(19) Евразийское патентное ведомство

(21) 201992804 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2020.04.17

(22) Дата подачи заявки
2018.06.05

(51) Int. Cl. *C07H 15/224* (2006.01)
C07H 15/23 (2006.01)
C07H 15/222 (2006.01)
A61P 21/04 (2006.01)
A61P 21/00 (2006.01)

(54) ПРОИЗВОДНЫЕ АМИНОГЛИКОЗИДА И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

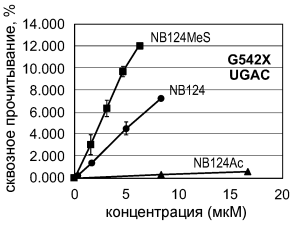
(31) **62/515,021**
(32) **2017.06.05**
(33) **US**
(86) **PCT/IL2018/050612**
(87) **WO 2018/225065 2018.12.13**

(71) Заявитель:
ЭЛЛОКС ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ ЛТД. (IL)

(72) Изобретатель:
Баасов Тимор, Фирзон Вера, Белахов Валерий, Эйлон Бат-Хен (IL)

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

(57) Новые аминогликозиды, представленные формулами (например, соединение формулы A, B, I, I*, III или III*, включая соединения, представленные формулами Ia, I**, I*a, I*b, IIIa, III**, III*a и III*b), как определено в настоящем описании, предназначены для демонстрации активности сквозной мутации стоп-кодона. Также представлены фармацевтические композиции, содержащие их, и их применение для лечения генетических заболеваний и расстройств, таких как заболевания и расстройства, связанные с мутациями стоп-кодонов.



201992804 A1

201992804 A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420- 560507EA/042

ПРОИЗВОДНЫЕ АМИНОГЛИКОЗИДА и ИХ ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

ОБЛАСТЬ И ПРЕДПОСЫЛКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение в некоторых его вариантах осуществления относится к аминогликозидам и, более конкретно, но не исключительно, к новым производным аминогликозидов и их применению для увеличения экспрессии гена, имеющего мутацию стоп–кодона, и/или для лечения генетических нарушений.

Многие генетические нарушения человека возникают в результате нонсенс мутаций, когда один из трех стоп–кодонов (UAA, UAG или UGA) заменяет кодон, кодирующий аминокислоту, что приводит к преждевременному прекращению трансляции и в конечном итоге к усеченным неактивным белкам. В настоящее время известны сотни таких нонсенс мутаций, и было показано, что некоторые из них объясняют некоторые случаи смертельных заболеваний, включая, например, муковисцидоз (МВ), нефропатический цистиноз, мышечную дистрофию Дюшенна (МДД), атаксию–телеангиэктазию, синдром Херлера, гемофилию А, гемофилию В, синдром Тея–Сакса, синдром Ретта, синдром Ашера, тяжелый буллезный эпидермолиз и многое другое. Для многих из этих болезней в настоящее время нет эффективного лечения.

Было показано, что некоторые аминогликозидные соединения имеют терапевтическую ценность при лечении некоторых генетических заболеваний из–за их способности индуцировать рибосомы для прочтения стоп–кодоновых мутаций, генерируя полноразмерные белки из части молекул мРНК.

Аминогликозиды являются высокоэффективными антибиотиками широкого спектра действия, которые обычно используются для лечения опасных для жизни инфекций. Принято считать, что механизм действия аминогликозидных антибиотиков, таких как паромомицин (см. ФИГ. 1), включает взаимодействие с прокариотической рибосомой и, более конкретно, включает связывание с декодирующим А–сайтом 16S рибосомальной РНК, которая приводит к ингибированию трансляции белка и вмешательству в точность трансляции.

Некоторые достижения в определении структуры рибосомы бактерий, наряду с кристаллической и ЯМР–структурой моделей А–сайтов олигонуклеотидов бактерий, предоставили полезную информацию для понимания механизма декодирования в клетках прокариот и понимания того, как аминогликозиды проявляют свое вредное неправильное прочтение генетического кода. Эти и другие исследования дали основание предположить, что сродство А–сайта к комплексу неродственных mRNA–тРНК увеличивается при связывании аминогликозида, что препятствует эффективной дифференцировке рибосомой между неродственными и родственными комплексами.

Считается, что усиление подавления терминации аминогликозидами у эукариот происходит по механизму, аналогичному активности аминогликозидов у прокариот,

влияющей на трансляционную точность в процессе синтеза белка, а именно, связывание определенных аминогликозидов с А–сайтом рибосомы, вероятно, вызывает конформационные изменения, которые стабилизируют комплексы почти родственных мРНК–тРНК, вместо вставки фактора высвобождения. Было показано, что аминогликозиды подавляют различные стоп–кодоны с заметно отличающейся эффективностью (UGA>UAG>UAA), и было обнаружено, что эффективность подавления дополнительно зависит от идентичности четвертого нуклеотида, непосредственно ниже по потоку от стоп–кодона (C>U>A≥грамм), а также контекста локальной последовательности вокруг стоп–кодона.

Желаемыми характеристиками эффективного сквозного прочитывания лекарственного средства будет пероральное введение и незначительное воздействие на бактерии или его отсутствие. Антимикробная активность сквозного прочитываемого лекарственного средства нежелательна, так как любое ненужное использование антибиотиков, особенно в отношении желудочно–кишечной (GI) биоты, связано с неблагоприятными эффектами, вызванными нарушением равновесия GI биоты и появлением резистентности. В этом отношении, в дополнение к вышеупомянутым ограничениям, большинство клинических аминогликозидов очень избирательны в отношении бактериальных рибосом и не оказывают значительного влияния на цитоплазматические рибосомы клеток человека.

С целью обойти вышеупомянутые ограничения в биофармацевтической промышленности путем скрининга больших химических библиотек на предмет нонсенсенсной активности сквозного прочитывания идет поиск новых препаратов для подавления мутаций стоп–кодонов.

Первые эксперименты по аминогликозид–опосредованному подавлению мутаций стоп–кодонов белка трансмембранного регулятора проводимости муковисцидоза (CFTR) показали, что преждевременные мутации стоп–кодонов, обнаруженные в гене CFTR, могут подавляться членами семейства гентамицинов и геницицином (G–418) (см. ФИГ. 1), что определялось по появлению полноразмерного функционального CFTR в линиях эпителиальных клеток бронхов человека.

Эксперименты по супрессии кишечных тканей мутантов трансгенных мышей CFTR–/–, несущих трансген человеческого CFTR–G542X, показали, что обработка гентамицином и, в меньшей степени, тобрамицином, приводила к появлению человеческого белка CFTR в железах обработанных мышей. Наиболее важно то, что клинические исследования с использованием двойных слепых плацебо–контролируемых перекрестных испытаний показали, что гентамицин может подавлять мутации стоп–кодона у больных пациентов и что лечение гентамицином улучшает трансмембранную проводимость слизистой оболочки носа в группе из 19 пациентов, несущих стоп–кодон CFTR мутации. Другие генетические нарушения, для которых терапевтический потенциал аминогликозидов был проверен в системах in vitro на культивируемых клеточных линиях

или на животных моделях, включают DMD, синдром Херлера, нефрогенный несахарный диабет, нефропатический цистиноз, пигментный ретинит и атаксию–телеангиэктазию.

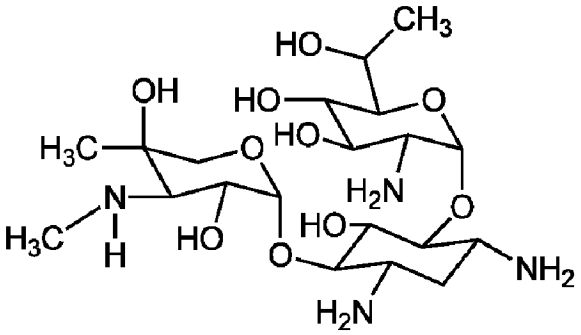
Тем не менее, одним из основных ограничений использования аминогликозидов в качестве лекарственных средств является их высокая токсичность по отношению к млекопитающим, которая обычно выражается при заболеваниях почек (нефротоксичность) и связанных с ушами (ототоксичность). Предполагается, что причиной этой токсичности является сочетание различных факторов и механизмов, таких как взаимодействие с фосфолипидами, ингибирование фосфолипаз и образование свободных радикалов.

Хотя считается, что они селективны в отношении рибосом бактерий, большинство аминогликозидов связывается также с эукариотическим А–сайтом, но с более низким сродством, чем с бактериальным А–сайтом. Ингибирование трансляции в клетках млекопитающих также является одной из возможных причин высокой токсичности этих агентов. Другим фактором, добавляющим к их цитотоксичности, является их связывание с митохондриальной рибосомой в 12S–рРНК А–сайте, последовательность которого очень близка к бактериальному А–сайту.

Во многих исследованиях были предприняты попытки понять и предложить способы снижения токсичности, связанной с аминогликозидами, включая использование антиоксидантов для снижения уровня свободных радикалов, а также использование поли–L–аспартата и даптомицина для снижения способности аминогликозидов взаимодействовать с фосфолипидами. Недавно была продемонстрирована роль мегалина (полилигандного эндоцитарного рецептора, который особенно распространен в проксимальных канальцах почек и внутреннем ухе) в поглощении аминогликозидов. Введение агонистов, которые конкурируют за связывание аминогликозидов с мегалином, также приводило к снижению поглощения и токсичности аминогликозидов. Кроме того, в качестве средства для снижения токсичности было исследовано изменение схемы введения и/или способа введения аминогликозидов.

Несмотря на значительные усилия по снижению токсичности аминогликозидов, лишь немногие результаты стали основой стандартной клинической практики и способов введения аминогликозидов для подавления мутаций стоп–кодонов, кроме изменений в графике введения. Например, использование субтоксичных доз гентамицина в клинических испытаниях, вероятно, приводило к снижению эффективности сквозного прочитывания, полученной в экспериментах in vivo, по сравнению с системами in vitro. Аминогликозид генетикин® (также известный как сульфат G–418 или просто G–418, как показано ниже) показал лучшую активность подавления терминации в системах транскрипции–транскрипции in vitro; однако его использование в качестве терапевтического агента невозможно, так как он смертелен даже при очень низких концентрациях. Например, LD_{50} у G–418 против фибробластных клеток человека составляет 0,04 мг/мл по сравнению с 2,5–5,0 мг/мл для гентамицина, неомицина и канамицина.

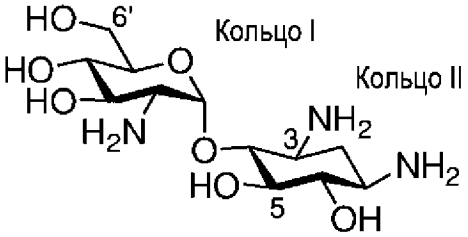
Поскольку G–418 чрезвычайно токсичен даже при очень низких концентрациях, в настоящее время гентамицин является единственным аминогликозидом, протестированным на различных моделях животных и в клинических испытаниях, в то время как некоторые исследования показали, что амикацин и паромомицин могут представлять альтернативы гентамицину в терапии подавления мутаций стоп–кодона.



G–418

На сегодняшний день с клиническими коммерчески доступными аминогликозидами были проведены почти все эксперименты по супрессии, однако только ограниченное количество аминогликозидов, включая гентамицин, амикацин и тобрамицин, находят клиническое применение в качестве антибиотиков для внутреннего применения у людей. Из них тобрамицин не обладает активностью подавления мутаций стоп–кодонов, а гентамицин является единственным аминогликозидом, протестированным на активность супрессии мутаций стоп–кодонов на моделях животных и в клинических испытаниях. Недавно было показано, что ряд производных неамина стимулирует считывание белка SMN в фибробластах, полученных от пациентов со спинальной мышечной атрофией (SPA); тем не менее, эти соединения были первоначально разработаны как антибиотики, и не было сделано никаких выводов по дальнейшему улучшению активности этих производных.

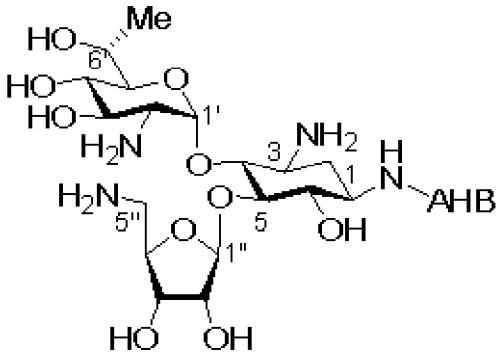
В WO 2007/113841 и WO 2012/066546 описаны классы паромомицин–производных аминогликозидов, предназначенных для проявления высокой активности преждевременных мутаций стоп–кодонов, которые проявляют низкую цитотоксичность в клетках млекопитающих и низкую антимикробную активность и, таким образом, могут быть использованы при лечении генетических заболеваний. Этот класс аминогликозидов, полученных из паромомицина, был разработан путем проведения определенных манипуляций с ядром паромамина, которые приводят к усилению активности сквозного прочитывания и уменьшают токсичность и антимикробную активность. Манипуляции проводились по нескольких положениям паромаминового ядра.



Паромамин

Примеры таких манипуляций с ядром паромамина, которые были описаны в этих публикациях, включают гидроксильную группу в положении 6′ аминогликозидного ядра; введение одного или нескольких моносахаридных фрагментов или олигосахаридного фрагмента в положение 3’, 4’, 3, 4, 5 и/или 6 аминогликозидного ядра; введение (S)–4–амино–2–гидроксибутирильного (AHB) фрагмента в положение N1 ядра паромамина; замещение водорода в положении 6′ алкилом, таким как метильный заместитель; и введение алкильной группы в 5″ положение в случае, когда моносахаридный фрагмент вводят в ядро паромамина.

Исследования показали, что обработка в течение 2 недель ((D. Wang et al., Molecular Genetics and Metabolism, **105**, 116–125 (2012); K.M. Keeling, et al., PLoS ONE **8** (4), e60478 (2013)) и 28 недель (G. Gunn et al., Molec. Genet. Metabol. **111**, 374–381 (2014)) типичным соединением, описанным в WO 2007/113841, **NB84** (показан ниже), на мышиной модели I–H (MPS I–H) мукополисахаридоза Iduatm1Kmke, которая несет PTC, гомологичный нонсенс–мутации человеческого IDUA–W402X, восстанавливала достаточную функцию α–L–идуронидазы посредством подавления PTC для уменьшения накопления тканевой GAG. Также было показано, что после 28–недельного лечения **NB84** выявлено значительное замедление заболевания во многих тканях, включая мозг, сердце и кость, которые устойчивы к современным терапевтическим препаратам MPS I–H. Эти данные показывают, что длительная нонсенс–супрессивная терапия с использованием аминогликозидов с модифицированным ядром паромамина может сдерживать прогрессирование генетического заболевания.



NB84

В WO 2017/037717 и WO 2017/037718 описаны дополнительные классы аминогликозидов, полученных из паромомицина, предназначенные для проявления высокой активности сквозного прочитывания преждевременных мутаций стоп–кодонов при проявлении низкой цитотоксичности в клетках млекопитающих и низкой антимикробной активности, путем введения дополнительных манипуляций с ядром паромамина, которые приводят к усилению активности сквозного прочитывания и снижению токсичности и противомикробной активности. Примеры таких манипуляций с ядром паромамина, которые были описаны в этих публикациях и которые могут являться дополнением или заменой манипуляций, описанных в WO 2007/113841 и WO

2012/066546, включают дальнейшее замещение гидроксильной группы в положении 6' аминогликозидного ядра; введение различных групп (например, алкильных, арилалкарильных, ацильных или проницаемых в клетки групп, таких как гуанидинил) в положение N1 ядра паромамина; и введение проницаемой в клетки группы в 5″ положение (в случае, если моносахарид присоединен к ядру паромамина).

В WO 2017/118968 описаны дополнительные классы производных паромомицина аминогликозидов, предназначенные для демонстрации высокой активности сквозного прочитывания преждевременной мутации стоп–кодонов при проявлении низкой цитотоксичности в клетках млекопитающих и низкой антимикробной активности, путем введения дополнительных манипуляций с ядром паромамина, которые приводят к повышенной активности сквозного прочитывания и снижение токсичности и антимикробной активности. Примеры таких манипуляций с ядром паромамина, которые были описаны в этих публикациях и которые могут являться дополнением или заменой манипуляций, описанных в WO 2007/113841, WO 2012/066546, 2017/037717 и WO 2017/037718, включают введение гидроксиалкильной группы в 6' положение; замену кольца I ненасыщенным кольцом, которое имеет двойную связь между 4' и 5' положениями; и введение ацильных групп в различные положения.

В WO 2017/037719, кроме того, описаны дополнительные классы аминогликозидов, полученных из паромомицина, предназначенные для проявления высокой активности сквозного прочитывания преждевременных мутаций стоп–кодонов при проявлении низкой цитотоксичности в клетках млекопитающих и низкой антимикробной активности, путем введения дополнительных манипуляций с ядром паромамина, которые приводят к усилению активности сквозного прочитывания и снижению токсичности и противомикробной активности.

Huth et al. (J. Clin. Invest. **125**, 583–92 (2015)) предположили, что каналы механотрансдукторов (MET), которые имеются на волосковых клетках и действуют как катионные каналы, непосредственно участвуют в поступлении аминогликозидов в улитку (см. фигуру 1 из уровня техники) и предположили, что предотвращение/ингибирование проникновения AG через эти каналы может значительно снизить ототоксический побочный эффект лекарственного средства. Чтобы проверить эту гипотезу, общий положительный заряд сизомицина AG был уменьшен путем ацилирования одной или двух аминогрупп одновременно, а именно, путем ацилирования N1 кольца II, N3 кольца III и одновременно N1 и N3 сизомицина, и 9 различных соединений оценивали на антибактериальную активность и ингибирование MET каналов. Было обнаружено, что модифицированный N1–метилсуфонилом сизомицин проявлял значительно сниженную ототоксичность, при этом он также сохранял свою антибактериальную активность, сходную с таковой исходного антибиотика сизомицина.

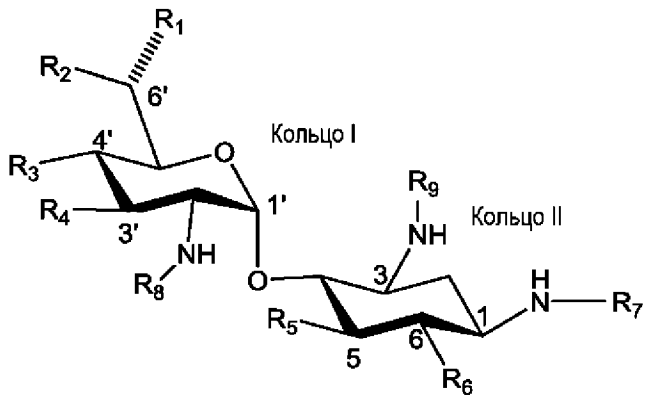
Дополнительные ссылки по предшествующему уровню техники включают Sabbavarapu et al., Med. Chem. Commun., 2018, 9, 503; Nudelman, I., et al., Bioorg Med Chem Lett, 2006. **16**(24): p. 6310–5; Hobbie, S.N., et al., Nucleic Acids Res, 2007. **35**(18): p. 6086–93;

Kondo, J., et al., Chembiochem, 2007. **8**(14): p. 1700–9; Rebibo–Sabbah, A., et al., Hum Genet, 2007. **122**(3–4): p. 373–81; Azimov, R., et al., Am J Physiol Renal Physiol, 2008. **295**(3): p. F633–41; Hainrichson, M., et al., Org Biomol Chem, 2008. **6**(2): p. 227–39; Hobbie, S.N., et al., Proc Natl Acad Sci U S A, 2008. **105**(52): p. 20888–93; Hobbie, S.N., et al., Proc Natl Acad Sci U S A, 2008. **105**(9): p. 3244–9; Nudelman, I., et al., Adv. Synth. Catal., 2008. **350**: p. 1682–1688; Nudelman, I., et al., J Med Chem, 2009. **52**(9): p. 2836–45; Venkataraman, N., et al., PLoS Biol, 2009. **7**(4): p. e95; Brendel, C., et al., J Mol Med (Berl), 2010. **89**(4): p. 389–98; Goldmann, T., et al., Invest Ophthalmol Vis Sci, 2010. **51**(12): p. 6671–80; Malik, V., et al., Ther Adv Neurol Disord, 2010. **3**(6): p. 379–89; Nudelman, I., et al., Bioorg Med Chem, 2010. **18**(11): p. 3735–46; Warchol, M.E., Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg, 2010. **18**(5): p. 454–8; Lopez–Novoa, J.M., et al., Kidney Int, 2011. **79**(1): p. 33–45; Rowe, S.M., et al., J Mol Med (Berl), 2011. **89**(11): p. 1149–61; Vecsler, M., et al., PLoS One, 2011. **6**(6): p. e20733; U.S. Patent Nos. 3,897,412, 4,024,332, 4,029,882, and 3,996,205; Greenberg et al., J. Am. Chem. Soc., 1999, 121, 6527–6541; Kotra et al., antimicrobial agents and chemotherapy, 2000, p. 3249–3256; Haddad et al., J. Am. Chem. Soc., 2002, 124, 3229–3237; Kandasamy, J. et al., J. Med. Chem. 2012, 55, pp. 10630−10643; Duscha, S. et al., MBio, 2014, **5**(5), p. e01827–14; Shulman, E. et al., J Biol Chem., 2014, **289**(4), pp. 2318–30; Simonson et al., ChemBioChem **3**, 1223–28, 2002; Shalev et al., PNAS **110**, 13333–338, (2013), M. Yusopov et al., Nature **513**, 517–22 (2014); Perez–Fernandez, D. et al. at. Commun. **5,** 3112 (2014); Akbergenov, R. et al. Am. Soc. Microbiol. **5,** 1–10 (2014); Kato, T. et al. ACS Infect. Dis. **1,** 479–486 (2016); Schalev et al. Nucleic Acids Research, **43**(17), 8601–8613 (2015); Sabbavarapu et al. ACS Med. Chem. Lett. **7**, 418–423 (2016); Bidou et al. RNA Biology **14**, 378–388 (2017); FR Patent No. 2,427,341; JP Patent No. 04046189; Keeling et al., PLoS ONE 8(4): e60478, 2013; и Alroy et al., Abstracts/Molecular genetics and metabolism 2018, 123(2):S18. Сведения по всем этим документам включены посредством ссылки, как если бы они были полностью изложены в настоящем документе.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение относится к аминогликозидам, которые могут быть успешно использованы при лечении генетических заболеваний, проявляя высокую активность сквозного прочитывания преждевременных мутаций стоп–кодонов, низкую токсичность в клетках млекопитающих и низкую антимикробную активность, а также улучшенную биодоступность и/или клеточную проницаемость. Описанные представленные аминогликозиды характеризуются структурой ядра на основе колец I, II и, необязательно, III паромомицина. В соответствии с аспектом некоторых вариантов осуществления настоящего изобретения предложены соединения, которые в общем виде представлены формулой A или B, как описано в настоящем документе в любом из соответствующих вариантов осуществления.

В соответствии с аспектом некоторых вариантов осуществления настоящего изобретения предложены соединения, которые в общем виде представлены общей формулой I:



Формула I

где:

пунктирная линия показывает стерическую конфигурацию в положении 6’, которая является R конфигурацией или S конфигурацией;

R_1 выбран из водорода, замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного циклоалкила и замещенного или незамещенного арила;

R_2 выбран из водорода, замещенного или незамещенного алкила и ORx, где Rx выбран из водорода, замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного арила, замещенного или незамещенного гетероарила, замещенного или незамещенного алкарила и ацила, или, альтернативно, R_2 представляет собой ORx и вместе с R_3 образует диоксан;

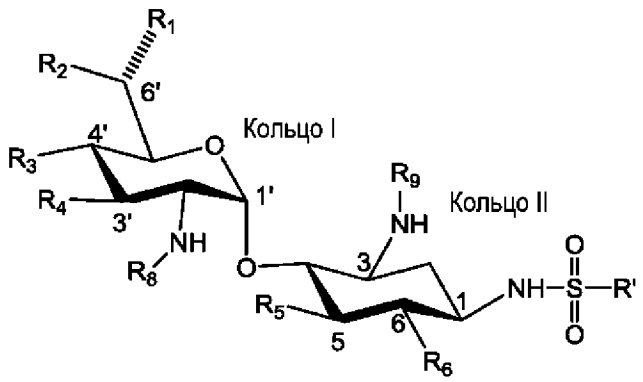
R_3 выбран из водорода, замещенного или незамещенного алкила и ORy, где Ry выбран из водорода, замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного арила, замещенного или незамещенного гетероарила, замещенного или незамещенного алкарила и ацила, или, альтернативно, R_3 представляет собой ORy и вместе с R_2 образует диоксан;

R_4–R_6, каждый, независимо, выбраны из водорода, замещенного или незамещенного алкила и ORz, где Rz выбран из водорода, моносахаридного фрагмента, олигосахаридного фрагмента, замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного арила, замещенного или незамещенного гетероарила, замещенного или незамещенного алкарила и ацила; и

R_7–R_9, каждый, независимо, выбраны из водорода, ацила, аминозамещенного альфа–гидроксиацила, замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного арила, замещенного или незамещенного алкарила и сульфонила,

при условии, что по меньшей мере один R_7–R_9 представляет собой сульфонил.

Согласно некоторым из любых вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, R_7 представляет собой сульфонил, и соединения в общем виде представлены формулой Ia:



Формула Ia

где:

R_1–R_6, R_8 и R_9 имеют значения, определенные для формулы I; и

R' выбран из водорода, замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного алкарила и замещенного или незамещенного арила.

Согласно некоторым из любых вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, R' выбран из незамещенного алкила и незамещенного арила.

Согласно некоторым из любых вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, R' представляет собой метил.

Согласно некоторым из любых вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, R_8 и R_9, каждый, представляют собой водород.

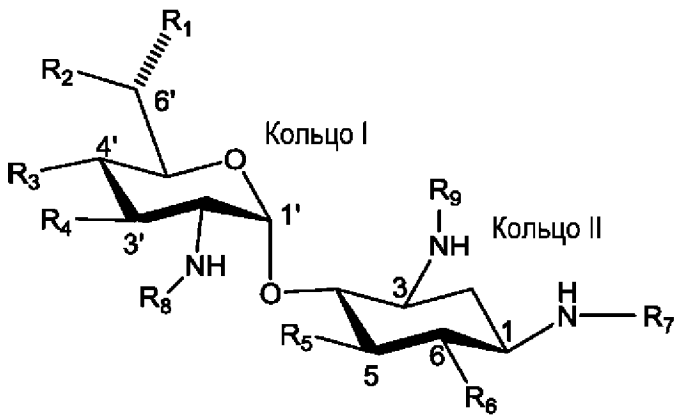
Согласно некоторым из любых вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, R_2 представляет собой ORx, и Rx выбран из водорода и замещенного или незамещенного алкила.

Согласно некоторым из любых вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, R_3 представляет собой ORy, и Ry выбран из водорода и замещенного или незамещенного алкила.

Согласно некоторым из любых вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, R_2 и R_3 вместе образуют диоксан.

Согласно некоторым из любых вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, предложены соединения, которые в общем виде представлены формулой Ic или Id, как описано в настоящем документе в любом из соответствующих вариантов осуществления.

В соответствии с аспектом некоторых вариантов осуществления настоящего изобретения предложены соединения, которые в общем виде представлены общей формулой I*:



Формула I*

где:

пунктирная линия показывает стерическую конфигурацию в положении 6’, которая является R конфигурацией или S конфигурацией;

R_1 выбран из водорода, замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного циклоалкила и замещенного или незамещенного арила;

R_2 представляет собой ORx, где Rx выбран из замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного арила, замещенного или незамещенного гетероарила и замещенного или незамещенного алкарила;

R_3 представляет собой ORy, где Ry выбран из замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного арила, замещенного или незамещенного гетероарила и замещенного или незамещенного алкарила;

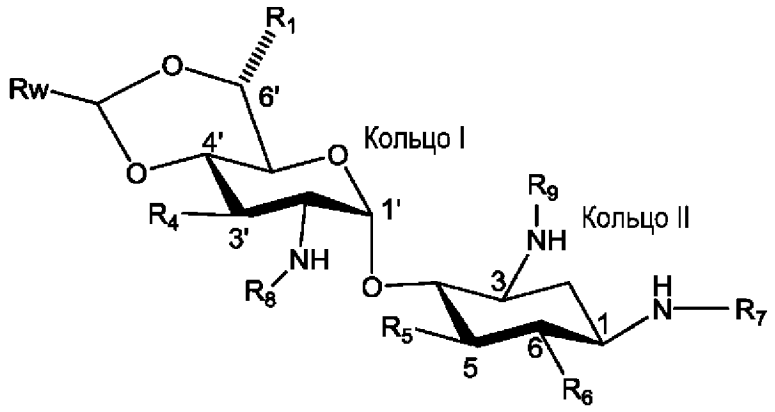
R_4–R_6, каждый, независимо, выбраны из водорода, замещенного или незамещенного алкила и ORz, где Rz выбран из водорода, моносахаридного фрагмента, олигосахаридного фрагмента, замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного арила, замещенного или незамещенного гетероарила, замещенного или незамещенного алкарила и ацила; и

R_7–R_9, каждый, независимо, выбраны из водорода, ацила, аминозамещенного альфа–гидроксиацила, замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного арила, замещенного или незамещенного алкарила и сульфонила,

и где ORx и ORy связаны друг с другом так, что R_2 и R_3 вместе образуют диоксан.

Согласно некоторым из любых вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, диоксан представляет собой замещенный или незамещенный 1,3–диоксан.

Согласно некоторым из любых вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, соединения в общем виде представлены формулой I*a:



Формула I*a

где:

R_1, R_4–R_6 и R_7–R_9 имеют значения, определенные для формулы I*; и

Rw выбран из водорода, замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного алкарила и замещенного или незамещенного арила.

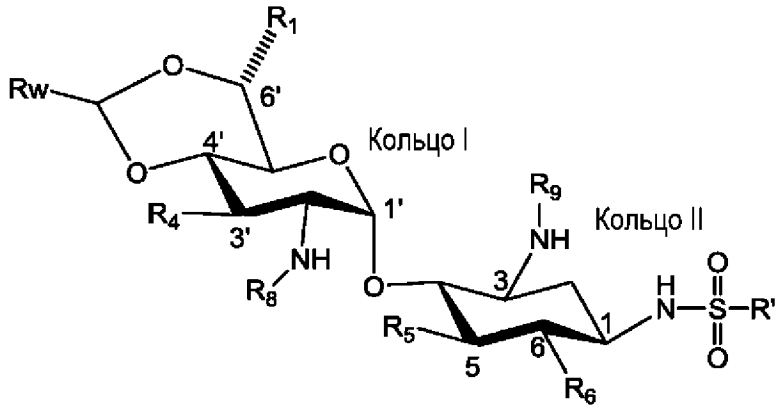
Согласно некоторым из любых вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, Rw выбран из замещенного или незамещенного алкила и замещенного или незамещенного арила.

Согласно некоторым из любых вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, R_7–R_9, каждый, представляют собой водород.

Согласно некоторым из любых вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, R_8 и R_9, каждый, представляют собой водород, и где R_7 выбран из водорода, ацила, замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного алкарила, замещенного или незамещенного арила, аминозамещенного альфа–гидрокси ацила и сульфонила.

Согласно некоторым из любых вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, R_7 представляет собой ацил.

Согласно некоторым из любых вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, R_7 представляет собой сульфонил, и соединения в общем виде представлены формулой I*b:



Формула I*b

где:

Rw, R_1, R_4–R_6, R_8 и R_9 имеют значения, определенные для формулы I*; и

R’ выбран из водорода, замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного алкарила и замещенного или незамещенного арила.

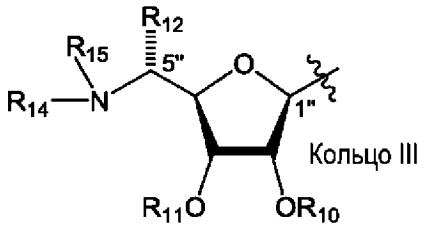
Согласно некоторым из любых вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, каждый из R_4–R_6 представляет собой ORz.

Согласно некоторым из любых вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, каждый из R_4–R_6 представляет собой ORz, и в каждом из R_4–R_6 Rz представляет собой водород.

Согласно некоторым из любых вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, по меньшей мере один из R_4–R_6 представляет собой ORz и Rz представляет собой моносахаридный фрагмент или олигосахаридный фрагмент.

Согласно некоторым из любых вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, R_5 представляет собой ORz и Rz представляет собой моносахаридный фрагмент.

Согласно некоторым из любых вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, моносахаридный фрагмент представлен формулой II:



Формула II

где волнистая линия обозначает место присоединения;

пунктирная линия показывает стерическую конфигурацию в положении 5″, которая является R конфигурацией или S конфигурацией;

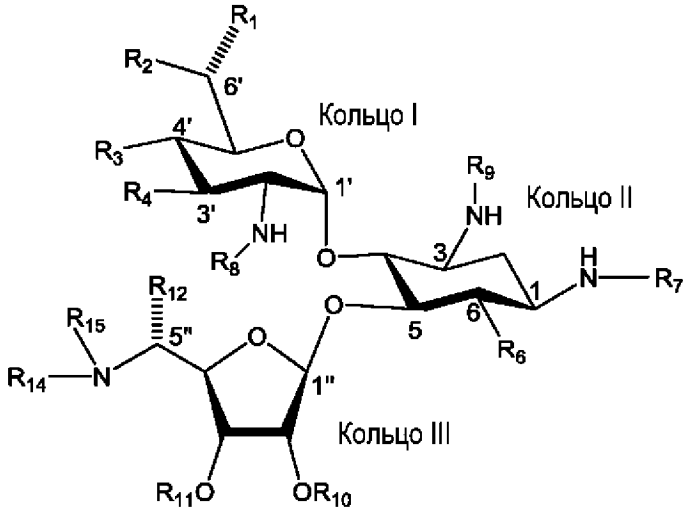
R_{10} и R_{11}, каждый, независимо, выбраны из водорода, замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного арила, замещенного или незамещенного алкарила и ацила;

R_{12} выбран из группы, состоящей из водорода, замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного циклоалкила и замещенного или незамещенного арила; и

каждый из R_{14} и R_{15} независимо выбран из водорода, ацила, аминозамещенного альфа–гидрокси ацила, замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного арила, замещенного или незамещенного алкарила, сульфонила и проницаемой для клеток группы, или, альтернативно, R_{14} и R_{15} вместе образуют гетероциклическое кольцо.

Согласно некоторым из любых вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, R_5 представляет собой ORz и Rz представляет собой моносахаридный

фрагмент, представленный формулой II, и соединения в общем виде представлены формулой III:



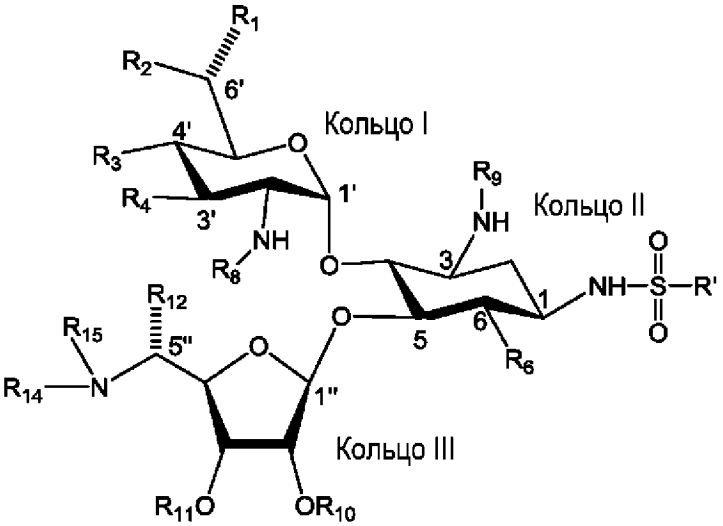
Формула III

где:

R_1–R_4 и R_6–R_9, каждый, имеют значения, определенные для формулы I или формулы Ia; и

R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{14} и R_{15}, каждый, имеют значения, определенные для формулы II.

Согласно некоторым из любых вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, R_7 представляет собой сульфонил, и соединения в общем виде представлены формулой IIIa:



Формула IIIa

где:

R_1–R_4, R_6, R_8 и R_9 имеют значения, определенные для формулы I или формулы Ia;

R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{14} и R_{15} имеют значения, определенные для формулы II; и

R’ выбран из водорода, замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного алкарила и замещенного или незамещенного арила.

Согласно некоторым из любых вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, R_2 представляет собой ORx, и Rx выбран из водорода и замещенного или незамещенного алкила.

Согласно некоторым из любых вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, R_3 представляет собой ORy, и Ry выбран из водорода и замещенного или незамещенного алкила.

Согласно некоторым из любых вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, R_2 и R_3 вместе образуют диоксан.

Согласно некоторым из любых вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, R_4 и R_6, каждый, независимо, представляют собой ORz.

Согласно некоторым из любых вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, R_4 и R_6, каждый, представляют собой ORz и Rz представляет собой водород.

Согласно некоторым из любых вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, R_8 и R_9, каждый, представляют собой водород.

Согласно некоторым из любых вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{14} и R_{15}, каждый, представляют собой водород.

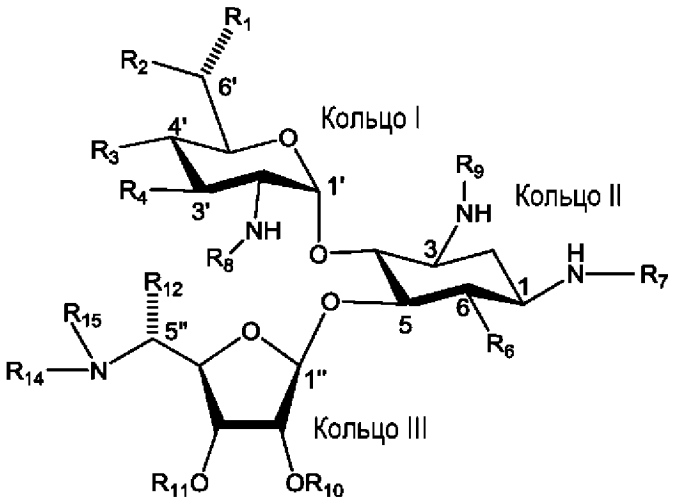
Согласно некоторым из любых вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, R_{10}, R_{11}, R_{14} и R_{15}, каждый, представляют собой водород и R_{12} выбран из группы, состоящей из замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного циклоалкила и замещенного или незамещенного арила.

Согласно некоторым из любых вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, R_{12} представляет собой замещенный или незамещенный алкил.

Согласно некоторым из любых вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, R_{12} представляет собой метил.

Согласно некоторым из любых вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, соединение выбрано из: **NB74–MeS**; **NB74–PhS**; **NB124–MeS**; и **NB124–PhS**, как показано ниже.

Согласно некоторым из любых вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, R_5 представляет собой ORz и Rz представляет собой моносахаридный фрагмент, представленный формулой II, и соединения в общем виде представлены формулой III*:



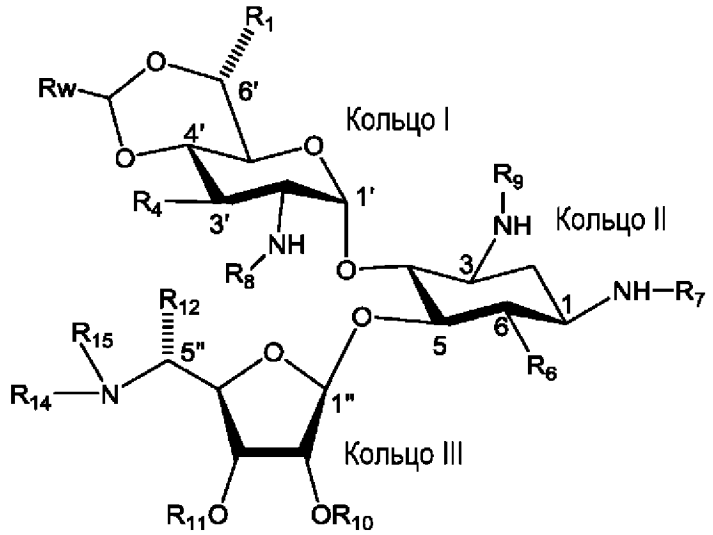
Формула III*

где:

R_1–R_4 и R_6–R_9, каждый, имеют значения, определенные для формулы I* или I*a или I*b; и

R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{14} и R_{15}, каждый, имеют значения, определенные для формулы II.

Согласно некоторым из любых вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, диоксан представляет собой замещенный или незамещенный 1,3–диоксан, и соединения в общем виде представлены формулой III*a:



Формула III*a

где:

R_1, R_4, R_6, и R_7–R_9 имеют значения, определенные для формулы I* или I*a или I*b;

R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{14} и R_{15} имеют значения, определенные для формулы II; и

Rw выбран из водорода, замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного алкарила и замещенного или незамещенного арила.

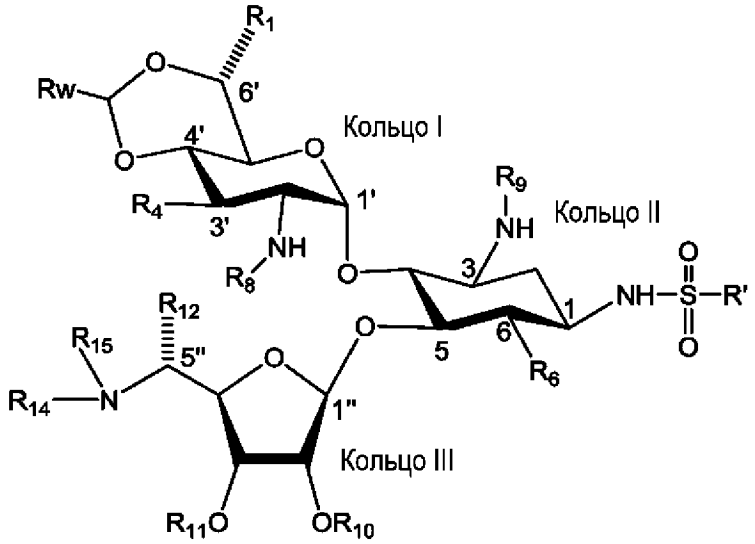
Согласно некоторым из любых вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, Rw выбран из замещенного или незамещенного алкила и замещенного или незамещенного арила.

Согласно некоторым из любых вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, R_7–R_9, каждый, представляют собой водород.

Согласно некоторым из любых вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, R_8 и R_9, каждый, представляют собой водород, и где R_7 выбран из водорода, ацила, замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного алкарила, замещенного или незамещенного арила, аминозамещенного альфа–гидрокси ацила и сульфонила.

Согласно некоторым из любых вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, R_7 представляет собой ацил.

Согласно некоторым из любых вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, R_7 представляет собой сульфонил и соединения в общем виде представлены формулой III*b:



Формула III*b

где:

Rw, R_1, R_4, R_6, R_8 и R_9 имеют значения, определенные для формулы I*b;

R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{14} и R_{15} имеют значения, определенные для формулы II; и

R' выбран из водорода, замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного алкарила и замещенного или незамещенного арила.

Согласно некоторым из любых вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, R_4 и R_6, каждый, независимо, представляют собой ORz.

Согласно некоторым из любых вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, R_4 и R_6, каждый, представляют собой ORz и Rz представляет собой водород.

Согласно некоторым из любых вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{14} и R_{15}, каждый, представляют собой водород.

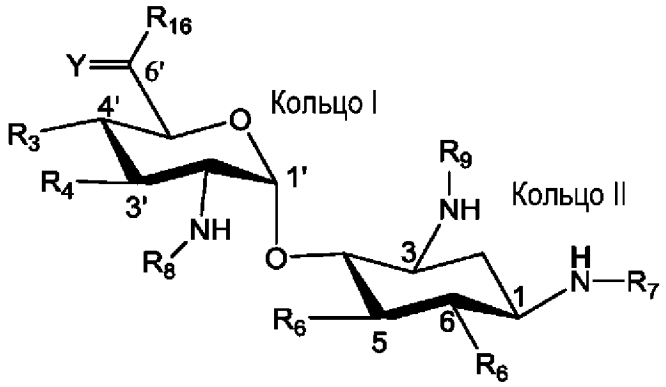
Согласно некоторым из любых вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, R_{10}, R_{11}, R_{14} и R_{15}, каждый, представляют собой водород и R_{12} выбран из группы, состоящей из замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного циклоалкила и замещенного или незамещенного арила.

Согласно некоторым из любых вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, R_{12} представляет собой замещенный или незамещенный алкил, например, метил.

Согласно некоторым из любых вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, R_1 представляет собой замещенный или незамещенный алкил.

Согласно некоторым из любых вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, R_1 представляет собой метил.

В соответствии с аспектом некоторых вариантов осуществления настоящего изобретения предложены соединения, в общем виде представленные формулой IV:



Формула IV

где:

Y выбран из кислорода и серы;

R_{16} выбран из водорода, амина и ORq;

Rq выбран из водорода, моносахаридного фрагмента, олигосахаридного фрагмента, замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного арила, замещенного или незамещенного гетероарила и замещенного или незамещенного алкарила;

R_3–R_6, каждый, независимо, выбраны из водорода, замещенного или незамещенного алкила и ORz, где Rz выбран из водорода, моносахаридного фрагмента, олигосахаридного фрагмента, замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного арила, замещенного или незамещенного гетероарила, замещенного или незамещенного алкарила и ацила; и

R_7–R_9, каждый, независимо, выбраны из водорода, ацила, аминозамещенного альфа–гидроксиацила, замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного арила, замещенного или незамещенного алкарила и сульфонила.

Согласно некоторым из любых вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, Y представляет собой кислород.

Согласно некоторым из любых вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, R_{16} представляет собой амин.

Согласно некоторым из любых вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, R_{16} представляет собой ORq и Rq представляет собой водород.

Согласно некоторым из любых вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, R_3–R_6, каждый, независимо, представляют собой ORz.

Согласно некоторым из любых вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, в каждом из R_3–R_6 Rz представляет собой водород.

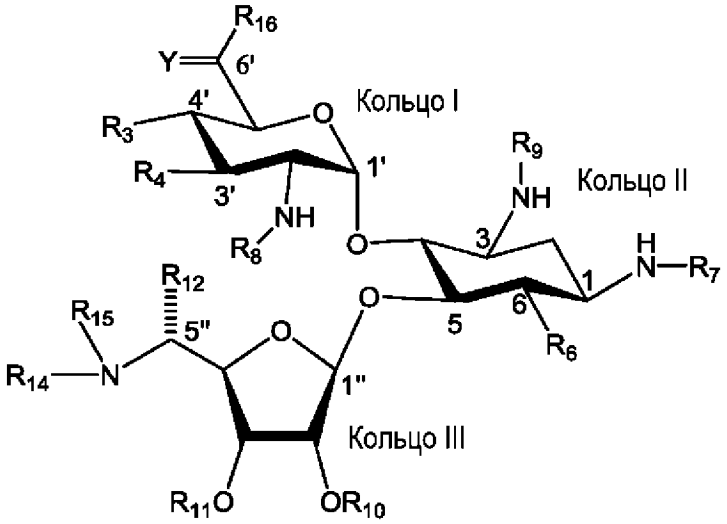
Согласно некоторым из любых вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, R_7–R_9, каждый, представляют собой водород.

Согласно некоторым из любых вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, соединение выбрано из **NB160** и **NB161**, как показано на фигуре 10.

Согласно некоторым из любых вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, по меньшей мере один из R_3–R_6 представляет собой ORz, где Rz представляет собой моносахаридный фрагмент или олигосахаридный фрагмент.

Согласно некоторым из любых вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, Rz представляет собой моносахаридный фрагмент, представленный формулой II как определено в любом из соответствующих вариантов осуществления.

Согласно некоторым из любых вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, R_5 представляет собой ORz, и Rz представляет собой моносахаридный фрагмент, представленный формулой II, где соединения в общем виде представлены формулой IVa:



Формула IVa

где:

пунктирная линия показывает стерическую конфигурацию в положении 5″, которая, каждая, независимо является R конфигурацией или S конфигурацией;

Y, R_3, R_4 и R_6–R_9, каждый, имеют значения, определенные для формулы IV;

R_{10} и R_{11}, каждый, независимо, выбраны из водорода, замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного арила, замещенного или незамещенного алкарила и ацила;

R_{12} выбран из группы, состоящей из водорода, замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного циклоалкила и замещенного или незамещенного арила; и

каждый из R_{14} и R_{15} независимо выбран из водорода, ацила, аминозамещенного альфа–гидрокси ацила, замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного арила, замещенного или незамещенного алкарила, сульфонила и проницаемой для клеток группы, или, альтернативно, R_{14} и R_{15} вместе образуют гетероциклическое кольцо.

Согласно некоторым из любых вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{14} и R_{15}, каждый, представляют собой водород.

Согласно некоторым из любых вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, R_{10}, R_{11}, R_{14} и R_{15}, каждый, представляют собой водород, и где R_{12} представляет собой алкил.

Согласно некоторым из любых вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, соединение выбрано из **NB162**, **NB163**, **NB164** и **NB165**, как показано на фигуре 10.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления настоящего изобретения предложены способы получения соединений, описанных в настоящем документе, осуществляемых в соответствии с общим описанием и примерами способов, изложенных ниже.

В соответствии с аспектом некоторых вариантов осуществления настоящего изобретения предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение, описанное в настоящем документе в любом из воплощений и их комбинации (например, соединение формулы A, B, I, I*, III, III*, IV или IVa, предпочтительно, формулы A, B, I, I*, III или III*, включая любой из соответствующих вариантов соединения и любые их комбинации и включая соединения, представленные формулой Ia, I**, I*a, I*b, IIIa, III**, III*a и III*b), и фармацевтически приемлемый носитель.

Согласно некоторым из любых вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, фармацевтическая композиция предназначена для применения при лечении генетического нарушения, связанного с преждевременной мутацией укорочения стоп–кодона и/или фенотипом укорочения белка.

Согласно некоторым из любых вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, фармацевтическая композиция упакована в упаковочный материал и идентифицирована печатной маркировкой в или на упаковочном материале для использования при лечении генетического нарушения, связанного с преждевременной мутацией укорочения стоп–кодона и/или фенотипом укорочения белка.

В соответствии с аспектом некоторых вариантов осуществления настоящего изобретения предложен способ лечения генетического расстройства, связанного с преждевременной мутацией укорочения стоп–кодона и/или фенотипом укорочения белка, где способ включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения, описанного в настоящем документе в любом из воплощений и их комбинации (например, соединение формулы A, B, I, I*, III, III*, IV или IVa, предпочтительно, формулы A, B, I, I*, III или III*, включая любой из соответствующих вариантов соединения и любые их комбинации и включая соединения, представленные формулой Ia, I**, I*a, I*b, IIIa, III**, III*a и III*b).

В соответствии с аспектом некоторых вариантов осуществления настоящего изобретения предложено соединение, описанное в настоящем документе в любом из воплощений и их комбинации (например, соединение формулы A, B, I, I*, III, III*, IV или IVa, предпочтительно, формулы A, B, I, I*, III или III*, включая любой из соответствующих вариантов соединения и любые их комбинации и включая соединения, представленные формулой Ia, I**, I*a, I*b, IIIa, III**, III*a и III*b), для применения при лечении генетического нарушения, связанного с преждевременной мутацией укорочения стоп–кодона и/или фенотипом укорочения белка.

В соответствии с аспектом некоторых вариантов осуществления настоящего изобретения предложено применение соединения, описанного в настоящем документе в любом из воплощений и их комбинации (например, соединение формулы A, B, I, I*, III, III*, IV или IVa, предпочтительно, формулы A, B, I, I*, III или III*, включая любой из соответствующих вариантов соединения и любые их комбинации и включая соединения, представленные формулой Ia, I**, I*a, I*b, IIIa, III**, III*a и III*b), при изготовлении лекарственного средства для лечения генетического заболевания, связанного с преждевременной мутацией укорочения стоп–кодона и/или фенотипом укорочения белка.

Согласно некоторым из любых вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, генетическое расстройство выбрано из группы, состоящей из муковисцидоза (MB), мышечной дистрофии Дюшенна (МДД), атаксии–телеангиэктазии, синдрома Херлера, гемофилии A, гемофилии B, синдрома Ашера, Тея–Сакса, мышечной дистрофии Беккера (BMD), врожденной мышечной дистрофии (CMD), дефицита фактора VII, семейной формы фибрилляции предсердий, болезни Хейли–Хейли, болезни МакАрдла, мукополисахаридоза, нефропатического цистиноза, поликистозной болезни почек, синдрома Ретта, мышечной атрофии позвоночника (SMA), цистиноза, тяжелой буллезной эпидермолизии, синдрома Дравета, X–сцепленного нефрогенного несахарного диабета (XNDI), X–сцепленного пигментног ретинита и рака.

В соответствии с аспектом некоторых вариантов осуществления настоящего изобретения предложен способ повышения уровня экспрессии гена, имеющего преждевременную мутацию стоп–кодона, где способ включает трансляцию гена в белок в присутствии соединения, описанного в настоящем документе (например, соединения формулы A, B, I, I*, III, III*, IV или IVa, предпочтительно, формулы A, B, I, I*, III или III*,

включая любой из соответствующих вариантов соединения и любые их комбинации и включая соединения, представленные формулой Ia, I**, I*a, I*b, IIIa, III**, III*a и III*b).

В соответствии с аспектом некоторых вариантов осуществления настоящего изобретения предложено соединение, описанное в настоящем документе в любом из соответствующих вариантов осуществления и их комбинации (например, соединение формулы A, B, I, I*, III, III*, IV или IVa, предпочтительно, формулы A, B, I, I*, III или III*, включая любой из соответствующих вариантов соединения и любые их комбинации и включая соединения, представленные формулой Ia, I**, I*a, I*b, IIIa, III**, III*a и III*b) для применения для повышения уровня экспрессии гена, имеющего преждевременную мутацию стоп–кодона.

В соответствии с аспектом некоторых вариантов осуществления настоящего изобретения предложено применение соединения, описанного в настоящем документе в любом из соответствующих вариантов осуществления и их комбинации (например, соединения формулы A, B, I, I*, III, III*, IV или IVa, предпочтительно, формулы A, B, I, I*, III или III*, включая любой из соответствующих вариантов соединения и любые их комбинации и включая соединения, представленные формулой Ia, I**, I*a, I*b, IIIa, III**, III*a и III*b) при изготовлении лекарственного средства для повышения уровня экспрессии гена, имеющего преждевременную мутацию стоп–кодона.

Согласно некоторым из любых вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, преждевременная мутация стоп–кодона имеет код РНК, выбранный из группы, состоящей из UGA, UAG и UAA.

Согласно некоторым из любых вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, белок транслируется в цитоплазматической системе трансляции.

Согласно некоторым из любых вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, соединение используется в количестве, подавляющем мутации.

Согласно некоторым из любых вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, IC_{50} ингибирования трансляции соединением в эукариотической цитоплазматической трансляционной системе больше, чем IC_{50} ингибирования трансляции соединением в рибосомальной трансляционной системе.

Согласно некоторым из любых вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, IC_{50} ингибирования трансляции соединением в эукариотической цитоплазматической трансляционной системе больше, чем IC_{50} ингибирования трансляции соединением в прокариотической трансляционной системе.

В соответствии с аспектом некоторых вариантов осуществления настоящего изобретения предложено соединение, описанное в настоящем документе в любом из соответствующих вариантов осуществления и их комбинации (например, соединение формулы A, B, I, I*, III, III*, IV или IVa, предпочтительно, формулы A, B, I, I*, III или III*, включая любой из соответствующих вариантов соединения и любые их комбинации и включая соединения, представленные формулой Ia, I**, I*a, I*b, IIIa, III**, III*a и III*b) для применения для ослаблении нонсенс–мутации распада mRNA (NMD) и/или при

лечении заболевания или расстройства, при котором ослабление NMD является полезным (например, злокачественное новообразование).

Если не указано иное, все технические и/или научные термины, используемые в настоящем документе, имеют те же значения, которые обычно понятны специалистам в области техники, к которой относится изобретение. Хотя способы и материалы, подобные или эквивалентные тем, которые описаны в настоящем документе, могут использоваться при практическом применении или тестировании вариантов осуществления изобретения, примеры способов и/или материалы описаны ниже. В случае противоречий, преимущество имеет патентное описание, включая определения. Кроме того, материалы, способы и примеры являются только иллюстративными и не предназначены для обязательного ограничения.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ НЕСКОЛЬКИХ ВИДОВ ЧЕРТЕЖЕЙ

В настоящем документе, исключительно в качестве примера, со ссылкой на прилагаемые графические материалы описаны некоторые варианты осуществления изобретения. В частности, со ссылкой непосредственно на графические материалы подчеркивается, что частные варианты осуществления представлены только в качестве примера и для целей наглядного обсуждения вариантов осуществления изобретения. В этом отношении из описания вместе с графическими материалами специалистам в данной области техники очевидно, как можно реализовать варианты осуществления изобретения.

На графических материалах:

ФИГ. 1 (уровень техники) представлена структура аминогликозида сизомицина (слева) и схематическая иллюстрация, показывающая, что MET–каналы действуют как катионный канал (A, справа), как сообщается в Huth et al., J. Clin. Invest. **125**, 583–92 (2015).

На ФИГ. 2 представлены химические структуры типичных соединений, характеризующихся замещением в положении N1, в соответствии с некоторыми вариантами осуществления настоящего изобретения, называемыми в настоящем документе также структурами **Set1** и **Set2**.

На ФИГ. 3 представлена схема, иллюстрирующая общий путь синтеза для получения типичных соединений, характеризующихся замещением в положении N1, в соответствии с некоторыми вариантами осуществления настоящего изобретения и называемыми в настоящем документе также структурами **Set1** и **Set2**.

На ФИГ. 4 представлена схема, описывающая синтез примерных акцепторов, имеющих замещение в положении N1.

На ФИГ. 5 представлена схема, описывающая примерный синтез псевдотрисахаридных аминогликозидов, имеющих замещение в положении N1, в соответствии с примерами вариантов осуществления настоящего изобретения.

На ФИГ. 6 представлена схема, описывающая примерный синтез псевдоаминодисахаридов, имеющих замещение в положении N1, в соответствии с примерами вариантов осуществления настоящего изобретения.

На ФИГ. 7A–D представлены сравнительные графики, показывающие данные активности сквозного прочитывания in vitro типичных соединений, показывающих замещение в положении N1, в соответствии с некоторыми вариантами осуществления настоящего изобретения, как изображено на ФИГ. 2, в сравнению с их соответствующими исходными соединениями (без замены N1). На ФИГ. 7A и 7B представлена активность **NB74**, **NB74–MeS**, **NB74–PhS** и **NB74–Ac** сквозного прочитывания мутации R3X (ФИГ. 7A) и мутации G542X (ФИГ. 7B). На ФИГ. 7C и 7D представлена активность **NB124**, **NB124–MeS** и **NB124–Ac** сквозного прочитывания мутации R3X (ФИГ. 7C) и мутации G542X (ФИГ. 7D). Мутации R3X и G542X представляют собой конструкции контекста нонсенс мутаций (UGAC и UGAG, соответственно) генетических заболеваний, синдрома Ушера и CF, соответственно.

На ФИГ. 8 представлены кривые зависимости доза–эффект от отсутствующих наружных волосковых клеток как функция тестируемого аминогликозида; **NB74–MeS** (верхняя панель, слева), **NB74–Ac** (верхняя панель, середина), **NB74–PhS** (верхняя панель, справа), **NB124–Ac** (нижняя панель, слева) и **NB124–MeS** (нижняя панель, справа). Потерю волосковых клеток определяли количественно по всей длине кохлеарных эксплантатов, и концентрация при 50%–ой потере волосковых клеток (LC50Coch) была продемонстрирована программным обеспечением Grafit5.

На ФИГ. 9A–D представлена потеря волосковых клеток в кохлеарных эксплантатах в присутствии примеров аминогликозидных соединений согласно некоторым из настоящих вариантов осуществления. Эксплантаты кортиевого органа мыши инкубировали с лекарственными средствами в течение 72 часов и окрашивали на актин. Срезы базальной части показаны для необработанных контрольных эксплантов (ФИГ. 9A) и для эксплантов, обработанных 15 мкМ **NB124** (ФИГ. 9B), 150 мкМ **NB124–Ac** (ФИГ. 9C) и 15 мкМ **NB124–MeS** (ФИГ. 9D), и показано, что **NB124–MeS** и **NB124–Ac** демонстрируют по существу нормальную морфологию. Стрелки на ФИГ. 9D указывают на небольшие участки отсутствующих наружных волосковых клеток.

На ФИГ. 10 представлены химические структуры типичных соединений, содержащих карбоксилсодержащие (например, карбоксилатные и амидные) замены в положении 6’ в соответствии с некоторыми вариантами осуществления настоящего изобретения.

На ФИГ. 11 представлена схема, описывающая типичные пути синтеза для получения типичных акцепторных соединений и типичных псевдодисахаридных соединений, содержащих карбоксилсодержащие (например, карбоксилатные и амидные) замены в положении 6’, согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения.

На ФИГ. 12 представлена схема, описывающая пример синтеза псевдотрисахаридных аминогликозидов, содержащих карбоксилсодержащие (например, карбоксилатные и амидные) замены в положении 6’, в соответствии с некоторыми вариантами осуществления настоящего изобретения.

На ФИГ. 13 представлены химические структуры типичных соединений, характеризующиеся замещением(ями) в положении 4’ или в положениях 4’ и 6’, в соответствии с некоторыми вариантами осуществления настоящего изобретения, называемыми в настоящем документе также структурами **Set3** и **Set4**.

На ФИГ. 14 представлены химические структуры типичных соединений, характеризующиеся замещением(ями) в положении 4’ или в положениях 4’ и 6’, и замещением в положении N1, в соответствии с некоторыми вариантами осуществления настоящего изобретения, также называемыми в настоящем документе как структуры **Set5** и **Set6**.

На ФИГ. 15 представлена схема, иллюстрирующая общий путь синтеза для получения типичных соединений с заменами в положениях 4’ и 6’ в соответствии с некоторыми вариантами осуществления настоящего изобретения, также называемыми в настоящем документе как **Set3**.

На ФИГ. 16 представлены схемы, описывающие типичные пути синтеза для получения соединений акцептора, имеющие замены в положениях 4’ и 6’ в соответствии с некоторыми вариантами осуществления настоящего изобретения; на вставке показаны структуры типичных донорных соединений в соответствии с некоторыми вариантами осуществления настоящего изобретения.

На ФИГ. 17 представлена схема, иллюстрирующая общий путь синтеза для получения типичных соединений, характеризующихся замещением в 4’ положении, в соответствии с некоторыми вариантами осуществления настоящего изобретения, называемыми в настоящем документе как **Set4**.

На ФИГ. 18А–В представлены схемы, описывающие типичные пути синтеза для получения акцепторных соединений с заменой в положении 4’ в соответствии с некоторыми вариантами осуществления настоящего изобретения.

На ФИГ. 19 представлена схема, иллюстрирующая общие пути синтеза для получения типичных соединений, показывающая замещение(я) в положении 4’ или в положениях 4’ и 6’, и замещение в положении N1, в соответствии с некоторыми вариантами осуществления настоящего изобретения, называемыми в настоящем документе также как структуры **Set5** и **Set6**.

На ФИГ. 20 представлена схема, описывающая пример синтеза акцепторного соединения, содержащего замены в положениях 4’ и 6’ и замещение в положении N1 в соответствии с некоторыми вариантами осуществления настоящего изобретения.

ОПИСАНИЕ КОНКРЕТНЫХ ВАРИАНТОВ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение в некоторых его вариантах осуществления относится к аминогликозидам и, более конкретно, но не исключительно, к новым производным аминогликозидов и их применению для увеличения экспрессии гена, имеющего мутацию стоп–кодона, и/или для лечения генетических нарушений.

В частности, настоящее изобретение, в некоторых его вариантах осуществления, относится к новым аминогликозидным соединениям, полученным из паромомицина,

которые проявляют высокую активность сквозного прочитывания мутации стоп–кодона и которые характеризуются пониженной токсичностью, например, ототоксичностью, в клетках млекопитающих. Варианты осуществления настоящего изобретения дополнительно представляют собой фармацевтические композиции, содержащие эти соединения, и их применение для лечения генетических нарушений. Варианты осуществления настоящего изобретения дополнительно относятся к способам получения этих соединений.

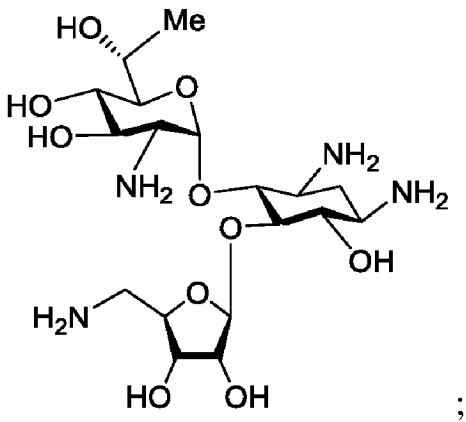
Принципы и действие настоящего изобретения могут быть лучше поняты со ссылкой на чертежи и сопровождающие описания.

Перед подробным объяснением, по меньшей мере, одного варианта осуществления изобретения следует понимать, что изобретение не ограничено в его применении подробностями, изложенными в последующем описании или приведенными в качестве примеров в примерах. Изобретение допускает другие варианты осуществления или может быть применено на практике или осуществлено различными способами. Кроме того, следует понимать, что формулировки и терминология в настоящем документе использованы для целей описания и не должны рассматриваться как ограничивающие.

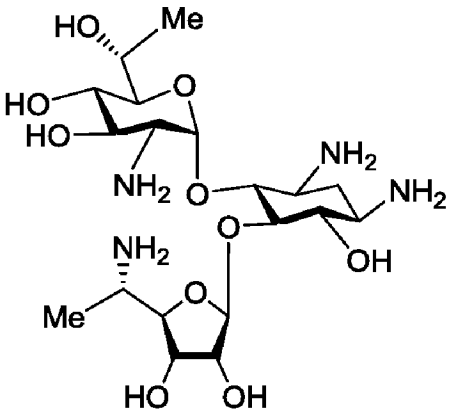
Как обсуждалось выше, использование аминогликозидов в качестве терапевтических агентов ограничено прежде всего из–за их высокой токсичности. В контексте лечения генетических нарушений такое применение дополнительно ограничено антибактериальной активностью, проявляемой аминогликозидами, которая также может привести к токсичности.

Дополнительные ограничения, связанные с аминогликозидами, включают низкую биодоступность, которая обычно требует внутривенного или подкожного введения, и плохую проницаемость для эукариотических клеток, которая обычно требует введения высоких доз, что связано с неблагоприятным побочным эффектом. Предполагается, что высокая растворимость в воде и полярность аминогликозидов ограничивают их поглощение через кишечные ткани и их проницаемость через клеточные мембраны.

Как дополнительно обсуждалось выше, несколько структурных манипуляций со структурой паромамина привели к появлению синтетических аминогликозидов, которые, как было показано, проявляют улучшенную активность сквозного прочитывания преждевременных мутаций стоп–кодона при проявлении низкой токсичности в клетках млекопитающих. WO 2007/113841, WO 2012/066546, WO 2017/037717, WO 2017/037718, WO 2017/037719 и WO 2017/118968, которые включены в качестве ссылки, как если бы они были полностью изложены в настоящем документе, описывают такие аминогликозиды. Двумя из многообещающих лекарств–кандидатов, раскрытых в этих документах, являются **NB74** и **NB124**, структура которых представлена ниже.



;



NB74 **NB124**

Продолжая расшифровывать взаимосвязь структура–активность таких аминогликозидов, в попытке дальнейшего улучшения их терапевтического эффекта в контексте генетических нарушений авторами настоящего изобретения было разработано множество дополнительных модификаций в различных положениях структуры паромамина, которые в совокупности представлены в настоящем документе формулами A, B, I, I*, III, III*, IV и IVa. Авторы настоящего изобретения изучили влияние этих модификаций на активность сквозного прочитывания и токсичность разработанных соединений, особенно по сравнению с ранее раскрытыми модифицированными аминогликозидами с паромаминовым ядром (например, **NB74** и **NB124**), с целью раскрытия соединений, которые характеризуются улучшенным терапевтическим индексом, то есть проявляют активность сквозного прочитывания по меньшей мере такую же высокую, как у ранее описанных модифицированных аминогликозидов, но обладают пониженной токсичностью (например, ототоксичностью).

При доведении настоящего изобретения до степени практического осуществления были разработаны и успешно применены примеры новых аминогликозидных структур. Как показано в следующем разделе «Примеры», было показано, что эти соединения проявляют высокую активность сквозного прочитывания вызывающих заболевание нонсенс мутаций, а также сниженную токсичность.

Более конкретно, было продемонстрировано, что примеры соединений, имеющих сульфонильное замещение в положении N псевдо ди– и трисахаридов с паромаминовым ядром (необязательно в дополнение к ранее описанным модификациям паромаминового ядра), как показано на ФИГ. 2, по крайней мере, поддерживают высокую активность сквозного прочитывания ранее описанных аминогликозидов (например, **NB74** и **NB124**, выше), как показано на фигурах 7A–D, но проявляют существенно сниженную ототоксичность, как показано на фигурах 8 и 9A–D.

Конструкция и практическое воплощение типичных соединений, имеющих модификации в положениях 4’ и/или 6’, также были продемонстрированы, как показано на фигурах 10 и 13, необязательно, в сочетании с сульфонильным замещением в положении N1, как показано на фигуре 14.

Таким образом, варианты осуществления настоящего изобретения относятся к новым аминогликозидным (AMG) соединениям (также называемым в настоящем документе «аминогликозидными производными» или «модифицированными аминогликозидами»), которые в совокупности представлены формулами A, B, I, I*, III, III*, IV или IVa, к способам их получения и их применению в качестве индукторов сквозного прочитывания мутаций укороченного кодона и/или укорочения белка и, следовательно, при лечении генетических заболеваний и нарушений, связанных с такими мутациями.

Соединения:

Новые аминогликозидные производные по настоящим вариантам осуществления имеют паромаминовое ядро, описанное выше, при этом в случае, когда аминогликозид является псевдотрисахаридом, в него введены модификации, по меньшей мере, по одному или нескольким положениям C4', C6' и N1, необязательно в сочетании с дополнительными модификациями, такими как ранее описанные модификации по C6', C5, N1 и 5″.

Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения производные AMG, описанные в настоящем документе, имеют модификацию в положении N1, и согласно некоторым из этих вариантов осуществления амин в положении N1 замещен ацилом или сульфонилом. Такие AMG соединения также упоминаются в настоящем документе как N1–замещенные соединения. Примеры таких соединений представлены в настоящем документе как **Set1** и **Set2** соединения (смотри, например, фигуру 2).

Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения производные AMG, описанные в настоящем документе, имеют модификацию в одном или нескольких N1 положении, N2' положении, N3 положении и, необязательно, в случае псевдо–трисахарида, в N5″ положении, и согласно некоторым из этих вариантов осуществления один или несколько из аминов в этих положениях замещены ацилом или сульфонилом. Такие AMG соединения также упоминаются в настоящем документе как амин–замещенные соединения.

Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения производные AMG, описанные в настоящем документе, имеют модификацию в положении C4', и согласно некоторым из этих вариантов осуществления соединения AMG характеризуются алкокси или арилокси в C4' положении. Такие AMG соединения также упоминаются в настоящем документе как C4'–модифицированные соединения. Примеры таких соединений представлены в настоящем документе как **Set4** и **Set6** соединения (смотри, например, фигуры 13 и 14, соответственно).

Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения производные AMG, описанные в настоящем документе, имеют модификацию в C4' и C6' положениях, и согласно некоторым из этих вариантов осуществления C4' и C6' образуют часть диоксанового кольца, определенного в настоящем документе. Такие AMG

соединения также упоминаются в настоящем документе как C4', C6'–модифицированные соединения. Примеры таких соединений представлены в настоящем документе как **Set3** и **Set5** соединения (смотри, например, фигуры 13 и 14, соответственно).

Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения производные AMG, описанные в настоящем документе, имеют модификацию в C6' положении, и согласно некоторым из этих вариантов осуществления AMG характеризуются карбоксил–содержащей группой (например, карбоксилат или амид, определенные в настоящем документе) в положении C6'. Такие AMG соединения также упоминаются в настоящем документе как C6'–модифицированные соединения.

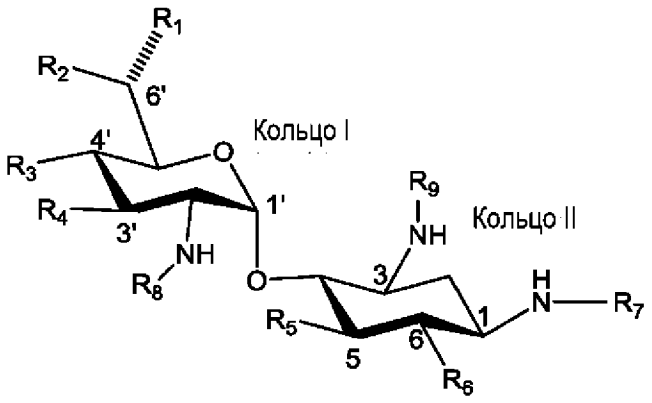
Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения производные AMG, описанные в настоящем документе, имеют модификацию в C4' положении, C4' и C6' положениях или C6' положении, как описано в настоящем документе, в комбинации с модификацией в одном или нескольких N1 положении, N2' положении, N3 положении и, необязательно, в случае псевдо–трисахарида, в N5″ положении. Примеры таких соединений представлены в настоящем документе как **Set5** и **Set6** соединения (смотри, например, фигуру 14).

Согласно некоторым из любых вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, производные AMG, описанные в настоящем документе, кроме того, имеют модификацию паромаминового ядра в C6' положении, когда приемлемо, путем введения в это положение алкильного, циклоалкильного или арильного заместителя, как описано выше.

Согласно некоторым из любых вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, производные AMG, описанные в настоящем документе являются псевдодисахаридами.

Согласно некоторым из любых вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, производные AMG, описанные в настоящем документе являются псевдо–трисахаридами и, таким образом, характеризуются дальнейшей модификацией паромаминового ядра путем введения в него моносахаридного фрагмента. В некоторых из этих вариантов осуществления AMG, кроме того, имеют модификацию в 5″ положении путем введения в это положение алкильного, циклоалкильного или арильного заместителя, как описано выше.

Согласно аспекту некоторых вариантов осуществления настоящего изобретения предоставлены AMG соединения, которые в общем виде представлены формулой A:



Формула A

где:

пунктирная линия показывает стерическую конфигурацию в положении 6’, которая является R конфигурацией или S конфигурацией (в случае R_1 и R_2, каждый, является иным, чем водород);

R_1 выбран из водорода, замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного циклоалкила и замещенного или незамещенного арила;

R_2 выбран из водорода, замещенного или незамещенного алкила и ORx, где Rx выбран из водорода, замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного арила, замещенного или незамещенного гетероарила, замещенного или незамещенного алкарила и ацила, или, альтернативно, R_2 и R_3 вместе образуют диоксановое кольцо, как описано в настоящем документе в любом из соответствующих вариантов осуществления;

R_3 выбран из водорода, замещенного или незамещенного алкила и ORy, где Ry выбран из водорода, замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного арила, замещенного или незамещенного гетероарила, замещенного или незамещенного алкарила и ацила, или, альтернативно, R_2 и R_3 вместе образуют диоксан, как описано в настоящем документе в любом из соответствующих вариантов осуществления;

R_4–R_6, каждый, независимо, выбраны из водорода, замещенного или незамещенного алкила и ORz, где Rz выбран из водорода, моносахаридного фрагмента, олигосахаридного фрагмента, замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного арила, замещенного или незамещенного гетероарила, замещенного или незамещенного алкарила и ацила; и

R_7–R_9, каждый, независимо, выбраны из водорода, ацила, аминозамещенного альфа–гидроксиацила, замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного арила, замещенного или незамещенного алкарила и сульфонила,

при условии, что:

(i) по меньшей мере один из R_7–R_9 представляет собой сульфонил; и/или

(ii) по меньшей мере один из R_7–R_9 представляет собой ацил,

так что соединения AMG отличаются модификацией у одного или нескольких аминов в положениях N1, N3 и N2’, как описано в настоящем документе,

и/или при условии, что:

(iii) R_2 и R_3 вместе образуют диоксановое кольцо, определенное в настоящем документе в любом из соответствующих вариантов осуществления; или

(iv) R_3 представляет собой ORz, определенный в настоящем документе, и Rz выбран из замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного арила, замещенного или незамещенного гетероарила и замещенного или незамещенного алкарила,

так что соединения AMG отличаются модификацией в положении C4’ или в положениях C4’ и C6’, как описано в настоящем документе.

Согласно некоторым из любых вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, соединения AMG согласно настоящим вариантам осуществления в общем виде представлены формулой A, описанной в настоящем документе, при условии, что:

(i) по меньшей мере один из R_7–R_9 представляет собой сульфонил; и/или

(iii) R_2 и R_3 вместе образуют диоксановое кольцо, определенное в настоящем документе в любом из соответствующих вариантов осуществления.

Согласно некоторым из любых вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, соединения AMG согласно настоящим вариантам осуществления в общем виде представлены формулой A, описанной в настоящем документе, при условии, что:

(i) по меньшей мере один из R_7–R_9 представляет собой ацил,

и при условии, что:

(iii) R_2 и R_3 вместе образуют диоксановое кольцо, определенное в настоящем документе в любом из соответствующих вариантов осуществления; или

(iv) R_3 представляет собой ORz, определенный в настоящем документе, и Rz выбран из замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного арила, замещенного или незамещенного гетероарила и замещенного или незамещенного алкарила.

Согласно некоторым из любых вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, соединения AMG согласно настоящим вариантам осуществления в общем виде представлены формулой A, описанной в настоящем документе, при условии, что:

(i) по меньшей мере один из R_7–R_9 представляет собой сульфонил; и/или

(ii) по меньшей мере один из R_7–R_9 представляет собой ацил,

и при условии, что:

(iv) R_3 представляет собой ORz, определенный в настоящем документе, и Rz выбран из замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного арила, замещенного или незамещенного гетероарила и замещенного или незамещенного алкарила.

Согласно некоторым из любых вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, соединения AMG согласно настоящим вариантам осуществления в общем виде представлены формулой A, описанной в настоящем документе, при условии, что:

(ii) по меньшей мере один из R_7–R_9 представляет собой ацил,

и при условии, что:

(iv) R_3 представляет собой ORz, определенный в настоящем документе, и Rz выбран из замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного арила, замещенного или незамещенного гетероарила и замещенного или незамещенного алкарила.

Здесь и далее в контексте вариантов осуществления, относящихся к одному или нескольким из R_7–R_9, являющихся сульфонилом, термином «сульфонил» описывается – $S(=O)_2$–R' группа, где R' в одной или нескольких сульфонильных группах независимо представляет собой водород, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный арил, замещенный или незамещенный гетероарил или замещенный или незамещенный алкарил.

В некоторых из любых вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, сульфонил представляет собой алкилсульфонил, так что R' представляет собой замещенный или незамещенный алкил. В некоторых из этих вариантов осуществления алкилом является незамещенный алкил. В некоторых из этих вариантов осуществления алкил имеет от 1 до 10, от 1 до 8, или от 1 до 6, или от 1 до 4 атомов углерода в цепи. В некоторых вариантах осуществления алкил представляет собой метил.

В некоторых из любых вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, сульфонилом является арилсульфонил, так что R' представляет собой замещенный или незамещенный арил (например, фенил). В некоторых из этих вариантов осуществления арил представляет собой незамещенный арил (например, незамещенный фенил).

Здесь и далее в контексте вариантов осуществления, относящихся к одному или нескольким из R_7–R_9, являющихся сульфонилом, в случаях, когда два или более из R_7–R_9, каждый, представляют собой сульфонил, сульфонильные группы могут быть одинаковыми (R' в каждом сульфониле один и тот же), или разными (R' в двух или более сульфонильных группах являются разными).

Здесь и далее термин «диоксан», который также упоминается в настоящем документе как «диоксановое кольцо» или «диоксановый фрагмент», описывает гетероалициклическую группу или фрагмент, как определено в настоящем документе, содержащие по меньшей мере два атома кислорода, которые образуют часть кольца. В контексте любого из вариантов осуществления, относящихся к R_2 и R_3, образующих диоксан, кольцо состоит, предпочтительно, из по меньшей мере 6 атомов и может представлять собой 6–членное, 7–членное, 8–членное, 9–членное, 10–членное или более кольцо. В контексте любого из вариантов осуществления, относящихся к R_2 и R_3, образующих диоксан, диоксан представляет собой 1,3–диоксан, в котором два атома

кислорода разделены одним атомом углерода. Альтернативно, два атома кислорода в диоксане могут быть разделены 2, 3, 4, 5 или более атомами углерода.

Здесь и далее выражение «R_2 и R_3 вместе образуют диоксан» означает, что R_2 представляет собой ORx, определенный в настоящем документе, R_3 представляет собой ORy, определенный в настоящем документе, и Rx и Ry соединены друг с другом с образованием диоксана. Когда R_2 и R_3 образуют диоксан, ни один из Rx и Ry не представляет собой водород. Когда R_2 и R_3 образуют диоксан, по меньшей мере два атома кислорода диоксана являются от ORx и ORy. Число атомов углерода, разделяющих атомы кислорода в диоксане может определяться Rx и/или Ry. В случаях, кода ORx и ORy связаны вместе с образованием 1,3–диоксана, один из Rx и Ry представляет собой метил и другой отсутствует.

В некоторых из любых вариантов осуществления, относящихся к R_2 и R_3, образующих диоксан, Rz и Ry образуют углеводородную группу или фрагмент, как определено в настоящем документе, связывая по меньшей мере два атома кислорода от ORx и ORy.

В настоящем документе термин «углеводород» или «углеводородный радикал» описывает органический фрагмент, который включает в качестве своего основного скелета цепь атомов углерода, также называемую в данном документе основной цепью, замещенной в основном атомами водорода. Углеводород может быть насыщенным или ненасыщенным, состоять из алифатических, алициклических и/или ароматических групп и может быть, необязательно, замещен одним или несколькими заместителями (отличными от водорода). Замещенный углеводород может иметь один или несколько заместителей, причем каждая группа заместителей может независимо представлять собой, например, алкил, циклоалкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил, гетероалициклическую группу, амин, галогенид, сульфонат, сульфоксид, фосфонат, гидрокси, алкокси, арилокси, тиогидрокси, тиоалкокси, тиоарилокси, циано, нитро, азо, азид, сульфонамид, карбокси, тиокарбамат, мочевину, тиомочевину, карбамат, амид и гидразин и любые другие заместители, как описано в настоящем документе.

Углеводородный фрагмент может быть необязательно прерван одним или несколькими гетероатомами, отличными от кислорода, включая, без ограничения, один или несколько атомов азота (замещенных или незамещенных, как определено в настоящем документе для –NR’–) и/или атомов серы.

В некоторых вариантах осуществления любого из описанных в настоящем документе вариантов осуществления, относящихся к углеводороду, углеводород не прерывается каким–либо гетероатомом и не содержит гетероатомов в своей основной цепи и может представлять собой алкиленовую цепь или состоять из алкилов, циклоалкилов, арилов, алкенов и/или алкинов, ковалентно связанных друг с другом в любом порядке.

В некоторых из любых вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, R_2 и R_3 образуют 1,3–диоксан, который также упоминается в настоящем документе как гетероциклическая ацеталь.

Здесь и далее выражение «гетероциклическая ацеталь», которое также упоминается в настоящем документе как «циклическая ацеталь», описывает циклическую группу, в которой вместе связаны углерод ацеталя и два атома кислорода, образуя часть гетероалициклического кольца, или, другими словами, это выражение описывает гетероалициклическое кольцо, содержащее по меньшей мере два атома кислорода, которые соединены друг с другом через один атом углерода.

Выражением «1,3–диоксан», как используется в настоящем документе, обычно описывается диоксан, определенный в настоящем документе, в котором по меньшей мере атомы кислорода связаны с одним и тем же атомом углерода. Этот термин охватывает любое диоксановое кольцо, описанное в настоящем документе.

В некоторых из любых вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, диоксан представляет собой 6–членное кольцо, и в некоторых вариантах осуществления он представляет собой 6–членный 1,3–диоксан (гетероциклическая ацеталь). В этих вариантах осуществления Rx и Ry вместе образуют углеводород из одного атом углерода, который является замещенным или незамещенным, как определено в настоящем документе.

Здесь и далее в контексте вариантов осуществления, относящихся к одному или нескольким из R_7–R_9, являющихся ацилом, термином «ацил» описывается –C(=O)–R’ группа, где R’ является таким, как описано в настоящем документе. В некоторых из этих вариантов осуществления ацил является таким, что R’ представляет собой замещенный или незамещенный алкил или замещенный или незамещенный арил. В некоторых из этих вариантов осуществления R’ представляет собой незамещенный алкил, предпочтительно, низший алкил из 1–4 атомов углерода в цепи. В некоторых из этих вариантов осуществления ацил представляет собой незамещенный арил, такой как незамещенный фенил.

В некоторых из любых вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, соединение представляет собой псевдодисахарид, имеющий кольцо I и кольцо II, как указано в формуле A.

В этих вариантах осуществления ни один из R_4–R_6 не представляет собой ORz, в котором Rz представляет собой моносахаридный или олигосахаридный фрагмент.

В некоторых из этих вариантов осуществления один или несколько, или все R_4–R_6 представляют собой ORz, и Rz является иным, чем моносахарид или олигосахарид.

В некоторых из этих вариантов осуществления один или несколько, или все R_4–R_6 представляют собой ORz и Rz в каждом из R_4–R_6 представляет собой водород. В этих вариантах осуществления один или несколько, или все R_4–R_6 представляют собой гидрокси.

Альтернативно, один или несколько, или все R_4–R_6 представляют собой ORz и Rz в одном или нескольких, или во всех R_4–R_6 отличается от водорода.

Например, в некоторых вариантах осуществления один или несколько, или все R_4–R_6 представляют собой ORz и Rz в одном или нескольких, или во всех R_4–R_6 независимо представляют собой алкил, который может быть замещенным или незамещенным. В этих вариантах осуществления один или несколько, или все R_4–R_6 представляют собой алкокси, определенный в настоящем документе.

Например, в некоторых вариантах осуществления один или несколько, или все R_4–R_6 представляют собой ORz и Rz в одном или нескольких, или во всех R_4–R_6 независимо представляют собой арил, который может быть замещенным или незамещенным. В этих вариантах осуществления один или несколько, или все R_4–R_6 представляют собой арилокси, определенный в настоящем документе.

В некоторых из этих вариантов осуществления арил является незамещенным, так что один или несколько, или все из R_4–R_6, независимо, могут представлять собой, в качестве неограничивающих примеров, фенилокси, 1–антрилокси, 1–нафтилокси, 2–нафтилокси, 2–фенантрилокси и 9–фенантрилокси.

В некоторых из этих вариантов осуществления один или несколько из арилов в одном или нескольких из ORz представляет собой замещенный арил, так что один или несколько, или все из R_4–R_6, независимо, могут представлять собой, в качестве неограничивающих примеров, арилокси, в котором арил представляет собой 2–(N–этиламино)фенил, 2–(N–гексиламино)фенил, 2–(N–метиламино)фенил, 2,4–диметоксифенил, 2–ацетамидофенил, 2–аминофенил, 2–карбоксифенил, 2–хлорфенил, 2–этоксифенил, 2–фторфенил, 2–гидроксиметилфенил, 2–гидроксифенил, 2–гидроксифенил, 2–метоксикарбонилфенил, 2–метоксифенил, 2–метилфенил, 2–N, N–диметиламинофенил, 2–трифторметилфенил, 3–(N, N–дибутиламино)фенил, 3–(N, N–диэтиламино)фенил, 3,4,5–триметоксифенил, 3,4–дихлорфенил, 3,4–диметоксифенил, 3,5–диметоксифенил, 3–аминофенил, 3–бифенилил, 3–карбоксифенил, 3–хлор–4–метоксифенил, 3–хлорфенил, 3–этоксикарбонилфенил, 3–этоксифенил, 3–фторфенил, 3–гидроксиметилфенил, 3–гидроксифенил, 3–изоамилоксифенил, 3–изобутоксифенил, 3–изопропоксифенил, 3–метоксифенил, 3–метилфенил, 3–N, N–диметиламинофенил, 3–толил, 3–трифторметилфенил, 4–(бензилокси)фенил, 4–(изопропоксикарбонил)фенил, 4–(N, N–диэтиламино)фенил, 4–(N, N–дигексиламино)фенил, 4–(N, N–диизопропиламино)фенил, 4–(N, N–диметиламино)фенил, 4–(N, N–ди–н–пентиламино)фенил, 4–(н–гексилоксикарбонил)фенил, 4–(N–метиламино)фенил, 4–(трифторметил)фенил, 4–аминофенил, 4–бензилоксифенил, 4–бифенилил, 4–бутоксифенил, 4–бутирамидофенил, 4–карбоксифенил, 4–хлорфенил, 4–этоксикарбонилфенил, 4–гексанамидофенил, 4–гидроксиметилфенил, 4–гидроксифенил, 4–йодфенил, 4–изобутилфенил, 4–изобутирамидофенил, 4–изопропоксифенил, 4–изопропилфенил, 4–метоксифенил, 4–метилфенил, 4–н–гексанамидофенил, 4–н–гексилоксифенил, 4–н–гексилфенил, 4–

нитрофенил, 4–нитрофенил, 4–пропионамидофенил, 4–толил, 4–трифторметилфенил и/или 4–валероилоксикарбонилфенил.

В некоторых из этих вариантов осуществления один или несколько, или все R_4–R_6 представляют собой ORz и Rz независимо представляет собой гетероарил, который может быть замещенным или незамещенным. В этих вариантах осуществления один или несколько, или все R_4–R_6 представляют собой гетероарилокси, определенный в настоящем документе.

В некоторых вариантах осуществления один или несколько, или все из R_4–R_6, независимо, могут представлять собой, в качестве неограничивающих примеров, 2–антрилокси, 2–фурилокси, 2–индолилокси, 2–нафтилокси, 2–пиридилокси, 2–пиримидилокси, 2–пиррилокси, 2–хинолилокси, 2–тиенилокси, 3–фурилокси, 3–индолилокси, 3–тиенилокси, 4–имидазолилокси, 4–пиридилокси, 4–пиримидилокси, 4–хинолилокси, 5–метил–2–тиенилокси и 6–хлор–3–пиридилокси.

В некоторых из любых вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, R_3 представляет собой арилокси или гетероарилокси, как описано в настоящем документе.

В некоторых из любых вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, R_3 представляет собой ORy и Ry представляет собой замещенный или незамещенный алкил или алкенил, например, метил, этил, пропил, бутил, пентил, пропенил, 2–гидроксиэтил, 3–гидроксипропил, 2,3–дигидроксипропил и метоксиметил.

В некоторых из любых вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, R_3 представляет собой ORy и Ry представляет собой водород.

В некоторых из любых вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, R_4 представляет собой ORz и Rz представляет собой водород.

В некоторых из любых вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, R_6 представляет собой ORz и Rz представляет собой водород.

В некоторых из любых вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, один или несколько из, или все из R_4–R_6 представляют собой ORz.

В некоторых из любых вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, когда один или несколько, или все R_4–R_6 представляют собой ORz и, когда один или несколько, или все фрагменты Rz отличаются от водорода, Rz могут быть одинаковыми или различными для каждого из R_4–R_6.

В некоторых из этих вариантов осуществления, когда в одном или нескольких, или во всех R_4–R_6, Rz отличается от водорода, Rz может представлять собой, например, независимо, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, арил или гетероарил, каждый из которых необязательно является замещенным, как описано в настоящем документе.

В некоторых из любых вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, когда один или несколько, или все R_4–R_6 представляют собой ORz, Rz независимо представляет собой ацил, определенный в настоящем документе, образуя сложный эфир (карбоксилат) в соответствующем положении. В некоторых из этих

вариантов осуществления один или несколько из R_7–R_9 представляют собой сульфонил, определенный в настоящем документе.

В некоторых из любых вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, когда один или несколько из R_7–R_9 представляет собой ацил, ацил является таким, что R' представляет собой алкил или алкарил или арил, каждый из которых является необязательно замещенным одним или несколькими амино заместителями.

В некоторых из этих вариантов осуществления R' в ациле представляет собой замещенный алкил, и в некоторых вариантах осуществления R' замещен гидрокси в α положении относительно карбонильной группы, так что ацил представляет собой α–гидрокси–ацил. В некоторых из этих вариантов осуществления по меньшей мере один из R_7–R_9 представляет собой сульфонил или R_3 представляет собой ORy, и Ry отличается от водорода (например, представляет собой алкил, арил, циклоалкил или алкарил, каждый из которых необязательно являющийся замещенным), или R_2 и R_3 вместе образуют диоксановое кольцо, как описано в настоящем документе в любом из соответствующих вариантов осуществления.

В некоторых вариантах осуществления α–гидрокси–ацил дополнительно замещен одним или несколькими аминогруппами, и представляет собой аминозамещенный α–гидрокси–ацил.

В некоторых вариантах воплощения ацильной группы, как описано в настоящем документе, аминозаместители могут быть, например, в одном или нескольких из положений β, γ, δ и/или ω фрагмента R' относительно ацила.

Примеры аминозамещенных α–гидрокси–ацилы включают, без ограничения, фрагмент (S)–4–амино–2–гидроксибутирил, который также упоминается в настоящем документе как AHB. Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения альтернативой фрагменту AHB может быть фрагмент α–гидрокси–β–аминопропионил (AHP). Дополнительными примерами аминозамещенных α–гидрокси–ацилов включают, но этим не ограничиваются, L–(–)–γ–амино–α–гидроксибутирил, L(–)–δ–амино–α–гидроксивалерил, L–(–)–β–бензилоксикарбониламино–α–гидроксипропионил, L–(–)–δ–бензилоксикарбониламино–α–гидроксивалерил.

Необходимо отметить, что согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения другие фрагменты, которые включают комбинацию карбонила(ов), гидроксила(ов) и амино группы (групп) вдоль низшего алкила, проявляющего любую стереохимию, рассматриваются как необязательные заместители вместо AHB и/или AHP, включая, например, 2–амино–3–гидроксибутаноил, 3–амино–2–гидроксипентаноил, 5–амино–3–гидроксигексаноил и тому подобное.

В некоторых из любых вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, один или несколько из R_4–R_6 является иным, чем ORz. В некоторых из любых вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, один или несколько из R_4–R_6 представляют собой водород.

В некоторых из любых вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, R_3 представляет собой водород.

В некоторых из любых вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, R_4 представляет собой водород.

В некоторых из любых вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, R_3 и R_4, каждый, представляют собой водород.

В некоторых из любых вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, один или несколько из R_4–R_6 представляют собой ORz и Rz независимо представляет собой моносахаридный фрагмент или олигосахаридный фрагмент, определенные в настоящем документе, так что соединение представляет собой псевдотрисахарид, псевдотетрасахарид, псевдопентасахарид, псевдогексасахарид и т. д.

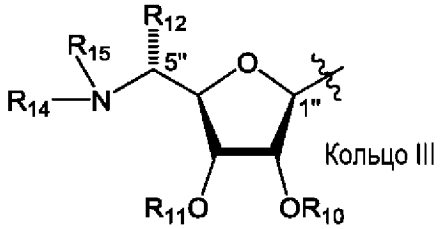
Всякий раз, когда один или несколько из R_4–R_6 представляют собой ORz и Rz представляет собой моносахаридный фрагмент или олигосахаридный фрагмент и один или несколько из R_4–R_6 не представляет собой ORz, в котором Rz представляет собой моносахаридный фрагмент или олигосахаридный фрагмент, один или несколько из R_4–R_6, которые не представляют собой ORz, в котором Rz представляет собой моносахаридный фрагмент или олигосахаридный фрагмент, могут иметь значения, описанные в настоящем документе для любого из соответствующих вариантов осуществления для R_4–R_6.

Термин «моносахарид», как используется в настоящем документе используемый, хорошо известен в данной области и относится к простой форме сахара, которая состоит из одной молекулы сахарида, которая не может быть далее разложена гидролизом. Наиболее распространенные примеры моносахаридов включают глюкозу (декстрозу), фруктозу, галактозу и рибозу. Моносахариды могут быть классифицированы в соответствии с числом атомов углерода, то есть триоза, имеющая 3 атома углерода, такая как глицеральдегид и дигидроксиацетон; тетроза, имеющая 4 атома углерода, такая как эритроза, треоза и эритрулоза; пентоза, имеющая 5 атомов углерода, такая как арабиноза, ликсоза, рибоза, ксилоза, рибулоза и ксилулоза; гексоза, имеющая 6 атомов углерода, такая как аллоза, альтроза, галактоза, глюкоза, гулоза, идоза, манноза, талоза, фруктоза, психоза, сорбоза и тагатоза; гептоза, имеющая 7 атомов углерода, такая как манногептулоза, седогептулоза; октоза, имеющая 8 атомов углерода, такая как 2–кето–3–дезоксиманнооктонат; ноноза, имеющая 9 атомов углерода, такая как сиалоза; и декоза, имеющая 10 атомов углерода. Моносахариды являются строительными звеньями олигосахаридов, таких как сахароза (общеизвестный сахар) и других полисахаридов (таких как целлюлоза и крахмал).

Термин «олигосахарид», как используется в настоящем документе, относится к соединению, которое содержит два или более моносахаридных звена, определенные в настоящем документе, связанные друг с другом через гликозильную связь (–O–). Предпочтительно, олигосахарид содержит 2–6 моносахаридов, более предпочтительно, олигосахарид содержит 2–4 моносахарида, и, наиболее предпочтительно, олигосахарид представляет собой дисахаридный фрагмент, имеющий две моносахаридные единицы.

В некоторых из любых вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, моносахарид представляет собой пентозный фрагмент, такой как, например, представленный формулой II. Альтернативно, моносахаридный фрагмент представляет собой гексозу. Кроме того, альтернативно, моносахаридный фрагмент отличен от пентозы или гексозы, например, гексозный фрагмент, как описано в патенте США № 3897412.

В некоторых из любых вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, моносахаридный фрагмент представляет собой рибозу, представленную формулой II:



Формула II

где волнистая линия обозначает место присоединения;

пунктирная линия показывает стерическую конфигурацию в положении 5″, которая является R конфигурацией или S конфигурацией;

R_{10} и R_{11}, каждый, независимо, выбраны из водорода, замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного арила, замещенного или незамещенного алкарила и ацила, определенные в настоящем документе;

R_{12} выбран из группы, состоящей из водорода, замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного циклоалкила и замещенного или незамещенного арила;

каждый из R_{14} и R_{15} независимо выбран из водорода, ацила, аминозамещенного альфа–гидрокси ацила, замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного арила, замещенного или незамещенного алкарила, сульфонила и проницаемой для клеток группы, или, альтернативно, R_{14} и R_{15} вместе образуют гетероциклическое кольцо.

В некоторых из любых вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, R_{12} представляет собой водород.

В некоторых из любых вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, R_{12} отличается от водорода. В некоторых из этих вариантов осуществления R_{12} представляет собой алкил, циклоалкил или арил, и в некоторых вариантах осуществления R_{12} представляет собой алкил, предпочтительно, низший алкил, например, метил. Алкил, циклоалкил или арил может быть замещенным, как определено в настоящем документе, или незамещенным, предпочтительно, незамещенным.

В некоторых из любых вариантов осуществления, где один или несколько из R_4–R_6 представляет собой ORz и Rz представляет собой моносахаридный фрагмент или олигосахаридный фрагмент, одна или несколько из гидрокси групп в моносахаридном или

олигосахаридном фрагменте/фрагментах замещены ацилом, образуя сложный эфир (карбоксилат), как описано в настоящем документе в любом из соответствующих вариантов осуществления.

В некоторых из этих вариантов осуществления один или оба R_{10} и R_{11} представляет собой ацил, образуя сложный эфир в соответствующем положении(ях), как описано в настоящем документе.

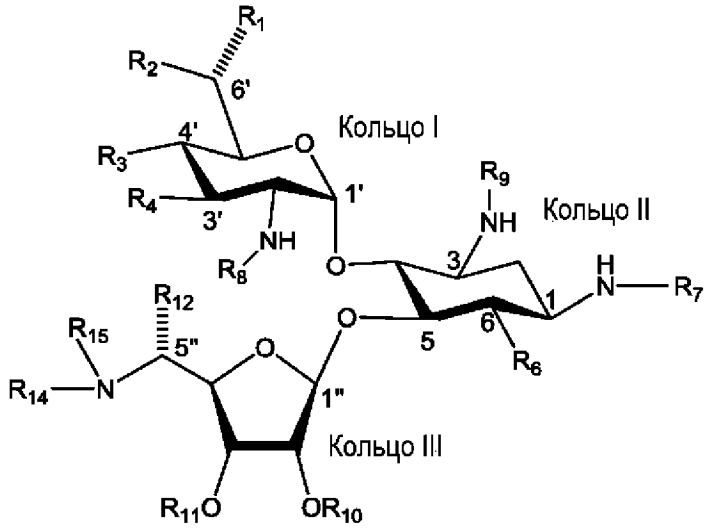
В некоторых из любых вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, один из R_4–R_6 представляет собой ORz и Rz представляет собой моносахаридный фрагмент, такой, что соединение представляет собой псевдотрисахарид.

В некоторых из любых вариантов осуществления, описанных в настоящем документе относительно псевдотрисахарида, один или несколько, или все R_{10} и R_{11}, могут представлять собой ацил, как описано в настоящем документе.

В некоторых из любых вариантов осуществления, описанных в настоящем документе относительно псевдотрисахарида, один или несколько, или все R_4–R_6 представляют собой ORz, так что в одном из R_4–R_6 Rz представляет собой моносахаридный фрагмент, в других Rz имеет значения, определенные в настоящем документе (например, водород).

В некоторых из любых вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, R_5 представляет собой ORz, в котором Rz представляет собой моносахаридный фрагмент.

В некоторых из этих вариантов осуществления соединение представлено формулой B:



Формула B

с переменными, описанными в настоящем документе для формулы A, включая любую их комбинацию.

В некоторых из любых вариантов осуществления, описанных в настоящем документе для формул A и B, R_1 представляет собой водород.

В некоторых из любых вариантов осуществления, описанных в настоящем документе для формул A и B, R_1 отличается от водорода.

В некоторых из любых вариантов осуществления, описанных в настоящем документе для формул A и B, R_1 представляет собой алкил, и в некоторых вариантах осуществления он представляет собой низший алкил с от 1 до 4 атомов углерода, включая, но этим не ограничиваясь, метил, этил, пропил, бутил, изопропил и изобутил.

В некоторых из любых вариантов осуществления, описанных в настоящем документе для формул A и B, R_1 представляет собой незамещенный алкил.

В некоторых из любых вариантов осуществления, описанных в настоящем документе для формул A и B, R_1 представляет собой метил (например, незамещенный метил).

Альтернативно, в некоторых из любых вариантов осуществления, описанных в настоящем документе для формул A и B, R_1 представляет собой циклоалкил, включая, но этим не ограничиваясь, циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклогексил.

Кроме того, альтернативно, в некоторых из любых вариантов осуществления, описанных в настоящем документе для формул A и B, R_1 представляет собой арил, такой как замещенный или незамещенный фенил. Неограничивающие примеры включают незамещенные фенил и толуол.

Кроме того, альтернативно, в некоторых из любых вариантов осуществления, описанных в настоящем документе для формул A и B, R_1 представляет собой алкарил, такой как, например, замещенный или незамещенный бензил.

В некоторых из любых вариантов осуществления, описанных в настоящем документе для формул A и B, R_1 представляет собой алкил, алкенил или алкинил, каждый из которых является замещенным или незамещенным.

В некоторых из любых вариантов осуществления, описанных в настоящем документе для формул A и B, R_1 представляет собой или содержит арил, который может быть замещенным или незамещенным. В некоторых вариантах осуществления формул A и B R_1 представляет собой незамещенный арил и может представлять собой, в качестве неограничивающих примеров, фенил, 1–антрил, 1–нафтил, 2–нафтил, 2–фенантрил или 9–фенантрил.

В некоторых вариантах осуществления формул A и B R_1 представляет собой замещенный арил и может представлять собой, в качестве неограничивающих примеров, 2–(N–этиламино)фенил, 2–(N–гексиламино)фенил, 2–(N–метиламино)фенил, 2,4–диметоксифенил, 2–ацетамидофенил, 2–аминофенил, 2–карбоксифенил, 2–хлорфенил, 2–этоксифенил, 2–фторфенил, 2–гидроксиметилфенил, 2–гидроксифенил, 2–гидроксифенил, 2–метоксикарбонилфенил, 2–метоксифенил, 2–метилфенил, 2–N, N–диметиламинофенил, 2–трифторметилфенил, 3–(N, N–дибутиламино)фенил, 3–(N, N–диэтиламино)фенил, 3,4,5–триметоксифенил, 3,4–дихлорфенил, 3,4–диметоксифенил, 3,5–диметоксифенил, 3–аминофенил, 3–бифенилил, 3–карбоксифенил, 3–хлор–4–метоксифенил, 3–хлорфенил, 3–этоксикарбонилфенил, 3–этоксифенил, 3–фторфенил, 3–гидроксиметилфенил, 3–

гидроксифенил, 3–изоамилоксифенил, 3–изобутоксифенил, 3–изопропоксифенил, 3–метоксифенил, 3–метилфенил, 3–N, N–диметиламинофенил, 3–толил, 3–трифторметилфенил, 4–(бензилокси)фенил, 4–(изопропоксикарбонил)фенил, 4–(N, N–диэтиламино)фенил, 4–(N, N–дигексиламино)фенил, 4–(N, N–диизопропиламино)фенил, 4–(N, N–диметиламино)фенил, 4–(N, N–ди–н–пентиламино)фенил, 4–(н–гексилоксикарбонил)фенил, 4–(N–метиламино)фенил, 4–(трифторметил)фенил, 4–аминофенил, 4–бензилоксифенил, 4–бифенилил, 4–бутоксифенил, 4–бутирамидофенил, 4–карбоксифенил, 4–хлорфенил, 4–этоксикарбонилфенил, 4–гексанамидофенил, 4–гидроксиметилфенил, 4–гидроксифенил, 4–йодфенил, 4–изобутилфенил, 4–изобутирамидофенил, 4–изопропоксифенил, 4–изопропилфенил, 4–метоксифенил, 4–метилфенил, 4–н–гексанамидофенил, 4–н–гексилоксифенил, 4–н–гексилфенил, 4–нитрофенил, 4–нитрофенил, 4–пропионамидофенил, 4–толил, 4–трифторметилфенил или 4–валероилоксикарбонилфенил.

В некоторых из любых вариантов осуществления, описанных в настоящем документе для формул A и B, R_1 представляет собой или содержит замещенный или незамещенный гетероарил и может представлять собой, в качестве неограничивающих примеров, 2–антрил, 2–фурил, 2–индолил, 2–нафтил, 2–пиридил, 2–пиримидил, 2–пиррил, 2–хинолил, 2–тиенил, 3–фурил, 3–индолил, 3–тиенил, 4–имидазолил, 4–пиридил, 4–пиримидил, 4–хинолил, 5–метил–2–тиенил и 6–хлор–3–пиридил.

В некоторых из любых вариантов осуществления, описанных в настоящем документе для формул A и B, R_1 представляет собой или содержит амин, определенный в настоящем документе, и может представлять собой, в качестве неограничивающих примеров, $–NH_2$, $–NHCH_3$, $–N(CH_3)_2$, $NHCH_2CH_2NH_2$, $NHCH_2CH_2OH$ и $NHCH_2CH(OCH_3)_2$. В некоторых из любых вариантов осуществления, описанных в настоящем документе для формулы III или IIIa, R_1 представляет собой гидроксиалкил, например, гидроксиметил.

В некоторых из любых вариантов осуществления, описанных в настоящем документе для формул A и B, R_1 содержит гидрокси заместитель, который образует «диол–подобную» структура на кольце I, когда R_2 представляет собой ORx и Rx представляет собой водород.

Например, в некоторых вариантах осуществления R_1 имеет такую конфигурацию, что гидрокси заместитель находится на расстоянии 1–6, или 1–4, или 1–3, или 2 атома углерода от гидрокси ORx группы в R_2.

В некоторых из любых вариантов осуществления, описанных в настоящем документе для формул A и B, R_1 представляет собой гидрокси–замещенный алкил, гидрокси–замещенный алкенил, гидрокси–замещенный циклоалкил или гидрокси–замещенный арил.

В некоторых из любых вариантов осуществления, описанных в настоящем документе для формул A и B, R_1 представляет собой гидрокси–замещенный алкил или гидрокси–замещенный алкенил, и гидрокси заместитель является концевым заместителем.

В некоторых из любых вариантов осуществления R_1 в формулах A и B, алкил или алкенил являются от 1 до 10, или от 1 до 8, предпочтительно, от 1 до 6, или от 1 до 4.

В некоторых из любых вариантов осуществления R_1 в формуле A и B, R_1 представляет собой гидроксиалкил, где алкил может быть дополнительно замещен или нет.

В некоторых из любых вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, R_1 представляет собой гидроксиметил.

В некоторых из любых вариантов осуществления R_1 в формулах A и B, гидрокси–замещенный алкил, алкенил, циклоалкил или арил может быть дополнительно замещен или нет, и может, например, включать 2 или более гидрокси групп.

В некоторых из любых вариантов осуществления, описанных в настоящем документе для формул A и B, R_2 представляет собой водород. В некоторых из любых вариантов осуществления, описанных в настоящем документе для формул A и B, R_2 представляет собой ORx и Rx представляет собой водород.

В некоторых из любых вариантов осуществления, описанных в настоящем документе для формул A и B, R_2 представляет собой ORx и Rx отличается от водорода.

В некоторых из любых вариантов осуществления, описанных в настоящем документе для формул A и B, R_2 представляет собой ORx и Rx представляет собой ацил, образуя сложный эфир в этом положении, как описано в настоящем документе.

В некоторых вариантах осуществления R_2 представляет собой ORx и Rx представляет собой алкил, предпочтительно, выбранный из группы, состоящей из метила, этила и пропила.

В некоторых из любых вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, R_2 представляет собой алкил, и в некоторых из этих вариантов осуществления R_2 представляет собой замещенный алкил, например, алкил, замещенный одной или несколькими амино группами (аминоалкил).

В некоторых из любых вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, R_2 представляет собой замещенный или незамещенный алкил, определенный в настоящем документе, или замещенный или незамещенный циклоалкил, определенный в настоящем документе.

В некоторых из любых вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, R_2 представляет собой замещенный или незамещенный арил, определенный в настоящем документе.

В некоторых из любых приведенных выше вариантов осуществления, относящихся к R_2, где R_2 образует диоксановое кольцо с R_3, по меньшей мере один из R_7–R_9 представляет собой сульфонил и/или R_3 представляет собой ORy, где Ry отличается от водорода и/или по меньшей мере один из R_7–R_9 представляет собой сульфонил.

В соответствии с некоторыми из любых вариантов осуществления формул A и B один или оба аминозаместителя в положениях 1 (R_7), 3 (R_9), 2’ (R_8) или 5″ (R_{14} и/или R_{15},

если имеются) аминогликозидной структуры являются модифицированными, так что один или несколько из R_7–R_9 и R_{14} и R_{15}, если имеются, не представляют собой водород.

Здесь и далее амин, который несет заместитель, отличный от водорода, упоминается в настоящем документе как «модифицированный аминозаместитель» или просто как «модифицированный амин».

Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения один или оба аминозаместителя в положениях 1 (R_7), 3 (R_9), 2' (R_8) или 5″ (R_{14} и/или R_{15}, если имеются) аминогликозидной структуры являются модифицированными для включения гидрофобного фрагмента, такого как алкил, циклоалкил, алкарил и/или арил, или группы, которая является положительно заряженной при физиологическом pH и которая может увеличить клеточную проницаемость соединения (также называемая в настоящем документе взаимозаменяемо как «проницаемая для клеток группа» или «проницающая в клетку группа»), такой как группа гуанина или гуанидина, как определено в настоящем документе, или, альтернативно, гидразина, гидразида, тиогидразида, мочевины и тиомочевины.

В некоторых из любых вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, амино заместитель в положении 1 (кольцо II) в формуле I представляет собой модифицированный амин, описанный в настоящем документе, так что R_7 отличается от водорода. Альтернативно, или в дополнение, один или несколько из R_8 и R_9 отличаются от водорода.

В некоторых из этих вариантов осуществления один или несколько из R_7–R_9 и из R_{14} и R_{15}, если имеются, независимо представляют собой алкил, проницаемую для клеток группу, описанную в настоящем документе, или ацил, описанный в настоящем документе в любом из соответствующих вариантов осуществления.

Примеры фрагментов, представленные одним или несколькими R_7–R_9 и R_{14} и R_{15}, если имеются, включают, но этим не ограничиваются, водород, (R/S)4амино2гидроксибутирил (AHB), (R/S)3амино2гидроксипропионил (AHP), 5аминопентаноил, 5гидроксипентаноил, формил, C(=O)–O–метил, C(=O)–Оэтил, C(=O)–Обензил, βамино–αгидроксипропионил, δаминоαгидроксивалерил, βбензилоксикарбониламино–αгидроксипропионил, δбензилоксикарбониламино–αгидроксивалерил, метилсульфонил, фенилсульфонил, бензоил, пропил, изопропил, $(CH_2)_2NH_2$, $(CH_2)_3NH_2$, $CH_2CH(NH_2)CH_3$, $(CH_2)_4NH_2$, $(CH_2)_5NH_2$, $(CH_2)_2NH$этил, $(CH_2)_2NH(CH_2)_2NH_2$, $(CH_2)_3NH(CH_2)_3NH_2$, $(CH_2)_3NH(CH_2)_4NH(CH_2)_3NH_2$, $CH(NH_2)CH_2(OH)$, $CH(OH)CH_2(NH_2)$, $CH(OH)(CH_2)_2(NH_2)$, $CH(NH_2)(CH_2)_2(OH)$, $CH(CH_2NH_2)(CH_2OH)$, $(CH_2)_4NH(CH_2)_3NH_2$, $(CH_2)_2NH(CH_2)_2NH(CH_2)_2NH_2$, $(CH_2)_2N(CH_2CH_2NH_2)_2$, $CH_2C(=O)NH_2$, $CH(CH_3)C(=O)NH_2$, CH_2фенил, CH(изо–пропил)$C(=O)NH_2$, CH(бензил)$C(=O)NH_2$, $(CH_2)_2OH$, $(CH_2)_3OH$ и $CH(CH_2OH)_2$.

В некоторых из любых вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, R_7 представляет собой водород, (R/S)4амино2гидроксибутирил (AHB), (R/S)3амино2гидроксипропионил, 5аминопентаноил, 5гидроксипентаноил, формил,

C(=O)–O–метил, C(=O)–Оэтил, C(=O)–Обензил, βамино–αгидроксипропионил, δаминоαгидроксивалерил, βбензилоксикарбониламино–αгидроксипропионил, δбензилоксикарбониламино–αгидроксивалерил, метилсульфонил, фенилсульфонил, бензоил, пропил, изопропил, $(CH_2)_2NH_2$, $(CH_2)_3NH_2$, $CH_2CH(NH_2)CH_3$, $(CH_2)_4NH_2$, $(CH_2)_5NH_2$, $(CH_2)_2NH$этил, $(CH_2)_2NH(CH_2)_2NH_2$, $(CH_2)_3NH(CH_2)_3NH_2$, $(CH_2)_3NH(CH_2)_4NH(CH_2)_3NH_2$, $CH(NH_2)CH_2(OH)$, $CH(OH)CH_2(NH_2)$, $CH(OH)(CH_2)_2(NH_2)$, $CH(NH_2)(CH_2)_2(OH)$, $CH(CH_2NH_2)(CH_2OH)$, $(CH_2)_4NH(CH_2)_3NH_2$, $(CH_2)_2NH(CH_2)_2NH(CH_2)_2NH_2$, $(CH_2)_2N(CH_2CH_2NH_2)_2$, $CH_2C(=O)NH_2$, $CH(CH_3)C(=O)NH_2$, CH_2фенил, CH(изо–пропил)$C(=O)NH_2$, CH(бензил)$C(=O)NH_2$, $(CH_2)_2OH$, $(CH_2)_3OH$ или $CH(CH_2OH)_2$.

В некоторых из любых вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, один или оба R_8 и R_9 независимо представляют собой водород, (R/S)4амино2гидроксибутирил (AHB), (R/S)3амино2гидроксипропионат (AHP), (R/S)3амино2гидроксипропионил, 5аминопентаноил, 5гидроксипентаноил, формил, COO–метил, COOэтил, COOбензил, βамино–αгидроксипропионил, δаминоαгидроксивалерил, βбензилоксикарбониламино–αгидроксипропионил, δбензилоксикарбониламино–αгидроксивалерил, метилсульфонил, фенилсульфонил, бензоил, пропил, изопропил, $(CH_2)_2NH_2$, $(CH_2)_3NH_2$, $CH_2CH(NH_2)CH_3$, $(CH_2)_4NH_2$, $(CH_2)_5NH_2$, $(CH_2)_2NH$этил, $(CH_2)_2NH(CH_2)_2NH_2$, $(CH_2)_3NH(CH_2)_3NH_2$, $(CH_2)_3NH(CH_2)_4NH(CH_2)_3NH_2$, $CH(NH_2)CH_2(OH)$, $CH(OH)CH_2(NH_2)$, $CH(OH)(CH_2)_2(NH_2)$, $CH(NH_2)(CH_2)_2(OH)$, $CH(CH_2NH_2)(CH_2OH)$, $(CH_2)_4NH(CH_2)_3NH_2$, $(CH_2)_2NH(CH_2)_2NH(CH_2)_2NH_2$, $(CH_2)_2N(CH_2CH_2NH_2)_2$, $CH_2C(=O)NH_2$, $CH(CH_3)C(=O)NH_2$, CH_2фенил, CH(изо–пропил)$C(=O)NH_2$, CH(бензил)$C(=O)NH_2$, $(CH_2)_2OH$, $(CH_2)_3OH$ или $CH(CH_2OH)_2$.

В некоторых из любых вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, аминозамещенный альфа–гидрокси ацил представляет собой (S)–4–амино–2–гидроксибутирил (AHB).

В некоторых из любых вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, один или несколько R_7–R_9 и R_{14} и R_{15}, если имеются, представляют собой проницаемые для клеток группы, определенные в настоящем документе, и в некоторых вариантах осуществления представляют собой гуанидил, определенный в настоящем документе.

В некоторых из любых вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, один или несколько R_7–R_9 и R_{14} и R_{15}, если имеются, представляют собой гидрофобный фрагмент, такой как алкил, циклоалкил, алкарил и/или арил.

В некоторых из любых вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, один или несколько R_7–R_9 и R_{14} и R_{15}, если имеются, представляет собой ацил, определенный в настоящем документе для соответствующих вариантов осуществления, и в некоторых из этих вариантов осуществления ацил независимо может представлять собой аминозамещенный альфа–гидрокси ацил, определенный в настоящем документе.

В некоторых вариантах осуществления, где один или несколько R_7–R_9 и R_{14} и R_{15}, если имеются, представляют собой алкил, алкил может представлять собой, например, низший алкил из 1–4 атомов углерода, такой как, но этим не ограничиваясь, метил, этил, пропил, бутил, изопропил и изобутил, каждый необязательно являющийся замещенным, как описано в настоящем документе.

В некоторых из этих вариантов осуществления алкил представляет собой независимо незамещенный алкил, такой как, но этим не ограничиваясь, этил, пропил и изопропил.

В некоторых из этих вариантов осуществления алкил представляет собой независимо замещенный метил, такой как, но этим не ограничиваясь, алкарил, такой как бензил.

Альтернативно, один или несколько R_7–R_9 и R_{14} и R_{15}, если имеются, независимо представляют собой циклоалкил, и циклоалкил может представлять собой, например, циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклогексил.

Кроме того, альтернативно, один или несколько R_7–R_9 и R_{14} и R_{15}, если имеются, независимо представляют собой арил, и арил может представлять собой, например, замещенный или незамещенный фенил. Неограничивающие примеры включают незамещенный фенил и толуол.

В некоторых из любых вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, амино заместитель в положении 1 (R_7, кольцо II) в формуле A или B представляет собой модифицированный амин, описанный в настоящем документе, так что R_7 отличается от водорода.

В некоторых из этих вариантов осуществления R_7 может представлять собой алкил, циклоалкил, алкарил, арил, ацил или аминозамещенный α–гидрокси ацил, определенный в настоящем документе, такой как, например, (S)–4–амино–2–гидроксибутирил (AHB) или (S)–4–амино–2–гидроксипропионил (AHP).

В некоторых вариантах осуществления, где R_7 представляет собой алкил, алкил может представлять собой, например, низший алкил из 1–4 атомов углерода, такой как, но этим не ограничиваясь, метил, этил, пропил, бутил, изопропил и изобутил, каждый необязательно являющийся замещенным, как описано в настоящем документе.

В некоторых из этих вариантов осуществления алкил представляет собой независимо незамещенный алкил, такой как, но этим не ограничиваясь, этил, пропил и изопропил.

В некоторых из этих вариантов осуществления алкил представляет собой независимо замещенный метил, такой как, но этим не ограничиваясь, алкарил, такой как бензил.

Альтернативно, R_7 представляет собой циклоалкил, и циклоалкил может представлять собой, например, циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклогексил.

Кроме того, альтернативно, R_7 представляет собой арил, и арил может представлять собой, например, замещенный или незамещенный фенил. Неограничивающие примеры включают незамещенный фенил и толуол.

В некоторых из любых вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, R_7 представляет собой алкил, циклоалкил или арил, как описано в настоящем документе.

В некоторых из любых вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, R_7 представляет собой проницаемую для клеток группу, определенную в настоящем документе, и в некоторых вариантах осуществления R_7 представляет собой гуанидинил.

В некоторых из любых вариантов осуществления формулы B, один или оба R_{14} и R_{15} отличаются от водорода, так что амин в положении 5″ представляет собой модифицированный амин, определенный в настоящем документе. В некоторых из этих вариантов осуществления один или оба R_{14} и R_{15} представляют собой проницаемую для клеток группу, такую как, например, гуанидиновую группу. Альтернативно, один или оба R_{14} и R_{15} представляют собой алкил, циклоалкил или арил, как определено, например, для любого из вариантов осуществления R_7.

В некоторых из любых вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, всякий раз, когда ни один из R_7–R_9 и R_{14} и R_{15}, если имеются, не является сульфонилом, R_2 и R_3 образуют диоксановое кольцо, как описано в настоящем документе.

В некоторых из любых вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, всякий раз, когда ни один из R_7–R_9 и R_{14} и R_{15}, если имеются, не является сульфонилом, R_3 представляет собой ORy и Ry отличается от водорода, как описано в настоящем документе в любом из соответствующих вариантов осуществления.

В некоторых из любых вариантов осуществления, описанных в по всему настоящему документу, всякий раз, когда переменная определяется как незамещенный арил, незамещенный арил может представлять собой, например, фенил, 1–антрил, 1–нафтил, 2–нафтил, 2–фенантрил и/или 9–фенантрил.

В некоторых из любых вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, всякий раз, когда переменная определяется как замещенный или незамещенный гетероарил, гетероарил может представлять собой, например, 2–антрил, 2–фурил, 2–индолил, 2–нафтил, 2–пиридил, 2–пиримидил, 2–пиррил, 2–хинолил, 2–тиенил, 3–фурил, 3–индолил, 3–тиенил, 4–имидазолил, 4–пиридил, 4–пиримидил, 4–хинолил, 5–метил–2–тиенил и/или 6–хлор–3–пиридил.

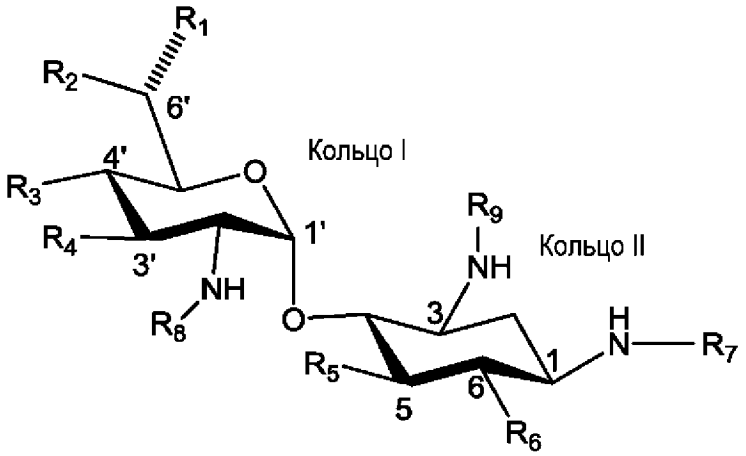
В некоторых из любых вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, всякий раз, когда переменная определяется как замещенный арил, арил может представлять собой, например, 2–(N–этиламино)фенил, 2–(N–гексиламино)фенил, 2–(N–метиламино)фенил, 2,4–диметоксифенил, 2–ацетамидофенил, 2–аминофенил, 2–карбоксифенил, 2–хлорфенил, 2–этоксифенил, 2–фторфенил, 2–гидроксиметилфенил, 2–гидроксифенил, 2–гидроксифенил, 2–метоксикарбонилфенил, 2–метоксифенил, 2–

метилфенил, 2–N, N–диметиламинофенил, 2–трифторметилфенил, 3–(N, N–дибутиламино)фенил, 3–(N, N–диэтиламино)фенил, 3,4,5–триметоксифенил, 3,4–дихлорфенил, 3,4–диметоксифенил, 3,5–диметоксифенил, 3–аминофенил, 3–бифенилил, 3–карбоксифенил, 3–хлор–4–метоксифенил, 3–хлорфенил, 3–этоксикарбонилфенил, 3–этоксифенил, 3–фторфенил, 3–гидроксиметилфенил, 3–гидроксифенил, 3–изоамилоксифенил, 3–изобутоксифенил, 3–изопропоксифенил, 3–метоксифенил, 3–метилфенил, 3–N, N–диметиламинофенил, 3–толил, 3–трифторметилфенил, 4–(бензилокси)фенил, 4–(изопропоксикарбонил)фенил, 4–(N, N–диэтиламино)фенил, 4–(N, N–дигексиламино)фенил, 4–(N, N–диизопропиламино)фенил, 4–(N, N–диметиламино)фенил, 4–(N, N–ди–н–пентиламино)фенил, 4–(н–гексилоксикарбонил)фенил, 4–(N–метиламино)фенил, 4–(трифторметил)фенил, 4–аминофенил, 4–бензилоксифенил, 4–бифенилил, 4–бутоксифенил, 4–бутирамидофенил, 4–карбоксифенил, 4–хлорфенил, 4–этоксикарбонилфенил, 4–гексанамидофенил, 4–гидроксиметилфенил, 4–гидроксифенил, 4–йодфенил, 4–изобутилфенил, 4–изобутирамидофенил, 4–изопропоксифенил, 4–изопропилфенил, 4–метоксифенил, 4–метилфенил, 4–н–гексанамидофенил, 4–н–гексилоксифенил, 4–н–гексилфенил, 4–нитрофенил, 4–нитрофенил, 4–пропионамидофенил, 4–толил, 4–трифторметилфенил и/или 4–валероилоксикарбонилфенил.

Сульфонил–содержащие соединения:

Согласно некоторым из любых вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, предложены соединения, представленные общей формулой A или B, где по меньшей мере один из R_7–R_9 представляет собой сульфонил, определенный в настоящем документе. Соединения в соответствии с этими вариантами осуществления также упоминаются в настоящем документе как «сульфонил–содержащие соединения».

Согласно некоторым из любых вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, сульфонил–содержащие соединения в общем виде представлены общей формулой I:



Формула I

где:

пунктирная линия показывает стерическую конфигурацию в положении 6’, которая является R конфигурацией или S конфигурацией, как описано в настоящем документе;

R_1 выбран из водорода, замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного циклоалкила и замещенного или незамещенного арила, и/или является таким, как описано в настоящем документе в любом из соответствующих вариантов осуществления для формулы A или B;

R_2 выбран из водорода, замещенного или незамещенного алкила и ORx, где Rx выбран из водорода, замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного арила, замещенного или незамещенного гетероарила, замещенного или незамещенного алкарила и ацила, и/или является таким, как описано в настоящем документе для любого из соответствующих вариантов осуществления для формулы A или B, или, альтернативно, R_2 представляет собой ORx и вместе с R_3 образует диоксан, как описано в настоящем документе в любом из соответствующих вариантов осуществления;

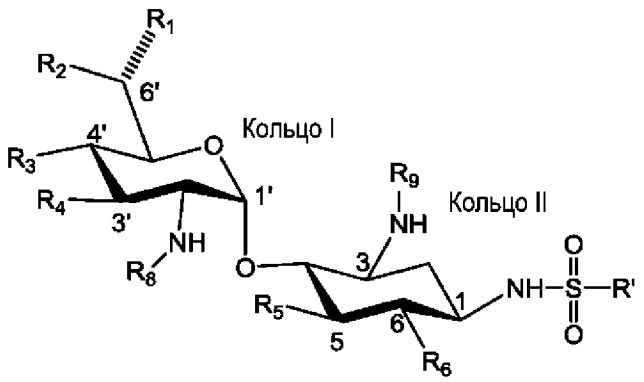
R_3 выбран из водорода, замещенного или незамещенного алкила и ORy, где Ry выбран из водорода, замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного арила, замещенного или незамещенного гетероарила, замещенного или незамещенного алкарила и ацила, и/или является таким, как описано в настоящем документе для любого из соответствующих вариантов осуществления для формулы A или B, или, альтернативно, R_3 представляет собой ORy и вместе с R_2 образует диоксан;

R_4–R_6, каждый, независимо, выбраны из водорода, замещенного или незамещенного алкила и ORz, где Rz выбран из водорода, моносахаридного фрагмента, олигосахаридного фрагмента, замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного арила, замещенного или незамещенного гетероарила, замещенного или незамещенного алкарила и ацила, и/или является таким, как описано в настоящем документе для любого из соответствующих вариантов осуществления для формулы A или B; и

R_7–R_9, каждый, независимо, выбраны из водорода, ацила, аминозамещенного альфа–гидроксиацила, замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного арила, замещенного или незамещенного алкарила и сульфонила, и/или является таким, как описано в настоящем документе для любого из соответствующих вариантов осуществления для формулы A или B,

при условии, что по меньшей мере один R_7–R_9 представляет собой сульфонил.

Согласно некоторым из этих вариантов осуществления R_7 представляет собой сульфонил, и соединения могут в общем виде быть представлены формулой Ia:



Формула Ia

где:

R_1–R_6, R_8 и R_9 имеют значения, определенные для формулы A, B или I; и

R' выбран из водорода, замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного алкарила и замещенного или незамещенного арила, определенное в настоящем документе для сульфонила.

В некоторых из любых вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, сульфонил представляет собой алкилсульфонил, так что R' представляет собой замещенный или незамещенный алкил. В некоторых из этих вариантов осуществления соединение представлено формулой Ia, и R' в формуле Ia представляет собой замещенный или незамещенный алкил. В некоторых вариантах осуществления сульфонил представляет собой метилсульфонил, и R' представляет собой метил.

В некоторых из любых вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, сульфонилом является арилсульфонил, так что R' представляет собой замещенный или незамещенный арил. В некоторых из этих вариантов осуществления соединение представлено формулой Ia, и R' в формуле Ia представляет собой замещенный или незамещенный арил (например, фенил). В некоторых вариантах осуществления сульфонил представляет собой фенилсульфонил, и R' представляет собой фенил (например, незамещенный фенил).

Альтернативно, и в любом из вариантов осуществления, описанных в настоящем документе для формулы I, R' в сульфониле представляет собой алкарил, такой как замещенный или незамещенный бензил, или циклоалкил, или алкенил, или алкинил, или гетероалициклическая группа, или гетероарил, каждый из которых необязательно может быть замещенным, как определено в настоящем документе.

Согласно некоторым из любых вариантов осуществления, описанных в настоящем документе для формулы Ia, R_8 и R_9 имеют значения, описанные в настоящем документе для формулы A.

Согласно некоторым из любых вариантов осуществления, описанных в настоящем документе для формулы Ia, R_8 и R_9, каждый, представляют собой водород.

Согласно некоторым из любых вариантов осуществления, описанных в настоящем документе для формулы I или Ia, R_2 является таким, как описано в настоящем документе в любом из соответствующих вариантов осуществления для формулы A или B.

Согласно некоторым из любых вариантов осуществления, описанных в настоящем документе для формулы I или Ia, R_2 представляет собой ORx, и Rx является таким, как описано в настоящем документе в любом из соответствующих вариантов осуществления для формулы A или B.

Согласно некоторым из любых вариантов осуществления, описанных в настоящем документе для формулы I или Ia, Rx представляет собой водород, так что R_2 представляет собой гидрокси.

Согласно некоторым из любых вариантов осуществления, описанных в настоящем документе для формулы I или Ia, Rx представляет собой замещенный или незамещенный алкил, так что R_2 представляет собой алкокси.

Согласно некоторым из любых вариантов осуществления, описанных в настоящем документе для формулы I или Ia, Rx представляет собой замещенный или незамещенный арил, так что R_2 представляет собой арилокси.

Согласно некоторым из любых вариантов осуществления, описанных в настоящем документе для формулы I или Ia, R_3 является таким, как описано в настоящем документе в любом из соответствующих вариантов осуществления для формулы A или B.

Согласно некоторым из любых вариантов осуществления, описанных в настоящем документе для формулы I или Ia, R_3 представляет собой ORy, и Ry является таким, как описано в настоящем документе в любом из соответствующих вариантов осуществления для формулы A или B.

Согласно некоторым из любых вариантов осуществления, описанных в настоящем документе для формулы I или Ia, Ry представляет собой водород, так что R_3 представляет собой гидрокси.

Согласно некоторым из любых вариантов осуществления, описанных в настоящем документе для формулы I или Ia, Ry представляет собой замещенный или незамещенный алкил, так что R_3 представляет собой алкокси.

Согласно некоторым из любых вариантов осуществления, описанных в настоящем документе для формулы I или Ia, Ry представляет собой замещенный или незамещенный арил, так что R_3 представляет собой арилокси.

Согласно некоторым из любых вариантов осуществления, описанных в настоящем документе для формулы I или Ia, R_2 и R_3 вместе образуют диоксан, как описано в настоящем документе в любом из соответствующих вариантов осуществления. В некоторых вариантах осуществления такие соединения представлены формулой I*b, как описано далее.

Согласно некоторым из любых вариантов осуществления, описанных в настоящем документе для формулы I или Ia, R_1 отличается от водорода, как описано в настоящем документе в любом из соответствующих вариантов осуществления и их комбинации, и в некоторых из этих вариантов осуществления R_1 представляет собой алкил, например, метил.

Согласно некоторым из любых вариантов осуществления, описанных в настоящем документе для формулы I или Ia, каждый из R_4–R_6 независимо имеет значения, описанные в настоящем документе в любом из соответствующих вариантов осуществления для формул A и B.

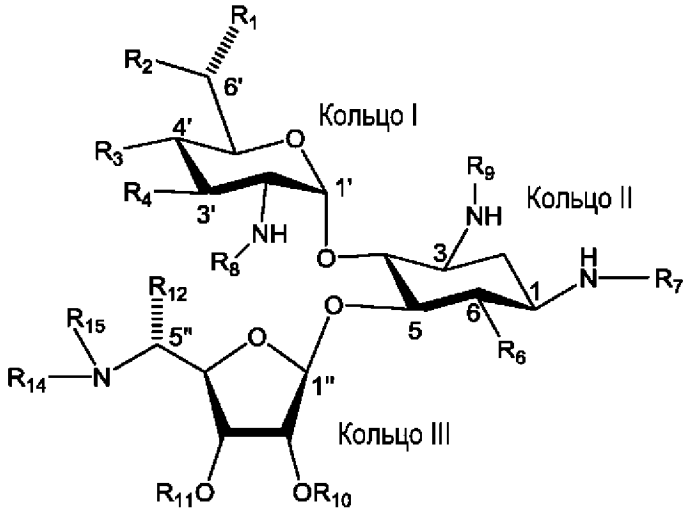
Согласно некоторым из любых вариантов осуществления, описанных в настоящем документе для формулы I или Ia, каждый из R_4–R_6 независимо представляет собой ORz.

Согласно некоторым из любых вариантов осуществления, описанных в настоящем документе для формулы I или Ia, каждый из R_4–R_6 представляет собой ORz, и в каждом из R_4–R_6 Rz представляет собой водород, так что каждый из R_4–R_6 представляет собой гидрокси.

Согласно некоторым из любых вариантов осуществления, описанных в настоящем документе для формулы I или Ia, по меньшей мере один из R_4–R_6 представляет собой ORz и Rz представляет собой моносахаридный фрагмент или олигосахаридный фрагмент, как описано в настоящем документе в любом из соответствующих вариантов осуществления.

Согласно некоторым из этих вариантов осуществления по меньшей мере один из R_4–R_6 представляет собой ORz и Rz представляет собой моносахаридный фрагмент, представленный формулой II, как описано в настоящем документе в любом из соответствующих вариантов осуществления.

Согласно некоторым из любых вариантов осуществления, описанных в настоящем документе для формулы I или Ia, R_5 представляет собой ORz и Rz представляет собой моносахаридный фрагмент, как описано в настоящем документе в любом из соответствующих вариантов осуществления. Такие соединения могут быть в общем виде представлены общей формулой III:



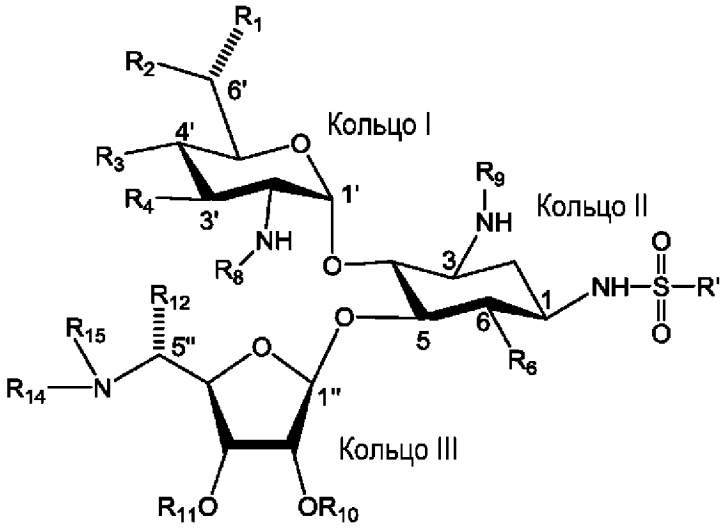
Формула III

где:

R_1–R_4 и R_6–R_9, каждый, определены в настоящем документе в любом из соответствующих вариантов осуществления и их комбинации; и

R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{14} и R_{15}, каждый, имеют значения, определенные для формулы II, в любом из соответствующих вариантов осуществления и их комбинации.

Согласно некоторым из любых вариантов осуществления, описанных в настоящем документе для формулы III, R_7 представляет собой сульфонил, и такие соединения могут быть в общем виде представлены формулой IIIa:



Формула IIIa

где:

R_1–R_4, R_6, R_8 и R_9 имеют значения, определенные в настоящем документе в любом из соответствующих вариантов осуществления и их комбинации;

R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{14} и R_{15} имеют значения, определенные для формулы в любом из соответствующих вариантов осуществления и их комбинации; и

R' имеет значения, определенные в настоящем документе в любом из соответствующих вариантов осуществления для сульфонила и их комбинации.

Согласно некоторым из любых вариантов осуществления, описанных в настоящем документе для формулы III или IIIa, R_2 представляет собой ORx и Rx выбран из водорода и замещенного или незамещенного алкила.

Согласно некоторым из любых вариантов осуществления, описанных в настоящем документе для формулы III или IIIa, R_3 представляет собой ORy и Ry выбран из водорода и замещенного или незамещенного алкила.

Согласно некоторым из любых вариантов осуществления, описанных в настоящем документе для формулы III или IIIa, R_2 и R_3 вместе образуют диоксан, как описано в настоящем документе в любом из соответствующих вариантов осуществления. В некоторых вариантах осуществления такие соединения представлены формулой III*b, как описано далее.

Согласно некоторым из любых вариантов осуществления, описанных в настоящем документе для формулы III или IIIa, R_4 и R_6, каждый, независимо, представляют собой ORz, определенный в настоящем документе в любом из соответствующих вариантов осуществления.

Согласно некоторым из любых вариантов осуществления, описанных в настоящем документе для формулы III или IIIa, R_4 и R_6, каждый, представляют собой ORz и Rz представляет собой водород.

Согласно некоторым из любых вариантов осуществления, описанных в настоящем документе для формулы III или IIIa, R_8 и R_9, каждый, представляют собой водород. Альтернативно, R_8 и R_9, каждый, независимо, имеют значения, описанные в настоящем документе в любом из вариантов осуществления, относящихся к модифицированным аминам.

Согласно некоторым из любых вариантов осуществления, описанных в настоящем документе для формулы III или IIIa, R_1 отличается от водорода, как описано в настоящем документе в любом из соответствующих вариантов осуществления и их комбинации, и в некоторых из этих вариантов осуществления R_1 представляет собой алкил, например, метил.

Согласно некоторым из любых вариантов осуществления, описанных в настоящем документе для формулы IIIa, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{14} и R_{15}, каждый, представляют собой водород.

Согласно некоторым из любых вариантов осуществления, описанных в настоящем документе для формулы IIIa, R_{10}, R_{11}, R_{14} и R_{15}, каждый, представляют собой водород и R_{12} выбран из группы, состоящей из замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного циклоалкила и замещенного или незамещенного арила.

Согласно некоторым из любых вариантов осуществления, описанных в настоящем документе для формулы IIIa, R_{12} представляет собой замещенный или незамещенный алкил.

Согласно некоторым из любых вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, сульфонил–содержащие соединения представлены формулой IIIa, и согласно некоторым из этих вариантов осуществления R_1 отличается от водорода, как описано в настоящем документе в любом из соответствующих вариантов осуществления. В некоторых из этих вариантов осуществления R_1 представляет собой алкил, например, метил.

Согласно некоторым из любых вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, сульфонил–содержащие соединения представлены формулой IIIa, и согласно некоторым из этих вариантов осуществления R_2 представляет собой ORx и Rx представляет собой водород.

Согласно некоторым из любых вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, сульфонил–содержащие соединения представлены формулой IIIa, и согласно некоторым из этих вариантов осуществления R_3 представляет собой ORy и Ry представляет собой водород.

Согласно некоторым из любых вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, сульфонил–содержащие соединения представлены формулой IIIa, и согласно некоторым из этих вариантов осуществления R_3 представляет собой ORy и Ry представляет собой алкил.

Согласно некоторым из любых вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, сульфонил–содержащие соединения представлены формулой IIIa, и согласно некоторым из этих вариантов осуществления R_4 представляет собой ORz и Rz представляет собой водород.

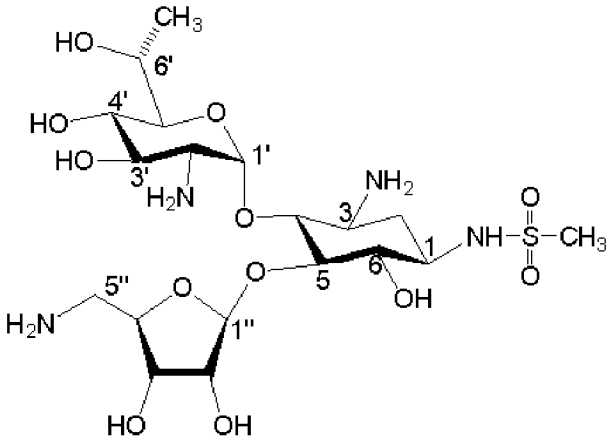
Согласно некоторым из любых вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, сульфонил–содержащие соединения представлены формулой IIIa, и согласно некоторым из этих вариантов осуществления R_6 представляет собой ORz и Rz представляет собой водород.

Согласно некоторым из любых вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, сульфонил–содержащие соединения представлены формулой IIIa, и согласно некоторым из этих вариантов осуществления R_8 и R_9, каждый, представляют собой водород.

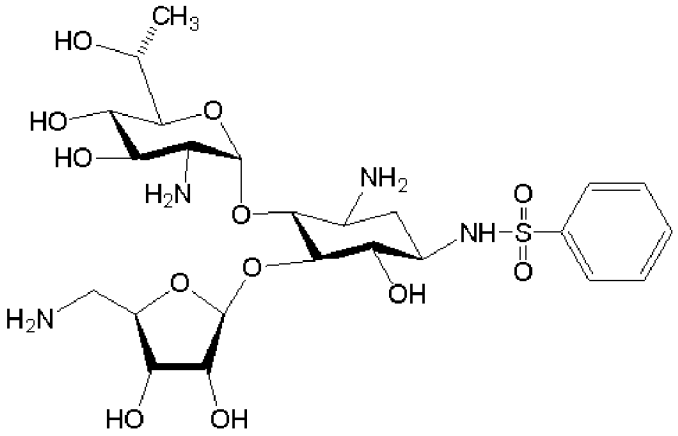
Согласно некоторым из любых вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, сульфонил–содержащие соединения представлены формулой IIIa, и согласно некоторым из этих вариантов осуществления R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{14} и R_{15}, каждый, представляют собой водород.

Согласно некоторым из любых вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, сульфонил–содержащие соединения представлены формулой IIIa, и согласно некоторым из этих вариантов осуществления R_{10}, R_{11}, R_{14} и R_{15}, каждый, представляют собой водород и R_{12} отличается от водорода, как описано в настоящем документе в любом из соответствующих вариантов осуществления. В некоторых из этих вариантов осуществления R_{12} представляет собой алкил, например, метил.

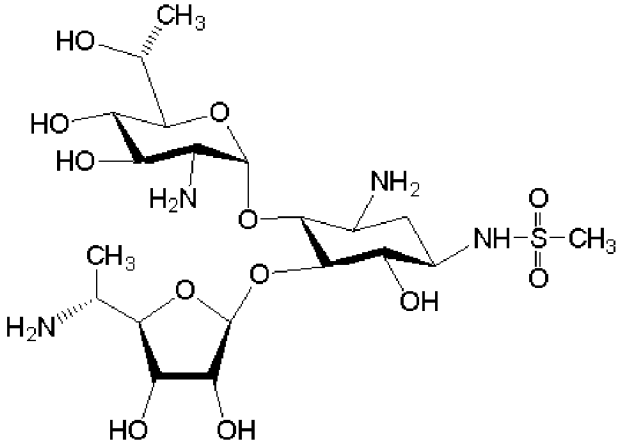
Примеры соединений, которые представлены формулой IIIa согласно настоящим вариантам осуществления, включают, но этим не ограничиваются:



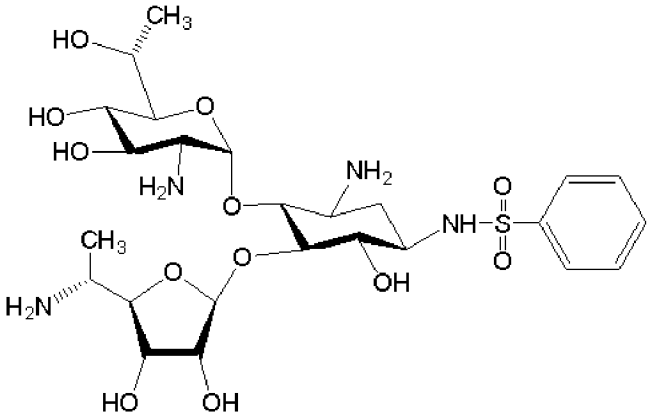
NB74–MeS;



NB74–PhS;



NB124–MeS; и



NB124–PhS.

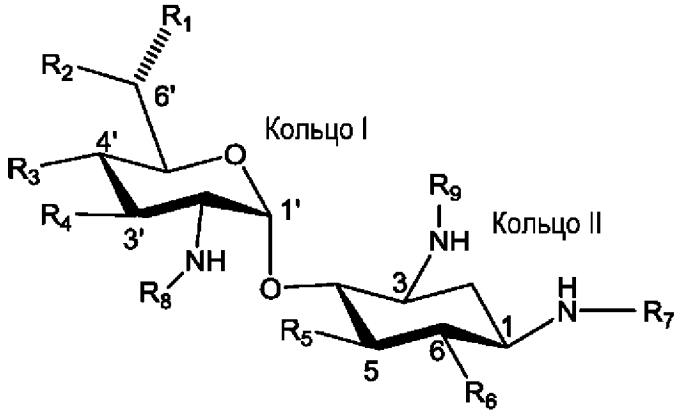
NB74–MeS также упоминается в настоящем документе взаимозаменяемо как **NB74–N1MeS** или **NB74–N1–MeS**; **NB74–PhS** также упоминается в настоящем документе взаимозаменяемо как **NB74–N1PhS** или **NB74–N1–PhS**; **NB124–MeS** также упоминается в настоящем документе взаимозаменяемо как **NB124–N1MeS** или **NB124–N1–MeS**; и **NB124–PhS** также упоминается в настоящем документе взаимозаменяемо как **NB124–N1PhS** или **NB124–N1–PhS**.

Диоксан–содержащие соединения:

Согласно некоторым из любых вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, предложены соединения, представленное общей формулой A или B, где R_2 и

R_3 вместе образуют диоксановое кольцо, как определено в настоящем документе в любом из соответствующих вариантов осуществления. Соединения в соответствии с этими вариантами осуществления также упоминаются в настоящем документе как «диоксан–содержащие соединения», или как «C4' и C6'–модифицированные соединения» или как «C4'/C6'–модифицированные соединения».

Согласно некоторым из любых вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, диоксан–содержащие соединения в общем виде представлены общей формулой I*:



Формула I*

или фармацевтически приемлемой солью,

где:

пунктирная линия показывает стерическую конфигурацию в положении 6', которая является R конфигурацией или S конфигурацией (в случае R_1 отличается от водорода);

R_1 выбран из водорода, замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного циклоалкила и замещенного или незамещенного арила и/или является таким, как описано в настоящем документе в любом из соответствующих вариантов осуществления для формулы A или B;

R_2 представляет собой ORx, где Rx выбран из замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного арила, замещенного или незамещенного гетероарила и замещенного или незамещенного алкарила;

R_3 представляет собой ORy, где Ry выбран из замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного арила, замещенного или незамещенного гетероарила и замещенного или незамещенного алкарила;

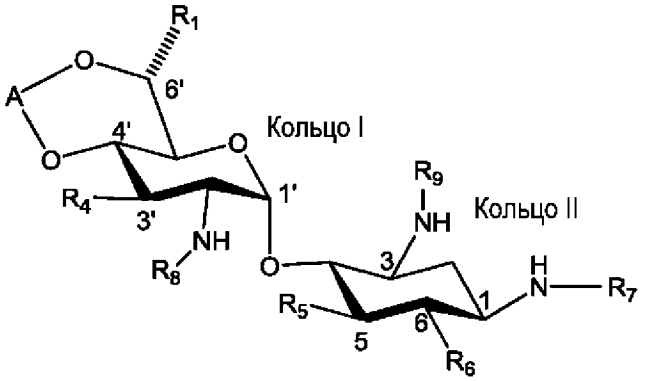
R_4–R_6, каждый, независимо, выбраны из водорода, замещенного или незамещенного алкила и ORz, где Rz выбран из водорода, моносахаридного фрагмента, олигосахаридного фрагмента, замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного арила, замещенного или незамещенного гетероарила, замещенного или незамещенного алкарила и ацила, и/или

является таким, как описано в настоящем документе в любом из соответствующих вариантов осуществления для формулы A или B; и

R_7–R_9, каждый, независимо, выбраны из водорода, ацила, аминозамещенного альфа–гидроксиацила, замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного арила, замещенного или незамещенного алкарила и сульфонила, и/или является таким, как описано в настоящем документе в любом из соответствующих вариантов осуществления для формулы A или B или формулы I или Ia,

и где ORx и ORy вместе образуют диоксан, как описано в настоящем документе в любом из соответствующих вариантов осуществления.

В некоторых из любых вариантов осуществления, описанных в настоящем документе для формулы I*, ORx и ORy вместе образуют диоксан, так что Rz и Ry связаны вместе с образованием углеводорода, как определено в настоящем документе в любом из соответствующих вариантов осуществления, связывая два атома кислорода, так что диоксан–содержащие соединения могут быть представлены формулой I**:



Формула I**

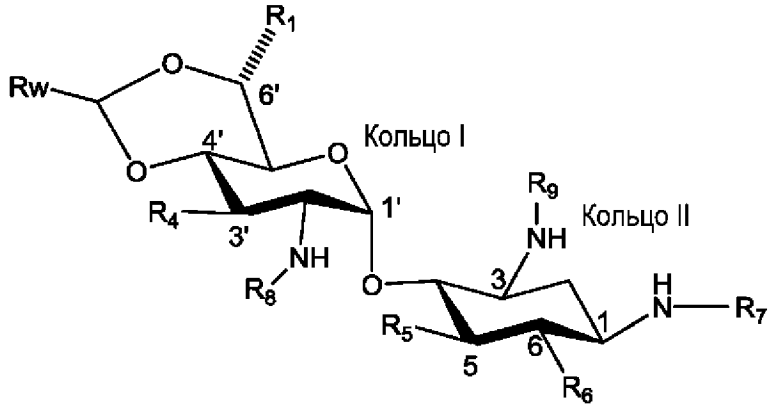
где A представляет собой углеводород, определенный в настоящем документе, и все другие переменные имеют значения, определенные в настоящем документе для формулы A, B или I*.

Количество атомов углерода в основной цепи углеводорода определяет количество атомов углерода в диоксановом кольце. Например, когда углеводород имеет длину в 1 атом углерода (например, представляет собой замещенный или незамещенный метилен), диоксановое кольцо представляет собой 6–членное кольцо. Когда углеводород имеет длину в 2 атома углерода (например, представляет собой замещенный или незамещенный этилен), диоксановое кольцо представляет собой 7–членное кольцо. Когда углеводород имеет длину в 3 атома углерода (например, представляет собой замещенный или незамещенный пропилен), диоксановое кольцо представляет собой 8–членное кольцо, и так далее.

В некоторых из любых вариантов осуществления, описанных в настоящем документе для формулы I*, диоксан представляет собой замещенный или незамещенный 1,3–диоксан.

В некоторых из любых вариантов осуществления, описанных в настоящем документе для формулы I**, A представляет собой замещенный или незамещенный метилен, и диоксан представляет собой замещенный или незамещенный 1,3–диоксан.

Соединения, в которых диоксан представляет собой 1,3–диоксан, также упоминаются в настоящем документе как содержащие гетероциклическую или циклическую ацеталь, и в общем виде представлены формулой I*a:



Формула I*a

где:

R_1, R_4–R_6 и R_7–R_9 имеют значения, определенные для формулы I*, и B; и

Rw выбран из водорода, замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного алкарила и замещенного или незамещенного арила.

В некоторых из любых вариантов осуществления, описанных в настоящем документе для формулы I*a, Rw представляет собой замещенный или незамещенный алкил, например, метил, этил, пропил, бутил, изопропил, изобутил, пентил и т.д., каждый необязательно являющийся замещенным.

В некоторых из любых вариантов осуществления, описанных в настоящем документе для формулы I*a, Rw представляет собой незамещенный алкил, определенный в настоящем документе, и в некоторых из этих вариантов осуществления алкил представляет собой метил.

В некоторых из любых вариантов осуществления, описанных в настоящем документе для формулы I*a, Rw представляет собой замещенный или незамещенный арил, например, незамещенный фенил или замещенный фенил.

В некоторых из любых вариантов осуществления, описанных в настоящем документе для формулы I*a, Rw представляет собой незамещенный арил, определенный в настоящем документе, и в некоторых из этих вариантов осуществления арил представляет собой фенил.

В некоторых из любых вариантов осуществления, описанных в настоящем документе для формулы I*a, Rw представляет собой замещенный арил, определенный в настоящем документе, и в некоторых из этих вариантов осуществления арил представляет собой фенил.

Когда он замещен, фенил может включать один или несколько заместителей. В некоторых вариантах осуществления замещенный фенил замещен в *пара* положении относительно точки присоединения к 1,3–диоксановому фрагменту. В некоторых вариантах осуществления фенильный заместитель может представлять собой алкил или алкокси, определенные в настоящем документе. В примерах вариантов осуществления Rw представляет собой *пара*–метоксифенил (PMP).

Согласно некоторым из любых вариантов осуществления, описанных в настоящем документе для формулы I*, I** или I*a, R_1 отличается от водорода, как описано в настоящем документе в любом из соответствующих вариантов осуществления и их комбинации, и в некоторых из этих вариантов осуществления R_1 представляет собой алкил, например, метил.

Согласно некоторым из любых вариантов осуществления, описанных в настоящем документе для формулы I*, I** или I*a, каждый из R_7–R_9 независимо имеют значения, описанные в настоящем документе в любом из соответствующих вариантов осуществления для формулы A или B.

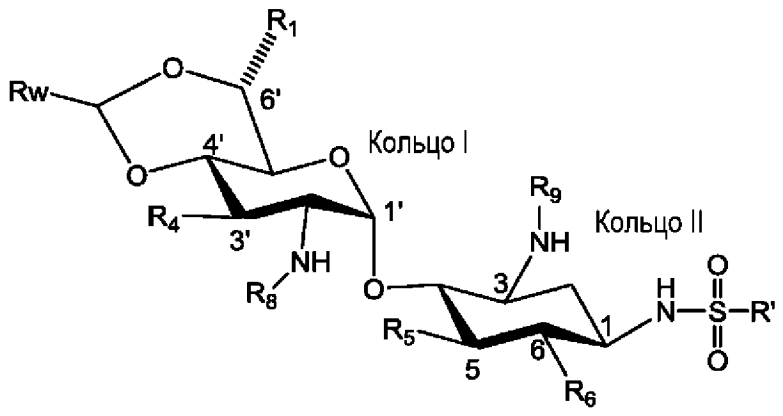
Согласно некоторым из любых вариантов осуществления, описанных в настоящем документе для формулы I*, I** или I*a, каждый из R_7–R_9 представляет собой водород.

Согласно некоторым из любых вариантов осуществления, описанных в настоящем документе для формулы I*, I** или I*a, каждый из R_8 и R_9 представляет собой водород, и R_7 отличается от водорода, как описано в настоящем документе в любом из соответствующих вариантов осуществления формулы A.

Согласно некоторым из любых вариантов осуществления, описанных в настоящем документе для формулы I*, I** или I*a, R_8 и R_9, каждый, представляют собой водород, и где R_7 выбран из водорода, ацила, замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного алкарила, замещенного или незамещенного арила, аминозамещенного альфа–гидрокси ацила и сульфонила.

Согласно некоторым из любых вариантов осуществления, описанных в настоящем документе для формулы I*, I** или I*a, R_7 представляет собой ацил, как описано в настоящем документе в любом из соответствующих вариантов осуществления.

Согласно некоторым из любых вариантов осуществления, описанных в настоящем документе для формулы I*, I** или I*a, R_7 представляет собой сульфонил, как описано в настоящем документе в любом из соответствующих вариантов осуществления, и такие соединения могут быть в общем виде представлены формулой I*b:



Формула I*b

где:

Rw, R_1, R_4–R_6, R_8 и R_9 имеют значения, определенные для формулы I*; и

R' выбран из водорода, замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного алкарила и замещенного или незамещенного арила, как описано в настоящем документе в любом из соответствующих вариантов осуществления для сульфонила.

Согласно некоторым из любых вариантов осуществления, описанных в настоящем документе для формулы I*, I**, I*a или I*b, каждый из R_4–R_6 независимо имеет значения, описанные в настоящем документе в любом из соответствующих вариантов осуществления для формул A и B.

Согласно некоторым из любых вариантов осуществления, описанных в настоящем документе для формулы I*, I**, I*a или I*b, каждый из R_4–R_6 независимо представляет собой ORz.

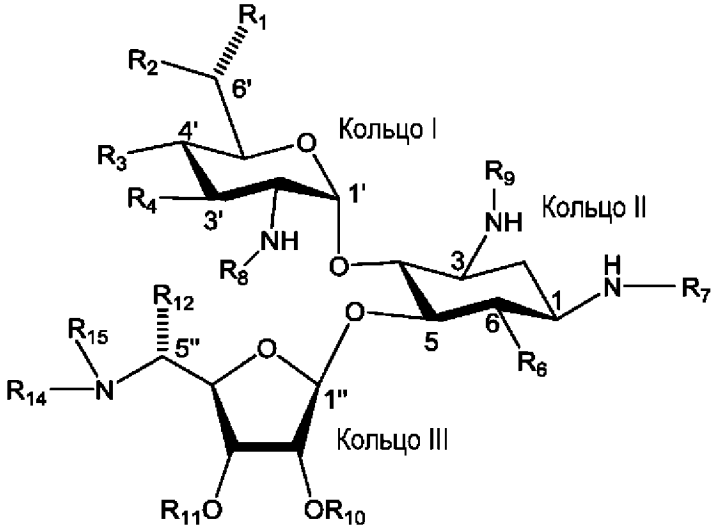
Согласно некоторым из любых вариантов осуществления, описанных в настоящем документе для формулы I*, I**, I*a или I*b, каждый из R_4–R_6 представляет собой ORz, и в каждом из R_4–R_6 Rz представляет собой водород, так что каждый из R_4–R_6 представляет собой гидрокси.

Согласно некоторым из любых вариантов осуществления, описанных в настоящем документе для формулы I*, I**, I*a или I*b, по меньшей мере один из R_4–R_6 представляет собой ORz и Rz представляет собой моносахаридный фрагмент или олигосахаридный фрагмент, как описано в настоящем документе в любом из соответствующих вариантов осуществления.

Согласно некоторым из любых вариантов осуществления, описанных в настоящем документе для формулы I*, I**, I*a или I*b, по меньшей мере один из R_4–R_6 представляет собой ORz и Rz представляет собой моносахаридный фрагмент, представленный формулой II, как описано в настоящем документе в любом из соответствующих вариантов осуществления.

Согласно некоторым из любых вариантов осуществления, описанных в настоящем документе для формулы I*, I**, I*a или I*b, R_5 представляет собой ORz и Rz представляет собой моносахаридный фрагмент, как описано в настоящем документе в любом из

соответствующих вариантов осуществления. Такие соединения могут быть в общем виде представлены общей формулой III*:



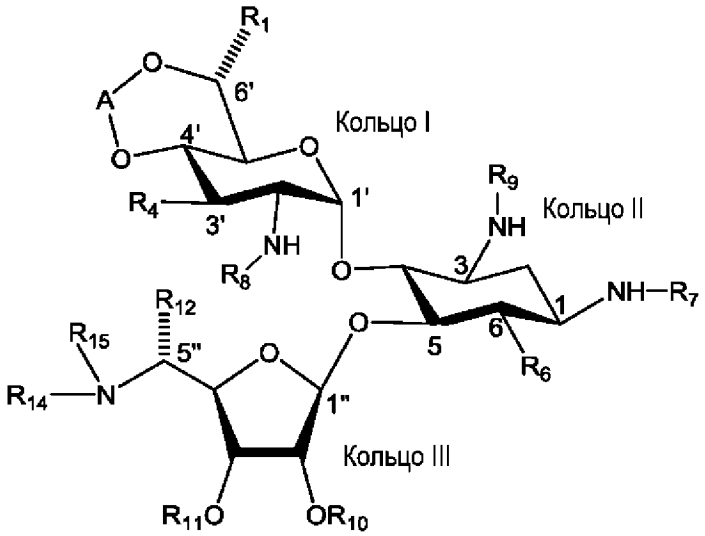
Формула III*

где:

R_1–R_4 и R_6–R_9, каждый, имеют значения, определенные для формулы I* или I*a или I*b, в любом из соответствующих вариантов осуществления и их комбинации; и

R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{14} и R_{15}, каждый, имеют значения, определенные для формулы II в любом из соответствующих вариантов осуществления и их комбинации.

Соединения формулы III* также могут быть представлены формулой III**:



Формула III**

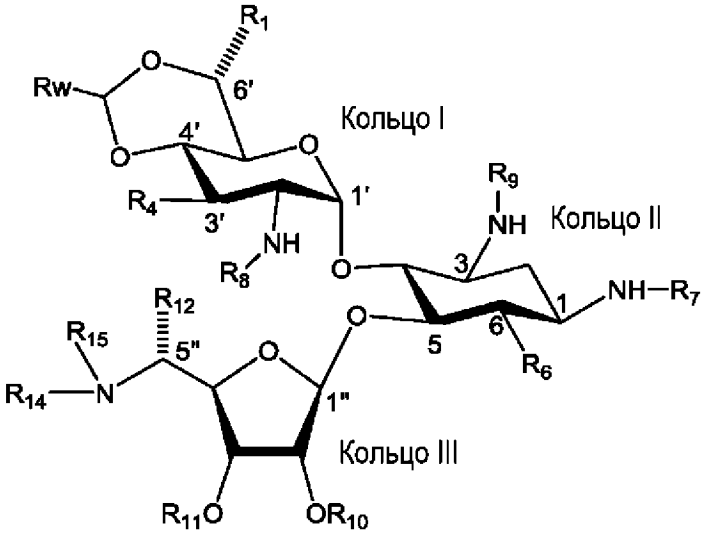
где:

R_1, R_4, R_6, и R_7–R_9, каждый, имеют значения, определенные для формулы I* или I*a или I*b в любом из соответствующих вариантов осуществления и их комбинации;

A представляет собой углеводород, определенный в настоящем документе для формулы I**; и

R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{14} и R_{15}, каждый, имеют значения, определенные для формулы II в любом из соответствующих вариантов осуществления и их комбинации.

Согласно некоторым из любых вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, диоксан представляет собой замещенный или незамещенный 1,3–диоксан, как описано в настоящем документе в любом из соответствующих вариантов осуществления, и, в некоторых из этих вариантов осуществления, соединения могут быть в общем виде представлены формулой III*a:



Формула III*a

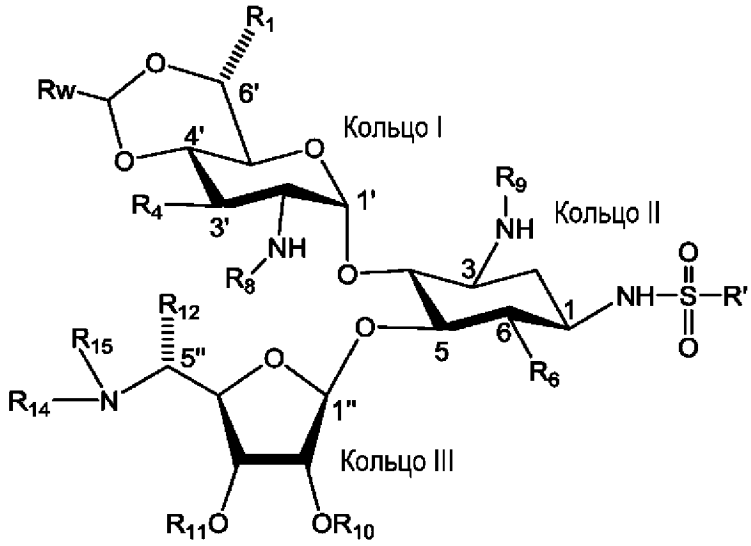
где:

R_1, R_4, R_6, и R_7–R_9 имеют значения, определенные для формулы I* или I*a или I*b;

R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{14} и R_{15} имеют значения, определенные для формулы II; и

Rw выбран из водорода, замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного алкарила и замещенного или незамещенного арила, как описано в настоящем документе в любом из соответствующих вариантов осуществления и их комбинации.

Согласно некоторым из любых вариантов осуществления, описанных в настоящем документе для формулы III*, III*** и III*a, R_7 представляет собой сульфонил, и такие соединения могут быть в общем виде представлены формулой III*b:



Формула III*b

где:

Rw, R_1, R_4, R_6, R_8 и R_9 имеют значения, определенные для формулы III*a;

R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{14} и R_{15} имеют значения, определенные для формулы II; и

R' выбран из водорода, замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного алкарила и замещенного или незамещенного арила, как описано в настоящем документе в любом из соответствующих вариантов осуществления и их комбинации.

Согласно некоторым из любых вариантов осуществления, описанных в настоящем документе для формулы III*, III**, III*a или III*b, R_4 и R_6, каждый, независимо, представляют собой ORz, определенный в настоящем документе в любом из соответствующих вариантов осуществления.

Согласно некоторым из любых вариантов осуществления, описанных в настоящем документе для формулы III*, III**, III*a или III*b, R_4 и R_6, каждый, представляют собой ORz и Rz представляет собой водород.

Согласно некоторым из любых вариантов осуществления, описанных в настоящем документе для формулы III*, III**, III*a или III*b, R_8 и R_9, каждый, представляют собой водород. Альтернативно, R_8 и R_9, каждый, независимо, имеют значения, как описано в настоящем документе в любом из вариантов осуществления, относящихся к модифицированным аминам.

Согласно некоторым из любых вариантов осуществления, описанных в настоящем документе для формулы III*, III**, или III*a, R_7 представляет собой водород, или ацил, или является таким, как описано в настоящем документе в любом из вариантов осуществления, относящихся к модифицированным аминам.

Согласно некоторым из любых вариантов осуществления, описанных в настоящем документе для формулы III*, III**, III*a или III*b, R_1 отличается от водорода, как описано в настоящем документе в любом из соответствующих вариантов осуществления и их комбинации, и в некоторых из этих вариантов осуществления R_1 представляет собой алкил, например, метил.

Согласно некоторым из любых вариантов осуществления, описанных в настоящем документе для формулы III*, III**, III*a или III*b, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{14} и R_{15}, каждый, представляют собой водород.

Согласно некоторым из любых вариантов осуществления, описанных в настоящем документе для формулы III*, III**, III*a или III*b, R_{10}, R_{11}, R_{14} и R_{15}, каждый, представляют собой водород и R_{12} выбран из группы, состоящей из замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного циклоалкила и замещенного или незамещенного арила.

Согласно некоторым из любых вариантов осуществления, описанных в настоящем документе для формулы III*, III**, III*a или III*b, R_{12} представляет собой замещенный или незамещенный алкил.

Согласно некоторым из любых вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, диоксан–содержащие соединения представлены формулой III*a, и согласно некоторым из этих вариантов осуществления R_1 отличается от водорода, как описано в настоящем документе в любом из соответствующих вариантов осуществления. В некоторых из этих вариантов осуществления R_1 представляет собой алкил, например, метил.

Согласно некоторым из любых вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, диоксан–содержащие соединения представлены формулой III*a, и согласно некоторым из этих вариантов осуществления R_7 представляет собой ацил.

Согласно некоторым из любых вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, диоксан–содержащие соединения представлены формулой III*a, и согласно некоторым из этих вариантов осуществления R_7 представляет собой сульфонил.

Согласно некоторым из любых вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, диоксан–содержащие соединения представлены формулой III*a, и согласно некоторым из этих вариантов осуществления R_4 представляет собой ORz и Rz представляет собой водород.

Согласно некоторым из любых вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, диоксан–содержащие соединения представлены формулой III*a, и согласно некоторым из этих вариантов осуществления R_6 представляет собой ORz и Rz представляет собой водород.

Согласно некоторым из любых вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, диоксан–содержащие соединения представлены формулой III*a, и согласно некоторым из этих вариантов осуществления R_8 и R_9, каждый, представляют собой водород.

Согласно некоторым из любых вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, диоксан–содержащие соединения представлены формулой III*a, и согласно некоторым из этих вариантов осуществления R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{14} и R_{15}, каждый, представляют собой водород.

Согласно некоторым из любых вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, диоксан–содержащие соединения представлены формулой III*a, и согласно некоторым из этих вариантов осуществления R_{10}, R_{11}, R_{14} и R_{15}, каждый, представляют собой водород и R_{12} отличается от водорода, как описано в настоящем документе в любом из соответствующих вариантов осуществления. В некоторых из этих вариантов осуществления R_{12} представляет собой алкил, например, метил.

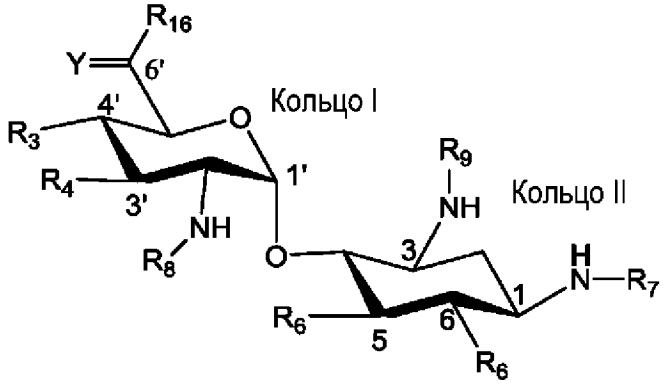
Карбоксил–содержащие соединения:

Согласно некоторым из любых вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, предложены соединения, которые главным образом представлены общей формулой A или B, как определено в настоящем документе в любом из соответствующих вариантов осуществления, за исключением включения карбоксилсодержащей группы в положении C6’, и, следовательно, отсутствия фрагментов, представленных R_1 и R_2 в

формулах A и B. Соединения в соответствии с этими вариантами осуществления также упоминаются в настоящем документе как «карбоксилсодержащие соединения» или как «C6'–модифицированные соединения».

Здесь и далее термин «карбоксил» при использовании в контексте карбоксилсодержащих соединений включает группу –C(=O)–R_{16} и –C(=S)–R_{16}, где R_{16} может быть водородом, так что карбоксилсодержащая группа представляет собой альдегид или тиоальдегид; или где R_{16} может представлять собой амин (замещенный или незамещенный), так что карбоксилсодержащая группа представляет собой амид или тиоамид; R_{16} может представлять собой ORq, где Rq является водородом, так что карбоксилсодержащая группа представляет собой карбоновую кислоту или тиокарбоновую кислоту; или где R 1 представляет собой алкил, циклоалкил, арил, алкарил, гетероарил и тому подобное, как определено в настоящем документе, каждый из которых необязательно замещен, так что карбоксилсодержащая группа представляет собой карбоксилат (например, сложный эфир) или тиокарбоксилат (например, тиоэфир).

Согласно некоторым из любых вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, карбоксил–содержащие соединения в общем виде представлены общей формулой IV:



Формула IV

где:

Y выбран из кислорода и серы;

R_{16} выбран из водорода, амина и ORq;

Rq выбран из водорода, моносахаридного фрагмента, олигосахаридного фрагмента, замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного арила, замещенного или незамещенного гетероарила и замещенного или незамещенного алкарила, как определено в настоящем документе в любом из соответствующих вариантов осуществления;

R_3–R_6, каждый, независимо, выбраны из водорода, замещенного или незамещенного алкила и ORz, где Rz выбран из водорода, моносахаридного фрагмента, олигосахаридного фрагмента, замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного арила, замещенного или незамещенного гетероарила, замещенного или незамещенного алкарила и ацила; и

R_7–R_9, каждый, независимо, выбраны из водорода, ацила, аминозамещенного альфа–гидроксиацила, замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного арила, замещенного или незамещенного алкарила и сульфонила, как определено в настоящем документе в любом из соответствующих вариантов осуществления.

Согласно некоторым из любых вариантов осуществления, описанных в настоящем документе для формулы IV, Y представляет собой кислород.

Согласно некоторым из любых вариантов осуществления, описанных в настоящем документе для формулы IV, R_{16} представляет собой амин, –NR'R″, где R' имеет значения, определенные в настоящем документе, и R″ имеет значения, определенные в настоящем документе для R'.

Согласно некоторым из любых вариантов осуществления, описанных в настоящем документе для формулы IV, R_{16} представляет собой ORq и Rq представляет собой водород.

Согласно некоторым из любых вариантов осуществления, описанных в настоящем документе для формулы IV, каждый из R_7–R_9 независимо имеет значения, описанные в настоящем документе в любом из соответствующих вариантов осуществления для формулы A или B.

Согласно некоторым из любых вариантов осуществления, описанных в настоящем документе для формулы IV, каждый из R_7–R_9 представляет собой водород.

Согласно некоторым из любых вариантов осуществления, описанных в настоящем документе для формулы IV, каждый из R_8 и R_9 представляет собой водород, и R_7 отличается от водорода, как описано в настоящем документе в любом из соответствующих вариантов осуществления формулы A.

Согласно некоторым из любых вариантов осуществления, описанных в настоящем документе для формулы IV, R_8 и R_9, каждый, представляют собой водород, и где R_7 выбран из водорода, ацила, замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного алкарила, замещенного или незамещенного арила, аминозамещенного альфа–гидрокси ацила и сульфонила.

Согласно некоторым из любых вариантов осуществления, описанных в настоящем документе для формулы IV, R_7 представляет собой ацил, как описано в настоящем документе в любом из соответствующих вариантов осуществления.

Согласно некоторым из любых вариантов осуществления, описанных в настоящем документе для формулы IV, R_7 представляет собой сульфонил, как описано в настоящем документе в любом из соответствующих вариантов осуществления.

Согласно некоторым из любых вариантов осуществления, описанных в настоящем документе для формулы IV, каждый из R_4–R_6 независимо имеет значения, описанные в настоящем документе в любом из соответствующих вариантов осуществления для формул A и B.

Согласно некоторым из любых вариантов осуществления, описанных в настоящем документе для формулы IV, каждый из R_4–R_6 независимо представляет собой ORz.

Согласно некоторым из любых вариантов осуществления, описанных в настоящем документе для формулы IV, каждый из R_4–R_6 представляет собой ORz, и в каждом из R_4–R_6 Rz представляет собой водород, так что каждый из R_4–R_6 представляет собой гидрокси.

Согласно некоторым из любых вариантов осуществления, описанных в настоящем документе для формулы IV, R_3 представляет собой ORy, и Ry представляет собой водород.

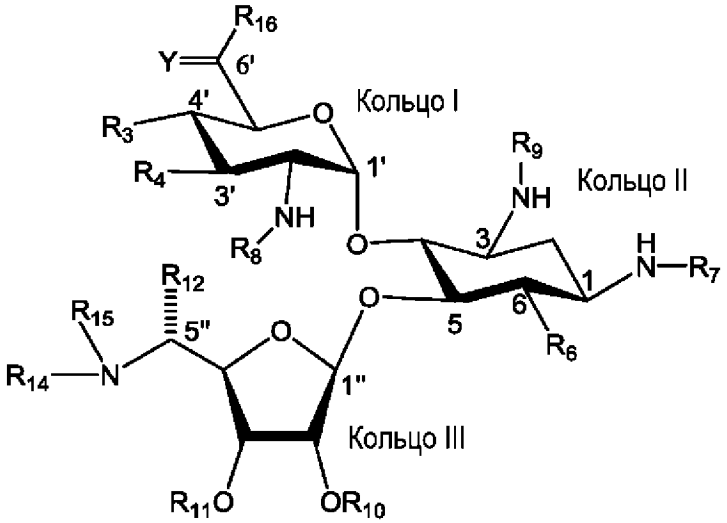
Согласно некоторым из любых вариантов осуществления, описанных в настоящем документе для формулы IV, R_3 представляет собой ORy, и Ry является таким, как описано в настоящем документе в любом из соответствующих вариантов осуществления для формулы A.

Примеры соединений, представленных формулой IV включают **NB160** и **NB161** (смотри, например, фигуру 10).

Согласно некоторым из любых вариантов осуществления, описанных в настоящем документе для формулы IV, по меньшей мере один из R_4–R_6 представляет собой ORz и Rz представляет собой моносахаридный фрагмент или олигосахаридный фрагмент, как описано в настоящем документе в любом из соответствующих вариантов осуществления.

Согласно некоторым из любых вариантов осуществления, описанных в настоящем документе для формулы IV, по меньшей мере один из R_4–R_6 представляет собой ORz и Rz представляет собой моносахаридный фрагмент, представленный формулой II, как описано в настоящем документе в любом из соответствующих вариантов осуществления.

Согласно некоторым из любых вариантов осуществления, описанных в настоящем документе для формулы IV, R_5 представляет собой ORz и Rz представляет собой моносахаридный фрагмент, как описано в настоящем документе в любом из соответствующих вариантов осуществления. Такие соединения могут быть в общем виде представлены общей формулой IVa:



Формула IVa

где:

пунктирная линия показывает стерическую конфигурацию в положении 5″, которая, каждая, независимо является R конфигурацией или S конфигурацией;

Y, R_3, R_4 и R_6–R_9, каждый, имеют значения, определенные для формулы IV;

R_{10} и R_{11}, каждый, независимо, выбраны из водорода, замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного арила, замещенного или незамещенного алкарила и ацила;

R_{12} выбран из группы, состоящей из водорода, замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного циклоалкила и замещенного или незамещенного арила; и

каждый из R_{14} и R_{15} независимо выбран из водорода, ацила, аминозамещенного альфа–гидрокси ацила, замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного арила, замещенного или незамещенного алкарила, сульфонила и проницаемой для клеток группы, или, альтернативно, R_{14} и R_{15} вместе образуют гетероциклическое кольцо, как описано в настоящем документе в любом из соответствующих вариантов осуществления для формулы B.

Согласно некоторым из любых вариантов осуществления, описанных в настоящем документе для формулы IVa, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{14} и R_{15}, каждый, представляют собой водород.

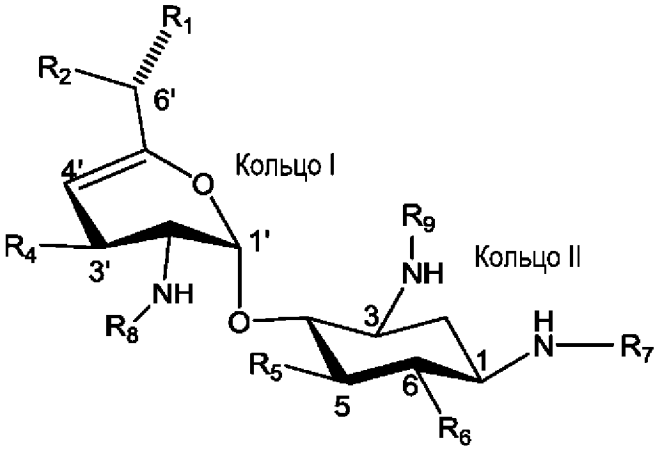
Согласно некоторым из любых вариантов осуществления, описанных в настоящем документе для формулы IVa, R_{10}, R_{11}, R_{14} и R_{15}, каждый, представляют собой водород, и где R_{12} представляет собой алкил.

Примеры соединений, представленных формулой IVa включают **NB162**, **NB163**, **NB164** и **NB165** (смотри фигуру 10).

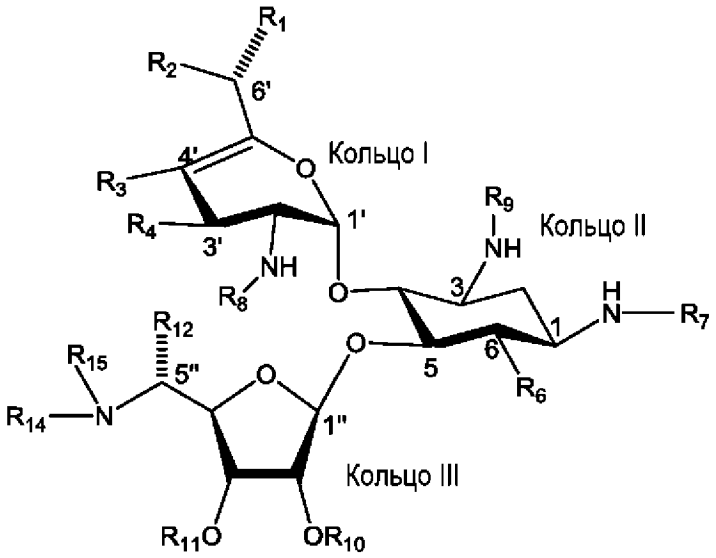
Главное:

Для любых соединений, описанных в настоящем документе, и представленных формулой A, B, I, Ia, I*, I**, I*a, I*b, III, IIIa, III*, III**, III*a, III*b, IV и IVa, следует отметить, что, всякий раз, когда необязательные заместители могут присутствовать в одном или нескольких из положений углерода аминогликозида, например, в положении C6’, C4’, C3’, C2’, C1’, C3, C2, C1, C6, C5 и/или C1″, C2″, C3″, C4″ и C5″ (если имеются), и эти заместители не указаны, эти заместители, каждый, могут представлять собой водород, или альтернативно, каждый может быть независимо выбран из алкила, алкенила, алкинила, арила, гетероарила и циклоалкила, каждый из которых является замещенным или незамещенным, или, альтернативно, каждый может быть определен в настоящем документе для R_7–R_9.

Варианты осуществления настоящего изобретения дополнительно охватывают соединения, описанные в настоящем документе и представленные формулой A, B, I, Ia, III и IIIa, в которых кольцо I является ненасыщенным кольцом, и которые могут быть указаны как «содержащие ненасыщенный глюкозамин (кольцо I)» соединения. Такие соединения могут быть представлены формулой Ic или Id следующим образом:



Формула Ic



Формула Id

где все переменные имеют значения, определенные в настоящем документе для соответствующих переменных формул A, B, I, Ia, III и IIIa, соответственно.

Для любого из вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, и любой их комбинации, соединение может быть в форме соли, например, фармацевтически приемлемой соли.

Как используется в настоящем документе, выражение «фармацевтически приемлемая соль» относится к заряженной форме исходного соединения и ее противоиону, который обычно используется для изменения характеристик растворимости исходного соединения и/или для уменьшения любого значительного раздражения организма исходным соединением, при этом не отменяя биологическую активность и свойства вводимого соединения. Фармацевтически приемлемая соль соединения, как описано в настоящем документе, альтернативно может быть образована в процессе синтеза соединения, например, в ходе выделения соединения из реакционной смеси или перекристаллизации соединения.

В контексте некоторых из настоящих вариантов осуществления фармацевтически приемлемая соль соединений, описанных в настоящем документе, может необязательно

быть кислотно–аддитивной солью, содержащей по меньшей мере одну основную (например, амино и/или гуанидино) группу соединения, которая находится в положительно заряженном форме (например, основная группа является протонированной) в сочетании по меньшей мере с одним противоионом, где соль получена из выбранного основания, которое образует фармацевтически приемлемую соль.

Кислотно–аддитивные соли соединений, описанных в настоящем документе, могут, следовательно, представлять собой комплексы, образованные между одной или несколькими основными группами соединения и одним или несколькими эквивалентами кислоты.

В зависимости от стехиометрических соотношений между заряженной(ыми) группой(ами) в соединении и противоионом в соли, соли присоединения кислоты могут быть либо моноаддитивными солями, либо полиаддитивными солями.

Выражение «моноаддитивная соль», используемое в настоящем документе, относится к соли, в которой стехиометрическое соотношение между противоионом и заряженной формой соединения составляет 1:1, так что аддитивная соль включает один молярный эквивалент противоиона на один молярный эквивалент соединения.

Выражение «полиаддитивная соль», используемое в настоящем документе, относится к соли, в которой стехиометрическое соотношение между противоионом и заряженной формой соединения превышает 1:1 и составляет, например, 2:1, 3:1, 4:1 и так далее, так что аддитивная соль включает два или более молярных эквивалента противоиона на один молярный эквивалент соединения.

Примером, без ограничения, фармацевтически приемлемой соли может быть катион аммония или катион гуанидиния и его кислотно–аддитивная соль.

Кислотно–аддитивные соли могут включать различные органические и неорганические кислоты, такие как, но не ограничиваясь этим, хлористоводородную кислоту, которая дает соль присоединения хлористоводородной кислоты, бромистоводородную кислоту, которая дает соль присоединения бромистоводородной кислоты, уксусную кислоту, которая дает соль присоединения уксусной кислоты, аскорбиновую кислоту, которая дает соль присоединения аскорбиновой кислоты, бензолсульфоновую кислоту, которая дает соль присоединения бесилат, камфорсульфоновую кислоту, которая дает соль присоединения камфорсульфоновой кислоты, лимонную кислоту, которая дает соль присоединения лимонной кислоты, малеиновую кислоту, которая дает соль присоединения малеиновой кислоты, яблочную кислоту, которая дает соль присоединения яблочной кислоты, метансульфоновую кислоту, которая дает соль присоединения метансульфоновой кислоты (мезилат), нафталинсульфоновую кислоту, которая дает соль присоединения нафталинсульфоновой кислоты, щавелевую кислоту, которая дает соль присоединения щавелевой кислоты, фосфорную кислоту, которая дает соль присоединения фосфорной кислоты, толуолсульфоновую кислоту, которая дает соль присоединения п–толуолсульфокислоты, янтарную кислоту, которая дает соль присоединения янтарной кислоты, серную кислоту,

которая дает соль присоединения серной кислоты, винную кислоту, которая дает соль присоединения винной кислоты, и трифторуксусную кислоту, которая дает соль присоединения трифторуксусной кислоты. Каждая из этих кислотно–аддитивных солей может быть либо моноаддитивной солью, либо полиаддитивной солью, как эти термины определены в настоящем документе .

Настоящие варианты осуществления дополнительно охватывают любые энантиомеры, диастереомеры, пролекарства, сольваты, гидраты и/или фармацевтически приемлемые соли соединений, описанных в настоящем документе.

Как используется в настоящем документе, термин «энантиомер» относится к стереоизомеру соединения, который может быть наложен на свой аналог только посредством полной инверсии/отражения (зеркального отображения) друг друга. Говорят, что энантиомеры обладают «двуручностью», так как они относятся друг к другу как правая и левая рука. Энантиомеры имеют идентичные химические и физические свойства, за исключением тех случаев, когда они присутствуют в окружающей среде, которая сама по себе обладает такими способностями, как все живые системы. В контексте настоящих вариантов осуществления соединение может иметь один или несколько хиральных центров, каждый из которых имеет R– или S–конфигурацию и любую комбинацию, а соединения в соответствии с некоторыми вариантами осуществления настоящего изобретения могут иметь любые свои хиральные центры, обладающие R– или S–конфигурацией.

Термин «диастереомеры», как используется в настоящем документе, относится к стереоизомерам, которые не являются энантиомерами друг относительно друга. Диастереометрия возникает, когда два или более стереоизомеров соединения имеют разные конфигурации в одном или нескольких, но не во всех эквивалентных (связанных) стерических центрах, и не являются зеркальными отражениями друг друга. Когда два диастереоизомера отличаются друг от друга только по одному стерическому центру, они являются эпимерами. Каждый стерический центр (хиральный центр) дает две разные конфигурации и, следовательно, два разных стереоизомера. В контексте настоящего изобретения варианты осуществления настоящего изобретения охватывают соединения с несколькими хиральными центрами, которые встречаются в любой комбинации стерической конфигурации, а именно в любом диастереомере.

Согласно некоторым из любых вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, стерическая конфигурация каждого из положения 6’ и положения 5″ (если имеются) независимо является R конфигурацией или S конфигурацией.

Согласно некоторым из любых вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, стерическая конфигурация положения 6’ является R конфигурацией.

Согласно некоторым из любых вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, стерическая конфигурация положения 5″, если имеются, является S конфигурацией.

Согласно некоторым из любых вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, стерическая конфигурация положения 6’ является R конфигурацией и стерическая конфигурация положения 5″, если имеется, является R конфигурацией или S конфигурацией.

Согласно некоторым из любых вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, стерическая конфигурация положения 6’ является R конфигурацией и стерическая конфигурация положения 5″, если имеются, является S конфигурацией.

В структурных формулах, представленных в настоящем документе и далее, всякий раз, когда хиральный углерод имеет определенную R– или S–конфигурацию, его хиральность обозначена треугольной пунктирной или жирной линией, как принято в данной области техники, в зависимости от указанной стерической конфигурации, и не уточняется. Однако следует отметить, что настоящие варианты осуществления также охватывают стерические конфигурации, отличные от тех, которые отражены показанными треугольными пунктирными или жирными линиями. Всякий раз, когда хиральный углерод имеет конфигурацию, которая может быть R–конфигурацией или S–конфигурацией, он представлен прямоугольной пунктирной линией и описан как таковой. Хиральные атомы углерода, которые могут принимать R–конфигурацию или S–конфигурацию или их рацемическую смесь, представлены в настоящем документе простой линией или изогнутой (волнистой) линией.

В представленных в настоящем документе и далее структурных формулах заместители 6–членных колец показаны как аксиальные или экваториальные, однако каждый из этих заместителей может принимать другую конфигурацию, и рассматриваются все такие комбинации.

Термин «пролекарство» относится к агенту, который преобразуется в активное соединение (активное исходное лекарственное средство) in vivo. Пролекарства обычно используются для облегчения введения исходного лекарственного средства. Они могут, например, быть биодоступными при пероральном введении, тогда как исходное лекарство таковым не является. Пролекарство также может иметь улучшенную растворимость по сравнению с исходным лекарственным средством в фармацевтических композициях. Пролекарства также часто используются для достижения замедленного высвобождения активного соединения in vivo. Примером пролекарства, без ограничения, может быть соединение по настоящему изобретению, имеющее одну или несколько фрагментов карбоновой кислоты, которое вводится в виде эфира («пролекарство»). Такое пролекарство гидролизуется in vivo, чтобы тем самым обеспечить свободное соединение (исходное лекарственное средство). Выбранный сложный эфир может влиять как на характеристики растворимости, так и на скорость гидролиза пролекарства.

Термин «сольват» относится к комплексу переменной стехиометрии (например, ди–, три–, тетра–, пента–, гекса– и т. д.), который образован растворенным веществом (соединение по настоящему изобретению) и растворителем, при котором растворитель не

влияет на биологическую активность растворенного вещества. Подходящие растворители включают, например, этанол, уксусную кислоту и тому подобное.

Термин «гидрат» относится к сольвату, как определено выше, где растворителем является вода.

В соответствии с некоторыми из любых вариантов осуществления настоящего изобретения для формул A, B, I, Ia, I*, I**, I*a, I*b, III, IIIa, III*, III**, III*a и III*B, исключенными из объема настоящего изобретения являются соединения, известные в данной области, включая любой из документов, процитированных в разделе «Предпосылки изобретения» настоящей заявки, которые охватываются этими формулами.

Примеры соединений, которые исключены из объема настоящих вариантов осуществления, включают, но не ограничиваются ими, гентамицин, генетицин, фортимицин, апрамицин, арбекацин, дибекацин, генетицин (G–418, G418), хабекацин, канамицин, ливидомицин, паромомицин, стрептомицин и тобрамицин.

Используемые в настоящем документе термины «гидроксил» или «гидрокси» относятся к группе –OH.

Как используется в настоящем документе, термин «амин» описывает группу –NR’R″, где каждый из R’ и R″ независимо представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероалициклическую группу, арил, гетероарил, алкарил, алкетероарил или ацил, как эти термины определены в настоящем документе. Альтернативно, один или оба, R’ и R″ могут представлять собой, например, гидрокси, алкокси, гидроксиалкил, тригалогеналкил, циклоалкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил, гетероалициклическую группу, амин, галогенид, сульфонат, сульфоксид, фосфонат, гидрокси, алкокси, арилокси, тиогидрокси, тиоалкокси, тиоарилокси, циано, нитро, азо, сульфонамид, карбонил, C–карбоксилат, O–карбоксилат, N–тиокарбамат, O–тиокарбамат, мочевину, тиомочевину, N–карбамат, O–карбамат, C–амид, N–амид, гуанил, гуанидин и гидразин.

Как используется в настоящем документе, термин «алкил» описываетn алифатический углеводород, включая группы с прямыми цепями и разветвленными цепями. Алкил может содержать от 1 до 20 атомов углерода, или 1–10 атомов углерода, и может быть разветвленным или неразветвленным. Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения алкил представляет собой низший алкил, содержащий 1–4 атома углерода (а именно, метил, этил, пропил и бутил).

Всякий раз, когда в настоящем документе указывается числовой диапазон, например, «1–10», это означает, что группа, в данном случае алкильная группа, может содержать 1 атом углерода, 2 атома углерода, 3 атома углерода и т. д., вплоть до 10 атомов углерода включительно. В некоторых вариантах осуществления алкил представляет собой низший алкил, включающий 1–6 или 1–4 атома углерода.

Алкил может быть замещенным или незамещенным. Когда он замещен, заместитель может представлять собой, например, один или несколько заместителей, выбранных из алкила (образующего разветвленный алкил), алкенила, алкинила,

циклоалкила, арила, гетероарила, гетероалициклила, галогена, тригалогеналкила, гидрокси, алкокси и гидроксиалкила, как эти термины определены ниже. Алкил, замещенный арилом, также упоминается в настоящем документе как «алкарил», примером которого является бензил.

Всякий раз, когда описывается «алкил», он может быть заменен также алкенилом или алкинилом. Термин «алкил», используемый в настоящем документе, охватывает также насыщенный или ненасыщенный углеводород, следовательно, этот термин дополнительно охватывает алкенил и алкинил.

Термин «алкенил» описывает ненасыщенный алкил, как определено в настоящем документе, имеющий по меньшей мере два атома углерода и по меньшей мере одну углерод–углеродную двойную связь, например аллил, винил, 3–бутенил, 2–бутенил, 2–гексенил и изо–пропенил. Алкенил может быть замещен или не замещен одним или несколькими заместителями, как описано выше.

Термин «алкинил», как он определен в данном описании, представляет собой ненасыщенный алкил, имеющий по меньшей мере два атома углерода и по меньшей мере одну тройную связь углерод–углерод. Алкинил может быть замещен или не замещен одним или несколькими заместителями, как описано выше.

Термин «циклоалкил» относится к полностью углеродному моноциклическому или конденсированному кольцу (то есть кольца, которые имеют общую пару атомов углерода), разветвленной или неразветвленной группе, содержащей 3 или более атомов углерода, где одно или несколько колец не имеют полностью конъюгированную пи–электронную систему и могут быть дополнительно замещены или не замещены. Примеры циклоалкильных групп включают, например, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил или циклододецил. Циклоалкил может быть замещенным или незамещенным. Когда он замещен, заместитель может представлять собой, например, один или несколько заместителей, выбранных из алкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, арила, гетероарила, гетероалициклила, галогена, тригалогеналкила, гидрокси, алкокси и гидроксиалкила, как эти термины определены ниже.

Термин «арил» описывает полностью углеродные моноциклические или полициклические группы с конденсированными кольцами (то есть кольца, которые имеют общие пары атомов углерода), имеющие полностью сопряженную пи–электронную систему. Арильная группа может быть незамещенной или замещенной одним или несколькими заместителями. Когда она замещена, заместитель может представлять собой, например, один или несколько заместителей, выбранных из алкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, арила, гетероарила, гетероалициклила, галогена, тригалогеналкила, гидрокси, алкокси и гидроксиалкила, как эти термины определены ниже.

Термин «гетероарил» описывает моноциклическую или конденсированную кольцевую (то есть кольца, которые имеют общую пару атомов) группу, имеющую в кольце(ах) один или несколько атомов, такие как, например, азот, кислород и сера, и, кроме того, имеющую полностью сопряженную пи–электронную систему. Примеры

гетероарильных групп, без ограничения, включают пиррол, фуран, тиофен, имидазол, оксазол, тиазол, пиразол, пиридин, пиримидин, хинолин, изохинолин и пурин. Типичными примерами являются тиадиазол, пиридин, пиррол, оксазол, индол, пурин и тому подобное. Гетероарильная группа может быть незамещенной или замещенной одним или несколькими заместителями. Когда группа замещена, заместитель может представлять собой, например, один или несколько заместителей, выбранных из алкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, арила, гетероарила, гетероалициклила, галогена, тригалогеналкила, гидрокси, алкокси и гидроксиалкила, как эти термины определены ниже.

Термин «гетероалициклическая группа», как используется в настоящем документе, описывает моноциклическую или конденсированную кольцевую группу, имеющую в кольце(ах) один или несколько атомов, таких как азот, кислород и сера. Кольца также могут иметь одну или несколько двойных связей. Однако кольца не имеют полностью сопряженной системы пи–электронов. Типичными примерами являются морфолин, пиперидин, пиперазин, тетрагидрофуран, тетрагидропиран и тому подобное. Гетероалициклическая группа может быть замещенной или незамещенной. Когда она замещена, заместитель может представлять собой, например, один или несколько заместителей, выбранных из алкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, арила, гетероарила, гетероалициклила, галогена, тригалогеналкила, гидрокси, алкокси и гидроксиалкила, как эти термины определены ниже.

Термин «галогенид», как используется в настоящем документе, относится к аниону атома галогена, то есть F^-, Cl^-, Br^- и I^-.

Термин «галоген» относится к атомам F, Cl, Br и I в качестве заместителей.

Термин «алкоксид» относится к аниону $R'–O^-$, где R’ имеет значения, определенные в настоящем документе выше.

Термин «алкокси» относится к группе –OR’, где R’ представляет собой алкил или циклоалкил, определенный в настоящем документе.

Термин «арилокси» относится к группе –OR’, где R’ представляет собой арил, определенный в настоящем документе.

Термин «гетероарилокси» относится к группе –OR’, где R’ представляет собой гетероарил, определенный в настоящем документе.

Термин «тиоалкокси» относится к группе –SR’, где R’ представляет собой алкил или циклоалкил, определенный в настоящем документе.

Термин «тиоарилокси» относится к группе –SR’, где R’ представляет собой арил, определенный в настоящем документе.

Термин «тиогетероарилокси» относится к группе –SR’, где R’ представляет собой гетероарил, определенный в настоящем документе.

Термин «гидроксиалкил», как используется в настоящем документе, относится к алкильной группе, определенной в настоящем документе, замещенной одной или

несколькими гидрокси группами, например, гидроксиметил, 2–гидроксиэтил и 4–гидроксипентил.

Термин «аминоалкил», как используется в настоящем документе, относится к алкильной группе, определенной в настоящем документе, замещенной одной или несколькими амино группами.

Термин «алкоксиалкил», как используется в настоящем документе, относится к алкильной группе, замещенной одной или несколькими алкокси группами, например, метоксиметил, 2–метоксиэтил, 4–этоксибутил, н–пропоксиэтил и трет–бутилэтил.

Термин «тригалогеналкил» относится к $–CX_3$, где X представляет собой галоген, определенный в настоящем документе. Примером галогеналкила является CF_3.

«Гуанидино», или «гуанидин», или «гуанидинил», или «гуанидильная» группа относится к группе –RaNC(=NRd)–NRbRc, где каждый из Ra, Rb, Rc и Rd, каждый, могут иметь значения, определенные в настоящем документе для R’ и R″.

Группа «гуанил» или «гуанин» относится к группе RaRbNC(=NRd)–, где Ra, Rb и Rd, каждый, определены в настоящем документе для R’ и R″.

В некоторых из любых вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, гуанидиновая группа представляет собой $–NH–C(=NH)–NH_2$.

В некоторых из любых вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, гуанильная группа представляет собой группу $H_2N–C(=NH)–$.

Любая из аминогрупп (включая модифицированный амин), гуанидиновой и гуаниновой групп, описанных в настоящем документе, представлена в виде их формы свободного основания, но подразумевается, что она охватывает ионизированную форму при физиологическом pH и/или соль, например, фармацевтически приемлемую соль, как описано в настоящем документе.

Всякий раз, когда алкил, циклоалкил, арил, алкарил, гетероарил, гетероалициклическая группа, ацил и любой другой фрагмент, описанные в настоящем документе, являются замещенными, они включают один или несколько заместителей, каждый из которых независимо друг от друга может представлять собой, но этим не ограничивается, гидрокси, алкокси, тиогидрокси, тиоалкокси, арилокси, тиоарилокси, алкарил, алкенил, алкинил, сульфонат, сульфоксид, тиосульфат, сульфат, сульфит, тиосульфит, фосфонат, циано, нитро, азо, сульфонамид, карбонил, тиокарбонил, C–карбоксилат, O–карбоксилат, N–тиокарбамат, O–тиокарбамат, оксо, тиооксо, оксим, ацил, ацилгалогенид, азо, азид, мочевину, тиомочевину, N–карбамат, O–карбамат, C–амид, N–амид, гуанил, гуанидил, гидразин и гидразид, как эти термины определены в настоящем документе.

Термин «циано» описывает –C≡N группу.

Термин «нитро» описывает $–NO_2$ группу.

Термин «сульфат» описывает $–O–S(=O)_2–OR’$ концевую группу, как этот термин определен в настоящем документе выше, или $–O–S(=O)_2–O–$ связующую группу, как эти

выражения определены в настоящем документе выше, где R’ имеет значения, определенные в настоящем документе выше.

Термин «тиосульфат» описывает –O–S(=S)(=O)–OR’ концевую группу или –O–S(=S)(=O)–O– связующую группу, как эти выражения определены в настоящем документе выше, где R’ имеет значения, определенные в настоящем документе выше.

Термин «сульфит» описывает –O–S(=O)–O–R’ концевую группу или OS(=O)O– связующую группу, как эти выражения определены в настоящем документе выше, где R’ имеет значения, определенные в настоящем документе выше.

Термин «тиосульфит» описывает –O–S(=S)–O–R’ концевую группу или –O–S(=S)–O–связующую группу, как эти выражения определены в настоящем документе выше, где R’ имеет значения, определенные в настоящем документе выше.

Термин «сульфинат» описывает –S(=O)–OR’ концевую группу или –S(=O)–O– связующую группу, как эти выражения определены в настоящем документе выше, где R’ имеет значения, определенные в настоящем документе выше.

Термин «сульфоксид» или «сульфинил» описывает –S(=O)R’ концевую группу или –S(=O)– связующую группу, как эти выражения определены в настоящем документе выше, где R’ имеет значения, определенные в настоящем документе выше.

Термин «сульфонат» или «сульфонил» описывает $–S(=O)_2–R’$ концевую группу или $–S(=O)_2–$ связующую группу, как эти выражения определены в настоящем документе выше, где R’ имеет значения, определенные в настоящем документе.

Термин «S–сульфонамид» описывает $–S(=O)_2–NR’R”$ концевую группу или $–S(=O)_2–NR’–$ связующую группу, как эти выражения определены в настоящем документе выше, где R’ и R” определены в настоящем документе.

Термин «N–сульфонамид» описывает $R’S(=O)_2–NR”–$ концевую группу или $S(=O)_2NR’–$ связующую группу, как эти выражения определены в настоящем документе выше, где R’ и R” имеют значения, определенные в настоящем документе.

Термин «карбонил» или «карбонат», как используется в настоящем документе, описывает –C(=O)–R’ концевую группу или –C(=O)– связующую группу, как эти выражения определены в настоящем документе выше, где значения R’ определены в настоящем документе.

Термин «тиокарбонил», как используется в настоящем документе, описывает –C(=S)–R’ концевую группу или –C(=S)– связующую группу, как эти выражения определены в настоящем документе выше, где значения R’ определены в настоящем документе.

Термин «оксо», как используется в настоящем документе, описывает (=O) группу, где атом кислород связан двойной связью с атомом (например, атомом углерода) в указанном положении.

Термин «тиооксо», как используется в настоящем документе, описывает (=S) группу, где атом серы связан двойной связью с атомом (например, атомом углерода) в указанном положении.

Термин «оксим» описывает =N–OH концевую группу или =N–O– связующую группу, как эти выражения определены в настоящем документе выше.

Термин «ацилгалогенид» описывает –(C=O)R'''' группу, где R'''' представляет собой галогенид, определенный в настоящем документе выше.

Термин «азо» или «диазо» описывает –N=NR' концевую группу или –N=N связующую группу, как эти выражения определены в настоящем документе выше, где значения R' определены в настоящем документе выше.

Термин «азид» описывает $–N_3$ концевую группу.

Термин «карбоксилат», как используется в настоящем документе, охватывает C–карбоксилат и O–карбоксилат.

Термин «Скарбоксилат» описывает –C(=O)–OR' концевую группу или –C(=O)–O связующую группу, как эти выражения определены в настоящем документе выше, где R' имеет значения, определенные в настоящем документе.

Термин «Окарбоксилат» описывает –OC(=O)R' концевую группу или –OC(=O) связующую группу, как эти выражения определены в настоящем документе выше, где R' имеет значения, определенные в настоящем документе.

Карбоксилат может быть линейным или циклическим. Когда он является циклическим, R' и атом углерода связаны вместе с образованием кольца в C–карбоксилате, и эта группа указывается также как лактон. Альтернативно, R' и O связаны вместе с образованием кольца в O–карбоксилате. Циклические карбоксилаты могут действовать как связующая группа, например, когда атом в образованном кольце связан с другой группой.

Термин «тиокарбоксилат», как используется в настоящем документе, охватывает C–тиокарбоксилат и O–тиокарбоксилат.

Термин «Стиокарбоксилат» описывает –C(=S)–OR' концевую группу или –C(=S)–O связующую группу, как эти выражения определены в настоящем документе выше, где R' имеет значения, определенные в настоящем документе.

Термин «Отиокарбоксилат» описывает –OC(=S)R' концевую группу или –OC(=S) связующую группу, как эти выражения определены в настоящем документе выше, где R' имеет значения, определенные в настоящем документе.

Тиокарбоксилат может быть линейным или циклическим. Когда он является циклическим, R' и атом углерода связаны вместе с образованием кольца в C–тиокарбоксилате, и эта группа указывается также как тиолактон. Альтернативно, R' и O связаны вместе с образованием кольца в O–тиокарбоксилате. Циклические тиокарбоксилаты могут действовать как связующая группа, например, когда атом в образованном кольце связан с другой группой.

Термин «карбамат», как используется в настоящем документе, охватывает N–карбамат и O–карбамат.

Термин «N–карбамат» описывает R”OC(=O)–NR’– концевую группу или OC(=O)–NR’– связующую группу, как эти выражения определены в настоящем документе выше, где R’ и R″ имеют значения, определенные в настоящем документе.

Термин «O–карбамат» описывает –OC(=O)–NR’R″ концевую группу или –OC(=O)–NR’ связующую группу, как эти выражения определены в настоящем документе выше, где R’ и R″ имеют значения, определенные в настоящем документе.

Карбамат может быть линейным или циклическим. Когда он является циклическим, R’ и атом углерода связаны вместе с образованием кольца в O–карбамате. Альтернативно, R’ и O связаны вместе с образованием кольца в N–карбамате. Циклические карбаматы могут действовать как связующая группа, например, когда атом в образованном кольце связан с другой группой.

Термин «карбамат», как используется в настоящем документе, охватывает N–карбамат и O–карбамат.

Термин «тиокарбамат», как используется в настоящем документе, охватывает N–тиокарбамат и O–тиокарбамат.

Термин «O–тиокарбамат» описывает OC(=S)NR’R″ концевую группу или OC(=S)NR’ связующую группу, как эти выражения определены в настоящем документе выше, где R’ и R″ имеют значения, определенные в настоящем документе.

Термин «N–тиокарбамат» описывает R″OC(=S)NR’– концевую группу или OC(=S)NR’– связующую группу, как эти выражения определены в настоящем документе выше, где R’ и R″ имеют значения, определенные в настоящем документе.

Тиокарбаматы могут быть линейными или циклическими, как описано в настоящем документе для карбаматов.

Термин «дитиокарбамат», как используется в настоящем документе, охватывает S–дитиокарбамат и N–дитиокарбамат.

Термин «S–дитиокарбамат» описывает SC(=S)NR’R″ концевую группу или SC(=S)NR’ связующую группу, как эти выражения определены в настоящем документе выше, где R’ и R″ имеют значения, определенные в настоящем документе.

Термин «N–дитиокарбамат» описывает R″SC(=S)NR’– концевую группу или SC(=S)NR’– связующую группу, как эти выражения определены в настоящем документе выше, где R’ и R″ имеют значения, определенные в настоящем документе.

Термин «мочевина», который также упоминается в настоящем документе как «уреидо», описывает NR’C(=O)–NR″R‴ концевую группу или NR’C(=O)–NR″ связующую группу, как эти выражения определены в настоящем документе выше, где R’ и R″ имеют значения, определенные в настоящем документе, и R‴ имеет значения, определенные в настоящем документе для R’ и R″.

Термин «тиомочевина», который также упоминается в настоящем документе как «тиоуреидо», описывает –NR’–C(=S)–NR″R‴ концевую группу или –NR’–C(=S)–NR” связующую группу, где R’, R″ и R‴ имеют значения, определенные в настоящем документе.

Термин «амид», как используется в настоящем документе, охватывает C–амид и N–амид.

Термин «C–амид» описывает –C(=O)–NR'R″ концевую группу или –C(=O)–NR' связующую группу, как эти выражения определены в настоящем документе выше, где R' и R″ имеют значения, определенные в настоящем документе.

Термин «N–амид» описывает R'C(=O)–NR″– концевую группу или R'C(=O)–N– связующую группу, как эти выражения определены в настоящем документе выше, где R' и R″ имеют значения, определенные в настоящем документе.

Термин «гидразин» описывает –NR'–N R″R‴ концевую группу или –NR'–NR″ связующую группу, как эти выражения определены в настоящем документе выше, где R', R″ и R‴ имеют значения, определенные в настоящем документе.

Как используется в настоящем документе, термин «гидразид» описывает –C(=O)–NR'NR″R‴ концевую группу или –C(=O)–NR'–NR″ связующую группу, как эти выражения определены в настоящем документе выше, где R', R″ и R‴ имеют значения, определенные в настоящем документе.

Как используется в настоящем документе, термин «тиогидразид» описывает –C(=S)–NR'NR″R‴ концевую группу или –C(=S)–NR'–NR″ связующую группу, как эти выражения определены в настоящем документе выше, где R', R″ и R‴ имеют значения, определенные в настоящем документе.

Способы:

Кроме того, в соответствии с вариантами осуществления настоящего изобретения предложны способы получения соединений, описанных в настоящем документе.

Эти способы обычно осуществляются путем получения производного паромамина и введения в него желаемой модификации, чтобы тем самым получить псевдодисахаридное соединение, описанное в настоящем документе.

Способы получения псевдотрисахаридных соединений, описанных в настоящем документе, обычно осуществляются путем разработки подходящих акцепторных аминогликозидных молекул и соответствующих донорных молекул, как известно в области аминогликозидов.

Обычно синтез псевдотрисахаридных соединений в соответствии с некоторыми вариантами осуществления настоящего изобретения осуществляется с использованием подходящих акцепторных и донорных молекул и условий реакции, которые позволяют взаимодействовать с защищенным производным донора и/или акцептора и удалять защитную группу таким образом, чтобы получить желаемый псевдотрисахарид.

Термин «акцептор» используется в настоящем документе для описания скелетной структуры, полученной из паромамина, которая имеет доступную (незащищенную) гидроксильную группу в положении C3', C4', C6 или C5, предпочтительно, C5, которая является реакционноспособной в процессе реакции гликозилирования и может нести гликозил.

Термин «донор» используется в настоящем документе для описания гликозила, который реагирует с акцептором с образованием конечного псевдотрисахаридного соединения.

Термин «гликозил», как используется в настоящем документе, относится к химической группе, которая получается удалением гидроксильной группы из гемиацетальной функциональной группы моносахарида.

Доноры и акцепторы сконструированы так, чтобы образовывать желаемые соединения в соответствии с некоторыми вариантами осуществления настоящего изобретения. Далее описаны некоторые варианты осуществления этого аспекта настоящего изобретения, представляющие примеры способов получения примеров подмножеств соединений, описанных в настоящем документе. Более подробные способы получения типичных соединений в соответствии с некоторыми вариантами осуществления настоящего изобретения представлены в разделе «Примеры», который следует ниже, и сопровождающими фигурами.

Синтезы псевдотрисахаридных соединений в соответствии с некоторыми вариантами осуществления настоящего изобретения, как правило, включают (i) получение акцепторного соединения путем селективной защиты одного или нескольких гидроксилов и аминов в выбранных положениях, присутствующих на скаффолде паромаминов, оставляя выбранное положение (например, C5) незащищенным, и поэтому может свободно принимать донорное (гликозильное) соединение, определенное в настоящем документе; (ii) получение донорного соединения путем селективной защиты одного или нескольких гидроксилов и аминов в выбранных положениях, присутствующих на гликозиле, оставляя одно положение незащищенным и, следовательно, свободным для связывания с акцепторным соединением, определенным в настоящем документе; (iii) проведение реакции сочетания между донором и акцептором; и (iii) удаление защитных групп с получением таким образом желаемого соединения.

Фраза «защищенная группа», как используется в данном документе, относится к группе, которая замещена или модифицирована таким образом, чтобы блокировать ее функциональность и защищать ее от взаимодействия с другими группами в условиях реакции (например, реакции сочетания, как описано в настоящем документе). Защищенную группу регенерируют путем удаления заместителя или повторной модификацией.

Когда используют «аминозащитную группу» или «гидроксил–защитную группу», это означает, что защитная группа присоединяется или используется для модификации соответствующей группы с целью создания защищенной группы.

Фраза «защитная группа», используемая в настоящем документе, относится к заместителю или модификации, которая обычно используется для блокирования или защиты определенной функциональности при взаимодействии других функциональных групп в соединении. Защитная группа выбирается так, чтобы высвобождать заместитель

или подвергаться повторной модификации, чтобы тем самым генерировать желаемую незащищенную группу.

Например, «аминозащитная группа» или «амин–защитная группа» представляет собой заместитель, присоединенный к аминогруппе, или модификацию аминогруппы, которая блокирует или защищает функциональность аминогруппы в соединении и предотвращает ее участие в химических реакциях. Аминозащитную группу удаляют удалением заместителя или модификацией, которая повторно генерирует аминогруппу.

Подходящие аминозащитные группы включают азид (азидо), N–фталимидо, N–ацетил, N–трифторацетил, N–трет–бутоксикарбонил (BOC), N–бензилоксикарбонил (CBz) и N–9–флуоренилметиленоксикарбонил (Fmoc).

«Гидроксил–защитная группа» или «гидроксизащитная группа» относится к заместителю или модификации гидроксильной группы, которая блокирует или защищает функциональность гидроксильной группы и предотвращает ее участие в химических реакциях. Гидроксизащитная группа снимается удалением заместителя или модификацией, которая повторно генерирует гидроксигруппу.

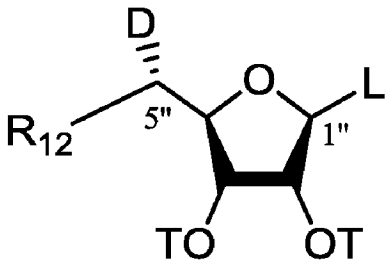
Подходящие гидроксизащищенные группы включают изопропилиденкеталь и циклогексанондиметилкеталь (образующий 1,3–диоксан с двумя соседними гидроксильными группами), 4–метокси–1–метилбензол (образующий 1,3–диоксан с двумя соседними гидроксильными группами), O– ацетил, O–хлорацетил, O–бензоил и O–силил (например, O–триметилсилил; O–TMS).

Общее описание защитных групп и информацию по их применению см. в обзоре T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, New York, 1991.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления аминозащитные группы включают азидо (N_3–) и/или N–фталимидогруппу, и гидроксил–защитные группы включают O–ацетил (AcO–), O–бензоил (BzO–),O–TMS (TMSO–) и/или O–хлорацетил.

В настоящем документе отмечается, что, когда это применимо, «защитная группа» относится к фрагменту, в котором одна реакционно активная функциональная группа в соединении защищена или одновременно защищены несколько реакционно активных функциональных групп, как, например, в случае двух смежных функциональных групп, например, две гидроксильные группы, которые могут быть одновременно защищены изопропилиденкеталем.

В некоторых вариантах осуществления донорное соединение представляет собой защищенный моносахарид, который может быть представлен общей формулой II*, имеющий удаляемую группу в своем положении 1″, обозначаемый L и, необязательно, заместитель R_{12} в положении 5″, как определено в настоящем документе:



Формула II*

в которой:

L представляет собой удаляемую группу;

OT представляет собой защищенную донором гидроксильную группу;

R_{12} является таким, как определено в настоящем документе для формулы Ib (конфигурация в 5″ положении, как представлено в формуле III, является неограничивающим примером); и

D представляет собой защищенную или незащищенную форму $NR_{14}R_{15}$, как определено для формул III, IIIa, III*, III*a, III*b, III** и IVa, где, когда R_{14} и R_{15} в формулах III, IIIa, III*, III*a, III*b, III** и IVa, оба представляют собой водород, D представляет собой защищенную донором аминогруппу.

Как используется в настоящем документе, выражение «удаляемая группа» описывает лабильный атом, группу или химический фрагмент, которые легко подвергаются отделению от органической молекулы в процессе химической реакции, при этом отделение обычно облегчается относительной стабильностью удаляемых в этой связи атома, группы или фрагмента. Обычно в качестве удаляемой группы может действовать любая группа, которая представляет собой конъюгатную основу сильной кислоты. Характерные примеры подходящих удаляемых групп в соответствии с некоторыми из представленных вариантов осуществления включают, без ограничения, трихлорацетимидат, ацетат, тозилат, трифлат, сульфонат, азид, галогенид, гидрокси, тиогидрокси, алкокси, цианат, тиоцианат, нитро и циано.

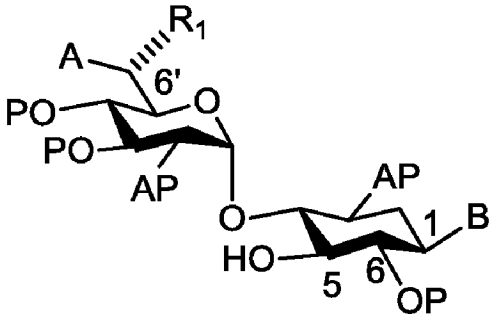
В соответствии с некоторыми вариантами осуществления настоящего изобретения каждая из донорных гидроксил–защитных групп представляет собой O–бензоил, и донорная аминозащитная группа в R_{15} или R_{17} представляет собой азидо, хотя предполагаются и другие защитные группы.

Следует отметить, что когда один из R_{14} и R_{15} отличен от водорода, он может быть защищенным или незащищенным. Как правило, когда один из R_6 и R_7 представляет собой гуанин или гуанидин, можно использовать защитную группу, подходящую для условий реакции (например, реакции сочетания с акцептором). Необязательно, гуанин или гуанидин являются незащищенными. Когда один из R_{14} и R_{15} представляет собой алкил, арил или циклоалкил, обычно D в формуле II* представляет собой незащищенную форму NR14R15.

Структура донорного соединения устанавливает абсолютную структуру кольца III в полученном соединении в соответствии с некоторыми вариантами осуществления

настоящего изобретения, а именно стерическую конфигурацию положения 5’’ и вид R_{14}, R_{15} и R_{12} в формулах III, IIIa, III*, III*a, III*b, III** и IVa.

Примеры акцепторных молекул, подходящих для использования при получении соединений, описанных в настоящем документе в соответствии с формулой IIIa, представлены формулой V:



Формула V

где:

пунктирная линия представляет S–конфигурацию или R–конфигурацию в положении 6’;

OP представляет собой защищенную акцептором гидроксильную группу;

AP представляет собой защищенную акцептором аминогруппу;

R_1 является таким, как определено в настоящем документе для формулы I или Ia;

A представляет собой защищенную акцептором гидроксильную группу (OP); или иным образом может быть одной из других групп, определяющих OR_2, либо защищенных, либо незащищенных, в соответствии с химической природой этих групп и условиями реакции; и

B является защищенной или незащищенной формой групп, определяющих R_7.

Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения защищенная акцептором гидроксильная группа представляет собой O–ацетил.

Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения защищенная акцептором гидроксильная группа представляет собой O–TMS.

Другие гидроксизащитные группы также рассматриваются.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления настоящего изобретения акцепторная аминозащитная группа представляет собой азидо, хотя предполагаются и другие защитные группы.

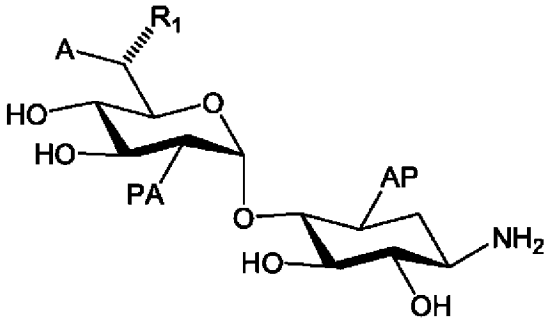
Защищенные акцептором гидроксильные группы и защищенные акцептором аминогруппы в различных положениях акцепторов могут быть одинаковыми или разными в каждом положении.

В некоторых вариантах осуществления акцептор получают путем генерирования фрагмента B перед реакцией его с донором.

Структура акцепторного соединения устанавливает абсолютную структуру кольца I и кольца II в полученном соединении в соответствии с некоторыми вариантами осуществления настоящего изобретения.

Примеры акцепторов, подходящих для использования при получении соединений формул III или IIIa, представлены в разделе «Примеры», который следует далее и дополняется фигурами 3–6 и 15–20.

В некоторых вариантах осуществления синтез псевдодисахаридных соединений формулы Ia в соответствии с некоторыми вариантами осуществления настоящего изобретения осуществляют с использованием аминозащищенного соединения формулы VI:



Формула VI

где:

пунктирная линия представляет S–конфигурацию или R–конфигурацию в положении 6’;

AP представляет собой защищенную акцептором аминогруппу;

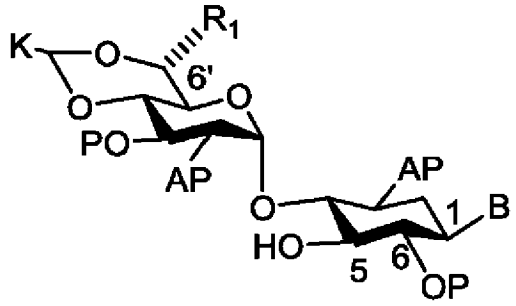
R_1 такой, как определено в настоящем документе для формулы Ia;

A представляет собой защищенную акцептором гидроксильную группу (OP); или иным образом может быть одной из других групп, определяющих OR_2, либо защищенных, либо незащищенных, в соответствии с химической природой этих групп и условиями реакции.

Соединение формулы IV преобразуют в группы, определяющие R_7 в формуле Ia, с использованием способов, известных в данной области.

Примеры аминозащищенных соединений, подходящих для использования при получении соединений формул I или Ia, представлены в разделе «Примеры», который следует далее и дополняется фигурами (см., например, фигуры 3–5).

Примеры акцепторных молекул, подходящих для использования при получении соединений, описанных в настоящем документе под формулой III*a, представлены формулой VII:



Формула VII

где:

пунктирная линия представляет S–конфигурацию или R–конфигурацию в положении 6’;

OP представляет собой защищенную акцептором гидроксильную группу;

AP представляет собой защищенную акцептором аминогруппу;

R_1 является таким, как определено в настоящем документе;

B представляет собой защищенную акцептором аминогруппу, в случае, когда R_7 в формуле Ia представляет собой водород, или может иным образом представлять собой защищенную или незащищенную форму групп, определяющих R_7; и

K является защищенной или незащищенной формой групп, определяющих Rw.

Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения защищенная акцептором гидроксильная группа представляет собой O–ацетил.

Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения защищенная акцептором гидроксильная группа представляет собой O–TMS.

Другие гидроксизащитные группы также рассматриваются.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления настоящего изобретения акцепторная аминозащитная группа представляет собой азидо, хотя предполагаются и другие защитные группы.

Защищенные акцептором гидроксильные группы и защищенные акцептором аминогруппы в различных положениях акцепторов могут быть одинаковыми или разными в каждом положении.

В некоторых вариантах осуществления акцептор получают путем генерирования фрагмента B, если это применимо, перед реакцией его с донором.

Структура акцепторного соединения устанавливает абсолютную структуру кольца I и кольца II в полученном соединении в соответствии с некоторыми вариантами осуществления настоящего изобретения.

Примеры акцепторов, подходящих для использования при получении соединений формулы III*a, представлены в разделе «Примеры», который следует далее и дополняется фигурами (см., например, фигуры 15 и 16).

Варианты осуществления настоящего изобретения дополнительно охватывают любое из промежуточных соединений, описанных в настоящем документе в контексте способов получения соединений по настоящему варианту осуществления.

Терапевтическое применение:

Как известно в данной области, около трети аллелей, вызывающих генетические заболевания, несут кодоны преждевременного завершения (остановки) (PTC), которые приводят к продуцированию усеченных белков. Один из возможных терапевтических подходов включает индукцию и/или стимулирование сквозного прочитывания таких PTC для обеспечения синтеза полноразмерных белков. PTC происходят либо от мутаций, таких как нонсенс мутации, делеции и вставки со сдвигом рамки, либо от аберрантного сплайсинга, который генерирует изоформы мРНК с усеченными рамками считывания. Эти

мутации могут приводить к образованию усеченных, нефункциональных или вредных белков вследствие доминантных негативных эффектов или эффектов усиления функции.

Обычно повторное изучение PTC может быть достигнуто с помощью супрессорных трансфер–РНК (тРНК), факторов, которые снижают эффективность терминации трансляции, таких как РНК с небольшим интерференцией (siRNA), направленные против факторов терминации трансляции, и антисмысловой РНК, которая нацелена на область нонсенс–мутации. Одной из целей настоящего изобретения является обеспечение фармакологического терапевтического подхода, направленного на достижение достаточных уровней функциональных белков у субъекта, страдающего по меньшей мере одним генетическим нарушением, связанным по меньшей мере с одной преждевременной мутацией стоп–кодона.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления настоящего изобретения предоставленный терапевтический подход направлен на индукцию и/или стимулирование трансляционного прочтения PTC, вызывающих заболевание, для обеспечения возможности синтеза и экспрессии полноразмерных функциональных белков.

Как представлено выше, один из тщательно изученных подходов, который дошел до клинических испытаний, основан на сквозном прочитывания с помощью лекарственных средств, влияющих на сайт декодирования рибосом, таких как аминогликозидные антибиотики; однако аминогликозиды имеют серьезные побочные эффекты при использовании в высоких концентрациях и/или при длительном применении. Соединения, представленные в настоящем документе, были разработаны для того, чтобы проявлять способность индуцировать и/или стимулировать сквозное прочитывание преждевременной мутации стоп–кодона в организме, имеющем такую мутацию, при этом проявляя минимальные побочные эффекты. Такая активность делает эти соединения подходящими для использования в качестве терапевтически активных агентов для лечения генетических нарушений, связанных с преждевременной мутацией стоп–кодона.

Как показано в разделе «Примеры», который следует ниже, примеры соединений, охватываемых настоящими вариантами осуществления, действительно, как было показано, проявляют активность подавления преждевременной остановки кодона и могут быть использованы для индукции сквозного прочитывания генов, характеризующихся вызывающей заболевание преждевременной мутацией остановки кодона, и, следовательно, проявляют полезность при лечении соответствующих генетических заболеваний или расстройств, связанных с преждевременной мутацией стоп–кодона.

Другой недавно предложенный подход для подавления мутаций стоп–кодонов (PTC) включает ослабление нонсенс–опосредованного распада мРНК (NMD), консервативного эукариотического клеточного пути, который направлен на PTC–содержащие мРНК для деградации. Было показано, что ослабление NMD увеличивает количество мРНК, содержащих PTC, и тем самым восстанавливает более высокие уровни функционального белка, продуцируемого подавлением PTC [см., например, Keeling et al., PLoS ONE 8 (4): e60478, 2013; Bidou et. Al., RNA Biology 14(3): 378–388, 2017].

Дополнительные исследования показали, что аминогликозиды, такие как описанные в WO 2012/066546 (например, **NB124**), демонстрируют ослабление NMD, что указывает на то, что аминогликозидные соединения по данным вариантам осуществления также могут ослаблять NMD [см., Например, Alroy et al., Abstracts/Molecular genetics and metabolism 2018, 123(2):S18].

Согласно аспекту некоторых вариантов осуществления настоящего изобретения любое из представленных в настоящем документе соединений, например, имеющих формулу A, B, I, I*, III, III*, IV или IVa, предпочтительно, формулы A, B, I, I*, III или III*, включая любое из соответствующих воплощений соединений и любых их комбинаций (и включая соединения, представленные формулами Ia, I**, I*a, I*b, IIIa, III**, III*a и, III*b), предназначено для использования для ослабления нонсенс–опосредованного распада мРНК (NMD), и/или для использования при изготовлении лекарственного средства для ослабления нонсенс–опосредованного распада мРНК (NMD), и/или для лечения заболевания или расстройства, связанного с нерегулируемым нонсенс–опосредованным распадом мРНК (NMD), и/или заболевания или расстройства, которое поддается лечению путем ослабления нонсенс–опосредованного распада мРНК (NMD). В некоторых вариантах осуществления заболевание или расстройство представляет собой генетическое заболевание или расстройство, как описано в настоящем документе в любом из соответствующих вариантов осуществления. В некоторых вариантах осуществления заболевание или расстройство представляет собой злокачественное новообразование, как описано в настоящем документе в любом из соответствующих вариантов осуществления.

Согласно аспекту некоторых вариантов осуществления настоящего изобретения, любое соединение, представленное в настоящем документе, имеющее формулу A, B, I, I*, III, III*, IV или IVa, предпочтительно, формулы A, B, I, I*, III или III*, включая любой из соответствующих вариантов соединения и любые их комбинации (и включая соединения, представленные формулой Ia, I**, I*a, I*b, IIIa, III**, III*a и III*b), предназначено для применения при лечении злокачественного новообразования, как определено в настоящем документе, или для применения при изготовлении лекарственного средства при лечении злокачественного новообразования, как определено в настоящем документе, или для применения в способе лечения злокачественного новообразования, как определено в настоящем документе. Согласно некоторым вариантам осуществления, соединение, описанное в настоящем документе, предназначено для применения при индукции и/или стимуляции сквозного прочитывания мутации преждевременного стоп–кодона (нонсенс) в гене, подавляющем опухоль (например, p53). Согласно некоторым вариантам осуществления соединение, описанное в настоящем документе, предназначено для применения при лечении злокачественного новообразования путем ослабления NMD.

Согласно аспекту некоторых вариантов осуществления настоящего изобретения, любое соединение, представленное в настоящем документе, имеющее формулу A, B, I, I*, III, III*, IV или IVa, предпочтительно, формулу A, B, I, I*, III или III*, включая любой из соответствующих вариантов соединения и любые их комбинации (и включая соединения,

представленные формулой Ia, I**, I*a, I*b, IIIa, III**, III*a и III*b), предназначено для индукции и/или стимулирования сквозного прочитывания преждевременной мутации стоп–кодона, и/или для увеличения экспрессии гена с преждевременной мутацией стоп–кодона, и/или для использования при изготовлении лекарственного средства для индукции и/или стимуляции сквозного прочитывания мутации преждевременного стоп–кодона, и/или для увеличения экспрессии гена, имеющего преждевременную мутацию стоп–кодона.

Согласно аспекту некоторых вариантов осуществления настоящего изобретения, любое соединение, представленное в настоящем документе, имеющее формулу A, B, I, I*, III, III*, IV или IVa, предпочтительно, формулу A, B, I, I*, III или III*, включая любой из соответствующих вариантов соединения и любые их комбинации (и включая соединения, представленные формулой Ia, I**, I*a, I*b, IIIa, III**, III*a и III*b), предназначенные для использования при лечении генетического нарушения, связанного с преждевременной мутацией стоп–кодона, или для использования при изготовлении лекарственного средства для лечения генетического расстройства, связанного с преждевременной мутацией стоп–кодона.

Предполагается любая из преждевременных мутаций стоп–кодона. В некоторых вариантах осуществления мутации представляют собой мутации, имеющие код РНК UGA, UAG или UAA.

Согласно некоторым из любых вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, белок транслируется в цитоплазматической системе трансляции.

Согласно некоторым из любых вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, соединение используется в количестве, подавляющем мутации.

Согласно некоторым из любых вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, IC_{50} ингибирования трансляции соединением в эукариотической цитоплазматической трансляционной системе больше, чем IC_{50} ингибирования трансляции соединением в рибосомной системе трансляции.

Согласно некоторым из любых вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, IC_{50} ингибирования трансляции соединением в эукариотической цитоплазматической трансляционной системе больше, чем IC_{50} ингибирования трансляции соединением в прокариотической трансляционной системе.

Согласно аспекту некоторых вариантов осуществления настоящего изобретения, любое соединение, представленное в настоящем документе, имеющее формулу A, B, I, I*, III, III*, IV или IVa, предпочтительно, формулы A, B, I, I*, III или III*, включая любой из соответствующих вариантов соединения и любые их комбинации (и включая соединения, представленные формулой Ia, I**, I*a, I*b, IIIa, III**, III*a и III*b), предназначено для использования при лечении генетического нарушения, связанного с преждевременной мутацией стоп–кодона, или для использования при изготовлении лекарственного средства для лечения генетического расстройства, связанного с преждевременной мутацией стоп–кодона.

В соответствии с аспектом некоторых вариантов осуществления настоящего изобретения предложен способ лечения генетического расстройства, связанного с преждевременной мутацией стоп–кодона. Способ в соответствии с этим аспектом настоящего изобретения осуществляется путем введения субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества одного или нескольких соединений, представленных в настоящем документе, например, имеющих формулу A, B, I, I*, III, III*, IV или IVa, предпочтительно, формулы A, B, I, I*, III или III*, включая любой из соответствующих вариантов соединения и любые их комбинации (и включая соединения, представленные формулой Ia, I**, I*a, I*b, IIIa, III**, III*a и III*b).

Как используется в настоящем документе, термин «лечение» включает отмену, существенное ингибирование, замедление или изменение прогрессирования состояния, существенное улучшение клинических или эстетических симптомов состояния или существенное предотвращение появления клинических или эстетических симптомов состояния.

Как используется в настоящем документе, выражение «терапевтически эффективное количество» описывает количество вводимого полимера, которое в некоторой степени ослабит один или несколько симптомов состояния, подлежащего лечению.

Выражение «генетическое расстройство», как используется в настоящем документе, относится к хроническому расстройству, которое вызвано одним или несколькими дефектными генами, которые часто наследуются от родителей, и которое может возникать неожиданно, когда два здоровых носителя дефектного рецессивного гена размножаются, или когда дефектный ген является доминирующим. Генетические расстройства могут возникать с различными паттернами наследования, которые включают аутосомно–доминантный паттерн, в котором для поражения потомства необходима только одна мутированная копия гена, и аутосомно–рецессивный паттерн, в котором две копии гена должны быть мутированы, чтобы потомство могло пострадать.

Выражение «генетическое расстройство», как используется в настоящем документе, охватывает генетическое расстройство, генетическое заболевание, генетическое состояние или генетический синдром.

В соответствии с некоторыми из любых вариантов осуществления настоящего изобретения генетическое расстройство, генетическое заболевание, генетическое состояние или генетический синдром включают ген, имеющий преждевременную мутацию стоп–кодона, также называемую в настоящем документе как мутация усечения и/или нонсенс мутация, которая приводит к неправильной их трансляции. Неправильная трансляция производит дисфункциональный необходимый белок или вызывает уменьшение или отмену синтеза необходимого белка. В контексте некоторых вариантов осуществления настоящего изобретения генетические нарушения, которые рассматриваются в объеме настоящего варианта осуществления, упоминаются как

генетические нарушения, связанные с преждевременной мутацией стоп–кодона и/или фенотипом укорочения белка.

В соответствии с некоторыми из вариантов осуществления настоящего изобретения генетическое заболевание, связанное с преждевременной мутацией стоп–кодона и/или фенотипом укорочения белка, поддается лечению путем индукции и/или стимулирования сквозного прочитывания мутации в полной, но иным образом дефектной транскрипции (мРНК) или, другими словами, путем индукции и/или стимулирования подавления нонсенс мутации (преждевременная мутация стоп–кодона и/или мутация усечения). В контексте вариантов осуществления настоящего изобретения генетическое заболевание представляет собой заболевание, которое поддается лечению с помощью индуцирующих и/или стимулирующих сквозное прочитывание соединений.

Методы идентификации генетического нарушения, связанного с преждевременной мутацией стоп–кодона и/или фенотипом усечения белка, хорошо известны в данной области и включают полное или частичное выяснение генома, обнаружение генетического биомаркера, классификацию фенотипа и анализ наследственной информации.

Такие методы часто приводят к парам последовательностей мутант/дикий тип (WT), и эти пары могут использоваться в известных методиках по определению, связано ли генетическое нарушение с преждевременной мутацией стоп–кодона и/или фенотипом укорочения белка.

Индуцирующая/стимулирующая сквозное прочитывание активность соединений для лечения таких генетических нарушений может быть установлена способами, хорошо известными в данной области.

Например, плазмида, содержащая два репортерных гена, прерванных последовательностью мутированного гена (гена, вызывающего генетическое расстройство), пересекается на платформе экспрессии белка, либо в полных клетках, либо в бесклеточных системах, и соотношение между уровнем экспрессии двух генов в присутствии тестируемого соединения измеряют, как правило, последовательностями концентраций и дупликаций, и сравнивают с отношением уровней экспрессии генов дикого типа и/или с отношением уровней экспрессии, измеренным в контрольном образце, не содержащем тестируемое соединение.

Отмечено, что экспериментальная модель активности сквозного прочитывания, а именно: нуклеотидная последовательность гена, содержащая преждевременную мутацию стоп–кодона, является побочным продуктом процесса выявления генетического нарушения, связанного с преждевременной мутацией стоп–кодона и/или фенотипом усечения белка, и далее отмечено, что благодаря большим достижениям в области сбора геномных данных этот процесс в настоящее время находится в пределах компетенции специалистов в данной области техники, и что после того, как механизм действия кандидата на лекарственное средство установлен, как в случае генетических расстройств, которые, как было показано, связаны с преждевременной мутацией стоп–кодона и/или фенотипом усечения белка, специалистам в данной области техники хорошо понятно как

идентифицировать, охарактеризовать и оценить эффективность, селективность и безопасность любого индуцирующего сквозное прочитывание соединения, представленного в настоящем документе. Кроме того, специалистам в данной области техники понятно, что соединения, индуцирующие сквозное прочитывание, представленные в настоящем документе, будут далее проходить через рутинные процессы разработки лекарственных средств.

В данной области техники известны методики для тестирования сквозного прочитывания преждевременной мутации стоп–кодона и/или мутации усечения, называемой в настоящем документе активностью сквозного прочитывания, и в следующем разделе «Примеры» представлен ряд примеров экспериментальных методов, с помощью которых могут быть охарактеризованы соединения, индуцирующие сквозное прочитывание, в соответствии с некоторыми вариантами осуществления настоящего изобретения. Следует понимать, что для охарактеризованных соединений, индуцирующих сквозное прочитывание, могут быть использованы другие методы, и такие способы также рассматриваются в рамках объема настоящего изобретения. Методы, такие как представленные в настоящем документе, также могут быть адаптированы для технологии скрининга с высокой пропускной способностью, которая может анализировать тысячи соединений за относительно короткий период времени.

Специалисту в данной области будет понятно, что многие методики in vitro можно использовать для характеристики соединений, индуцирующих сквозное прочитывание, представленных в настоящем документе, с точки зрения безопасности применения в качестве лекарственных средств и оценки кандидатов–лекарств с точки зрения их цитотоксичности и их эффективности. Специалисту в данной области также должно быть понятно, что многие методики in vitro могут быть использованы для характеристики соединений, индуцирующих сквозное прочитывание, представленных в настоящем документе, для селективности в отношении эукариот по сравнению с прокариотическими, и такие методики также могут быть адаптированы для технологии высокопроизводительного скрининга, который может анализировать тысячи соединений в относительно короткий период времени.

Неограничивающие примеры генетических нарушений, заболеваний, состояний и синдромов, которые связаны с наличием по меньшей мере одного преждевременного стоп–кодона или других нонсенс мутаций, включают злокачественное новообразование, синдром Ретта, муковисцидоз (МВ), мышечную дистрофию Беккера (МПК), врожденную мышечную дистрофию (CMD), мышечную дистрофию Дюшенна (DMD), дефицит фактора VII, семейную фибрилляцию предсердий, болезнь Хейли–Хейли, гемофилию А, гемофилию В, синдром Херлера, синдром Луи–Бар (атаксия–телеангиэктазия, АТ), болезнь Мак–Ардла, мукополисахаридоз, нефропатический цистиноз, поликистоз почек, спинальную мышечную атрофию I, II и III типа (SMA), синдром Тея–Сакса, синдром Ашера, цистиноз, тяжелый буллезный эпидермолиз, синдром Драве, Х–сцепленный нефрогенный несахарный диабет (XNDI) Х–сцепленный пигментный ретинит.

Дополнительные генетические нарушения, заболевания, состояния и синдромы, которые связаны с наличием по меньшей мере одного преждевременного стоп–кодона или других нонсенс мутаций, перечислены в работе «Suppression of nonsense mutations as a therapeutic approach to treat genetic diseases», Kim M. Keeling, K.M Bedwell, D.M., Wiley Interdisciplinary Reviews: RNA, 2011, **2**(6), p. 837–852; «Cancer syndromes and therapy by stop–codon readthrough», Bordeira–Carriço, R. et al., Trends in Molecular Medicine, 2012, **18**(11), p. 667–678, и все любые ссылки, цитируемые в них, включены в настоящий документ посредством ссылки во всей их полноте.

Как используется в настоящем документе, термины «злокачественное новоообразование», «раковое заболевание» и «опухоль» используются взаимозаменяемо. Термины относятся к злокачественному росту и/или опухоли, вызванных аномальной и неконтролируемой пролиферацией клеток (делением клеток). Термин «злокачественное новообразование» охватывает метастазы опухоли. Термин «раковая клетка» описывает клетки, образующие злокачественный рост или опухоль.

Неограничивающие примеры злокачественных новообразований и/или метастазов опухоли включают любой солидный или не солидный рак и/или метастазирование опухоли, включая, но не ограничиваясь этим, опухоли желудочно–кишечного тракта (например, рак толстой кишки, рак прямой кишки, колоректальную карциному, колоректальный рак, колоректальную аденому, наследственный неполипозный рак типа 1, наследственный неполипозный рак типа 2, наследственный неполипозный рак типа 3, наследственный неполипозный рак типа 6; колоректальный рак, наследственный неполипозный рак типа 7, карциному тонкой и/или толстой кишки, рак пищевода, рак желудка, тилоз при раке пищевода, рак желудка, рак поджелудочной железы, эндокринные опухоли поджелудочной железы), рак эндометрия, выбухающую дерматофибросаркому, рак желчного пузыря, опухоли желчевыводящих путей, рак предстательной железы, аденокарциному предстательной железы, рак почки (например, опухоль Вильмса типа 2 или типа 1), рак печени (например, гепатобластома, гепатоцеллюлярная карцинома, гепатоцеллюлярный рак), рак мочевого пузыря, эмбриональную рабдомиосаркому, опухоль зародышевых клеток, трофобластическую опухоль, опухоль зародышевых клеток яичка, незрелую тератому яичника, матка, эпителиальный яичник, крестцово–копчиковую опухоль, хориокарциномуа, трофобластическую опухоль плацентарного участка, эпителиальную опухоль у взрослых, рак яичника, серозный рак яичника, опухоли полового члена яичника, цервикальную карциному, рак шейки матки, мелкоклеточный и немелкоклеточный рак легкого, носоглотки, рак молочной железы (например, протоковый рак молочной железы, инвазивный внутрипротоковый рак молочной железы, спорадический рак молочной железы, предрасположенность к раку молочной железы, рак молочной железы типа 4, рак молочной железы–1, рак молочной железы–3, рак молочной железы и яичников), плоскоклеточный рак (например, в области головы и шеи), нейрогенную опухоль, астроцитому, ганглиобластому, нейробластому, лимфомы (например, болезнь Ходжкина,

неходжкинская лимфома, В–клеточная лимфома, диффузная крупноклеточная В–клеточная лимфома (DLBCL), лимфома Беркитта, Т–клеточная лимфома кожи, гистиоцитарная лимфома, лимфобластная лимфома, Т–клеточная лимфома, тимус лимфома тимуса), глиомы, аденокарциному, опухоль надпочечника, наследственную адренокортикальную карциному, злокачественную опухоль головного мозга (опухоль), различные другие карциномы (например, бронхогенная крупноклеточная, протоковая, асцитная Эрлиха–Леттре, эпидермоидная, крупноклеточная, легких Льюис, медуллярная, мукоэпидермоидная, овсяно–клеточная, мелкоклеточная, веретеноклеточная, спиноцеллюлярная, переходноклеточная, недифференцированная, карциносаркома, хориокарцинома, цистаденокарцинома), эпендимобластому, эпителиому, эритролейкемию (например, Френда, лимфобласт), фибросаркому, гигантоклеточную опухоль, глиальную опухоль, глиобластому (например, мультиформная, астроцитома), глиому гепатому, гетерогибридому, гетеромиелому, гистиоцитому, гибридому (например, В–клеточную), гипернефрому, инсулиному, островковые опухоли, кератому, лейомиобластому, лейомиосаркому, лейкоз (например, острый лимфотический лейкоз, острый лимфобластный лейкоз, острый лимфобластный пре–В–клеточный лейкоз, острый лимфобластный Т–клеточный лейкоз, острый мегакариобластный лейкоз, моноцитарный лейкоз, острый миелогенный лейкоз, острый миелоидный лейкоз, острый миелоидный лейкоз с эозинофилией, В–клеточный лейкоз, базофильный лейкоз, хронический миелоидный лейкоз, хронический В–клеточный лейкоз, эозинофильный лейкоз, лейкоз Френда, гранулоцитарный или миелоцитарный лейкоз, волосатоклеточный лейкоз, лимфоцитарный лейкоз, мегакариобластный лейкоз, моноцитарный лейкоз, моноцитарно–макрофагальный лейкоз, миелобластный лейкоз, миелоидный лейкоз, миеломоноцитарный лейкоз, плазмоклеточный лейкоз, пре–В–клеточный лейкоз, промиелоцитарный лейкоз, подострый лейкоз, Т–клеточный лейкоз, лимфоидное новообразование, предрасположенность к миелоидному злокачественному новообразованию, острый нелимфоцитарный лейкоз), лимфосаркому, меланому, опухоль молочной железы, мастоцитому, медуллобластому, мезотелиому, метастатическую опухоль, моноцитарную опухоль, множественную миелому, миелодиспластический синдром, миелому, нефробластому, глиальную опухоль из нервной ткани, нейрональную опухоль нервной ткани, невриному, нейробластому, олигодендроглиому, остеохондрому, остеомиелому, остеосаркому (например, Эвинга), папиллому, переходную клетку, феохромоцитому, опухоль гипофиза (инвазивная), плазмоцитому, ретинобластому, рабдомиосаркому, саркому (например, Эвинга, гистиоцитарная, Йенсена, остеогенная, ретикулярная), шванному, подкожную опухоль, тератокарциному (например, плюрипотентную), тератому, опухоль яичка, тимому и трихоэпителиому, рак желудка, фибросаркому, мультиформную глиобластому, множественные гломусные опухоли, синдром Ли–Фраумени, липосаркому, синдром Линча II семейного рака, опухоль мужских половых клеток, тучноклеточный лейкоз, медуллярный рак щитовидной железы, множественную менингиому, эндокринную неоплазию, миксосаркому, параганглиому,

семейную хромаффиному (nonchromaffin), пиломатрикому, папиллярную, семейную и спорадическую формы синдрома предрасположенности к рабдоидной опухоли, семейные рабдоидные опухоли, саркому мягких тканей и синдром Туркота с глиобластомой.

В любом из способов и применений, описанных в настоящем документе, соединения, описанные в данном документе, могут быть использованы либо сами по себе, либо образуют часть фармацевтической композиции, которая дополнительно содержит фармацевтически приемлемый носитель, как определено в настоящем документе.

Согласно аспекту некоторых вариантов осуществления настоящего изобретения предложена фармацевтическая композиция, которая содержит в качестве активного ингредиента любое из новых соединений, описанных в настоящем документе, и фармацевтически приемлемый носитель.

Как используется в настоящем документе, термин «фармацевтическая композиция» относится к составу соединений, представленных в настоящем документе, с другими химическими компонентами, такими как фармацевтически приемлемые и подходящие носители и инертные наполнители. Назначением фармацевтической композиции является облегчение введения соединения в организм.

Далее в настоящем документе термин «фармацевтически приемлемый носитель» относится к носителю или разбавителю, который не вызывает значительного раздражения организма и не отменяет биологическую активность и свойства вводимого соединения. Примерами носителей, без ограничений, являются: пропиленгликоль, физиологический раствор, эмульсии и смеси органических растворителей с водой, а также твердые (например, порошкообразные) и газообразные носители.

В настоящем документе термин «инертный наполнитель» относится к инертному веществу, добавленному в фармацевтическую композицию для дополнительного облегчения введения соединения. Примеры инертных наполнителей, без ограничения, включают карбонат кальция, фосфат кальция, различные сахара и типы крахмала, производные целлюлозы, желатин, растительные масла и полиэтиленгликоли.

Способы изготовления и введения лекарственных средств можно найти в издании «Remington's Pharmaceutical Sciences», Mack Publishing Co., Easton, PA, последнее издание, которое включено в настоящий документ посредством ссылки.

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут быть изготовлены с помощью способов, хорошо известных в данной области техники, например, обычными способами смешивания, растворения, гранулирования, изготовления драже, растирания в порошок, эмульгирования, заключения в капсулы, включения или лиофилизации.

Фармацевтические композиции для применения в соответствии с настоящим изобретением могут быть составлены обычным способом с использованием одного или нескольких физиологически приемлемых носителей, содержащих инертный наполнитель и вспомогательные вещества, облегчающие включение активных соединений в препараты,

которые могут быть использованы для фармацевтического применения. Подходящая рецептура зависит от выбранного способа введения.

Согласно некоторым вариантам осуществления, введение осуществляется перорально. Для перорального введения соединения, представленные в настоящем документе, могут быть легко составлены путем объединения соединений с фармацевтически приемлемыми носителями, хорошо известными в данной области. Такие носители позволяют соединениям, представленным в настоящем документе, быть включенными в составы таблеток, пилюль, драже, капсул, жидкостей, гелей, сиропов, суспензий, суспензий и тому подобное для перорального приема внутрь пациентом. Фармакологические препараты для перорального применения могут быть получены с использованием твердого инертного носителя, необязательно измельчая полученную смесь и изготовляя из смеси гранулы, после добавления, если желательно, подходящих вспомогательных веществ, для получения таблеток или драже. Подходящими инертными носителями являются, в частности, наполнители, такие как сахара, включая лактозу, сахарозу, маннит или сорбит; целлюлозные препараты, такие как, например, кукурузный крахмал, пшеничный крахмал, рисовый крахмал, картофельный крахмал, желатин, трагакантовая камедь, метилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, натрий карбометилцеллюлоза; и/или физиологически приемлемые полимеры, такие как поливинилпирролидон (ПВП). При желании могут быть добавлены разрыхляющие агенты, такие как сшитый поливинилпирролидон, агар или альгиновая кислота или ее соль, такая как альгинат натрия.

Фармацевтические композиции, которые могут быть использованы перорально, включают в себя твердые капсулы, изготовленные из желатина, а также мягкие герметичные капсулы, изготовленные из желатина и пластификатора, такого как глицерин или сорбит. Твердые капсулы могут содержать активные ингредиенты в смеси с наполнителем, таким как лактоза, связующим, таким как крахмалы, смазывающими веществами, такими как тальк или стеарат магния, и, необязательно, стабилизаторами. В мягких капсулах представленные в настоящем документе соединения могут быть растворены или суспендированы в подходящих жидкостях, таких как жирные масла, жидкий парафин или жидкие полиэтиленгликоли. Кроме того, могут быть добавлены стабилизаторы. Все составы для перорального введения должны быть в дозах, подходящих для выбранного способа введения.

Для ведения путем инъекции соединения, представленные в настоящем документе, могут быть составлены в виде водных растворов, предпочтительно, в физиологически совместимых буферах, таких как раствор Хэнкса, раствор Рингера или физиологический солевой буфер, вместе с органическими растворителями, такими как пропиленгликоль, полиэтиленгликоль, или без них.

Для трансмукозального введения в составе используются пенетранты. Такие пенетранты обычно известны в данной области.

Ядра драже снабжены подходящими покрытиями. Для этой цели могут использоваться концентрированные растворы сахара, которые необязательно могут содержать аравийскую камедь, тальк, поливинилпирролидон, гель карбопол, полиэтиленгликоль, диоксид титана, растворы лака и подходящие органические растворители или смеси растворителей. В покрытия для таблеток или драже с целью идентификации или для характеристики различных комбинаций доз активных аминогликозидных соединений могут быть добавлены красители или пигменты.

Для буккального введения композициям может быть придана форма таблеток или пастилок, составленных общепринятым способом.

При введении путем ингаляции соединения, представленные в настоящем документе, удобно доставлять в виде аэрозольного распыления (который обычно включает порошковые, сжиженные и/или газообразные носители) из герметичной упаковки или распылителя с использованием подходящего пропеллента, например, дихлордифторметана, трихлорфторметана, дихлортетрафторэтана или диоксида углерода. В случае аэрозоля под давлением единица дозирования может быть установлена с помощью использования клапана для доставки отмеренного количества. Могут быть изготовлены капсулы и картриджи, например, из желатина, для использования в ингаляторе или инсуффляторе, содержащие порошковую смесь соединений, представленных в настоящем документе, и подходящую порошковую основу, такую как, но не ограничиваясь этим, лактоза или крахмал.

Соединения, представленные в настоящем документе, могут быть составлены для парентерального введения, например, путем болюсной инъекции или непрерывной инфузии. Составы для инъекций могут быть представлены в виде единичной лекарственной формы, например, в ампулах или в многодозовых контейнерах с добавлением консерванта. Композиции могут иметь форму суспензий, растворов или эмульсий в масляных или водных несущих средах, и могут содержать вспомогательные вещества, такие как суспендирующие, стабилизирующие и/или диспергирующие агенты.

Фармацевтические композиции для парентерального введения включают водные растворы препарата соединения в водорастворимой форме. Кроме того, суспензии соединений, представленных в настоящем документе, могут быть приготовлены в виде подходящих масляных инъекционных суспензий и эмульсий (например, вода–в–масле, масло–в–воде или вода–в–масле в масляной эмульсии). Подходящие липофильные растворители или несущие среды включают жирные масла, такие как кунжутное масло, или синтетические сложные эфиры жирных кислот, такие как этилолеат, триглицериды или липосомы. Водные инъекционные суспензии могут содержать вещества, которые увеличивают вязкость суспензии, такие как натрий карбоксиметилцеллюлозу, сорбит или декстран. Необязательно, суспензия также может содержать подходящие стабилизаторы или агенты, которые увеличивают растворимость соединений, представленных в настоящем документе, чтобы обеспечить получение высококонцентрированных растворов.

Альтернативно, соединения, представленные в настоящем документе, могут быть в форме порошка с подходящим носителем для разведения перед применением, например стерильной апирогенной водой.

Соединения, представленные в настоящем документе, также могут быть составлены в виде ректальных композиций, таких как суппозитории или удерживающие клизмы, с использованием, например, обычных основ для суппозиториев, таких как масло какао или другие глицериды.

Описанные в настоящем документе фармацевтические композиции также могут содержать подходящие твердые носители или инертные наполнители гелевой фазы. Примеры таких носителей или инертных наполнителей включают, но не ограничиваются ими, карбонат кальция, фосфат кальция, различные сахара, крахмалы, производные целлюлозы, желатин и полимеры, такие как полиэтиленгликоли.

Фармацевтические композиции, подходящие для использования в контексте настоящего изобретения, включают композиции, в которых активные ингредиенты содержатся в количестве, эффективном для достижения намеченной цели. Более конкретно, терапевтически эффективное количество означает количество соединений, представленных в настоящем документе, эффективное для предотвращения, облегчения или ослабления симптомов расстройства или для продления выживания субъекта, проходящего лечение.

Определение терапевтически эффективного количества находится в пределах компетенции специалистов в данной области, особенно в свете подробного описания, представленного в настоящем документе.

Для любых соединений, представленных в настоящем документе, используемых в способах по данным вариантам осуществления, терапевтически эффективное количество или доза могут быть первоначально оценены из анализов активности на животных. Например, доза может быть сформулирована в моделях на животных для достижения диапазона циркулирующих в крови концентраций, которая включает уровни подавления мутации, определенные с помощью анализов активности (например, концентрация тестируемых соединений, которая обеспечивает существенное считывание усеченной мутации). Эту информацию можно применять для более точного определения подходящих доз для человека.

Токсичность и терапевтическая эффективность соединений, представленных в настоящем документе, может быть определена стандартными фармацевтическими процедурами на экспериментальных животных, например, путем определения EC_{50} (концентрация соединения, при которой наблюдается 50% его максимального эффекта) и LD_{50} (смертельная доза, вызывающая смерть у 50% испытуемых животных) для рассматриваемого соединения. Данные, полученные из этих анализов активности и исследований на животных, могут быть использованы при составлении диапазона дозировок для применения у человека.

Эта дозировка может меняться в зависимости от используемой лекарственной формы и пути введения. Точный состав, способ введения и дозировка могут быть выбраны личным врачом с учетом состояния пациента. (См., например, Fingl et al., 1975, «The Pharmacological Basis of Therapeutics», Ch. 1 p.1).

Количество и интервал дозировки можно регулировать индивидуально, чтобы обеспечить в плазме такие уровни соединений, представленных в настоящем документе, которые являются достаточными для поддержания желаемых эффектов, называемых минимальной эффективной концентрацией (МЕС). МЕС будет варьироваться для каждого препарата, но может быть оценена по данным in vitro; например, концентрация соединений, необходимая для достижения 50–90% экспрессии всего гена, имеющего укороченную мутацию, то есть считывание мутационного кодона. Дозировки, необходимые для достижения МЕС, будут зависеть от индивидуальных характеристик и пути введения. Для определения концентрации в плазме могут быть использованы анализы ВЭЖХ или биоанализы.

Интервалы дозировки также могут быть определены с использованием значения МЕС. Препараты следует вводить с использованием схемы, которая поддерживает уровни в плазме выше МЕС в течение 10–90% времени, предпочтительно, в интервале 30–90%, и, наиболее предпочтительно, 50–90%.

В зависимости от тяжести и реакции хронического состояния, подлежащего лечению, дозирование также может представлять собой однократное периодическое введение композиции с медленным высвобождением, описанной выше, при периодическом лечении, продолжающимся от нескольких дней до нескольких недель, или до тех пор, пока не будет достигнуто достаточное улучшение в процессе периодического лечения, или пока не будет достигнуто существенное уменьшение состояния расстройства в течение периодического лечения.

Количество композиции, подлежащей введению, будет, конечно, зависеть от субъекта, которого лечат, тяжести заболевания, способа введения, решения назначающего врача и т.д. Композиции по настоящему изобретению могут, при желании, быть представлены в упаковке или в дозирующем устройстве, таком как одобренный FDA (Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США), которые могут содержать одну или несколько стандартных дозированных форм, содержащих активный ингредиент. Упаковка может, например, иметь металлическую или пластиковую фольгу, такая как, но этим не ограничиваясь, блистерная упаковка или герметичный контейнер (для ингаляции). К упаковке или дозирующему устройству могут прилагаться инструкции по применению. Упаковка или дозатор могут также сопровождаться уведомлением, связанным с контейнером, в форме, предписанной правительственным учреждением, регулирующим производство, использование или продажу фармацевтических препаратов, причем это уведомление отражает одобрение агентством формы композиций для человека или для ветеринарного назначения. Такое уведомление, например, может иметь маркировку, одобренную Управлением по контролю

за продуктами и лекарствами США для отпускаемых по рецепту лекарств, или утвержденную инструкцию к продукту. Композиции, содержащие соединение в соответствии с настоящими вариантами осуществления, составленные в совместимом фармацевтическом носителе, также могут быть изготовлены, помещены в соответствующий контейнер и маркированы для лечения указанного состояния или диагноза, как подробно описано выше.

Таким образом, в некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция упакована в упаковочный материал и идентифицирована печатной маркировкой в или на упаковочном материале для использования при лечении генетического нарушения, как определено в настоящем документе, и/или в любом из описанных применений в настоящем документе.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция предназначена для применения при лечении генетического нарушения, как определено в настоящем документе, и/или в любом из применений, описанных в настоящем документе.

В любой композиции, способах и применениях, описанных в настоящем документе, соединения могут использоваться в комбинации с другими агентами, которые могут быть использованы для лечения генетического нарушения и/или для индукции или стимуляции повторной активности преждевременной мутации стоп–кодона и/или для увеличения экспрессия гена, имеющего преждевременную мутацию стоп–кодона, как описано в настоящем документе.

Примеры таких агентов включают, но не ограничиваются ими, потенциаторы CFTR, такие как, например, ивакафтор (VX–770) (см. X. Xue et al., Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. **50** (4), 805–816 (2014); и агенты, которые ослабляют нонсенс–опосредованный распад мРНК (NMD), такие как, например, NMDI–1, кофеин и другие агенты, которые нарушают цикл фосфорилирования UPF1 (см. K.M. Keeling et al., PLoS ONE **8** (4), e60478 (2013)). Предполагаются и любые другие агенты.

Предполагается, что соединения, представленные в настоящем документе, или фармацевтические композиции, содержащие их, в основном предназначены для лечения генетических нарушений, которые являются хроническими по определению, и будут вводиться в течение всей жизни субъекта, которого лечат. Следовательно, способ введения фармацевтических композиций, содержащих соединения, должен быть таким, который будет легким и удобным для введения, предпочтительно, путем самостоятельного введения, и таким, который будет иметь минимальные последствия для благополучия пациента и его образа жизни.

Повторное и периодическое введение соединений, представленных в настоящем документе, или фармацевтических композиций, содержащих их, может осуществляться, например, ежедневно, то есть один раз в день, более предпочтительно, введение осуществляется еженедельно, то есть один раз в неделю, более предпочтительно, введение осуществляют ежемесячно, то есть один раз в месяц, и, наиболее предпочтительно,

введение осуществляют один раз каждые несколько месяцев (например, каждые 1,5 месяца, 2 месяца, 3 месяца, 4 месяца, 5 месяцев или даже 6 месяцев).

Как обсуждалось выше, некоторые из ограничений на использование известных в настоящее время аминогликозидов в качестве лекарств для усечения мутации с усечением связаны с тем фактом, что они в основном являются антибактериальными (используются в качестве антибиотиков). Хроническое использование любых антибактериальных агентов крайне необоснованно и даже опасно для жизни, поскольку оно изменяет кишечную микробную флору, которая может вызывать или ухудшать другие медицинские состояния, такие как вспышка воспалительного заболевания кишечника, и может вызывать возникновение резистентности у некоторых патологических штаммов микроорганизмов.

В некоторых вариантах осуществления соединения, представленные в настоящем документе, по существу не обладают антибактериальной активностью. Под «отсутствием антибактериальной активности» подразумевается, что их минимальная ингибирующая концентрация (MIC) для конкретного штамма намного выше, чем концентрация соединения, которое считается антибиотиком по отношению к этому штамму. Кроме того, MIC этих соединений заметно выше, чем концентрация, необходимая для проявления активности подавления усеченных мутаций.

Будучи по существу не бактерицидными, соединения, представленные в настоящем документе, не оказывают вышеупомянутых побочных эффектов и, следовательно, могут вводиться через абсорбционные пути, которые могут содержать доброкачественные и/или полезные микроорганизмы, которые не являются мишенями, и, следовательно, может даже потребоваться их сохранение. Эта важная характеристика соединений, представленных в настоящем документе, делает эти соединения особенно эффективными лекарственными средствами против хронических состояний, поскольку их можно вводить многократно и в течение жизни, не вызывая каких–либо связанных с антибактериальными побочными эффектами, эффектов накопления, и, кроме того, их можно вводить перорально или ректально, то есть через желудочно–кишечный тракт, что является очень удобной и важной характеристикой лекарственного средства, предназначенного для лечения хронических заболеваний.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединения, представленные в настоящем документе, выбраны и/или предназначены для избирательной в отношении эукариотической клеточной системы трансляции по сравнению с системой прокариотических клеток, а именно: соединения проявляют более высокую активность в эукариотических клетках, таких как клетки млекопитающих (людей), по сравнению с их активностью в прокариотических клетках, таких как бактерии. Не будучи связанными какой–либо конкретной теорией, предполагается, что представленные в настоящем документе соединения, которые, как известно, действуют путем связывания с А–сайтом рибосомальной РНК 16S, в то время как рибосома участвует в трансляции гена, имеют более высокое сродство к сайту А эукариотической рибосомы или иным образом селективны по отношению к эукариотическому А–сайту по

сравнению с А–сайтом прокариотической рибосомы, а также А–сайтом митохондриальной рибосомы, который напоминает его прокариотический аналог.

В контексте настоящего документа термин «примерно» относится к ±10%.

Термины «содержит», «содержащий», «включает», «включающий», «имеющий» и их объединения означают «включая, но не ограничиваясь перечисленным».

Термин «состоящий из» означает «включающий и ограниченный».

Термин «по существу состоящий из» означает, что композиция, способ или структура могут включать дополнительные ингредиенты, стадии и/или части, но только если дополнительные ингредиенты, стадии и/или части существенно не изменяют основные и новые характеристики заявленной композиции, способа или структуры.

В контексте настоящего документа формы единственного числа включают также и формы множественного числа, если из контекста явно не следует иное. Например, термин «соединение» или «по меньшей мере одно соединение» может включать множество соединений, включая их смеси. Во всей настоящей заявке различные варианты осуществления настоящего изобретения могут быть представлены в формате диапазона. Следует понимать, что описание в формате диапазона приводится просто для удобства и краткости и не должно истолковываться как жесткое ограничение объема изобретения. Соответственно, описание диапазона следует рассматривать как конкретно раскрывающее все возможные поддиапазоны, а также отдельные числовые значения в этом диапазоне. Например, описание диапазона, такого как от 1 до 6, следует рассматривать как конкретно раскрывающее поддиапазоны, такие как от 1 до 3, от 1 до 4, от 1 до 5, от 2 до 4, от 2 до 6, от 3 до 6 и т.д., а также отдельные числа в рамках этого диапазона, например, 1, 2, 3, 4, 5 и 6. Это применимо независимо от ширины диапазона.

Всякий раз, когда в настоящем документе указывается числовой диапазон, подразумевается, что он включает любое упомянутое число (дробное или целое) в рамках указанного диапазона. Фразы «находящийся/находится в диапазоне» между первым указанным числом до вторым указанным числом, и «находящийся/находится в диапазоне» от первого указанного числа «до» второго указанного числа, в контексте настоящего документа используются взаимозаменяемо и подразумевается, что они включают первое и второе указанные числа и все дробные и целые числа между ними.

В контексте настоящего документа термин «способ» относится к методам, средствам, техникам и процедурам для выполнения данной задачи, включая, но не ограничиваясь перечисленным, те методы, способы, техники и процедуры, которые или являются известными, или легко могут быть получены из известных методов, способов, техник и процедур практикующими специалистами в области химии, фармакологии, биологии, биохимии и медицины.

Ожидается, что в течение срока действия патента, вытекающего из этой заявки, будут раскрыты многие соответствующие генетические заболевания и расстройства, как определено в данном документе, и предполагается, что объем этого термина априори включает все такие новые расстройства и заболевания.

Следует понимать, что некоторые признаки изобретения, которые для ясности описаны в контексте отдельных вариантов осуществления, также могут быть представлены в комбинации в одном варианте осуществления. и наоборот, различные признаки изобретения, которые для краткости описаны в контексте одного варианта осуществления, также могут быть представлены по отдельности или в любой подходящей подкомбинации, или в соответствии с любым другим описанным вариантом осуществления изобретения. Некоторые признаки, описанные в контексте различных вариантов осуществления, не следует считать существенными признаками этих вариантов осуществления, при условии что этот вариант осуществления не является неработоспособным без этих элементов.

Различные варианты осуществления и аспекты настоящего изобретения, как описано выше в настоящем документе и как заявлено в разделе формулы изобретения ниже, находят экспериментальное подтверждение в следующих примерах.

ПРИМЕРЫ

Далее рассматриваются примеры, которые в совокупности с вышеприведенными описаниями иллюстрируют изобретение неограничивающим образом.

МАТЕРИАЛЫ и ***СПОСОБЫ***

Спектры ^{1}H–ЯМР, ^{13}C–ЯМР, DEPT, COSY, 1D TOCSY, HMQC и HMBC регистрировали на спектрометрах Bruker AvanceTM 500/400 (исключая 1D TOCSY)/200 (только ^{1}H–ЯМР). Указанные химические сдвиги (в миллионных долях) относятся к внутреннему Me_4Si (δ=0,0) с $CDCl_3$ в качестве растворителя и к HOD (δ=4,63) с D_2O в качестве растворителя, если не указано иное.

Масс–спектральные анализы выполняли на масс–спектрометре Bruker Daltonix Apex 3 при электронной ионизации распылением (ESI), на масс–спектрометре TSQ–70B (Finnigan Mat) или путем MALDI–TOF на матрице α–циано–4–гидроксициннамовой кислоты на спектрометре MALDI Micromass.

Реакции отслеживали с помощью ТСХ на силикагеле 60 F254 (0,25 мм, Merck), и пятна визуализировали обугливанием с помощью желтого раствора, содержащего $(NH_4)_6Mo_7O_{24}\cdot 4H_2O$ (120 г) и $(NH_4)_2Ce(NO_3)_6$ (5 г) в 10% H_2SO_4 (800 мл).

Колоночную флэш–хроматографию осуществляли на силикагеле Gel 60 (70–230 меш).

Все реакции проводили с безводными растворителями, если не указано иное.

Все химические вещества, если не указано иное, были получены из коммерческих источников.

ПРИМЕР 1

Химический синтез типичных N1–замещенных соединений в соответствии с некоторыми из представленных вариантов осуществления

Была подготовлена библиотека вновь разработанных аминогликозидных производных, содержащих ацильные и сульфинильные группы в качестве заместителей в положении N1. Исходная библиотека была основана на модификации ранее описанного

главного кандидата **NB74** (см. таблицу 1) с ацетатом (**NB74–N1Ac**), бензоатом (**NB74–N1Bz**), метилсульфонатом (**NB74–N1MeS**) и фенилсульфонатом (**NB74–N1PhS**) в положении N1 (см. фигура 2, **Set1**). Затем аналогичные модификации ранее описанного главного кандидата NB124 (см. таблицу 1) в положении N1 были выполнены с получением соединений **NB124–N1Ac, NB124–N1Bz** и **NB124–N1MeS** (см. фигуру 2, **Set2**).

Примеры вновь разработанных соединений были получены в соответствии с общим синтетическим путем, представленным на фигуре 3.

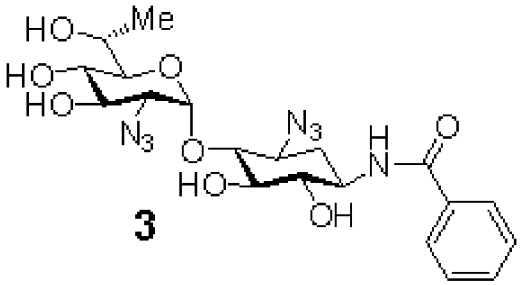
Вкратце, коммерчески доступный G418 был сначала преобразован в известный общий промежуточный продукт A в четыре химических стадии в соответствии с ранее описанными стадиями синтеза (см. Nudelman et al., Bioorg. Med. Chem. **18**, 3735–46 (2010)). Промежуточное соединение **A** затем ацетилировали или сульфировали по свободному амину (положение N1) с последующим селективным ацетилированием, чтобы получить ряд общих акцепторов **B**, в которых N1 модифицирован различными амидными или сульфонамидными группами, и свободный гидроксил в положении C–5 был готов для связывания кольца III, если желательно. Стадии связывания кольца III проводили в соответствии с ранее описанными стадиями синтеза, используя соответствующие доноры трихлорацетимидата, с последующим двухстадийным снятием защиты для получения желаемых структур **Set1** и **Set2**.

Ниже приведены способы получения примеров соединений в соответствии с некоторыми вариантами осуществления настоящего изобретения, которые представлены в приведенной выше таблице 1 и на фигуре 2.

На фигуре 4 представлен синтетический путь преобразования G418 в акцепторные соединения **5, 6, 7** и **9**.

На фигуре 5 представлен синтетический путь преобразования акцепторов **5–7** и **9** в соответствующие N1–модифицированные **NB–74** и **NB–124**.

Получение 2',3–диазидо–1–N–бензамид–6'–(R)–метил–паромамина (соединение 3;фигура 4):



Соединение **2**, полученное, как описано в работе Nudelman, I. et al. Bioorganic Med. Chem. **18,** 3735–3746 (2010) (2 грамма, 5,13 ммоль), растворяли в сухом пиридине (10 мл). Перемешиваемую смесь охлаждали на ледяной бане до температуры 0°C, затем добавляли бензоилхлорид (12 эквивалентов, 0,061 моль, 7 мл). Протекание реакции контролировали с помощью ТСХ (EtOAc/гексан 3:7). Смесь разбавляли EtOAc и промывали 1M HCl, $NaHCO_3$ (насыщенный) и насыщенным солевым раствором. Объединенный органический

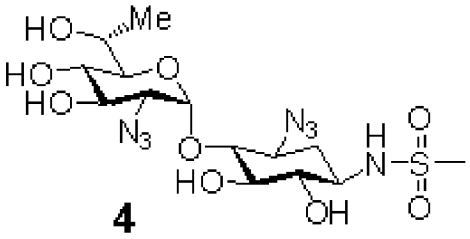
слой сушили над $MgSO_4$, смесь упаривали досуха и обрабатывали $MeNH_2$ (33% раствор в EtOH). Протекание реакции контролировали с помощью ТСХ (EtOAc/MeOH, 1:1), которая указывала на завершение реакции спустя 12 часов. Реакционную смесь упаривали досуха и очищали хроматографией на силикагеле (100% EtOAc) с получением соединения **3** (2 грамма, 79%).

^{1}H *ЯМР (500 МГц,* MeOD): *кольцо* I: δ=5,77 (д, 1H, J=3,5 Гц, H–1), 4,06 (дд, 1H, J=6,8, 3,6 Гц, H–6), 4,02–3,93 (м, 2H, H–3, H–5), 3,40 (дд, 1H, J=10,0, 8,7 Гц, H–4), 3,11 (дд, 1H, J=10,6, 4,2 Гц, H–2), 1,28 (д, 3H, J=6,1 Гц, **CH_3**–C–6). ***Кольцо* II:** δ=4,04 (ддд, 1H, J=11,9, 10,1, 4,4 Гц, H–1), 3,66–3,54 (м,3H, H–3, H–6, H–5), 3,45 (дд, 1H, J=10,1, 9,0 Гц, H–4), 2,34–2,29 (м, 1H, H–2), 1,58 (дд, 1H, J=25,1, 12,3 Гц, H–2). ***Дополнительные пики в спектре были определены следующим образом:*** δ=7,85 (д, J=7,2 Гц, 2H, Ph), 7,53 (т, J=7,4 Гц, 1H, Ph), 7,45 (т, J=7,6 Гц, 2H, Ph).

^{13}C *ЯМР (126 МГц,* MeOD): δ=169,02 (карбонил), 134,28 (Ph), 131,24 (Ph), 128,04 (Ph), 126,98 (Ph), 97,31 (C–1'), 78,93 (C–4), 77,31 (C–5), 74,59 (C–6), 73,76 (C–3'), 72,83 (C–4'), 70,91 (C–5'), 67,91 (C–1), 63,26 (C–2'), 60,11 (C–3), 49,70 (C–6'), 32,45 (C–2), 16,58 (**CH_3**–C–6').

MALDI TOF MS: $C_{20}H_{27}N_7O_8$ ($[M+H]^+$) m/e 493,47; определенное m/e 494,2.

Получение 2',3–диазидо–*1–N*–метансульфонамид–6'–*(R)*–метил–паромамина (соединение 4; фигура 4):



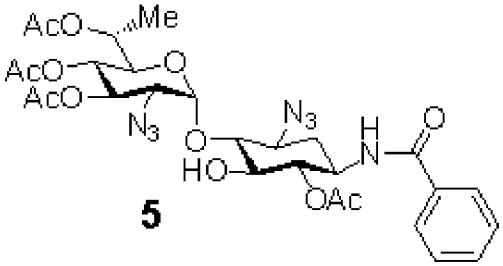
Соединение **2**, полученное, как описано в работе Nudelman, I. et al. 2010 (*выше*) (2,5 грамма, 6,42 ммоль) растворяли в ДМФ, затем добавляли метансульфонил хлорид (1 эквивалент, 0,5 мл) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов. Протекание реакции контролировали с помощью ТСХ (MeOH/EtOAc 1:9). Смесь затем упаривали в вакууме и очищали хроматографией на силикагеле. Продукт элюировали 100% EtOAc. Фракции, содержащие продукт, объединяли и упаривали в вакууме с получением соединения **4** (1 грамма, 33%).

^{1}H *ЯМР (500 МГц,* MeOD): *кольцо* I: δ=5,70 (д, 1H, J=3,5 Гц, H–1), 4,04–4,00 (м, 1H, H–6), 3,96–3,88 (м, 2H, H–3, H–5), 3,35 (т, 1H, J=9,5 Гц, H–4), 3,07 (дд, 1H, J=10,4, 4,0 Гц, H–2), 1,24 (д, 1H, J=3,4 Гц, **CH_3**–C–6). ***Кольцо* II:** δ=4,88–4,87 (м, 1H, H–6), δ 3,54–3,44 (м, 2H, H–1, H–4), 3,24 (дд, 1H, J=13,4, 6,6 Гц, H–3), 3,15 (т, 1H, J=7,7 Гц, H–5), 2,34–2,24 (м, 1H, H–2 экв.), 1,51–1,43 (м, 1H, H–2 ах). ***Дополнительные пики в спектре были определены следующим образом:*** δ=3,01 (с, 3H, $NHSO_2$–**CH_3**).

^{13}C *ЯМР (126 МГц,* MeOD): δ=95,73 (C–1'), 77,24 (C–4), 75,50 (C–1), 73,70 (C–5), 72,24 (C–5'), 71,30 (C–4'), 69,43 (C–3'), 66,37 (C–6'), 61,74 (C–2'), 58,29 (C–6), 51,86 (C–3), 38,70 ($NHSO_2$–**C**H_3), 33,14 (C–2), 15,06 (**C**H_3–C–6').

MALDI TOFMS: $C_{14}H_{25}N_7O_9S$ ($[M+H]^+$) m/e 467,47; определенное m/e 668,29.

Получение 3',4',6',6–тетра–*O*–ацетат–2',3–диазидо–*1*–*N*–бензамид–6'–(*R*)–метил–паромамина (соединение 5; фигура 4):



5

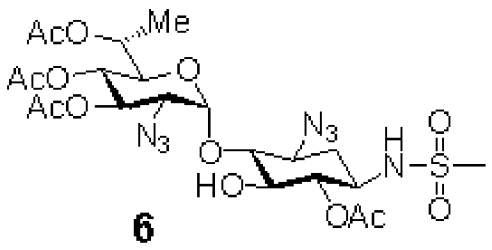
Соединение **3** (0,380 грамма, 0,770 ммоль) растворяли в сухом пиридине (5 мл), раствор охлаждали до температуры –18°C и затем добавляли уксусный ангидрид (4,5 эквивалент, 0,3 мл, 3 ммоль). Температуру реакции поддерживали при –18°C и протекание реакции отслеживали с помощью ТСХ (EtOAc/гексан 7:3), которая указывала завершение реакции спустя 12 часов. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (15 мл) и экстрагировали водным раствором 1н HCl, насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и насыщенным солевым раствором. Объединенный органический слой сушили над $MgSO_4$ и концентрировали. Сырой продукт очищали хроматографией на силикагеле (EtOAc/гексан 1:1) с получением соединения **5** (0,387 грамма, выход 76%).

^{1}H *ЯМР (500 МГц,* $CDCl_3$): ***кольцо* I:** δ=5,55–5,49 (м, 1H, H–3), 5,37 (д, 1H, J=3,5 Гц, 4H, H–1), 5,02–4,96 (м, 2H, H–4,H–6), 4,35 (дд, 1H, J=10,4, 1,8 Гц, H–5), 3,66–3,62 (м, 1H, H–2), 1,26 (д, 3H, J=6,0 Гц, **C**H_3–C–6). ***Кольцо* II:** δ=6,66 (д, 1H, J=7,4 Гц, амид), 4,92–4,87 (м, 1H, H–6), 4,27–4,20 (м, 1H, H–1), 3,84 (т, 1H, J=9,2 Гц, H–5), 3,55–3,47 (м, 1H, H–3), 3,46–3,39 (м, 1H, H–4), 2,67 (дт, 1H, J=12,4, 4,2 Гц, H–2 экв.), 1,55–1,47 (м, 1H, H–2 ах). ***Дополнительные пики в спектре были определены следующим образом:*** δ=7,73–7,70 (м, 2H, Ph), 7,53 (дд, 1H, J=4,8, 3,7 Гц, Ph), 7,43 (т, 2H, J=7,6 Гц, Ph), 2,11 (с, 3H, Ac), 2,10 (с, 3H, Ac), 2,09 (с, 3H, Ac), 2,06 (с, 3H, Ac).

^{13}C *ЯМР (126 МГц,* $CDCl_3$): δ=172,61 (карбонил), 170,12 (карбонил), 169,95 (карбонил), 169,94 (карбонил), 167,06 (амид), 133,37 (Ph), 131,91 (Ph), 128,68 (Ph), 126,86 (Ph), 98,64 (C–1'), 83,50 (C–4), 74,67 (C–6), 74,07 (C–5), 71,34 (C–3'), 70,90 (C–5'), 69,08 (C–4'), 68,85 (C–6'), 61,64 (C–2'), 58,41 (C–3), 48,65 (C–1), 32,89 (C–2), 21,01 (Ac), 20,91 (Ac), 20,69 (Ac), 20,62 (Ac), 14,01 (**C**H_3–C–6').

MALDI TOFMS: $C_{23}H_{33}N_7O_{12}$ ($[M+H]^+$) m/e 661,1; определенное m/e 622,1.

***Получение 3',4',6',6–тетра–*O*–ацетат–2',3–диазидо–*1*–*N*–метансульфонамид–6'–(*R*)–метил–паромамина (соединение 6; фигура 4)*:**



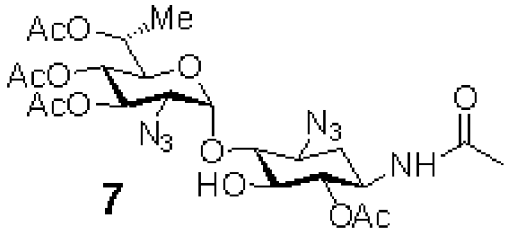
Соединение **6** получали, как описано для получения соединения **5** с использованием соединения **4** (0,8 грамма, 1,711 ммоль) в качестве исходного продукта и пиридина (10 мл) и уксусного ангидрида (5 эквивалентов, 0,8 мл, 9 ммоль), получая 0,576 грамма (53%).

^{1}H ***ЯМР (500 МГц,*** **MeOD):** ***кольцо*** **I:** δ=5,89 (д, 1H, J=3,6 Гц, H–1), 5,49–5,44 (м, 1H, H–3), 4,99 (дд,2H, J=10,5, 9,0 Гц, H–4,H–6), 4,44 (дд, 1H, J=10,6, 2,2 Гц, H–5), 3,43–3,39 (м, 1H, H–2), 1,29 (д, 3H, J=5,9 Гц, **CH_3**–C–6). ***Кольцо*** **II:** δ=4,76–4,71 (м, 1H, H–6), 3,77 (т,1H, J=9,5 Гц, H–5), 3,68 (ддд, 1H, J=11,9, 10,0, 4,9 Гц, H–1), 3,57–3,48 (м, 2H, H–3, H–4), 2,39 (дт, 1H, J=12,5, 4,5 Гц, H–2 экв.), 1,60 (дд, 1H, J=25,7, 12,5 Гц, H–2 ах). ***Дополнительные пики в спектре были определены следующим образом:*** δ=2,97 (с, 3H, $NHSO_2$–**CH_3**), 2,13 (с, 3H, Ac), 2,07 (с, 6H, Ac), 2,06 (с, 3H, Ac).

^{13}C ***ЯМР (126 МГц,*** **MeOD):** δ=171,01 (карбонил), 170,62 (карбонил), 170,18 (карбонил), 170,10 (карбонил), 97,53 (C–1'), 78,80 (C–4), 75,69 (C–6), 74,53 (C–5), 70,05 (C–3'), 70,00 (C–5'), 69,34 (C–4'), 68,66 (C–6'), 60,54 (C–2'), 59,47 (C–1), 50,91 (C–3), 40,42 ($NHSO_2$–**CH_3**), 19,74 (C–2), 19,70 (Ac), 19,18 (Ac), 19,15 (Ac), 12,33 (**CH_3**–C–6').

MALDI TOFMS: $C_{22}H_{33}N_7O_{13}S$ ([M+Na]$^+$) m/e 635,60; определенное m/e 658,05.

Получение 3',4',6',6–тетра–**O*****–ацетат–2',3–диазидо–*****1–*****N*****–ацетамид–6'–(*****R*****)–метил–паромамина (соединение 7; фигура 4):***



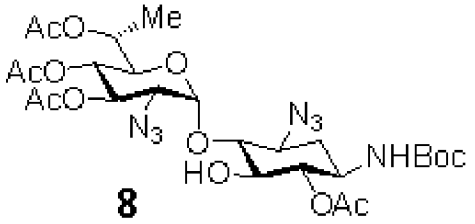
Соединение **7** получали, как описано для получения соединения **3** с использованием соединения **2** в качестве исходного продукта (0,1 грамма, 0,526 ммоль), пиридина (3 мл) и уксусного ангидрида (6,4 эквивалента, 0,2 мл, 1,6 ммоль), получая 0,1 грамма (66%).

^{1}H ***ЯМР (500 МГц,*** **MeOD):** ***кольцо*** **I:** δ=5,90 (д, 1H, J=3,5 Гц, H–1), 5,50–5,44 (м, 1H, H–3), 5,02–4,96 (м, 2H, H–4, H–6), 4,45 (дд, 1H, J=10,5, 1,7 Гц, H–5), 3,43–3,38 (м, 1H, H–2) 1,29 (д,3H, J=5,2 Гц, CH_3–C–6). ***Кольцо*** **II:** δ=4,76 (т, 1H, J=10,1 Гц, H–4), 4,09–4,00 (м, 1H, H–1), 3,80 (т, 1H, J=9,4 Гц, H–5), 3,71–3,62 (м, 1H, H–3), 3,55 (т, 1H, J=9,7 Гц, H–6), 2,24–2,17 (м, 1H, H–2 экв.), 1,58 (кв, 1H, J=12,7 Гц, H–2 ах). ***Дополнительные пики в спектре были определены следующим образом:*** δ=2,08 (с, 3H, Ac), 2,07 (с, 3H, Ac), 2,06 (с, 3H, Ac), 1,90 (с, 3H, Ac).

^{13}C *ЯМР (126 МГц,* MeOD): δ=171,43 (амид), 171,07 (карбонил), 170,57 (карбонил), 170,16 (карбонил), 170,10 (карбонил), 97,55 (C–1') 78,90 (C–3), 76,19 (C–6), 74,47 (C–1), 70,04 (C–3'), 70,00 (C–5'), 69,35 (C–4'), 68,67 (C–6'), 60,53 (C–2'), 59,68 (C–5), 32,23 (C–2), 21,21 (Ac), 19,73 (Ac), 19,39 (Ac), 19,18 (Ac), 19,16 (Ac), 12,35 (**C**H_3–C–6');

MALDI TOFMS: $C_{23}H_{33}N_7O_{12}$ ([M+Na]$^+$) m/e 599,55; определенное m/e 622,08.

Получение 3',4',6',6–тетра–O–ацетат–2',3–диазидо–1–N–[(трет–бутокси)карбонил]–6'–(R)–метил–паромамина (соединение 8; фигура 4):

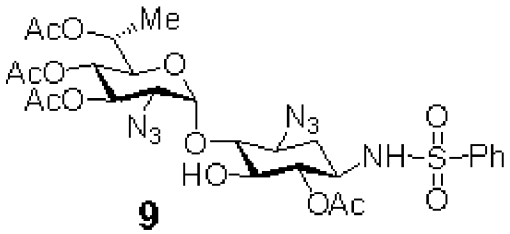


Соединение **8** получали, как описано для получения соединения **5** с использованием соединения **1** в качестве исходного продукта (0,3 грамма, 0,610 ммоль), пиридина (5 мл) и уксусного ангидрида (4,5 эквивалентов, 0,3 мл, 3 ммоль), получая 0,060 грамма (15%).

^{1}H *ЯМР (400 МГц,* $CDCl_3$): δ=5,56–5,45 (м, 1H), 5,35 (д, 1H, J=3,2 Гц, H–1'), 4,97 (дд, J=13,2, 6,4 Гц, 2H), 4,71 (дд, J=19,8, 9,5 Гц, 2H), 4,33 (дд, J=10,5, 1,6 Гц, 1H), 3,79–3,67 (м, 2H), 3,62 (дд, J=10,5, 3,4 Гц, 2H), 3,46–3,33 (м, 2H), 2,49–2,38 (м, 1H), 2,12 (с, 3H, Ac), 2,09 (с, 3H, Ac), 2,07 (с, 3H, Ac), 2,05 (с, 3H, Ac), 1,42 (с, 11H, Boc), 1,25 (д, 3H, J=6,6 Гц, CH3–C–6).

^{13}C *ЯМР (101 МГц,* $CDCl_3$): δ=171,58 (**C**OOAc), 170,19 (**C**OOAc), 170,00 (**C**OOAc), 169,99 (**C**OOAc) 155,22 (NH**C**OOC(CH_3)$_3$), 98,66 (C–1'), 84,17, 83,74, 80,15, 74,54, 74,44, 71,44, 70,92, 69,15, 68,87, 61,74, 58,62, 48,99, 33,37, 28,27.

Получение 3',4',6',6–тетра–O–ацетат–2',3–диазидо–1–N–фенилсульфонамид–6'–(R)–метил–паромамина (соединение 9; фигура 4):



Соединение **8** (0,460 грамма, 0,7 ммоль) растворяли в дихлорметане (5 мл) и при комнатной температуре добавляли трифторуксусную кислоту (1,5 мл). Протекание реакции отслеживали с помощью ТСХ (EtOAc/гексан 1:1), которая указывания на завершение реакции спустя 1,5 часа. Реакционную смесь затем концентрировали досуха при пониженном давлении с получением 385 мг не содержащего N_1 продукта. Сырой продукт растворяли в хлороформе (5 мл), затем добавляли N, N–диизопропилэтиламин (2,5 эквив., 0,25 мл) и бензолсульфонил хлорид (1,5 эквивалент, 0,1 мл). Протекание реакции отслеживали с помощью ТСХ (EtOAc/гексан 3:7), которая указывания на

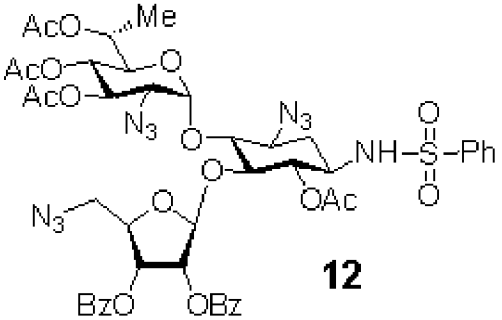
завершение реакции спустя 24 часа. Реакционную смесь после этого концентрировали досуха при пониженном давлении и очищали хроматографией на силикагеле с получением соединения **9** (135 мг, 28%).

^{1}H *ЯМР (500 МГц,* CDCl$_3$): ***кольцо* I:** δ=5,46 (дд, 1H, J=10,4, 9,6 Гц, H–3), 5,37 (д, 1H, J=3,5 Гц, H–1), 4,98–4,93 (м, 2H, H–4, H–6), 4,30 (дд, 1H, J=10,5, 1,8 Гц, H–5), 3,56–3,52 (м, 1H, H–2), 1,22 (д, 3H, J=6,0 Гц, **CH$_3$**–C–6). ***Кольцо* II:** δ=5,53 (дд, 1H, J=8,2, 0,6 Гц, H–4), 4,71 (т, 1H, J=10,0 Гц, H–6), 3,67–3,60 (м, 1H, H–5), 3,43–3,34 (м, 1H, H–1), 3,34–3,26 (м, 1H, H–3), 2,27 (дт, J=12,6, 4,1 Гц, 1H, H–2 экв.), 1,58 (м, 1H, H–2 ax). ***Дополнительные пики в спектре были определены следующим образом:*** δ=7,86–7,83 (м, 2H, Ph), 7,62–7,58 (м, 1H, Ph), 7,53 (дд, 2H, J=10,4, 4,7 Гц, Ph), 2,07 (с, 3H, Ac), 2,06 (с, 3H, Ac), 2,03 (с, 3H, Ac), 1,81 (с, 3H, Ac).

^{13}C *ЯМР (126 МГц,* CDCl$_3$): δ=172,01 (карбонил), 170,19 (карбонил), 170,01 (карбонил), 169,94 (карбонил), 140,88 (Ph 4°), 132,83 (Ph), 129,31 (Ph), 126,69 (Ph), 98,50 (C–1'), 82,60 (C–4), 74,23 (C–6), 74,13 (C–5), 71,16 (C–3'), 70,82 (C–5'), 69,01 (C–6'), 68,72 (C–4'), 61,51 (C–2'), 58,29 (C–3), 52,05 (C–1), 34,29 (C–2), 21,01 (Ac), 20,69 (Ac), 20,66 (Ac), 20,63 (Ac), 13,87 (**CH$_3$**–C–6').

MALDI TOFMS: $C_{27}H_{35}N_7O_{13}S$ ([M+Na]$^+$) m/e 697,67; определенное m/e 720,048.

Получение 5–O–(5"–азидо–2",3"–O–дибензоил–5"–дезокси–β–D–рибофураноза)–3',4',6',6–тетра–O–ацетат–2',3–диазидо–1–N–фенилсульфонамид–6'–(R)–метил–паромамина (соединение 12; фигура 5):



К порошкообразным высушенным в пламени молекулярным ситам 4Å добавляли свежеперегнанный CH_2Cl_2 (5 мл), затем добавляли соединение **9** (358 мг, 0,513 ммоль) и донорное соединение **10** (1 грамма, 2,05 ммоль), полученное, как описано в работе Fridman, M. et al. Angew. Chemie, Int. Ed. **44,** 447–452 (2005). Смесь перемешивали в течение 10 минут при комнатной температуре, и затем охлаждали до температуры –30°C. Добавляли каталитическое количество $BF_3 \cdot Et_2O$ и смеси давали нагреться до комнатной температуры при перемешивании. Протекание реакции контролировали с помощью ТСХ (EtOAc/гексан 3:7), которая указывала на завершение реакции спустя 2 часа. Реакционную смесь затем разбавляли EtOAc и фильтровали через Celite®. После промывки через Celite® с помощью EtOAc промывки объединяли и концентрировали. Сырой продукт очищали путем флэш хроматографии с получением соединения **12** (314 мг, 57%).

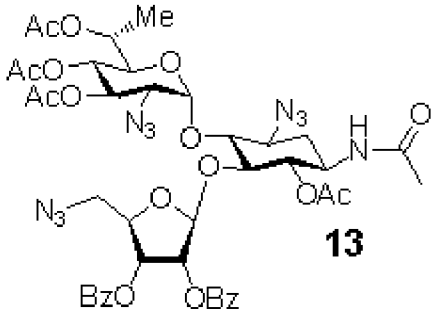
^{1}H *ЯМР (500 МГц,* CDCl$_3$): ***кольцо* I:** δ=5,90 (д, 1H, J=3,8 Гц, H–1), 5,42 (дд, 1H, J=10,9, 9,2 Гц, H–3), 5,00–4,93 (м, 1H, H–4), 4,43 (дд, 1H, J=10,5, 1,8 Гц, H–5), 3,44–3,38 (м,

1H, H–2), 1,24 (д, 3H, J=5,9 Гц, **CH$_3$**–C–6). ***Кольцо* II:** δ=5,24 (д, 1H, J=8,7 Гц, R_1N**H**SO_2R_2), 4,81 (дд, 1H, J=9,9, 9,3 Гц, H–5), 3,90–3,86 (м, 1H, H–4), 3,72–3,67 (м, 1H, H–6), 3,52–3,39 (м, 2H, H–1,H–3), 2,33 (дт, 1H, J=11,8, 3,8 Гц, H–2 экв.), 1,56–1,46 (м, 1H, H–2 ax). ***Кольцо* III:** δ=5,59 (д, 1H, J=1,5 Гц, H–1), 5,49 (дд, 1H, J=5,0, 1,1 Гц, H–2), 5,41 (дд, 1H, J=7,1, 4,7 Гц, H–3), 4,48–4,44 (м, 1H, H–4), 3,61–3,58 (м, 1H, H–5). ***Дополнительные пики в спектре были определены следующим образом:*** δ=7,93–7,90 (м, 2H, Ph), 7,86–7,81 (м, 4H, Ph), 7,59 (дд, 2H, J=10,6, 4,3 Гц, Ph), 7,55–7,49 (м, 3H, Ph), 7,41 (т, 2H, J=7,8 Гц, Ph), 7,33 (т, 2H, J=7,8 Гц, Ph), 2,08 (с, 3H, Ac), 2,07 (с, 3H, Ac), 2,04 (с, 3H, Ac), 1,82 (с, 3H, Ac).

^{13}C *ЯМР (126 МГц,* CDCl$_3$): δ=171,62 (карбонил), 170,15 (карбонил), 170,00 (карбонил), 169,92 (карбонил), 165,24 (карбонил), 165,16 (карбонил), 140,84 (Ph 4°), 133,75 (Ph), 133,63 (Ph), 132,92 (Ph), 129,68 (Ph), 129,63 (Ph), 129,37 (Ph), 128,68 (Ph), 128,57 (Ph), 128,50 (Ph), 128,43 (Ph), 126,68 (Ph), 107,22 (C–1″), 96,26 (C–1’), 80,24 (C–4), 80,20 (C–4″), 76,96 (C–6), 74,62 (C–2″), 73,48 (C–5), 71,62 (C–3″), 70,53 (C–3’), 70,24 (C–5’), 68,94 (C–6’), 68,53 (C–4’), 61,38 (C–2’), 58,73 (C–1), 52,78 (C–5″), 52,55 (C–3), 34,68 (C–2), 21,17 (Ac), 20,72 (Ac), 20,67 (Ac), 20,57 (Ac), 13,44 (**C**H$_3$–C–6’).

MALDI TOFMS: $C_{46}H_{50}N_{10}O_{18}S$ ([M+Na]$^+$) m/e 1063,01; определенное m/e 1085,13.

Получение 5–O–(5″–азидо–2″,3″–O–дибензоил–5″–дезокси–β–D–рибофураноза)–3’,4’,6’,6–тетра–O–ацетат–2’,3–диазидо–1–N–ацетамид–6’–(R)–метил–паромамина (соединение 13; фигура 5):



Соединение **13** получали, как описано для получения соединения **12** с использованием соединения **7** в качестве исходного продукта (398 мг, 0,663 ммоль), CH_2Cl_2 (10 мл) и донора **10** (1 грамма, 1,722 ммоль), получая 485 мг (75%).

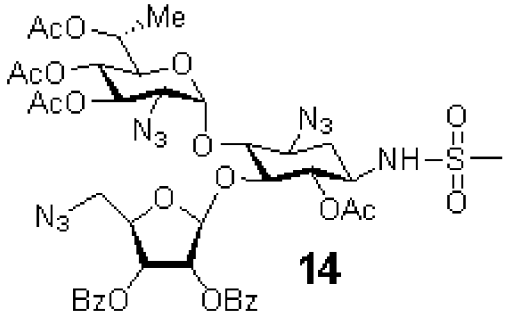
^{1}H *ЯМР (500 МГц,* CDCl3): *кольцо* I: δ=5,94 (д, 1H, J=3,8 Гц, H–1), 5,47–5,41 (м, 1H, H–3), 5,02–4,94 (м, 2H, H–5, H–6), 4,48 (дд, 1H, J=10,6, 1,8 Гц, H–4), 3,47–3,41 (м, 1H, H–2), 1,26 (д, 3H, J=6,2 Гц, **CH$_3$**–C–6). ***Кольцо* II:** δ=5,79 (д, 1H, J=8,0 Гц, RN**H**CO), 4,89–4,84 (м, 1H, H–4), 4,09 (ддд, 1H, J=9,5, 8,3, 5,2 Гц, H–1), 3,98 (т, 1H, J=9,1 Гц, H–5), 3,75–3,69 (м, 1H, H–6), 3,64–3,55 (м, 1H, H–3), 2,47 (дт, 1H, J=8,7, 4,6 Гц, H–2 экв.), 1,38 (т, 1H, J=12,8 Гц, H–2 ax). ***Кольцо* III:** δ=5,64 (д, 1H, J=1,5 Гц, H–1), 5,60 (д, 1H, J=5,9 Гц, H–2), 5,48 (дд, 1H, J=7,3, 4,8 Гц, H–3), 4,52–4,48 (м, 1H, H–4), 3,64–3,60 (м, 2H, H–5).

^{13}C *ЯМР (126 МГц,* CDCl$_3$): δ=172,05 (амид), 170,09 (карбонил), 170,02 (карбонил), 169,88 (карбонил), 169,79 (карбонил), 165,24 (карбонил),165,21 (карбонил), 133,72 (Ph), 133,64 (Ph), 129,72 (Ph), 129,66 (Ph), 128,70 (Ph), 128,56 (Ph), 128,53 (Ph), 128,44 (Ph), 107,46 (C–1″), 96,30 (C–1’), 80,44 (C–5), 80,15 (C–4″), 77,20 (C–6), 74,65 (C–2″), 74,06 (C–

4), 71,56 (C–3″), 70,62 (C–4’), 70,21 (C–3’), 68,98 (C–5’), 68,62 (C–6’), 61,44 (C–2’), 58,84 (C–3), 52,75 (C–5″), 48,24 (C–4), 32,94 (C–2), 23,18 (RNH**Ac**), 21,19 (Ac), 20,88 (Ac), 20,75 (Ac), 20,68 (Ac), 13,58 (**C**H_3–C–6’).

MALDI TOFMS: $C_{42}H_{48}N_{10}O_{17}$ ([M+Na]$^+$) m/e 964,89; определенное m/e 987,15.

Получение 5–O–(5″–азидо–2″,3″–O–дибензоил–5″–дезокси–β–D–рибофураноза)–3’,4’,6’,6–тетра–O–ацетат–2’,3–диазидо–1–N–метансульфонамид–6’–(R)–метил–паромамина (соединение 14; фигура 5):



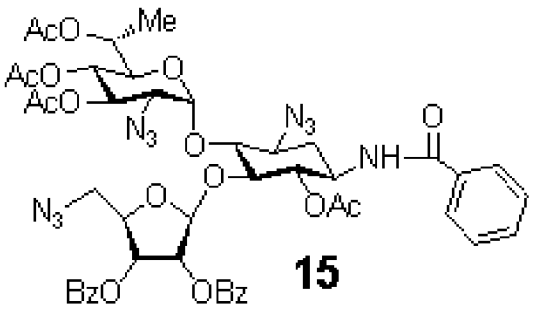
Соединение **14** получали, как описано для получения соединения **12**, с использованием соединения **6** (0,680 грамма, 1 ммоль) в качестве исходного продукта, CH_2Cl_2 (10 мл) и донора **10** (2 грамма, 4 ммоль), получая 0,73 грамма (73%).

^{1}H *ЯМР (500 МГц,* CDCl$_3$*):* *кольцо* I: δ=5,91 (д, 1H, J=3,7 Гц, H–1), 5,46–5,40 (м,1H, H–3), 5,01–4,94 (м, 2H, H–4, H–6), 4,44 (дд, 1H, J=10,5, 1,6 Гц, H–5), 3,45 (дд, 1H, J=10,7, 4,1 Гц, H–2), 1,25 (д, 1H, J=5,7 Гц, **C**H_3–C–6). ***Кольцо* II:** δ=5,06 (д, 1H, J=9,5 Гц, N**H**SO_2–CH_3), 4,92 (т, 1H, J=9,7 Гц, H–6), 3,95 (т, 1H, J=8,9 Гц, H–5), 3,79–3,73 (м, 1H, H–4), 3,61–3,49 (м, 2H, H–1, H–3), 2,47 (дт, 1H, J=12,3, 4,0 Гц, H–2), 1,60 (дд, 1H, J=26,6, 12,0 Гц, H–2). ***Кольцо* III:** δ=5,64 (д, 1H, J=0,9 Гц, H–1), 5,59 (д, 1H, J=5,7 Гц, H–2), 5,45 (дд, 1H, J=7,1, 4,7 Гц, H–3), 4,51 (д, 1H, J=7,0 Гц, H–4), 3,62 (д, 2H, J=4,5 Гц, H–5, H–5). ***Дополнительные пики в спектре были определены следующим образом:*** δ=7,93 (д, 2H, J=7,4 Гц, Ar), 7,86 (д, 2H, J=7,4 Гц, Ar), 7,55 (дт, 2H, J=23,6, 7,5 Гц, Ar), 7,41 (т, 2H, J=7,8 Гц, Ar), 7,34 (т, 2H, J=7,8 Гц, Ar), 2,97 (с, 3H, NHSO_2–**C**H_3), 2,25 (с, 2H, Ac), 2,08 (с, 3H, Ac), 2,07 (с, 3H, Ac), 2,05 (с, 3H, Ac).

^{13}C *ЯМР (126 МГц,* CDCl$_3$*):* δ=171,45 (карбонил), 170,12 (карбонил), 169,97 (карбонил), 169,86 (карбонил), 165,33 (карбонил), 165,19 (карбонил), 133,73 (Ar), 133,63 (Ar), 129,70 (Ar), 129,65 (Ar), 128,71 (Ar), 128,56 (Ar), 128,54 (Ar), 128,45 (Ar), 107,40 (C–1″), 96,28 (C–1’), 80,39 (C–4), 80,05 (C–6’), 77,09 (C–6), 74,66 (C–3), 73,47 (C–2″), 71,71 (C–5’), 70,61 (C–4’), 70,30 (C–3’), 68,99 (C–3″), 68,56 (C–4″), 61,46 (C–2’), 58,84 (C–1), 52,83 (C–3), 52,14 (C–5″), 42,08 (NHSO_2–**C**H_3), 34,82 (C–2), 21,15 (Ac), 21,06 (Ac), 20,70 (Ac), 20,64 (Ac), 13,50 (**C**H_3–C–6’).

MALDI TOFMS: $C_{41}H_{48}N_{10}O_{18}S$ ([M+Na]$^+$) m/e 1000,94; определенное m/e 1023,31.

Получение 5–O–(5″–азидо–2″,3″–O–дибензоил–5″–дезокси–β–D–рибофураноза)–3’,4’,6’,6–тетра–O–ацетат–2’,3–диазидо–1–N–бензамид–6’–(R)–метил–паромамина (соединение 15; фигура 5):



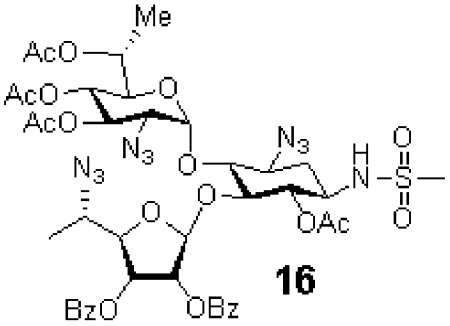
Соединение **15** получали, как описано для получения соединения **12**, с использованием соединения **5** (0,35 грамма, 0,529 ммоль) в качестве исходного продукта, безводного CH_2Cl_2 (10 мл) и донора **10** (0,864 грамм, 2,11 ммоль), получая 0,4 грамма (73%).

^{1}H *ЯМР (500 МГц,* CDCl$_3$): ***кольцо* I:** δ=5,98 (д, 1H, J=3,6 Гц, H–1), 5,49–5,43 (м, 1H, H–3), 5,04–4,96 (м, 2H, H–4, H–6), 4,51 (д, 1H, J=9,8 Гц, H–5), 3,48–3,43 (м, 1H, H–2), 1,27 (д, 1H, J=5,7 Гц, **CH$_3$**–C–6). ***Кольцо* II:** δ=6,59 (д, 1H, J=7,6 Гц, амид), 5,02 (т, 1H, J=9,8 Гц, H–6), 4,31–4,24 (м, 1H, H–1), 4,06 (т, 1H, J=8,9 Гц, H–5), 3,81–3,73 (м, 1H, H–4), 3,66 (тт, 1H, J=9,7, 4,8 Гц, H–3), 2,64 (дд, 1H, J=10,1, 3,1 Гц, H–2 экв.), 1,51–1,42 (м, 1H, H–2 ax). ***Кольцо* III:** δ=5,69 (с, 1H, H–1), 5,64 (д, 1H, J=4,7 Гц, H–2), 5,51 (дд, 1H, J=6,5, 4,8 Гц, 1H), 4,51 (д, 1H, J=7,4 Гц, H–3), 3,64 (м, 2H, H–5). ***Дополнительные пики в спектре были определены следующим образом:*** δ=7,94 (д, 2H, J=7,6 Гц, Ph), 7,85 (д, 2H, J=7,7 Гц, Ph), 7,71 (д, 2H, J=7,5 Гц, Ph), 7,58 (т, 1H, J=7,3 Гц, Ph), 7,55–7,49 (м, 2H, Ph), 7,47–7,39 (м, 4H, Ph), 7,33 (т, 2H, J=7,7 Гц, Ph), 2,15 (с, 3H, Ac), 2,09 (с, 3H, Ac), 2,08 (с, 3H, Ac), 2,06 (с, 3H, Ac).

^{13}C *ЯМР (126 МГц,* CDCl$_3$): δ=172,55 (амид), 170,08 (карбонил), 170,01 (карбонил), 169,85 (карбонил), 166,80 (карбонил), 165,22 (карбонил), 165,21 (карбонил), 133,69 (Ph), 133,61 (Ph), 133,21 (Ph), 131,96 (Ph), 129,71 (Ph), 129,65 (Ph), 128,74 (Ph), 128,55 (Ph), 128,42 (Ph), 126,83 (Ph), 107,55 (C–1″), 96,37 (C–1’), 80,64 (C–5), 80,13 (C–4″), 77,32 (C–4), 74,69 (C–2″), 74,23 (C–6), 71,56 (C–3″), 70,66 (C–5’), 70,25 (C–3’), 69,03 (C–6’), 68,63 (C–4’), 61,50 (C–2’), 58,94 (C–3), 52,77 (C–5″), 48,97 (C–1), 33,04 (C–2), 21,17 (Ac), 20,92 (Ac), 20,73 (Ac), 20,66 (Ac), 13,58 (**C**H$_3$–C–6’).

MALDI TOFMS: $C_{47}H_{50}N_{10}O_{17}$ ([M+H]$^+$) m/e 1026,34; определенное m/e 1027,28.

Получение 5–O–(5″–(S)–азидо–2″,3″–O–дибензоил–5″–дезокси–β–D–рибофураноза)–3’,4’,6’,6–тетра–O–ацетат–2’,3–диазидо–1–N–метансульфонамид–6’–(R)–метил–паромамина (соединение 16; фигура 5):



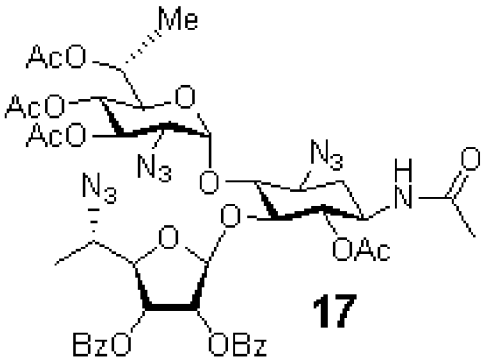
Соединение **16** получали, как описано для получения соединения **12**, с использованием соединения **6** (0,4 грамма, 0,629 ммоль) в качестве исходного продукта, безводного CH_2Cl_2 (15 мл) и донора соединения **11** (1,4 грамма, 2,5 ммоль), синтезированного, как описано в работе Kandasamy, J., et al. Medchemcomm **2,** 165–171 (2011), получая 0,37 грамма (58%).

^{1}H *ЯМР (500 МГц,* CDCl$_3$): ***кольцо* I:** δ=5,92 (д, 1H, J=3,8 Гц, H–1), 5,44–5,37 (м, 1H, H–3), 4,97 (дд, 2H, J=17,2, 7,6 Гц, H–4, H–6), 4,43 (д, 1H, J=10,3 Гц, H–5), 3,53 (дд, 1H, J=10,8, 3,9 Гц, H–2), 1,24 (д, 3H, J=5,6 Гц, C**H$_3$**–C–6). ***Кольцо* II:** δ=5,11 (д, 1H, J=9,4 Гц, N**H**SO$_2$–CH$_3$), 4,92 (т, 1H, J=9,6 Гц, H–5), 3,92 (т, 1H, J=8,9 Гц, H–6), 3,76 (т, 1H, J=9,1 Гц, H–4), 3,55 (ддд, 2H, J=17,4, 10,2, 5,3 Гц, H–1,H–3), 2,48 (дд, 1H, J=8,1, 4,0 Гц, H–2 экв.), 1,61 (дд, 1H, J=26,0, 12,3 Гц, H–2 ах). ***Кольцо* III:** δ=5,61 (д, 2H, J=4,5 Гц, H–1, H–2), 5,48 (дд, 1H, J=7,8, 4,7 Гц, H–3), 4,31 (т, 1H, J=6,8 Гц, H–4), 3,72 (п, 1H, J=6,9 Гц, H–5),1,28 (д, 3H, J=7,0 Гц, C**H$_3$**–C–5'). ***Дополнительные пики в спектре были определены следующим образом:*** δ=7,89 (дд, 2H, J=27,3, 7,7 Гц, Ar), 7,55 (дт, 2H, J=20,8, 7,4 Гц, Ar), 7,37 (дт, 2H, J=30,8, 7,7 Гц, Ar), 2,98 (с, 3H, NHSO$_2$–C**H$_3$**), 2,32 (с, 3H, Ac), 2,08 (с, 3H, Ac), 2,07 (с, 3H, Ac), 2,05 (с, 3H, Ac).

^{13}C *ЯМР (126 МГц,* CDCl$_3$): δ=171,65 (карбонил), 170,17 (карбонил), 170,03 (карбонил), 169,86 (карбонил), 165,35 (карбонил), 165,01 (Ar), 133,73 (Ar), 133,64 (Ar), 129,71 (Ar), 129,63 (Ar), 128,74 (Ar), 128,68 (Ar), 128,56 (Ar), 128,51 (Ar), 128,45 (Ar), 107,60 (C–1″), 96,14 (C–1'), 83,99 (C–4″), 79,92 (C–6), 77,38 (C–4), 74,72 (C–2″), 73,15 (C–5), 71,62 (C–3″), 70,78 (C–3'), 70,22 (C–5'), 69,00 (C–4'), 68,56 (C–6'), 61,67 (C–2'), 59,02 (C–5″), 58,72 (C–1), 52,30 (C–3), 42,04 (NHSO$_2$–**C**H$_3$), 34,85 (C–2), 21,17 (Ac), 21,11 (Ac), 20,72 (Ac), 20,66 (Ac), 15,49 (**C**H$_3$–C–5'), 13,48 (**C**H$_3$–C–6').

MALDI TOFMS: $C_{42}H_{50}N_{10}O_{18}S$ ([M+Na]$^+$) m/e 1014,97; определенное m/e 1037,28.

Получение 5–O–(5″–(S)–азидо–2″,3″–O–дибензоил–5″–дезокси–β–D–рибофураноза)–3',4',6',6–тетра–O–ацетат–2',3–диазидо–1–N–ацетамид–6'–(R)–метил–паромамина (соединение 17; фигура 5):



Соединение **17** получали, как описано для получения соединения **12** с использованием соединения **7** (1,5 грамма, 2,5 ммоль) в качестве исходного продукта, безводного CH_2Cl_2 (15 мл) и донора **11** (4,5 грамма, 10 ммоль), получая 1,6 грамма (64%).

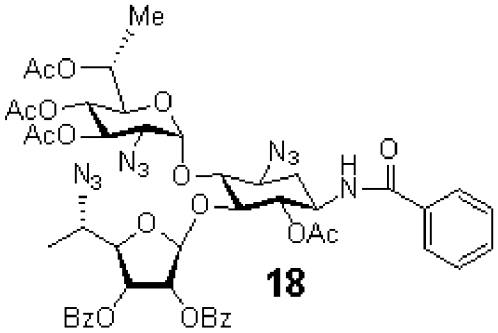
^{1}H *ЯМР (500 МГц,* CDCl$_3$): ***кольцо* I:** δ=5,95 (д, 1H, J=3,6 Гц, H–1), 5,41 (дд, 1H, J=10,6, 8,8 Гц, H–3), 5,01–4,93 (м, 2H, H–6, H–4), 4,46 (дд, 1H, J=10,6, 1,3 Гц, H–5), 3,50

(дд, 1H, J=10,6, 3,8 Гц, H–2), 1,25 (д, 3H, J=6,0 Гц, C**H**$_3$–C–6). ***Кольцо* II:** δ=5,93 (д, 1H, J=8,3 Гц, N**H**–Ac), 4,87 (т, 1H, J=9,8 Гц, H–6), 4,14–4,04 (м, 1H, H–1), 3,94 (т, 1H, J=8,9 Гц, H–5), 3,79–3,68 (м, 1H, H–4), 3,60 (дт, 1H, J=11,6, 5,2 Гц, H–3), 2,48–2,41 (м, 1H, H–2 экв.), 1,39 (дд, 1H, J=26,8, 13,1 Гц, H–2 ax). ***Кольцо* III:** δ=5,61 (д, 2H, J=4,4 Гц, H–1, H–2), 5,51 (дд, 1H, J=7,9, 4,5 Гц, H–3), 4,31–4,27 (м, 1H, H–4), 3,70 (м, 1H, H–5), 1,29 (д, 3H, J=6,9 Гц, C**H**$_3$–C–5'). ***Дополнительные пики в спектре были определены следующим образом:*** δ=7,88 (дд, 4H, J=33,7, 7,4 Гц, Ar), 7,54 (дт, 2H, J=24,3, 7,4 Гц, Ar), 7,36 (дт, 4H, J=36,9, 7,8 Гц, Ar), 2,22 (с, 3H, Ac), 2,08 (с, 3H, Ac), 2,07 (с, 3H, Ac), 2,04 (с, 3H, Ac), 1,94 (с, 3H, Ac).

^{13}C *ЯМР (126 МГц,* CDCl$_3$): δ=172,16 (карбонил), 170,09 (карбонил), 170,01 (карбонил), 169,82 (карбонил), 169,7 (карбонил), 165,23 (карбонил), 165,04 (карбонил), 133,68 (Ar), 133,60 (Ar), 129,71 (Ar), 129,67 (Ar), 129,63 (Ar), 128,69 (Ar), 128,54 (Ar), 128,42 (Ar), 107,60 (C–1″), 96,13 (C–1'), 83,64 (C–4″), 80,41 (C–5), 77,54 (C–4), 74,78 (C–2″), 73,82 (C–6), 71,47 (C–3″), 70,82 (C–5'), 70,17 (C–3'), 69,03 (C–6'), 68,63 (C–4'), 61,64 (C–2'), 58,82 (C–5″), 48,23 (C–1), 32,80 (C–2), 23,15 (Ac), 21,14 (Ac), 20,89 (Ac), 20,71 (Ac), 20,65 (Ac), 15,51 (**C**H$_3$–C–5″), 13,57 (**C**H$_3$–C–6').

MALDI TOFMS: $C_{43}H_{50}N_{10}O_{17}$ ([M+Na]$^+$) m/e 978,91; определенное m/e 1001,32.

Получение 5–O–(5″–(S)–азидо–2″,3″–O–дибензоил–5″–дезокси–β–D–рибофураноза)–3',4',6',6–тетра–O–ацетат–2',3–диазидо–1–N–бензамид–6'–(R)–метил–паромамина (соединение 18; фигура 5):



Соединение **18** получали, как описано для получения соединения **12**, с использованием соединения **5** (0,323 грамма, 0,488 ммоль) в качестве исходного продукта, безводного CH_2Cl_2 (10 мл) и донора **11** (1,4 грамма, 1 ммоль), получая 0,422 грамма (83%).

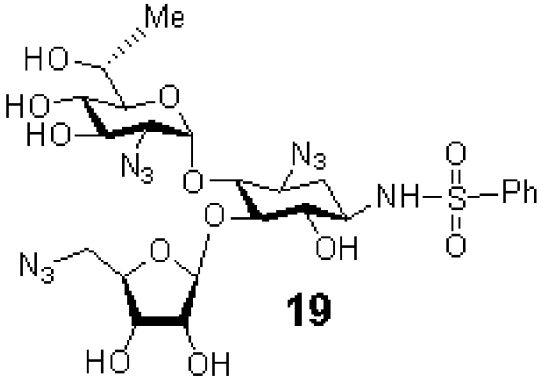
^{1}H *ЯМР (500 МГц,* CDCl$_3$): *кольцо* I: δ=5,99 (д, 1H, J=3,8 Гц, H–1), 5,44 (т, 1H, J=10,3 Гц, H–3), 5,00 (дд, 2H, J=19,0, 8,7 Гц, H–5, H–6), 4,49 (дд, 1H, J=10,3, 1,3 Гц, H–4), 3,53 (дд, 1H, J=10,6, 4,1 Гц, H–2), 1,26 (д, 3H, J=5,8 Гц, C**H**$_3$–C–6). ***Кольцо* II:** δ=6,62 (д, 1H, J=7,8 Гц, N**H**COBz), 5,03 (д, 1H, J=10,1 Гц, H–6), 4,33–4,23 (м, 1H, H–1), 4,02 (т, 1H, J=8,9 Гц, H–5), 3,77 (т, 1H, J=9,2 Гц, H–4), 3,69–3,62 (м, 1H, H–3), 2,64 (дт, 1H, J=7,9, 5,1 Гц, H–2 экв.), 1,46 (кв, 1H, J=12,2 Гц, H–2 ax). ***Кольцо* III:** δ=5,67 (д, 2H, J=4,5 Гц, H–1, H–2), 5,54 (дд, 1H, J=7,8, 4,9 Гц, H–3), 4,34–4,27 (м, 1H, H–4), 3,72 (п, 1H, J=7,0 Гц, H–5), 1,31 (д, 3H, J=6,9 Гц, C**H**$_3$–C–5'). ***Дополнительные пики в спектре были определены следующим образом:*** δ=7,92 (д, 2H, J=7,5 Гц, Ar), 7,84 (д, 2H, J=7,6 Гц, Ar), 7,72 (д, 2H, J=7,4 Гц, Ar), 7,57 (т, 1H, J=7,4 Гц, Ar), 7,52 (т, 2H, J=7,4 Гц, Ar), 7,43 (дт, 4H, J=19,0, 7,6

Гц, Ar), 7,33 (т, 2H, J=7,8 Гц, Ar), 2,22 (с, 3H, Ac), 2,09 (с, 3H, Ac), 2,08 (с, 3H, Ac), 2,06 (с, 3H, Ac).

^{13}C *ЯМР (126 МГц,* CDCl$_3$): δ=172,81 (карбонил), 170,10 (карбонил), 170,03 (карбонил), 169,82 (карбонил), 166,79 (карбонил), 165,21 (карбонил), 165,02 (карбонил), 133,66 (Ar), 133,58 (Ar), 133,25 (Ar), 131,95 (Ar), 129,72 (Ar), 129,63 (Ar), 128,74 (Ar), 128,53 (Ar), 128,41 (Ar), 126,84 (Ar), 107,74 (C–1″), 96,23 (C–1’), 83,67 (C–4″), 80,55 (C–5), 77,64 (C–4), 74,84 (C–2″), 73,91 (C–6), 71,46 (C–3″), 70,85 (C–4’), 70,20 (C–4’), 69,05 (C–6’), 68,66 (C–5’), 61,70 (C–2’), 58,90 (C–5″), 58,88 (C–3), 49,09 (C–1), 32,96 (C–2), 21,17 (Ac), 20,97 (Ac), 20,73 (Ac), 20,66 (Ac), 15,53 (**CH$_3$**–C–5’), 13,60 (**CH$_3$**–C–6’).

MALDI TOFMS: $C_{47}H_{50}N_{10}O_{17}$ ([M+H$_2$O]$^+$) m/e 1046,98; определенное m/e 1065,6.

Получение 6’–(R)–метил–5–O–(5″–азидо–5″–дезокси–β–D–рибофураноза)–2’,3–азидо–1–N–фенилсульфонамида паромамина (соединение 19; фигура 5):

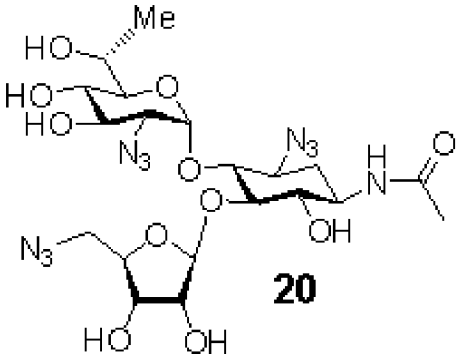


Соединение **12** (314 мг, 0,295 ммоль) обрабатывали раствором MeNH$_2$ (33% раствор в EtOH, 5 мл). Протекание реакции контролировали с помощью ТСХ (EtOAc/MeOH, 7:3), которая указывала на завершение реакции спустя 12 часов. Реакционную смесь затем упаривали досуха и очищали хроматографией на силикагеле (100% EtOAc) с получением соединения **19** (0,148 грамма, 73%).

^{1}H *ЯМР (500 МГц,* MeOD): *кольцо* I: δ=6,00 (д, 1H, J=3,6 Гц, H–1), 4,02 (дд, 1H, J=6,8, 3,5 Гц, H–5), 3,94–3,86 (м, 2H, H–3,H–6), 3,32 (дд, 1H, J=10,0, 8,7 Гц, H–4), 3,11 (дд, 1H, J=10,6, 4,3 Гц, H–2), 1,21 (д, 1H, J=6,0 Гц, **CH$_3$**–C–6). ***Кольцо* II:** δ=3,60 (м, 2H, J=17,3, 9,0 Гц, H–4, H–5), 3,43–3,35 (м, 1H, H–1), 3,27–3,13 (м, 2H, H–3, H–6), 1,85 (дт, 1H, J=12,3, 4,0 Гц, H–2 экв.), 1,33–1,20 (м, 1H, H–2 ax). ***Кольцо* III:** δ=5,29 (д, 1H, J=0,8 Гц, H–1), 4,14 (д, 1H, J=5,1 Гц, H–2), 4,02 (дд, 1H, J=7,5, 4,1 Гц, H–3), 3,98 (тд, 1H, J=6,3, 2,9 Гц, H–4), 3,55 (дд, 1H, J=13,3, 2,7 Гц, H–5), 3,46 (дд, 1H, J=13,2, 6,2 Гц, H–5). ***Дополнительные пики в спектре были определены следующим образом:*** δ=7,92 (дд, 2H J=5,2, 3,4 Гц, Ph), 7,63 (ддд, 1H, J=8,6, 2,4, 1,2 Гц, Ph), 7,60–7,54 (м, 2H, Ph).

^{13}C *ЯМР (126 МГц,* MeOD): δ=142,82 (Ph 4°), 133,63 (Ph), 130,16 (Ph), 127,95 (Ph), 111,21 (C–1″), 97,10 (C–1’), 85,77 (C–5), 82,13 (C–4″), 76,39 (C–4), 76,24 (s), 76,00 (C–6), 75,01 (C–3’), 74,10 (C–4’), 72,57 (C–5’), 72,46 (C–6’), 68,97 (C–3″), 64,85 (C–2’), 61,38 (C–1), 54,82 (C–3), 54,39 (C–5″), 34,40 (C–2), 17,65 (**CH$_3$**–C–6’).

Получение 6’–(R)–метил–5–O–(5″–азидо–5″–дезокси–β–D–рибофураноза)–2’,3–азидо–1–N–ацетамида паромамина (соединение 20; фигура 5):



20

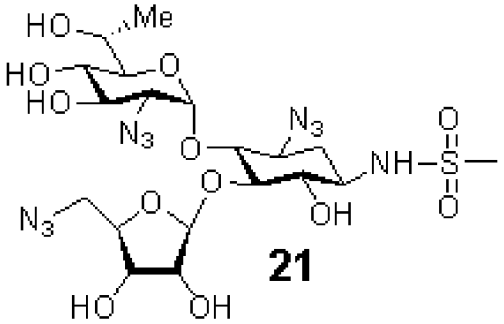
Соединение **20** получали, как описано для получения соединения **19** с использованием соединения **13** (485 мг, 0,824 ммоль) в качестве исходного продукта, и раствора $MeNH_2$ (33% раствор в EtOH, 10 мл), получая 278 мг (93%).

^{1}H *ЯМР (500 МГц,* MeOD): ***кольцо* I:** δ=5,99 (д, 1H, J=3,6 Гц, H–1), 4,00 (дд, 1H, J=6,8, 3,6 Гц, H–6), 3,93 (дд, 1H, J=9,9, 4,1 Гц, H–4), 3,88 (дд, 1H, J=10,1, 9,1 Гц, H–3), 3,28 (дд, 1H, J=10,1, 8,7 Гц, H–5), 3,07 (дд, 1H, J=10,6, 4,3 Гц, H–2), 1,19 (д, 1H, J=6,0 Гц, **CH_3**–C–6). ***Кольцо* II:** δ=3,75 (ддд, 1H, J=12,0, 10,4, 4,5 Гц, H–1), 3,69–3,63 (м, 1H, H–4), 3,60 (т, 1H, J=8,9 Гц, H–5), 3,49 (ддд, 1H, J=12,3, 9,7, 4,8 Гц, H–3), 3,28 (дд, 1H, J=10,4, 8,9 Гц, m, 1H, H–6), 2,09 (дт, 1H, J=12,5, 4,3 Гц, H–2 экв.), 1,32 (дд, 1H, J=25,7, 12,6 Гц, H–2 ax). ***Кольцо* III:** δ=5,29 (д, 1H, J=1,1 Гц, H–1), 4,12 (д, 1H, J=5,3 Гц, H–2), 3,99 (дд, 1H, J=7,5, 4,2 Гц, H–3), 3,95 (дд, 1H, J=7,0, 3,4 Гц, H–4), 3,52 (дд, 1H, J=13,2, 2,7 Гц, H–5), 3,44 (дд, 1H, J=13,2, 6,1 Гц, H–5).

^{13}C *ЯМР (126 МГц,* MeOD): δ=173,48 (амид), 111,24 (C–1″), 97,25 (C–1’), 86,33 (C–5), 82,27 (C–4″), 76,66 (C–2″), 76,36 (C–5’), 76,14 (C–4), 75,14 (C–4’), 74,20 (C–3″), 72,67 (C–6), 72,52 (C–3’), 69,03 (C–6’), 64,97 (C–2’), 61,96 (C–3), 54,48 (C–5″), 50,71 (C–1), 33,85 (C–2), 22,80 (Ac), 17,63 (**CH_3**–C–6’).

MALDI TOF MS: $C_{20}H_{32}N_{10}O_{11}$ ([M+Na]$^+$) m/e 588,53; определенное m/e 611,11.

Получение 6’–(R)–метил–5–O–(5″–азидо–5″–дезокси–β–D–рибофураноза)–2’,3–азидо–1–N–метансульфонамида паромамина (соединение 21; фигура 5):



21

Соединение **21** получали, как описано для получения соединения **19** с использованием соединения **14** (0,73 грамма, 0,729 ммоль) и раствора $MeNH_2$ (33% раствор в EtOH, 10 мл), получая 0,426 грамма (93%).

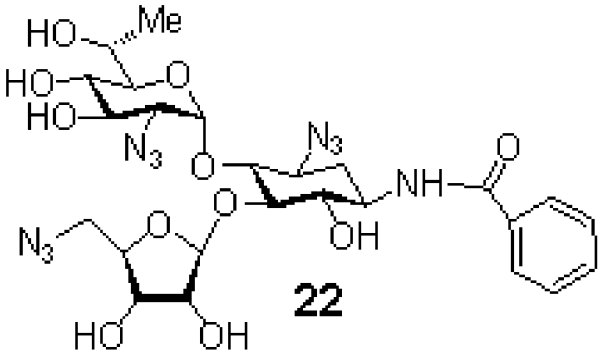
^{1}H *ЯМР (500 МГц,* MeOD): ***кольцо* I:** δ=6,03 (д, 1H, J=3,2 Гц, H–1), 4,06 (дд, 1H, J=7,0, 3,3 Гц, H–6), 4,00–3,91 (м, 2H, H–5, H–3), 3,39–3,32 (м, 1H, H–4), 3,14 (дд, 1H, J=10,7, 4,8 Гц, H–2), 1,26 (д, 3H, J=4,8 Гц, **CH_3**–C–6). ***Кольцо* II:** δ=3,74–3,64 (м,2H, H–4,

H–6), 3,60–3,52 (м, 1H, H–1), 3,30 (дд, 1H, J=9,5, 4,6 Гц, H–3), 2,28 (дд, 1H, J=8,4, 2,9 Гц, H–2 экв.), 1,46 (дд, 1H, J=26,2, 12,4 Гц, H–1 ax). ***Кольцо* III:** δ=5,37 (с, 1H, H–1), 4,19 (д, 1H, J=4,2 Гц, H–2), 4,06 (т, 2H, J=5,5 Гц, H–3, H–4), 3,62–3,48 (м, 2H, H–5, H–5). ***Дополнительные пики в спектре были определены следующим образом:*** δ=3,06 (с, 3H, $NHSO_2$–**CH_3**).

^{13}C *ЯМР (126 МГц,* MeOD): δ=109,65 (C–1″), 95,82 (C–1’), 84,58 (C–4), 80,93 (C–6’), 75,09 (C–6), 74,92 (C–3), 74,89 (C–2″), 73,70 (C–5’), 72,81 (C–4’), 71,20 (C–3’), 71,10 (C–3″), 67,68 (C–4″), 63,52 (C–2’), 60,33 (C–1), 53,50 (C–3), 53,03 (C–5″), 40,26 ($NHSO_2$–**C**H_3), 34,46 (C–2), 16,31 (**C**H_3–C–6’).

MALDI TOF MS: ($[M–H]^+$) m/e 624,58; определенное m/e 623,19.

Получение 6’–(R)–метил–5–O–(5″–азидо–5″–дезокси–β–D–рибофураноза)–2’,3–азидо–1–N–бензамида паромамина (соединение 22; фигура 5):

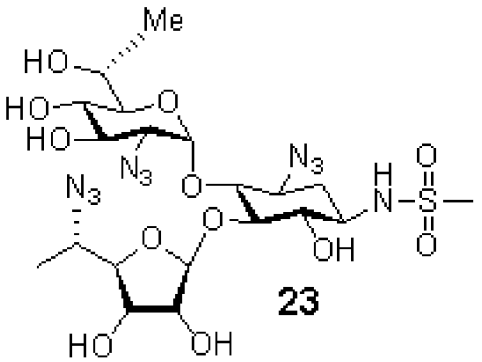


Соединение **22** получали, как описано для получения соединения **19** с использованием соединения **15** (0,4 грамма, 0,389 ммоль) и раствора $MeNH_2$ (33% раствор в EtOH, 10 мл), получая 0,25 грамма (95%).

^{1}H *ЯМР (500 МГц,* MeOD): ***кольцо* I:** δ=6,08 (д, 1H, J=3,3 Гц, H–1), 4,07 (дд, 1H, J=7,1, 3,4 Гц, H–6), 4,03–3,95 (м, 2H, H–3, H–5), 3,42–3,37 (м, 1H, H–4), 3,16 (дд, 1H, J=10,6, 4,7 Гц, H–2), 1,28 (д, 1H, J=4,8 Гц, **C**H_3–C–6). ***Кольцо* II:** δ=8,35 (д, 1H, J=7,9 Гц, амид), 4,08 (тд, 2H, J=11,1, 4,8 Гц, H–1, H–5), 3,81–3,70 (м, 1H, H–4), 3,59 (дт, 2H, J=18,7, 7,0 Гц, H–6, H–3), 2,25 (дд, 1H, J=8,0, 4,0 Гц,H–2 экв.), 1,57 (дд, 1H, J=26,2, 12,8 Гц, H–2 ax). ***Кольцо* III:** δ=5,41 (с, 1H, H–1), 4,22 (д, 1H, J=5,2 Гц, H–2), 4,09 (дд, 1H, J=7,8, 3,8 Гц, H–3), 4,06–4,02 (м, 1H, H–4), 3,59 (дд, 1H, J=13,1, 2,3 Гц, H–5), 3,51 (дд, 1H, J=13,1, 6,3 Гц, H–5). ***Дополнительные пики в спектре были определены следующим образом:*** δ=7,89 (д, 2H, J=7,4 Гц, Ph), 7,56 (т, 1H, J=7,3 Гц, Ph), 7,48 (т, 2H, J=7,6 Гц, Ph).

^{13}C *ЯМР (126 МГц,* MeOD): δ=169,01 (амид), 134,16 (Ph), 131,39 (Ph), 128,11 (Ph), 127,06 (Ph), 109,87 (C–1″), 95,88 (C–1’), 84,94 (C–6), 80,91 (C–4″), 75,39 (s), 74,99 (C–2″), 74,51 (C–4), 73,71 (C–5’), 72,94 (C–4’), 71,25 (C–3″), 71,11 (C–3’), 67,86 (C–6″), 63,52 (C–2’), 60,67 (C–3), 53,10 (C–5″), 32,30 (C–2), 16,54 (**C**H_3–C–6’).

Получение 6’–(R)–метил–5–O–(5″–(S)–азидо–5″–дезокси–β–D–рибофураноза)–2’,3–азидо–1–N–метансульфонамида паромамина (соединение 23; фигура 5):



23

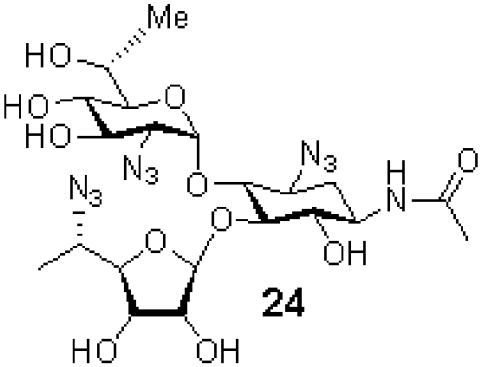
Соединение **23** получали, как описано для получения соединения **19** с использованием соединения **16** (0,37 грамма, 0,364 ммоль) и раствора $MeNH_2$ (33% раствор в EtOH, 10 мл), получая 0,230 грамма (98%).

^{1}H *ЯМР (500 МГц,* MeOD): ***кольцо* I:** δ=6,04 (д, 1H, J=3,6 Гц, H–1), 4,02 (дд, 1H, J=6,8, 3,3 Гц, H–6), 3,95–3,89 (м, 2H, H–3, H–5), 3,29 (дд, 1H, J=10,0, 8,7 Гц, H–4), 3,08 (дд, 1H, J=10,6, 4,4 Гц, H–2), 1,21 (д, 3H, J=6,0 Гц, C**H**$_3$–C–6). ***Кольцо* II:** δ 3,68 (т, 1H, J=9,6 Гц, H–4), 3,61 (т, 1H, J=8,5 Гц, H–5), 3,54–3,47 (м, 1H, H–1), 3,29–3,20 (м, 2H, H–3, H–6), 2,27–2,19 (м, 1H, H–2 экв.), 1,42 (дд, 1H, J=27,1, 11,5 Гц, H–2 ах). ***Кольцо* III:** δ=5,30 (д, 1H, J=0,5 Гц, H–1), 4,14 (д, 1H, J=5,4 Гц, H–2), 4,08 (дд, 1H, J=7,7, 4,2 Гц, H–3), 3,72 (т, 1H, J=6,4 Гц, H–4), 3,67–3,60 (м, 1H, H–5), 1,33 (д, 3H, J=6,9 Гц, C**H**$_3$–C–5'). ***Дополнительные пики в спектре были определены следующим образом:*** δ=3,01 (с, 3H, $NHSO_2$–C**H**$_3$).

^{13}C *ЯМР (126 МГц,* MeOD): δ=109,27 (C–1″), 95,81 (C–1'), 84,65 (C–4″), 84,53 (C–5), 75,12 (C–2″), 74,94 (C–4), 74,83 (C–6), 73,73 (C–3'), 72,77 (C–4'), 71,27 (C–3″), 71,15 (C–5'), 67,51 (C–6″), 63,41 (C–2'), 60,37 (C–1), 59,27 (C–5″), 53,50 (C–3), 40,23 ($NHSO_2$–**C**H_3), 34,47 (C–2), 16,10 (**C**H_3–C–5'), 14,66 (**C**H_3–C–6').

MALDI TOFMS: $C_{20}H_{34}N_{10}O_{12}S$ ([M+H]$^-$) m/e 638,61; определенное m/e 637,5.

Получение 6'–(R)–метил–5–O–(5″–(S)–азидо–5″–дезокси–β–D–рибофураноза)–2',3–азидо–1–N–ацетамида паромамина (соединение 24; фигура 5):



24

Соединение **24** получали, как описано для получения соединения **19** с использованием соединения **17** (1,6 грамма, 1,6 ммоль) и раствора $MeNH_2$ (33% раствор в EtOH, 10 мл), получая 0,820 грамма (81%).

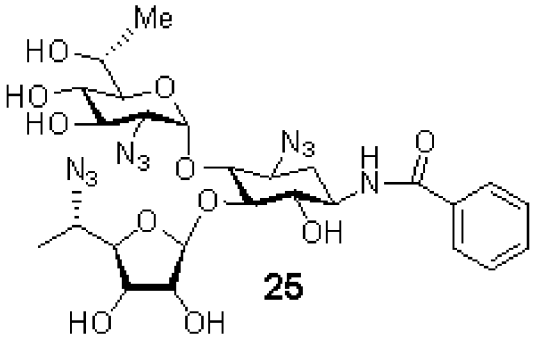
^{1}H *ЯМР (500 МГц,* MeOD): ***кольцо* I:** δ=6,07 (д, 1H, J=3,4 Гц, H–1), 4,06–4,00 (м, 1H, H–6), 3,98–3,91 (м, 2H, H–3, H–5), 3,31 (дд, 1H, J=10,0, 8,8 Гц, H–4), 3,09 (дд, 1H, J=10,6, 4,5 Гц, H–2), 1,23 (д, 3H, J=5,0 Гц, C**H**$_3$–C–6). ***Кольцо* II:** δ=3,81–3,74 (м, 1H, H–1),

3,73–3,68 (м, 1H, H–4,), 3,68–3,61 (м, 1H, H–3), 3,56–3,48 (м, 1H, H–3), 3,32 (дд, 1H, J=10,0, 9,4 Гц, H–6), 2,12 (дт, 1H, J=12,1, 4,1 Гц, H–2 экв.), 1,35 (дд, 1H, J=25,9, 12,6 Гц, H–2 ах). ***Кольцо* III:** δ=5,30 (с, 1H, H–1), 4,14 (д, 1H, J=5,3 Гц, H–2), 4,11–4,06 (м, 1H, H–3), 3,73 (т, 1H, J=5,8 Гц, H–4), 3,66 (дд, 1H, J=11,5, 3,6 Гц, H–5), 1,34 (д, 3H, J=6,7 Гц, **CH$_3$**–C–5').

^{13}C *ЯМР (126 МГц,* MeOD): δ=108,70 (C–1″), 95,10 (д, C–1'), 84,38 (C–5), 83,97 (C–4″), 74,56 (C–5″), 74,51 (C–2″), 74,04 (C–4), 73,12 (C–3'), 72,21 (C–6), 70,70 (C–3″), 70,52 (C–6'), 66,96 (C–6″), 62,81 (C–2'), 59,97 (C–3), 58,70 (s), 48,67 (C–1), 47,23 (C–4'), 31,82 (C–2), 20,80 (Ac), 15,51 (**CH$_3$**–C–6'), 14,05 (**CH$_3$**–C–5″).

MALDI TOFMS: $C_{21}H_{40}N_4O_{11}$ ([M+Na]$^+$) m/e 602,56; определенное m/e 625,23.

Получение 6'–(R)–метил–5–O–(5″–(S)–азидо–5″–дезокси–β–D–рибофураноза)–2',3–азидо–1–N–бензамида паромамина (соединение 25; фигура 5):



25

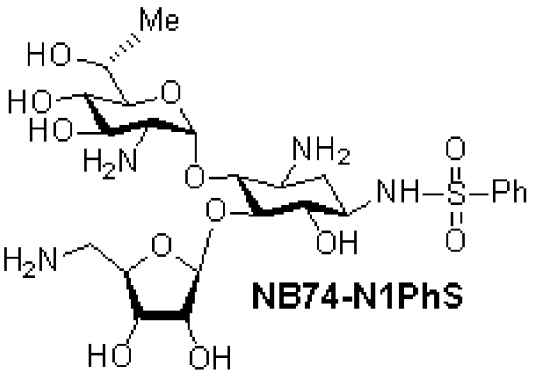
Соединение **25** получали, как описано для получения соединения **19** с использованием соединения **18** (0,422 грамма, 0,405 ммоль) и раствора $MeNH_2$ (33% раствор в EtOH, 10 мл), получая 0,260 грамма (96%).

^{1}H *ЯМР (500 МГц,* MeOD): ***кольцо* I:** δ=6,11 (д, 1H, J=3,5 Гц, H–1), 4,07–4,03 (м, 1H, H–6), 4,01–3,93 (м, 2H, H–3, H–5), 3,33 (дд, 1H, J=10,0, 8,8 Гц, H–4), 3,14–3,07 (м, 1H, H–2), 1,24 (д, 3H, J=6,1 Гц, **CH$_3$**–C–6). ***Кольцо* II:** δ=4,04 (ддд, 1H, J=11,1, 10,0, 3,8 Гц, H–1), 3,80–3,72 (м, 1H, H–4), 3,72–3,65 (м, 1H, H–5), 3,65–3,55 (м, 1H, H–3), 3,51 (дд, 1H, J=10,6, 8,2 Гц, H–6), 2,23 (дт, 1H, J=11,8, 3,6 Гц, H–2 экв.), 1,57–1,47 (м, 1H, H–2 ах). ***Кольцо* III:** δ=5,33 (с, 1H, H–1), 4,17 (д, 1H, J=5,2 Гц, H–2), 4,14–4,07 (м, 1H, H–3), 3,76–3,72 (м, 1H, H–4), 3,66 (дд, 1H, J=6,4, 5,6 Гц, H–5), 1,35 (д, 3H, J=7,0 Гц, **CH$_3$**–C–5'). ***Дополнительные пики в спектре были определены следующим образом:*** δ=7,84 (д, 2H, J=8,6 Гц, Ar), 7,54 (т, 1H, J=7,4 Гц, Ar), 7,46 (т, 2H, J=7,6 Гц, Ar).

^{13}C *ЯМР (126 МГц,* MeOD): δ=169,04 (карбонил), 134,16 (Ar), 131,53 (Ar), 128,05 (Ar), 126,97 (Ar), 109,54 (C–1″), 95,76 (C–1'), 85,02 (C–5), 84,82 (C–4″), 75,23 (C–2″), 75,15 (C–4), 74,46 (C–3'), 73,72 (C–4'), 72,86 (C–6), 71,32 (C–3″), 71,16 (C–5'), 67,61 (C–6'), 63,44 (C–2'), 60,69 (C–3), 59,34 (C–5″), 49,85 (C–1), 32,36 (C–2), 16,16 (**CH$_3$**–C–6'), 14,63 (**CH$_3$**–C–5').

MALDI TOFMS: $C_{26}H_{36}N_{10}O_{11}$ ([M+Na]$^+$) m/e 664,62; определенное m/e 687,25.

***Получение 6'–(R)–метил–5–O–(5″–амино–5″–дезокси–β–D–рибофураноза)–2',3–амино–1–N–фенилсульфонамида паромамина (*NB74–N1PhS; *фигуры 2 и* 5):*:**



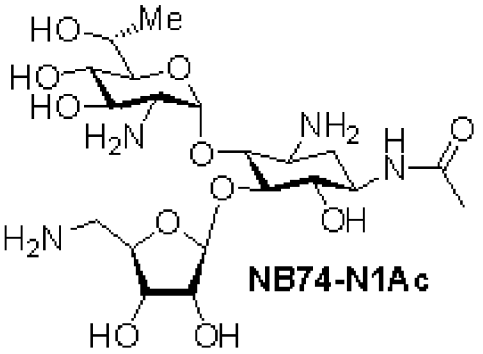
NB74-N1PhS

Соединение **19** (0,148 грамма, 0,243 ммоль) растворяли в смеси ТГФ (5 мл) и водного раствора NaOH (0,1M, 1,5 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут, после чего добавляли PMe_3 (1M раствор в ТГФ 4 мл). Протекание реакции контролировали с помощью ТСХ [CH_2Cl_2/MeOH/H_2O/$MeNH_2$ (30% раствор в EtOH), 10:15:6:15], которая указывала на завершение реакции спустя 5 часов. Реакционную смесь после этого очищали путем флэш хроматографии на колонке с силикагелем. Колонку промывали EtOAc, ТГФ и MeOH. Продукт элюировали смесью 20% $MeNH_2$ раствора (30% раствор в EtOH) в 80% MeOH. Фракции, содержащие продукт, объединяли и упаривали в вакууме; опять растворяли в небольшом объеме воды и пропускали через короткую колонку с амберлитом CG50 (NH_4^+ форма). Колонку сначала промывали H_2O, MeOH/H_2O, MeOH и H_2O. Затем продукт элюировали смесью MeOH/H_2O/NH_4OH (80:10:10) с получением соединения **NB74–N1PhS** (67 мг, 51%). Для хранения и биологических испытаний **NB74–N1PhS** преобразовывали в его форму сульфатной соли: растворяли свободное основание в воде, и pH доводили до 7 с помощью H_2SO_4 (0,1н) и лиофилизировали.

^{1}H *ЯМР (500 МГц,* MeOD): ***кольцо* I:** δ=5,16 (д, 1H, J=3,3 Гц, H–1), 4,04 (дд, 1H, J=5,1, 2,2 Гц, H–6), 3,74 (дд, 1H, J=9,9, 3,1 Гц, H–5), 3,52–3,45 (м, 1H, H–3), 3,19–3,13 (м, 1H, H–4), 2,59 (кв, 1H, J=6,2 Гц, H–2), 1,15 (д, 3H, J=5,9 Гц, 1H, **CH_3**–C–6). ***Кольцо* II:** δ 3,49 (т, 1H, J=9,1 Гц, H–5), 3,35–3,27 (м, 2H, H–4, H–6), 3,17–3,08 (м, 1H, H–1), 2,74–2,64 (м, 1H, H–3), 1,84 (дд, 1H, J=8,7, 4,0 Гц, H–2), 1,23 (м,1H, H–2) ***кольцо* III:** δ=5,17 (д, 1H, J=2,2 Гц, H–1), 4,06 (дд, 1H, J=6,6, 3,1 Гц, H–2), 3,91–3,88 (м, 1H, H–3), 3,88–3,83 (м, 1H, H–4), 2,96 (дд, 1H, J=13,2, 3,5 Гц, 1H, H–5), 2,77 (дд, 1H, J=13,2, 7,5 Гц, H–5). ***Дополнительные пики в спектре были определены следующим образом:*** δ=7,89–7,86 (м, 2H, Ph), 7,60–7,55 (м, 1H, Ph), 7,52 (дд, 2H, J=10,2, 4,7 Гц, Ph).

^{13}C *ЯМР (126 МГц,* MeOD): δ=143,12 (Ph 4°), 133,54 (Ph), 130,15 (Ph), 127,96 (Ph), 111,18 (C–1″), 101,60 (C–1’), 85,81 (C–5), 85,69 (C–4), 83,47 (C–4″), 76,73 (C–6), 76,45 (C–5’), 76,34 (s), 74,92 (C–3’), 73,53 (C–4’), 72,69 (C–3″), 67,75 (C–6’), 57,54 (C–2’), 55,53 (C–1), 51,95 (C–3), 44,78 (C–5″), 36,75 (C–2), 16,55 (**CH_3**–C–6’). MALDI TOFMS $C_{22}H_{33}N_7O_{13}S$ ([M+H]$^+$) m/e 608,66; определенное m/e 609,06).

Получение 6’–*(R)*–метил–*5*–O–(5″–амино–5″–дезокси–β–*D*–рибофураноза)–2’,3–амино–*1*–N–ацетамида паромамина (*NB74–N1Ac; *фигуры 2 и* 5*)::



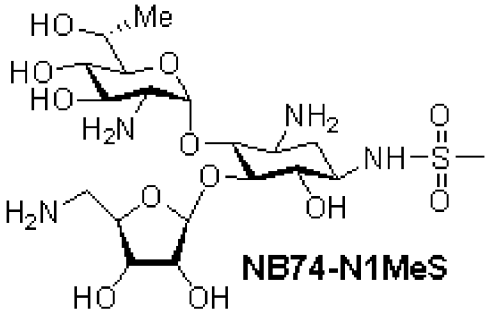
Соединение **NB74–N1Ac** получали, как описано для получения соединения **NB74–N1PhS** с использованием соединения **20** (278 мг, 0,544 ммоль), ТГФ (5 мл), NaOH (0,1М, 1,5 мл) и PMe_3 (1М раствор в ТГФ 4 мл), получая 74 мг (29%).

^{1}H *ЯМР (500 МГц,* MeOD): *кольцо* I: δ=5,15 (д, 1H, J=3,0 Гц, H–1), 4,09–4,01 (м, 1H, H–6), 3,77 (дд, 1H, J=9,9, 3,1 Гц, H–5), 3,49 (тд, 1H, J=10,0, 1,5 Гц, H–3), 3,15 (дд, 1H, J=9,5, 9,1 Гц, H–4), 2,62–2,55 (м, 1H, H–2), 1,14 (д, 3H, J=5,5 Гц, **CH_3**–C–6). ***Кольцо* II:** δ=3,75–3,67 (м, 1H, H–1), 3,53–3,45 (м, 1H, H–5), 3,37–3,28 (м, 2H, H–4, H–6), 2,81–2,73 (м, 1H, H–3), 1,91–1,90 (м, 1H, H–2), 1,25–1,13 (м, 1H, H–2). ***Кольцо* III:** δ=5,19 (д, 1H, J=2,8 Гц, H–1), 4,04 (дд, 1H, J=5,1, 2,3 Гц, H–2), 3,92–3,87 (м, 1H, H–3), 3,87–3,82 (м, 1H, H–4), 2,98–2,92 (м, 1H, H–5), 2,80–2,73 (м, 1H, H–5). ***Дополнительные пики в спектре были определены следующим образом:*** δ=1,90 (с, 3H, Ac).

^{13}C *ЯМР (126 МГц,* MeOD): δ=173,41 (амид), 111,13 (C–1″), 101,75 (C–1’), 86,18 (C–4), 86,05 (C–5), 83,65 (C–4″), 83,55 (C–3’), 76,82 (C–6), 76,49 (C–2″), 76,29 (C–5’), 73,55 (C–4’), 72,63 (C–3″), 67,68 (C–6’), 57,62 (C–2’), 52,26 (C–3), 51,18 (C–1), 44,73 (C–5″), 30,78 (C–2), 18,38 (Ac), 16,47 (**CH_3**–C–6’).

MALDI TOF MS: $C_{20}H_{32}N_{10}O_{11}$ ($[M+H]^+$) m/e 510,54; определенное m/e 511,14.

Получение 6’–*(R)*–метил–*5*–O–(5″–амино–5″–дезокси–β–*D*–рибофураноза)–2’,3–амино–*1*–N–метансульфонамида паромамина (*NB74–N1MeS; *фигуры 2 и* 5*)::



Соединение **NB74–N1MeS** получали, как описано для получения соединения **NB74–N1PhS** с использованием соединения **21** (0,426 грамма, 0,68 ммоль), ТГФ (10 мл), водного раствора NaOH (0,1М, 2 мл) и PMe_3 (1М раствор в ТГФ 2 мл), получая 150 мг (40%).

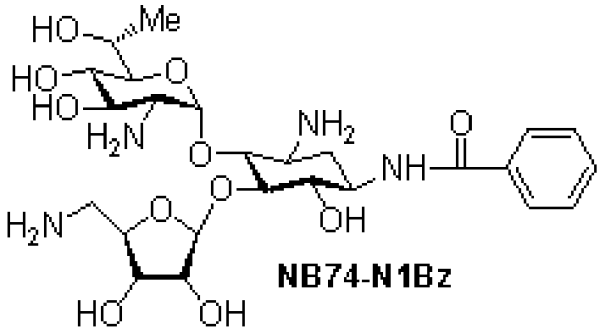
^{1}H *ЯМР (500 МГц,* MeOD): *кольцо* I: δ=5,23 (д, 1H, J=2,8 Гц, H–1), 4,12 (дд, 1H, J=6,2, 2,6 Гц, H–6), 3,82 (дд, 1H, J=10,0, 2,9 Гц, H–5), 3,58–3,52 (м, 1H, H–3), 3,25–3,16 (м, 1H, H–4, 2,69–2,64 (м, 1H, H–4), 1,20 (д, 3H, J=1,0 Гц, **CH_3**–C–6). ***Кольцо* II:** δ=3,58–3,52

(м, 1H, H–5), 3,34 (дт, 2H, J=18,2, 8,3 Гц, H–4, H–6), 3,28–3,21 (м, 1H, H–1), 2,90–2,78 (м, 1H, H–3), 2,15–2,09 (м, 1H, H–2 экв.), 1,38–1,29 (м, 1H, H–2, ax). ***Кольцо* III:** δ=5,29 (д, 1H, J=2,4 Гц, H–1), 4,13–4,10 (м, 1H, H–2), 3,98–3,94 (м, 2H, H–3, H–4), 3,09 (дд, 1H, J=12,6, 2,6 Гц, H–5), 2,92–2,84 (м, 1H, H–5). ***Дополнительные пики в спектре были определены следующим образом:*** δ=3,02 (с, 3H, $NHSO_2$–CH_3).

^{13}C *ЯМР (126 МГц,* MeOD): δ=109,99 (C–1″), 100,09 (C–1’), 84,92 (C–5), 84,21 (C–4), 81,48 (C–3″), 75,33 (C–3), 75,19 (C–6’), 75,06 (C–5’), 73,17 (C–3’), 72,08 (C–4’), 71,20 (C–4″), 66,21 (C–2″), 55,94 (C–2’), 54,03 (C–5″), 50,58 (C–1), 48,16 (C–6), 42,93 ($NHSO_2$–CH_3), 36,49 (C–2), 15,03 (CH_3–C–6’).

MALDI TOFMS: $C_{19}H_{38}N_4O_{12}S$ ($[M+H]^+$) m/e 546,59; определенное m/e 547,2.

***Получение 6’–*(R)*–метил–5–O–(5″–амино–5″–дезокси–β–*D*–рибофураноза)–2’,3–амино–*1*–N–бензамида паромамина (*NB74–N1Bz; *фигуры 2 и 5*):*:**



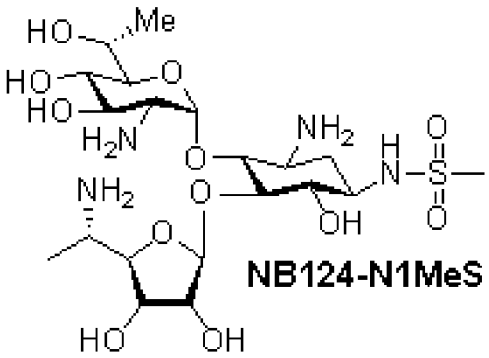
Соединение **NB74–N1Bz** получали, как описано для получения соединения **NB74–N1PhS** с использованием соединения **22** (0,25 грамма, 0,38 ммоль), ТГФ (5 мл), NaOH (0,1M, 1,5 мл) и PMe_3 (1M раствор в ТГФ 2 мл), получая 114 мг (52%).

^{1}H *ЯМР (500 МГц,* MeOD*) кольцо* I: δ=5,26 (д, 1H, J=2,8 Гц, H–1), 4,16 (дд, 1H, J=7,0, 2,0 Гц, H–6), 3,87 (дд, 1H, J=9,9, 3,0 Гц, H–5), 3,60 (т, 1H, J=9,5 Гц, H–3), 3,30–3,23 (м, 1H, H–4), 2,67 (дд, 1H, J=10,3, 4,7 Гц, H–2), 1,23 (д, 1H, J=5,1 Гц, CH_3–C–6). ***Кольцо* II:** δ=4,10–4,02 (м, 1H, 3–H), 3,63 (ддд, 2H, J=5,9, 2,0, 1,0 Гц, H–4, H–5), 3,47–3,41 (м, 1H, H–6), 2,97–2,88 (м, 1H, H–1), 2,09 (ддд, 1H, J=3,8, 2,5, 0,7 Гц, H–2 экв.), 1,43 (дт, 1H, J=26,9, 6,7 Гц, H–2 ax). ***Кольцо* III:** δ=5,32 (д, 1H, J=2,0 Гц, H–1), 4,14 (дд, 1H, J=5,3, 2,1 Гц, H–2), 4,00–3,96 (м, 1H, H–3), 3,93 (дд, 1H, J=5,4, 3,8 Гц, H–4), 3,01 (дд, 1H, J=13,4, 4,0 Гц, H–5), 2,84 (дд, 1H, J=12,8, 7,7 Гц, H–5). ***Дополнительные пики в спектре были определены следующим образом:*** δ=7,84 (д, 2H, J=7,4 Гц, Ph), 7,52 (т, 1H, J=7,4 Гц, Ph), 7,44 (т, 2H, J=7,5 Гц, Ph).

^{13}C *ЯМР (126 МГц,* MeOD): δ=168,98 (амид), 134,34 (Ph), 131,24 (Ph), 128,07 (Ph), 127,02 (Ph), 109,66 (C–1″), 100,42 (C–1’), 84,93 (C–4), 84,66 (C–6), 82,41 (C–4″), 75,39 (C–5’), 75,04 (C–2″), 74,60 (C–4), 73,65 (C–3’), 72,19 (C–4’), 71,26 (C–3″), 66,35 (C–6’), 56,26 (C–2’), 50,93 (C–1), 50,36 (C–3), 43,50 (C–5″), 34,53 (C–2), 15,18 (CH_3–C–6’).

MALDI TOFMS: $C_{25}H_{40}N_4O_{11}$ ($[M+H]^+$) m/e 572,27; определенное m/e 573,22.

***Получение 6’–*(R)*–метил–5–O–[5″–*(S)*–амино–5″–дезокси–β–*D*–рибофураноза]–2’,3–амино–*1*–N–бензамида паромамина* (NB124–N1MeS; *фигуры 2 и 5*):*:**



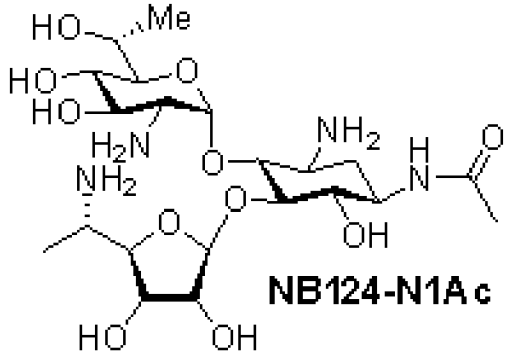
Соединение **NB124–N1MeS** получали, как описано для получения соединения **NB74–N1PhS**, используя: соединение **23** (0,230 грамма, 0,358 ммоль), ТГФ (5 мл), водный раствор NaOH (0,1М, 2 мл) и PMe_3 (1М раствор в ТГФ 2 мл), получая 117 мг (58%).

^{1}H *ЯМР (500 МГц,* MeOD): *кольцо* I: δ=5,22 (д, 1H, J=3,2 Гц, H–1), 4,16–4,04 (м, 1H, H–4), 3,81 (дд, 1H, J=9,9, 3,1 Гц, 1HH–5), 3,53–3,48 (м, 1H, H–3), 3,21 (дд, 1H, J=10,2, 8,7 Гц, H–6), 2,62 (дд, 1H, J=10,4, 4,4 Гц, H–2), 1,20 (д, 3H, J=5,8 Гц, **CH_3**–C–6). ***Кольцо* II:** δ=3,54 (т, 1H, J=9,1 Гц, H–5), 3,35 (дт, 2H, J=13,4, 9,3 Гц, H–4, H–6), 3,28–3,20 (м, 1H, H–1), 2,86–2,77 (м, 1H, H–3), 2,11 (дд, 1H, J=8,5, 4,1 Гц, H–2 экв.), 1,33 (дд, 1H, J=26,2, 12,4 Гц, H–2 ах). ***Кольцо* III:** δ=5,26 (д, 1H, J=2,6 Гц, H–1), 4,08 (дд, 1H, J=5,4, 2,4 Гц, H–2), 4,04–3,98 (м, 1H, H–3), 3,59 (дд, 1H, J=7,3, 6,3 Гц, H–4), 2,99 (т, 1H, J=7,1 Гц, H–5), 1,20 (д, 3H, J=7,1 Гц, **CH_3**–C–5'). ***Дополнительные пики в спектре были определены следующим образом:*** δ=3,03 (с, 3H, $NHSO_2$–**CH_3**).

^{13}C *ЯМР (126 МГц,* MeOD): δ=108,75 (C–1″), 100,26 (C–1'), 86,48 (C–4″), 84,55 (C–4), 83,75 (C–5), 75,31 (C–6), 74,99 (C–2″), 74,97 (C–5'), 73,88 (C–3'), 72,15 (C–6'), 71,07 (C–3″), 66,36 (C–4'), 56,22 (C–2'), 54,15 (C–1), 50,65 (C–3), 49,56 (C–5″), 40,39 ($NHSO_2$–**CH_3**), 36,69 (C–2), 17,29 (**CH_3**–C–5'), 15,14 (**CH_3**–C–6').

MALDI TOFMS: $C_{20}H_{40}N_4O_{12}S$ ($[M+H_2O]^+$) m/e 560,24; определенное m/e 561,2.

***Получение 6'–(R)–метил–5–O–(5–(R)–амино–5–дезокси–β–D–рибофураноза)–2',3–амино–1–N–ацетамида паромамина (*NB124–N1Ac; *фигуры 2 и* 5)::**



Соединение **NB124–N1Ac** получали, как описано для получения соединения **NB74–N1PhS** с использованием соединения **24** (0,820 грамма, 1,36 ммоль), ТГФ (10 мл), водного раствора NaOH (0,1М, 2 мл) и PMe_3 (1М раствор в ТГФ 2 мл), получая 370 мг (52%).

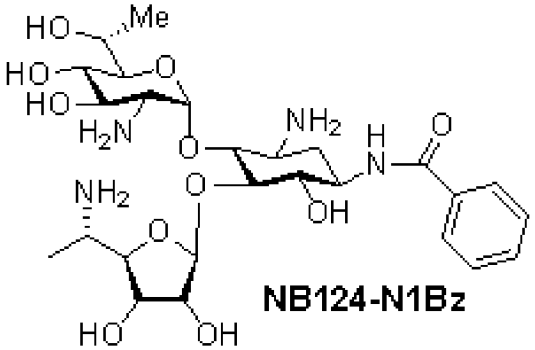
^{1}H *ЯМР (500 МГц,* MeOD): *кольцо* I: δ=5,21 (д, 1H, J=4,8 Гц, H–1), 4,07 (квд, 1H, J=6,4, 2,8 Гц, H–6), 3,77 (д, 1H, J=12,1 Гц, H–5), 3,47 (дд, 1H, J=10,4, 8,9 Гц, H–3), 3,15 (т,

1H, J=9,4 Гц, H–4), 2,60 (дд, 1H, J=10,0, 3,2 Гц, H–2), 1,14 (д, 3H, J=6,7 Гц, C**H**$_3$–C–6). ***Кольцо* II:** δ=3,71 (тд, 1–H, J=12,3, 4,1 Гц, H–5), 3,58–3,50 (м, 1H, H–6), 3,36 (дт, 2H, J=19,3, 9,4 Гц, H–1, H–4), 2,82 (ддд, 1H, J=13,3, 9,7, 4,0 Гц, H–3), 1,93 (дт, 1H, J=7,4, 4,0 Гц, H–2 экв.), 1,23 (кв, 1H, J=12,5 Гц, H–2 ax). ***Кольцо* III:** δ=5,22 (с, 1H, H–1), 4,06 (дд, 1H, J=4,3, 2,3 Гц, H–2), 4,00–3,95 (м, 1H, H–3), 3,64 (дд, 1H, J=8,9, 5,8 Гц, H–4), 3,11 (дд, 1H, J=7,5, 6,4 Гц, H–5), 1,24 (д, 3H, J=8,0 Гц, C**H**$_3$–C–5').

^{13}C *ЯМР (126 МГц,* MeOD): δ=172,08 (амид), 109,46 (C–1″), 99,80 (C–1'), 85,02 (C–4), 84,22 (C–4″), 83,10 (C–3'), 75,41 (C–6'), 75,36 (C–5'), 74,93 (C–1), 73,27 (C–6), 72,01 (C–3″), 71,75 (C–5″), 66,09 (C–2″), 55,70 (C–2'), 50,65 (C–3), 50,29 (C–4'), 49,77 (C–5), 34,16 (C–2), 21,37 (Ac), 15,49 (**C**H$_3$–C–5″), 14,93 (**C**H$_3$–C–6').

MALDI TOFMS: $C_{21}H_{40}N_4O_{11}$ ([M+H]$^+$) m/e 524,56; определенное m/e 525,26.

Получение 6'–(R)–метил–5–O–[5"–(S)–амино–5"–дезокси–β–D–рибофураноза]–2',3–амино–1–N–бензамида паромамина (*NB124–N1Bz; *фигуры 2 и* 5)::



NB124-N1Bz

Соединение **NB124–N1Bz** получали, как описано для получения соединения **NB74–N1PhS**, с использованием соединения **25** (0,260 грамма, 0,390 ммоль), ТГФ (5 мл), водного раствора NaOH (0,1M, 2 мл) и PMe$_3$ (1M раствор в ТГФ 2 мл), получая 160 мг (70%).

^{1}H *ЯМР (500 МГц,* MeOD): *кольцо* I: δ=5,22 (д, 1H, J=3,1 Гц, H–1), 4,09 (дд, 1H, J=19,0, 8,6 Гц, H–3), 3,82 (дд, 1H, J=10,0, 3,0 Гц, H–5), 3,53–3,47 (м, 1H, H–4), 3,19 (дд, 1H, J=10,1, 8,8 Гц, H–6), 2,60 (дд, 1H, J=11,1, 5,1 Гц, H–2), 1,18 (д, 3H, J=5,3 Гц, C**H**$_3$–C–6). ***Кольцо* II:** δ=4,05–3,95 (м, 1H, H–1), 3,57 (дд, 2H, J=7,6, 4,3 Гц, H–6, H–5), 3,39 (дд, 1H, J=12,6, 6,1 Гц, H–4), 2,92–2,82 (м, 1H, H–3), 2,03 (дд, 1H, J=8,4, 4,0 Гц, H–2 экв.), 1,37 (дд, 1H, J=25,9, 12,5 Гц, H–2 ax). ***Кольцо* III:** δ=5,25 (д, 1H, J=2,3 Гц, H–1), 4,07 (дд, 1H, J=5,4, 2,2 Гц, H–2), 4,00–3,95 (м, 1H, H–3), 3,58–3,53 (м, 1H, H–4), 2,98–2,91 (м, 1H, H–5), 1,16 (д, 3H, J=7,2 Гц, C**H**$_3$–C–5'). ***Дополнительные пики в спектре были определены следующим образом:*** δ=7,81 (д, 2H, J=7,3 Гц, Ar), 7,50 (т, 1H, J=7,3 Гц, Ar), 7,43 (т, 2H, J=7,5 Гц, Ar).

^{13}C *ЯМР (126 МГц,* MeOD): δ=168,99 (карбонил), 134,36 (Ar), 131,22 (Ar), 128,05 (Ar), 126,98 (Ar), 108,81 (C–1″), 100,33 (C–1'), 86,56 (C–4″), 84,92 (C–4), 83,87 (C–6), 75,36 (C–5'), 75,05 (C–2″), 74,46 (C–5), 73,96 (C–4'), 72,14 (C–6'), 71,14 (C–3″), 66,30 (C–3'), 56,30 (C–2'), 50,91 (C–3), 50,36 (C–1), 49,61 (C–5″), 34,59 (C–2), 17,34 (**C**H$_3$–C–5'), 15,06 (**C**H$_3$–C–6').

MALDI TOFMS: $C_{26}H_{42}N_4O_{11}$ ([M+H]$^+$) m/e 586,63; определенное m/e 587,29.

Альтернативный путь синтеза для получения модифицированных N1–сульфонилом псевдодисахаридных соединений, которые могут быть далее использованы в качестве соединений–акцепторов для получения соединений **Set1** и **Set2** (после введения гидроксизащитных групп в соответствующих положениях, как описано в настоящем документе), обозначенных в данном документе как Acceptors B*, исходя из промежуточного соединения A (см. фигуру 3) или соединение **2** (см. фигуру 4) изображен на фигуре 6. Общий выход составляет 36%. Структуры промежуточных соединений **82** и **83** и полученного соединения **84** подтверждены с использованием данных ЯМР и МС, как описано в настоящем документе.

ПРИМЕР 2

Активность и ***токсичность соединений по примеру 1***

Все протестированные аминогликозиды использовали в форме их сульфатных солей. Молекулярные массы (грамм/моль) сульфатных солей являются следующими:

NB74–N1PhS – 726,40, **NB74–N1Ac** – 581,62, **NB74–N1MeS** – 608,74, **NB74–N1Bz** – 634,23, NB124–N1MeS – 640,76, **NB124–N1Ac – 559**.28, **NB124–N1Bz** – 667,75.

Активность сквозного прочитывания; исследования in vitro:

Соединения **Set1** и **Set2**, как описано выше в примере 1, были протестированы на их активность сквозного прочитывания in vitro с использованием системы анализа с двойным люциферазным репортером, как изложено ниже.

Фрагменты ДНК, полученные из кДНК PCDH15, CFTR и IDUA, включая протестированную нонсенс–мутацию или соответствующий кодон WT, а также от четырех до шести фланкирующих кодонов выше и ниже по потоку, были созданы путем отжига следующих пар комплементарных олигонуклеотидов:

<u>Синдром Ашера (PCDH15):</u>

p.R3Xmut/wt:

5’–GATCCCAGAAGATGTTTT/CGACAGTTTTATCTCTGGACAGAGCT–3′; и

5’–CTGTCAGAGATAAAACTGTCA/GAAACATCTTCTG–3’.

p.R245Xmut/wt:

5′–GATCCAAAATCTGAATGAGAGGT/CGAACCACCACCACCACCCTCGA–GCT–3′; и

5’–CGAGGGTGGTGGTGGTTGTTCG/ACCTCTCATTCAGATTTTG–3’.

<u>Муковидоз (CFTR):</u>

p.G542Xmut/wt:

5′–TCGACCAATATAGTTCTTT/GGAGAAGGTGGAATCGAGCT–3′; и

5’–CGATTCCACCTTCTCA/GAAGAACTATATTGG–3’.

Фрагменты вставляли в рамку в полилинкер плазмиды p2Luc между сайтами рестрикции BamHI и SacI (p.R3X и p.R245X) или SalIand SacI (все остальные). Для анализов сквозного прочитывания in vitro полученные плазмиды с добавлением тестируемых аминогликозидов транскрибировали и транслировали с использованием TNT Quick парной системы лизата ретикулоцитов транскрипции/трансляции. Активность

люциферазы определяли спустя 90 минут инкубации при 30ºC, используя систему двойного анализа репортера люциферазы (PromegaTM). Процент сквозного прочитывания стоп–кодона рассчитывали, как описано в работе Grentzmann et al. RNA **4,** 479–486 (1998).

Использовали репортеры с нонсенс–мутацией R3X (преждевременный стоп–кодон UGA C), связанной с синдромом Ушера, и G542X (преждевременный стоп–кодон UGA G), связанной с муковисцидозом, и полученные данные представлены на фигурах 7A–D.

Как можно видеть на фигурах 7A–D, все протестированные аминогликозиды, за исключением NB74–Bz и **NB124–Bz** (данные не показаны), индуцировали сквозное прочитывание. Из протестированных аминогликозидов **NB124–MeS** индуцировал самый высокий уровень сквозного прочитывания при всех тестируемых концентрациях, после чего следовал **NB74–MeS**. Для нонсенс–мутации R3X **NB74–MeS** продемонстрировал примерно 1,5–кратную лучшую активность сквозного прочитывания по сравнению с **NB74**; и **NB124–MeS** также проявлял активность сквозного прочитывания лучше, чем **NB124**. Для мутации G542X соединения **NB74–MeS** и **NB124–MeS** проявляют лучшую активность по сравнению **с NB74** и **NB124,** соответственно, подтверждая существенное влияние метансульфонильного фрагмента.

Полученные данные свидетельствуют о том, что метансульфонильное замещение в положении N1 способствует взаимодействию соединений NB с эукариотическим сайтом A и индуцирует их способность к сквозному прочитыванию.

Тесты на ингибирование трансляции белка:

Соединения **Set1** и **Set2**, описанные выше в примере 1, были дополнительно протестированы на их способность ингибировать трансляцию у эукариот следующим образом.

Ингибирование трансляции *эукариотических клеток in vitro* определяли количественно с использованием TNT® T7 Quick парной системы транскрипции/трансляции с плазмидой контрольной ДНК люциферазы T7 (Promega) в соответствии с протоколом производителя. Реакции трансляции (25 мкл), содержащие различные концентрации тестируемого аминогликозида, инкубировали при 30ºC в течение 60 минут, охлаждали на льду в течение 5 минут, разбавляли реагентом для разбавления и переносили в 96–луночные планшеты. Как в прокариотической, так и в эукариотической системах люминесценцию измеряли сразу после добавления реагента для анализа люциферазы (50 мкл; Promega), и световое излучение регистрировали с помощью флуоресцентного считывателя микропланшетов FLx800 (Biotek). Значения полумаксимальной ингибирующей концентрации (IC_{50}) были получены путем подгонки кривых концентрация–эффект к данным по меньшей мере двух независимых экспериментов с использованием программного обеспечения Grafit 5.

Полученные данные представлены в таблице 1.

Таблица 1

Соединение	**IC_{50}^{Euk} (мкМ)**

NB74	14,31±0,93
NB74–Bz	754,77±780,84
NB74–MeS	8,35±0,41
NB74–Ac	92,3±9,9
NB74–PhS	160,4±3,6

Как показано в таблице 1, сравнение значений IC_{50} для **NB74–MeS** (IC_{50}=8,35 мкМ) и его исходной структуры **NB74** (IC_{50}=14,31 мкМ) показывает, что **NB74–MeS** в 1,7 раза более специфичен для эукариотической рибосомы, тогда как **NB74–Bz** (IC_{50}=754,77 мкМ) в 54 раза менее специфичен для эукариотической рибосомы, чем **NB74**. Эти полученные данные свидетельствуют о том, что наблюдаемое влияние метилсульфонильной группы на повышенную активность сквозного прочитывания **NB74–MeS** связано с его повышенной специфичностью к эукариотической рибосоме.

Двойную люциферазную плазмиду, несущую мутацию трансмембранного регулятора проводимости при муковисцидозе (CFTR), S466X или последовательность дикого типа, между Renilla люциферазой и люциферазой светлячка транскрибировали и транслировали in vitro с использованием ретикулоцитов кролика (смесь TNT), а затем тестировали на функциональную активность люциферазы светлячка и renilla люциферазы. Плазмиды WT экспрессировали как люциферазу светлячка, так и renilla люциферазу, тогда как мутантные плазмиды экспрессировали только renilla люциферазу из–за стоп–кодона, обнаруженного во вставленной последовательности. Анализы сквозного прочитывания были проведены для тестируемых соединений и контролей путем добавления соединений в реакционную смесь транскрипции/трансляции in vitro.

<u>Муковисцидоз (CFTR):</u>

p.S466Xmut/мас:

5'–GGCAAGACTTGACTTCTAATGGTG –3'; и

5'–GGCAAGACTTCACTTCTAATGGTG –3'.

Активность сквозного прочитывания, индуцированную **NB74–MeS** и **NB124–MeS**, рассчитывали на основе данных двойного анализа люциферазы, используя результаты как для WT, так и для мутантных плазмид, и по следующему уравнению

$$\%\text{Сквозного прочитывания} = \frac{\text{Люминисценция } (FF_{mut})/\text{Люминисценция } (Renilla_{mut})}{\text{Люминисценция } (FF_{wt})/\text{Люминисценция } (Renilla_{wt})}$$

Следующие параметры были также рассчитаны на основе результатов двойного анализа люциферазы как для WT, так и для мутантной плазмиды:

(i) Трансляционное ингибирование (TI; мкМ): Степень трансляционного ингибирования рибосом **NB74–MeS** и **NB124–MeS** рассчитывали, используя снижение значений биолюминесценции Renilla плазмиды WT с помощью нелинейной регрессионной кривой, соответствующей графику относительных световых единиц (RLU)

в сравнении с логарифмической молярной концентрацией **NB74–MeS** и **NB124–MeS** (Find ECanything analysis, GraphPad PRISM, 7 версия).

(ii) Эффективность сквозного прочитывания **NB74–MeS** и **NB124–MeS** (EC_{50}, мкМ): Активность сквозного прочитывания **NB74–MeS** и **NB124–MeS** была представлена как активность люциферазы светлячков, нормализованная по отношению к активности Renilla люциферазы в мутантных плазмидах. Нормированные значения светлячка наносили на график в зависимости от логарифмических молярных концентраций **NB74–MeS** и **NB124–MeS**, и кривая была построена с использованием четырехпараметрической нелинейной регрессии (программное обеспечение GraphPad PRISM, версия 7). **NB74–MeS** и **NB124–MeS** в высоких концентрациях вызывают ингибирование трансляции, что не позволяет дальнейшее повышение дозы. Поэтому, чтобы сделать возможным расчет EC_{50}, диапазон значений был принят до концентрации **NB74–MeS** и **NB124–MeS,** которая была меньше, чем TI80 (определено выше)

(iii) Эффективность сквозного прочитывания представлена в виде кратного увеличения активности люциферазы светлячка между **NB74–MeS** и **NB124–MeS,** обработанными и не обработанными мутантной плазмидой. Увеличение кратности рассчитывали при концентрациях **NB74–MeS** и **NB124–MeS**, которые показали ≤20% ингибирования при активности Renilla в устойчивом состоянии на контрольной плазмиде дикого типа.

(iv) % сквозного прочитывания WT рассчитывают как процентное соотношение FF/Renilla мутантной плазмиды, деленное на FF/Renilla плазмиды WT.

Инкубация **NB74–MeS** и **NB124–MeS** с нонсенс–мутацией кистозного фиброза S466X приводила к подавлению доза–ответ в бесклеточном анализе (данные не показаны). Рассчитанные значения TI80 составили 16 мкМ для **NB74–MeS** и 1 мкМ для **NB124–MeS**. Рассчитанные значения TI50 были >16 мкМ для **NB74–MeS** и 2 мкМ для **NB124–MeS.**

В приведенной ниже таблице 2 представлены результаты бесклеточного анализа доза–ответной реакции подавления нонсенс–мутации муковисцидоза S466X, проведенного для двух примеров соединений в соответствии с вариантами осуществления настоящего изобретения, **NB74–MeS** и **NB124–MeS**, в диапазоне концентраций 0–16 мкМ. Данные, представленные в таблице 2, демонстрируют, что инкубация **NB74–MeS** и **NB124–MeS** в возрастающих дозах приводила к значительному увеличению (от 2 до 10 раз) сквозного прочитывания по сравнению с контролем (необработанные клеточные экстракты) и 9–17% сквозного прочитывания по сравнению с контрольной плазмидой дикого типа.

Таблица 2

Соединение	**Кратность сквозного прочитывания по TI80***	**% сквозного прочитывания по TI80****	**TI80** (мкМ)	**TI50** (мкМ)
NB74–MeS	9,9	17	16	>16

NB124–MeS	2,4	9	1	2

* относительно контроля MUT

** относительно WT

Эти данные также подтверждают выводы о том, что включение сульфонильной группы в положение N1 оказывает выраженное влияние на биологическую активность аминогликозидов.

Анализы токсичности кохлеарных эксплантов:

Потенциал ототоксичности соединений **Set1** и **Set2** исследовали с использованием кохлеарных эксплантов, как описано, например, в работе E. Shulman et al., J. Biol. Chem. **289**(4), 2318–2330 (2014). Ототоксичность измеряли как значение концентрации AG, которая необходима для 50% потери волосков из наружных волосковых клеток улитки, следующим образом.

Испытуемые соединения были подвергнуты скринингу на токсичность для слуховых волосковых клеток у эксплантов органа Корти от мышей CBA/J в послеродовой день 2–3. Рассеченную ткань помещали на инкубационную чашку с коллагеновым покрытием в качестве препарата для плоской поверхности в 1 мл бессывороточной базальной среды Eagle (Sigma Aldrich, St. Louis, MO) плюс бессывороточная добавка (Invitrogen, Eugene, OR), 1% бычьего сывороточного альбумина, 2 мМ глютамина, 5 мг глюкозы/мл и 10 единиц пенициллина/мл. Экспланты инкубировали в течение 5 часов (37ºC, 5% CO_2) и добавляли еще 1 мл культуральной среды для погружения эксплантов. После 48 часов непрерывной предварительной инкубации культуральную среду заменяли на новую среду, содержащую указанную концентрацию тестируемого соединения. После еще 72 часов инкубации экспланты трижды промывали PBS, фиксировали в течение ночи в 4% (об./об.) параформальдегиде при 4ºC, а затем пермеабилизировали в течение 30 минут с 0,3% (об./об.) Triton X–100 в PBS. Образцы трижды промывали PBS в течение 10 минут при комнатной температуре и инкубировали с родамином фаллоидином (1:100; Life Technologies, Eugene, OR) либо в течение 1 часа при комнатной температуре, либо в течение ночи при 4ºC.

После нескольких промывок PBS экспланты помещали на предметные стекла микроскопа с фтор–гелем (Electron Microscopy Sciences, Hatfield, PA) и отображали на конфокальном микроскопе TCS Leica SP5 (Leica, Wetzlar, Germany). Волосковые клетки были идентифицированы путем окрашивания фаллоидином их стереоцилиарных пучков и кольцевых F–актиновых колец. Их наличие или отсутствие определяли количественно на эпифлуоресцентном микроскопе Leitz Orthopalan с 50x масляно–иммерсионным объективом (Leica, Wetzlar, Germany), снабженном калиброванной шкалой (0,19 мм), наложенной на поле зрения. Все ряды волосковых клеток были ориентированы в продольном направлении внутри каждой рамки и отсчитывались от вершины улитки до ее основания. Подсчет клеток вводили в компьютерную программу и сравнивали с нормативной базой данных (Cytocochleogram KHRI, версия 3.0.6, Kresge Hearing Research

Institute, University of Michigan, Ann Arbor, MI, USA), и сообщали, что процент потери волосковых клеток усреднен по всей длине эксплантата.

На фигуре 8 и в таблице 3 ниже представлены полученные сравнительные кривые доза–эффект и показано, что 50%–ная потеря волосковых клеток (LC50Coch) наблюдалась при концентрациях 19 мкМ для **NB124–MeS** и 61,77 мкМ для **NB74–MeS**. Значение, полученное для **NB124–MeS**, является благоприятным для **NB124** (LC_{50}^{Coch}=11,1 мкМ). Ототоксичность **NB124–MeS** почти **в** два раза ниже, чем у **NB124.**

Обнаружено, что оба, **NB74–Ac** и **NB124–Ac**, демонстрируют невероятно низкий потенциал ототоксичности (значения обеих LC_{50}^{Coch} находятся в диапазоне миллимолей, а не микромолей). Например, в случае ацетатного замещения **NB74** ототоксичность снизилась на три порядка (**NB74–Ac** LC_{50}^{Coch}=2,4 мМ; **NB74** LC_{50}^{Coch}=112 мкМ).

Эти данные также показывают, **что** для **NB74–PhS**, **NB74–Ac** и **NB124–Ac** данные об ототоксичности находятся в прямой корреляции с активностью сквозного прочитывания и ингибированием данных трансляции эукариот. Кохлеотоксичность этих соединений значительно снижается из–за их низкого сродства к эукариотической рибосоме.

Таблица 3

Соединение	Ототоксичность (потеря наружных волосковых клеток)
NB74	112 мкМ
NB74–Ac	2,04 мМ
NB74–MeS	61,77 мкМ
NB74–PhS	176 мкМ
NB124	11,1 мкМ
NB124–Ac	1,6 мМ
NB124–MeS	19 мкМ

В целом, эти данные предполагают, что должен быть тонкий баланс между электронным и стерическим взаимодействиями заместителя с целевыми MET каналами, которые влияют на кохлеатоксичность. Тем не менее, наблюдаемая повышенная активность согласно анализа сквозного прочитывания наряду с пониженной кохлеотоксичностью, продемонстрированная для **NB124–MeS**, является существенной и предполагается, что он является многообещающим лекарственным кандидатом.

Сравнительная ототоксичность **NB124–MeS**, **NB124–Ac** и **NB124** была дополнительно протестирована путем измерения потери кохлеарных клеток, и полученные данные представлены на фигурах 9A–D. Как показано в этом документе, окрашивание на F–actin выявило организованный контур массива из трех рядов наружных волосковых клеток (OHC) и одного ряда внутренних волосковых клеток (IHC) в сегментах от основной части улитки (см. фигуру 9A). В присутствии 15 мкМ **NB124–MeS** структура эпителия оставалась нормальной и почти не отличалась от контроля с указанием среднего

повреждения в 10% (см. фигуру 9D). Напротив, потеря волосковых клеток была почти полной в присутствии 15 мкМ **NB124**, что указывает на потерю клеток более 80–90% (см. фигуру 9B). Для **NB124–Ac** в концентрации 150 мкМ эпителий оставался нормальным и неотличимым от контроля (см. фигуру 9C).

Данные, полученные в этих исследованиях, показывают, что замещение в положении N1 метансульфонильной группой вносит значительный вклад в активность сквозного прочитывания соединений. Кроме того**, NB124–MeS** показал значительное снижение уровня ототоксичности по сравнению с его исходным **NB124**.

ПРИМЕР 3

Примеры 6'–модифицированных соединений согласно некоторым из настоящих вариантов осуществления

Авторы настоящего изобретения провели некоторые исследования моделирования, основанные на недавно определенных структурах G418, связанных с последовательностью A–сайта рРНК лейшмании (Shalev et al., PNAS **110**, 13333–338, (2013), и структурой G418, связанной с рибосомой дрожжей (M. Yusopov et al., Nature **513**, 517–22 (2014). Эти исследования показали, что преобразование C6'–OH кольца I в соответствующую карбоновую кислоту или амид (C(=O)OH и/или $C(=O)NH_2$) может приблизить кольцо I аминогликозидов к G1408 в рибосоме млекопитающего путем образования сильного электростатического и/или H–связанного взаимодействия между карбоксилатом/амидом и остатком G1408. Эта гипотеза была дополнительно подтверждена экспериментальными данными, которые показали, что соединения с 6'–NH_2 (такие как неомицин и гентамицин) неактивны против паразита лейшмании, и их активность/связывание с рибосомой млекопитающих значительно ниже, чем у соединений с 6'–OH (например, паромомицин и G418) (Shalev et al., PNAS **110**, 13333–338, (2013), что было объяснено электростатическим отталкиванием между 6'–NH_3^+ (аммонием) и G1408; а также экспериментальными данными, показывающими, что такие псевдодисахаридные соединения, которые характеризуются C(=O)OH или $C(=O)NH_2$ в положении C6', были ранее синтезированы Simonson et al., ChemBioChem **3**, 1223–28, 2002) и было обнаружено отсутствие какой–либо антибактериальной активности со значениями IC_{50} в отношении прокариотической рибосомы, которая примерно на два порядка слабее, чем у исходного паромамина (6'–OH).

Хотя такие соединения не были изучены в контексте рибосомы млекопитающих, авторы настоящего изобретения разработали и синтезировали псевдоди– и трисахаридные соединения, как показано на фигуре 10, и изучили их взаимодействие с остатком G1408 на A–сайте цитоплазмы млекопитающего.

На фигуре 11 представлен общий путь синтеза псевдосахаридных аминогликозидов **NB160** и **NB161,** изображенных на фигуре 10.

На рисунке 12 ниже представлен общий путь синтеза вновь разработанных псевдотрисахаридных аминогликозидов **NB162–165,** изображенных на фигуре 10.

Предварительные иссследования активности сквозного прочитывания соединений, изображенных на фигуре 10, в отношение мутации R3X, проведенные, как описано в примере 2 выше, показали, что эти соединения проявляют низкую активность сквозного прочитывания (данные не показаны).

Это было подтверждено также с помощью анализов эукариотической трансляционной системы, проведенных, как описано в примере 2 выше. Измеренные значения IC_{50} исследуемых соединений против системы трансляции млекопитающих показали слабое ингибирование (данные не показаны).

В серии исследований по моделированию, стыковке и молекулярному моделированию было обнаружено, что в соединениях, содержащих карбоновую кислоту в положении C6', между карбоксилатом и N5″–аммонием образуется внутренний солевой мостик, что значительно сдвигает связывающее взаимодействие лигандов с РНК–хозяином.

ПРИМЕР 4

Примеры 4'–модифицированных соединений согласно некоторым из настоящих вариантов осуществления

В постоянных попытках разработки нового структурного дизайна аминогликозидов с целью устранения их ототоксических эффектов при сохранении их мощной активности сквозного прочитывания авторы настоящего изобретения рассмотрели недавние сообщения о сниженной ототоксичности производных паромомицина, которые были модифицированы либо в положениях O4', либо в положениях O4' и O6' (см. Perez–Fernandez, D. et al. at. Commun. **5,** 3112 (2014); Akbergenov, R. et al. Am. Soc. Microbiol. **5,** 1–10 (2014)). Отмечено, что аналогичные 4'–O–алкилирования на канамицине не приводят к повышенной рибосомальной селективности и снижению токсичности, как в случае паромомицина (см. Kato, T. et al. ACS Infect. Dis. **1,** 479–486 (2016)).

Авторы настоящего изобретения разработали серию соединений на основе ранее описанных псевдотриаминогликозидов **NB74** и **NB124**, которые характеризуются модификациями в положении O4' (также называемые в настоящем документе соединениями **Set4**) или в положениях O4' и O6' (также называемые в настоящем документе соединениями **Set3**), как изображено на фигуре 13, каждое из которых необязательно в комбинации с N1–замещениями (например, замещением N1–метилсульфонилом), как описано в примере 1 выше, и как изображено на фигуре 14 (также называемые в настоящем документе соединениями **Set5** и **Set6**).

Как показано на фигуре 13, вновь разработанные структуры включают, например, модификацию исходных **NB74** и **NB124** или с 4',6'–этилидином (соединения **61** и **63**), или с 4',6'–бензилидином (соединения **62** и **64**) в **Set3**, или с 4'–O–этилом (соединения **65** и **67**), или с 4'–O–пропилом (соединения **66** и **68**) в **Set4**.

На фигуре 15 представлен общий путь синтеза соединений **Set3**.

Вкратце, для синтеза структур **Set3** торговый G418 сначала преобразуют в ***промежуточное соединение*** **A** (см. фигуру 3) в две химические стадии (кислотный

гидролиз и перекисное азидирование) в соответствии с химическими стадиями, описанными в работе Nudelman et al. 2010, *выше*. После образования циклического ацеталя по 4',6'–гидрозилам следует селективное ацетилирование с получением ***акцепторов C.*** Реакции сочетания с ранее описанными донорами трихлорацетамида (Nudelman et al. 2006, *см. выше*) сопровождаются двумя стадиями удаления защитных групп, что позволяет получить структуры **Set3**.

Примеры способов получения типичных **акцепторов C**, в которых Rw представляет собой Ph (соединение **72**) или пара–метоксифенил (PMP; соединение **74**), представлены на фигуре 16 и описаны ниже.

Вкратце, общее промежуточное соединение **2** было получено из торгового G418 в две химические стадии (кислотный гидролиз и перекисное азидирование), как описано ранее [Nudelman et al. Bioorganic Med. Chem. **18,** 3735–3746 (2010)]. Промежуточное соединение **2** затем подвергали образованию циклического ацеталя по 4',6'–гидрозилам путем селективного ацетилирования бензальдегиддиметилацеталем или п–метоксибензальдегиддиметилацеталем, чтобы получить селективно защищенные **71** или **73,** соответственно. Эти две ацетали затем отдельно преобразовывали в соответствующие общие акцепторы **72** и **74** путем взаимодействия с уксусным ангидридом при низкой температуре.

Доноры **75** и **76** (показанные на вставке к фигуре 16) были получены, как описано ранее [Joseph et al. Chem. Commun. **51,** 104–106 (2015)].

Затем осуществляют связывание каждого из акцепторов **72** и **74** с донором **75** или донором **76** с использованием ранее описанных способов.

Аналогичная последовательность стадий выполняется для сборки структур **Set4**, как показано на фигуре 17.

Вкратце, ***промежуточное соединение A*** сначала преобразуют в ***промежуточное соединение D*** с использованием последовательности стадий, аналогичной ранее описанной для паромомицина (Perez–Fernandez, D. et al. at. Nature Commun. **5,** 3112 (2014); Akbergenov, R. et al. Am. Soc. Microbiol. **5,** 1–10 (2014)). ***Промежуточное соединение D*** затем преобразуют в общие ***акцепторы E*** путем различных алкилирований по положения C4' и выборочного снятия защиты PMB с помощью CAN или DDQ с последующим ацетилированием, чтобы получить желаемые акцепторы, которые содержат C5–OH, свободный для присоединения кольца III. В результате связывания доноров трихлорацетимидата и двух стадий снятия защиты получают соединения **Set4**.

Альтернативный путь синтеза представлен на фигурах 18A и 18B. Вкратце, циклические ацетали **71** и **73** (см. фигуру 16, соответственно) сначала преобразовывали в полностью защищенные промежуточные ацетали **77** и **79**, соответственно, а затем подвергали селективному раскрытию циклического бензилиденацетала с получением соединений **78** и **80**, соответственно.

В еще одной альтернативной процедуре циклические ацетали в **71** и **73** удаляют, чтобы получить соответствующие 4',6'–диолы, которые затем подвергают селективной

защите экзоциклического 6'–OH объемной защитной группой, которая стабильна при требуемых основных условиях для введения алкильной группы в положение 4'.

На рисунке 14 представлены химические структуры, объединяющие структурные модификации, введенные в **Set1** и **Set2** (например, модификация N1–SMe), описанные в настоящем документе, со структурными модификациями, показанными в **Set3** и **Set4,** описанные в настоящем документе, чтобы получить соединения, совместно называемые в настоящем документе структурами **Set5** и **Set6**.

На фигуре 19 представлен общий путь синтеза для получения соединений **Set5** и **Set6**.

Вкратце, коммерчески доступный G418 сначала преобразуют в ***промежуточное соединение F***, которое имеет метансульфонильное замещение в положении N1 кольца II, как описано выше в примере 1. Затем ***промежуточное соединение F*** дополнительно алкилируют для получения общих **акцепторов** серий **G** и/или **H**, которые затем впоследствии связывают с донорами трихлорацетимидата третьего кольца, как описано выше в настоящем документе. Двухстадийное удаление защитных групп затем предоставляет соединения **Set5** и **Set6**.

На фигуре 20 представлен примерный путь синтеза для получения примера **акцептора G**, соединения **86**.

Вкратце, был получен амин **2** и затем преобразован в соответствующий N1–метансульфонат **84**, как описано выше и показано на фигуре 6. После бензилиденовой защиты с получением соединения **85** далее следовала селективная защита спиртов с получением соединения **86** в примера акцептора **G** с хорошими выходами при выделении. Аналогичным образом получают акцептор **H**, например, из соединения **84**. Соединения **Set3**, **Set4**, **Set5** и **Set6** (в виде их сульфатных солей, как описано в примере 1 выше) подвергали сравнительным анализам активности сквозного прочитывания, тестам на ингибирование трансляции и тестам на токсичность, как описано в примере 2 выше, с использованием соединений **NB74** и **NB124** в качестве исходных эталонных соединений. Соединения, проявляющие хорошую активность сквозного прочитывания и низкую цитотоксичность, затем подвергают тестам на кохлеотоксичность, как описано выше в примере 2.

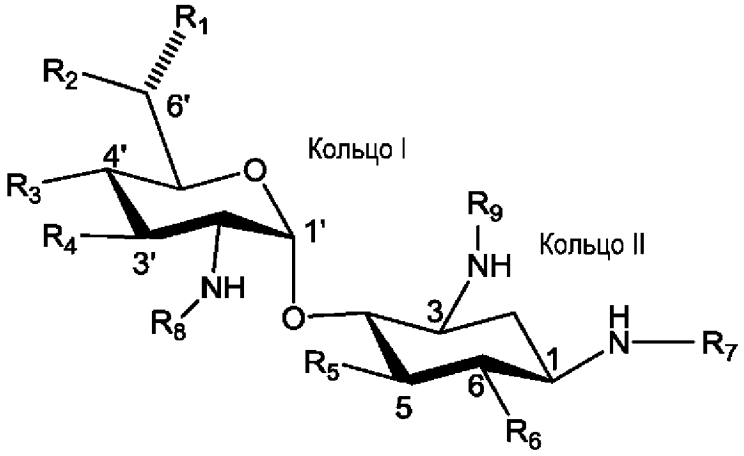
Хотя изобретение было описано в сочетании с конкретными вариантами его осуществления, ясно, что многие альтернативы, модификации и варианты будут очевидны специалистам в данной области техники. Соответственно, подразумевается, что все такие альтернативы, модификации и варианты, которые соответствуют сущности и широкому объему прилагаемой формулы изобретения, включены в объем настоящего изобретения.

Все публикации, патенты и заявки на патенты, упомянутые в этом описании, включены в настоящий документ полностью посредством ссылки в описании в той же степени, как если бы каждая отдельная публикация, патент или заявка на патент были конкретно и индивидуально указаны для включения в настоящий документ посредством ссылки. Кроме того, цитирование или идентификация любой ссылки в этой заявке не

должны рассматриваться как признание того, что такая ссылка доступна в качестве предшествующего уровня техники для настоящего изобретения. В той степени, в которой используются заголовки разделов, они не должны рассматриваться как обязательные ограничения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, представленное общей формулой I:



Формула I

или его фармацевтически приемлемая соль,

где:

пунктирная линия показывает стерическую конфигурацию в положении 6’, которая является R конфигурацией или S конфигурацией;

R_1 выбран из водорода, замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного циклоалкила и замещенного или незамещенного арила;

R_2 выбран из водорода, замещенного или незамещенного алкила и ORx, где Rx выбран из водорода, замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного арила, замещенного или незамещенного гетероарила, замещенного или незамещенного алкарила и ацила, или, альтернативно, R_2 представляет собой указанный ORx и вместе с R_3 образует диоксан;

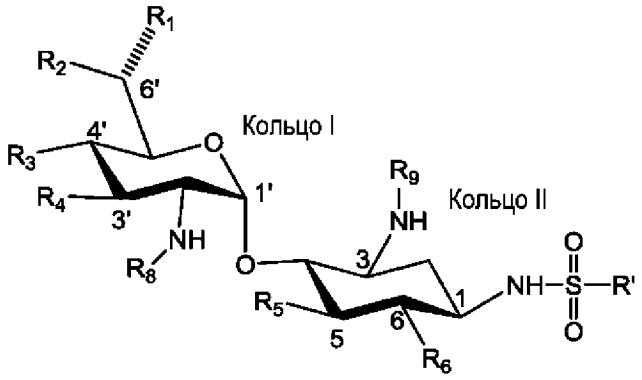
R_3 выбран из водорода, замещенного или незамещенного алкила и ORy, где Ry выбран из водорода, замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного арила, замещенного или незамещенного гетероарила, замещенного или незамещенного алкарила и ацила, или, альтернативно, R_3 представляет собой указанный ORy и вместе с R_2 образует диоксан;

R_4–R_6, каждый, независимо, выбраны из водорода, замещенного или незамещенного алкила и ORz, где Rz выбран из водорода, моносахаридного фрагмента, олигосахаридного фрагмента, замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного арила, замещенного или незамещенного гетероарила, замещенного или незамещенного алкарила и ацила; и

R_7–R_9, каждый, независимо, выбраны из водорода, ацила, аминозамещенного альфа–гидроксиацила, замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного арила, замещенного или незамещенного алкарила и сульфонила,

при условии, что по меньшей мере один R_7–R_9 представляет собой сульфонил.

2. Соединение по п.1, где R_7 представляет собой указанный сульфонил, где соединение представлено формулой Ia:



Формула Ia

где:

R_1–R_6, R_8 и R_9 имеют значения, определенные для формулы I; и

R' выбран из водорода, замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного алкарила и замещенного или незамещенного арила.

3. Соединение по п.2, где R' выбран из незамещенного алкила и незамещенного арила.

4. Соединение по п.2, где R' представляет собой метил.

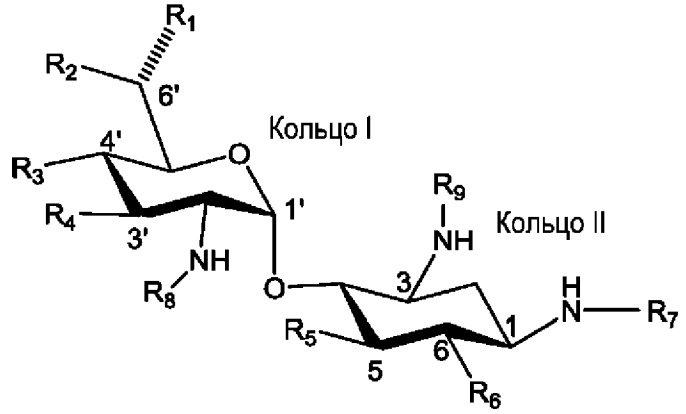
5. Соединение по любому из п.п.1–4, где R_8 и R_9, каждый, представляют собой водород.

6. Соединение по любому из п.п.1–5, где R_2 представляет собой ORx, и Rx выбран из водорода и замещенного или незамещенного алкила.

7. Соединение по любому из п.п.1–6, где R_3 представляет собой ORy, и Ry выбран из водорода и замещенного или незамещенного алкила.

8. Соединение по любому из п.п.1–5, где R_2 и R_3 вместе образуют диоксан.

9. Соединение, представленное общей формулой I*:



Формула I*

или его фармацевтически приемлемая соль,

где:

пунктирная линия показывает стерическую конфигурацию в положении 6’, которая является R конфигурацией или S конфигурацией;

R_1 выбран из водорода, замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного циклоалкила и замещенного или незамещенного арила;

R_2 представляет собой ORx, где Rx выбран из замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного арила, замещенного или незамещенного гетероарила и замещенного или незамещенного алкарила;

R_3 представляет собой ORy, где Ry выбран из замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного арила, замещенного или незамещенного гетероарила и замещенного или незамещенного алкарила;

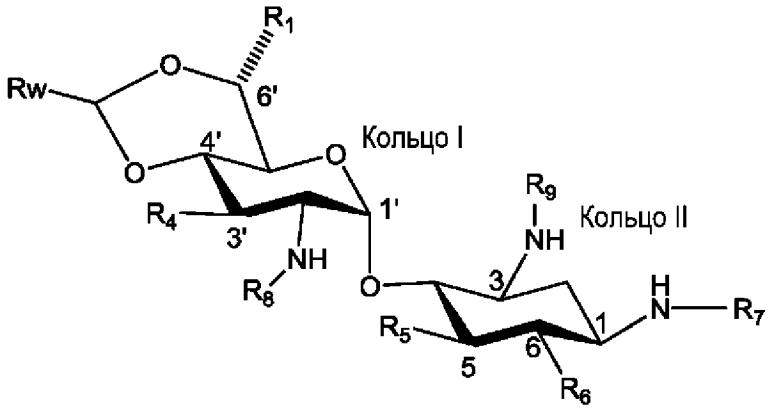
R_4–R_6, каждый, независимо, выбраны из водорода, замещенного или незамещенного алкила и ORz, где Rz выбран из водорода, моносахаридного фрагмента, олигосахаридного фрагмента, замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного арила, замещенного или незамещенного гетероарила, замещенного или незамещенного алкарила и ацила; и

R_7–R_9, каждый, независимо, выбраны из водорода, ацила, аминозамещенного альфа–гидроксиацила, замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного арила, замещенного или незамещенного алкарила и сульфонила,

и где указанный ORx и указанный ORy связаны друг с другом так, что R_2 и R_3 вместе образуют диоксан.

10. Соединение по п.9, где указанный диоксан представляет собой замещенный или незамещенный 1,3–диоксан.

11. Соединение по п.10, представленное формулой I*a:



Формула I*a

где:

R_1, R_4–R_6 и R_7–R_9 имеют значения, определенные для формулы I*; и

Rw выбран из водорода, замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного алкарила и замещенного или незамещенного арила.

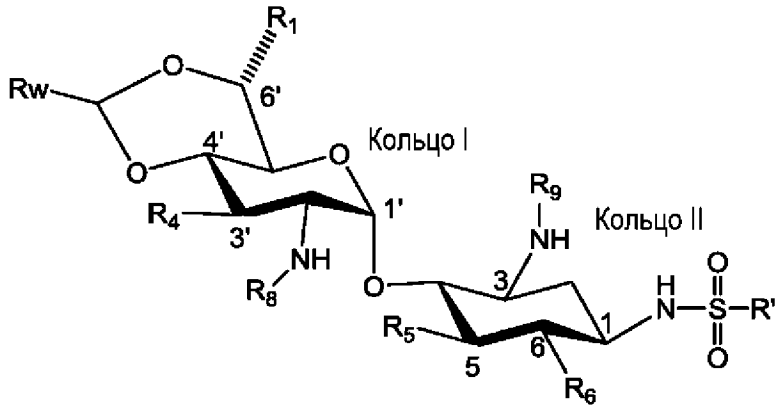
12. Соединение по п.11, где Rw выбран из замещенного или незамещенного алкила и замещенного или незамещенного арила.

13. Соединение по любому из п.п.9–12, где R_7–R_9, каждый, представляют собой водород.

14. Соединение по любому из п.п.9–12, где R_8 и R_9, каждый, представляют собой водород, и где R_7 выбран из водорода, ацила, замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного алкарила, замещенного или незамещенного арила, аминозамещенного альфа–гидрокси ацила и сульфонила.

15. Соединение по любому из п.п.9–12 и 14, где R_7 представляет собой ацил.

16. Соединение по любому из п.п.9–12 и 14, в котором R_7 представляет собой указанный сульфонил, где соединение представлено формулой I*b:



Формула I*b

где:

Rw, R_1, R_4–R_6, R_8 и R_9 имеют значения, определенные для формулы I*; и

R’ выбран из водорода, замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного алкарила и замещенного или незамещенного арила.

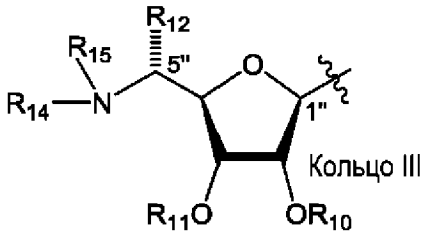
17. Соединение по любому из п.п.1–16, где каждый из R_4–R_6 представляет собой ORz.

18. Соединение по любому из п.п.1–16, где каждый из R_4–R_6 представляет собой ORz, и в каждом из указанных R_4–R_6 Rz представляет собой водород.

19. Соединение по любому из п.п.1–17, где по меньшей мере один из R_4–R_6 представляет собой ORz и Rz представляет собой указанный моносахаридный фрагмент или указанный олигосахаридный фрагмент.

20. Соединение по любому из п.п.1–17, где R_5 представляет собой ORz и Rz представляет собой указанный моносахаридный фрагмент.

21. Соединение по любому из п.п.1–16, 19 и 20, где указанный моносахаридный фрагмент представлен формулой II:



Формула II

где волнистая линия обозначает место присоединения;

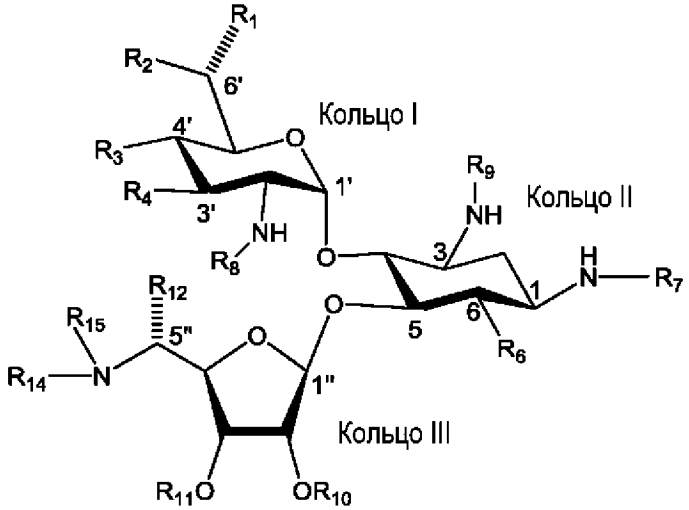
пунктирная линия показывает стерическую конфигурацию в положении 5″, которая является R конфигурацией или S конфигурацией;

R_{10} и R_{11}, каждый, независимо, выбраны из водорода, замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного арила, замещенного или незамещенного алкарила и ацила;

R_{12} выбран из группы, состоящей из водорода, замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного циклоалкила и замещенного или незамещенного арила; и

каждый из R_{14} и R_{15} независимо выбран из водорода, ацила, аминозамещенного альфа–гидрокси ацила, замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного арила, замещенного или незамещенного алкарила, сульфонила и проницаемой для клеток группы, или, альтернативно, R_{14} и R_{15} вместе образуют гетероциклическое кольцо.

22. Соединение по любому из п.п.1–7, где R_5 представляет собой ORz и Rz представляет собой указанный моносахаридный фрагмент, представленный формулой II, где соединение представлено формулой III:



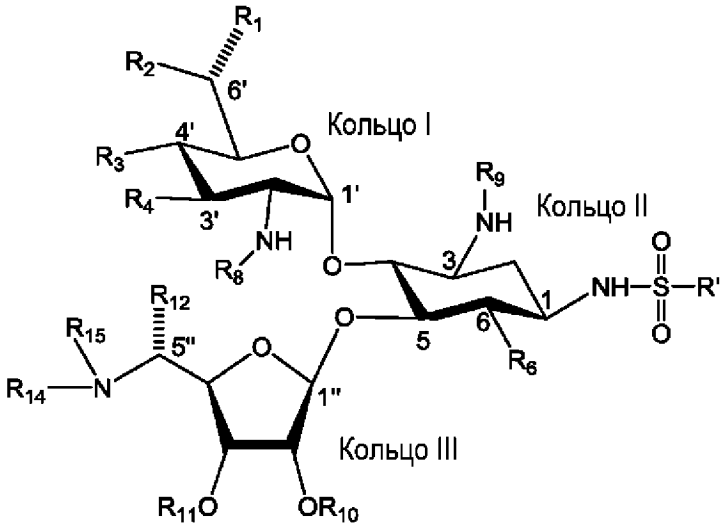
Формула III

где:

R_1–R_4 и R_6–R_9, каждый, имеют значения, определенные для формулы I или формулы Ia; и

R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{14} и R_{15}, каждый, имеют значения, определенные для формулы II в п.21.

23. Соединение по п.22, где R_7 представляет собой указанный сульфонил, где соединение представлено формулой IIIa:



Формула IIIa

где:

R_1–R_4, R_6, R_8 и R_9 имеют значения, определенные для формулы I или формулы Ia;

R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{14} и R_{15} имеют значения, определенные для формулы II в п.21; и

R' выбран из водорода, замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного алкарила и замещенного или незамещенного арила.

24. Соединение по п.23, где R_2 представляет собой ORx, и Rx выбран из водорода и замещенного или незамещенного алкила.

25. Соединение по п.23 или 24, где R_3 представляет собой ORy, и Ry выбран из водорода и замещенного или незамещенного алкила.

26. Соединение по п.23, где R_2 и R_3 вместе образуют диоксан.

27. Соединение по любому из п.п.23–26, где R_4 и R_6, каждый, независимо, представляют собой ORz.

28. Соединение по любому из п.п.23–25, где R_4 и R_6, каждый, представляют собой ORz и Rz представляет собой водород.

29. Соединение по любому из п.п.23–28, где R_8 и R_9, каждый, представляют собой водород.

30. Соединение по любому из п.п.23–29, где R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{14} и R_{15}, каждый, представляют собой водород.

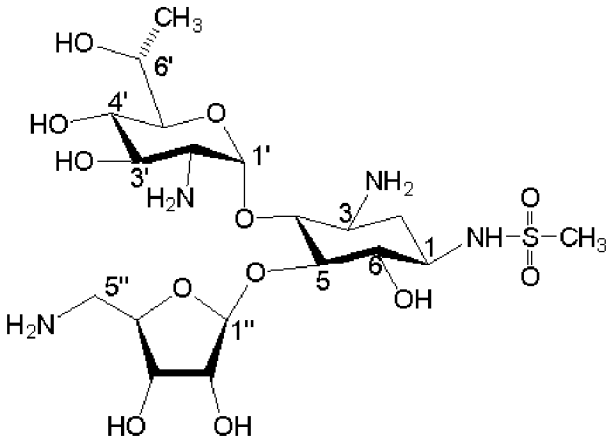
31. Соединение по любому из п.п.23–29, где R_{10}, R_{11}, R_{14} и R_{15}, каждый, представляют собой водород и R_{12} выбран из группы, состоящей из замещенного или

незамещенного алкила, замещенного или незамещенного циклоалкила и замещенного или незамещенного арила.

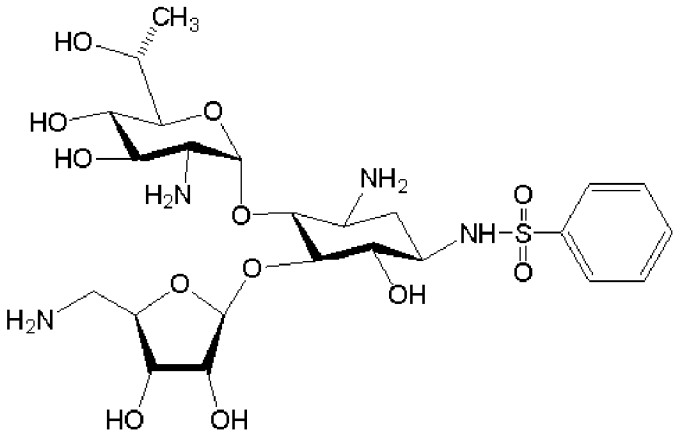
32. Соединение по п.31, где R_{12} представляет собой замещенный или незамещенный алкил.

33. Соединение по п.31, где R_{12} представляет собой метил.

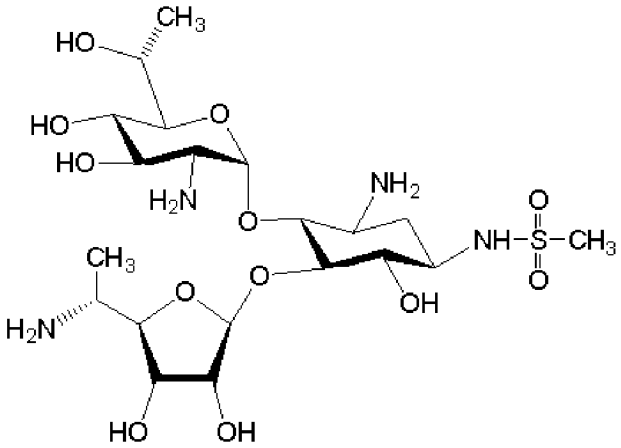
34. Соединение по любому из п.п.23–29, выбранное из:



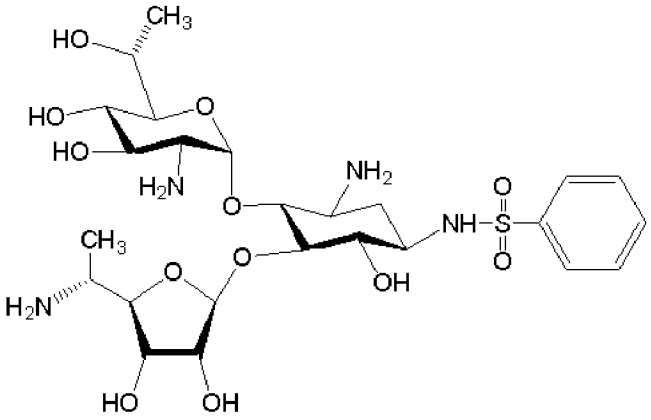
NB74–MeS;



NB74–PhS;

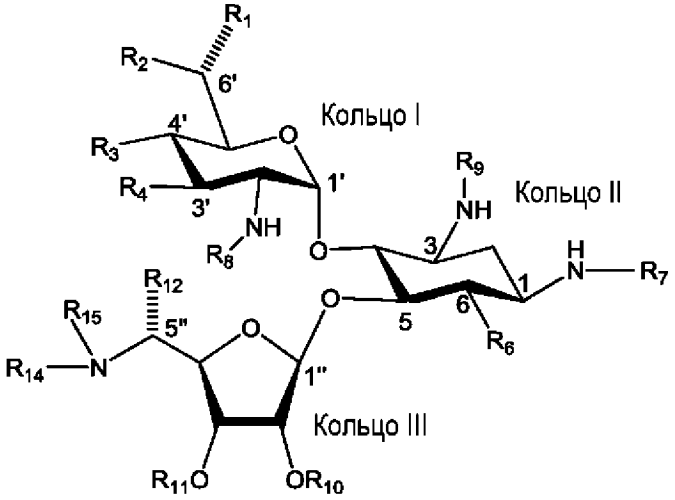


NB124–MeS; и



NB124–PhS.

35. Соединение по любому из п.п.9–16, в котором R_5 представляет собой ORz и Rz представляет собой указанный моносахаридный фрагмент, представленный формулой II, где соединение представлено формулой III*:



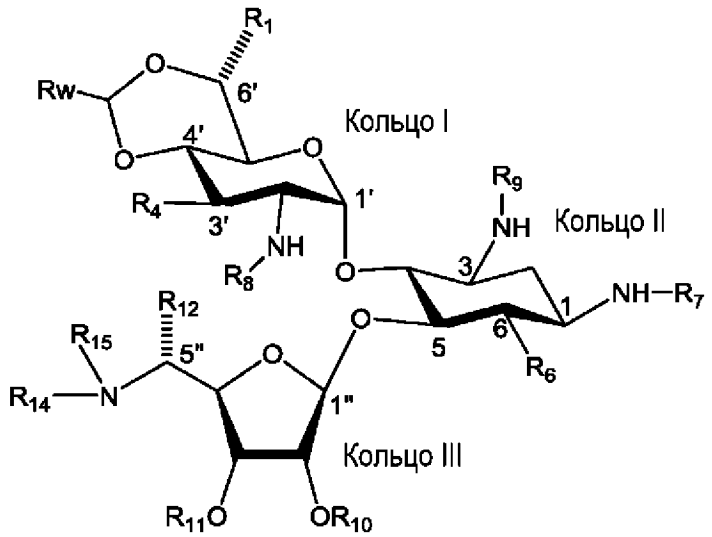
Формула III*

где:

R_1–R_4 и R_6–R_9, каждый, имеют значения, определенные для формулы I* или I*a или I*b; и

R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{14} и R_{15}, каждый, имеют значения, определенные для формулы II в п.21.

36. Соединение по п.35, в котором указанный диоксан представляет собой замещенный или незамещенный 1,3–диоксан, где соединение представлено формулой III*a:



Формула III*a

где:

R_1, R_4, R_6, и R_7–R_9 имеют значения, определенные для формулы I* или I*a или I*b;

R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{14} и R_{15} имеют значения, определенные для формулы II; и

Rw выбран из водорода, замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного алкарила и замещенного или незамещенного арила.

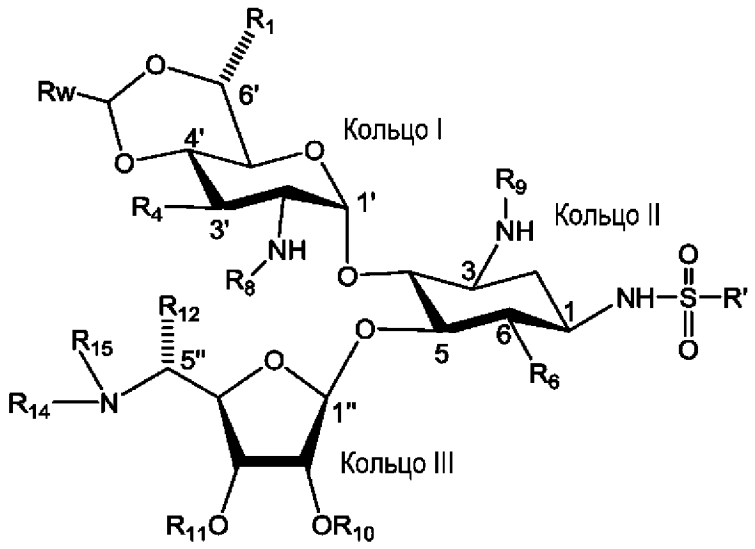
37. Соединение по п.36, где Rw выбран из замещенного или незамещенного алкила и замещенного или незамещенного арила.

38. Соединение по п.36 или 37, где R_7–R_9, каждый, представляют собой водород.

39. Соединение по п.36 или 37, где R_8 и R_9, каждый, представляют собой водород, и где R_7 выбран из водорода, ацила, замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного алкарила, замещенного или незамещенного арила, аминозамещенного альфа–гидрокси ацила и сульфонила.

40. Соединение по любому из п.п.36, 37 и 39, где R_7 представляет собой ацил.

41. Соединение по любому из п.п.36, 37 и 39, в котором R_7 представляет собой указанный сульфонил, где соединение представлено формулой III*b:



Формула III*b

где:

Rw, R_1, R_4, R_6, R_8 и R_9 имеют значения, определенные для формулы I*b;

R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{14} и R_{15} имеют значения, определенные для формулы II; и

R' выбран из водорода, замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного алкарила и замещенного или незамещенного арила.

42. Соединение по любому из п.п.35–41, где R_4 и R_6, каждый, независимо, представляют собой ORz.

43. Соединение по любому из п.п.35–42, где R_4 и R_6, каждый, представляют собой ORz и Rz представляет собой водород.

44. Соединение по любому из п.п.35–43, где R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{14} и R_{15}, каждый, представляют собой водород.

45. Соединение по любому из п.п.35–43, где R_{10}, R_{11}, R_{14} и R_{15}, каждый, представляют собой водород и R_{12} выбран из группы, состоящей из замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного циклоалкила и замещенного или незамещенного арила.

46. Соединение по п.45, где R_{12} представляет собой замещенный или незамещенный алкил.

47. Соединение по п.46, где R_{12} представляет собой метил.

48. Соединение по любому из п.п.1–47, где R_1 представляет собой замещенный или незамещенный алкил.

49. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из п.п.1–48 и фармацевтически приемлемый носитель.

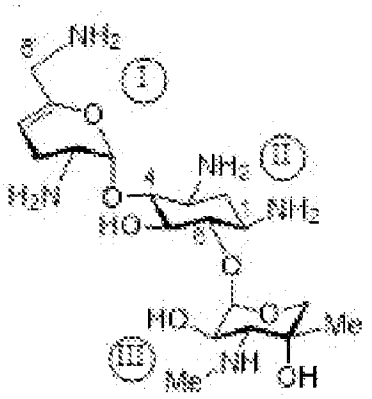
50. Соединение по любому из п.п.1–48 или композиция по п.49, для применения в лечении генетического нарушения.

51. Соединение или композиция по п.50, где генетическое нарушение связано с преждевременной мутацией стоп–кодона и/или фенотипом укорочения белка.

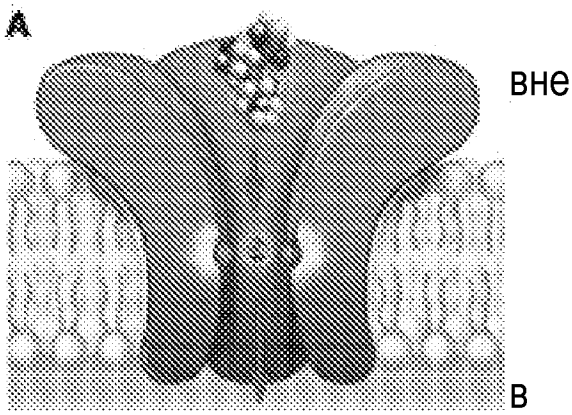
52. Соединение по любому из п.п.1–48 или композиция по п.49, для применения в повышении уровня экспрессии гена, имеющего мутацию стоп–кодона.

По доверенности

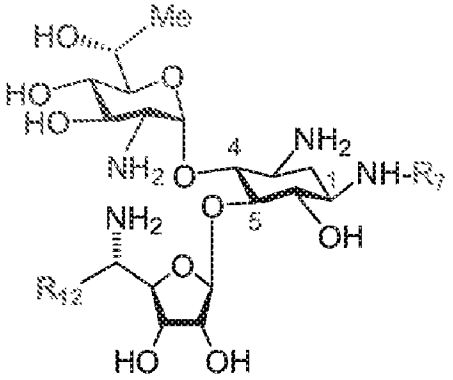
ФИГ.1 (УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ)



Сизомицин



ФИГ.2

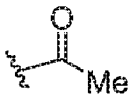


set1

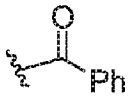
NB74-N1Ac: R_{12}=H, R_7=Ac
NB74-N1Bz: R_{12}=H, R_7=Bz
NB74-N1MeS: R_{12}=H, R_7=MeS
NB74-N1PhS: R_{12}=H, R_7=PhS

set2

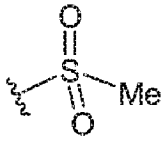
NB124-N1Ac: R_{12}=Me, R_7=Ac
NB124-N1Bz: R_{12}=Me, R_7=Bz
NB124-N1MeS: R_{12}=Me, R_7=MeS



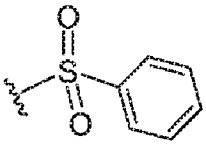
Ацетил
(Ac)



Бензоил
(Bz)

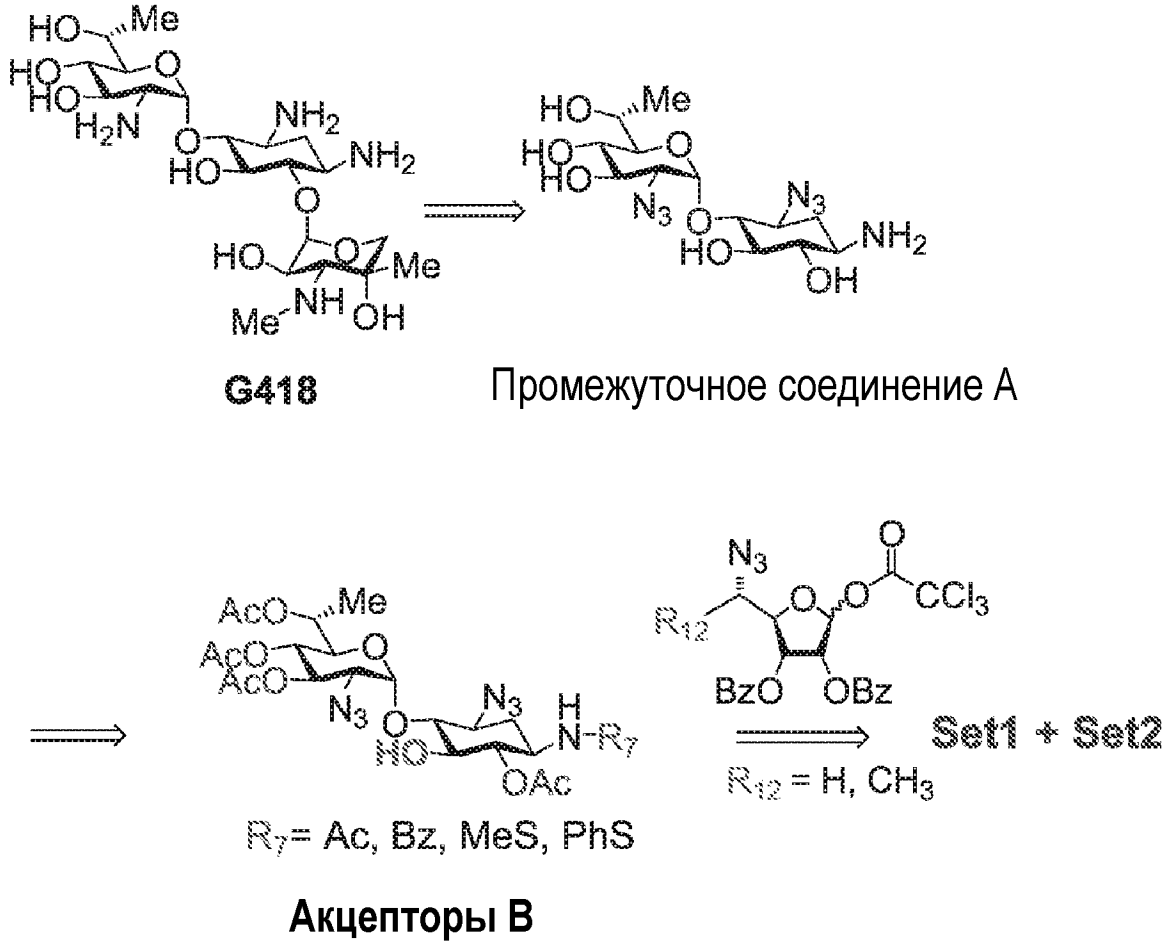


Метилсульфонил
(MeS)

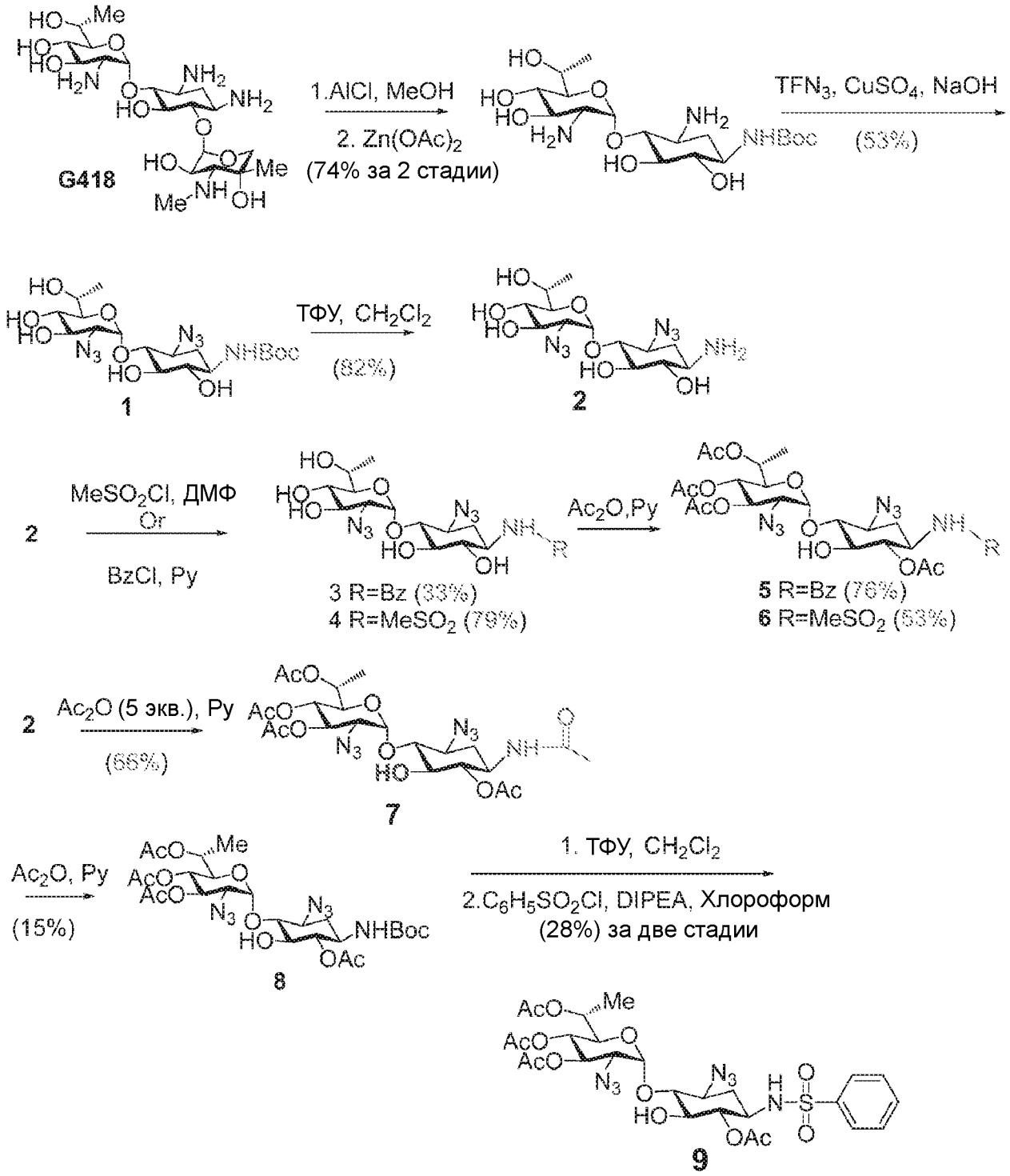


Фенилсульфонил
(PhS)

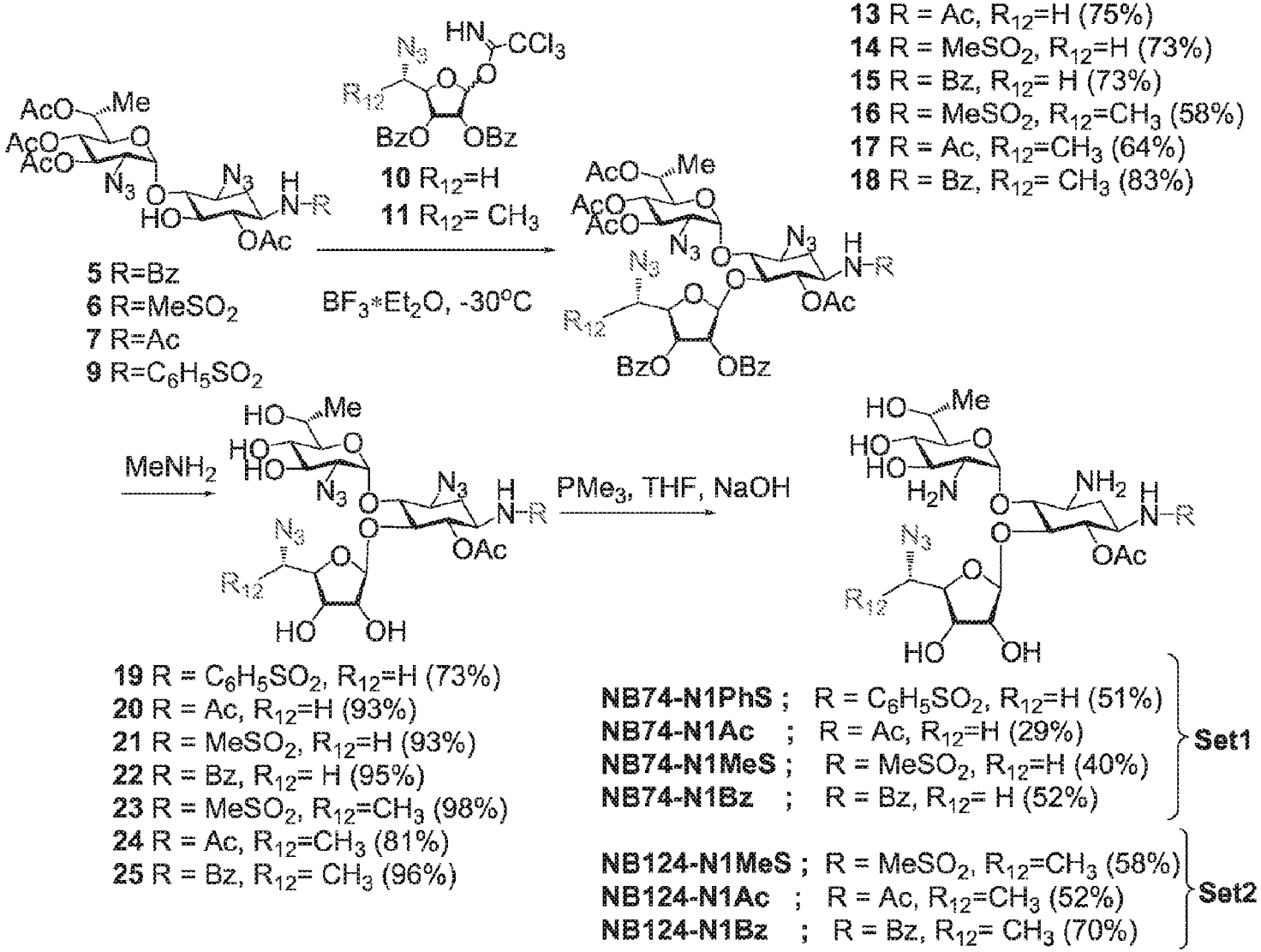
ФИГ.3


G418
Промежуточное соединение A
Set1 + Set2
R_{12} = H, CH_3
R_7= Ac, Bz, MeS, PhS
Акцепторы B

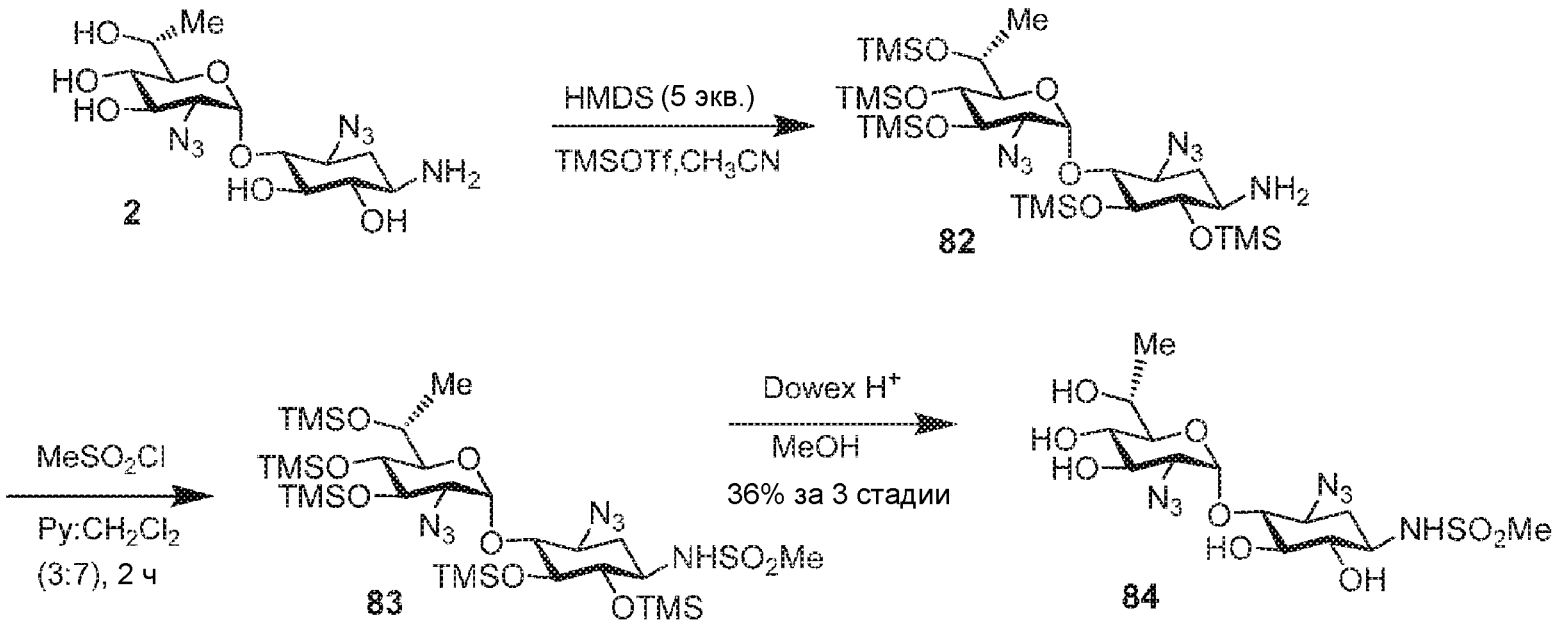
ФИГ.4


G418
1.AlCl, MeOH
2. Zn(OAc)2
(74% за 2 стадии)
TFN3, CuSO4, NaOH
(53%)
1
ТФУ, CH2Cl2
(82%)
2
MeSO2Cl, ДМФ
Or
BzCl, Py
3 R=Bz (33%)
4 R=MeSO2 (79%)
Ac2O,Py
5 R=Bz (76%)
6 R=MeSO2 (53%)
Ac2O (5 экв.), Py
(66%)
7
Ac2O, Py
(15%)
8
1. ТФУ, CH2Cl2
2.C6H5SO2Cl, DIPEA, Хлороформ
(28%) за две стадии
9

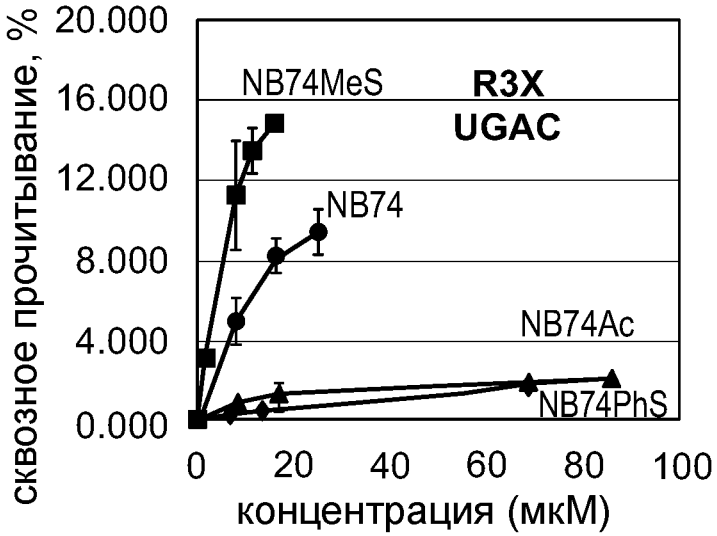
ФИГ.5


5 R=Bz
6 R=MeSO2
7 R=Ac
9 R=C6H5SO2
10 R12=H
11 R12= CH3
BF3*Et2O, -30°C
12 R = C6H5SO2, R12=H (57%)
13 R = Ac, R12=H (75%)
14 R = MeSO2, R12=H (73%)
15 R = Bz, R12= H (73%)
16 R = MeSO2, R12=CH3 (58%)
17 R = Ac, R12=CH3 (64%)
18 R = Bz, R12= CH3 (83%)
MeNH2
PMe3, THF, NaOH
19 R = C6H5SO2, R12=H (73%)
20 R = Ac, R12=H (93%)
21 R = MeSO2, R12=H (93%)
22 R = Bz, R12= H (95%)
23 R = MeSO2, R12=CH3 (98%)
24 R = Ac, R12=CH3 (81%)
25 R = Bz, R12= CH3 (96%)
NB74-N1PhS ; R = C6H5SO2, R12=H (51%)
NB74-N1Ac ; R = Ac, R12=H (29%)
NB74-N1MeS ; R = MeSO2, R12=H (40%)
NB74-N1Bz ; R = Bz, R12= H (52%)
Set1
NB124-N1MeS ; R = MeSO2, R12=CH3 (58%)
NB124-N1Ac ; R = Ac, R12=CH3 (52%)
NB124-N1Bz ; R = Bz, R12= CH3 (70%)
Set2

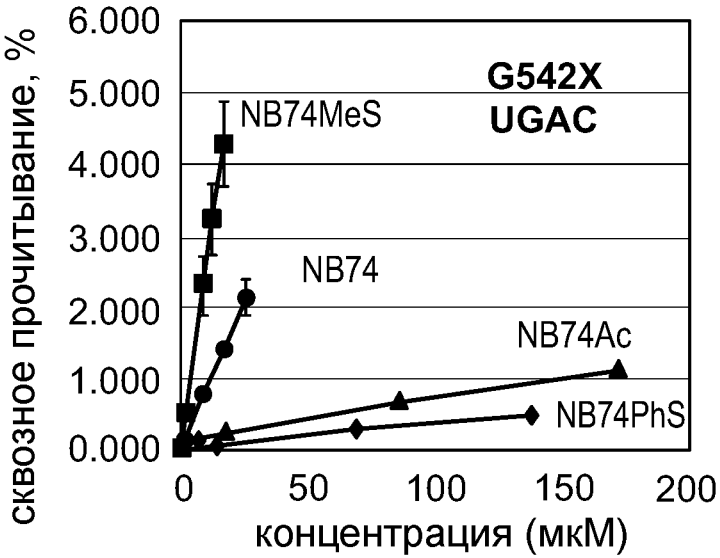
ФИГ.6


HO
Me
HO
HO
O
N3
O
HO
N3
NH2
OH
2
HMDS (5 экв.)
TMSOTf,CH3CN
TMSO
Me
TMSO
TMSO
O
N3
O
N3
NH2
TMSO
OTMS
82
MeSO2Cl
Py:CH2Cl2
(3:7), 2 ч
TMSO
Me
TMSO
TMSO
O
N3
O
N3
NHSO2Me
TMSO
OTMS
83
Dowex H+
MeOH
36% за 3 стадии
Me
HO
HO
HO
O
N3
O
N3
NHSO2Me
HO
OH
84

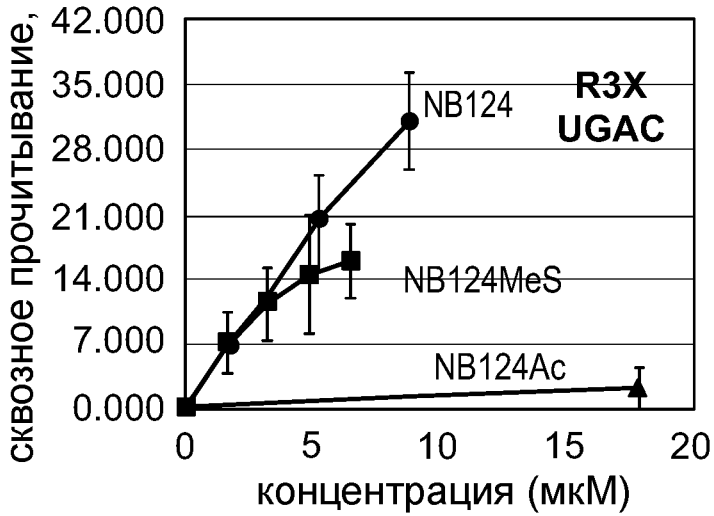
ФИГ.7A



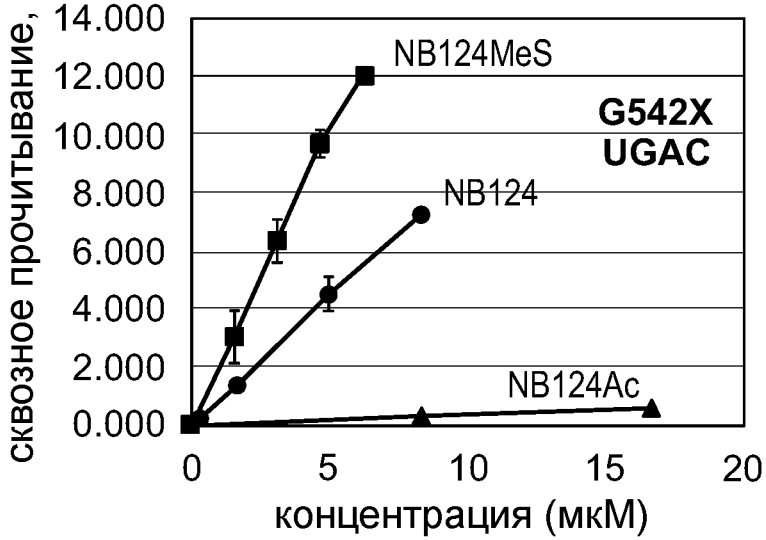
ФИГ.7B



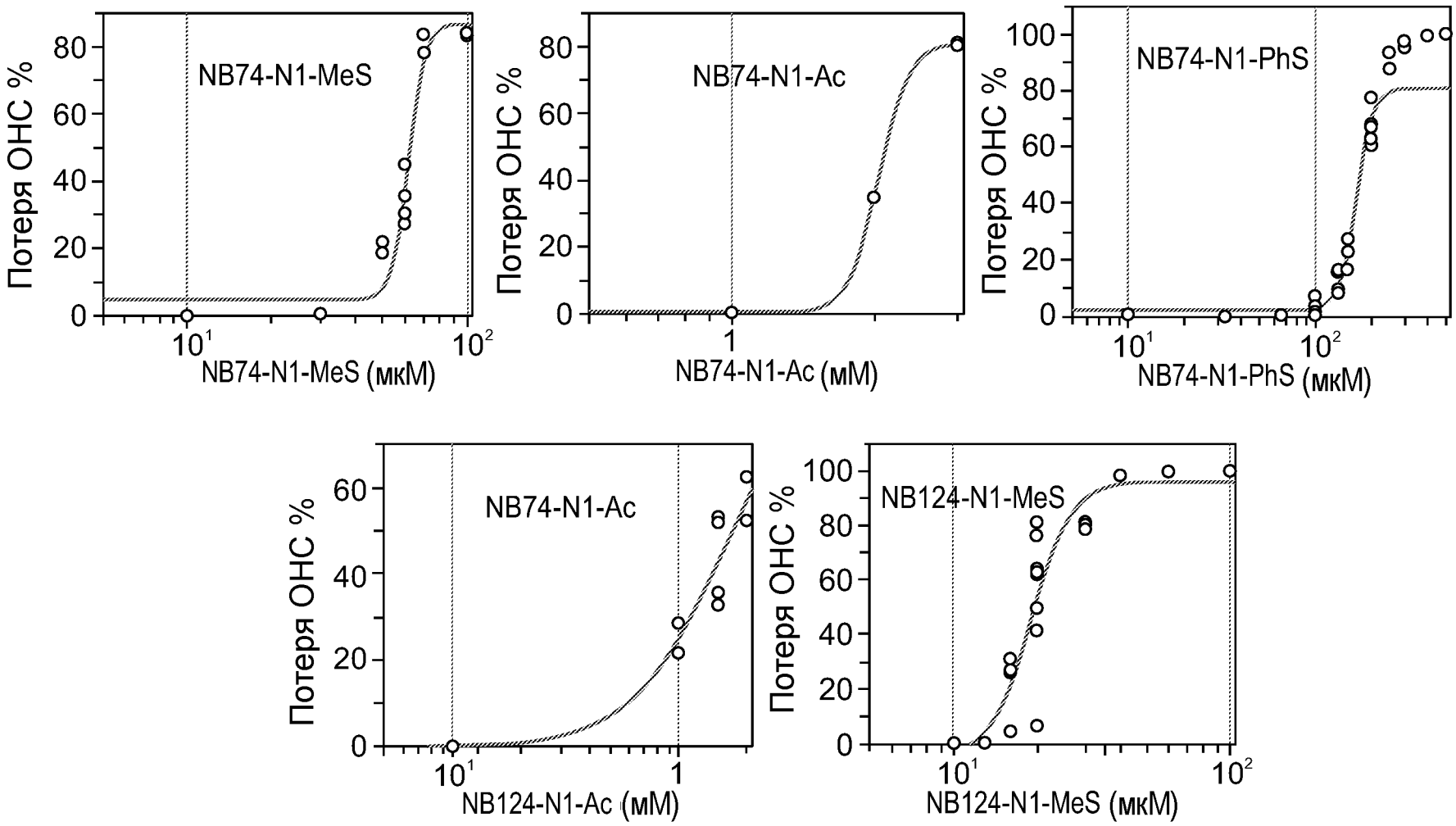
ФИГ.7C



ФИГ.7D

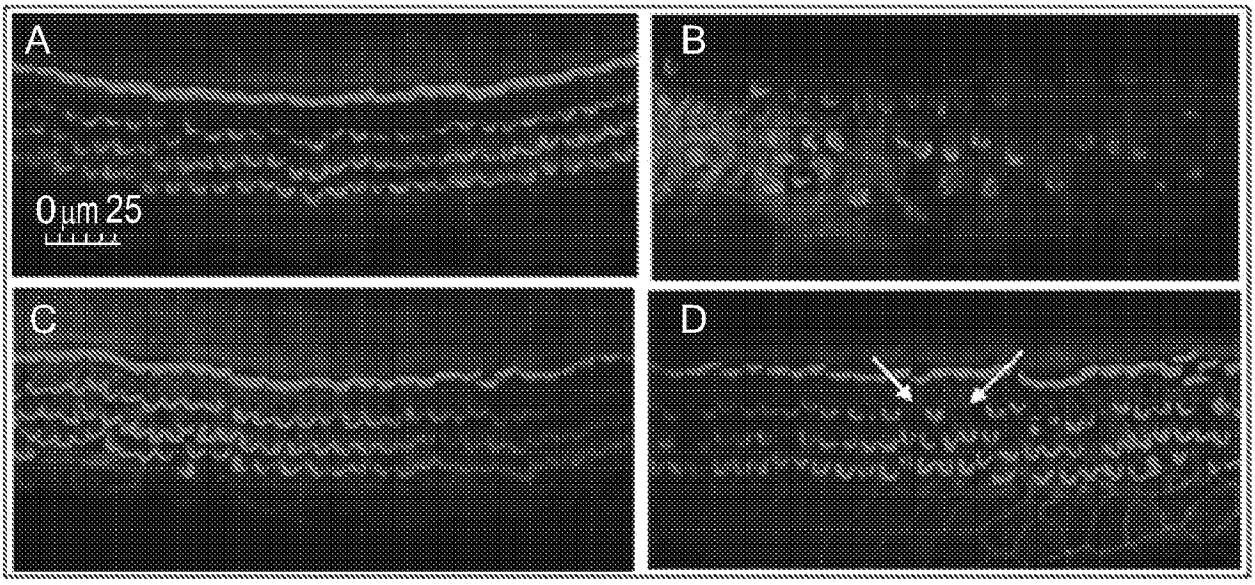


ФИГ.8


NB74-N1-MeS
Потеря ОНС %
NB74-N1-MeS (мкМ)
NB74-N1-Ac
Потеря ОНС %
NB74-N1-Ac (мМ)
NB74-N1-PhS
Потеря ОНС %
NB74-N1-PhS (мкМ)
NB74-N1-Ac
Потеря ОНС %
NB124-N1-Ac (мМ)
NB124-N1-MeS
Потеря ОНС %
NB124-N1-MeS (мкМ)

ФИГ.9A

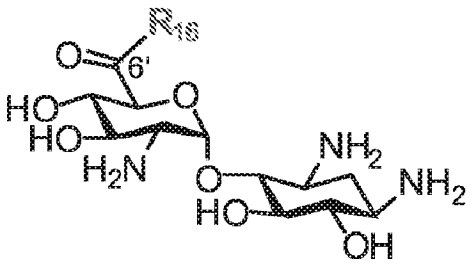
ФИГ.9B



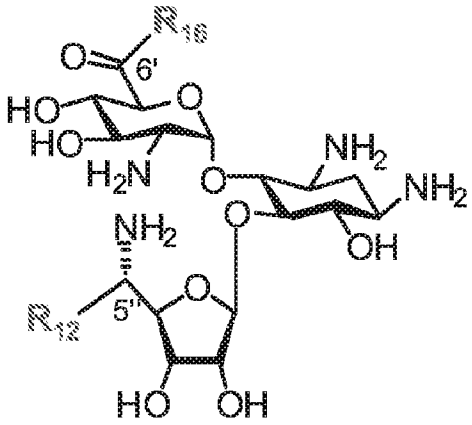
ФИГ.9C

ФИГ.9D

ФИГ.10

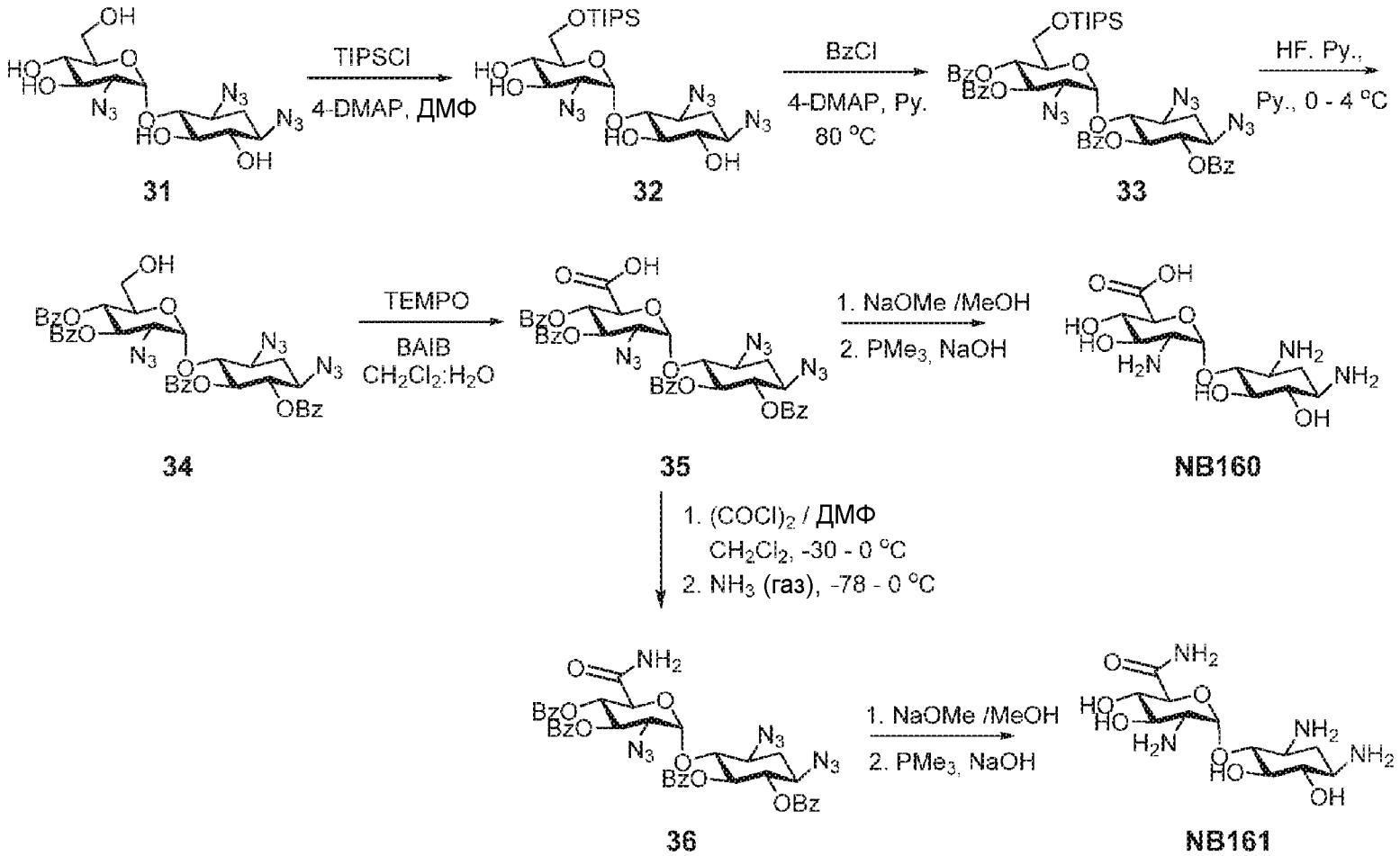


NB160: R_{16}=OH
NB161: R_{16}=NH_2

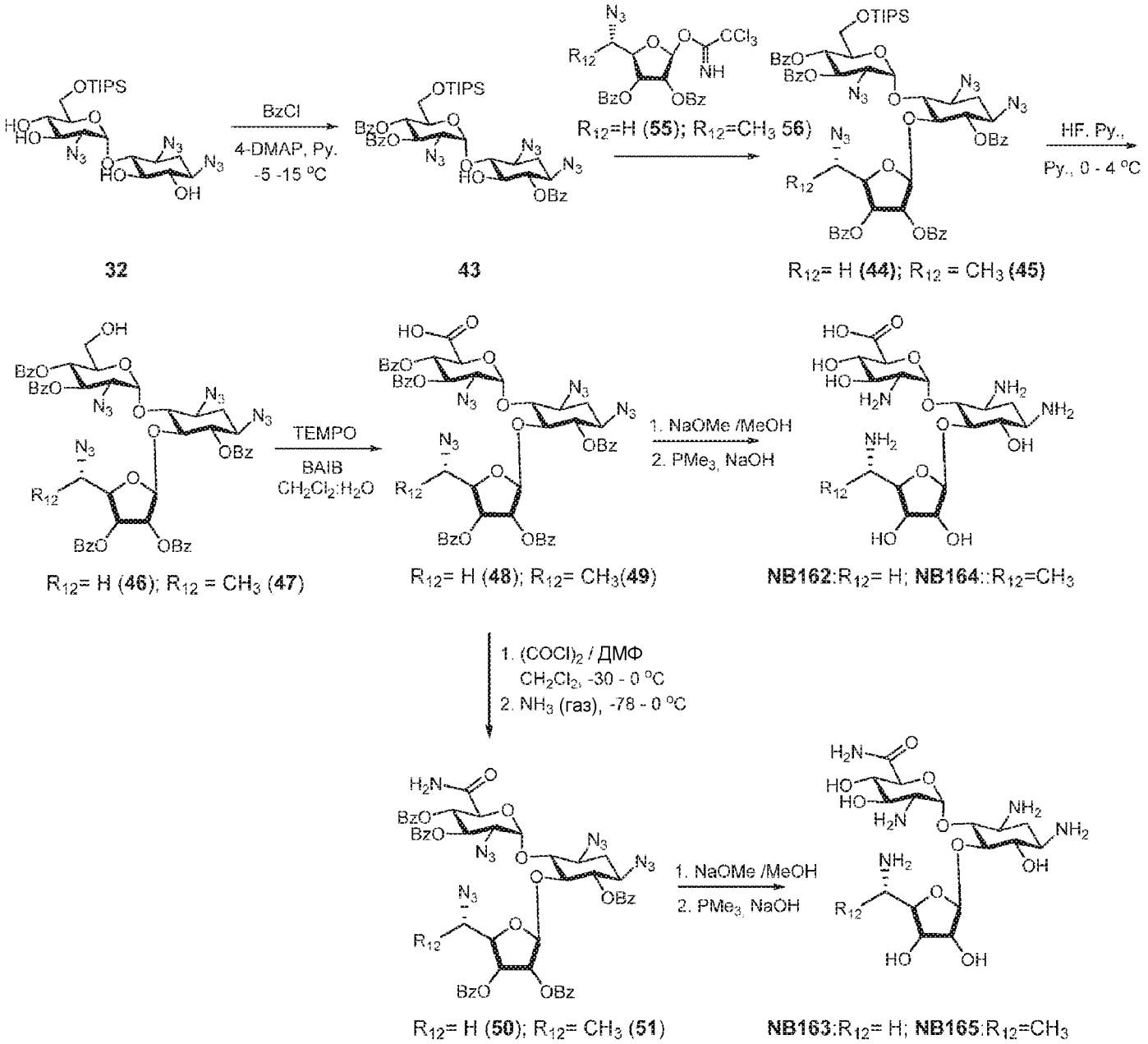


NB162: R_{16}=OH, R_{12}=H
NB163: R_{16}=NH_2, R_{12}=H
NB164: R_{16}=OH, R_{12}=Me
NB165: R_{16}=NH_2, R_{12}=Me

ФИГ.11

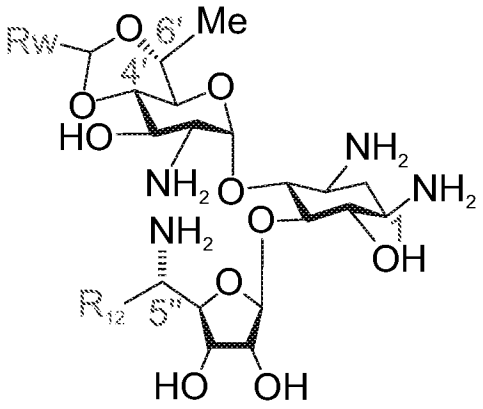

TIPSCl
4-DMAP, ДМФ
BzCl
4-DMAP, Py.
80 °C
HF. Py.,
Py., 0 - 4 °C
TEMPO
BAIB
CH2Cl2:H2O
1. NaOMe /MeOH
2. PMe3, NaOH
1. (COCl)2 / ДМФ
CH2Cl2, -30 - 0 °C
2. NH3 (газ), -78 - 0 °C
31
32
33
34
35
36
NB160
NB161

ФИГ.12


OTIPS
BzCl
4-DMAP, Py.
-5 -15 °C
32
43
R12=H (55); R12=CH3 56)
HF. Py.,
Py., 0 - 4 °C
R12= H (44); R12 = CH3 (45)
TEMPO
BAIB
CH2Cl2:H2O
R12= H (46); R12 = CH3 (47)
1. NaOMe /MeOH
2. PMe3, NaOH
R12= H (48); R12= CH3(49)
NB162:R12= H; NB164::R12=CH3
1. (COCl)2 / ДМФ
CH2Cl2, -30 - 0 °C
2. NH3 (газ), -78 - 0 °C
R12= H (50); R12= CH3 (51)
NB163:R12= H; NB165:R12=CH3

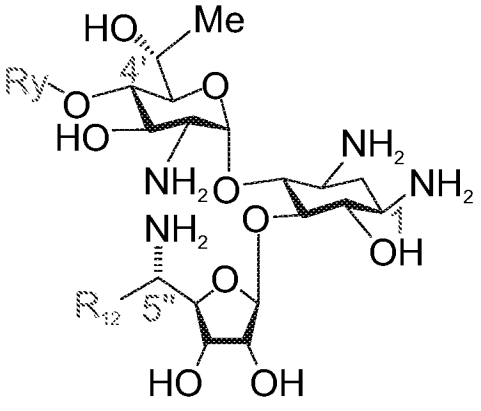
ФИГ.13

Set3



61: R_{12}= H, Rw= Me
62: R_{12}= H, Rw= Ph
63: R_{12}= Me, Rw= Me
64: R_{12}= Me, Rw= Ph

Set4

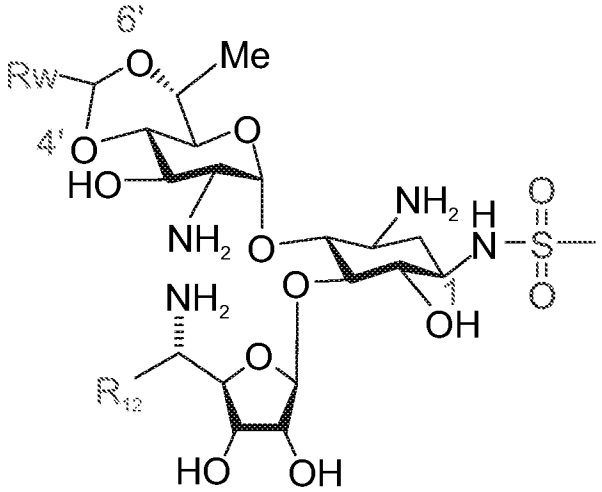


NB74: R_{12}= H, Ry=H
NB124: R_{12}= CH_3, Ry=H

65: R_{12}= H, Ry= Этил
66: R_{12}= H, Ry= Пропил
67: R_{12}= Me, Ry= Этил
68: R_{12}= Me, Ry= Пропил

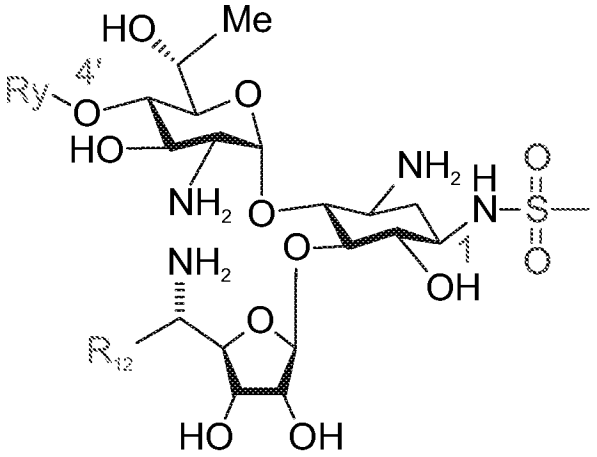
ФИГ.14

Set5



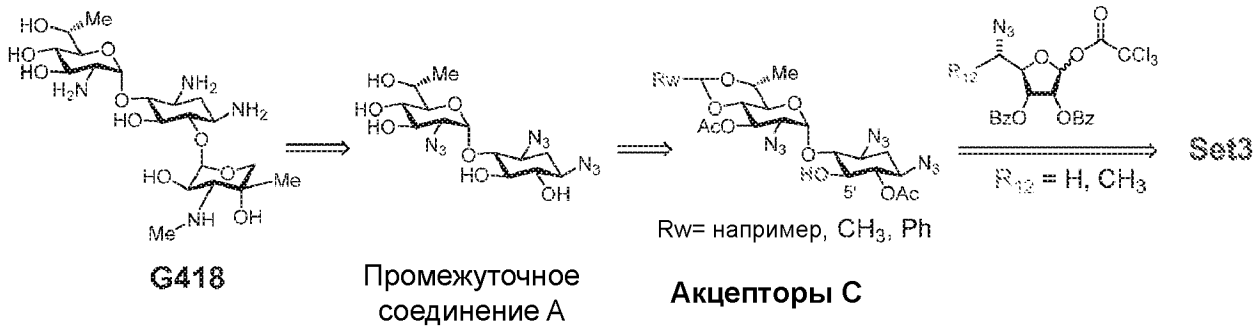
96: R_{12}= H, Rw= Me
97: R_{12}= H, Rw= Ph
98: R_{12}= Me, Rw= Me
99: R_{12}= Me, Rw= Ph

Set6

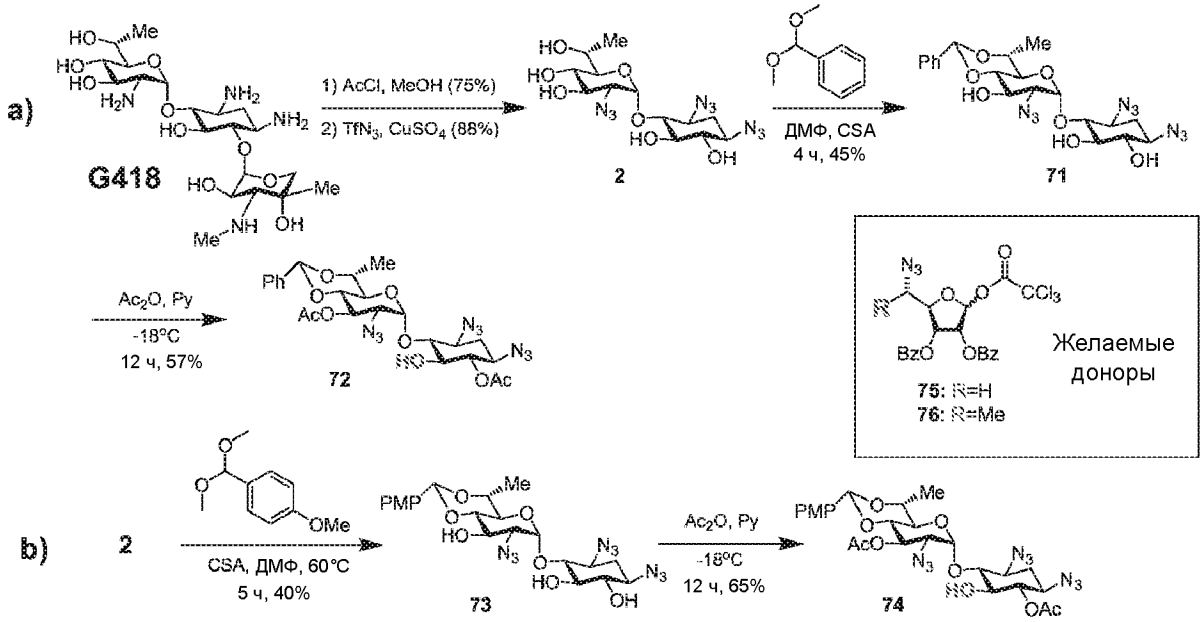


100: R_{12}= H, Ry= Этил
101: R_{12}= H, Ry= Пропил
102: R_{12}= Me, Ry= Этил
103: R_{12}= Me, R_1= Пропил

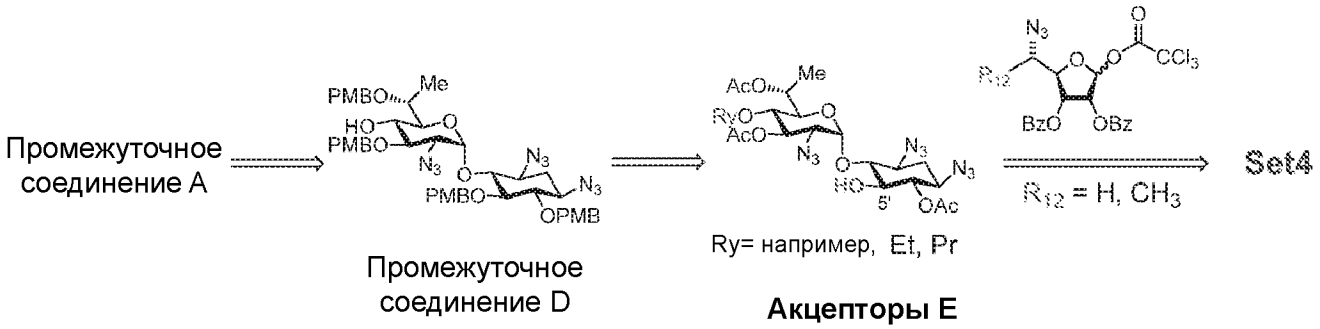
ФИГ.15



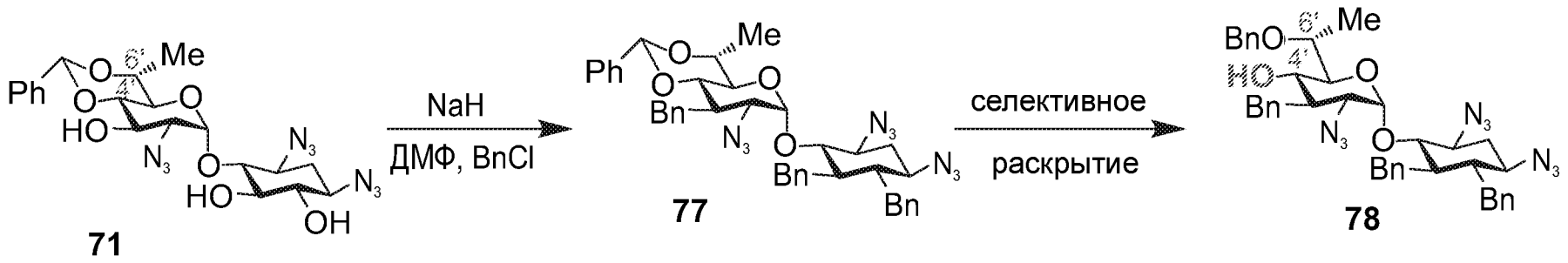
ФИГ.16



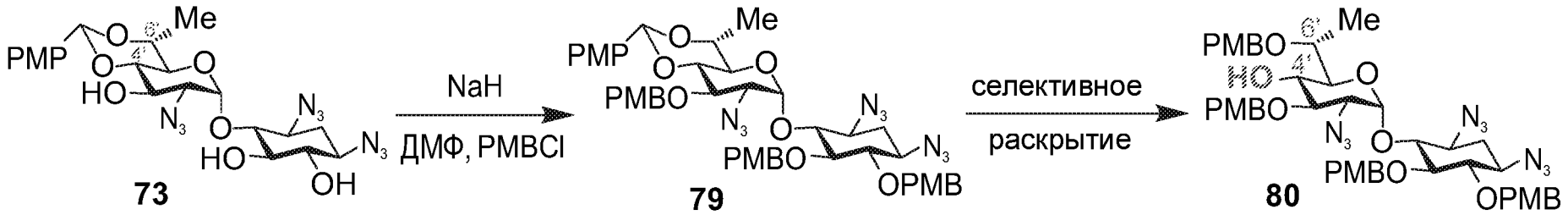
ФИГ.17



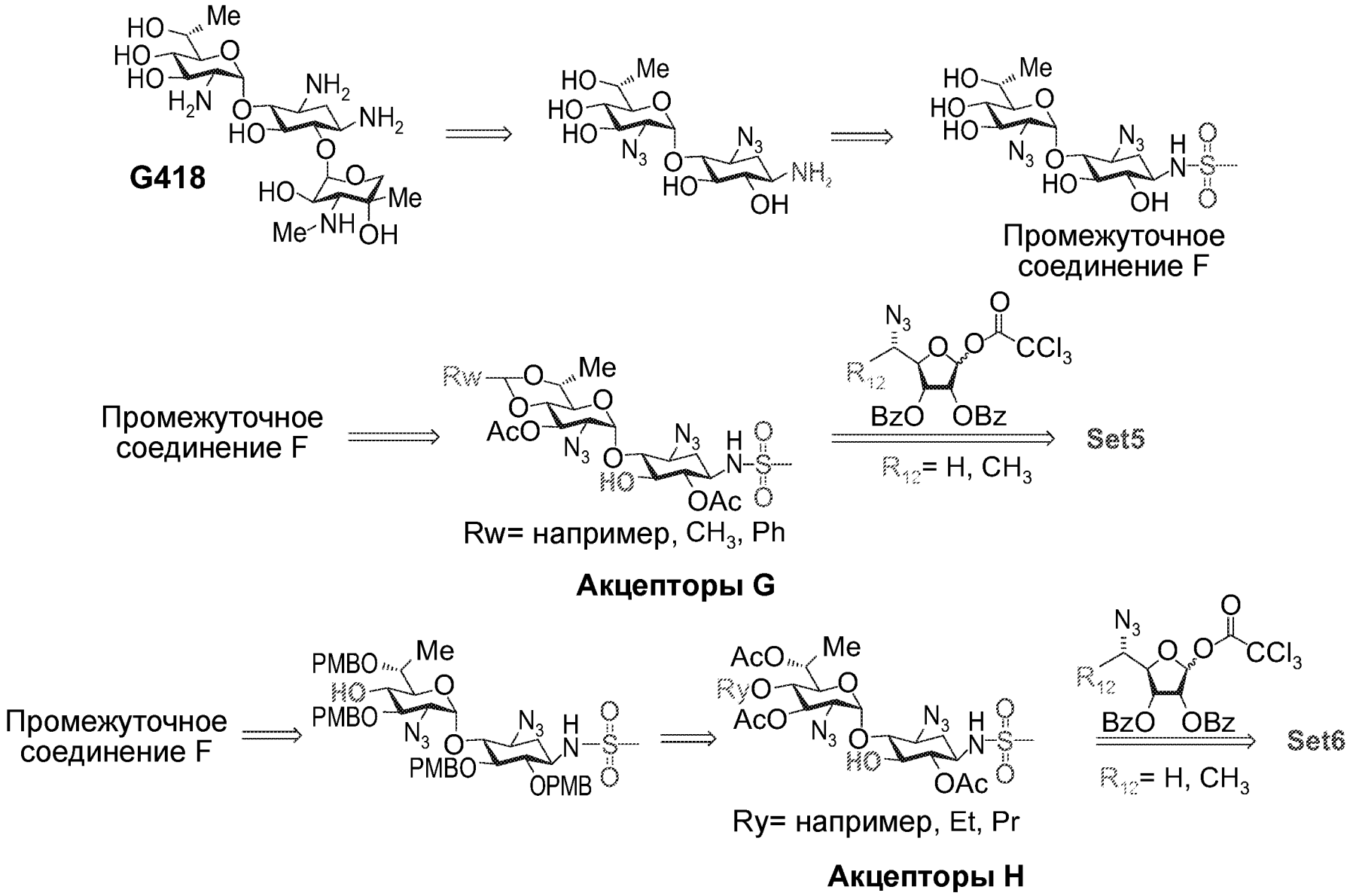
ФИГ.18А



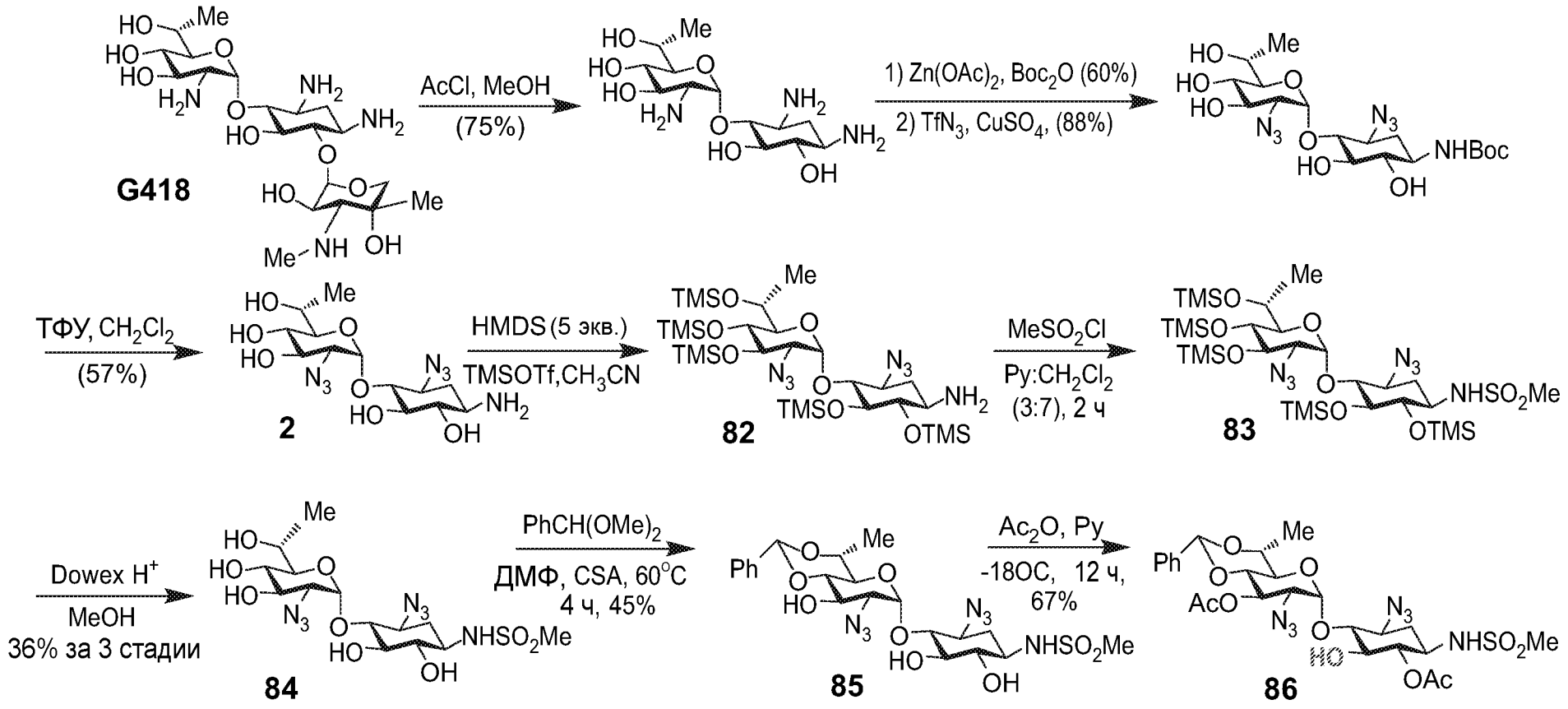
ФИГ.18В



ФИГ.19


G418
Промежуточное соединение F
Промежуточное соединение F
Rw= например, CH3, Ph
Акцепторы G
Set5
R12= H, CH3
Промежуточное соединение F
Ry= например, Et, Pr
Акцепторы H
Set6
R12= H, CH3

ФИГ.20


G418
AcCl, MeOH
(75%)
1) Zn(OAc)2, Boc2O (60%)
2) TfN3, CuSO4, (88%)
ТФУ, CH2Cl2
(57%)
2
HMDS (5 экв.)
TMSOTf,CH3CN
82
MeSO2Cl
Py:CH2Cl2
(3:7), 2 ч
83
Dowex H+
MeOH
36% за 3 стадии
84
PhCH(OMe)2
ДМФ, CSA, 60°C
4 ч, 45%
85
Ac2O, Py
-18ОС, 12 ч,
67%
86