добавления H₂O). В результате получают неочищенный продукт, который далее очищают с помощью автоматизированной колоночной хроматографии (с обращенной фазой (C18); продукт : C18-диоксид кремния 1:200; детектирование: λ=210 нм), с

использованием градиента элюирования 25% - 70% THF в H₂O. Это дает чистый продукт (19,5 мг, 14 мкмоль, 31%) в виде белого рыхлого твердого продукта после лиофилизации.

¹H NMR (400 МГц, CDCl₃+MeOD) δ 7,93 (с, 1H), 5,29-5,22 (м, 2H), 5,16 (с, 2H), 4,51-4,41 (м, 4H), 4,38-4,25 (м, 2H), 4,20 (дд, J=12,1, 6,8 Гц, 1H), 4,05-3,89 (м, 4H), 3,88-3,77 (м, 2H), 3,77-3,63 (м, 6H), 3,55-3,42 (м, 3H), 2,34 (кв., J=7,3 Гц, 6H), 2,22 (дддд, J=18,4, 13,5, 8,4, 5,7 Гц, 1H), 1,98 (д, J=5,7 Гц, 4H), 1,93 (с, 0H), 1,62 (кв., J=6,4 Гц, 5H), 1,46-1,36 (м, 6H), 1,28 (с, 6H), 0,89 (т, J=6,8 Гц, 6H). Пики между 4,9 и 4,6 м. д. не видны из-за перекрытия с пиком H₂O. MALDI-TOF MS: m/z Вычисл. для C₆₅H₁₁₈N₉O₁₉P 1359,83; Наблюд. [M+Na]⁺ 1382,83, [M-H+2Na]⁺ 1404,84. HPLC-MS (H₂O/THF, градиент: 65-95% THF): t (продукт)=2,33 мин; m/z=1360,80 [M+H]⁺ (режим SIM).

Пример 3. Синтез MDP-chol [клик] (3)

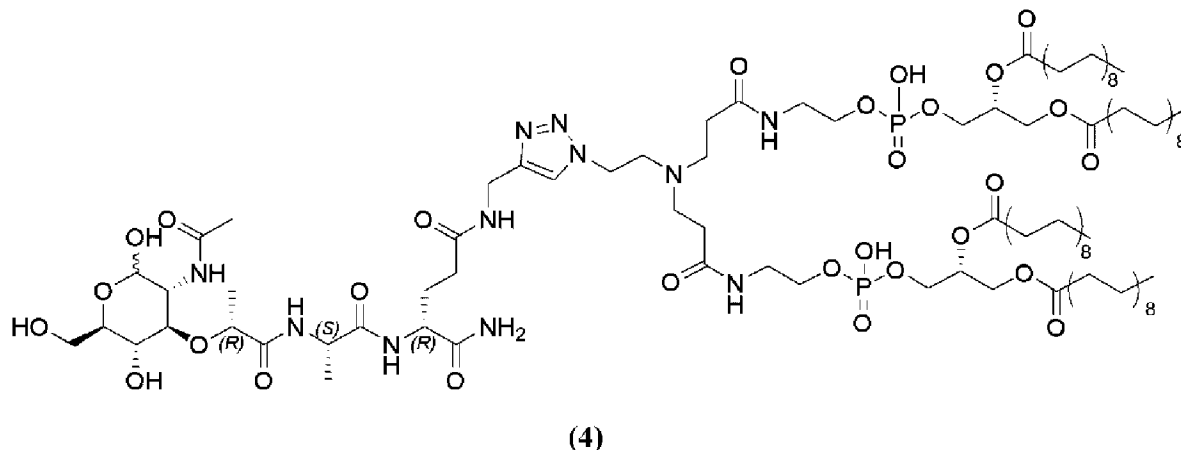


[0272] Молекулярная масса: 999 Дальтон. CLogP=5,04.

[0273] MDP-пропаргил (25 мг, 47 мкмоль) растворяют в 0,4 М аскорбиновой кислоте (0,24 мл, 2 экв.) и добавляют раствор холестерина азидоацетата (26,6 мг, 57 мкмоль, 1,2 экв.) в дихлорметане (0,5 мл). При энергичном перемешивании добавляют 0,2 М CuSO₄·5H₂O (0,24 мл, 1 экв.) и двухфазную систему энергично перемешивают при комнатной температуре в течение 17 часов. Добавляют H₂O/насыщенный раствор соли 1:1 (50 мл) и голубоватый водный слой экстрагируют хлороформом/MeOH 2:1 (5×20 мл). Объединенные органические слои сушат с использованием Na₂SO₄, фильтруют и растворитель удаляют в вакууме. Полученный в результате бесцветный твердый продукт очищают с помощью повторной колоночной хроматографией (флэш SiO₂) с использованием градиента элюирования 6% - 20% MeOH в хлороформе. Это дает чистый продукт (24,4 мг, 24 мкмоль, 52%) в виде белого рыхлого твердого продукта после лиофилизации из THF/H₂O. ¹H-NMR (400 МГц, THF-d₈/D₂O 95:5): δ=7,81 (с, 1H), 5,28 (д, J=4,9 Гц, 1H), 5,16 (с, 2H), 5,10 (д, J=3,4 Гц, 1H), 4,59-4,46 (м, 1H), 4,46-4,16 (м, 5H), 3,75-3,17 (м, 6H), 2,26 (д, J=8,2 Гц, 2H), 2,20 (т, J=7,5 Гц, 2H), 2,12-1,99 (м, 1H), 1,98-1,69 (м, 8H), 1,58-1,33 (м, 5H), 1,32-1,23 (м, 7H), 1,18 (с, 5H), 1,13-0,97 (м, 4H), 0,94 (с, 3H), 0,84 (д, J=6,5 Гц, 3H), 0,77 (дд, J=6,6, 1,4 Гц, 8H), 0,61 (с, 3H). ¹³C-NMR (100 МГц, THF-d₈/D₂O 95:5): δ=175,2, 174,9, 173,7, 173,4, 171,9, 166,6, 165,1, 139,6, 122,4, 91,0, 78,7, 76,7, 75,4, 72,0, 70,2, 61,1, 56,8, 56,2, 54,0, 52,6, 50,5, 50,2, 49,5, 42,2, 39,8, 39,4, 37,7, 36,8, 36,4, 36,1, 35,8, 34,4, 31,9, 31,8, 29,6, 28,1, 27,9, 27,5, 27,4, 22,5,

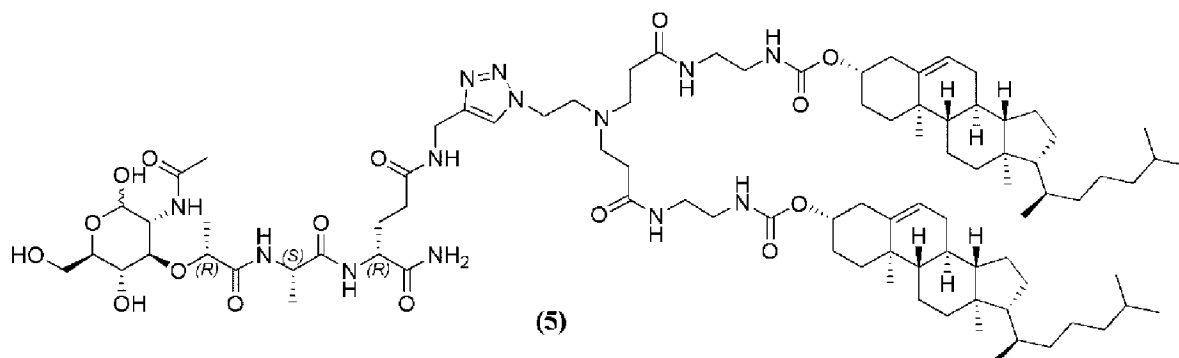
22,2, 22,1, 21,9, 20,9, 18,8, 18,7, 18,2, 16,8, 13,5, 11,3. MALDI-TOF MS: m/z Вычисл. для $C_{51}H_{82}N_8O_{12}$ 998,60; Наблюд. $[M+Na]^+$ 1021,58. HPLC-MS (H_2O/THF , градиент: 65-95% THF): t (продукт)=2,20 мин; $m/z=999,60$ $[M+H]^+$ (режим SIM). Примечание: THF-d8/D₂O 95:5 считается оптимальным сочетанием растворителей для определения характеристик NMR. Тем не менее, спектр страдает от перекрытия и является очень сложным. Поэтому интегрирование носит предварительный характер.

Пример 4. Синтез MDP- DSPE2[клик] (4)



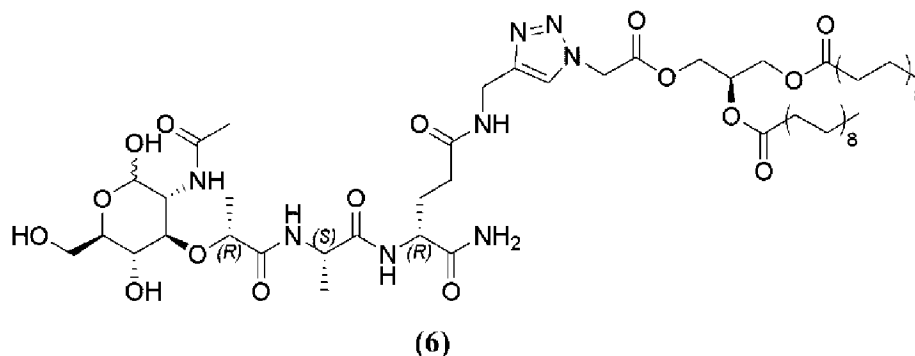
[0274] Молекулярная масса: 2192 Дальтон.

Пример 5. MDP-Chol2[клик]



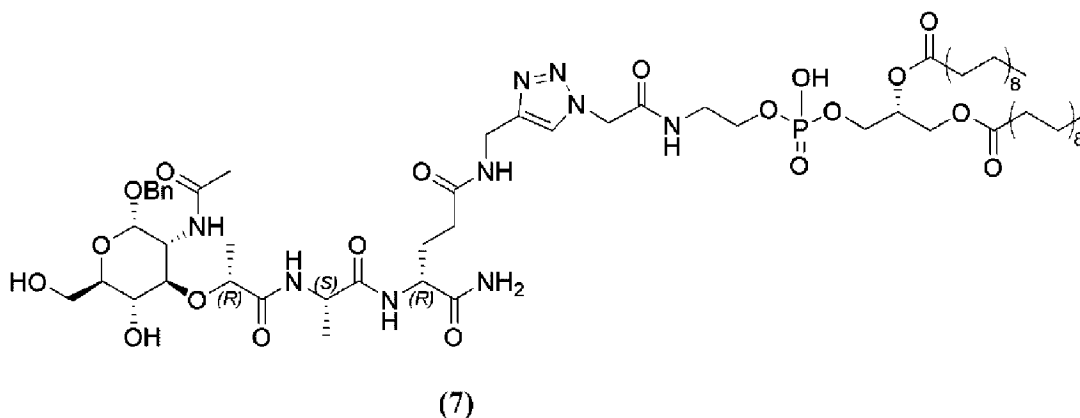
[0275] Молекулярная масса: 1669 Дальтон. CLogP=15,31.

Пример 6. MDP-DSG[клик] (6)



[0276] Молекулярная масса: 1238 Дальтон. CLogP=12,45.

Пример 7. MDP(Bn)-DSPE [клик] (7)

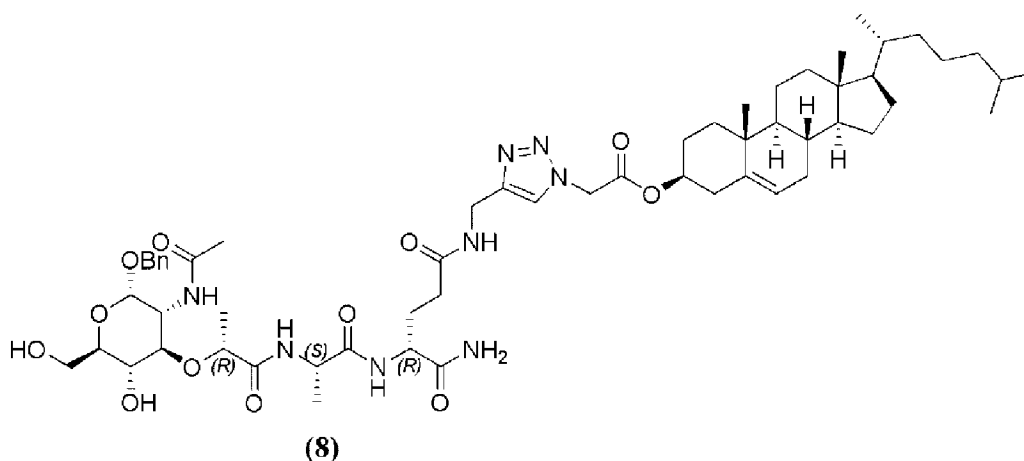


[0277] Молекулярная масса: 1451 Дальтон. CLogP=13,85 (незаряженный) и 8,06 (отрицательно заряженный).

[0278] Следуя общим условиям реакции Cu-клик, MDP(Bn)-пропаргил (0,028 г, 0,045 ммоль, 1,00 экв.) и DSPE-азидоацетат (0,039 г, 0,047 ммоль, 1,05 экв.) взаимодействуют в течение ночи. В ходе реакции некоторое количество материала выпадает в осадок, в результате чего образуется белая суспензия/эмульсия. После этого реакционную смесь разбавляют смесью хлороформ/MeOH 1:1. Полученным прозрачным раствором пропитывают целит (~200 мг, отношение загрузки 1:3). Пропитанный сырой продукт сначала очищают с помощью автоматизированной колоночной хроматографии (с обращенной фазой (C18); продукт : C18-диоксид кремния 1:200; детектирование: ELSD и УФ 200-400 нм), элюируя смесью вода/THF 60/40-20/80. Объединенные фракции продукта лиофилизируют, а затем снова очищают с помощью автоматизированной колоночной хроматографии (нормальная фаза (диоксид кремния); продукт : диоксид кремния 1:300; детектирование: ELSD), элюируя смесью хлороформ/MeOH/вода 90/9/1-75/22,5/2,5. Чистые фракции концентрируют в вакууме, растворяют в смеси вода/THF 70/30 и лиофилизируют. Таким образом, получают чистый продукт в виде белого рыхлого твердого вещества (0,027 г, 41%).

[0279] ^1H NMR (400 МГц, $\text{CDCl}_3 + \text{MeOD}$ 1:1) δ 7,99 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,43-7,23 (м, 5H), 5,24 (м, 1H), 5,13 (с, 2H), 4,93 (д, $J=3,5$ Гц, 1H), 4,73 (д, $J=12,0$ Гц, 1H), 4,51 (д, $J=12,0$ Гц, 2H), 4,48-4,40 (м, 2H), 4,37-4,15 (м, 3H), 4,05-3,89 (м, 5H), 3,86-3,73 (м, 2H), 3,71-3,53 (м, 3H), 3,49-3,42 (м, 2H), 2,37-2,28 (м, 6H), 2,25-2,11 (м, 1H), 2,05-1,89 (м, 4H), 1,67-1,56 (м, 4H), 1,52-1,19 (м, 72H), 0,89 м. д. (т, $J=6,8$ Гц, 6H). ^{13}C NMR (100 МГц, MeOD) δ 174,97, 174,73, 173,93, 173,66, 173,57, 173,46, 171,92, 166,34, 137,16, 128,28, 128,09, 127,84, 124,43, 96,38, 79,09, 76,52, 72,55, 70,40, 69,75, 69,28, 63,66, 63,44, 62,56, 61,14, 53,18, 52,60, 52,13, 49,45, 40,52, 34,62, 34,12, 33,96, 31,81, 31,73, 29,57, 29,53, 29,43, 29,41, 29,23, 29,21, 29,03, 29,00, 27,12, 24,82, 24,77, 22,52, 22,20, 18,70, 16,75, 13,69 м. д. MALDI-TOF: m/z Вычисл. для $\text{C}_{72}\text{H}_{124}\text{N}_9\text{O}_{19}\text{P} + 2\text{Na} + \text{H}^+$: 1494,85 $[\text{M} + 2\text{Na} - \text{H}]^+$; найдено: 1494,94. HPLC-MS (вода/THF, градиент: 55-95% THF): t (продукт)=5,09 мин; $m/z=1450,9$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ и 1472,9 $[\text{M} + \text{Na}]^+$ (режим SIM).

Пример 8. Синтез MDP(Bn)-chol [клик] (8)

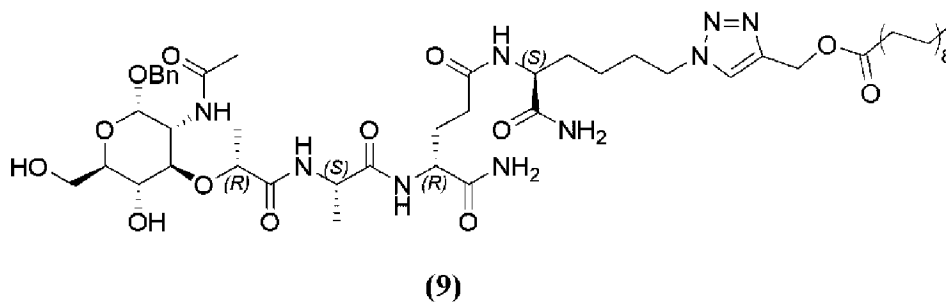


[0280] Молекулярная масса: 1089 Дальтон. CLogP=6,83.

[0281] Следуя общим условиям реакции Су-клик, MDP(Bn)-пропаргил (0,030 г, 0,048 ммоль, 1,00 экв.) и холестерин азидоацетат (0,025 г, 0,053 ммоль, 1,10 экв.) взаимодействуют в течение ночи, с получением в результате белой эмульсии. Реакционную смесь затем концентрируют в вакууме и пропитывают ею целит (150 мг). Пропитанный сырой продукт очищают с помощью автоматизированной колоночной хроматографией (с обращенной фазой (C18); продукт : C18-диоксид кремния 1:200; детектирование: 200-400 нм), элюируя смесью вода/THF 70/30-15/85. Объединенные фракции продукта лиофилизируют, а затем снова очищают с помощью автоматизированной колоночной хроматографии (нормальная фаза (диоксид кремния); продукт : диоксид кремния 1:350; детектирование: ELSD), элюируя смесью хлороформ/MeOH 96/4-86/14. Чистые фракции концентрируют в вакууме, с получением чистого продукта в виде белого твердого продукта (0,028 г, 53%).

[0282] ^1H NMR (400 МГц, $\text{CDCl}_3+\text{MeOD}$ 1:1) δ 7,78 (с, 1H), 7,39-7,28 (м, 5H), 5,38 (д, $J=5,1$ Гц, 1H), 5,16 (д, $J=1,6$ Гц, 2H), 4,93 (д, $J=3,6$ Гц, 1H), 4,70 (д, $J=11,8$ Гц, 2H), 4,56-4,37 (м, 3H), 4,30 (дт, $J=8,9, 4,4$ Гц, 1H), 4,27-4,17 (м, 2H), 4,02 (дд, $J=10,1, 3,6$ Гц, 1H), 3,93-3,67 (м, 24H), 3,67-3,53 (м, 3H), 3,40 (д, $J=3,2$ Гц, 0H), 2,44-2,32 (м, 2H), 2,27 (тд, $J=7,1, 3,7$ Гц, 2H), 2,12 (дтд, $J=14,9, 7,5, 4,3$ Гц, 1H), 2,07-1,74 (м, 8H), 1,72-1,42 (м, 5H), 1,38 (дд, $J=13,0, 7,0$ Гц, 7H), 1,34-0,94 (м, 13H), 0,92 (д, $J=6,4$ Гц, 3H), 0,87 (дд, $J=6,6, 1,8$ Гц, 6H), 0,69 м. д. (с, 3H). ^{13}C NMR (100 МГц, $\text{CDCl}_3+\text{MeOD}$ 1:1) δ 175,17, 174,60, 173,71, 173,62, 171,76, 166,21, 145,18, 139,13, 137,21, 128,65, 128,37, 128,25, 124,35, 123,47, 96,91, 79,14, 76,83, 76,49, 72,44, 69,79, 61,63, 56,82, 56,28, 53,17, 52,57, 51,14, 50,14, 49,78, 42,45, 39,84, 39,65, 38,01, 36,97, 36,68, 36,32, 35,93, 34,85, 32,02, 31,97, 29,81, 28,34, 28,14, 27,74, 27,58, 24,39, 23,95, 22,87, 22,80, 22,77, 22,61, 21,16, 19,34, 18,98, 18,80, 16,90, 11,94 м. д. MALDI-TOF: m/z Вычисл. для $\text{C}_{58}\text{H}_{88}\text{N}_8\text{O}_{12}+\text{Na}^+$: 1111,64 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; Найдено: 1111,65. HPLC-MS (вода/THF, градиент: 65-95% THF): t (продукт)=2,79 мин; $m/z=1089,70$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (режим SIM).

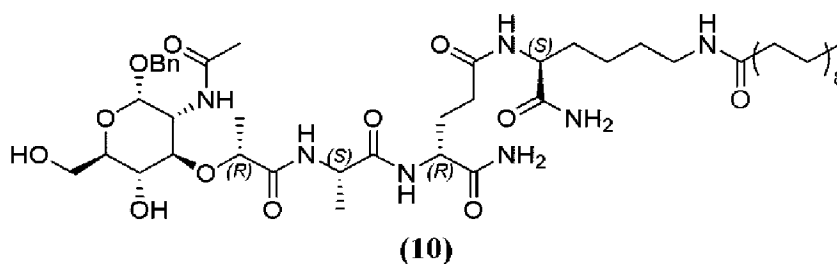
Пример 9. Синтез МТР-*b*-C₁₈ [клик по настоящему изобретению] (9)



[0283] Молекулярная масса: 1058 Дальтон. CLogP=5,68.

[0284] МТР-b-N3 (26 мг, 35 мкмоль) и проп-2-ин-1-ил стеарат (11,3 мг, 35 мкмоль, 1 экв.) суспендируют в THF (0,36 мл) и добавляют 0,4 М аскорбиновую кислоту (0,18 мл, 2 экв.) с получением прозрачного раствора. Проп-2-ин-1-ил стеарат приготавливают с использованием известных процедур. При энергичном перемешивании добавляют 0,2 М $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (0,18 мл, 1 экв.) и смесь энергично перемешивают при комнатной температуре (первоначально происходит гелеобразование, но осторожный нагрев приводит к образованию желтого раствора). Через 1 час HPLC-MS (THF/ H_2O) показывает отсутствие исходных соединений, и непрозрачный раствор лиофилизируют. Неочищенный продукт адсорбируют на целите из смеси хлороформ/MeOH 2:1 и подвергают воздействию колоночной хроматографии (флэш SiO_2) с использованием градиента элюирования 10% - 25% MeOH в хлороформе. Колоночную хроматографию повторяют с использованием аналогичного градиента, с получением чистого продукта (31,5 мг, 30 мкмоль, 84%) в виде белого рыхлого твердого продукта после лиофилизации из THF/ H_2O . $^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, THF- $d_8/\text{D}_2\text{O}$ 4:1): δ =7,92 (с, 1H), 7,31 (д, J =7,5 Гц, 2H), 7,23 (т, J =7,5 Гц, 2H), 7,15 (т, J =7,3 Гц, 1H), 5,04 (с, 2H), 4,74 (д, J =3,5 Гц, 1H), 4,63 (д, J =12,2 Гц, 1H), 4,40 (д, J =12,2 Гц, 1H), 4,31-4,15 (м, 6H), 3,96 (дд, J =10,5, 3,6 Гц, 1H), 3,66 (д, J =3,2 Гц, 2H), 3,59-3,45 (м, 3H), 2,22 (дт, J =15,3, 7,7 Гц, 4H), 2,09 (тт, J =12,9, 6,0 Гц, 1H), 1,87-1,70 (м, 6H), 1,64-1,54 (м, 1H), 1,47 (кв., J =7,3 Гц, 2H), 1,32 (д, J =7,2 Гц, 3H), 1,28 (д, J =6,7 Гц, 3H), 1,18 (с, 30H), 0,78 (т, J =6,6 Гц, 3H). $^{13}\text{C-NMR}$ (100 МГц, THF- $d_8/\text{D}_2\text{O}$ 4:1): δ =175,5, 174,9, 174,8, 173,73, 173,66, 173,2, 171,7, 142,3, 137,8, 128,1, 128,0, 127,4, 124,3, 96,6, 80,0, 77,3, 72,8, 69,1, 68,8, 60,9, 57,2, 53,2, 53,1, 52,2, 49,7, 49,5, 33,6, 31,8, 31,5, 30,9, 29,7, 29,54, 29,50, 29,4, 29,24, 29,20, 29,0, 27,7, 22,54, 22,49, 21,9, 18,6, 16,9, 13,5. MALDI-TOF MS: m/z Вычисл. для $\text{C}_{53}\text{H}_{87}\text{N}_9\text{O}_{13}$ 1057,64; Наблюд. $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 1080,63, $[\text{M}+\text{K}]^+$ 1096,65. HPLC-MS ($\text{H}_2\text{O}/\text{THF}$, градиент: 65-95% THF): t (продукт)=2,15 мин; m/z =1058,60 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (режим SIM).

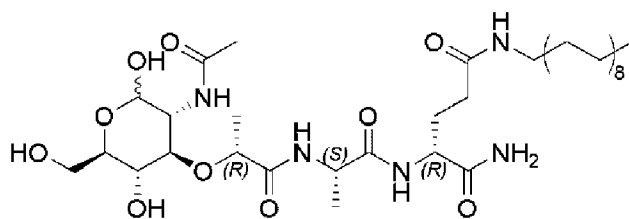
Пример 10. Синтез МТР-b- C_{18} (10)



[0285] Молекулярная масса: 976 Дальтон. CLogP=5,31

[0286] Полиэтиленовый шприц емкостью 10 мл с полиэтиленовой фриттой заполняют МТР-б на смоле (137 мг, приблизительно 0,0493 ммоль МТР-б, 1,00 экв.). Смола набухает в DMF (5 мл) в течение 30 мин. Затем смолу дважды обрабатывают 2% раствором гидразингидрата в DMF (10 мл) в течение 15 мин. Раствор гидразина удаляют и смолу промывают DMF (4×5 мл). Затем добавляют раствор 2,3,5,6-тетрафторфенилстеарата (0,064 г, 0,15 ммоль, 3,00 экв.) и 4-метилморфолина (0,030 г, 0,033 мл, 0,30 ммоль, 6,00 экв.) в DMF/DCM (1+1 мл; ~0,075 M). Шарики перемешивают в течение ночи при комнатной температуре. Затем супернатант удаляют и смолу промывают DMF/DCM 50/50 (4×5 мл) и DCM (2×5 мл). Затем смолу обрабатывают смесью TFA/TIPS/вода 95/2,5/2,5 (200 мкл) в течение 1 часа. Фильтрат собирают и смолу промывают дополнительным коктейлем для гидролиза. Объединенные фильтраты концентрируют в вакууме, с получением сырого продукта в виде белого твердого продукта. Материалом пропитывают целит (200 мг, отношение загрузки 1:4) из раствора THF/вода (95/5). Пропитанный сырой продукт очищают с помощью автоматизированной колоночной хроматографии (с обращенной фазой (C18); продукт : C18-диоксид кремния 1:250; детектирование: ELSD), элюируя смесью вода/THF 50/50-10/90. Объединенные фракции продукта лиофилизируют, а затем снова очищают с помощью автоматизированной колоночной хроматографии (нормальная фаза (диоксид кремния); продукт : диоксид кремния 1:500; детектирование: ELSD), элюируя смесью дихлорметан/MeOH 90/10-70/30. Чистые фракции концентрируют в вакууме, с получением продукта в виде белого твердого продукта (0,016 г, 33%). ¹H NMR (400 МГц, CDCl₃+TFA-d₃) δ 7,40-7,24 (м, 5H), 4,94-4,89 (м, 1H), 4,71-4,65 (м, 1H), 4,57-4,17 (м, 6H), 4,03-3,74 (м, 4H), 3,38 (ушир. с, 2H), 2,60-2,22 (м, 5H), 2,30 (с, 1H), 2,11-1,55 (с, 11H), 1,50-1,17 (м, 36H), 0,87 м. д. (т, J=6,6 Гц, 3H). HPLC-MS (вода/MeCN): t (продукт)=5,64 мин. Найдено: m/z=976,33 [M+H]⁺ (режим положительных ионов); 1020,25 [M+HCOO]⁻ (режим отрицательных ионов).

Пример 11. Синтез MDP-C₁₈ (11)



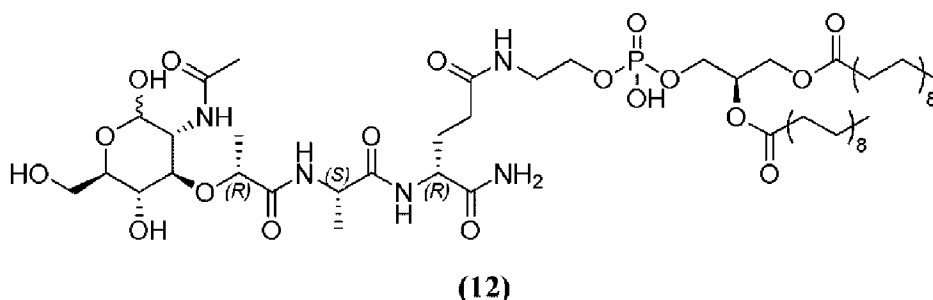
(11)

[0287] Молекулярная масса: 744 Дальтон. CLogP=4,79.

[0288] MDP (10 мг, 20 мкмоль), октадециламин (5,2 мг, 0,95 экв.), NHS (2,4 мг, 1 экв.) и EDC-HCl (7,9 мг, 2 экв.) перемешивают в DMF (0,7 мл) при 50°C в течение 3 часов. Затем реакционной смеси дают возможность охладиться до комнатной температуры и перемешивают ее в течение еще 16 часов. Полученную в результате дисперсию нагревают до 40°C для повторного растворения всех выпавших в осадок твердых продуктов, а затем осаждают с помощью 5 мл простого эфира. Собранный осадок промывают еще 2 раза

простым эфиром, сушат, затем суспендируют в деминерализованной воде, собирают с помощью центрифугирования, повторно суспендируют в деминерализованной воде и снова собирают с помощью центрифугирования. Полученный твердый продукт лиофилизируют для удаления всей воды с получением 13,8 мг (96%) желаемого соединения в виде белого порошка. $^1\text{H NMR}$ (400 МГц, DMF-d7) δ 8,31 (д, $J=7,7$ Гц, дополнительный изомер), 8,23 (д, $J=8,0$ Гц, основной изомер), 8,12 (д, $J=7,9$ Гц, дополнительный изомер), 8,09 (д, $J=7,6$ Гц, основной изомер), 7,96 (д, $J=6,6$ Гц, дополнительный изомер), 7,90 (д, $J=6,5$ Гц, основной изомер), 7,77 (м, 1H), 7,47 (м, 1H), 7,10 (м, дополнительный изомер), 7,01 (м, основной изомер), 6,86 (д, $J=6,0$ Гц, дополнительный изомер), 6,74 (дд, $J=4,1, 1,2$ Гц, основной изомер), 5,44-5,29 (м, 1H), 5,16 (т, $J=3,7$ Гц, основной изомер), 4,79 (т, $J=6,1$ Гц, дополнительный изомер), 4,60 (дд, $J=8,2, 6,0$ Гц, дополнительный изомер), 4,57-4,22 (м, 4H), 3,93-3,57 (м, 5H), 3,45 (м, 1H), 3,13 (м, 2H), 2,42-2,07 (м, 3H), 2,00-1,78 (м, 4H), 1,56-1,07 (м, 38H), 0,88 (м, 3H) м. д. $^{13}\text{C NMR}$ (101 МГц, DMF-d7) δ 174,25, 174,20, 173,93, 173,89, 172,75, 172,56, 172,07, 172,02, 171,76, 170,11, 96,92, 91,66, 82,46, 79,55, 77,39, 77,00, 72,97, 71,30, 70,95, 62,05, 57,49, 54,49, 53,16, 53,03, 49,54, 39,26, 32,55, 32,05, 29,83, 29,49, 28,62, 28,41, 27,18, 22,86, 22,76, 22,73, 19,19, 17,80, 17,62, 13,93 м. д. ESI-MS: m/z 743,50 (вычисл.), найдено 744,42 ($\text{M}+\text{H}^+$), 788,33 ($\text{M}-\text{FA}^-$).

Пример 12. Синтез MDP-DSPE (12)

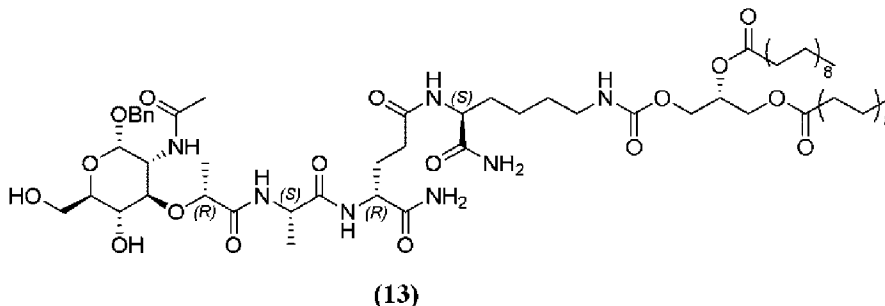


[0289] Молекулярная масса: 1223 Дальтон. CLogP=12,96 (незаряженный) и 7,18 (отрицательно заряженный).

[0290] MDP (14 мг, 29 мкмоль), NHS (5,6 мг, 1,7 экв.) и DIC (7,3 мг, 2 экв.) перемешивают в 0,9 мл DMF в течение 2 часов для активации MDP. Полученную смесь добавляют к дисперсии DSPE (17 мг, 0,8 экв.) в 2,7 мл трет-бутанола с TEA (9 мг, 3,1 экв.) при 50°C и перемешивают в течение 3,5 часов при этой температуре. Полученную смесь упаривают досуха и полученный материал очищают с помощью повторной колоночной хроматографией (SiO_2 , $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$, 70/30/5, 5:4:1 и градиент 95/5/0-60/40/0), с получением 6 мг (21%) желаемого соединения в виде белого рыхлого материала после лиофилизации из воды/THF. $^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$ 5:1) δ 5,29 (д, основной изомер), 5,24 (м, 1H), 4,54 (д, дополнительный изомер), 4,47 (м, перекрывается с HDO), 4,41 (дд, перекрывается с HDO), 4,31 (м, перекрывается с HDO), 4,19 (дд, 1H), 4,00-3,90 (м, смесь изомеров), 3,87-3,75 (м, смесь изомеров), 3,72 (м, 1H), 3,63 (м, 1H), 3,53-3,30 (м, наблюдается с помощью CD_3OD), 2,37-2,26 (м, 5H), 2,25-2,10 (м, 2H), 2,10-1,92 (м, 4H), 1,61 (м, 4H), 1,50-1,15 (ушир. м, 62H), 0,88 (т, 6H) м. д. $^{31}\text{P-NMR}$ (162 МГц, $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$ 5:1) δ

0,14 (ушир. м) м. д. ^{13}C -NMR (101 МГц, $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$ 5:1) δ 174,63, 174,00, 173,27, 173,08, 172,92, 172,89, 171,34, 90,19, 75,19, 71,09, 70,18, 69,73, 69,65, 63,24, 62,76, 61,86, 60,84, 53,13, 52,04, 48,77, 48,19, 39,71, 33,48, 33,32, 31,29, 31,14, 28,91, 28,87, 28,76, 28,74, 28,57, 28,54, 28,37, 28,34, 26,44, 24,14, 24,10, 21,88, 21,78, 18,35, 15,98, 13,14 м. д. MALDI-MS: m/z 1221,77 (вычисл.), найдено 1220,82 (M-H⁻), отрицательный режим. HPLC-ELSD (C18, 65-95% THF/H₂O): один пик плюс плечо для альфа- и бета-изомеров.

Пример 13. Синтез MTP-b-DSG (13)



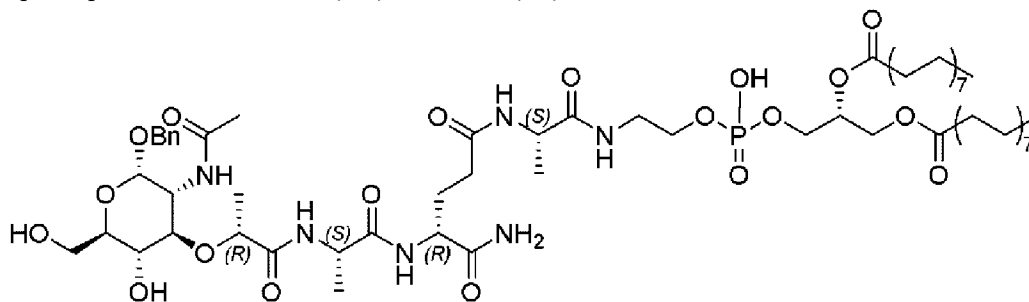
[0291] Молекулярная масса: 1361 Дальтон. CLogP=15,05.

[0292] 20-мл полиэтиленовый шприц с полиэтиленовой фриттой заполняют MTP-b на смоле (0,291 г, приблизительно 0,11 ммоль MTP-b, 1,00 экв.). Смола набухает в DMF (5 мл) в течение 30 мин. Затем смолу дважды обрабатывают 2% раствором гидразингидрата в DMF (5 мл) в течение 15 мин. Раствор гидразина удаляют и смолу промывают DMF (4×5 мл). Затем добавляют раствор 4-нитрофенилкарбоната DSG (0,249 г, 0,32 ммоль, 3,00 экв.) и N,N-диизопропилэтиламина (0,081 г, 0,110 мл, 0,63 ммоль, 6,00 экв.) в хлороформе (4 мл). Шарики перемешивают в течение ночи при комнатной температуре. После этого ярко желтый супернатант удаляют и смолу промывают хлороформом (3×5 мл), MeOH (3×5 мл) и снова хлороформом (2×5 мл). Смолу обрабатывают смесью TFA/TIPS/вода 95/2,5/2,5 (5 мл) в течение 45 минут. Супернатант вводят в ледяной простой диэтиловый эфир (100 мл) при перемешивании, что приводит к медленному образованию белого флокулята. Эту процедуру гидролиза и осаждения повторяют дважды. Твердые продукты собирают с помощью фильтрования через одноразовый полиэтиленовый фильтр, с получением сырого продукта в виде белого твердого продукта. Материалом пропитывают целит (250 мг, отношение загрузки 1:2,5) из раствора хлороформ/MeOH (1:2). Пропитанный сырой продукт очищают с помощью автоматизированной колоночной хроматографией (с обращенной фазой (C18); продукт : C18-диоксид кремния 1:150; детектирование: 200-400 нм), элюируя смесью вода/THF 60/40-0/100. Объединенные фракции продукта лиофилизируют, а затем снова очищают с помощью автоматизированной колоночной хроматографии (нормальная фаза (диоксид кремния); продукт : диоксид кремния 1:250; детектирование: 200-400 нм), элюируя смесью хлороформ/MeOH 95/5-60/40. Чистые фракции концентрируют в вакууме, с получением продукта в виде белого твердого продукта (0,030 г, 21%).

[0293] ^1H NMR (400 МГц, $\text{CDCl}_3+\text{MeOD}$) δ 7,39-7,27 (м, 5H), 5,25 (п, J=5,3 Гц, 1H), 4,89 (д, J=3,5 Гц, 1H), 4,73 (д, J=11,9 Гц, 1H), 4,50 (д, J=11,9 Гц, 1H), 4,42-4,31 (м, 2H), 4,31-

4,19 (м, 4H), 4,15 (дд, $J=11,9$, 6,2 Гц, 2H), 4,10-3,97 (м, 1H), 3,87-3,75 (м, 2H), 3,72-3,53 (м, 3H), 3,12 (т, $J=6,9$ Гц, 2H), 2,37-2,27 (м, 6H), 2,26-2,13 (м, 1H), 1,93 (с, 3H), 1,92-1,74 (м, 2H), 1,71-1,56 (м, 6H), 1,56-1,47 (м, 2H), 1,43 (д, 7,0 Гц, 3H), 1,40 (д, 7,0 Гц, 3H), 1,36-1,19 (с, 56H), 0,89 м. д. (т, $J=6,7$ Гц, 6H). ^{13}C NMR (100 МГц, $\text{CDCl}_3+\text{MeOD}$) δ 175,80, 174,79, 174,30, 173,86, 173,76, 173,44, 173,25, 171,70, 156,58, 137,07, 128,36, 128,14, 127,95, 96,52, 79,36, 76,83, 72,38, 69,48, 69,43, 69,37, 62,50, 62,29, 61,30, 53,52, 53,24, 51,71, 49,46, 40,33, 34,13, 33,97, 31,82, 31,29, 31,08, 29,58, 29,54, 29,52, 29,41, 29,39, 29,25, 29,20, 29,18, 29,09, 29,01, 28,98, 28,16, 24,80, 24,77, 22,88, 22,55, 22,35, 18,61, 16,89, 13,77 м. д. HPLC-MS (вода/THF, градиент: 55-95% THF): t (продукт)=6,20 мин. Найдено: $m/z=1360,9$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ и $1382,9$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (режим SIM).

Пример 14. Синтез МТР(Bn)-a-DPPE (14)



Молекулярная масса: 1328 Дальтон. $\text{CLogP}=12,88$ (незаряженный) и 7,09 (отрицательно заряженный)

[0294] Строительный блок (CBZ)-Ala-DPPE

[0295] N-CBz-защищенный L-аланин (390 мг, 1,7 ммоль) и N-гидроксисукцинимид (222 мг, 1,89 ммоль, 1,1 экв.) растворяют в хлороформе (6 мл), с получением почти прозрачного раствора. Добавляют N,N'-диизопропилкарбодиимид (DIC; 0,32 мл, 2,0 ммоль, 1,2 экв.) и смесь перемешивают при комнатной температуре. в течение 40 мин (через 1 мин раствор мутнеет, а через 25 мин $^1\text{H-NMR}$ показывает полное преобразование). Затем этот раствор добавляют при 60°C к раствору, содержащему 1,2-дипальмитоил-sn-глицеро-3-фосфоэтаноламин (DPPE; 1,06 г, 1,5 ммоль, 0,9 экв.) и триэтиламин (600 мкл, 0,71 ммоль, 2,5 экв.) в хлороформе (12 мл; DPPE растворяют при нагреве с обратным холодильником и добавляют триэтиламин при пониженной температуре). Полученный прозрачный раствор перемешивают при 60°C в течение 1 часа (раствор остается прозрачным и через 1 час $^1\text{H-NMR}$ демонстрирует полное преобразование). Добавляют хлороформ (360 мл) и органический слой осторожно промывают 0,1 М HCl (100 мл). Органический слой сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и растворитель удаляют в вакууме. Колоночная хроматография (флэш-SiO₂) с использованием градиента элюирования 2% - 30% метанола в хлороформе дает указанное в заголовке соединение, которое частично загрязнено триэтиламином. Загрязненные фракции растворяют в хлороформе и органический слой осторожно промывают 0,1 М HCl. Органический слой сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и растворитель удаляют в вакууме. Это эффективно удаляет триэтиламин, и чистые фракции объединяют,

с получением чистого продукт (1,22 г, 1,4 ммоль, 91%) в виде бесцветного воскообразного твердого продукта.

[0296] $^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, DMSO-d₆): δ =8,06 (т, J=5,7 Гц, 1H), 7,47-7,22 (м, 6H), 5,15 (дкв., J=8,3, 4,6 Гц, 1H), 5,01 (кв., J=12,6 Гц, 2H), 4,28 (дд, J=12,0, 3,2 Гц, 1H), 4,11 (дд, J=12,1, 7,0 Гц, 1H), 4,06-3,92 (м, 3H), 3,82 (кв., J=6,4 Гц, 2H), 3,33-3,18 (м, 2H), 2,27 (дт, J=12,8, 5,0 Гц, 4H), 1,50 (кв., J=6,9 Гц, 4H), 1,32-1,16 (м, 51H), 0,85 (т, J=6,7 Гц, 6H). $^{31}\text{P-NMR}$ (162 МГц, DMSO-d₆): δ =-1,4.

Строительный блок Ala-DPPE

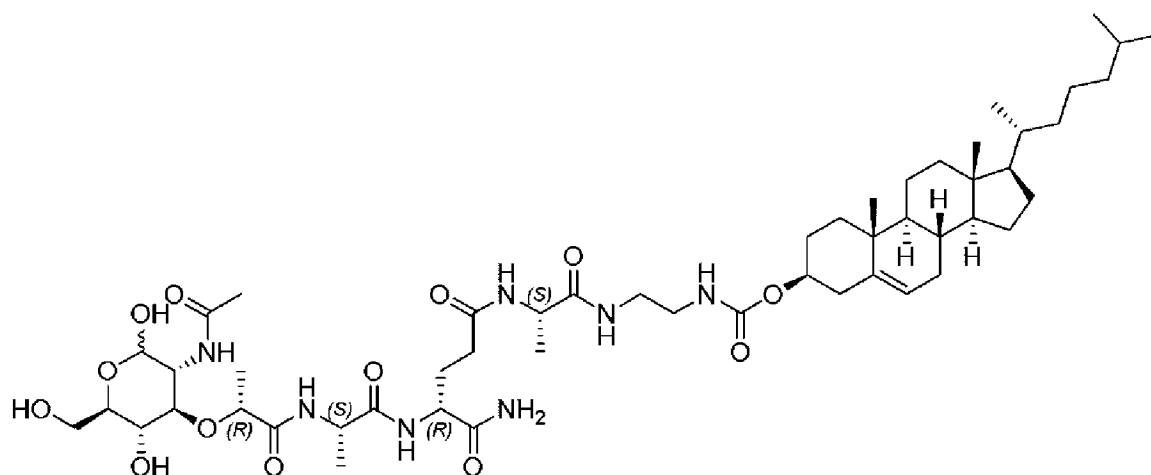
[0297] В 2-горлой круглодонной колбе (CBz)-Ala-DPPE (308 мг, 0,34 ммоль) и Pd/C (374 мг, 10% Pd, предварительно смоченный Degussa/Evonik) объединяют в хлороформе/этаноле 1:2 (36 мл). Колбу вакуумируют и снова трижды заполняют аргоном. Присоединяют баллон с H₂, колбу вакуумируют и снова трижды заполняют H₂, и смесь перемешивают при положительном давлении H₂ в течение 3 часов при комнатной температуре. Раствор фильтруют через целит, который обильно промывают этанолом, хлороформом/этанолом 1:1 и хлороформом. Объединенные фильтраты упаривают досуха, полученное соединение растворяют в смеси хлороформ/этанол 2:1 (90 мл) и сушат над Na₂SO₄. Раствор фильтруют через целит, который обильно промывали смесью хлороформ/этанол 2:1. Фильтрат упаривают досуха, с получением продукта (224 мг, 0,29 ммоль, 86%) в виде слегка желтоватого воскообразного твердого продукта, содержащего микроскопические количества Pd.

[0298] $^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, DMSO-d₆): δ =8,60 (ушир., 1H), 8,08 (ушир., 2H), 5,15 (ушир., 1H), 4,28 (д, J=13,2 Гц, 1H), 4,12 (дд, J=6,9 Гц, 1H), 4,00 (м, 2H), 3,88 (м, 2H), 3,80 (ушир., 1H), 3,09 (ушир., 1H), 2,35-2,23 (м, 4H), 1,50 (ушир., 4H), 1,41-1,14 (м, 51H), 0,85 (т, J=6,6 Гц, 6H). $^{31}\text{P-NMR}$ (DMSO-d₆): δ =-1,4.

MTP(Bn)-a-DPPE (14)

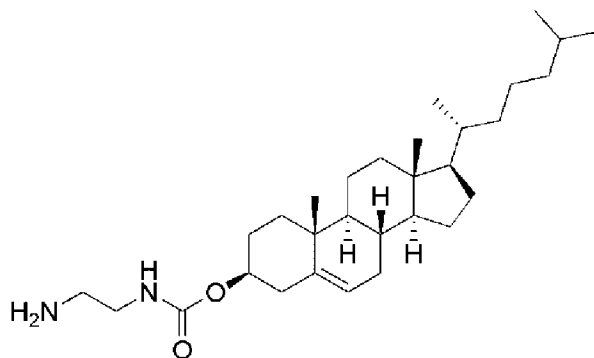
[0299] MDP(Bn) (20,0 мг, 34 мкмоль) и Ala-DPPE (26,2 мг, 34 мкмоль, 1,0 экв.) объединяют в DMAc (0,3 мл) и последовательно добавляют N,N-диизопропилэтиламин (24 мкл, 0,14 ммоль, 4 экв.) и RuBOP (22 мг, 41 мкмоль, 1,2 экв.). Полученную суспензию перемешивают при 50°C в течение 1 часа, после чего смесь становится практически прозрачной. Летучие продукты удаляют в вакууме (масляный насос, 45°C) и смесь промывают один раз хлороформом. За колоночной хроматографией (флэш-SiO₂) с использованием градиента элюирования 15%-40% метанола в хлороформе следует автоматизированная колоночная хроматография (с обращенной фазой C18; продукт : C18-диоксид кремния 1:200; детектирование: λ =200-220 нм), с использованием градиента элюирования 30% - 80% THF в H₂O. После лиофилизации получают продукт 14 (8,0 мг, 6 мкмоль, 18%) в виде белого рыхлого твердого вещества. HPLC-MS: t [продукт]=3,92 мин; m/z=1327,80 [M+H]⁺ (режим SIM). HPLC-ELSD: t [продукт]=3,48 мин; относительная площадь пика 99,2%.

Пример 15. MTP-a-chol



Молекулярная масса: 1018 Дальтон. CLogP=5,64.

Строительный блок картамата N-(2-аминоэтил)-холестерина.

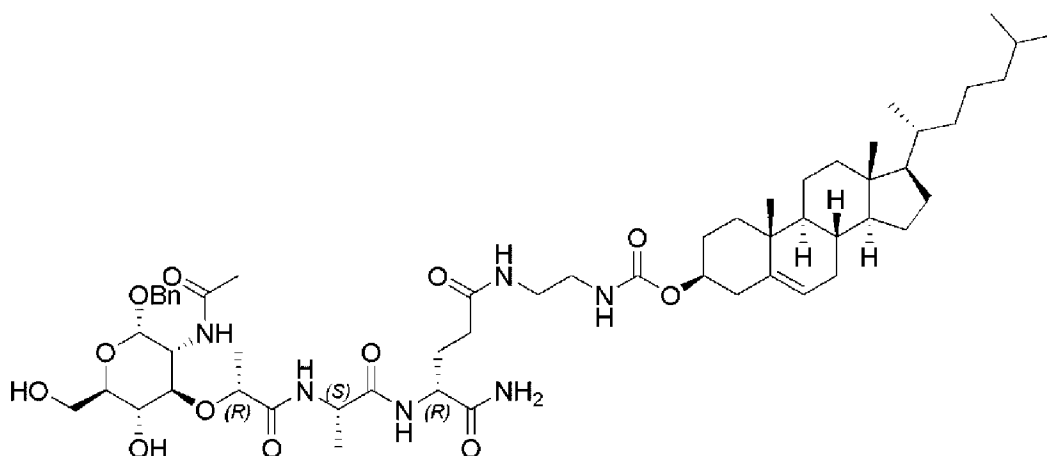


[0300] Раствор хлорформиата холестерина (0,95 г, 2,1 ммоль) в 20 мл DCM медленно добавляют к раствору этилендиамина (2 мл, 14 экв.) в 30 мл DCM в течение примерно 2 часов. Реакции дают возможность протекать еще 30 минут, после чего реакционную смесь упаривают досуха. Полученный в результате белый материал очищают с помощью колоночной хроматографии (SiO_2 , $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ /муравьиная кислота 78:20:2), с получением 720 мг (72%) желаемого соединения в виде белого твердого продукта.

[0301] ^1H NMR (400 МГц, CDCl_3) δ 5,46-5,27 (м, 1H), 4,99 (ушир. с, 1H), 4,50 (ушир. м, 1H), 3,22 (кв., $J=5,6$ Гц, 2H), 2,82 (т, $J=5,9$ Гц, 2H), 2,43-2,19 (м, 2H), 2,06-1,75 (м, 5H), 1,64-0,80 (м, 35H), 0,68 (с, 3H) м. д. ^{13}C NMR (101 МГц, CDCl_3) δ 156,41, 139,83, 122,47, 74,31, 56,68, 56,13, 50,00, 43,63, 42,30, 41,79, 39,73, 39,51, 38,57, 36,99, 36,56, 36,18, 35,79, 31,90, 31,87, 28,22, 28,17, 28,00, 24,28, 23,82, 22,81, 22,55, 21,03, 19,33, 18,71, 11,85. MALDI: $m/z=472,40$ (вычисл.), найдено: 495,39 ($\text{M}+\text{Na}^+$). Заметный пик наблюдается при $m/z=369,37$, что приписывается 3,4-элиминированному продукту, образуемому при MALDI (не наблюдается в NMR).

[0302] Этот строительный блок может соединяться с N-Вос-L-аланином (CAS [15761-38-3]) посредством амидирования; затем с Вос-группы можно снять защиту; наконец, образовавшаяся молекула с аминофункциональной группой может связываться с MDP с получением MTP-a-chol.

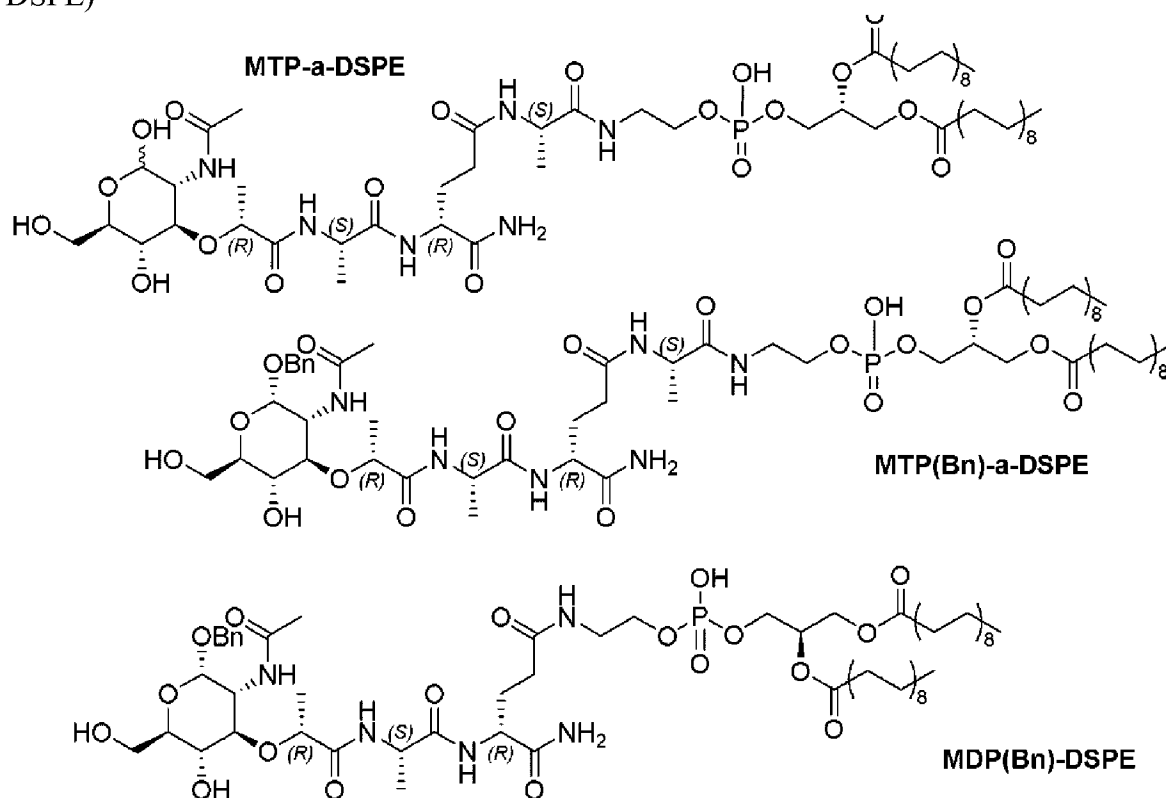
Пример 16. MDP(Bn)-chol



Молекулярная масса: 1037 Дальтон. CLogP=7,69.

[0303] Строительный блок карбамата N-(2-аминоэтил)холестерина (смотри Пример 15) может соединяться с MDP(Bn) посредством амидирования, с получением молекулы MDP(Bn)-chol.

Пример 17 (MTP-a-DSPE), Пример 18 (MTP(Bn)-a-DSPE) и Пример 19 (MDP(Bn)-DSPE)



MTP-a-DSPE: MW составляет 1294 Дальтон. CLogP=12,70 и 6,92 (незаряженный и заряженный).

MTP(Bn)-a-DSPE: MW составляет 1384 Дальтон. CLogP=14,99 и 9,21 (незаряженный и заряженный).

MDP(Bn)-DSPE: MW составляет 1313 Дальтон. CLogP=15,25 и 9,46 (незаряженный и заряженный).

[0304] 1,2-Дистеароил-sn-глицеро-3-фосфоэтаноламин (DSPE; CAS [1069-79-0]) может соединяться с N-Вос-L-аланином (CAS [15761-38-3]) с помощью амидирования; затем с Вос-группы можно снять защиту; наконец, образовавшаяся аминифункциональная молекула может связываться либо с MDP, чтобы получить MTP-a-DSPE, либо с MDP(Bn), чтобы получить MTP(Bn)-a-DSPE.

[0305] Альтернативно, DSPE может соединяться с MDP(Bn) посредством амидирования, с получением молекулы MDP(Bn)-DSPE.

Пример 20: Исследования липофильности

[0306] Значения ClogP иллюстративных соединений по настоящему изобретению оценивают с использованием программного обеспечения Perkin Elmer ChemDraw Professional, версия 18.0.0231 (4029). Результаты показывают значения примерно 4,15-18,28. При физиологическом pH примерно 7,4 (то есть, группы COOH и PO₃H становятся заряженными) две молекулы по настоящему изобретению имеют значения CLogP между 4 и 5, три имеют значения между 10 и 20, а остальные молекулы имеют значения между 5 и 10.

[0307] Экспериментально можно также сравнить липофильность молекул, посредством осуществления ВЭЖХ с использованием того же градиента элюирования. Молекулы, которые имеют более высокое сродство к гидрофобному C18-материалу колонки, являются более липофильными и, как результат, имеют более высокое время удерживания. В приведенной ниже Таблице показано, что молекулы Примеров по настоящему изобретению (пункты 1-4) имеют более высокие времена удерживания по сравнению с молекулами Сравнительного примера (пункты 5 и 6) и, таким образом, являются более липофильными.

[0308] Методы: HPLC-MS(SIM) и HPLC-ELSD осуществляют на колонке Phenomenex Kinetex 5 мкм EVO C18 100Å LC (50×2,1 мм), используя одинаковый градиент элюента от А до В, где А=20 mM NH₄HCO₂ в H₂O с 0,1% объем/объем муравьиной кислоты, и В=2-пропанол/MeCN/H₂O 85:15:5, также с 20 mM NH₄HCO₂ и 0,1% объем/объем муравьиной кислоты.

Таблица 3: Времена удерживания молекул с C16, C18 и/или бензил-липофильными единицами при HPLC-MS или HPLC-ELSD.

Пункт	Пример	Липофильная единица (единицы)	CLogP (незаряженный)	CLogP (при pH=7,4)	HPLC-MS	HPLC-ELSD
			(-)	(-)	t (мин)	t (мин)
1	2	C18 (2×)	11,56	5,78	4,46	4,58
2	7	C18 (2×)/Bn	13,85	8,06	5,16	5,16
3	13	C18 (2×)/Bn	15,05	15,05	n.d.	5,49
4	14	C16 (2×)/Bn	12,88	7,09	3,61	3,5
5	Сравн.-1	C16 (2×)	10,59	4,8	2,85	3,04
6	Сравн.-2	C18	5,39	1,39	0,95	n.d.

n.d.=не определяется; cmpd-1=мифамуртид; cmpd-2=MDP-C18 [μg]

Пример 21. Исследования растворимости в воде

[0309] Соединения по настоящему изобретению исследуют на их растворимость в PBS-буфере и в воде, применяя низкие концентрации.

[0310] Сначала соединения взвешивают во флаконе и добавляют буфер PBS (137, 2,7, 10 и 1,8 мМ в NaCl, KCl, Na₂HPO₄, KH₂PO₄ соответственно; pH=7,4) так, чтобы концентрация в случае полного растворения стала равной 0,2 мг/мл. Образец встряхивают, оставляют стоять в течение часа, снова встряхивают, а затем проверяют внешний вид раствора при комнатной температуре (RT). Затем образец нагревают в течение 1 минуты на водяной бане с температурой 37°C и снова проверяют внешний вид раствора. В Таблице ниже собраны результаты.

[0311] Ни одно из исследуемых соединений самопроизвольно не растворяется в PBS, ни при комнатной температуре, ни при 37°C. Напротив, исследуемые соединения Сравнительного примера растворяются самопроизвольно при этих условиях. Дальнейшая обработка растворов образцов с помощью тепловой пушки не приводит к растворению для образцов 4, 5 и 6, а образцы 2 и 3 дают мутные растворы после охлаждения до комнатной температуры.

Таблица 4: Исследования растворимости растворов в PBS, при комнатной температуре и при 37°C.

Пункт	Пример	CLogP при pH=7,4	Внешний вид при RT	Внешний вид при 37°C
1	Пр.-2	5,78	мутный	мутный
2	Пр.-3	5,04	суспензия	мутный
3	Пр.-7	8,06	суспензия	мутный
4	Пр.-8	6,83	суспензия	суспензия
5	Пр.-11	4,79	суспензия	суспензия
6	Пр.-13	15,05	суспензия	суспензия
7	Сравн.-1	4,80	мутный	прозрачный
8	Сравн.-2	1,39	прозрачный	прозрачный

cmpd-1=мифамуртид; cmpd-2=MDP-C18 [mur]

[0312] Затем соединения взвешивают и растворяют в смеси хлороформ/метанол. Растворы оставляют высыхать во флаконе, с формированием пленки материалов. Флаконы помещают в вакуум для удаления следов органического растворителя. Деминерализованную воду добавляют так, чтобы концентрация соединений в случае полного растворения становилась бы равной 0,3 мМ (0,3 мМ соответствует 0,3 мг/мл для соединения с молекулярной массой=1000 Дальтон). Флакон кратковременно обрабатывают ультразвуком на водяной бане, оставляют стоять на ночь и еще раз обрабатывают ультразвуком (обработка ультразвуком при комнатной температуре). Внешний вид растворов при комнатной температуре проверяют для оценки растворимости. В таблице ниже собраны результаты.

[0313] Ни одно из исследуемых соединений по настоящему изобретению самопроизвольно не растворяется в воде при комнатной температуре. Напротив, исследуемые соединения Сравнительного примера растворяются самопроизвольно при этих условиях.

Таблица 5: Исследования растворимости растворов в воде при комнатной температуре.

Пункт	Пример	CLogP при pH=7,4	Внешний вид при RT
1	Пр.-2	5,78	Гелеобразный/мутный/преципитат
2	Пр.-3	5,04	Гелеобразный/мутный/преципитат
3	Пр.-7	8,06	Мутный
4	Пр.-8	6,83	Преципитат
5	Пр.-9	5,68	Преципитат
6	Пр.-10	5,31	Преципитат
7	Пр.-11	4,79	Преципитат
8	Пр.-13	15,05	Гель/ преципитат
9	Сравн. пр.-1	4,80	Прозрачный
10	Сравн. пр.-2	1,39	Прозрачный

cmpd-1=мифамуртид; cmpd-2=MDP-C18[mur]

[0314] Наконец, Сравнительные примеры 1 и 2 также исследуют на их растворимость в PBS (0,01 М, pH=7,4) и деминерализованной воде при уровне 1 мг/мл. При этой концентрации получают те же результаты, что указаны в двух таблицах выше.

[0315] Взятые вместе эти результаты показывают, что ряд соединений по настоящему изобретению не растворяются самопроизвольно в PBS или воде при таких низких концентрациях, как 0,2 мг/мл (и выше). В противоположность этому, материалы Сравнительного примера растворяются в PBS или воде, образуя бесцветные и прозрачные растворы при концентрациях по меньшей мере 0,2 мг/мл или даже 1 мг/мл.

[0316] Поскольку описанные соединения имеют низкую растворимость в водном растворе, их физико-химические свойства находят особое применение при получении стабильных NP, полученных из HDL. Не ограничиваясь теорией, считается, что описанные соединения обеспечивают улучшенное закрепление в NP, уменьшая утечку и обеспечивая продукты с большей стабильностью и сроком хранения.

Пример 22. Деградация согласно исследованию на усиленное окисление

[0317] Эталонные соединения MDP и MDP(Bn), а также Bn-замещенные соединения из примера 7 (то есть MDP(Bn)-DSPE[клик] и примера 14 (то есть, MTP(Bn)-a-DPPE) смешивают с 12% перекиси водорода в воде и нагревают до 80°C в течение 4 часов, чтобы добиться быстрой деградации молекул посредством окисления, имитируя более медленные события окисления *in vivo*.

[0318] Полученные реакционные смеси разбавляют ацетонитрилом и водой (1:1) для растворов для исследования MDP и MDP(Bn) или iPrOH, ацетонитрилом и водой (40:7,5:52,5) с 0,1% муравьиной кислотой и 20 mM формиатом аммония для растворов MDP(Bn)-DSPE[клик] и MTP(Bn)-a-DPPE. 4 разбавленных образца анализируют с помощью HPLC-MS. Для сравнения: 4 исходных материала также анализируют с помощью HPLC-MS, а также MDP-DSPE[клик] и MTP-a-DPPE, то есть, дебензилированные эталонные соединения по отношению к Bn-замещенным исследуемым молекулам.

[0319] Для всех 4 растворов для исследования отслеживают не подвергающиеся воздействию исходные соединения. В дополнение к этому, обнаружены множественные производные с массами +14, +16, +28, +30 и +32, что указывает на окисление фрагментов от CH_2 до CO (+14) и фрагментов от C-H до C-OH (+16), и сочетания этих событий окисления. Исследуемые соединения MDP(Bn)-DSPE[клик] и MTP(Bn)-a-DPPE в основном разлагаются посредством окисления Bn-группы до бензоатной группы (+14) с последующим гидролизом бензоата (-104). Это подтверждается посредством преобладающего присутствия дебензилированных соединений MDP-DSPE[клик] и MTP-a-DPPE в качестве продуктов деградации: были обнаружены подтверждающие времена удерживания в ВЭЖХ, а также подтверждающие массы в MS (-90 относительно исходных соединений).

[0320] Результаты показывают, что Bn-группы в соединениях по настоящему изобретению имеют наибольшую склонность к окислительной деградации *in vivo*. После Bn-окисления и гидролиза образуется обычная группа MDP или MTP, и эти группы будут разлагаться *in vivo* аналогично тому, как это делают другие MDP/MTP, известные в данной области техники.

Пример 23. Синтез нанобиологических композиций.

СПОСОБ 1 - ПЛЕНКА

[0321] Фосфолипиды, пролекарство и необязательные триглицериды или полимер растворяют (как правило, в хлороформе, этаноле или ацетонитриле). Затем этот раствор выпаривают в вакууме с образованием пленки компонентов. Затем добавляют буферный раствор для гидратации пленки и генерирования суспензии везикул. Фосфолипиды, пролекарство и необязательные триглицериды или полимер растворяют (как правило, в хлороформе, этаноле или ацетонитриле). Этот раствор вливают или добавляют по каплям в слегка нагретый буферный раствор при перемешивании до полного испарения органических растворителей с генерированием суспензии везикул.

[0322] К суспензии везикул, генерируемой с использованием А или В, добавляют аполипопротеин А-I (apoA-I) (отметим, что apoA-I также может уже находиться в В) - используют по каплям во избежание денатурации, и полученную смесь обрабатывают ультразвуком в течение 30 минут с использованием ультразвукового аппарата с наконечником при тщательном охлаждении с помощью внешней бани с ледяной водой. Полученный раствор, содержащий нанобиологические композиции и другие побочные продукты, переносят в пробирку Sartorius Vivaspin с заданной отсечкой молекулярной массы в зависимости от предполагаемого размера нанобиологических композиций (как правило, используют пробирки Vivaspin с отсечкой 10000-100000 кДа). Пробирки центрифугируют до тех пор, пока через фильтр не пройдет ~90% объема растворителя. Затем добавляют объем буфера, примерно равный объему оставшегося раствора, и пробирки снова центрифугируют, пока через фильтр не пройдет примерно половина объема. Это повторяют дважды, после чего оставшийся раствор пропускают через

шприцевой фильтр с размером пор 0,22 мкм из полиэфирсульфона, в результате чего получают конечный раствор нанобиологических композиций.

[0323] СПОСОБ 2 - МИКРОФЛЮИДИКА

[0324] В альтернативном подходе фосфолипиды, (про-) лекарственные средства и необязательные триглицериды, холестерин, сложные стероловые эфиры или полимер растворяют (как правило, в этаноле или ацетонитриле) и загружают в шприц. В дополнение к этому, во второй шприц загружают раствор аполипопротеина А-I (apoA-I) в фосфатно-солевом буферном растворе. С использованием микрофлюидных насосов содержимое обоих шприцов смешивают, используя микровихревую платформу. Полученный раствор, содержащий нанобиологические композиции и другие побочные продукты, переносят в пробирку Sartorius Vivaspin с заданной отсечкой молекулярной массы в зависимости от предполагаемого размера частиц (как правило, используют пробирки Vivaspin с отсечкой 10000-100000 кДа). Пробирки центрифугируют до тех пор, пока через фильтр не пройдет ~90% объема растворителя. Затем добавляют объем фосфатно-солевого буферного раствора, примерно равный объему оставшегося раствора, и пробирки снова центрифугируют до тех пор, пока примерно половина объема не пройдет через фильтр. Это повторяют дважды, после чего оставшийся раствор пропускают через шприцевой фильтр из полиэфирсульфона 0,22 мкм, в результате чего получается конечный раствор нанобиологических композиций.

[0325] СПОСОБ 3 - МИКРОФЛЮИДИЗАТОР

[0326] В другом способе по настоящему изобретению технологию микрофлюидизации используют для приготовления наноразмерной сборки и конечной нанобиологической композиции. Микрофлюидизаторы - это устройства для приготовления материалов с мелкими частицами, работающие по принципу погруженной струи. При работе микрофлюидизатора для получения наночастиц поток премикса нагнетается насосом высокого давления через так называемую камеру взаимодействия, состоящую из системы каналов в керамическом блоке, которые разделяют премикс на два потока. Во время микрофлюидизации внутри камеры взаимодействия создаются точно контролируемые сдвиговые, турбулентные и кавитационные силы. Два потока воссоединяются на высокой скорости, создавая сдвиг. Полученный таким образом продукт можно повторно использовать в микрофлюидизаторе для получения частиц все меньшего и меньшего размера. Преимущества микрофлюидизации по сравнению с традиционными способами измельчения включают существенное снижение загрязнения конечного продукта и простоту масштабирования производства.

Приготовление 1

[0327] В Таблице ниже представлена подробная информация о приготовлении препаратов наночастиц, полученных из HDL. Сначала DMPC, холестерин и соединение по настоящему изобретению растворяют при заданных молярных отношениях в этаноле (пункты А, В и D) или в смеси этанол/DMSO 4/1 (пункты С, Е и F), тогда как белок apoA-I отдельно растворяют в буфере PBS (pH=7,5). В этих препаратах количество используемого

ароА-I соотносится с массовым количеством DMPC. Органический раствор смешивают с буферным раствором PBS, посредством их перемешивания в Т-образном переходном соединении.

[0328] Очистку полученных растворов осуществляют с помощью TFF (проточная фильтрация вдоль потока), тем самым освобождаясь от органических растворителей и растворяя наночастицы в PBS. Концентрирование растворов NP осуществляют с помощью центрифугирования-фильтрации. Наконец, растворы наночастиц, полученные из HDL, фильтруют через фильтры Acrodisk PES с размером пор 0,2 микронметра.

[0329] Конечные растворы наночастиц, полученные из HDL, имеют типичные выходы используемых соединений (Примеры 2, 3, 7, 8 и 13), DMPC и холестерина, превышающие 80%. Выходы определяют с помощью ВЭЖХ (для соединений) и с использованием анализов, которые известны в данной области (для DMPC и холестерина). Концентрации конечных растворов наночастиц, полученных из HDL, составляют примерно 2-4 мг/мл соединения.

Таблица 6: Композиции препарата наночастиц, полученных из HDL

Пункт	Соединение	DMPC % моль	Соединение % моль	Холестерин % моль	АРО-А1* мг/мг
A	Нет (пустой)	90	0	10	1/2
B	Пример 2	90	10	10	1/2
C	Пример 3	90	10	10	1/2
D	Пример 7	90	10	10	1/2
E	Пример 8	90	10	10	1/2
F	Пример 13	90	10	10	1/2

* АРО-А1 используют примерно в половинном массовом количестве (мг) от DMPC

[0330] Стабильность нанобиологических композиций оценивают с помощью метода динамического светорассеяния (DLS).

Препараты пунктов А - F характеризуются с помощью DLS в течение периода 8 недель. Наночастицы в препаратах примеров 2, 3, 7 и 13 имеют Z-средние (средневзвешенный по интенсивности гидродинамический размер) диаметры примерно 20, 30, 20 и 45 нм, соответственно. Размеры этих наночастиц остаются постоянными во времени, при этом также и дисперсность размеров частиц (PDI) остается постоянной. Частицы без нагрузки (пункт А) также являются стабильными во времени (при диаметре примерно 30 нм). Наночастицы в препарате Примера 8 показывают диаметр, который увеличивался с 2-недельного момента до 5-недельного момента времени, примерно от 50 примерно до 225 нм. Размеры стабилизируются по состоянию на 5-недельный срок. Используя другие условия обработки, этот материал Примера 8, скорее всего, также может приготавливаться с получением стабильных частиц размером 10-50 нм.

[0331] Определенные с помощью DLS Z-средние диаметры и значения PDI для наночастиц в препаратах А - F показаны на Фиг.2.

[0332] *Приготовление А с помощью ультразвукового аппарата с наконечником:* DSPC ([816-94-4]; 2,7 мг), холестерин (0,26 мг) и соединение (0,46 мг) растворяют в стеклянном флаконе с хлороформом/метанолом (9:1). Растворители удаляют с помощью

потока газообразного аргона и полученную пленку сушат в вакууме в течение >1 часа. Во флакон добавляют раствор ароА-I PBS (6 мл), который затем подвергают ультразвуковой обработке в ванне в течение 5 минут, инкубируют при 37°C в течение 20 минут, а затем подвергают обработке с помощью ультразвукового аппарата с наконечником в течение 10 минут. Полученную дисперсию центрифугируют для удаления более крупных агрегатов. Супернатант переносят в ультрафильтрационную установку Vivarin 20 (отсечка 10 кДа) и центрифугируют до объема приблизительно 1 мл. Полученную дисперсию разбавляют PBS и центрифугируют до 1 мл, и эту процедуру повторяют дважды. Наконец, объем разбавляют до 2 мл с использованием PBS, с получением желаемого раствора наночастиц.

[0333] *Приготовление В с помощью ультразвукового аппарата с наконечником:* DMPC (2,7 мг), холестерин (0,30 мг) и соединение (0,57 мг) растворяют в стеклянном флаконе с хлороформом/метанолом (9:1). Растворители удаляют с помощью потока газообразного аргона и полученную пленку сушат в вакууме в течение >1 часа. Во флакон добавляют раствор пептида-2F (18-мерный миметик ароА-I; последовательность 257 в Таблице 2) в PBS (6 мл), который затем подвергают ультразвуковой обработке в ванне в течение 5 минут, инкубируют при 37°C в течение 20 минут, а затем подвергают обработке с помощью ультразвукового аппарата с наконечником в течение 5 минут. Полученную дисперсию центрифугируют для удаления более крупных агрегатов. Супернатант переносят в установку для ультрафильтрации Vivarin 20 (отсечка 10 кДа) и центрифугируют до получения примерно 1 мл. Полученную дисперсию разбавляют PBS и центрифугируют до получения 1 мл, и эту процедуру повторяют дважды. Наконец, объем разбавляют до 2 мл с использованием PBS, с получением желаемого раствора наночастиц.

[0334] *Приготовление С посредством перемешивания в Т-образном переходном соединении:* DMPC, холестерин и соединение растворяют в этаноле, тогда как ароА-I растворяют в буфере PBS (pH=7,5). Органический раствор смешивают с буферным раствором, применяя перемешивание в Т-образном переходном соединении. Очистку полученных растворов осуществляют с помощью TFF (проточная фильтрация вдоль потока), тем самым избавляясь от органических растворителей. Образцы концентрируют с помощью центрифугирования-фильтрования. Конечные растворы наночастиц, полученных из HDL, имеют типичные выходы соединения, DMPC и холестерина, превышающие 75%. Концентрации конечных растворов наночастиц, полученных из HDL, в соединении составляют примерно 2-4 мг/мл.

Таблица 7. Препараты наночастиц, полученных из HDL

Пункт	РС-тип % моль	Соединение % моль	Холестерин % моль	ароА-I или 2F* мг/мг	DLS # нм (ошибка)
A	DSPC 100	Пример 2 10	20	ароА-I 2/5*	51 (19)
B	DMPC 100	Пример 7 10	20	2F 2/5*	12,9 (0,7)
C	DMPC 80	Пример 2 20	20	ароА-I 1/1 **	16,4 (4,2)

[0335] *ароА-I или 2F-пептид используют при дозировке фосфохолина РС мг/мг); **ароА-I используют при дозировке мг/мг соединения; # среднечисленный диаметр.

[0336] Приведенные выше примеры подчеркивают, что DSPC можно использовать вместо DMPC (также можно использовать, например, POPC), что вместо ароА-I можно использовать пептидомиметики и что можно включать высокие уровни соединений по настоящему изобретению. Кроме того, в качестве метода обработки можно использовать обработку с помощью ультразвукового аппарата с наконечником, вместо, например, перемешивания в Т-образном переходном соединении или микрофлюидного перемешивания.

[0337] ВЫДЕЛЕНИЕ АПОЛИПОПРОТЕИНА А-I (ароА-I) Человеческий ароА-I выделяют из концентратов HDL человека (Bioresource Technology) в соответствии с ранее описанной процедурой (Zamanian-Daryoush et al., 2013). Вкратце, раствор бромид калия (плотность: 1,20 г/мл) наслаивают поверх концентрата и ультрацентрифугированием получают очищенный HDL. Очищенную фракцию добавляют к раствору хлороформ/метанол для обезжиривания. Полученный молочно-белый раствор фильтруют и осадку ароА-I дают возможность высохнуть в течение ночи. Белок ренатурируют в 6 М гидрохлориде гуанидина и полученный раствор диализуют относительно PBS. Наконец, раствор ароА-I PBS фильтруют через фильтр 0,22 мкм, и идентичность и чистоту белка устанавливают с помощью гель-электрофореза и эксклюзионной хроматографии.

Пример 24. Крио-ПЭМ-измерения препаратов наночастиц, полученных из HDL

Молекулярные соединения Примера 2 и Примера 7, соответственно, то есть MDP-DSPE[клик] и MDP(Bn)-DSPE[клик] приготавливают вместе с 1,2-димиристоил-sn-глицеро-3-фосфохолином (DMPC; (CAS [18194-24-6]) и APO-A1, а также с различными количествами холестерина для приготовления препаратов наночастиц, полученных из HDL. В следующей таблице показаны используемые относительные молярные количества DMPC, соединения и компонентов холестерина. APO-A1 используется в удвоенном количестве (в мг) по сравнению с соединением по настоящему изобретению (в мг). Также приведены данные динамического рассеяния света (DLS) обработанного препарата: полученный диаметр и ошибка его вычисления в скобках основаны на среднечисленных данных DLS. Также приводится полидисперсность размеров частиц согласно DLS.

Таблица 8: Препараты для Крио-ПЭМ измерений

Пункт	Соединение	DMPC % моль	Соединение % моль	Холестерин % моль	АРО- А1* мг/мг	DLS нм (ошибка)	DLS PDI
A	Пример 2	90	10	0	2/1	10,1 (2,1)	0,42
B	Пример 7	90	10	0	2/1	9,9 (1,8)	0,57
C	Пример 2	90	10	10	2/1	11,9 (3,0)	0,32
D	Пример 7	90	10	10	2/1	11,4 (2,1)	0,42
E	Пример 2	90	10	20	2/1	22,2 (6,1)	0,18
F	Пример 7	90	10	20	2/1	31,0 (6,0)	0,48

* АРО-А1 используется при удвоенном массовом количестве (мг) от соединения

[0339] Приготовление: DMPC, холестерин и соединение растворяют в этаноле (пункты А, С и Е) или в смеси этанол/DMSO (пункты В, D, F), в то время как ароА-1 растворяют в буфере PBS (pH=7,5). Органический раствор смешивают с буферным раствором, используя перемешивание в Т-образном переходном соединении. Очистку полученных растворов осуществляют методом TFF (проточная фильтрация вдоль потока), тем самым избавляясь от органических растворителей. Образцы концентрируют с помощью центрифугирования-фильтрации. Конечные растворы наночастиц, полученных из HDL, имеют типичные выходы используемых соединений (примеры 2 и 7), DMPC и холестерина, превышающие 75%. Выходы определяют с помощью ВЭЖХ (для соединений) и с использованием анализов, известных в данной области (для DMPC и холестерина). Концентрации конечных растворов наночастиц, полученных из HDL, составляет примерно 2-4 мг/мл в соединении (Пример 2 или 7).

[0340] Фиг.1 показывает полученные с помощью Крио-ПЭМ изображения для наночастиц, полученных из HDL, пунктов А - F. Масштабная шкала 50 нм применяется ко всем 6 изображениям. Когда используют 0% холестерина преимущественно наблюдаются сферические дискообразные частицы (А и В; размеры примерно 5-10 нм). Применение 10% холестерина в основном демонстрирует слегка вытянутые диски (С и D; длина 5-25 нм и толщина примерно 5 нм). Использование 20% холестерина показывает четко вытянутые червеобразные частицы. Длина этих червеобразных частиц составляет примерно 20 - примерно 50 нм, а толщина примерно 5 нм (изображение С). На рисунке F длина червеобразных частиц составляет примерно 50-100 нм; опять же, толщина составляет примерно 5 нм. На F также наблюдается, что червеобразные частицы объединяются в более крупные пакеты.

[0341] Результаты подчеркивают, что размерами частиц наночастиц, полученных из HDL, можно управлять с помощью содержания холестерина в препарате (сравните С с Е и D с F), а также с помощью липофильности соединения и/или изменения положения R2 в Формуле (I) соединений по настоящему изобретению (ясно: сравните Е с F; менее ясно: в D частицы кажутся немного более вытянутыми, чем в С).

[0342] Способ: Непосредственно перед обработкой образцов медные сетки с кружевной углеродной подложкой размером 200 меш (Electronic Microscope Sciences) подвергают поверхностной плазменной обработке в течение 40 секунд с использованием устройства для нанесения углеродного покрытия Cressington 208. Затем 3 мкл растворов образцов наночастиц, полученных из HDL, переносят на сетки. Затем тонкую пленку раствора образца витрифицируют на сетке методом погружения в жидкий этан с использованием автоматизированного робота для витрификации (FEI Vitrobot Mark IV). Обработанные пленки хранят до проведения измерений. Крио-ПЭМ-изображение приготовленных пленок осуществляют на микроскопе CryoTITAN (Thermo Fisher), оснащенном автоэмиссионной пушкой (FEG), фильтром пост-колоночного изображения Gatan (модель 2002 года) и CCD-камерой пост-GIF 2k×2k Gatan (модель 794).

Пример 25: Анализ активации NOD2 in vitro

Стимуляцию NOD2 человека (hNOD2) с помощью соединений, описанных в настоящем документе, исследуют посредством мониторинга активации NF-κB в клетках HEK-Blue™ hNOD2 (Invitrogen). 50000 клеток HEK-Blue™ hNOD2 высевают в HEK-Blue™ Detection Medium в чашки для культуры тканей с плоским дном. Диапазоны концентраций исследуемого изделия (соединения, разбавляемые из растворов DMSO (17,8 ммоль/л), которые доводят сначала деминерализованной водой, а затем PBS до желаемых концентраций) добавляют к клеткам в чашках для культуры ткани. Клетки инкубируют в течение ночи при 37°C и 5% CO₂. На следующий день супернатанты собирают в планшете для ELISA и измеряют OD на 620 нм с использованием спектрофотометра.

[0344] Сигнал в этом анализе основан на стимуляции NOD2 лигандом, который впоследствии активирует NF-κB и AP-1, что приводит к продуцированию SEAP. Затем уровни SEAP определяют с помощью HEK-Blue™ Detection Medium (Invitrogen). Гидролиз субстрата в среде с помощью SEAP дает пурпурно/синий цвет, который затем измеряют с помощью устройства для считывания микропланшетов Absorbance. Значения OD картируют на основе концентрации исследуемого изделия и изображают на Фиг.3. Эффективность анализа подтверждается с использованием мурамилдипептида (номер CAS [53678-77-6]).

[0345] Все исследуемые соединения по настоящему изобретению (API) способны активировать NOD2. Эффективность соединений Примеров 2, 3 и 7 является сопоставимой. Соединения Примеров 8 и 13 также способны активировать NOD2, но, по-видимому, в меньшей степени, чем соединения Примеров 2, 3 и 7.

Пример 26: комбинированная активность (i) наночастиц, полученных из HDL, и (ii) ингибирования иммунных контрольных точек в мышинной модели B16F10.

[0346] Исследование препаратов *in vivo* 1.

[0347] Препараты для этих исследований *in vivo* приготавливают посредством перемешивания в T-образном переходном соединении с последующей проточной фильтрацией вдоль потока (TFF). Применяют процедуры обработки и очистки, указанные в приготовлениях для измерений Кристо-ПЭМ (Таблица 8).

[0348] Используемые соединения представляют собой соединения из Примеров 2, 3, 7, 8 и 13 (то есть, материалы этих Примеров обозначаются под общим названием API в этих описаниях исследований *in vivo*). Для 5 вводимых препаратов используют следующее относительное соотношение компонентов.

Пункт	Соединение	DMPC % моль	Соединение % моль	Холестерин % моль	АПО-А1* мг/мг
1	Пример 2	90	10	10	2/1
2	Пример 3	90	10	10	2/1
3	Пример 7	90	10	10	2/1
4	Пример 8	90	10	10	2/1
5	Пример 13	90	10	10	2/1

* относительно соединения

[0349] Протокол и результаты

[0350] Панель примеров API приготавливают для наночастиц, полученных из HDL (или нанобиологических композиций, NB), которые проверяют на предмет их противоопухолевой активности в сочетании с ингибиторами иммунных контрольных точек в модели опухоли сингенной мыши B16F10. С этой целью клетки мышинной меланомы B16F10 культивируют в модифицированной Дульбекко среде Игла (DMEM) (Gibco) с добавлением 10% FBS (Gibco) и 1% пенициллина/стрептомицина (P/S). В день инъекции клетки собирают и повторно суспендируют при концентрации 1×10^6 жизнеспособных клеток/мл в PBS с 0,5% FBS. Во время подсчета клетки проверяли на жизнеспособность с использованием раствора трипанового синего, 0,4% (Gibco). В начале эксперимента 1×10^5 опухолевых клеток B16F10 в 100 мкл PBS с добавлением 0,5% фетальной бычьей сыворотки (FBS) вводят подкожно в бок 7-недельным самкам мышей C57BL/6 (The Jackson Laboratory).

[0351] Через семь дней после инокуляции опухоли мышей рандомизируют в группы с одинаковым средним размером группы ($n=10$). Средний размер опухоли в группах составляет 3,26 мм³. После рандомизации мышам надрезают уши и взвешивают. Впоследствии дозы рассчитывают и распределяют по аликвотам. Аликвотные дозы хранят до использования при температуре 4°C.

[0352] Исследование состоит из следующих групп: контрольная группа PBS, группа ингибиторов иммунных контрольных точек (CI) и 6 групп лечения. Мышам, получавшим ингибиторы иммунных контрольных точек, вводят внутрибрюшинную инъекцию на 2, 4 и 8 день с использованием доз 200 мкг анти-CTLA-4 (клон, 9H10, BioXcell) и/или 200 мкг анти-PD-1 (клон, RMP1-14, BioXcell). Группы лечения состоят из NB, приготовленных из соединения Примера 2, NB из Примера 3, NB из Примера 7, NB из Примера 8, NB из Примера 13 в сочетании с терапией ингибиторами иммунных контрольных точек (CI), как описано выше. Дозировка для групп лечения составляет примерно 9 мг MDP/кг (или примерно 27 мг/кг соответствующих API, содержащихся в NB) в день 0, 2 и 4.

[0353] Кривые роста опухоли изображены на Фиг.А-Е, и на каждом графике сопоставляют одни и те же группы PBS и CI, чтобы обеспечить возможность сравнения графиков.

[0354] Животные, леченые PBS, или животные, которых лечили только ингибиторами иммунных контрольных точек, не демонстрируют ингибирования роста опухоли. Во всех группах животных, получавших сочетанную терапию, наблюдается ингибирование роста опухоли, и оно является наиболее выраженным для тех групп, в которых NB Примера 2 (Фиг.4А), NB Примера 7 (Фиг.4С) или NB Примера 8 (Фиг. D), входит в состав сочетанной терапии.

Отметим, что приведенные выше результаты сочетанной терапии получают с применением препарата, который содержит 10% моль холестерина, по сравнению с применяемым 90% моль DMPC (смотри Таблицу выше), и, таким образом, эти частицы имеют размеры приблизительно от 5 максимально до 10 нм (смотри панели Крио-ПЭМ С и D на Фигуре 1).

Пример 27: Активность единственного агента нанобиологических композиций на модели мыши B16F10.

Препараты для этих исследований *in vivo* приготавливают посредством перемешивания в Т-образном переходном соединении с последующей проточной фильтрацией вдоль потока (TFF). Процедуры обработки и очистки применяют такие же, как те, что показаны в препаратах для измерений Кристо-ПЭМ (Таблица 8). В таблице ниже показаны относительные соотношения компонентов, используемые для приготовления наночастиц, полученных из HDL.

Пункт	Соединение	DMPC % моль	Соединение % моль	Холестерин % моль	АПО- A1* мг/мг	DLS # (нм)	DLS # PDI (-)
1	Пример 2	90	10	10	2/1	11,9 (3,0)	0,32
2	Пример 7	90	10	10	2/1	11,4 (2,1)	0,42
3	Пример 2	90	10	20	2/1	22,2 (6,1)	0,18
4	Пример 2	80	20	20	1/1	16,4 (4,2)	0,21
5	Пример 7	80	20	20	1/1	24,4 (4,4)	0,47

* относительно соединения; # среднечисленные диаметры.

[0356] Протокол и результаты

[0357] Два API (соединения Примера 2 и Примера 7) используют для генерирования набора различных препаратов наночастиц, полученных из HDL (или нанобиологических препаратов; нанобиологических композиций; NB), для определения их эффективности. Полученные нанобиологические композиции проверяют на их противоопухолевую активность в качестве единственного агента на модели опухоли сингенных мышей B16F10. С этой целью клетки мышью меланомы B16F10 культивируют в модифицированной Дульбекко среде Игла (DMEM) (Gibco) с добавлением 10% FBS (Gibco) и 1% пенициллина/стрептомицина (P/S). В день инъекции клетки собирают и повторно суспендируют при концентрации 1×10^6 жизнеспособных клеток/мл в PBS с 0,5% FBS. Во время подсчета клетки проверяют на жизнеспособность с помощью счетчика и анализатора клеток (Casy). В начале эксперимента, 1×10^5 опухолевых клеток B16F10 в 100 мкл PBS с добавлением 0,5% фетальной бычьей сыворотки (FBS) вводят подкожно в бок 7-недельным самкам мышей C57BL/6J (Charles River).

[0358] Через семь дней после инокуляции опухоли мышей рандомизируют в группы с одинаковым средним размером группы. Группы состоят из 8-10 мышей. Средний размер опухоли в группах составил $6,33 \text{ мм}^3$. После рандомизации мышам на хвосте татуируют номер. Впоследствии дозы рассчитывают и делят на аликвоты. Аликвотные дозы хранят до использования при температуре 4°C .

[0359] Исследование состоит из следующих групп: контрольная группа с PBS и 5 групп лечения: NB Примера 2 (препарат Пунктов 1, 3 и 4) и NB Примера 7 (препарат

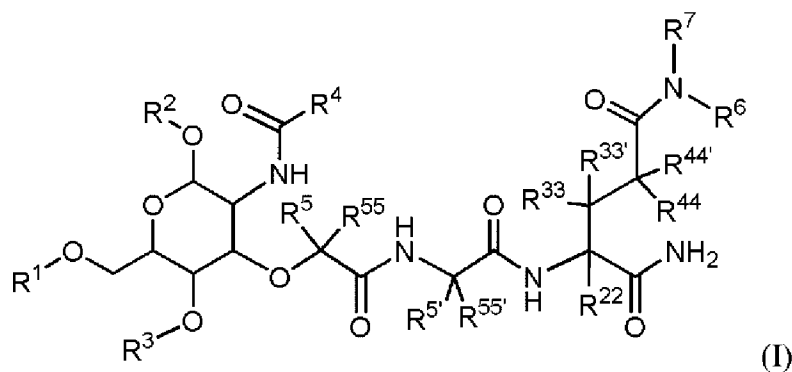
Пунктов 2 и 5). Дозировка для групп лечения составляет примерно 3 мг MDP/кг (или примерно 9 мг/кг соответствующих API, содержащихся в рассматриваемых NB) в день 0, 2 и 4. Размер опухоли измеряют в определенные моменты времени в ходе исследования. Кривые роста опухоли изображены на Фиг.5А-С, и на каждом графике отображена одна и та же группа PBS, чтобы можно было сравнивать графики. За исключением NB из Примера 2 (препарат Пункта 1), все нанобиологические композиции явно демонстрируют снижение роста опухоли по сравнению с контрольной группой PBS. Как для Примера 2 (Фиг.5А), так и для Примера 7 (Фиг.5В) нанобиологические композиции с 20% моль холестерина показывают лучшие результаты. Фиг.5С показывает, что NB из Примера 2 немного превосходят NB из Примера 7 (с использованием препарата Пунктов 4 и 5, соответственно).

[0360] Отметим, что на Фиг.5А, препарат Примера 2, содержащий 10% моль холестерина (пункт 1 в приведенной выше Таблице), показывает незначительную активность отдельного агента (по сравнению с PBS). Неожиданно, но по сравнению с препаратами Примера 2 с 20% моль холестерина (пункты 3 и 4 в приведенной выше Таблице) показывает необычайно усиленное подавление опухоли. Это также можно увидеть для препаратов Примера 7 (Фиг.5В). По-видимому, размеры образующихся частиц играют решающую роль в активности приготовленных наночастиц, полученных из HDL: препараты с 10% холестерина дают сферические или лишь слегка вытянутые дискообразные частицы размером от 5 до 10 нм, тогда как препараты с 20% холестерина дают удлиненные червеобразные частицы длиной 15-50 нм и толщиной примерно 5 нм (сравните панели С и Е на рисунке 1; данные крио-ПЭМ).

[0361] Описанные наночастицы, полученные из HDL, имеют определенные размеры, и эти особенности находят конкретное применение при приготовлении стабильных и сильнодействующих NP, полученных из HDL. Не ограничиваясь теорией, считается, что описанные наночастицы, полученные из HDL, обеспечивают улучшенное (мультивалентное) презентирование фрагментов MDP (или MDP(Bn), или MTP, или MTP(Bn)) клеткам, значительно улучшая их эффективность.

Варианты осуществления

1. Соединение формулы (I):



или его фармацевтически приемлемая соль,

где:

R¹ представляет собой -H или -C(O)-R^x;

R^2 и R^3 , каждый, независимо выбираются из группы, состоящей из -H, алкила, алкилен-арила, -C(O)-алкила и -C(O)- арила;

R^4 , R^5 и $R^{5'}$, каждый, независимо представляют собой алкил;

R^6 и R^{11} , каждый, независимо представляют собой -H или алкил;

R^7 представляет собой C_{9-30} цепь жирной кислоты, -Y-N(R^{11})-C(O)-O-алкилен-C(H)(OR⁸)-алкилен-OR⁹, -C(R^{10})(C(O)NH₂)-алкилен-N(R^{11})-C(O)-C₁₆₋₃₀ цепь жирной кислоты, -(CR¹⁰R¹⁰)₂-O-P(O)(OH)-O-алкилен-C(R^{10})(OR^Z)-алкилен-OR^Z или -Y-триазилил-L;

R^Z представляет собой C_{8-30} жирную кислоту или -C(O)-C₁₆₋₃₀ цепь жирной кислоты;

Y представляет собой алкилен;

L выбирается из группы, состоящей из цепи жирной кислоты, -алкилен-C(O)-W, -алкилен-O-C(O)-W, -алкилен-N-(алкилен-C(O)-NR¹¹-алкилен-NR¹¹-C(O)-W)₂ и - алкилен-N-(алкилен-C(O)-W)₂;

W представляет собой цепь жирной кислоты, -O-алкилен-C(H)(OR⁸)-алкилен-OR⁹, фосфолипид или стерол;

R^8 и R^9 , каждый, независимо представляют собой R^X или -C(O)- R^X ;

R^{10} , R^{22} , R^{33} , $R^{33'}$, R^{44} , $R^{44'}$, R^{55} и $R^{55'}$, каждый, независимо представляют собой H или R^A ;

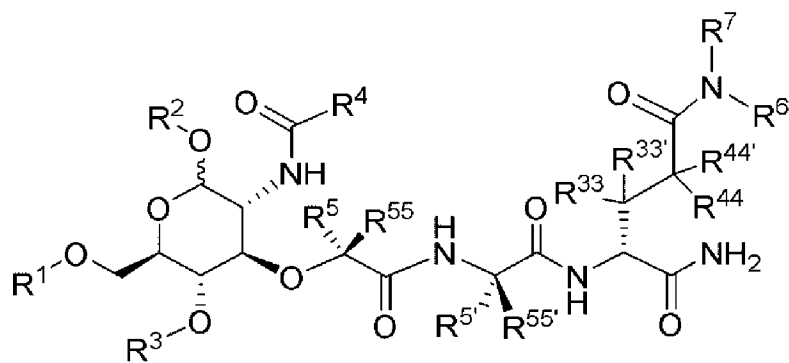
R^X представляет собой цепь жирной кислоты;

где каждый остаток из рассмотренных выше алкила, алкилена, алкилена-арила, арила и триазила необязательно замещается одним или несколькими R^A , где R^A независимо выбирают для каждого случая из группы, состоящей из галогена, алкокси, галогеналкокси, циано, гидроксила, -N(R^C)(R^D), -C(O)N(R^C)(R^D), -N(R^C)C(O) R^B , -OC(O)NR^CR^D, -NR^CC(O)OR^B, -OC(O) R^B , -C(O)OR^B, -C(O) R^B , -CO₂H, -NO₂, -SH, S(O)_X R^B (где X представляет собой 0, 1 или 2), арила, ариалалкила, гетероарила, гетероариалалкила, циклоалкила, гетероциклоалкила и R^B ;

R^C и R^D независимо выбирают для каждого случая из группы, состоящей из водорода, алкила, галогеналкила -C(O) R^B , и -C(O)OR^B; или R^C и R^D берутся вместе с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием гетероциклического кольца, необязательно замещенного R^A ; и

R^B представляет собой алкил, алкенил или алкинил, необязательно замещенный одним или несколькими атомами фтора; где, когда R^7 представляет собой C_{9-30} цепь жирной кислоты, R^2 представляет собой -H.

2. Соединение по варианту осуществления 1, где соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (IA):



(IA),

или его фармацевтически приемлемую соль.

3. Соединение по варианту осуществления 1 или 2, где R^2 представляет собой -H или бензил.

4. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-3, где R^2 представляет собой -H.

5. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-4, где R^{10} , R^{22} , R^{33} , $R^{33'}$, R^{44} , $R^{44'}$, R^{55} и $R^{55'}$, каждый, представляют собой -H.

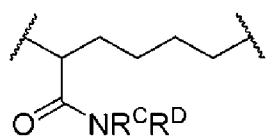
6. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-5, где R^4 представляет собой алкил.

7. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-6, где R^4 представляет собой метил.

8. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-7, где R^3 и R^6 оба представляют собой -H.

9. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-8, где Y представляет собой алкилен, необязательно замещенный $-C(O)N(R^C)(R^D)$.

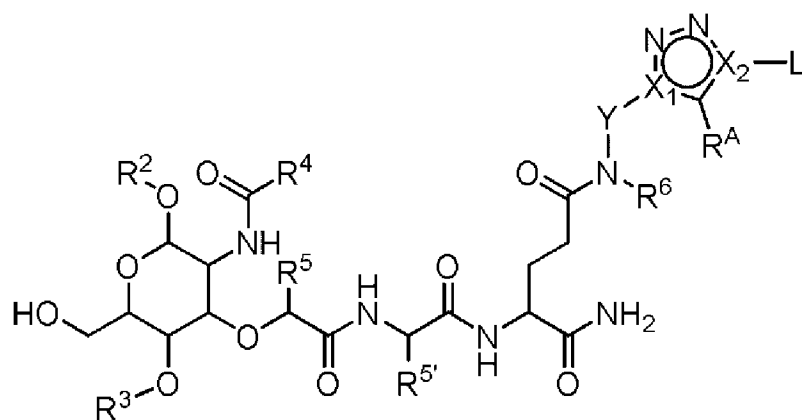
10. Соединение по варианту осуществления 9, где Y представляет собой $-CH_2-$ или



11. Соединение по варианту осуществления 10, где Y представляет собой $-CH_2-$.

12. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-11, где R^7 представляет собой -Y-триазилил-L;

13. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-12, где соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (II):



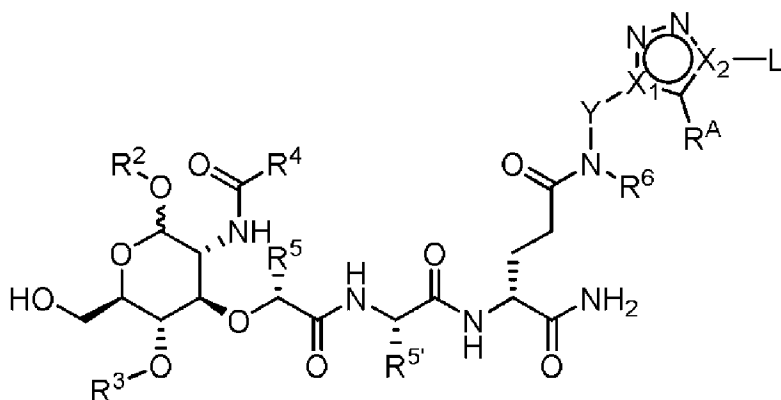
(II),

или его фармацевтически приемлемую соль,

где:

X₁ представляет собой -N- и X₂ представляет собой -C-; или X₁ представляет собой -C- и X₂ представляет собой -N-.

14. Соединение по варианту осуществления 13, где соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (IIA):



(IIA),

или его фармацевтически приемлемую соль.

15. Соединение по варианту осуществления 13 или 14, где Y представляет собой C₁₋₆ алкилен.

16. Соединение по любому из вариантов осуществления 13-15, где R^A представляет собой -H.

17. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-16, где L выбирается из группы, состоящей из C₈₋₃₀ цепи жирной кислоты, -CH₂-C(O)-W, -CH₂-O-C(O)-W, -CH₂CH₂-N-CH₂CH₂-C(O)-NR¹¹-CH₂CH₂-NR¹¹-C(O)-W)₂, и -CH₂CH₂-N-(CH₂CH₂-C(O)-W)₂.

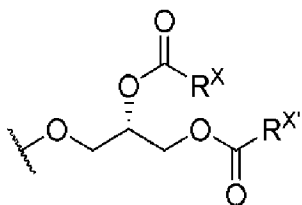
18. Соединение по варианту осуществления 17, где L представляет собой C₁₂₋₁₈ цепь жирной кислоты.

19. Соединение по варианту осуществления 17, где L представляет собой -CH₂(CH₂CH₂)₈-CH₃.

20. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-19, где W представляет собой C_{8-30} цепь жирной кислоты.

21. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-19, где W представляет собой C_{12-18} цепь жирной кислоты.

22. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-19, где W представляет собой:

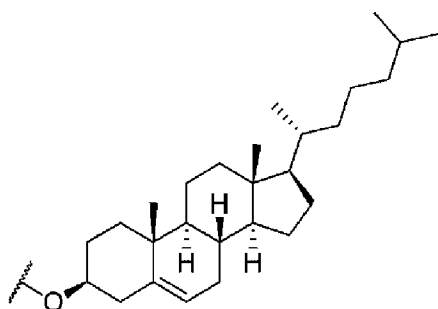


23. Соединение по варианту осуществления 22, где R^X и $R^{X'}$, каждый, независимо представляют собой $-C_{8-30}$ цепь жирной кислоты

24. Соединение по варианту осуществления 22 или 23, где R^X и $R^{X'}$, каждый, независимо представляют собой C_{12-18} цепь жирной кислоты.

25. Соединение по варианту осуществления 24, где R^X и $R^{X'}$ оба представляют собой $-(CH_2CH_2)_8-CH_3$.

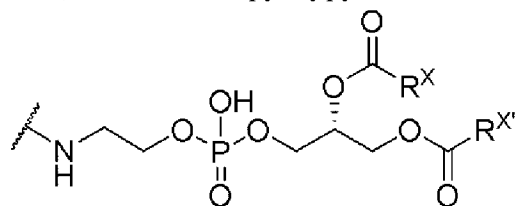
26. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-19, где W представляет собой холестерин:



(холестерин).

27. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-19, где W представляет собой фосфолипид, выбранный из группы, состоящей из: фосфатидилхолина (PC), фосфатидилглицерина (PG), фосфатидилсерина (PS), фосфатидилэтаноламина (PE), фосфатидной кислоты (PA) и лизофосфатидилхолина.

28. Соединение по варианту осуществления 27, где W представляет собой фосфолипид, имеющий структуру:



или его фармацевтически приемлемую соль;

где R^X и $R^{X'}$, каждый, независимо представляют собой C_{8-30} цепь жирной кислоты.

29. Соединение по варианту осуществления 28, где R^X и $R^{X'}$, каждый, независимо представляют собой C_{12-18} жирную кислоту.

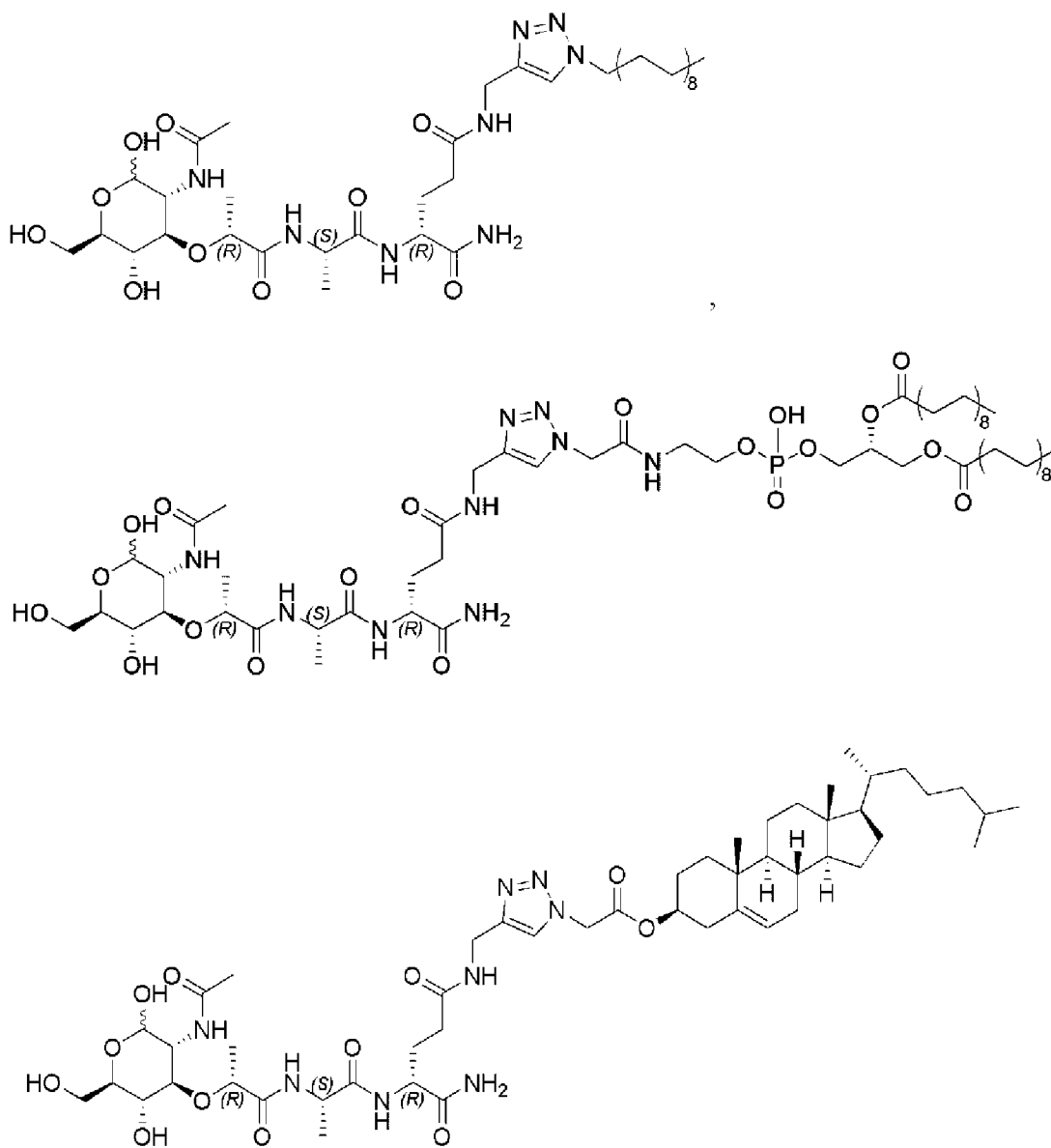
30. Соединение по варианту осуществления 28 или 29, где жирная кислота является насыщенной.

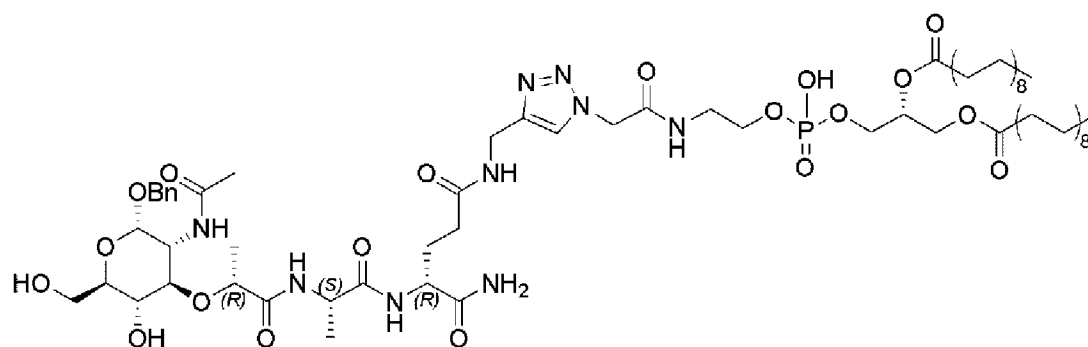
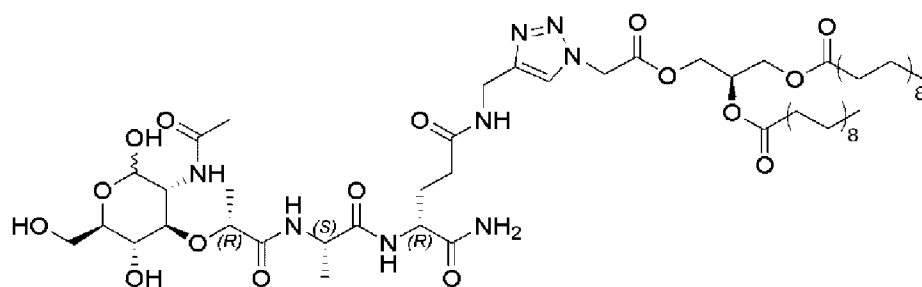
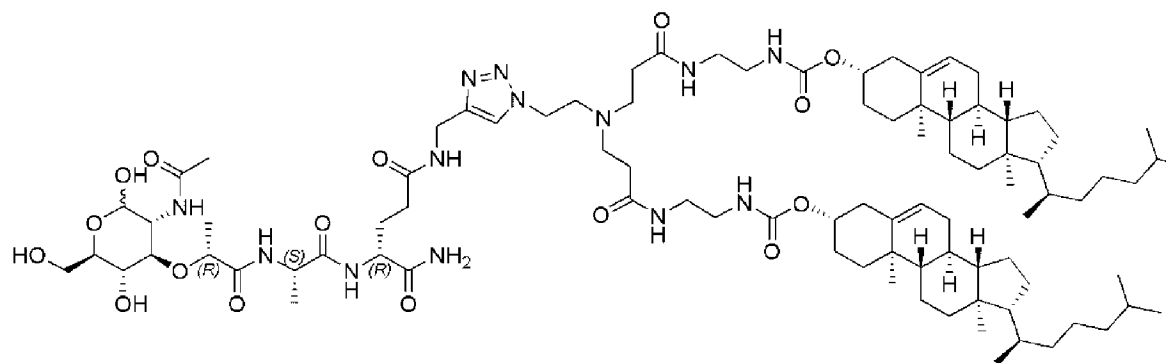
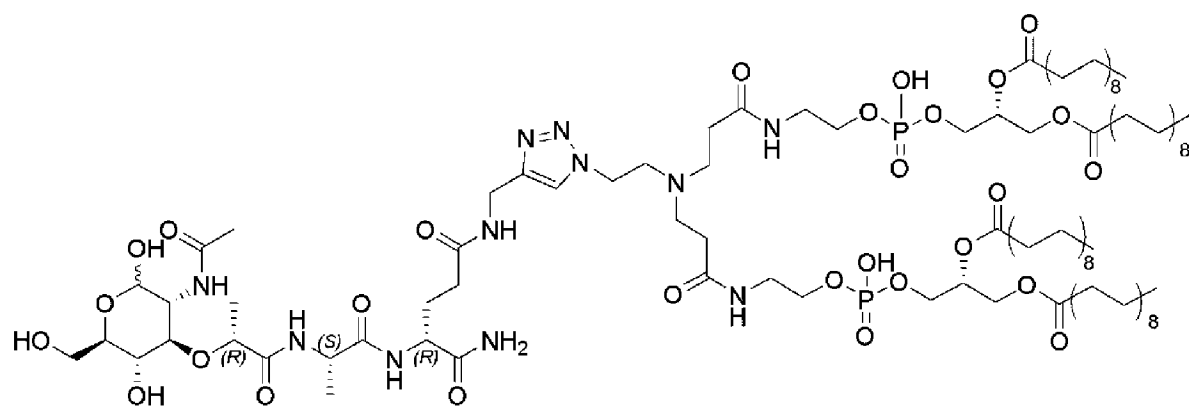
31. Соединение по варианту осуществления 28, где R^X и $R^{X'}$ оба представляют собой $-(CH_2CH_2)_8-CH_3$.

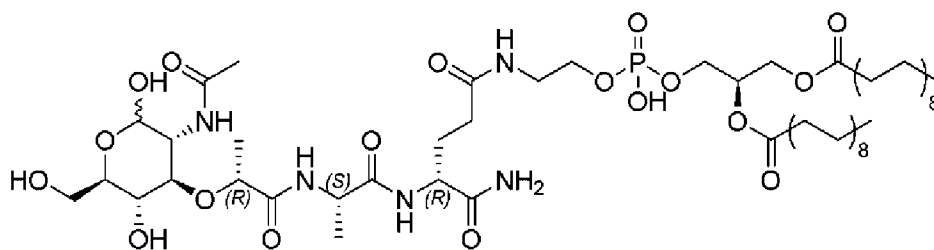
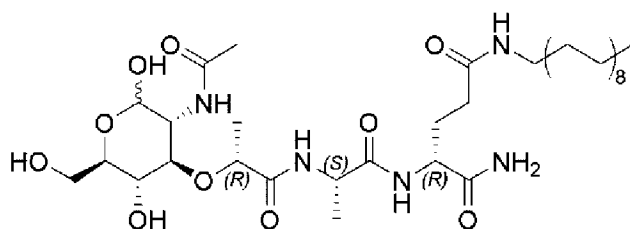
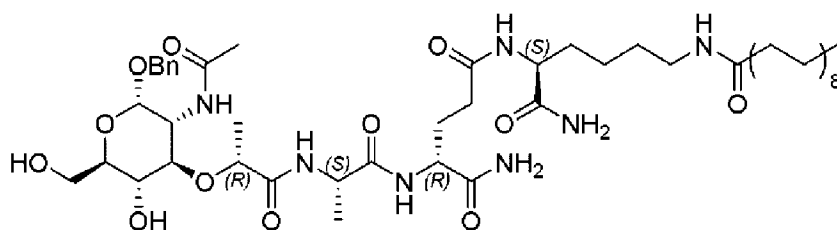
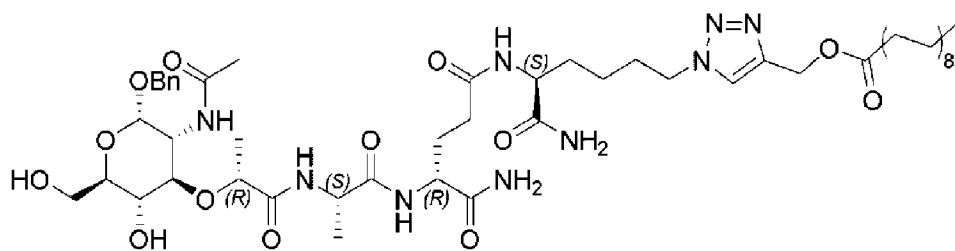
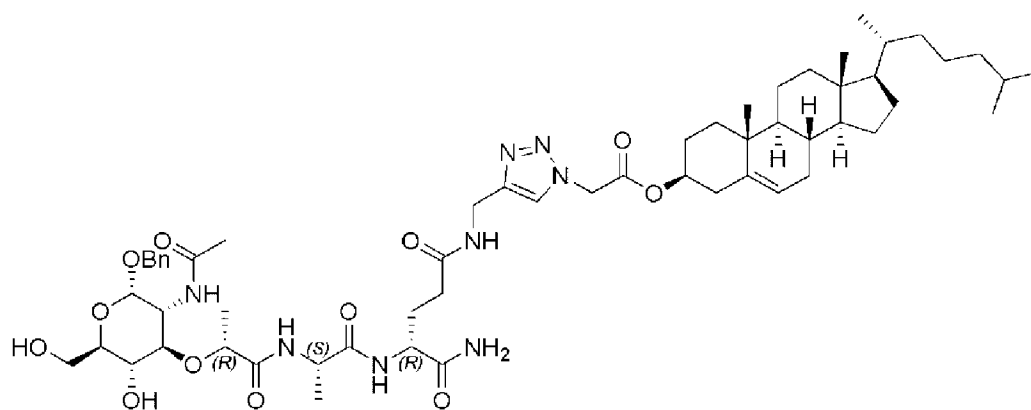
32. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-11, где R^7 представляет собой $-C(H)(C(O)NH_2)-C_5$ алкилен- $N(R^{11})-C(O)-C_{17-30}$ жирную кислоту.

33. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-11, где R^7 представляет собой $-CH_2CH_2-O-P(O)(OH)-O-CH_2-C(H)(OR^Z)-CH_2-OR^Z$.

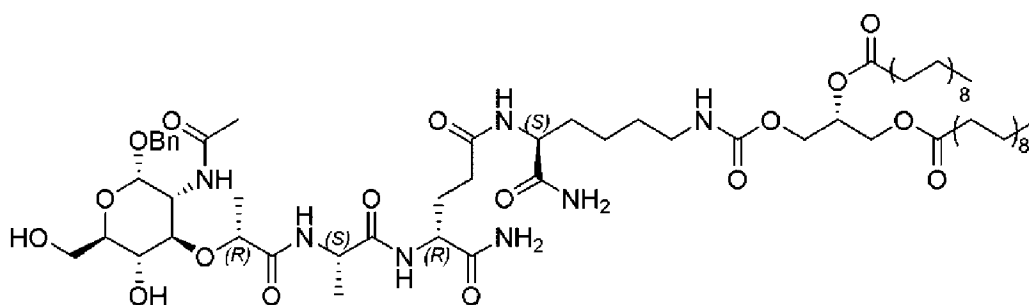
34. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-33, выбранное из группы, состоящей из:



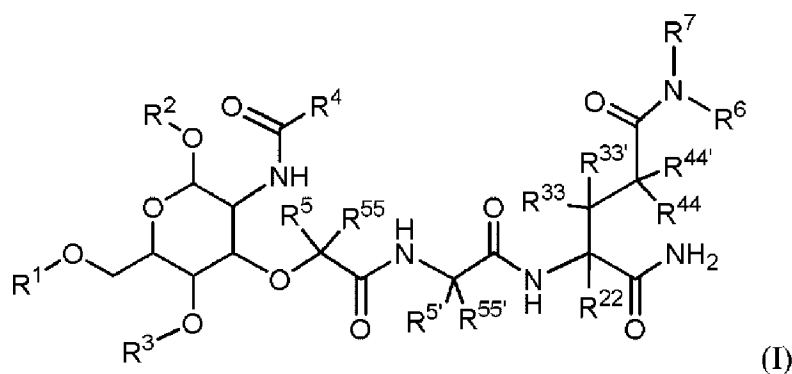




и



35. Нанобиологическая композиция, содержащая наночастицы, полученные из липопротеина высокой плотности (HDL), где наночастицы содержат соединение формулы (I):



или его фармацевтически приемлемую соль,

где:

R^1 представляет собой -H или $-C(O)-R^X$;

R^2 и R^3 , каждый, независимо выбираются из группы, состоящей из -H, алкила, алкилена-арила, $-C(O)$ -алкила и $-C(O)$ - арила;

R^4 , R^5 и $R^{5'}$, каждый, независимо представляют собой алкил;

R^6 и R^{11} , каждый, независимо представляют собой -H или алкил;

R^7 представляет собой цепь жирной кислоты, $-Y-N(R^6)-C(O)-O$ -алкилен- $C(H)(OR^8)$ -алкилен- OR^9 , $-Y-N(R^6)-C(O)-R^X$, $-Y-O-P(O)(OH)-O$ -алкилен- $C(H)(OR^8)$ -алкилен- OR^9 или $-Y$ -триазилил- L ;

Y представляет собой алкилен;

L выбирается из группы, состоящей из цепи жирной кислоты, -алкилен- $C(O)-W$, -алкилен- $O-C(O)-W$, -алкилен- N -(алкилен- $C(O)-NR^{11}$ -алкилен- $NR^{11}-C(O)-W$)₂ и -алкилен- N -(алкилен- $C(O)-W$)₂;

W представляет собой цепь жирной кислоты, $-O$ -алкилен- $C(H)(OR^8)$ -алкилен- OR^9 , фосфолипид или стерол;

R^8 и R^9 , каждый, независимо представляют собой R^X или $-C(O)-R^X$;

R^{10} , R^{22} , R^{33} , $R^{33'}$, R^{44} , $R^{44'}$, R^{55} и $R^{55'}$, каждый, независимо представляют собой H или R^A ;

R^X представляет собой цепь жирной кислоты;

где каждый остаток из рассмотренных выше алкила, алкилена, алкилена-арила, арила и триазилила необязательно замещается одним или несколькими R^A , где R^A

независимо выбирают для каждого случая из группы, состоящей из галогена, алкокси, галогеналкокси, циано, гидроксила, $-N(R^C)(R^D)$, $-C(O)N(R^C)(R^D)$, $-N(R^C)C(O)R^B$, $-OC(O)NR^C R^D$, $-NR^C C(O)OR^B$, $-OC(O)R^B$, $-C(O)OR^B$, $-C(O)R^B$, $-CO_2H$, $-NO_2$, $-SH$, $S(O)_X R^B$ (где X представляет собой 0, 1 или 2), арила, гетероарила, гетероарилалкила, циклоалкила, гетероциклоалкила и R^B ;

R^C и R^D независимо выбирают для каждого случая из группы, состоящей из водорода, алкила, галогеналкила $-C(O)R^B$, и $-C(O)OR^B$; или R^C и R^D берутся вместе с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием гетероциклического кольца, необязательно замещенного R^A ; и

R^B представляет собой алкил, алкенил или алкинил, необязательно замещенный одним или несколькими атомами фтора.

36. Нанобиологическая композиция, содержащая наночастицы, полученные из липопротеина высокой плотности (HDL), где наночастицы содержат соединение по любому из вариантов осуществления 1-34.

37. Нанобиологическая композиция по варианту осуществления 35 или 36, где наночастицы, полученные из HDL, содержат один или несколько фосфолипидов.

38. Нанобиологическая композиция по варианту осуществления 37, где фосфолипид независимо выбирается из группы, состоящей из фосфатидилхолина, фосфатидилэтаноламина, фосфатидилинозитола, фосфатидилсерина, сфингомиелина или другого церамида, фосфолипид-содержащего масла, фосфатидилглицерина, фосфатидной кислоты, лизофосфатидилхолина, и их сочетаний.

39. Нанобиологическая композиция по варианту осуществления 35 или 36, содержащая фосфолипид, выбранный из группы, состоящей из 1,2-димиристоил-sn-глицеро-3-фосфатидилхолина (DMPC) и 1-пальмитоил-2-олеил-sn-глицеро-3-фосфохолина (POPC), и лизолипид, выбранный из группы, состоящей из 1-миристоил-2-гидрокси-sn-глицеро-фосфохолина (MNPC) и 1-пальмитоил-2-гидрокси-sn-глицеро-3-фосфохолина (PNPC).

40. Нанобиологическая композиция по любому из вариантов осуществления 35-39, где наночастицы, полученные из HDL, содержат apoA-I или пептидный миметик apoA-I.

41. Нанобиологическая композиция по любому из вариантов осуществления 35-40, где наночастицы, полученные из HDL, дополнительно содержат один или несколько триглицеридов, сложных эфиров жирных кислот, гидрофобных полимеров, сложных стероловых эфиров или их сочетаний.

42. Нанобиологическая композиция по любому из вариантов осуществления 35-41, где наночастицы, полученные из HDL, дополнительно содержат холестерин.

43. Нанобиологическая композиция по варианту осуществления 42, где наночастицы, полученные из HDL, содержат один или несколько фосфолипидов и холестерин в молярном отношении в диапазоне примерно 1:0,05 - примерно 1:0,25.

44. Нанобиологическая композиция по варианту осуществления 43, где наночастицы, полученные из HDL, содержат один или несколько фосфолипидов и холестерин в молярном отношении примерно 1: 0,2.

45. Нанобиологическая композиция по любому из вариантов осуществления 1-44, где наночастица, полученная из HDL, представляет собой нанодиск или наносферу.

46. Нанобиологическая композиция по варианту осуществления 45, где нанодиск или наносфера имеет диаметр примерно 8 нм - примерно 400 нм.

47. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из вариантов осуществления 1-34 или его фармацевтически приемлемая соль и фармацевтически приемлемый носитель.

48. Способ лечения расстройства клеточной пролиферации у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества нанобиологической композиции по любому из вариантов осуществления 35-46.

49. Способ по варианту осуществления 48, где расстройство клеточной пролиферации представляет собой рак.

50. Способ по варианту осуществления 49, где рак выбирается из группы, состоящей из рака мочевого пузыря, рака кровеносных сосудов, рака костей, рака головного мозга, рака молочной железы, рака шейки матки, рака грудной клетки, рака толстой кишки, рака эндометрия, рака пищевода, рака глаз, рака головы, рака почки, рака печени, рака лимфатических узлов, рака легких, рака рта, рака шеи, рака яичников, рака поджелудочной железы, рака простаты, рак прямой кишки, колоректального рака, рака кожи, рака желудка, рака яичек, рака горла, рака щитовидной железы, рака уротелия и рака матки.

51. Способ по варианту осуществления 49, где рак выбирается из группы, состоящей из рака молочной железы, рака простаты, меланомы, колоректального рака, рака легких, рака поджелудочной железы и глиобластомы.

52. Способ по любому из вариантов осуществления 48-51, где способ дополнительно включает совместное введение противоракового лекарственного средства с нанобиологической композицией в качестве сочетанной терапии.

53. Способ лечения сепсиса у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества нанобиологической композиции по любому из вариантов осуществления 35-46.

54. Способ по варианту осуществления 53, где у пациента сепсис, связанный с бактериальной, вирусной или грибковой инфекцией легких, брюшной полости, почек или кровотока.

55. Способ по любому из вариантов осуществления 48-54, где нанобиологическая композиция стимулирует гипервосприимчивый врожденный иммунный ответ у пациента, нуждающегося в этом.

56. Способ по варианту осуществления 55, где гипервосприимчивый врожденный иммунный ответ стимулируется в течение, по меньшей мере, 7 - примерно 30 дней.

57. Способ по варианту осуществления 55, где гипервосприимчивый врожденный иммунный ответ стимулируется в течение, по меньшей мере, 30-100 дней.

58. Способ по варианту осуществления 55, где гипервосприимчивый врожденный иммунный ответ поддерживается в течение более 100 дней и до 3 лет.

59. Способ по варианту осуществления 55, где нанобиологическая композиция вводится один раз и где гипервосприимчивый врожденный иммунный ответ стимулируется в течение, по меньшей мере, 30 дней.

60. Способ по варианту осуществления 55, где нанобиологическая композиция вводится, по меньшей мере, один раз в день в течение каждого дня по схеме многократного дозирования и где гипервосприимчивый врожденный иммунный ответ стимулируется в течение, по меньшей мере, 30 дней.

61. Способ по любому из вариантов осуществления 48-58, где нанобиологическая композиция вводится пациенту по схеме лечения, включающей две или более дозы, для накопления лекарственного средства в миелоидных клетках, миелоидных клетках-предшественниках и гемопоэтических стволовых клетках в костный мозг, кровь и/или селезенка.

62. Способ по любому из вариантов осуществления 48-61, где нанобиологическая композиция вводится внутривенно или внутриаартериально.

63. Способ активации рецептора NOD2 у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту эффективного количества нанобиологической композиции согласно любому из вариантов осуществления 35-46.

64. Способ приготовления нанобиологической композиции по любому из вариантов осуществления 35-46, включающий:

а) формирование липидной пленки, содержащей: i) соединение по настоящему изобретению; ii) один или несколько фосфолипидов; необязательно iii) гидрофобную матрицу, содержащую один или несколько триглицеридов, сложных эфиров жирных кислот, гидрофобных полимеров или сложных стероловых эфиров или их сочетание; и необязательно iv) холестерин; в условиях, эффективных для образования липидной пленки; и

б) растворение липидной пленки в растворителе с образованием липидного раствора и приведение в контакт раствора липида с ароА-I или пептидным миметиком ароА-I в условиях, эффективных для образования наночастиц, полученных из HDL, содержащих соединение по любому из вариантов осуществления 1-34.

65. Нанобиологическая композиция, полученная согласно варианту осуществления 64.

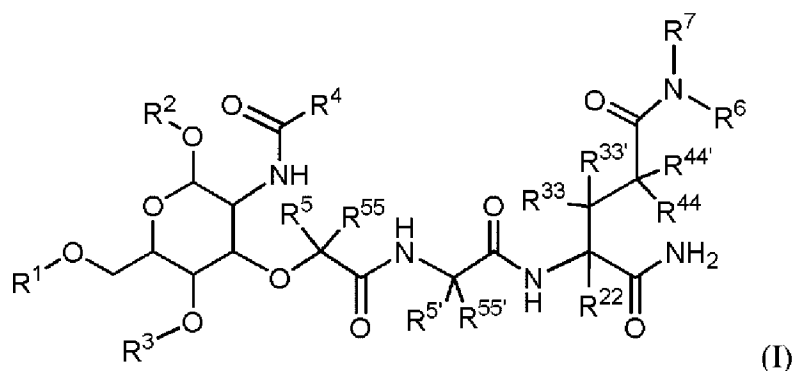
66. Набор, содержащий нанобиологическую композицию по любому из вариантов осуществления 35-46.

67. Способ по п.52 где противораковое лекарственное средство является ингибитором контрольной точки.

68. Способ по п.67, где ингибитор контрольной точки выбирается из антитела анти-PD-1, антитела анти-CTLA-4, и их сочетаний.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I):



или его фармацевтически приемлемая соль,

где:

R^1 представляет собой -H или $-C(O)-R^X$;

R^2 и R^3 , каждый, независимо выбираются из группы, состоящей из -H, алкила, арила, алкилен-арила, $-C(O)$ -алкила и $-C(O)$ - арила;

R^4 , R^5 и $R^{5'}$, каждый, независимо представляют собой алкил;

R^6 и R^{11} , каждый, независимо представляют собой -H или алкил;

R^7 представляет собой C_{9-30} цепь жирной кислоты, $-Y-N(R^{11})-C(O)-O$ -алкилен- $C(H)(OR^8)$ -алкилен- OR^9 , $-C(R^{10})(C(O)NH_2)$ -алкилен- $N(R^{11})-C(O)-C_{16-30}$ цепь жирной кислоты, $-(CR^{10}R^{10})_2-O-P(O)(OH)-O$ -алкилен- $C(R^{10})(OR^Z)$ -алкилен- OR^Z или $-Y$ -триазолил- L ;

R^Z представляет собой C_{8-30} цепь жирной кислоты или $-C(O)-C_{16-30}$ цепь жирной кислоты;

Y представляет собой алкилен;

L выбирается из группы, состоящей из цепи жирной кислоты, $-алкилен-C(O)-W$, $-алкилен-O-C(O)-W$, $-алкилен-N-(алкилен-C(O)-NR^{11}-алкилен-NR^{11}-C(O)-W)_2$ и $-алкилен-N-(алкилен-C(O)-W)_2$;

W представляет собой цепь жирной кислоты, $-O$ -алкилен- $C(H)(OR^8)$ -алкилен- OR^9 , фосфолипид или стерол;

R^8 и R^9 , каждый, независимо представляют собой R^X или $-C(O)-R^X$;

R^{10} , R^{22} , R^{33} , $R^{33'}$, R^{44} , $R^{44'}$, R^{55} и $R^{55'}$, каждый, независимо представляют собой H или R^A ;

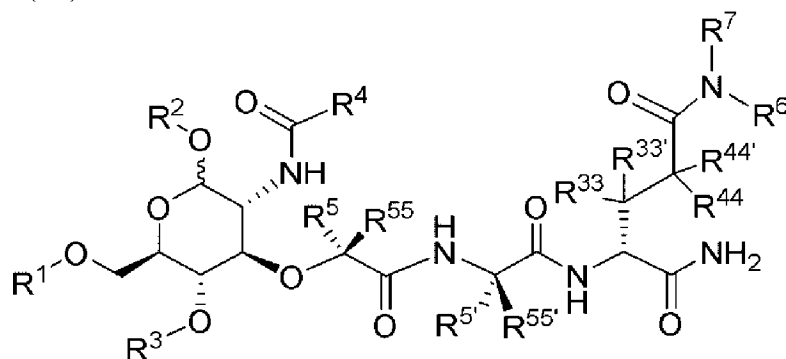
R^X представляет собой цепь жирной кислоты;

где каждый остаток из рассмотренных выше алкила, алкилена, алкилена-арила, арила и триазолила необязательно замещается одним или несколькими R^A , где R^A независимо выбирают для каждого случая из группы, состоящей из водорода, галогена, алкокси, галогеналкокси, циано, гидроксила, $-N(R^C)(R^D)$, $-C(O)N(R^C)(R^D)$, $-N(R^C)C(O)R^B$, $-OC(O)NR^C R^D$, $-NR^C C(O)OR^B$, $-OC(O)R^B$, $-C(O)OR^B$, $-C(O)R^B$, $-CO_2H$, $-NO_2$, $-SH$, $S(O)_X R^B$ (где X представляет собой 0, 1 или 2), арила, арилалкила, гетероарила, гетероарилалкила, циклоалкила, гетероциклоалкила и R^B ;

R^C и R^D независимо выбирают для каждого случая из группы, состоящей из водорода, алкила, галогеналкила $-C(O)R^B$ и $-C(O)OR^B$; или R^C и R^D берутся вместе с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием гетероциклического кольца, необязательно замещенного R^A ; и

R^B представляет собой алкил, алкенил или алкинил, необязательно замещенный одним или несколькими атомами фтора; где, когда R^7 представляет собой C_{9-30} , цепь жирной кислоты, R^2 представляет собой $-H$.

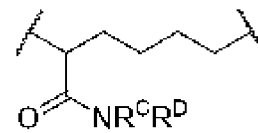
2. Соединение по п.1, где соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (IA):



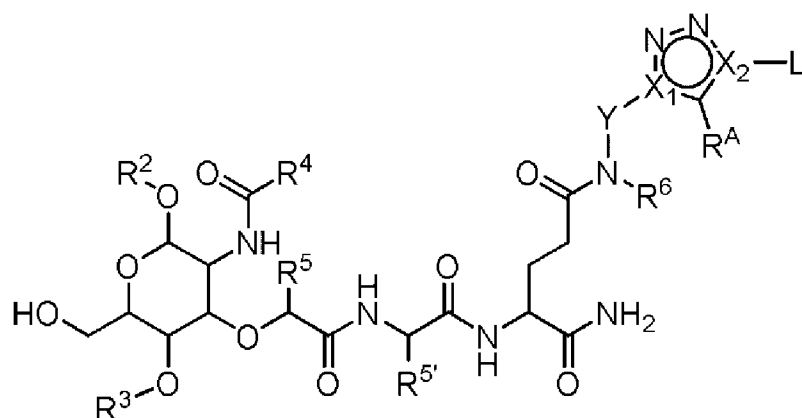
(IA),

или его фармацевтически приемлемую соль.

3. Соединение по п.1 или 2, где R^2 представляет собой $-H$ или бензил.
4. Соединение по любому из пп.1-3, где R^2 представляет собой $-H$.
5. Соединение по любому из пп.1-4, где R^{10} , R^{22} , R^{33} , $R^{33'}$, R^{44} , $R^{44'}$, R^{55} и $R^{55'}$, каждый, представляют собой $-H$.
6. Соединение по любому из пп.1-5, где R^4 представляет собой алкил.
7. Соединение по любому из пп.1-6, где R^4 представляет собой метил.
8. Соединение по любому из пп.1-7, где R^3 и R^6 оба представляют собой $-H$.
9. Соединение по любому из пп.1-8, где Y представляет собой алкилен, необязательно замещенный $-C(O)N(R^C)(R^D)$.



10. Соединение по п.9, где Y представляет собой $-CH_2-$ или
11. Соединение по п.10, где Y представляет собой $-CH_2-$.
12. Соединение по любому из пп.1-11, где R^7 представляет собой $-Y$ -триазилил- L ;
13. Соединение по любому из пп.1-12, где соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (II):



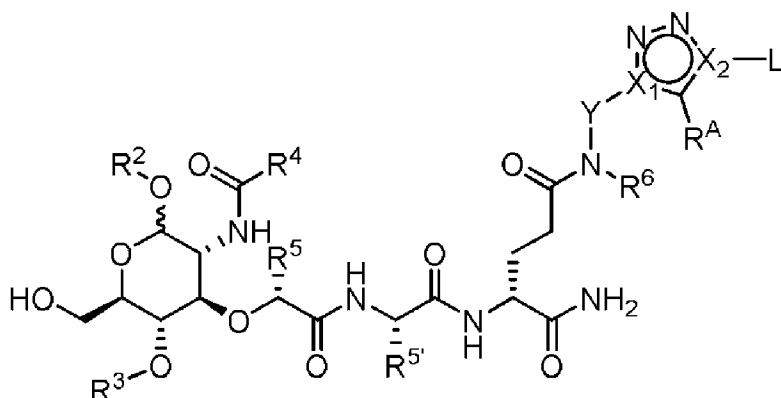
(II),

или его фармацевтически приемлемую соль,

где:

X_1 представляет собой -N- и X_2 представляет собой -C-; или X_1 представляет собой -C- и X_2 представляет собой -N-.

14. Соединение по п.13, где соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (IIA):



(IIA),

или его фармацевтически приемлемую соль.

15. Соединение по п.13 или 14, где Y представляет собой C_{1-6} алкилен.16. Соединение по любому из пп.13-15, где R^A представляет собой -H.

17. Соединение по любому из пп.1-16, где L выбирается из группы, состоящей из C_{8-30} цепи жирной кислоты, $-CH_2-C(O)-W$, $-CH_2-O-C(O)-W$, $-CH_2CH_2-N-CH_2CH_2-C(O)-NR^{11}-CH_2CH_2-NR^{11}-C(O)-W$ и $-CH_2CH_2-N-(CH_2CH_2-C(O)-W)_2$.

18. Соединение по п.17, где L представляет собой C_{12-18} цепь жирной кислоты.19. Соединение по п.17, где L представляет собой $-CH_2(CH_2CH_2)_8-CH_3$.

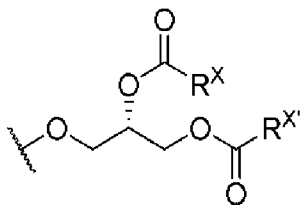
20. Соединение по любому из пп.1-19, где W представляет собой C_{8-30} цепь жирной кислоты.

21. Соединение по п.20, где W представляет собой C_{8-30} алкил.

22. Соединение по любому из пп.1-19, где W представляет собой C_{12-18} цепь жирной кислоты.

23. Соединение по п.20, где W представляет собой C₁₂₋₁₈ алкил.

24. Соединение по любому из пп.1-19, где W представляет собой:



25. Соединение по п.24, где R^X и R^{X'}, каждый, независимо представляют собой -C₈₋₃₀ цепь жирной кислоты.

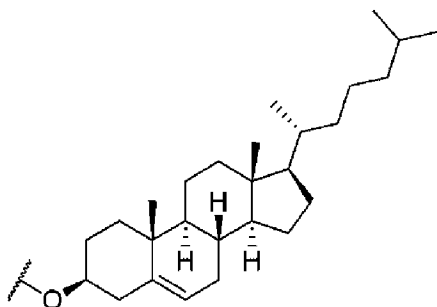
26. Соединение по п.25, где R^X и R^{X'}, каждый, независимо представляют собой -C₈₋₃₀ алкил.

27. Соединение по п.24, где R^X и R^{X'}, каждый, независимо представляют собой C₁₂₋₁₈ цепь жирной кислоты.

28. Соединение по п.27, где R^X и R^{X'}, каждый, независимо представляют собой -C₁₂₋₁₈ алкил.

29. Соединение по п.28, где R^X и R^{X'} оба представляют собой -(CH₂CH₂)₈-CH₃.

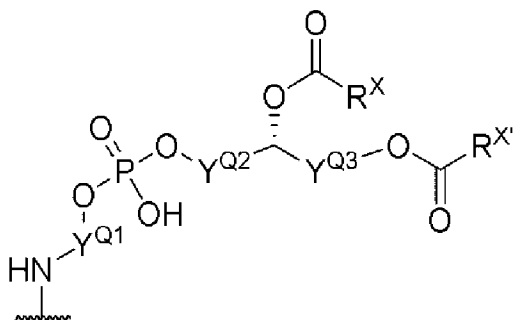
30. Соединение по любому из пп.1-19, где W представляет собой холестерин:



(холестерин).

31. Соединение по любому из пп.1-19, где W представляет собой фосфолипид, выбранный из группы, состоящей из: фосфатидилхолина (PC), фосфатидилглицерина (PG), фосфатидилсерина (PS), фосфатидилэтаноламина (PE), фосфатидной кислоты (PA) и лизофосфатидилхолина.

32. Соединение по п.31, где W представляет собой фосфолипид, имеющий структуру:



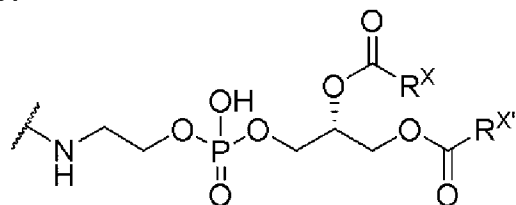
где

Y^{Q1}, Y^{Q2} и Y^{Q3}, каждый, независимо представляют собой алкилен и R^X и R^{X'}, каждый,

независимо представляют собой цепь жирной кислоты, содержащей, по меньшей мере, 15 атомов углерода.

33. Соединение по п.32, где R^X и $R^{X'}$, каждый, независимо представляют собой C_{15-20} алкил или C_{15-20} алкенил.

34. Соединение по п.31, где W представляет собой фосфолипид, имеющий структуру:



или его фармацевтически приемлемую соль;

где R^X и $R^{X'}$, каждый, независимо представляют собой C_{8-30} цепь жирной кислоты.

35. Соединение по п.34, где R^X и $R^{X'}$, каждый, независимо представляют собой C_{12-18} жирную кислоту.

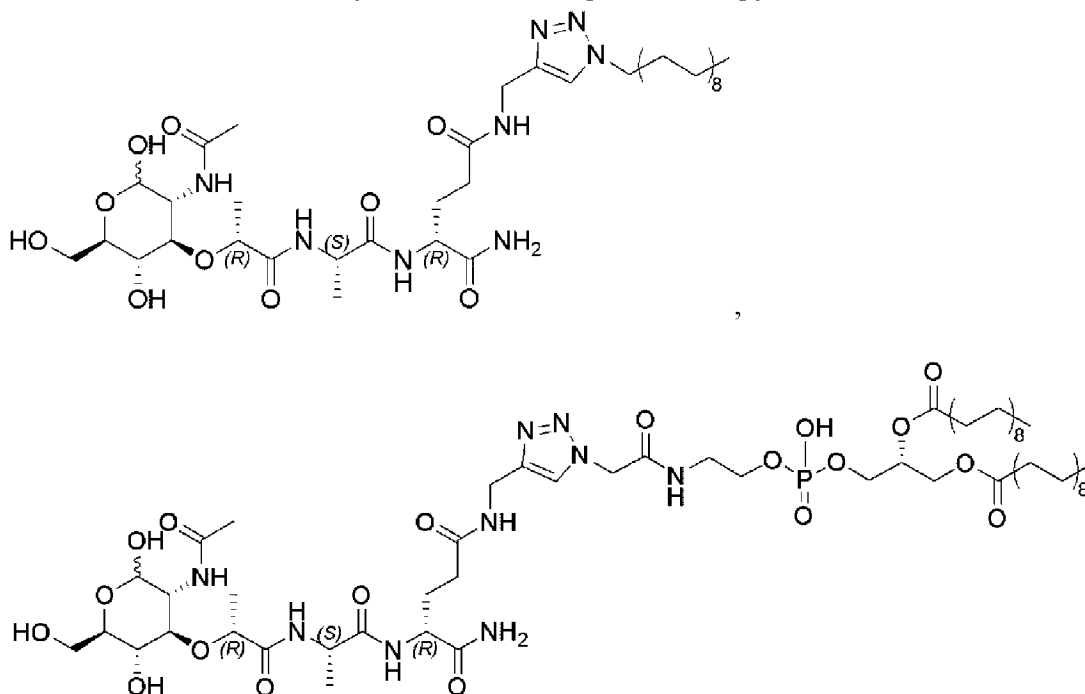
36. Соединение по п.34 или 35, где жирная кислота является насыщенной.

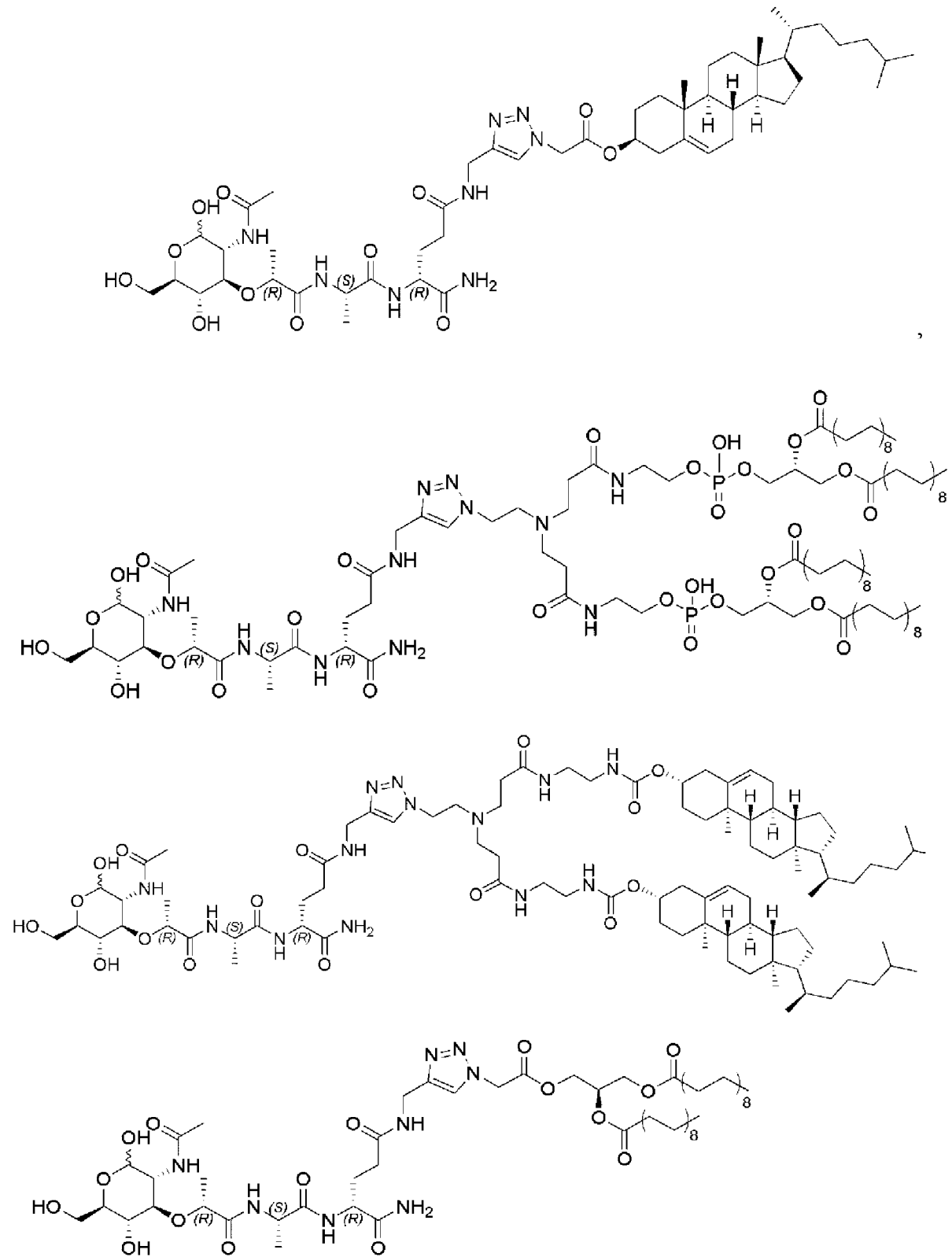
37. Соединение по п.34, где R^X и $R^{X'}$ оба представляют собой $-(CH_2CH_2)_8-CH_3$.

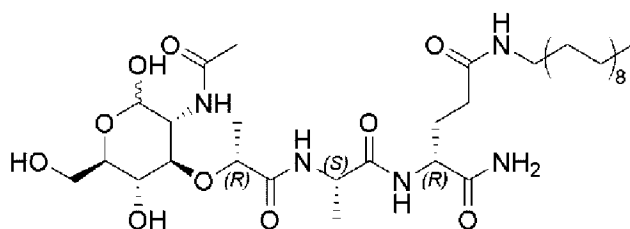
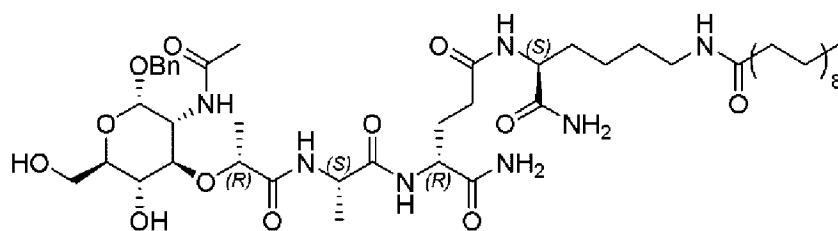
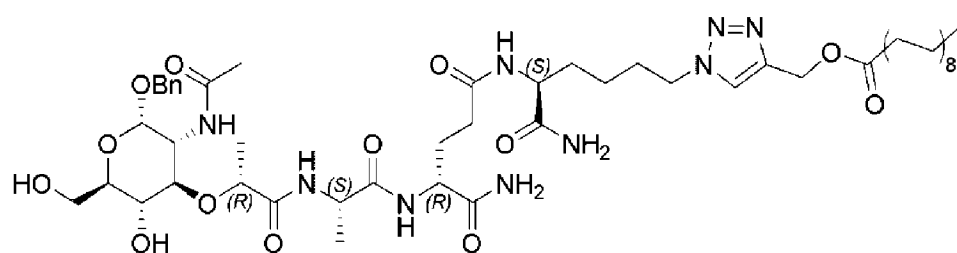
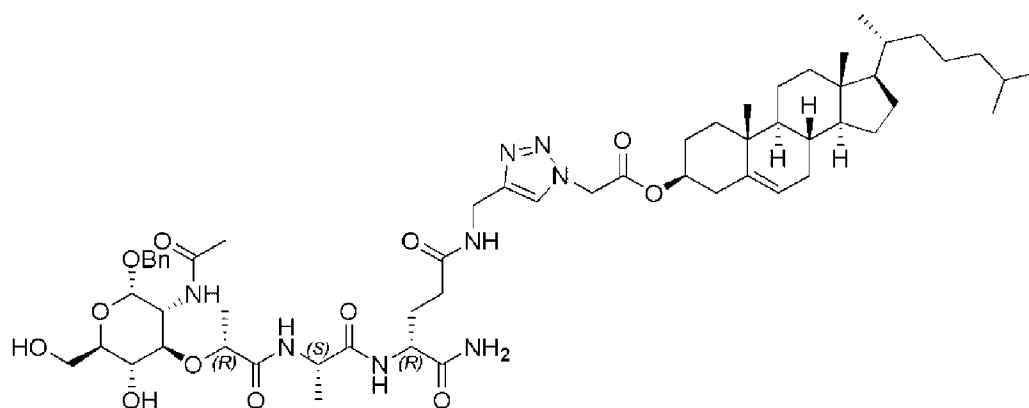
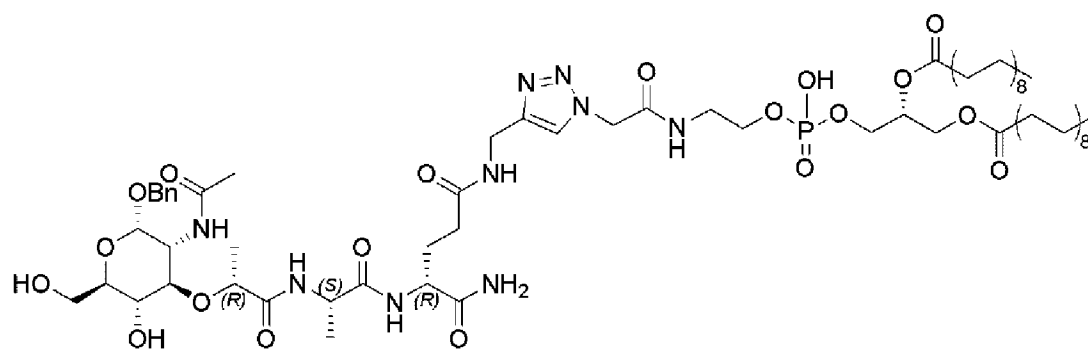
38. Соединение по любому из пп. 1-11, где R^7 представляет собой $-C(H)(C(O)NH_2)$ -алкилен- $N(R^{11})-C(O)-C_{17-30}$ жирную кислоту.

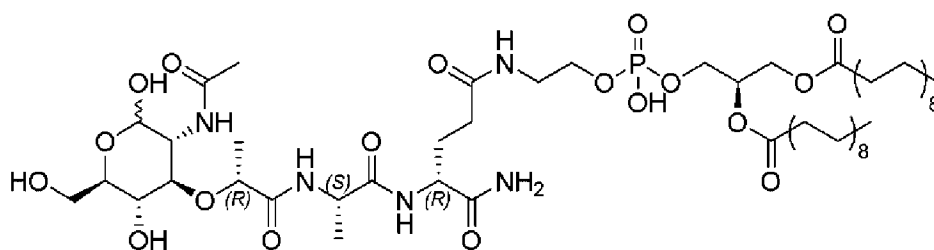
39. Соединение по любому из пп.1-11, где R^7 представляет собой $-CH_2CH_2-O-P(O)(OH)-O-CH_2-C(H)(OR^Z)-CH_2-OR^Z$.

40. Соединение по любому из пп.1-39, выбранное из группы, состоящей из:

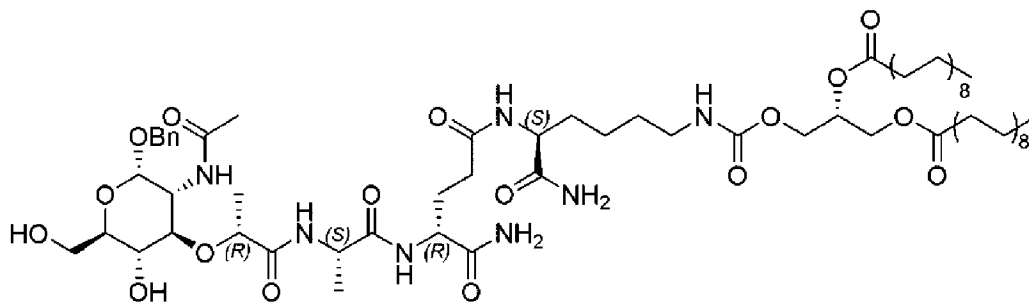




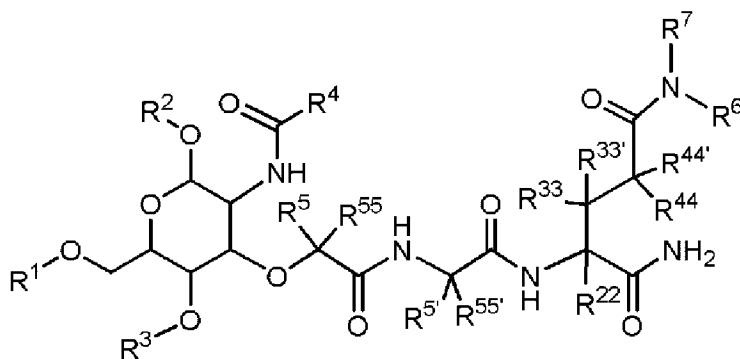




и



41. Нанобиологическая композиция, содержащая наночастицы, полученные из липопротеина высокой плотности (HDL), где наночастицы содержат соединение формулы (I):



(I),

или его фармацевтически приемлемую соль,

где:

R^1 представляет собой -H или $-C(O)-R^X$;

R^2 и R^3 , каждый, независимо выбираются из группы, состоящей из -H, алкила, алкилен-арила, $-C(O)$ -алкила и $-C(O)$ - арила;

R^4 , R^5 и $R^{5'}$, каждый, независимо представляют собой алкил;

R^6 и R^{11} , каждый, независимо, представляют собой -H или алкил;

R^7 представляет собой цепь жирной кислоты, $-Y-N(R^6)-C(O)-O$ -алкилен- $C(H)(OR^8)$ -алкилен- OR^9 , $-Y-N(R^6)-C(O)-R^X$, $-Y-O-P(O)(OH)-O$ -алкилен- $C(H)(OR^8)$ -алкилен- OR^9 или $-Y$ -триазолил-L;

Y представляет собой алкилен;

L выбирается из группы, состоящей из цепи жирной кислоты, -алкилен-C(O)-W, -алкилен-O-C(O)-W, -алкилен-N-(алкилен-C(O)-NR¹¹-алкилен-NR¹¹-C(O)-W)₂ и -алкилен-N-(алкилен-C(O)-W)₂;

W представляет собой цепь жирной кислоты, -O-алкилен-C(H)(OR⁸)-алкилен-OR⁹, фосфолипид или стерол;

R⁸ и R⁹, каждый, независимо представляют собой R^X или -C(O)-R^X;

R²², R³³, R^{33'}, R⁴⁴, R^{44'}, R⁵⁵ и R^{55'}, каждый, независимо представляют собой H или R^A;

R^X представляет собой цепь жирной кислоты;

где каждый остаток из рассмотренных выше алкила, алкилена, алкилена-арила, арила и триазолила необязательно замещается одним или несколькими R^A, где R^A независимо выбирают для каждого случая из группы, состоящей из галогена, алкокси, галогеналкокси, циано, гидроксила, -N(R^C)(R^D), -C(O)N(R^C)(R^D), -N(R^C)C(O)R^B, -OC(O)NR^CR^D, -NR^CC(O)OR^B, -OC(O)R^B, -C(O)OR^B, -C(O)R^B, -CO₂H, -NO₂, -SH, S(O)_XR^B (где X представляет собой 0, 1 или 2), арила, гетероарила, гетероарилалкила, циклоалкила, гетероциклоалкила и R^B;

R^C и R^D независимо выбирают для каждого случая из группы, состоящей из водорода, алкила, галогеналкила -C(O)R^B и -C(O)OR^B; или R^C и R^D берутся вместе с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием гетероциклического кольца, необязательно замещенного R^A; и

R^B представляет собой алкил, алкенил или алкинил, необязательно замещенный одним или несколькими атомами фтора.

42. Нанобиологическая композиция, содержащая наночастицы, полученные из липопротеина высокой плотности (HDL), где наночастицы содержат соединение по любому из пп.1-40.

43. Нанобиологическая композиция по п.42 или 43, где наночастицы, полученные из HDL, содержат один или несколько фосфолипидов.

44. Нанобиологическая композиция по п.43, где фосфолипид независимо выбирается из группы, состоящей из фосфатидилхолина, фосфатидилэтаноламина, фосфатидилинозитола, фосфатидилсерина, сфингомиелина или другого церамида, фосфолипид-содержащего масла, фосфатидилглицерина, фосфатидной кислоты, лизофосфатидилхолина и их сочетаний.

45. Нанобиологическая композиция по п.41 или 42, содержащая фосфолипид, выбранный из группы, состоящей из 1,2-димиристоил-sn-глицеро-3-фосфатидилхолина (DMPC) и 1-пальмитоил-2-олеил-sn-глицеро-3-фосфохолина (POPC), и лизолипид, выбранный из группы, состоящей из 1-миристоил-2-гидрокси-sn-глицеро-фосфохолина (MHPC) и 1-пальмитоил-2-гидрокси-sn-глицеро-3-фосфохолина (PHPC).

46. Нанобиологическая композиция по любому из пп.41-45, где наночастицы, полученные из HDL, содержат ароА-I или пептидный миметик ароА-I.

47. Нанобиологическая композиция по любому из пп.41-46, где наночастицы, полученные из HDL, дополнительно содержат один или несколько триглицеридов,

сложных эфиров жирных кислот, гидрофобных полимеров, сложных стероловых эфиров или их сочетаний.

48. Нанобиологическая композиция по любому из пп.41-47, где наночастицы, полученные из HDL, дополнительно содержат холестерин.

49. Нанобиологическая композиция по п.48, где наночастицы, полученные из HDL, содержат один или несколько фосфолипидов и холестерин в молярном отношении в диапазоне примерно 1:0,05 - примерно 1:0,25.

50. Нанобиологическая композиция по п.49, где наночастицы, полученные из HDL, содержат один или несколько фосфолипидов и холестерин в молярном отношении примерно 1:0,2.

51. Нанобиологическая композиция по любому из пп.1-50, где наночастица, полученная из HDL, представляет собой нанодиск или наносферу.

52. Нанобиологическая композиция по п.51, где диаметр нанодиска или наносферы составляет примерно 8 - примерно 400 нм.

53. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп.1-40 или его фармацевтически приемлемая соль и фармацевтически приемлемый носитель.

54. Способ лечения расстройства клеточной пролиферации у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества нанобиологической композиции по любому из пп.41-52.

55. Способ по п.54, где расстройство клеточной пролиферации представляет собой рак.

56. Способ по 55, где рак выбирается из группы, состоящей из рака мочевого пузыря, рака кровеносных сосудов, рака костей, рака головного мозга, рака молочной железы, рака шейки матки, рака грудной клетки, рака толстой кишки, рака эндометрия, рака пищевода, рака глаз, рака головы, рака почки, рака печени, рака лимфатических узлов, рака легких, рака рта, рака шеи, рака яичников, рака поджелудочной железы, рака простаты, рака прямой кишки, колоректального рака, рака кожи, рака желудка, рака яичек, рака горла, рака щитовидной железы, рака уротелия и рака матки.

57. Способ по п.56, где рак выбирается из группы, состоящей из рака молочной железы, рака простаты, меланомы, колоректального рака, рака легких, рака поджелудочной железы и глиобластомы.

58. Способ по любому из пп.54-57, где способ дополнительно включает совместное введение противоракового лекарственного средства с нанобиологической композицией в качестве сочетанной терапии.

59. Способ лечения сепсиса у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества нанобиологической композиции по любому из пп.41-52.

60. Способ по п.59, где у пациента сепсис, связанный с бактериальной, вирусной или грибковой инфекцией легких, брюшной полости, почек или кровотока.

61. Способ по любому из пп.54-60, где нанобиологическая композиция вводится внутривенно или внутриартериально.

62. Способ активации рецептора NOD2 у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту эффективного количества нанобиологической композиции по любому из пп.41-52.

63. Способ приготовления нанобиологической композиции по любому из пп.41-52, способ включает:

а) формирование липидной пленки, содержащей: i) соединение по настоящему изобретению; ii) один или несколько фосфолипидов; необязательно iii) гидрофобную матрицу, содержащую один или несколько триглицеридов, сложных эфиров жирных кислот, гидрофобных полимеров или сложных стероловых эфиров или их сочетание; и необязательно iv) холестерин; в условиях, эффективных для образования липидной пленки; и

б) растворение липидной пленки в растворителе с образованием липидного раствора; и приведение в контакт раствора липида с ароА-I или пептидным миметиком ароА-I в условиях, эффективных для образования наночастиц, полученных из HDL, содержащих соединение по любому из пп.1-34.

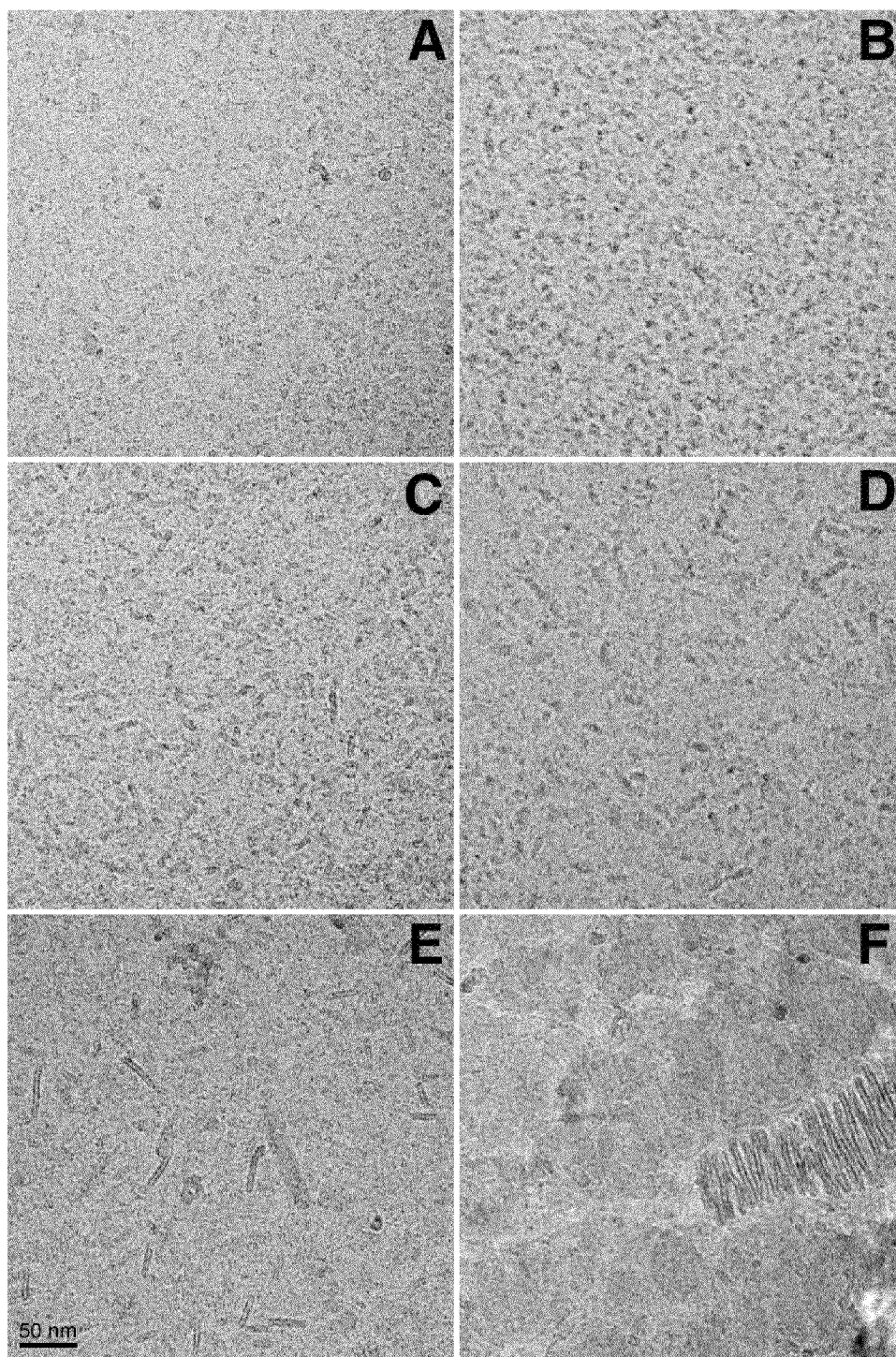
64. Нанобиологическая композиция, полученная по п.63.

65. Набор, содержащий нанобиологическую композицию по любому из пп.41-52.

66. Способ по п.52 где противораковое лекарственно средство является ингибитором контрольной точки.

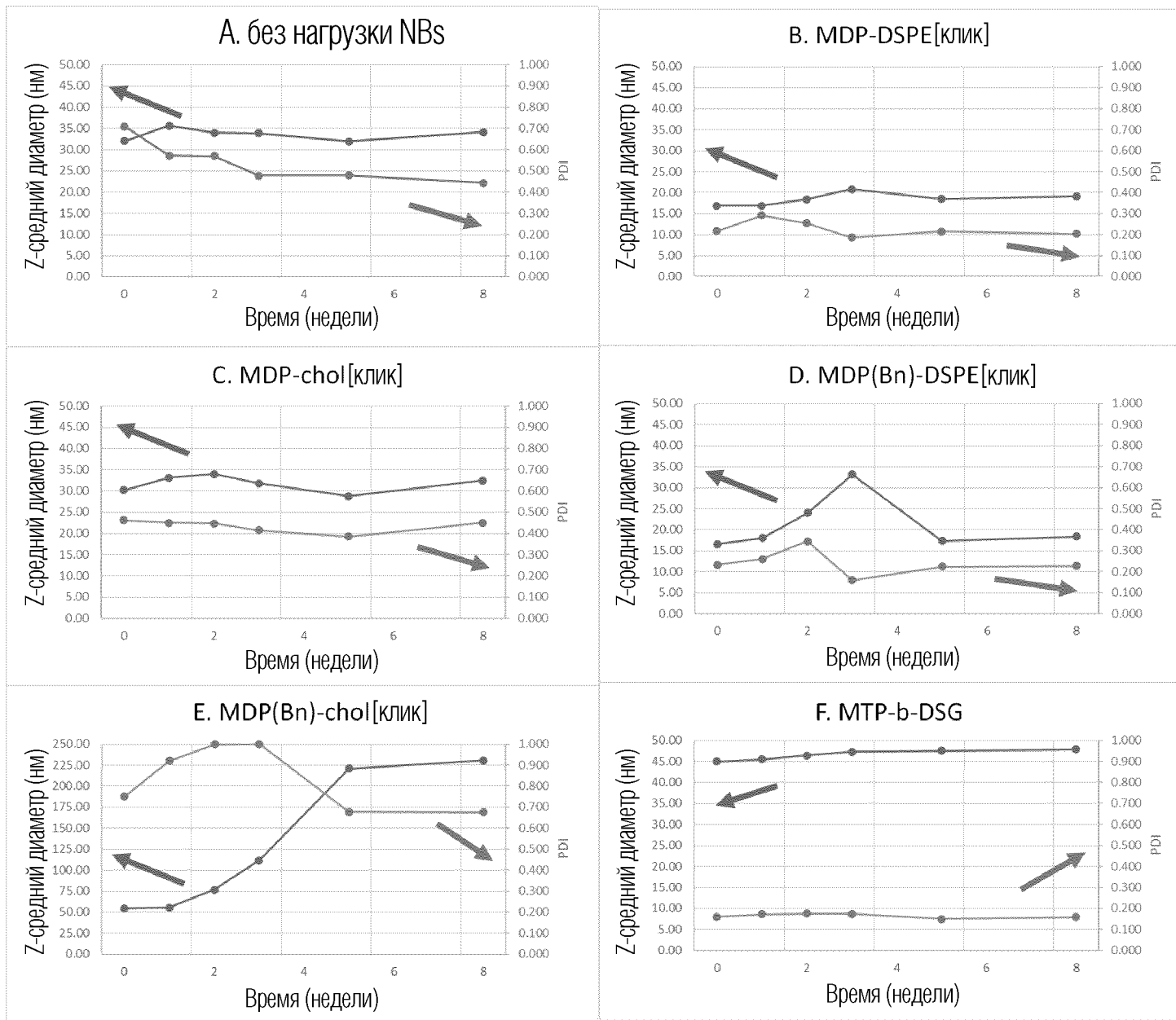
67. Способ по п.67, где ингибитор контрольной точки выбирается из антитела анти-PD-1, антитела анти-CTLA-4, и их сочетаний.

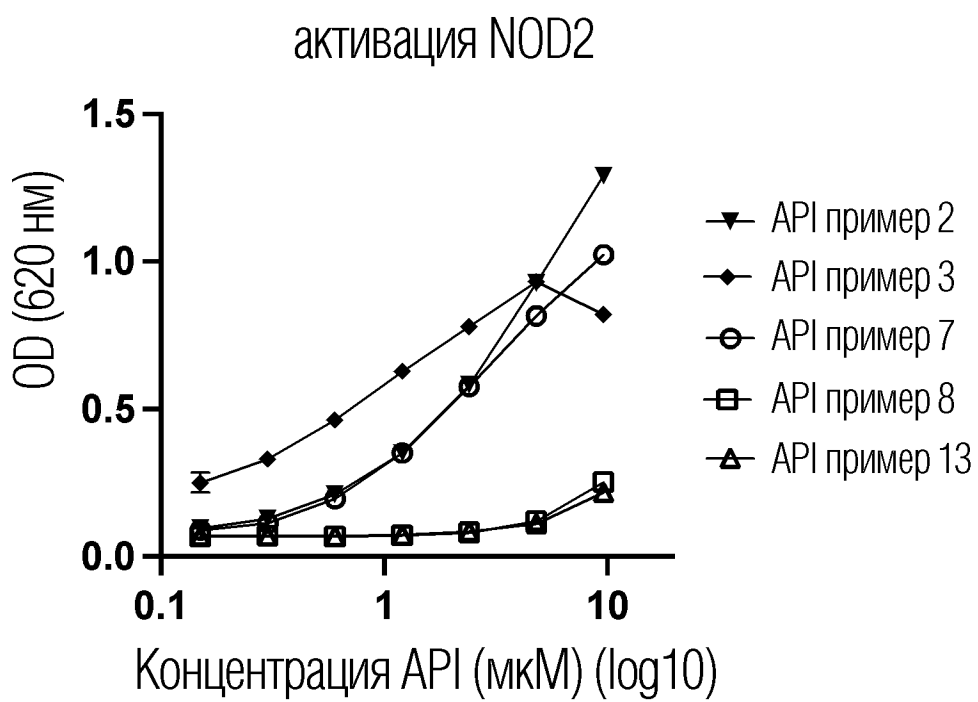
По доверенности



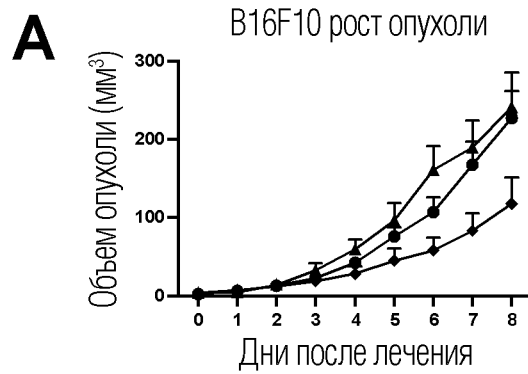
ФИГ. 1

ФИГ. 2

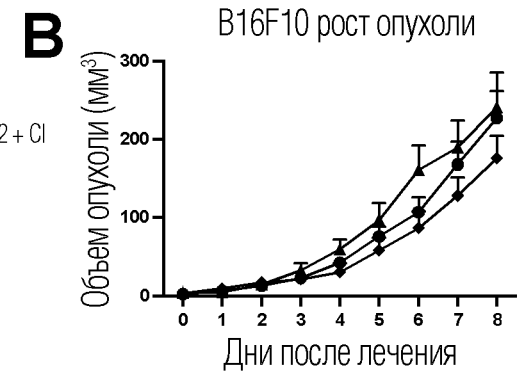




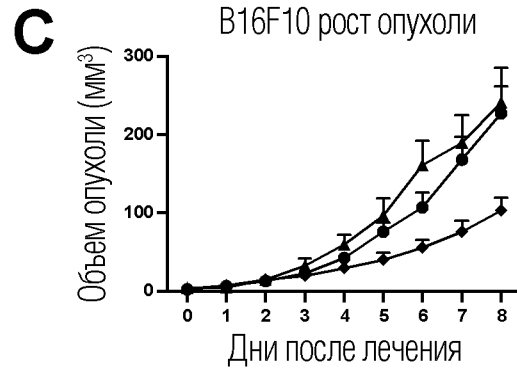
ФИГ. 3



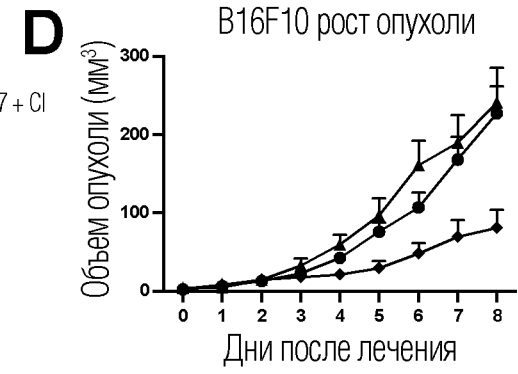
- PBS
- ▲ CI
- ◆ NB пример 2 + CI



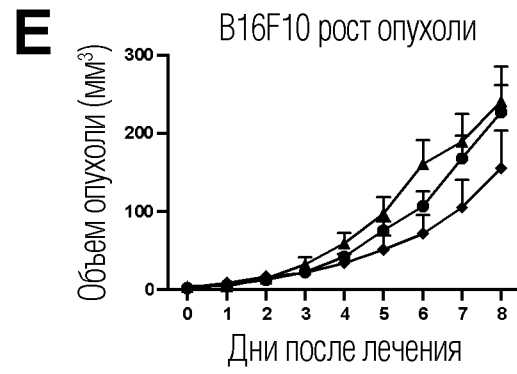
- PBS
- ◆ NB пример 3 + CI
- ▲ CI



- PBS
- ◆ NB пример 7 + CI
- ▲ CI



- PBS
- ◆ NB пример 8 + CI
- ▲ CI

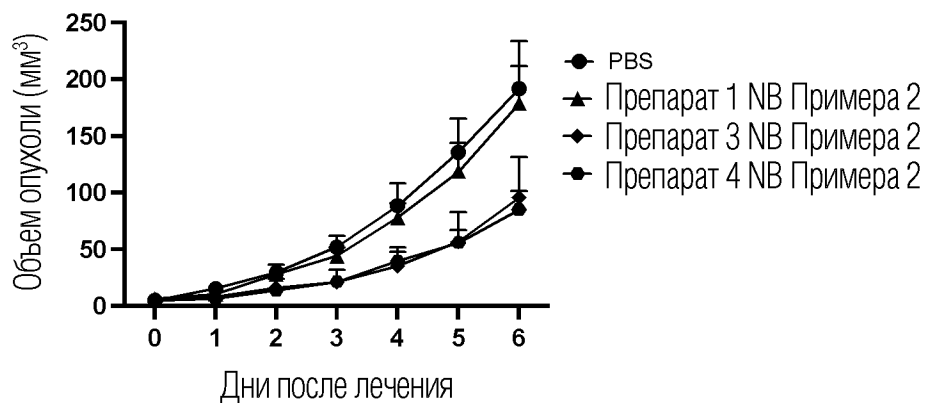


- PBS
- ◆ NB пример 13 + CI
- ▲ CI

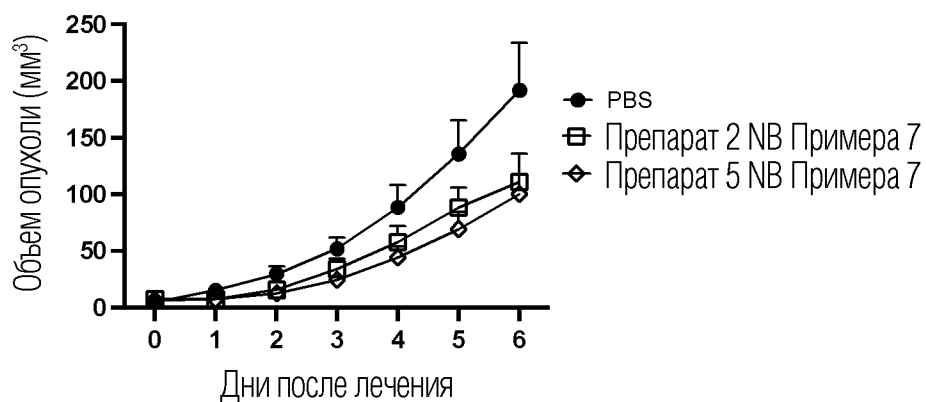
ФИГ. 4

A

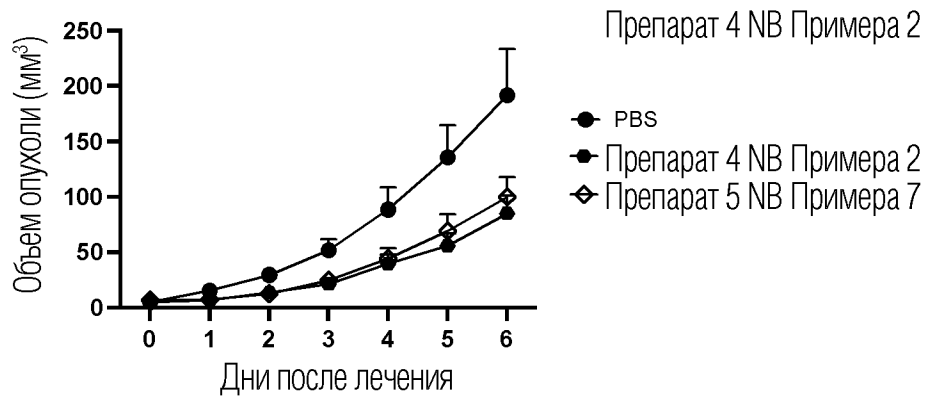
B16F10 рост опухоли - NB пример 2

**B**

B16F10 рост опухоли - NB пример 7

**C**

NB пример 2 vs NB пример 7



ФИГ. 5