

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202091931 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2020.11.05

(22) Дата подачи заявки
2019.02.12

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

(54) ЛИГАНДЫ ТОЛЛ-ПОДОБНЫХ РЕЦЕПТОРОВ

(31) 62/629,513

(32) 2018.02.12

(33) US

(86) PCT/US2019/017669

(87) WO 2019/157509 2019.08.15

(71) Заявитель:
ИННИМБЮН КОРПОРЕЙШН (US)

(72) Изобретатель:

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

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

(57) Лиганды Toll-подобных рецепторов (TLR), содержащие коровую часть на основе аллозы, являются стабильными в водном составе и применимы в лечении, предупреждении заболеваний или состояний, опосредованных TLR, таких как рак, инфекционное заболевание, аллергия, аутоиммунное заболевание, сепсис и ишемически-реперфузионное повреждение, или снижении предрасположенности к ним.

A1

202091931

202091931

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-564355EA/061

ЛИГАНДЫ TOLL-ПОДОБНЫХ РЕЦЕПТОРОВ

РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

[0001] Данная заявка испрашивает приоритет по предварительной заявке на патент США № 62/629513, поданной 12 февраля 2018 года, которая включена в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

ДЕКЛАРАЦИЯ ГОСУДАРСТВЕННОГО ИНТЕРЕСА

[0002] Настоящее изобретение было выполнено при поддержке государства в рамках гранта № 1R43AI136081-01A1, предоставленного Национальным институтом аллергии и инфекционных заболеваний. Правительство имеет определенные права на настоящее изобретение.

Область техники

[0003] Настоящее изобретение относится к лигандам Toll-подобных рецепторов, применимым в лечении заболеваний или состояний, опосредованных Toll-подобными рецепторами.

ПРЕДПОСЫЛКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0004] Давно известно, что грамотрицательные бактерии вызывают иммунологические реакции при участии Toll-подобных рецепторов (TLR). Для отдельных структурных компонентов, которые являются уникальными для этих патогенов, была установлена связь с сильными врожденными и адаптивными иммунными ответами. Существует значительный интерес к разработке агонистов и антагонистов TLR, поскольку фармакологические манипуляции с врожденными иммунными ответами могут привести к более эффективным вакцинам и новым подходам к лечению аутоиммунных, аллергических, атопических, злокачественных и инфекционных заболеваний.

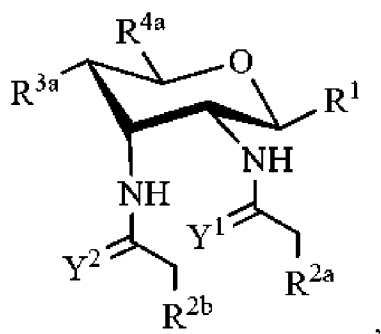
[0005] Первым обнаруженным продуктом микроорганизмов, который является агонистом Toll-подобных рецепторов, был полученный из LPS липид А, высококонсервативный компонент клеточной стенки бактерий на основе глюкозамина, специфический для грамотрицательных бактерий, который активирует Toll-подобный рецептор 4 (TLR-4). Хотя липид А представляет собой сильное иммуномодулирующее средство, его медицинское применение является ограниченным вследствие его крайней токсичности, включая индукцию синдрома системного воспалительного ответа. Токсические эффекты липида А можно ослабить путем селективной химической модификации липида А с получением соединений на основе монофосфорилированного липида А (иммуностимулятор MPL; GlaxoSmithKline). Иммуностимулятор MPL и родственные соединения характеризуются адьювантной активностью, когда его применяют в вакцинных составах с белковыми и углеводными антигенами для усиления гуморального и/или клеточного иммунитета к антигенам. Гетерогенность, низкая эффективность и неудовлетворительная стабильность MPL и других лигандов TLR4 из природных источников или синтетических лигандов затрудняют их применение при многих

показаниях.

[0006] Таким образом, существует потребность в улучшенных лигандах TLR с улучшенной эффективностью, стабильностью и/или чистотой.

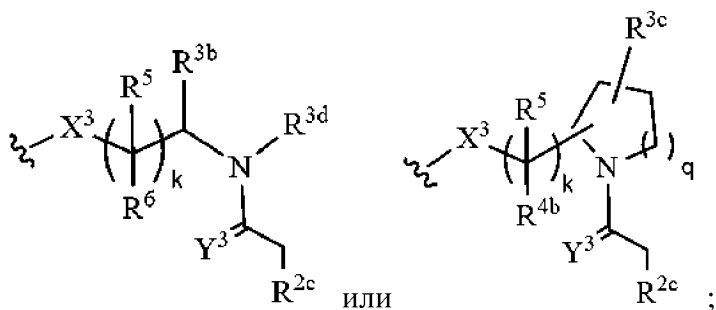
КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0007] В настоящем изобретении предусмотрены соединения или их фармацевтически приемлемая соль, а также способы, композиции и наборы, раскрытые в данном документе, для лечения или предупреждения заболевания или состояния, опосредованных Toll-подобными рецепторами. Лиганды TLR по настоящему изобретению характеризуются новым остовом на основе аллозы с исключительной стабильностью в водном составе. В одном аспекте настоящего изобретения предусмотрены соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемая соль,



(I)

[0008] где:



[0009] R^1 представляет собой

[0010] каждый из R^{2a} , R^{2b} и R^{2c} независимо представляет собой C_{4-22} алкил, $-X^1-C_{3-21}$ алкил, $-CH_2-X^1-C_{2-20}$ алкил или $-CH(R^{10})(R^{11})$;

[0011] R^{10} в каждом случае независимо представляет собой C_{1-21} алкил, $-X^1-C_{2-20}$ алкил или $-CH_2-X^1-C_{1-19}$ алкил;

[0012] R^{11} в каждом случае независимо представляет собой C_{3-17} алкил, $-X^2-C_{2-16}$ алкил, $-CH_2-X^2-C_{1-15}$ алкил, $-X^2-C(=Y^4)C_{1-15}$ алкил, $-CH_2-C(=Y^4)C_{1-15}$ алкил, $-X^2-C(=Y^4)C_{1-15}$ алкилен- Z^1-C_{1-15} алкил, $-CH_2-C(=Y^4)C_{1-15}$ алкилен- Z^1-C_{1-15} алкил, $-C_{3-17}$ алкилен- Z^1-C_{1-15} алкил, $-X^2-C_{2-16}$ алкилен- Z^1-C_{1-15} алкил, $-CH_2-X^2-C_{1-15}$ алкилен- Z^1-C_{1-15} алкил, $-X^2-C(=Y^4)C_{1-15}$ алкил- Z^2 или $-X^2-C_{2-16}$ алкилен- Z^2 ;

[0013] каждый из R^{3a} , R^{3b} и R^{3c} независимо представляет собой CO_2H , $-OSO_3H$, $-OR(O)(OH)_2$, $-C_{1-6}$ алкилен- CO_2H , $-C_{1-6}$ алкилен- OSO_3H , $-C_{1-6}$ алкилен- $OR(O)(OH)_2$, $-OC_{1-6}$ алкилен- $P(O)(OH)_2$, $-C_{1-6}$ алкилен- $P(O)(OH)_2$, $-C_{1-6}$ галогеналкилен- $P(O)(OH)_2$, H, или сложный эфир CO_2H , $-OSO_3H$, $-OR(O)(OH)_2$, $-C_{1-6}$ алкилен- CO_2H , $-C_{1-6}$ алкилен- OSO_3H , $-C_{1-6}$

C_6 алкилен- $\text{OP}(\text{O})(\text{OH})_2$, $-\text{OC}_{1-6}$ алкилен- $\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$, $-\text{C}_{1-6}$ алкилен- $\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$ или $-\text{C}_{1-6}$ галогеналкилен- $\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$;

[0014] R^{3d} представляет собой CO_2H , $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$, $-\text{C}_{1-6}$ алкилен- CO_2H , $-\text{C}_{1-6}$ алкилен- OSO_3H , $-\text{C}_{1-6}$ алкилен- $\text{OP}(\text{O})(\text{OH})_2$, $-\text{OC}_{1-6}$ алкилен- $\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$, $-\text{C}_{1-6}$ алкилен- $\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$, $-\text{C}_{1-6}$ галогеналкилен- $\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$, H , C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-8} циклоалкил или сложный эфир CO_2H , $-\text{OSO}_3\text{H}$, $-\text{OP}(\text{O})(\text{OH})_2$, $-\text{C}_{1-6}$ алкилен- CO_2H , $-\text{C}_{1-6}$ алкилен- OSO_3H , $-\text{C}_{1-6}$ алкилен- $\text{OP}(\text{O})(\text{OH})_2$, $-\text{OC}_{1-6}$ алкилен- $\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$, $-\text{C}_{1-6}$ алкилен- $\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$ или $-\text{C}_{1-6}$ галогеналкилен- $\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$;

[0015] R^{4a} представляет собой CO_2H , $\text{CH}_2\text{OSO}_3\text{H}$, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$, $\text{CH}_2\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$, CH_2OH , H или сложный эфир CO_2H , $\text{CH}_2\text{SO}_3\text{H}$, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ или $\text{CH}_2\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$;

[0016] R^{4b} в каждом случае независимо представляет собой CO_2H , $\text{CH}_2\text{OSO}_3\text{H}$, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$, $\text{CH}_2\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$, CH_2OH , H или сложный эфир CO_2H , $\text{CH}_2\text{SO}_3\text{H}$, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ или $\text{CH}_2\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$;

[0017] R^5 и R^6 в каждом случае независимо представляют собой H , C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ алкил или $-\text{C}_{1-6}$ алкилен- OH ;

[0018] X^1 и X^2 в каждом случае независимо представляют собой O , S или NH ;

[0019] X^3 представляет собой O , S , NH или CH_2 ;

[0020] Y^1 , Y^2 и Y^3 независимо представляют собой O , S , NH или H_2 ;

[0021] Y^4 в каждом случае независимо представляет собой O , S или NH ;

[0022] Z^1 в каждом случае независимо представляет собой фенилен или 5-6-членный гетероарил, причем фенилен и гетероарил обязательно замещены 1-4 заместителями, независимо выбранными из C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, $-\text{OC}_{1-4}$ алкила, $-\text{OC}_{1-4}$ галогеналкила, циано и галогена;

[0023] Z^2 в каждом случае независимо представляет собой фенил или 5-6-членный гетероарил, где Z^2 обязательно замещен 1-5 заместителями, независимо выбранными из C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, $-\text{OC}_{1-4}$ алкила, $-\text{OC}_{1-4}$ галогеналкила, циано и галогена; и

[0024] каждый из k и q независимо составляет целое число от 0 до 4.

[0025] В другом аспекте настоящего изобретения предусмотрены фармацевтические композиции, содержащие фармацевтически приемлемый носитель и соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль.

[0026] В другом аспекте настоящего изобретения предусмотрен способ лечения, предупреждения заболевания или состояния, опосредованных Toll-подобными рецепторами, или снижения предрасположенности к ним, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции на их основе.

[0027] В другом аспекте настоящего изобретения предусмотрен способ обеспечения развития, или усиления, или модификации иммунного ответа у субъекта, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), или его фармацевтически приемлемой соли, или

фармацевтической композиции на их основе.

[0028] В другом аспекте настоящего изобретения предусмотрен способ лечения, предупреждения рака или снижения предрасположенности к нему у субъекта, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции на их основе.

[0029] В другом аспекте настоящего изобретения предусмотрен способ лечения, предупреждения инфекционного заболевания или снижения предрасположенности к нему у субъекта, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции на их основе.

[0030] В другом аспекте настоящего изобретения предусмотрен способ лечения, предупреждения аллергии или снижения предрасположенности к ней у субъекта, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции на их основе.

[0031] В другом аспекте настоящего изобретения предусмотрен способ лечения, предупреждения аутоиммунного состояния или снижения предрасположенности к нему у субъекта, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции на их основе.

[0032] В другом аспекте настоящего изобретения предусмотрен способ лечения, предупреждения бактериальной, вирусной, прионной инфекции, аутоиммунного нарушения, рака или аллергии или снижения предрасположенности к ним у субъекта, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции на их основе.

[0033] В другом аспекте настоящего изобретения предусмотрен способ лечения или предупреждения аутоиммунного нарушения, аллергии, ишемически-реперфузионного повреждения или снижения предрасположенности к ним у субъекта, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции на их основе.

[0034] В другом аспекте настоящего изобретения предусмотрены соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении заболевания или состояния, опосредованных Toll-подобными рецепторами.

[0035] В другом аспекте настоящего изобретения предусмотрено применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли для изготовления лекарственного препарата для лечения заболевания или состояния, опосредованных Toll-подобными рецепторами.

[0036] В настоящем изобретении также предусмотрены наборы, содержащие соединения формулы (I).

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

[0037] На ФИГ. 1A, 1B и 1C показана активация hTLR4 под действием репрезентативных соединений. hTLR4-экспрессирующие клетки Нек, также содержащие управляемый NF-κB репортерный ген SEAP, стимулировали с помощью указанной концентрации указанного соединения в течение 18 часов с последующей оценкой клеточного супернатанта в отношении SEAP. Результаты изображают средние значения OD относительно среднего значения OD для технических повторностей клеток, обработанных средой-носителем ($\pm$ SD).

[0038] На ФИГ. 2A и 2B показана индукция цитокина MIP-1 β в клетках hMM6 в ответ на воздействие соединений. Клетки hMM6, клеточную линию моноцитов/макрофагов, подвергали обработке с помощью возрастающих концентраций указанного соединения в течение 18 часов. Супернатанты собирали и анализировали в отношении выработки MIP-1 β с помощью ELISA.

[0039] На ФИГ. 3 показана индукция цитокина MIP-1 β в мышинных клетках RAW264.7 в ответ на воздействие соединений. Клетки mRAW264.7, клеточную линию макрофагов, подвергали обработке с помощью возрастающих концентраций указанного соединения в течение 18 часов. Супернатанты собирали и анализировали в отношении выработки MIP-1 β с помощью ELISA.

[0040] На ФИГ. 4A показана индукция MIP-1 β в первичных hPBMC в ответ на воздействие соединений 1-4 (среднее значение для 3 доноров). На ФИГ. 4B показана индукция MIP-1 β в первичных hPBMC в ответ на воздействие соединений 1, 2, 4, 5, 6 и 7 (показаны значения для одного донора). На ФИГ. 4C показана индукция MIP-1 β в первичных hPBMC в ответ на воздействие соединений 8 и 9 (показаны значения для одного донора). Первичные мононуклеарные клетки периферической крови человека выделяли из цельной крови трех разных доноров с использованием градиента фиколла. Затем клетки подвергали обработке с помощью возрастающих концентраций указанного соединения в течение 18 часов, и супернатанты анализировали в отношении выработки MIP-1 β .

[0041] На ФИГ. 5A (среднее значение для 3 доноров), 5B (1 донор) и 5C (1 донор) показана индукция RANTES в первичных hPBMC в ответ на воздействие соединения. Первичные мононуклеарные клетки периферической крови человека выделяли из цельной крови трех разных доноров с использованием градиента фиколла. Затем клетки подвергали обработке с помощью возрастающих концентраций указанного соединения в течение 18 часов, и супернатанты анализировали в отношении выработки RANTES с помощью ELISA.

[0042] На ФИГ. 6A (среднее значение для 3 доноров), 6B (1 донор) и 6C (1 донор) показана индукция цитокина TNF α в первичных hPBMC в ответ на воздействие соединений. Первичные мононуклеарные клетки периферической крови человека

выделяли из цельной крови трех разных доноров с использованием градиента фиколла. Затем клетки подвергали обработке с помощью возрастающих концентраций указанного соединения в течение 18 часов, и супернатанты анализировали в отношении выработки TNF α с помощью ELISA.

[0043] На ФИГ. 7 показаны титры антитела IgG2a, специфического к вирусу гриппа, измеренные через 14 дней после внутримышечной иммунизации мышей BALB/c с помощью 0,2 мкг антигена вируса гриппа A/Victoria H3N2 с воздействием соединений по настоящему изобретению или без него.

[0044] На ФИГ. 8 показаны результаты в виде кривых выживания для мышей (BALB/c) возрастом 12-14 недель, которым интраназально вводили дозу (10 мкл/ноздры) водного состава на основе 10, 1 и 0,1 мкг соединения 4 в день -2. В день 0 животных заражали интраназально с помощью A/HK/68, вируса гриппа человека H3N2, адаптированным для мышей, из расчета 1 LD50. Соединение 4 обеспечивало защиту дозозависимым образом.

[0045] На ФИГ. 9 показан график стабильности соединения 1, составленного в 2,5% глицине, хранящегося при 2-8°C, 25°C и 40°C и контролируемого на предмет деградации с помощью HPLC с обращенной фазой.

[0046] На ФИГ. 10А и 10В показаны графики стабильности соединения 2, составленного в 2,5% глицине и 2% глицерине соответственно, хранящегося при 2-8°C, 25°C и 40°C и контролируемого на предмет деградации с помощью HPLC с обращенной фазой.

[0047] На ФИГ. 11 показан график стабильности соединения 3, составленного в 2,5% глицине, хранящегося при 2-8°C, 25°C и 40°C и контролируемого на предмет деградации с помощью HPLC с обращенной фазой.

[0048] На ФИГ. 12 показан график стабильности соединения 4, составленного в 2,5% глицине, хранящегося при 2-8°C, 25°C и 40°C и контролируемого на предмет деградации с помощью HPLC с обращенной фазой.

[0049] На ФИГ. 13 показан график стабильности соединения 5, составленного в 2% глицерине, хранящегося при 2-8°C, 25°C и 40°C и контролируемого на предмет деградации с помощью HPLC с обращенной фазой.

[0050] На ФИГ. 14 показан график стабильности соединения 6, составленного в 2% глицерине, хранящегося при 2-8°C, 25°C и 40°C и контролируемого на предмет деградации с помощью HPLC с обращенной фазой.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

1. Определения

[0051] Как описано в данном документе, соединения по настоящему изобретению необязательно могут быть замещены одним или несколькими заместителями, такими как проиллюстрированы в целом выше или приведены в качестве примера в конкретных классах, подклассах и молекулах по настоящему изобретению. Как описано в данном документе, переменные в формуле I охватывают конкретные группы, такие как, например,

алкил и циклоалкил. Средний специалист в данной области техники будет понимать, что комбинации заместителей, предусмотренные в настоящем изобретении, представляют собой такие комбинации, которые приводят к образованию стабильных или химически допустимых соединений. Используемый в данном документе термин "стабильные" относится к соединениям, которые практически не изменяются, когда их подвергают воздействию условий, обеспечивающих их получение, обнаружение и, предпочтительно, их извлечение, очистку и применение для одной или нескольких целей, раскрытых в данном документе. В некоторых вариантах осуществления стабильное соединение или химически допустимое соединение представляет собой соединение, которое практически не изменяется при хранении при температуре 40°C или ниже, в отсутствие влаги или других химически активных условий, в течение по меньшей мере недели.

[0052] Используемый в данном документе термин "алкил" означает насыщенный углеводород с прямой или разветвленной цепью. Репрезентативные примеры алкила включают без ограничения метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, втор-бутил, изобутил, трет-бутил, н-пентил, изопентил, неопентил, н-гексил, 3-метилгексил, 2,2-диметилпентил, 2,3-диметилпентил, н-гептил, н-октил, н-нонил и н-децил.

[0053] Используемый в данном документе термин "алкилен" означает двухвалентную группу, полученную из насыщенного углеводорода с прямой или разветвленной цепью. Репрезентативные примеры алкилена включают без ограничения -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-, -CH₂CH(CH₃)CH₂- и CH₂CH(CH₃)CH(CH₃)CH₂-.

[0054] Используемый в данном документе термин "арил" означает фенил или бициклический арил. Бициклический арил представляет собой нафтил, дигидронафталинил, тетрагидронафталинил, инданил или инденил. Фенил и бициклический арил присоединяются к первичному молекулярному фрагменту при участии любого атома углерода, содержащегося в фениле или бициклическом ариле.

[0055] Термин "галоген" означает атом хлора, брома, йода или фтора.

[0056] Используемый в данном документе термин "галогеналкил" означает алкил, как определено в данном документе, в котором один, два, три, четыре, пять, шесть или семь атомов водорода заменены на галоген. Например, репрезентативные примеры галогеналкила включают без ограничения 2-фторэтил, дифторметил, трифторметил, 2,2,2-трифторэтил, 2,2,2-трифтор-1,1-диметилэтил и т. п.

[0057] Используемый в данном документе термин "гетероарил" означает ароматический гетероцикл, т. е. ароматическое кольцо, которое содержит по меньшей мере один гетероатом, выбранный из O, N или S. Гетероарил может содержать от 5 до 12 атомов кольца. Гетероарил может представлять собой 5-6-членный моноциклический гетероарил или 8-12-членный бициклический гетероарил. 5-членное моноциклическое гетероарильное кольцо содержит две двойные связи и один, два, три или четыре гетероатома в качестве атомов кольца. Репрезентативные примеры 5-членных моноциклических гетероариллов включают без ограничения фуранил, имидазолил, изоксазолил, изотиазолил, оксадиазолил, оксазолил, пиразолил, пирролил, тетразолил,

тиадиазолил, тиазолил, тиенил и триазолил. 6-членное гетероарильное кольцо содержит три двойные связи и один, два, три или четыре гетероатома в качестве атомов кольца. Репрезентативные примеры 6-членных моноциклических гетероариллов включают без ограничения пиридинил, пиридазинил, пиримидинил, пиразинил и триазинил. Бициклический гетероарил представляет собой 8-12-членную кольцевую систему, содержащую моноциклический гетероарил, конденсированный с ароматическим, насыщенным или частично насыщенным карбоциклическим кольцом или конденсированный со вторым моноциклическим гетероарильным кольцом. Репрезентативные примеры бициклического гетероарила включают без ограничения бензофуранил, бензоксадиазолил, 1,3-бензотиазолил, бензимидазолил, бензотиенил, индолил, индазолил, изохинолинил, нафтиридинил, оксазолопиридин, хинолинил, тиенопиридинил, 5,6,7,8-тетрагидрохинолинил и 6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридинил. Гетероарильные группы связываются с первичным молекулярным фрагментом при участии любого замещаемого атома углерода или любого замещаемого атома азота, содержащегося в пределах групп.

[0058] Используемый в данном документе термин "циклоалкил" означает моноциклическое полностью углеродное кольцо, содержащее нулевое количество гетероатомов в качестве атомов кольца и нулевое количество двойных связей. Примеры циклоалкилов включают без ограничения циклопропил, циклобутил, цикlopентил, циклогексил, циклогептил и циклооктил. Описанные в данном документе циклоалкильные группы могут быть присоединены к первичному молекулярному фрагменту при участии любого замещаемого атома углерода.

[0059] Термины "гетероцикл" или "гетероциклический" обычно относятся к кольцевым системам, содержащим по меньшей мере один гетероатом в качестве атома кольца, при этом гетероатом выбран из кислорода, азота и серы. В некоторых вариантах осуществления атом азота или серы в гетероцикле необязательно замещен на оксо. Гетероциклы могут представлять собой моноциклический гетероцикл, конденсированный бициклический гетероцикл или спирогетероцикл. Моноциклический гетероцикл обычно представляет собой 4, 5, 6, 7 или 8-членное неароматическое кольцо, содержащее по меньшей мере один гетероатом, выбранный из O, N или S. 4-членное кольцо содержит один гетероатом и необязательно одну двойную связь. 5-членное кольцо содержит нулевое количество или одну двойную связь и один, два или три гетероатома. 6, 7 или 8-членное кольцо содержит нулевое количество, одну или две двойные связи и один, два или три гетероатома. Репрезентативные примеры моноциклического гетероцикла включают без ограничения азетидинил, азепанил, диазепанил, 1,3-диоксанил, 1,4-диоксанил, 1,3-диоксоланил, 4,5-дигидроизоксазол-5-ил, 3,4-дигидропиранил, 1,3-дитиоланил, 1,3-дитианил, имидазолинил, имидазолидинил, изотиазолинил, изотиазолидинил, изоксазолинил, изоксазолидинил, морфолинил, оксадиазолинил, оксадиазолидинил, оксазолинил, оксазолидинил, оксетанил, пиперазинил, пиперидинил, пиранил, пиразолинил, пиразолидинил, пирролинил, пирролидинил, тетрагидрофуранил,

тетрагидропиранил, тетрагидротиенил, тиадиазолинил, тиадиазолидинил, тиазолинил, тиазолидинил, тиоморфолинил, 1,1-диоксидидиоморфолинил, тиопиранил и тритианил. Конденсированный бициклический гетероцикл представляет собой 7-12-членную кольцевую систему, содержащую моноциклический гетероцикл, конденсированный с фенилом, с насыщенным или частично насыщенным карбоциклическим кольцом, или с другим моноциклическим гетероциклическим кольцом, или с моноциклическим гетероарильным кольцом. Репрезентативные примеры конденсированного бициклического гетероцикла включают без ограничения 1,3-бензодиоксол-4-ил, 1,3-бензодитиолил, 3-азабицикло[3.1.0]гексанил, гексагидро-1Н-фуоро[3,4-с]пирролил, 2,3-дигидро-1,4-бензодиоксинил, 2,3-дигидро-1-бензофуранил, 2,3-дигидро-1-бензотиенил, 2,3-дигидро-1Н-индолил, 5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиразинил и 1,2,3,4-тетрагидрохинолинил. Спирогетероцикл означает 4-, 5-, 6-, 7- или 8-членное моноциклическое гетероциклическое кольцо, где два заместителя на одном и том же атоме углерода образуют второе кольцо, содержащее 3, 4, 5, 6, 7 или 8 членов. Примеры спирогетероцикла включают без ограничения 1,4-диокса-8-азаспиро[4.5]деканил, 2-окса-7-азаспиро[3.5]нонанил, 2-окса-6-азаспиро[3.3]гептанил и 8-азаспиро[4.5]декан. Моноциклические гетероциклические группы по настоящему изобретению могут содержать алкиленовый мостик из 1, 2 или 3 атомов углерода, связывающий два несмежных атома группы. Примеры такого гетероцикла с мостиковой связью включают без ограничения 2,5-диазабицикло[2.2.1]гептанил, 2-азабицикло[2.2.1]гептанил, 2-азабицикло[2.2.2]октанил и оксабицикло[2.2.1]гептанил. Моноциклические, конденсированные бициклические и спирогетероциклические группы связываются с первичным молекулярным фрагментом при участии любого замещаемого атома углерода или любого замещаемого атома азота, содержащегося в пределах группы.

[0060] Используемый в данном документе термин "оксо" относится к атому кислорода, связанному с первичным молекулярным фрагментом. Оксо может быть присоединен к атому углерода или атому серы посредством двойной связи. В качестве альтернативы оксо может быть присоединен к атому азота посредством одинарной связи, т. е. в виде N-оксида.

[0061] Перед терминами, такими как "алкил", "циклоалкил", "алкилен" и т. д., может находиться обозначение, указывающее на число атомов, присутствующих в группе в конкретном случае (например, "C₁₋₄алкил", "C₃₋₆циклоалкил", "C₁₋₄алкилен"). Эти обозначения используются в том смысле, который обычно понятен специалистами в данной области техники. Например, обозначение "C", за которым следует число в виде нижнего индекса, указывает на число атомов углерода, присутствующих в следующей группе. Таким образом, "C₃алкил" представляет собой алкильную группу с тремя атомами углерода (т. е. n-пропил, изопропил). Если указан диапазон, как в случае "C₁₋₄", члены нижеследующей группы могут содержать любое число атомов углерода, попадающее в указанный диапазон. "C₁₋₄алкил", например, представляет собой алкильную группу, содержащую от 1 до 4 атомов углерода, расположенные любым образом (т. е. с прямой

или разветвленной цепью).

[0062] Соединения по настоящему изобретению характеризуются стереохимическими конфигурациями на основании корового сахара, как специфически показано на формуле (I). Помимо стереохимии корового сахара, стереоцентры, расположенные в любом заместителе, присоединенном к коровому сахару, включают все изомерные (например, энантиомерные, диастереомерные и геометрические (или конформационные)) формы структуры; например, R- и S-конфигурации для каждого центра асимметрии, (Z)- и (E)-изомеры с двойной связью и (Z)- и (E)-конформационные изомеры. Следовательно, в объем настоящего изобретения входят как одиночные стереохимические изомеры, так и смеси энантиомеров, диастереомеров и геометрических (или конформационных) изомеров соединений по настоящему изобретению. Если не указано иное, все таутомерные формы соединений по настоящему изобретению входят в объем настоящего изобретения. Таким образом, в объем настоящего изобретения включены таутомеры соединений формулы I. Структуры также включают цвиттерионные формы соединений или солей формулы I, где это необходимо.

2. Соединения

[0063] В первом аспекте настоящего изобретения предусмотрены соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли, где R^1 , R^{2a} , R^{2b} , R^{3a} , R^{4a} , Y^1 и Y^2 являются такими, как определено в данном документе.

[0064] R^{2a} , R^{2b} и R^{2c} могут представлять собой C_{4-22} алкил, $-X^1-C_{3-21}$ алкил, $-CH_2-X^1-C_{2-20}$ алкил или $-CH(R^{10})(R^{11})$. R^{10} в каждом случае независимо представляет собой C_{1-21} алкил, $-X^1-C_{2-20}$ алкил или $-CH_2-X^1-C_{1-19}$ алкил. R^{11} в каждом случае независимо представляет собой C_{3-17} алкил, $-X^2-C_{2-16}$ алкил, $-CH_2-X^2-C_{1-15}$ алкил, $-X^2-C(=Y^4)C_{1-15}$ алкил, $-CH_2-C(=Y^4)C_{1-15}$ алкил, $-X^2-C(=Y^4)C_{1-15}$ алкилен- Z^1-C_{1-15} алкил, $-CH_2-C(=Y^4)C_{1-15}$ алкилен- Z^1-C_{1-15} алкил, $-C_{3-17}$ алкилен- Z^1-C_{1-15} алкил, $-X^2-C_{2-16}$ алкилен- Z^1-C_{1-15} алкил, $-CH_2-X^2-C_{1-15}$ алкилен- Z^1-C_{1-15} алкил, $-X^2-C(=Y^4)C_{1-15}$ алкилен- Z^2 или $-X^2-C_{2-16}$ алкилен- Z^2 . X^1 и X^2 в каждом случае независимо представляют собой O, S или NH. Y^4 в каждом случае представляет собой O, S или NH. Z^1 в каждом случае независимо представляет собой фенилен или 5-6-членный гетероарил, причем фенилен и гетероарил необязательно замещены 1-4 заместителями, независимо выбранными из C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, $-OC_{1-4}$ алкила, $-OC_{1-4}$ галогеналкила, циано и галогена. Z^2 в каждом случае независимо представляет собой фенил или 5-6-членный гетероарил, где Z^2 необязательно замещен 1-5 заместителями, независимо выбранными из C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, $-OC_{1-4}$ алкила, $-OC_{1-4}$ галогеналкила, циано и галогена. Независимые случаи X^1 , X^2 , Y^4 , Z^1 , Z^2 , R^{10} и R^{11} в R^{2a} , R^{2b} и R^{2c} могут быть одинаковыми или различными в соответствии с определениями, предусмотренными в данном документе. Аналогичным образом, в каждом случае алкильные и алкиленовые группы в R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , R^{10} и R^{11} могут иметь одинаковое или различное число атомов углерода. Таким образом, описание вариантов осуществления, касающихся переменных X^1 , X^2 , Y^4 , Z^1 , Z^2 , R^{10} и R^{11} , относится к вариантам осуществления с одним или несколькими случаями приведенных описаний переменных.

Однако каждый отдельный случай может характеризоваться одинаковым или разным определением.

[0065] В некоторых вариантах осуществления каждый из R^{2a} , R^{2b} и R^{2c} независимо представляет собой $-CH(R^{10})(R^{11})$.

[0066] В некоторых вариантах осуществления R^{10} представляет собой C_{1-21} алкил, такой как C_{1-19} алкил или C_{3-21} алкил (например, C_{11} алкил, такой как C_{11} алкил с прямой цепью).

[0067] В некоторых вариантах осуществления R^{10} в каждом случае независимо представляет собой C_{1-21} алкил, такой как C_{1-19} алкил или C_{3-21} алкил (например, C_{8-14} алкил, C_{10-12} алкил или C_{11} алкил, такой как C_{11} алкил с прямой цепью). Независимый C_{1-21} алкил может быть одинаковым или различным (например, с цепью разной длины и/или с разветвленной или прямой цепью).

[0068] В некоторых вариантах осуществления R^{11} в каждом случае независимо представляет собой $-X^2-C(=Y^4)C_{1-15}$ алкил (например, $-O-C(=O)C_{1-15}$ алкил, такой как $-O-C(=O)C_9$ алкил). Независимый $-X^2-C(=Y^4)C_{1-15}$ алкил может быть одинаковым или различным (например, с цепью разной длины, и/или с разветвленной или прямой цепью, и/или с O, S или NH в X^2 и Y^4). Например, R^{11} в одном случае может представлять собой $-X^2-C(=Y^4)C_9$ алкил, а в других случаях $-X^2-C(=Y^4)C_{10}$ алкил. Или во всех трех случаях R^{11} может быть разным.

[0069] В некоторых вариантах осуществления R^{11} в каждом случае независимо представляет собой $-X^2-C_{2-16}$ алкил (например, $-O-C_{2-16}$ алкил, такой как $-O-C_{10}$ алкил). Независимый $-X^2-C_{2-16}$ алкил может быть одинаковым или различным (например, с цепью разной длины, и/или с разветвленной или прямой цепью, и/или с O, S или NH в X^2). Например, R^{11} в одном случае может представлять собой $-X^2-C_{10}$ алкил, а в других случаях $-X^2-C_{11}$ алкил. Или во всех трех случаях R^{11} может быть разным.

[0070] В некоторых вариантах осуществления R^{11} в каждом случае независимо представляет собой $-X^2-C(=Y^4)C_{1-15}$ алкилен- Z^2 (например, $O-C(=O)C_{1-15}$ алкилен- Z^2 , такой как $-O-C(=O)C_7$ алкилен- Z^2). Независимый $-X^2-C(=Y^4)C_{1-15}$ алкилен- Z^2 может быть одинаковым или различным (например, с цепью разной длины, и/или с разветвленной или прямой цепью, и/или с O, S или NH в X^2 и Y^4). Например, R^{11} в одном случае может представлять собой $-X^2-C(=Y^4)C_7$ алкилен- Z^2 , а в других случаях $-X^2-C(=Y^4)C_8$ алкилен- Z^2 . Или во всех трех случаях R^{11} может быть разным.

[0071] В некоторых вариантах осуществления R^{11} в одном случае (например, в R^{2b}) представляет собой $-X^2-C(=Y^4)C_{1-15}$ алкилен- Z^2 (например, $-O-C(=O)C_{1-15}$ алкилен- Z^2 , такой как $-O-C(=O)C_7$ алкилен- Z^2), а в двух других случаях R^{11} (например, в R^{2a} и R^{2c}) независимо представляет собой $-X^2-C(=Y^4)C_{1-15}$ алкил (например, $-O-C(=O)C_{1-15}$ алкил, такой как $-O-C(=O)C_9$ алкил) или другие варианты для R^{11} .

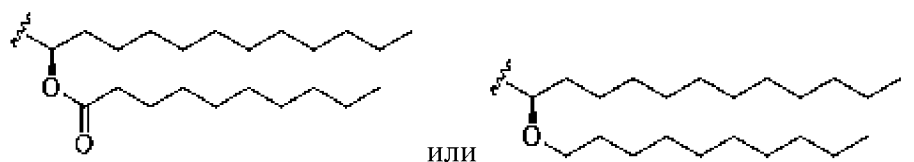
[0072] В некоторых вариантах осуществления R^{11} в каждом случае независимо представляет собой $-X^2-C_{2-16}$ алкилен- Z^2 (например, $-O-C_{2-16}$ алкилен- Z^2 , такой как $-O-C_8$ - 9 алкилен- Z^2). Независимый $-X^2-C_{2-16}$ алкилен- Z^2 может быть одинаковым или различным

(например, с цепью разной длины, и/или с разветвленной или прямой цепью, и/или с O, S или NH в X^2). Например, R^{11} в одном случае может представлять собой $-X^2-C_8\text{алкилен}-Z^2$, а в других случаях $-X^2-C_9\text{алкилен}-Z^2$. Или во всех трех случаях R^{11} может быть разным.

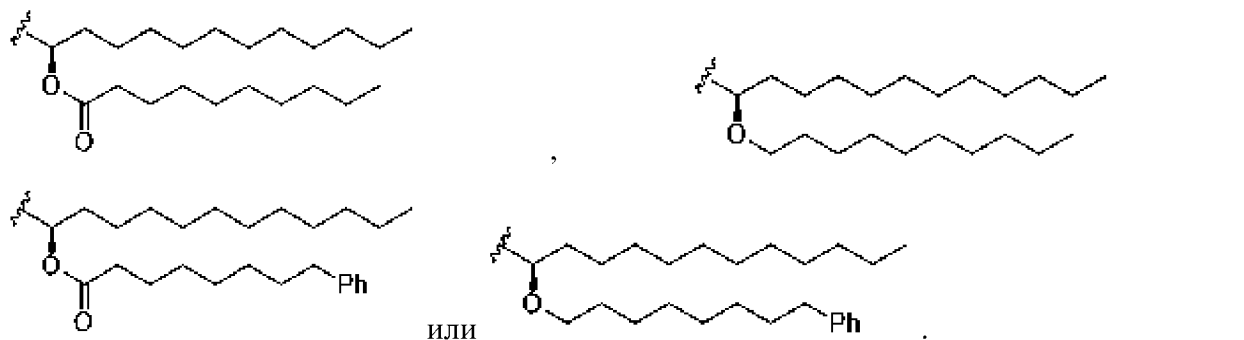
[0073] В некоторых вариантах осуществления R^{11} в одном случае (например, в R^{2b}) представляет собой $-X^2-C_{2-16}\text{алкилен}-Z^2$ (например, $-O-C_{2-16}\text{алкилен}-Z^2$, такой как $-O-C_8\text{алкилен}-Z^2$), а в двух других случаях R^{11} (например, в R^{2a} и R^{2c}) независимо представляет собой $-X^2-C_{2-16}\text{алкил}$ (например, $-O-C_{2-16}\text{алкил}$, такой как $-O-C_{10}\text{алкил}$) или другие варианты для R^{11} .

[0074] Например, в вариантах осуществления, содержащих по меньшей мере один случай $-\text{CH}(R^{10})(R^{11})$, по меньшей мере один случай R^{10} и R^{11} может быть определен следующим образом. R^{10} может представлять собой $C_{1-19}\text{алкил}$, а R^{11} представляет собой $-X^2-C(=Y^4)C_{1-15}\text{алкил}$. R^{10} может представлять собой $C_{1-19}\text{алкил}$, а R^{11} представляет собой $-\text{CH}_2-C(=Y^4)C_{1-15}\text{алкил}$. R^{10} может представлять собой $C_{1-19}\text{алкил}$, а R^{11} представляет собой $C_{3-17}\text{алкил}$. R^{10} может представлять собой $C_{1-19}\text{алкил}$, а R^{11} представляет собой $-X^2-C_{2-16}\text{алкил}$. R^{10} может представлять собой $C_{1-19}\text{алкил}$, а R^{11} представляет собой $X^2-C(=Y^4)C_{1-15}\text{алкилен}-Z^1-C_{1-15}\text{алкил}$. R^{10} может представлять собой $C_{1-19}\text{алкил}$, а R^{11} представляет собой $-\text{CH}_2-C(=Y^4)C_{1-15}\text{алкилен}-Z^1-C_{1-15}\text{алкил}$. R^{10} может представлять собой $C_{1-19}\text{алкил}$, а R^{11} представляет собой $X^2-C_{2-16}\text{алкилен}-Z^1-C_{1-15}\text{алкил}$. R^{10} может представлять собой $C_{1-19}\text{алкил}$, а R^{11} представляет собой $-X^2-C(=Y^4)C_{1-15}\text{алкилен}-Z^2$. R^{10} может представлять собой $C_{1-19}\text{алкил}$, а R^{11} представляет собой $-X^2-C_{2-16}\text{алкилен}-Z^2$.

[0075] R^{10} может представлять собой $C_{11}\text{алкил}$, а R^{11} представляет собой $-X^2-C(=Y^4)C_{1-15}\text{алкил}$ (например, $-O-C(=O)C_9\text{алкил}$) или $-X^2-C_{2-16}\text{алкил}$ (например, $-O-C_{10}\text{алкил}$). Например, $-\text{CH}(R^{10})(R^{11})$ может представлять собой



[0076] R^{10} может представлять собой $C_{11}\text{алкил}$, а R^{11} представляет собой $-X^2-C(=Y^4)C_{1-15}\text{алкил}$ (например, $-O-C(=O)C_9\text{алкил}$), $-X^2-C_{2-16}\text{алкил}$ (например, $-O-C_{10}\text{алкил}$), $-X^2-C(=Y^4)C_{1-15}\text{алкилен}-Z^2$ (например, $-O-C(=O)C_7\text{алкилен}-Z^2$) или $-X^2-C_{2-16}\text{алкилен}-Z^2$ (например, $-O-C_8\text{алкилен}-Z^2$). Например, $-\text{CH}(R^{10})(R^{11})$ может представлять собой



[0077] В дополнительных вариантах осуществления, содержащих по меньшей мере

осуществления R^{10} представляет собой $-X^1-C_{2-20}$ алкил, а R^{11} представляет собой $-CH_2-C(=Y^4)C_{1-15}$ алкилен- Z^1-C_{1-15} алкил. В некоторых вариантах осуществления R^{10} представляет собой $-X^1-C_{2-20}$ алкил, а R^{11} представляет собой $-X^2-C_{2-16}$ алкилен- Z^1-C_{1-15} алкил. В некоторых вариантах осуществления R^{10} представляет собой $-X^1-C_{2-20}$ алкил, а R^{11} представляет собой $-C_{3-17}$ алкилен- Z^1-C_{1-15} алкил. В некоторых вариантах осуществления R^{10} представляет собой $-X^1-C_{2-20}$ алкил, а R^{11} представляет собой C_{3-17} алкил. В некоторых вариантах осуществления R^{10} представляет собой $-X^1-C_{2-20}$ алкил, а R^{11} представляет собой $-X^2-C_{2-16}$ алкил. В некоторых вариантах осуществления R^{10} представляет собой $-X^1-C_{2-20}$ алкил, а R^{11} представляет собой $-CH_2-X^2-C_{1-15}$ алкил.

[0087] В некоторых вариантах осуществления R^{10} представляет собой $-X^1-C_{2-20}$ алкил, а R^{11} представляет собой $-X^2-C(=Y^4)C_{1-15}$ алкил. В некоторых вариантах осуществления R^{10} представляет собой $-X^1-C_{2-20}$ алкил, а R^{11} представляет собой $-CH_2-C(=Y^4)C_{1-15}$ алкил. В некоторых вариантах осуществления R^{10} представляет собой $-X^1-C_{2-20}$ алкил, а R^{11} представляет собой $-CH_2-X^2-C_{1-15}$ алкилен- Z^1-C_{1-15} алкил.

[0088] В других вариантах осуществления R^{10} представляет собой $-CH_2-X^1-C_{1-19}$ алкил. Например, в некоторых вариантах осуществления R^{10} представляет собой $-CH_2-X^1-C_{1-19}$ алкил, а R^{11} представляет собой C_{3-17} алкил. В других вариантах осуществления R^{10} представляет собой $-CH_2-X^1-C_{1-19}$ алкил, а R^{11} представляет собой $-CH_2-X^2-C_{1-15}$ алкил.

[0089] В других вариантах осуществления R^{10} представляет собой $-CH_2-X^1-C_{1-19}$ алкил, а R^{11} представляет собой $-X^2-C_{2-16}$ алкил. В других вариантах осуществления R^{10} представляет собой $-CH_2-X^1-C_{1-19}$ алкил, а R^{11} представляет собой $-X^2-C(=Y^4)C_{1-15}$ алкил. В других вариантах осуществления R^{10} представляет собой $-CH_2-X^1-C_{1-19}$ алкил, а R^{11} представляет собой $-CH_2-C(=Y^4)C_{1-15}$ алкил. В других вариантах осуществления R^{10} представляет собой $-CH_2-X^1-C_{1-19}$ алкил, а R^{11} представляет собой $-X^2-C(=Y^4)C_{1-15}$ алкилен- Z^1-C_{1-15} алкил. В других вариантах осуществления R^{10} представляет собой $-CH_2-X^1-C_{1-19}$ алкил, а R^{11} представляет собой $-CH_2-C(=Y^4)C_{1-15}$ алкилен- Z^1-C_{1-15} алкил. В других вариантах осуществления R^{10} представляет собой $-CH_2-X^1-C_{1-19}$ алкил, а R^{11} представляет собой $-C_{3-17}$ алкилен- Z^1-C_{1-15} алкил. В других вариантах осуществления R^{10} представляет собой $-CH_2-X^1-C_{1-19}$ алкил, а R^{11} представляет собой $-X^2-C_{2-16}$ алкилен- Z^1-C_{1-15} алкил. В других вариантах осуществления R^{10} представляет собой $-CH_2-X^1-C_{1-19}$ алкил, а R^{11} представляет собой $-CH_2-X^2-C_{1-15}$ алкилен- Z^1-C_{1-15} алкил.

[0090] В некоторых вариантах осуществления Y^4 представляет собой O (например, $-X^2-C(=O)C_{1-15}$ алкил).

[0091] В некоторых вариантах осуществления X^2 представляет собой O (например, R^{11} представляет собой $-O-C_{2-16}$ алкил, $-O-C(=O)C_{1-15}$ алкил).

[0092] В некоторых вариантах Y^1 , Y^2 и Y^3 представляют собой O.

[0093] В некоторых вариантах осуществления X^3 представляет собой O.

[0094] Каждый из R^{3a} , R^{3b} и R^{3c} независимо представляет собой CO_2H , $-OSO_3H$, $-OP(O)(OH)_2$, $-C_{1-6}$ алкилен- CO_2H (например, CH_2CO_2H), $-C_{1-6}$ алкилен- OSO_3H (например, CH_2OSO_3H), $-C_{1-6}$ алкилен- $OP(O)(OH)_2$ (например, $-CH_2OP(O)(OH)_2$), $-OC_{1-6}$ алкилен-

$P(O)(OH)_2$ (например, $-OCH_2P(O)(OH)_2$), $-C_{1-6}$ алкилен- $P(O)(OH)_2$ (например, $CH_2P(O)(OH)_2$), $-C_{1-6}$ галогеналкилен- $P(O)(OH)_2$ (например, $CF_2P(O)(OH)_2$), Н или сложный эфир CO_2H , $-OSO_3H$, $-OP(O)(OH)_2$, $-C_{1-6}$ алкилен- CO_2H , $-C_{1-6}$ алкилен- OSO_3H , $-C_{1-6}$ алкилен- $OP(O)(OH)_2$, $-OC_{1-6}$ алкилен- $P(O)(OH)_2$, $-C_{1-6}$ алкилен- $P(O)(OH)_2$ или $-C_{1-6}$ галогеналкилен- $P(O)(OH)_2$.

[0095] В некоторых вариантах осуществления R^{3a} представляет собой $-OP(O)(OH)_2$.

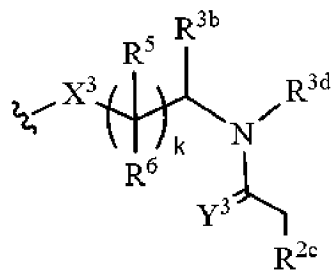
[0096] В некоторых вариантах осуществления R^{3a} представляет собой $-OSO_3H$.

[0097] В некоторых вариантах осуществления R^{3a} представляет собой $-OCH_2P(O)(OH)_2$.

[0098] R^{3d} представляет собой CO_2H , $-SO_3H$, $-P(O)(OH)_2$, $-C_{1-6}$ алкилен- CO_2H (например, $-CH_2CO_2H$), $-C_{1-6}$ алкилен- OSO_3H (например, $-CH_2OSO_3H$), $-C_{1-6}$ алкилен- $OP(O)(OH)_2$ (например, $-CH_2OP(O)(OH)_2$), $-OC_{1-6}$ алкилен- $P(O)(OH)_2$ (например, $-OCH_2P(O)(OH)_2$), $-C_{1-6}$ алкилен- $P(O)(OH)_2$ (например, $CH_2P(O)(OH)_2$), $-C_{1-6}$ галогеналкилен- $P(O)(OH)_2$ (например, $CF_2P(O)(OH)_2$), Н, C_{1-6} алкил (например, метил, этил, изопропил, трет-бутил), C_{1-6} галогеналкил (например, трифторметил, трифторэтил), C_{3-8} -циклоалкил (например, циклопропил, циклобутил и т. д.) или сложный эфир CO_2H , $-OSO_3H$, $-OP(O)(OH)_2$, $-C_{1-6}$ алкилен- CO_2H , $-C_{1-6}$ алкилен- OSO_3H , $-C_{1-6}$ алкилен- $OP(O)(OH)_2$, $-OC_{1-6}$ алкилен- $P(O)(OH)_2$, $-C_{1-6}$ алкилен- $P(O)(OH)_2$ или $-C_{1-6}$ галогеналкилен- $P(O)(OH)_2$.

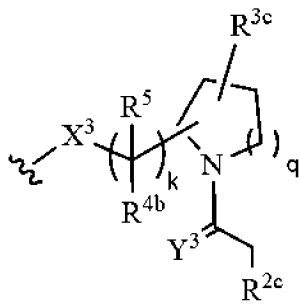
[0099] В некоторых вариантах осуществления R^{4a} представляет собой CH_2OH .

[00100] В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой

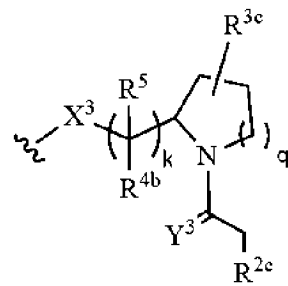


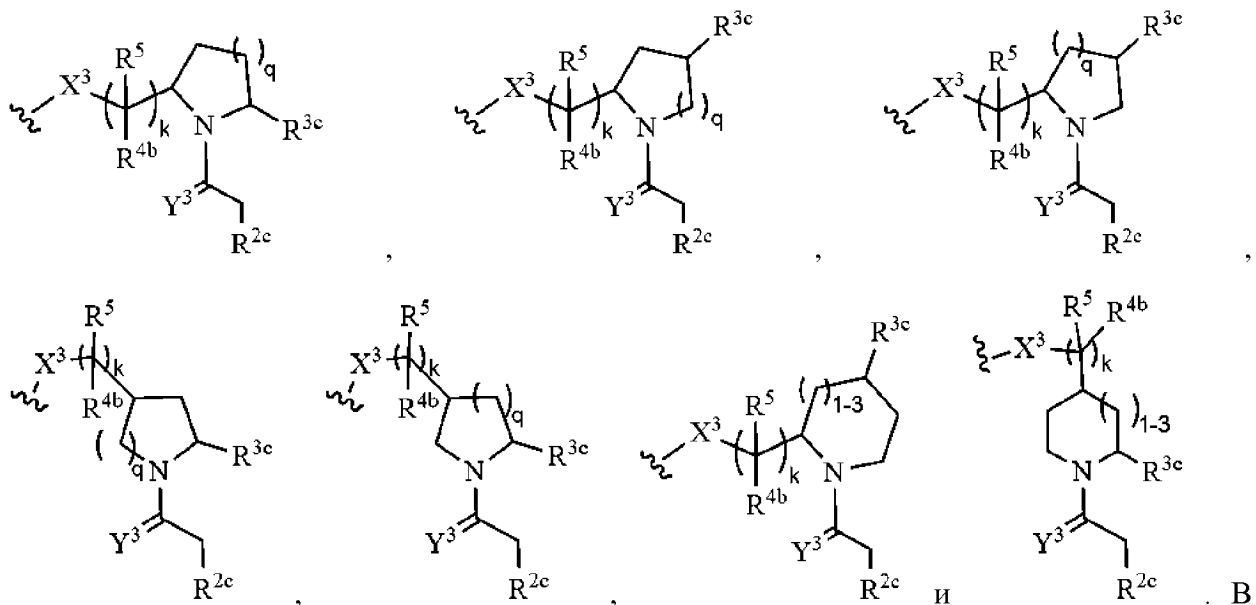
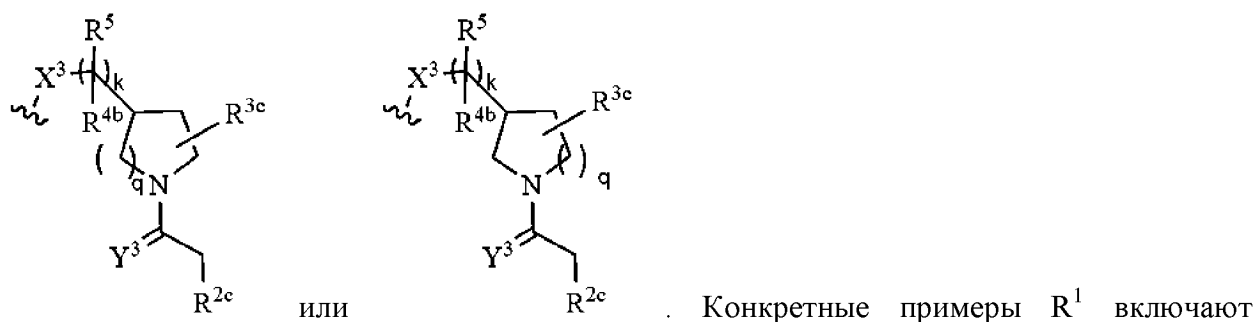
. В дополнительных вариантах осуществления k составляет 1; R^{3b} представляет собой водород или $COOH$ или ее сложный эфир; и каждый из R^{3d} , R^5 и R^6 представляет собой водород.

[00101] В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой



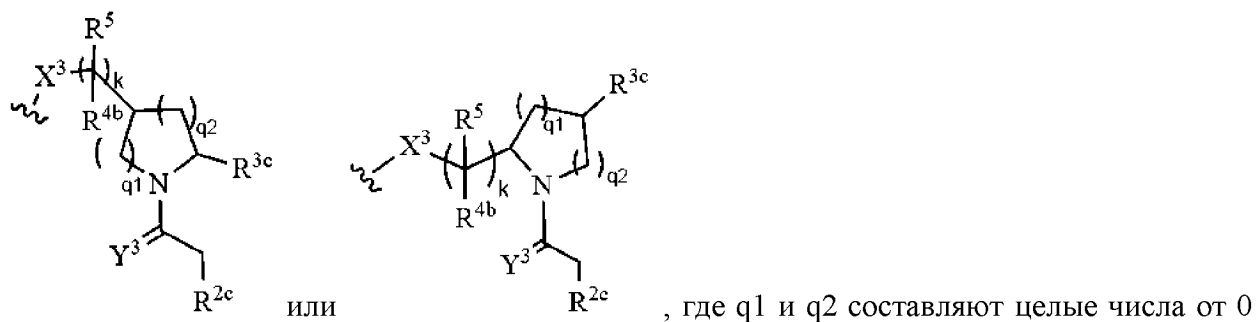
. Например, R^1 может представлять собой



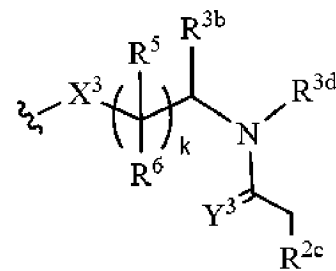


приведенных выше примерах представлены дополнительные варианты осуществления, где q составляет целое число от 1 до 4.

[00102] В других вариантах осуществления R^1 представляет собой



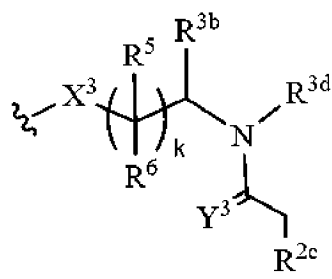
[00103]



[00104] В некоторых вариантах R^1 представляет собой каждый из R^{2a} , R^{2b} и R^{2c} независимо представляет собой $-\text{CH}(\text{R}^{10})(\text{R}^{11})$; R^{10} представляет

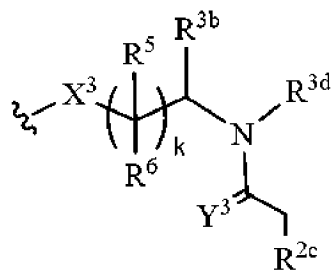
с собой C_{1-21} алкил; R^{11} в каждом случае независимо представляет собой $-X^2-C_{2-16}$ алкил, $-X^2-C(=Y^4)C_{1-15}$ алкил, $-X^2-C(=Y^4)C_{1-15}$ алкилен- Z^2 или $-X^2-C_{2-16}$ алкилен- Z^2 ; R^{3a} представляет собой $-OSO_3H$, $-OP(O)(OH)_2$ или $-OC_{1-6}$ алкилен- $P(O)(OH)_2$; R^{3b} представляет собой H , CO_2H или ее сложный эфир; каждый из R^{3d} , R^5 и R^6 представляет собой водород; Y^1 , Y^2 , Y^3 и Y^4 представляют собой O ; X^2 и X^3 представляют собой O ; R^{4a} представляет собой CH_2OH ; и k составляет 1.

[00105] В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой



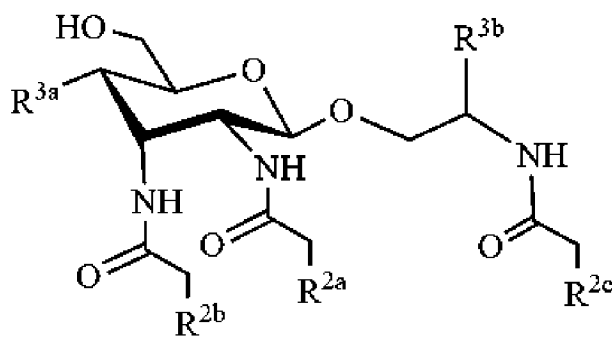
; каждый из R^{2a} , R^{2b} и R^{2c} независимо представляет собой $-CH(R^{10})(R^{11})$; R^{10} представляет собой C_{1-21} алкил; R^{11} в каждом случае независимо представляет собой $-X^2-C_{2-16}$ алкил, $-X^2-C(=Y^4)C_{1-15}$ алкил или $-X^2-C(=Y^4)C_{1-15}$ алкилен- Z^2 ; R^{3a} представляет собой $-OSO_3H$, $-OP(O)(OH)_2$ или $-OC_{1-6}$ алкилен- $P(O)(OH)_2$; R^{3b} представляет собой H , CO_2H или ее сложный эфир; каждый из R^{3d} , R^5 и R^6 представляет собой водород; Y^1 , Y^2 , Y^3 и Y^4 представляют собой O ; X^2 и X^3 представляют собой O ; R^{4a} представляет собой CH_2OH ; и k составляет 1.

[00106] В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой



; каждый из R^{2a} , R^{2b} и R^{2c} независимо представляет собой $-CH(R^{10})(R^{11})$; R^{10} представляет собой C_{1-21} алкил; R^{11} представляет собой $-X^2-C_{2-16}$ алкил или $-X^2-C(=Y^4)C_{1-15}$ алкил; R^{3a} представляет собой $-OSO_3H$ или $-OP(O)(OH)_2$; R^{3b} представляет собой H , CO_2H или ее сложный эфир; каждый из R^{3d} , R^5 и R^6 представляет собой водород; Y^1 , Y^2 , Y^3 и Y^4 представляют собой O ; X^2 и X^3 представляют собой O ; R^{4a} представляет собой CH_2OH ; и k составляет 1.

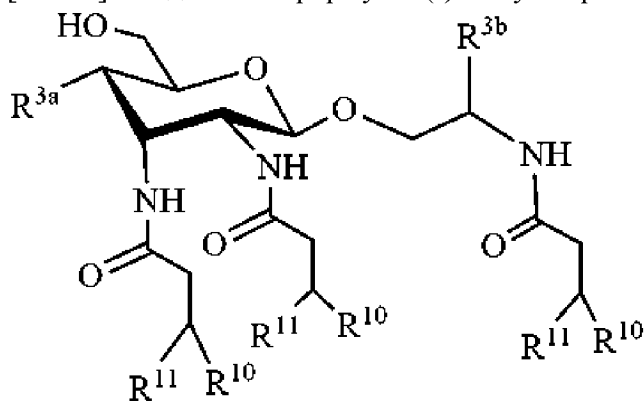
[00107] Соединения формулы (I) могут характеризоваться формулой (I-a),



(I-a)

где R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , R^{3a} и R^{3b} являются такими, как определено в данном документе. R^{3a} может представлять собой $-\text{OP}(\text{O})(\text{OH})_2$, $-\text{OSO}_3\text{H}$ или $-\text{OCH}_2-\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$, где R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} и R^{3b} являются такими, как определено в данном документе. R^{3a} может представлять собой $-\text{OP}(\text{O})(\text{OH})_2$, $-\text{OSO}_3\text{H}$ или $-\text{OCH}_2-\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$, где R^{3b} представляет собой H , CO_2H или сложный эфир CO_2H , а R^{2a} , R^{2b} и R^{2c} являются такими, как определено в данном документе. Например, R^{2a} , R^{2b} и R^{2c} могут представлять собой $-\text{CH}(\text{R}^{10})(\text{R}^{11})$, где R^{10} в каждом случае независимо представляет собой C_{1-21} алкил, $-\text{X}^1-\text{C}_{2-20}$ алкил или $-\text{CH}_2-\text{X}^1-\text{C}_{1-19}$ алкил; R^{11} в каждом случае независимо представляет собой C_{3-17} алкил, $-\text{X}^2-\text{C}_{2-16}$ алкил, $-\text{CH}_2-\text{X}^2-\text{C}_{1-15}$ алкил, $-\text{X}^1-\text{C}(=\text{Y}^4)\text{C}_{1-15}$ алкил, $-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{Y}^4)\text{C}_{1-15}$ алкил, $-\text{X}^2-\text{C}(=\text{Y}^4)\text{C}_{1-15}$ алкилен- $\text{Z}^1-\text{C}_{1-15}$ алкил, $-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{Y}^4)\text{C}_{1-15}$ алкилен- $\text{Z}^1-\text{C}_{1-15}$ алкил, $-\text{C}_{3-17}$ алкилен- $\text{Z}^1-\text{C}_{1-15}$ алкил, $-\text{X}^2-\text{C}_{2-16}$ алкилен- $\text{Z}^1-\text{C}_{1-15}$ алкил, $-\text{CH}_2-\text{X}^2-\text{C}_{1-15}$ алкилен- $\text{Z}^1-\text{C}_{1-15}$ алкил, $-\text{X}^2-\text{C}(=\text{Y}^4)\text{C}_{1-15}$ алкилен- Z^2 или $-\text{X}^2-\text{C}_{2-16}$ алкилен- Z^2 ; а X^1 , X^2 , Y^4 , Z^1 и Z^2 являются такими, как определено в данном документе. R^{2a} , R^{2b} и R^{2c} могут представлять собой $-\text{CH}(\text{R}^{10})(\text{R}^{11})$, где R^{10} в каждом случае независимо представляет собой C_{1-21} алкил, $-\text{X}^1-\text{C}_{2-20}$ алкил или $-\text{CH}_2-\text{X}^1-\text{C}_{1-19}$ алкил; R^{11} в каждом случае независимо представляет собой C_{3-17} алкил, $-\text{X}^2-\text{C}_{2-16}$ алкил, $-\text{CH}_2-\text{X}^2-\text{C}_{1-15}$ алкил, $-\text{X}^1-\text{C}(=\text{Y}^4)\text{C}_{1-15}$ алкил, $-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{Y}^4)\text{C}_{1-15}$ алкил, $-\text{X}^2-\text{C}(=\text{Y}^4)\text{C}_{1-15}$ алкилен- $\text{Z}^1-\text{C}_{1-15}$ алкил, $-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{Y}^4)\text{C}_{1-15}$ алкилен- $\text{Z}^1-\text{C}_{1-15}$ алкил, $-\text{C}_{3-17}$ алкилен- $\text{Z}^1-\text{C}_{1-15}$ алкил, $-\text{X}^2-\text{C}_{2-16}$ алкилен- $\text{Z}^1-\text{C}_{1-15}$ алкил, $-\text{CH}_2-\text{X}^2-\text{C}_{1-15}$ алкилен- $\text{Z}^1-\text{C}_{1-15}$ алкил или $-\text{X}^2-\text{C}(=\text{Y}^4)\text{C}_{1-15}$ алкилен- Z^2 ; а X^1 , X^2 , Y^4 , Z^1 и Z^2 являются такими, как определено в данном документе.

[00108] Соединения формулы (I) могут характеризоваться формулой (II),



(II)

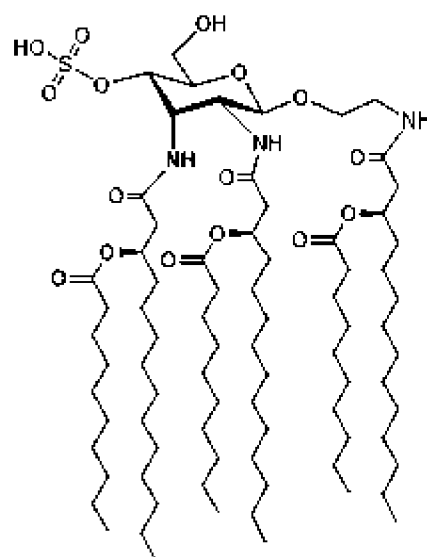
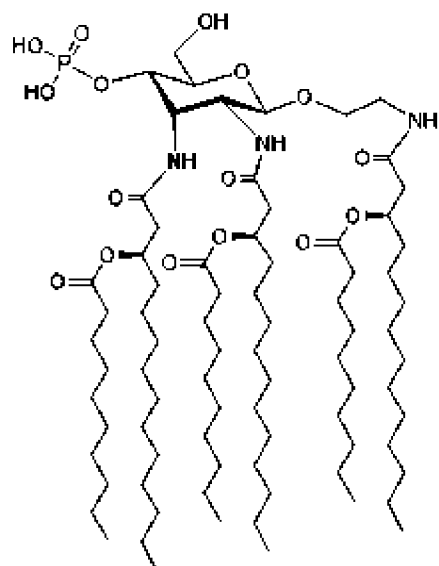
где R^{10} в каждом случае независимо представляет собой C_{1-21} алкил, $-\text{X}^1-\text{C}_{2-20}$ алкил или $-\text{CH}_2-\text{X}^1-\text{C}_{1-19}$ алкил; R^{11} в каждом случае независимо представляет собой C_{3-17} алкил, -

X^2 -C₂₋₁₆алкил, -CH₂-X²-C₁₋₁₅алкил, -X¹-C(=Y⁴)C₁₋₁₅алкил, -CH₂-C(=Y⁴)C₁₋₁₅алкил, -X²-C(=Y⁴)C₁₋₁₅алкилен-Z¹-C₁₋₁₅алкил, -CH₂-C(=Y⁴)C₁₋₁₅алкилен-Z¹-C₁₋₁₅алкил, -C₃₋₁₇алкилен-Z¹-C₁₋₁₅алкил, -X²-C₂₋₁₆алкилен-Z¹-C₁₋₁₅алкил, -CH₂-X²-C₁₋₁₅алкилен-Z¹-C₁₋₁₅алкил, -X²-C(=Y⁴)C₁₋₁₅алкилен-Z² или -X²-C₂₋₁₆алкилен-Z²; а R^{3a}, R^{3b}, X¹, X², Y⁴, Z¹ и Z² являются такими, как определено в данном документе. В некоторых вариантах осуществления R¹⁰ представляет собой C₁₋₂₁алкил; R¹¹ в каждом случае независимо представляет собой -O-C(=O)C₁₋₁₅алкил, -O-C₂₋₁₆алкил, -O-C(=O)C₁₋₁₅алкилен-Z² или -X²-C₂₋₁₆алкилен-Z²; R^{3a} представляет собой -OP(O)(OH)₂, -OSO₃H или -OCH₂-P(O)(OH)₂; R^{3b} представляет собой H, CO₂H или сложный эфир CO₂H; а Z² в каждом случае независимо представляет собой фенил или 5-6-членный гетероарил, где Z² необязательно замещен 1-5 заместителями, независимо выбранными из C₁₋₄алкила, C₁₋₄галогеналкила, -OC₁₋₄алкила, -OC₁₋₄галогеналкила, циано и галогена. В некоторых вариантах осуществления R¹⁰ представляет собой C₁₋₂₁алкил; R¹¹ в каждом случае независимо представляет собой -O-C(=O)C₁₋₁₅алкил, -O-C₂₋₁₆алкил или -O-C(=O)C₁₋₁₅алкилен-Z²; R^{3a} представляет собой -OP(O)(OH)₂, -OSO₃H или -OCH₂-P(O)(OH)₂; R^{3b} представляет собой H, CO₂H или сложный эфир CO₂H; а Z² в каждом случае независимо представляет собой фенил или 5-6-членный гетероарил, где Z² необязательно замещен 1-5 заместителями, независимо выбранными из C₁₋₄алкила, C₁₋₄галогеналкила, -OC₁₋₄алкила, -OC₁₋₄галогеналкила, циано и галогена. В некоторых вариантах осуществления R¹⁰ представляет собой C₁₋₂₁алкил; R¹¹ в каждом случае независимо представляет собой -O-C(=O)C₁₋₁₅алкил, -O-C₂₋₁₆алкил или -O-C(=O)C₁₋₁₅алкилен-Z²; R^{3a} представляет собой -OP(O)(OH)₂, -OSO₃H или -OCH₂-P(O)(OH)₂; R^{3b} представляет собой H, CO₂H или сложный эфир CO₂H; а Z² в каждом случае независимо представляет собой фенил, необязательно замещенный 1-5 заместителями, независимо выбранными из C₁₋₄алкила, C₁₋₄галогеналкила, -OC₁₋₄алкила, -OC₁₋₄галогеналкила, циано и галогена.

[00109] В вариантах осуществления в данном документе представлены дополнительные варианты осуществления, где каждый из R^{2a}, R^{2b} и R^{2c} представляет собой -CH(R¹⁰)(R¹¹), R¹⁰ в каждом случае является одинаковым (например, представляет собой C₁₋₂₁алкил, такой как C₁₁алкил), R¹¹ в каждом случае является одинаковым (например, представляет собой -O-C(=O)C₁₋₁₅алкил, такой как -O-C(=O)C₉алкил, -O-C₂₋₁₆алкил, такой как -O-C₁₀алкил, -O-C(=O)C₁₋₁₅алкилен-Z², такой как -O-C(=O)C₇алкилен-Z²). В других вариантах осуществления R¹⁰ в каждом случае является одинаковым (например, C₁₋₂₁алкилом, таким как C₁₁алкил), а R¹¹ не является одинаковым во всех случаях (например, R¹¹ в R^{2b} представляет собой -O-C(=O)C₁₋₁₅алкилен-Z², такой как -O-C(=O)C₇алкилен-Z², а R¹¹ в R^{2a} и R^{2c} представляет собой -O-C(=O)C₁₋₁₅алкил, такой как -O-C(=O)C₉алкил).

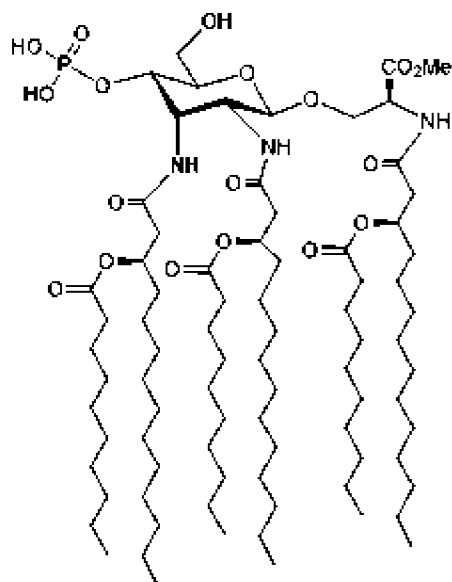
[00110] Сложные эфиры в R^{3a}, R^{3b}, R^{3c}, R^{3d}, R^{4a} и R^{4b} включают сложные алкиловые эфиры (например, сложные C₁₋₆алкиловые эфиры), сложные галогеналкиловые эфиры (например, сложные C₁₋₆галогеналкиловые эфиры) и сложные ариловые эфиры (например, необязательно замещенные сложные фениловые или нафтиловые эфиры).

[00111] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) представляет собой

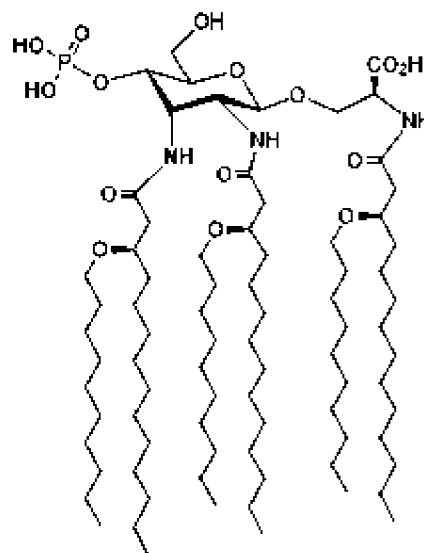


;

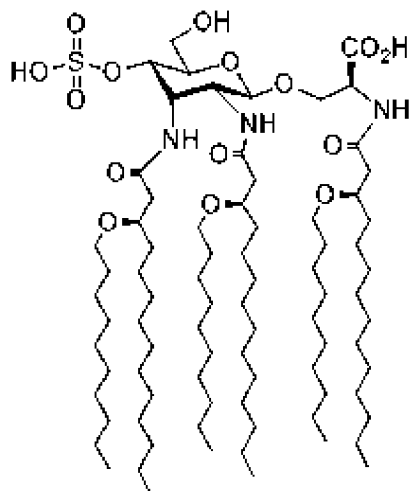
;



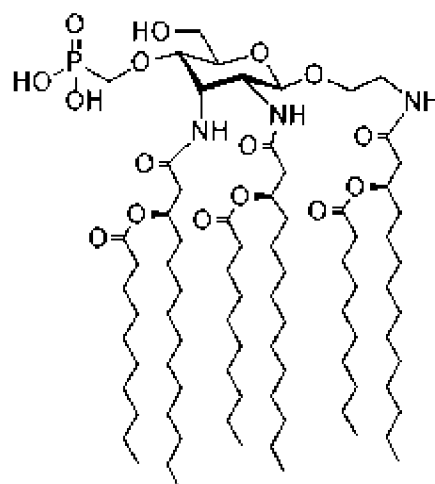
;



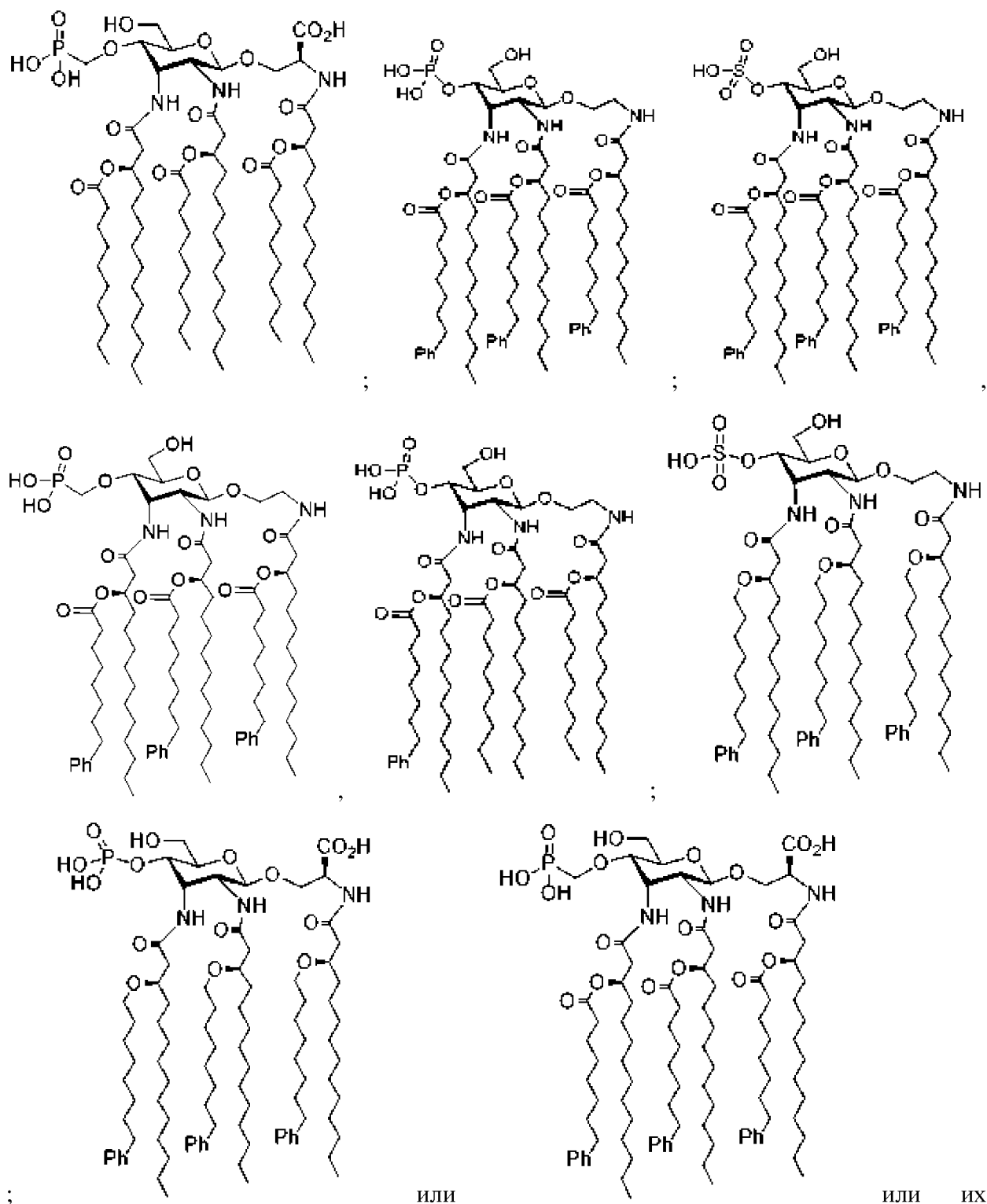
;



;



;



фармацевтически приемлемую соль.

[00112] В другом варианте осуществления соединения включают меченные изотопом формы. Меченная изотопом форма соединения идентична соединению, за исключением того, что один или несколько атомов соединения были замещены атомом или атомами, характеризующимися атомной массой или массовым числом, которые отличаются от атомной массы или массового числа атома, который обычно характеризуется большей распространенностью в природе. Примеры изотопов, которые являются широкодоступными на рынке и которые можно вводить в соединение

посредством хорошо известных способов, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фтора и хлора, например ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{18}F и ^{36}Cl .

[00113] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) представляет собой агонист TLR (например, TLR4).

[00114] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) представляет собой антагонист TLR (например, TLR4).

[00115] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) представляет собой модулятор TLR.

3. Пути применения и способы

[00116] Когда чужеродный антиген стимулирует иммунную систему, она отвечает путем запуска защитного ответа, который характеризуется скоординированным взаимодействием между системами врожденного и приобретенного иммунитета. Эти две взаимозависимые системы удовлетворяют два взаимоисключающие требования: скорость (за счет врожденной системы) и специфичность (за счет адаптивной системы).

[00117] Система врожденного иммунитета служит в качестве первой линии защиты от вторжения патогенных микроорганизмов, удерживающей патоген под контролем, пока адаптивные ответы созревают. Она запускается в пределах нескольких минут после заражения независимым от антигена образом, при этом реагирует на широко консервативные паттерны в патогенах (тем не менее она не является неспецифической и может отличать свое от патогенов). Что особенно важно, она также образует воспалительное и костимулирующее окружение (иногда называемое сигналом опасности), которое усиливает систему адаптивного иммунитета и управляет ею (или поляризует ее) в направлении клеточных или гуморальных ответов, которые наиболее подходят для борьбы с инфекционным агентом. Был сделан обзор разработки модуляторов TLR для терапевтического нацеливания на врожденный иммунитет (см. *Nature Medicine*, 2007, 13, 552-559; *Drug Discovery Today: Therapeutic Strategies*, 2006, 3, 343-352 и *Journal of Immunology*, 2005, 174, 1259-1268).

[00118] Адаптивный ответ становится эффективным в течение нескольких дней или недель, но в конечном итоге обеспечивает точную антигенную специфичность, необходимую для полной элиминации патогена и формирования иммунологической памяти. Он опосредуется в первую очередь Т- и В-клетками, которые подверглись перестройке генов зародышевой линии и характеризуются специфичностью и длительно действующей памятью. Однако он также включает рекрутинг элементов системы врожденного иммунитета, включая профессиональные фагоциты (макрофаги, нейтрофилы и т. д.) и гранулоциты (базофилы, эозинофилы и т. д.), которые поглощают бактерий и даже относительно крупных паразитов-простейших. После созревания адаптивного иммунного ответа последующее воздействие патогена приводит к его быстрой элиминации вследствие образования высокоспецифических клеток памяти, которые быстро активируются при последующем воздействии когнатного для них антигена.

[00119] В определенных вариантах осуществления соединения и композиции,

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

[00120] Обычно считается, что два типа Т-клеток, CD4- и CD8-клетки, необходимы для инициации и/или усиления клеточно-опосредованного иммунитета и гуморального иммунитета. CD8 Т-клетки могут экспрессировать корецептор CD8 и обычно называются цитотоксическими Т-лимфоцитами (CTL). CD8 Т-клетки способны распознавать или взаимодействовать с антигенами, представленными на молекулах МНС класса I.

[00121] CD4 Т-клетки могут экспрессировать корецептор CD4 и обычно называются хелперными Т-клетками. CD4 Т-клетки способны распознавать антигенные пептиды, связанные с молекулами МНС класса II. После взаимодействия с молекулой МНС класса II CD4-клетки могут секретировать такие факторы, как цитокины. Эти секретируемые цитокины могут активировать В-клетки, цитотоксические Т-клетки, макрофаги и другие клетки, которые участвуют в иммунном ответе. Хелперные Т-клетки или CD4⁺ клетки можно дополнительно разделить на два функционально отличные подкласса: TH1-фенотип и TH2-фенотип, которые отличаются своими цитокинами и эффекторной функцией.

[00122] Активированные TH1-клетки усиливают клеточный иммунитет (включая увеличение выработки антигенспецифических CTL) и поэтому имеют особое значение при ответе на внутриклеточные инфекции. Активированные TH1-клетки могут секретировать один или несколько из IL-2, IFN- γ и TNF- β . Иммунный ответ TH1-типа может приводить к местным воспалительным реакциям за счет активации макрофагов, NK-клеток (естественных киллеров) и цитотоксических CD8 Т-клеток (CTL). Иммунный ответ TH1-типа может также расширять иммунный ответ за счет стимуляции роста В- и Т-клеток с помощью IL-12. TH1-стимулированные В-клетки могут секретировать IgG2a.

[00123] Активированные TH2-клетки усиливают выработку антител и поэтому имеют значение при ответе на внеклеточные инфекции. Активированные TH2-клетки могут секретировать один или несколько из IL-4, IL-5, IL-6 и IL-10. Иммунный ответ TH2-типа может приводить к выработке IgG1, IgE, IgA и В-клеток памяти для будущей защиты.

[00124] Усиленный иммунный ответ может включать одно или несколько из усиленного иммунного ответа TH1-типа, иммунного ответа TH2-типа и ответа TH17-типа.

[00125] Иммунный ответ TH1-типа может включать одно или несколько из повышения числа CTL, повышения уровня одного или нескольких цитокинов, ассоциированных с иммунным ответом TH1-типа (таких как IL-2, IFN- γ и TNF- β), повышения числа активированных макрофагов, повышения активности NK или повышения выработки IgG2a. Предпочтительно усиленный иммунный ответ TH1-типа будет включать увеличение выработки IgG2a.

[00126] Иммунный ответ TH2-типа может включать одно или несколько из повышения уровня одного или нескольких цитокинов, ассоциированных с иммунным ответом TH2-типа (таких как IL-4, IL-5, IL-6 и IL-10), или повышения выработки IgG1, IgE, IgA и В-клеток памяти. Предпочтительно усиленный иммунный ответ TH2-типа будет включать увеличение выработки IgG1 и IgE.

[00127] Иммунный ответ Th17-типа может включать одно или несколько из повышения уровня одного или нескольких цитокинов, ассоциированных с иммунным ответом TH17-типа (таких как IL-17, IL-22, IL-23, TGF-бета и IL-6), или повышения гуморального иммунитета и числа В-клеток памяти.

[00128] В определенных вариантах осуществления иммунный ответ представляет собой одно или несколько из иммунного ответа TH1-типа, ответа TH2-типа и ответа TH17-типа. В других вариантах осуществления иммунный ответ предусматривает усиленный ответ TH1-типа, ответ TH2-типа и/или ответ TH17-типа. В некоторых вариантах осуществления соединения или композиции, раскрытые в данном документе, могут функционировать в качестве адъюванта (например, в вакцине).

[00129] В определенных вариантах осуществления усиленный иммунный ответ представляет собой одно или оба из системного иммунного ответа и иммунного ответа в слизистой оболочке. В других вариантах осуществления иммунный ответ предусматривает одно или оба из усиленного системного иммунного ответа и усиленного иммунного ответа в слизистой оболочке. В определенных вариантах осуществления иммунный ответ в слизистой оболочке представляет собой иммунный ответ TH1-типа, TH2-типа или TH17-типа. В определенных вариантах осуществления иммунный ответ в слизистой оболочке включает повышение выработки IgA.

[00130] В определенных вариантах осуществления иммуногенные композиции, предусмотренные в данном документе, применяются в качестве вакцин, при этом такие композиции включают иммунологически эффективное количество одного или нескольких антигенов.

[00131] Для аутоиммунных заболеваний характерен (i) гуморальным ответ или ответ с аутоантителами на собственный антиген (исключительно в качестве примера, первичный гипертиреоз Грейвса с антителами к рецептору TSH) или (ii) клеточный ответ, при котором иммунные клетки разрушают неиммунные клетки, из которых происходит собственный антиген (исключительно в качестве примера, тиреоцит (тиреоидит Хашимото) или β -островковая клетка поджелудочной железы (диабет 1 типа)). При многих аутоиммунных заболеваниях наблюдают комбинацию обоих явлений, например, при тиреоидите Хашимото и диабете 1 типа также имеются аутоантитела, антитело к тиреоидной пероксидазе (TPO) или антитело к декарбоксилазе глутаминовой кислоты (GAD)/островковым клеткам. Аутоиммунные заболевания часто имеют воспалительный компонент, включающий без ограничения повышение числа молекул адгезии (исключительно в качестве примера, молекулы адгезии сосудистого эндотелия 1 типа (VCAM-1)) и измененную адгезию лейкоцитов к сосудистой сети, такой как,

исключительно в качестве примера, колит, системная красная волчанка, системный склероз и сосудистые осложнения диабета.

[00132] Toll-подобные рецепторы (TLR) представляют собой трансмембранные белки I типа, характеризующиеся внеклеточным N-концевым доменом с богатым лейцином повтором (LRR), за которым следуют богатый цистеином участок, трансмембранный (TM) домен и внутриклеточный (цитоплазматический) хвост, который содержит консервативный участок, называемый доменом рецептора Toll/IL-1 (TIR). TLR представляют собой паттерн-распознающие рецепторы (PRR), которые экспрессируются преимущественно на иммунных клетках, включая без ограничения дендритные клетки, Т-лимфоциты, макрофаги, моноциты и клетки естественные киллеры. LRR-домен важен для связывания лиганда и ассоциированной передачи сигнала и является общим признаком для PRR. TIR-домен важен для межбелковых взаимодействий и ассоциирован с врожденным иммунитетом. TIR-домен также объединяет более крупное суперсемейство IL-1 R/TLR, состоящее из трех подгрупп. Члены первой группы содержат домены иммуноглобулина в своих внеклеточных участках и включают рецепторы IL-1 и IL-18 и вспомогательные белки, а также ST2. Вторая группа включает TLR. Третья группа включает внутриклеточные адаптерные белки, важные для передачи сигнала.

[00133] TLR представляют собой группу паттерн-распознающих рецепторов, которые связываются с патоген-ассоциированными молекулярными паттернами (PAMPS) бактерий, грибов, простейших и вирусов и действуют в качестве первой линии защиты от вторжения патогенов. TLR необходимы для индукции экспрессии генов, вовлеченных в воспалительные реакции, а TLR и система врожденного иммунитета являются важнейшей стадией в развитии антигенспецифического приобретенного иммунитета.

[00134] Адаптивный (гуморальный или клеточно-опосредованный) иммунитет ассоциирован с механизмом передачи сигнала от TLR врожденного иммунитета. Врожденный иммунитет представляет собой защитный ответ на основе иммунных клеток, который быстро срабатывает для борьбы с вредными воздействиями окружающей среды, включая без ограничения бактериальные или вирусные агенты. Адаптивный иммунитет представляет собой более медленный ответ, который охватывает дифференцировку и активацию наивных Т-лимфоцитов в Т-хелперы 1 (Th1), Т-хелперы 2 (Th2), Т-хелперы 17 (Th17) или другие типы Т-клеток. Th1-клетки в основном стимулируют клеточный иммунитет, тогда как Th2-клетки в основном стимулируют гуморальный иммунитет. Хотя это в первую очередь защитная система хозяина, патологическая экспрессия сигналов врожденного иммунитета, исходящих из пути TLR, участвует в инициации аутоиммунных воспалительных заболеваний.

[00135] Все TLR, по-видимому, функционируют либо как гомодимер, либо как гетеродимер при распознавании специфической молекулярной детерминанты или наборов специфических молекулярных детерминант, присутствующих на патогенных организмах, включая липополисахариды клеточной поверхности бактерий, липопротеины, бактериальный флагеллин, ДНК как бактерий, так и вирусов, а также вирусную РНК.

Клеточный ответ при активации TLR включает активацию одного или нескольких транскрипционных факторов, что приводит к выработке и секреции цитокинов и костимулирующих молекул, таких как интерфероны, TNF- α , интерлейкины, MIP-1 и MCP-1, которые способствуют уничтожению и выведению из организма патогенной инвазии. Пространственная экспрессия TLR совпадает с системой взаимодействия хозяина с окружающей средой. Хотя у *Drosophila* было клонировано лишь несколько других Toll-подобных белков, семейство TLR человека состоит по меньшей мере из 11 членов, TLR1-TLR11, которые вызывают перекрывающиеся, но отличающиеся биологические ответы вследствие отличий в клеточной экспрессии и сигнальных путях, которые они инициируют. Каждый из TLR экспрессируется на собственной подгруппе лейкоцитов, и каждый из TLR является специфическим в отношении своих паттернов экспрессии и чувствительности к PAMP и обнаруживает различные подгруппы патогенов, что обеспечивает строгий надзор со стороны иммунной системы.

[00136] TLR распределены по всей клетке. TLR1, TLR2, TLR3 и TLR4 экспрессируются на поверхности клетки, тогда как TLR3, TLR7, TLR8 и TLR9 экспрессируются во внутриклеточных компартментах, таких как эндосомы. Для TLR3-, TLR7- или TLR9-опосредованного распознавания их лигандов требуется созревание и процессинг в эндосомах. Когда макрофаги, моноциты, дендритные клетки или неиммунные клетки, которые становятся антигенпрезентирующими клетками, поглощают бактерий посредством фагоцитоза, бактерии разрушаются и CpG-ДНК высвобождается в фагосомах-лизосомах или в эндосомах-лизосомах, где она может взаимодействовать с TLR9, который был рекрутирован из эндоплазматического ретикулума при неспецифическом поглощении CpG-ДНК. Кроме того, когда вирусы проникают в клетки посредством рецептор-опосредованного эндоцитоза, содержимое вирусов контактирует с цитоплазмой за счет слияния вирусной мембраны с мембраной эндосомы. Это приводит к воздействию лигандов TLR, таких как dsRNA, ssRNA и CpG-ДНК, на TLR9 в фагосомальных/лизосомальных или эндосомальных/лизосомальных компартментах.

[00137] В сигнальных путях ниже TIR-домена адаптер, содержащий TIR-домен, MyD88 и/или TRIF, является необходимым для индукции цитокинов, таких как TNF- α и IL-12, при участии всех TLR. Хотя адаптерные молекулы, содержащие TIR-домен, являются общими для всех TLR, отдельные сигнальные пути TLR расходятся, и активация специфических TLR приводит к слегка отличающимся паттернам профилей генной экспрессии. Исключительно в качестве примера, активация сигнальных путей TLR3 и TLR4 приводит к индукции интерферонов I типа (IFN), тогда как активация TLR2- и TLR5-опосредованных путей не приводит к этому. Однако активация сигнальных путей TLR7, TLR8 и TLR9 также приводит к индукции IFN I типа, хотя это происходит при участии механизмов, отличных от TLR3/4-опосредованной индукции.

[00138] После вовлечения TLR инициируют каскад сигнальной трансдукции, приводящий к активации NF κ B или IRF посредством адаптерных белков, гена-88 первичного ответа миелоидной дифференцировки (MyD88) или TIR-домен содержащей

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

[00139] TRIF-зависимая передача сигнала через TLR требует последовательного или одновременного связывания адаптерных белков, содержащих TIR-домен, TRAM/TICAM-2 и TRIF/TICAM-1, с TLR4-TIR-доменом. Передача сигналов при участии TRIF-зависимого пути индуцирует более слабую и более позднюю, но более устойчивую активацию NF- κ B при участии альтернативного пути, включающего взаимодействующий с рецептором белок 1 (RIP1). TRIF-зависимая передача сигнала также вызывает активацию и ядерную транслокацию регуляторных факторов интерферона (IRF)-3 и IRF-7, которые запускают транскрипцию IFN β и его последующее высвобождение из клетки. Аутокринное или паракринное связывание IFN β с рецептором IFN- α/β , в свою очередь, активирует путь JAK/STAT, что приводит к повышенной экспрессии IFN α и IFN β , а также индуцируемых IFN хемокинов, таких как интерферон-индуцируемый белок-10 (IP-10), экспрессируемый нормальными Т-клетками и регулируемый при активации белок (RANTES) и хемотаксический белок-1 макрофагов (MCP-1). Монофосфорилипид А (MPLA) и CRX-547 (оба являются лигандами TLR4) характеризуются сниженной активностью передачи сигнала с участием MyD88, но активностью передачи сигнала с участием TRIF, аналогичной таковой у LPS. Этот TRIF-смещенный ответ может объяснять повышенный терапевтический индекс, сниженную токсичность и устойчивую адьювантную активность.

[00140] Соединения и композиции, предусмотренные в данном документе, могут быть применимы для обеспечения развития, или усиления, или модификации, или подавления у хозяина по меньшей мере одного иммунного ответа (например, ответа с Т-лимфоцитами TH1-типа, ответа с Т-лимфоцитами TH2-типа, ответа с Т-лимфоцитами TH17-типа, ответа с цитотоксическими Т-лимфоцитами (CTL), ответа с антителами, ответа с цитокинами, ответа с лимфокинами, ответа с хемокинами и воспалительного ответа). В определенных вариантах осуществления иммунный ответ может включать по

меньшей мере выработку одного или нескольких цитокинов, где цитокин выбран из интерферона-гамма (IFN- γ), фактора некроза опухоли-альфа (TNF- α), выработку одного или нескольких интерлейкинов, где интерлейкин выбран из IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL-13, IL-16, IL-18 и IL-23, выработку одного или нескольких хемокинов, где хемокин выбран из MIP-1 α , MIP-1 β , RANTES, IP-10, CCL4 и CCL5, и ответ с лимфоцитами, который выбран из ответа с Т-клетками памяти, ответа с В-клетками памяти, ответа с эффекторными Т-клетками, ответа с цитотоксическими Т-клетками и ответа с эффекторными В-клетками.

[00141] Иммунотерапия рака обычно направлена на индукцию врожденных или адаптивных иммунных ответов. Адаптивные иммунные ответы могут состоять из гуморальных иммунных ответов, клеточных иммунных ответов или обоих. Более того, хорошо известно, что индукция хелперных CD4⁺ Т-клеток необходима для вторичной индукции либо антител, либо цитотоксических CD8⁺ Т-клеток. Антигены (например, полипептидные антигены), которые являются селективными или идеально специфическими для раковых клеток, обеспечивают мощный подход для индукции иммунных ответов против рака.

[00142] Соединения и композиции по настоящему изобретению можно применять для стимуляции иммунного ответа против рака. Соединения и композиции по настоящему изобретению можно применять для лечения, предупреждения рака, включая без ограничения опухоли предстательной железы, молочной железы, легкого, яичника, поджелудочной железы, кишечника и толстой кишки, желудка, кожи и головного мозга и злокачественные новообразования, поражающие систему костного мозга (включая лейкозы) и лимфопролиферативную систему, такие как лимфома Ходжкина и неходжкинская лимфома; включая предупреждение и лечение метастатического процесса и рецидивов опухоли, а также паранеопластических синдромов, или снижения предрасположенности к нему. В определенных вариантах осуществления соединения и композиции применимы в качестве модуляторов активности Toll-подобных рецепторов и применяются при лечении новообразований, включая без ограничения базальноклеточную карциному, плоскоклеточную карциному, актинический кератоз, меланому, виды карциномы, виды саркомы, виды лейкоза, почечноклеточную карциному, саркому Капоши, миелогенный лейкоз, хронический лимфоцитарный лейкоз и множественную миелому.

[00143] Соединения и композиции по настоящему изобретению также могут быть полезны при лечении, предупреждении пищевой аллергии, аллергического ринита, аллергической астмы, аллергического кожного заболевания, сезонной аллергии и ассоциированных аллергических состояний или снижении предрасположенности к ним. Другие виды аллергии включают аллергический конъюнктивит, атопический дерматит и псориаз.

[00144] Соединения и композиции по настоящему изобретению также могут быть применимы при лечении, предупреждении бактериальных, грибковых и протозойных

инфекций, включая без ограничения туберкулез и инфекцию, вызванную *Mycobacterium avium*, проказу; инфекцию, вызванную *Pneumocystis carinii*, криптоспоририоз, гистоплазмоз, токсоплазмоз, трипаносомную инфекцию, лейшманиоз, инфекции, вызванные бактериями рода *Escherichia*, *Enterobacter*, *Salmonella*, *Staphylococcus*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Pseudomonas*, *Streptococcus* и *Chlamydia*, и грибковую инфекцию, такую как кандидоз, аспергиллез, гистоплазмоз, криптококковый менингит, или снижении предрасположенности к ним.

[00145] Соединения и композиции по настоящему изобретению можно применять при лечении, предупреждении вирусных заболеваний, таких как генитальные бородавки, обыкновенные бородавки, подошвенные бородавки, респираторно-синцитиальный вирус (RSV), гепатит В, гепатит С, вирус Денге, вирус простого герпеса (исключительно в качестве примера, HSV-I, HSV-II, CMV или VZV), контагиозный моллюск, вакцинальная болезнь, натуральная оспа, лентивирус, вирус иммунодефицита человека (HIV), вирус папилломы человека (HPV), цитомегаловирус (CMV), вирус ветряной оспы (VZV), риновирус, энтеровирус, аденовирус, коронавирус (например, SARS), грипп, парагрипп, вирус эпидемического паротита, вирус кори, паповавирус, гепаднавирус, флавивирус, ретровирус, аренавирус (исключительно в качестве примера, LCM, вирус Хунин, вирус Мачупо, вирус Гуанарито и лихорадка Ласса) и филовирус (исключительно в качестве примера, вирус лихорадки Эбола или вирус Марбург), или снижении предрасположенности к ним.

[00146] Соединения и композиции по настоящему изобретению можно применять при лечении, предупреждении прионных заболеваний или трансмиссивных губчатых энцефалопатий (TSE), таких как болезнь Крейтцфельда-Якоба или хроническая изнуряющая болезнь, вариант болезни Крейтцфельда-Якоба, синдром Герстмана-Штраусслера-Шейнкера, фатальная семейная бессонница и куру, или снижении предрасположенности к ним.

[00147] Соединения и композиции по настоящему изобретению можно применять при лечении, предупреждении прогрессирующего нейродегенеративного заболевания (например, болезни Альцгеймера) или снижении предрасположенности к нему.

[00148] Соединения и композиции по настоящему изобретению можно применять при лечении, предупреждении или снижении тяжести эпилептических приступов.

[00149] Соединения и композиции по настоящему изобретению можно применять при лечении, предупреждении сепсиса в результате бактериальных, вирусных или грибковых инфекций, включая раневые инфекции, пневмонию, абдоминальную инфекцию, почечную инфекцию или инфекцию кровотока (бактериемию), или снижении предрасположенности к нему, а также снижения тяжести сепсиса за счет противодействия активации с помощью LPS (эндотоксина) рецепторной системы TLR4.

[00150] Соединения и композиции по настоящему изобретению можно применять при лечении, предупреждении глазных заболеваний, таких как макулярная дегенерация, глазная гипертензия и глазная инфекция, или снижении предрасположенности к ним.

[00151] Соединения и композиции по настоящему изобретению можно применять при лечении, предупреждении или снижении тяжести ишемически-реперфузионного повреждения, при этом повреждение ткани возникает в результате ишемического инсульта, ишемического повреждения миокарда, острой почечной недостаточности или других ишемических явлений, когда кровоснабжение ткани возобновляется через некоторый период времени вследствие ослабления ишемии или недостатка кислорода, что приводит к высвобождению воспалительных цитокинов при участии рецептора TLR4.

[00152] Соединения и композиции по настоящему изобретению можно применять при лечении, предупреждении аутоиммунных заболеваний, которые включают заболевания, состояния или нарушения, при которых иммунная система хозяина или субъекта губительным образом опосредует иммунный ответ, который направлен против собственных тканей, клеток, биомолекул (например, пептидов, полипептидов, белков, гликопротеинов, липопротеинов, протеолипидов, липидов, гликолипидов, нуклеиновых кислот, таких как РНК и ДНК, олигосахаридов, полисахаридов, протеогликанов, гликозаминогликанов и т. п., и других молекулярных компонентов клеток и тканей субъекта) или эпитопов (например, специфических иммунологически определенных структур распознавания, таких как структуры, распознаваемые определяющим комплементарность участком вариабельной области антитела (CDR), или рецептором Т-клеток), или снижения предрасположенности к ним.

[00153] Таким образом, аутоиммунные заболевания характеризуются аномальным иммунным ответом с участием либо клеток, либо антител, которые в любом случае направлены против нормальных аутологичных тканей. В целом, аутоиммунные заболевания у млекопитающих можно классифицировать как относящиеся к одной из двух разных категорий: клеточно-опосредованное заболевание (т. е. за счет Т-клетки) или нарушения, опосредованные антителами. Неограничивающие примеры клеточно-опосредованных аутоиммунных заболеваний включают рассеянный склероз, ревматоидный артрит, тиреоидит Хашимото, сахарный диабет I типа (ювенильный диабет) и аутоиммунный увеоретинит. Аутоиммунные нарушения, опосредованные антителами, включают без ограничения миастению гравис, системную красную волчанку (или SLE), болезнь Грейвса, аутоиммунную гемолитическую анемию, аутоиммунную тромбоцитопению, аутоиммунную астму, криоглобулинемию, тромботическую тромбоцитопеническую пурпуру, первичный билиарный склероз и пернициозную анемию.

4. Фармацевтические композиции и введение

[00154] В другом аспекте настоящего изобретения предусмотрены фармацевтически приемлемые композиции, при этом эти композиции содержат любое из соединений, описанных в данном документе, и необязательно содержат фармацевтически приемлемый носитель, адъювант или среду-носитель. В определенных вариантах осуществления эти композиции необязательно дополнительно содержат одно или несколько дополнительных терапевтических средств. В одном варианте осуществления

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

[00155] Фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут быть изготовлены с помощью способов, хорошо известных в данной области техники, например, посредством традиционных способов смешивания, растворения, гранулирования, изготовления драже, отмучивания, эмульгирования, инкапсулирования, захватывания или лиофилизации.

[00156] Используемый в данном документе термин "фармацевтически приемлемая соль" относится к тем солям, которые по результатам тщательного медицинского исследования являются подходящими для применения в контакте с тканями человека и низших животных, не вызывая излишней токсичности, раздражения, аллергической реакции и т. п., и соответствуют приемлемому соотношению польза/риск. Фармацевтически приемлемые соли являются широко известными из уровня техники. Например, S. M. Berge et al. подробно описывают фармацевтически приемлемые соли в J Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19, включенном в данный документ посредством ссылки. Фармацевтически приемлемые соли соединений по настоящему изобретению включают соли, полученные из подходящих неорганических и органических кислот и оснований. Примерами фармацевтически приемлемых нетоксичных солей присоединения кислоты являются соли аминогруппы, образованные с неорганическими кислотами, такими как хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, фосфорная кислота, серная кислота и перхлорная кислота, или с органическими кислотами, такими как уксусная кислота, щавелевая кислота, малеиновая кислота, винная кислота, лимонная кислота, янтарная кислота или малоновая кислота, или с помощью других способов, используемых в данной области техники, таких как ионный обмен. Другие фармацевтически приемлемые соли включают адипатные, альгинатные, аскорбатные, аспартатные, бензолсульфонатные, бензоатные, бисульфатные, боратные, бутиратные, камфоратные, камфорсульфонатные, цитратные, циклопентанепопионатные, диглюконатные, додецилсульфатные, этансульфонатные, формиатные, фумаратные, глюкогептонатные, глицерофосфатные, глюконатные, гемисульфатные, гептаноатные, гексаноатные, гидройодидные, 2-гидроксиэтансульфонатные, лактобионатные, лактатные, лауратные, лаурилсульфатные, малатные, малеатные, малонатные, метансульфонатные, 2-нафталинсульфонатные, никотинатные, нитратные, олеатные, оксалатные, пальмитатные, памоатные, пектинатные, персульфатные, 3-фенилпропионатные, фосфатные, пикратные, пивалатные, пропионатные, стеаратные, сукцинатные, сульфатные, тартратные, тиоцианатные, п-толуолсульфонатные, ундеканоатные, валератные соли и т. п. Соли, полученные из соответствующих оснований, включают соли щелочных металлов, щелочноземельных металлов, аммония и $N(C_{1-4}\text{алкила})_4$. В настоящем изобретении также предусмотрена кватернизация любых основных азотсодержащих групп соединений, раскрытых в данном документе. С помощью такой кватернизации можно получать

растворимые или диспергируемые в воде или масле продукты. Репрезентативные соли щелочных или щелочноземельных металлов включают соли натрия, лития, калия, кальция, магния и т. п. Дополнительные фармацевтически приемлемые соли включают, когда это необходимо, нетоксичные катионы аммония, четвертичного аммония и амина, образованные с применением противоионов, таких как галогенид, гидроксид, карбоксилат, сульфат, фосфат, нитрат, низший алкилсульфонат и арилсульфонат (например, содержащий фенил/замещенный фенил).

[00157] Как описано в данном документе, фармацевтически приемлемые композиции по настоящему изобретению дополнительно содержат фармацевтически приемлемый носитель, адъювант или среду-носитель, которые, как используется в данном документе, включают все возможные растворители, разбавители или другие жидкие среды-носители, дисперсионные или суспензионные добавки, поверхностно-активные средства, изотонические средства, загущающие или эмульгирующие средства, консерванты, твердые связующие, смазывающие вещества и т. п., подходящие для конкретной требуемой лекарственной формы. В Remington's Pharmaceutical Sciences, Sixteenth Edition, E.W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1980) раскрыты различные носители, используемые при составлении фармацевтически приемлемых композиций, и известные методики их получения. За исключением тех случаев, когда любая традиционная среда-носитель несовместима с соединениями по настоящему изобретению, например, из-за создания какого-либо нежелательного биологического эффекта или же вредоносного взаимодействия с любым другим компонентом(компонентами) фармацевтически приемлемой композиции, предполагается, что ее применение находится в рамках данного изобретения. Некоторые примеры материалов, которые могут служить в качестве фармацевтически приемлемых носителей, включают без ограничения ионообменники, оксид алюминия, стеарат алюминия, лецитин, белки сыворотки крови, такие как человеческий сывороточный альбумин, буферные вещества, такие как фосфаты, глицин, сорбиновая кислота или сорбат калия, смеси частичных глицеридов насыщенных растительных жирных кислот, воду, соли или электролиты, такие как протаминсульфат, гидрофосфат динатрия, гидрофосфат калия, хлорид натрия, соли цинка, коллоидный диоксид кремния, трисиликат магния, поливинилпирролидон, полиакрилаты, воски, блок-полимеры полиэтиленполиоксипропилена, ланолин, сахара, такие как лактоза, глюкоза и сахароза; разновидности крахмала, такие как кукурузный крахмал и картофельный крахмал; целлюлозу и ее производные, такие как натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы, этилцеллюлоза и ацетат целлюлозы; порошкообразный трагакант; солод; желатин; тальк; вспомогательные вещества, такие как масло какао и воски для суппозиторий; масла, такие как арахисовое масло, хлопковое масло; сафлоровое масло; кунжутное масло; оливковое масло; кукурузное масло и соевое масло; гликоли, такие как пропиленгликоль или полиэтиленгликоль; сложные эфиры, такие как этилолеат и этиллаурат; агар; буферные средства, такие как гидроксид магния и гидроксид алюминия; альгиновую кислоту; апирогенную воду; изотонический солевой раствор;

раствор Рингера; этиловый спирт и фосфатные буферные растворы, а также другие нетоксичные совместимые смазывающие вещества, такие как лаурилсульфат натрия и стеарат магния, а также по решению составителя в композиции также могут присутствовать красящие средства, средства, способствующие высвобождению, средства, создающие покрытие, подсластители, вкусовые добавки и ароматизирующие средства, консерванты и антиоксиданты.

[00158] Фармацевтически приемлемые композиции по настоящему изобретению можно вводить человеку и другим животным перорально, ректально, парентерально, интрацестернально, внутривенно, интраназально, интравагинально, внутрибрюшинно, внутримышечно, внутривенно, внутриопухолево, местно (например, с помощью порошков, мазей или капель), буккально, сублингвально, в виде орального или назального спрея и т. п. в зависимости от тяжести заболевания, подлежащего лечению.

[00159] Фармацевтические композиции для парентеральной инъекции включают фармацевтически приемлемые стерильные водные или неводные растворы, дисперсии, суспензии или эмульсии, а также стерильные порошки для восстановления в стерильные инъекционные растворы или дисперсии непосредственно перед применением. Примеры подходящих водных и неводных носителей, разбавителей, растворителей или сред-носителей включают воду, этанол, полиолы (такие как глицерин, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль и т. п.), растительные масла (такие как оливковое масло), инъеклируемые органические сложные эфиры (такие как этилолеат) и их подходящие смеси. Надлежащую текучесть можно поддерживать, например, путем применения материалов для покрытия, таких как лецитин, путем поддержания необходимого размера частиц в случае дисперсий и путем применения поверхностно-активных веществ.

[00160] Данные композиции также могут содержать вспомогательные вещества, такие как консерванты, смачивающие средства, эмульгирующие средства и диспергирующие средства. Предотвращение действия микроорганизмов можно обеспечивать путем включения различных антибактериальных и противогрибковых средств, например, парабена, хлорбутанола, фенолсорбиновой кислоты и т. п. Также может потребоваться включение изотонических средств, таких как сахара, хлорид натрия и т. п. Пролонгированной абсорбции инъекционной лекарственной формы можно достигать путем включения средств, которые задерживают абсорбцию, таких как моностеарат алюминия и желатин.

[00161] В некоторых случаях, чтобы пролонгировать действие лекарственного средства, требуется замедлить абсорбцию лекарственного средства из подкожной или внутримышечной инъекции. Этого можно достичь за счет применения жидкой суспензии кристаллического или аморфного материала со слабой растворимостью в воде. В таком случае скорость абсорбции лекарственного средства зависит от скорости его растворения, которая, в свою очередь, может зависеть от размера кристалла и кристаллической формы. В качестве альтернативы, отсроченной абсорбции вводимой парентерально лекарственной формы достигают путем растворения или суспендирования лекарственного средства в

масляной среде-носителе.

[00162] Жидкие лекарственные формы для перорального или назального введения включают без ограничения фармацевтически приемлемые эмульсии, микроэмульсии, растворы, суспензии, сиропы и настойки. В дополнение к активным соединениям жидкие лекарственные формы могут содержать инертные разбавители, традиционно применяемые в данной области техники, такие как, например, вода или другие растворители, солюбилизующие средства и эмульгаторы, такие как этиловый спирт, изопропиловый спирт, этилкарбонат, этилацетат, бензиловый спирт, бензилбензоат, пропиленгликоль, 1,3-бутиленгликоль, диметилформамид, масла (в частности, хлопковое, арахисовое, кукурузное масла, масло из зародышей пшеницы, оливковое, касторовое и кунжутное масла), глицерин, тетрагидрофурфуриловый спирт, полиэтиленгликоли и сложные эфиры жирных кислот и сорбитана и их смеси. Помимо инертных разбавителей, композиции для перорального введения также могут включать вспомогательные вещества, такие как смачивающие средства, эмульгирующие и суспендирующие средства, подсластители, вкусовые добавки и ароматизирующие средства.

[00163] Твердые лекарственные формы для перорального введения включают капсулы, таблетки, пилюли, порошки, цемент, замазку, тонкую пленку и гранулы. В таких твердых лекарственных формах активное соединение может быть смешано с по меньшей мере одним инертным фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом или носителем, таким как цитрат натрия или фосфат дикальция, и/или а) наполнителями или сухими разбавителями, такими как разновидности крахмала, лактоза, сахароза, глюкоза, маннит и кремниевая кислота; b) связывающими веществами, такими как карбоксиметилцеллюлоза, альгинаты, желатин, поливинилпирролидон, сахароза и аравийская камедь; c) увлажнителями, такими как глицерин; d) разрыхляющими средствами, такими как агар-агар, карбонат кальция, картофельный или тапиоковый крахмал, альгиновая кислота, определенные разновидности силикатов и карбонат натрия; e) средствами замедления растворения, такими как парафин; f) ускорителями абсорбции, такими как четвертичные аммониевые соединения; g) увлажняющими средствами, такими как цетиловый спирт и моностеарат глицерина; h) адсорбентами, такими как каолин и бентонитовая глина, и i) смазывающими веществами, такими как тальк, стеарат кальция, стеарат магния, твердые полиэтиленгликоли, лаурилсульфат натрия и их смеси. В случае капсул, таблеток и пилюль лекарственная форма также может содержать буферные средства.

[00164] Твердые композиции подобного типа также можно использовать в качестве наполнителей для мягких и твердых желатиновых капсул с применением таких вспомогательных веществ, как лактоза или молочный сахар, а также высокомолекулярных полиэтиленгликолей и т. п. Твердые лекарственные формы в виде таблеток, драже, капсул, пилюль и гранул можно получать с покрытиями и оболочками, такими как энтеросолюбильные покрытия и другие покрытия, хорошо известные в области получения фармацевтических составов. Они могут необязательно содержать замутняющие средства и

также могут представлять собой композицию, которая высвобождает исключительно или преимущественно активный(-ые) ингредиент(-ы) в определенной части кишечного тракта, необязательно отсроченным образом. Примеры заключающих композиций, которые можно применять, включают полимерные вещества и воски. Твердые композиции подобного типа также можно использовать в качестве наполнителей для мягких и твердых желатиновых капсул с применением таких вспомогательных веществ, как лактоза или молочный сахар, а также высокомолекулярных полиэтиленгликолей и т. п.

[00165] Активные соединения также могут находиться в микроинкапсулированной форме с одним или несколькими вспомогательными веществами, отмеченными выше. Твердые лекарственные формы в виде таблеток, драже, капсул, пилюль и гранул можно получать с покрытиями и оболочками, такими как энтеросолюбильные покрытия, покрытия, контролирующие высвобождение, и другие покрытия, хорошо известные в области получения фармацевтических составов. В таких твердых лекарственных формах активное соединение может быть смешано с по меньшей мере одним инертным разбавителем, таким как сахароза, лактоза или крахмал. Такие лекарственные формы также могут содержать, в качестве обычной практики, дополнительные вещества, отличные от инертных разбавителей, например, смазывающие средства для таблетирования и другие вспомогательные средства для таблетирования, такие как стеарат магния и микрокристаллическая целлюлоза. В случае капсул, таблеток и пилюль лекарственные формы также могут содержать буферные средства. Они могут необязательно содержать замутняющие средства и также могут представлять собой композицию, которая высвобождает исключительно или преимущественно активный(-ые) ингредиент(-ы) в определенной части кишечного тракта, необязательно отсроченным образом. Примеры заключающих композиций, которые можно применять, включают полимерные вещества и воски.

[00166] Композиции для ректального или вагинального введения предпочтительно представляют собой суппозитории, которые можно получать путем смешивания соединений по настоящему изобретению с подходящими нераздражающими вспомогательными веществами или носителями, такими как масло какао, полиэтиленгликоль или суппозиторный воск, которые являются твердыми при температуре окружающей среды, но жидкими при температуре тела, и, следовательно, расплавляются в прямой кишке или полости влагалища и высвобождают активное соединение.

[00167] Лекарственные формы для местного или трансдермального введения соединения по настоящему изобретению включают мази, пасты, кремы, лосьоны, гели, порошки, растворы, спреи, средства для ингаляции или пластыри. Активный компонент смешивают в стерильных условиях с фармацевтически приемлемым носителем и любыми необходимыми консервантами или буферами, которые могут потребоваться. Офтальмологический состав, ушные капли и глазные капли также рассматриваются как находящиеся в пределах объема настоящего изобретения. Кроме того, в настоящем

изобретении предусмотрено применение трансдермальных пластырей, дополнительное преимущество которых заключается в обеспечении контролируемой доставки соединения в организм. Такие лекарственные формы получают путем растворения или распределения соединения в подходящей среде. Усилители абсорбции также можно применять для увеличения потока соединения через кожу. Скорость можно регулировать либо путем обеспечения мембраны, регулирующей скорость, либо путем диспергирования соединения в полимерной матрице или геле.

[00168] В предпочтительных вариантах осуществления соединения по описанному изобретению можно составлять или в виде фармацевтически приемлемых солей, или в виде свободных кислот. Соединения могут быть составлены с фармацевтически приемлемой средой-носителем для инъекции, ингаляции, приема внутрь или другой подходящей формы введения. Фармацевтически приемлемый носитель представляет собой среду, раствор или матрицу, которая не препятствует иммуномодулирующей активности соединения и не является токсичной для пациента, а также предпочтительно обеспечивает значительную физическую и химическую стабильность API. Фармацевтически приемлемые носители включают водный раствор, липосомы, эмульсии типа масло-в-воде или вода-в-масле, полимерные частицы, блок-сополимеры, водные дисперсии, микрочастицы, растворы белков или биоразлагаемые частицы для замедленного высвобождения. Например, среда-носитель может представлять собой микросферу, наночастицу или микрочастицу и содержать соединение по настоящему изобретению в матрице частицы или адсорбированное на поверхности. Среда-носитель также может представлять собой водный раствор, забуференный раствор или мицеллярную дисперсию, содержащую моноэтаноламин, триэтиламин, триэтаноламин или другое химическое вещество, которое делает состав щелочным. Среда-носитель может представлять собой суспензию, содержащую гидроксид алюминия, фосфат алюминия, гидроксид кальция или фосфат кальция, где соединение может быть адсорбировано на поверхности металла. Среды-носители также могут включать все из растворителей, буферов, дисперсионных сред, носителей, покрытий, разбавителей, антибактериальных и противогрибковых средств, мукоадгезивов, мукопенетрантов, средств, замедляющих абсорбцию, упаковочных средств, суспензий, коллоидов и т. п. Применение таких носителей для API хорошо известно специалистам в данной области техники. За исключением носителей или средств, которые несовместимы с API, считается, что они применимы в профилактических или терапевтических композициях.

[00169] В одном варианте осуществления соединения по настоящему изобретению составлены в 2% глицерине или 2% глицине в виде изотонической нанодисперсии с pH в диапазоне от 5 до 7,4. В другом варианте осуществления соединения по настоящему изобретению заключены в липидный бислой липосомы. Эти липосомы также могут содержать другие соединения с иммуномодулирующей активностью для обеспечения совместного состава с соединениями по настоящему изобретению. В более широком смысле соединения по настоящему изобретению могут быть инкапсулированы в нано- или

микрочастице, эмульсии или другом подходящем носителе, описанном выше, и они также могут содержать другие иммуномодулирующие соединения или вспомогательные вещества для усиления биологической активности, улучшения стабильности или изменения фармакокинетики состава благоприятным образом.

[00170] Описанные в данном документе соединения можно вводить в виде фармацевтической композиции, содержащей представляющие интерес соединения в комбинации с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми носителями. Фраза "терапевтически эффективное количество" соединений по настоящему изобретению подразумевает количество соединений, достаточное для лечения нарушений, при приемлемом соотношении польза/риск, применимом к любому медицинскому лечению. Понятно, однако, что общую суточную дозировку соединений и композиций может определить лечащий врач в рамках обоснованного врачебного решения. Специфический терапевтически эффективный уровень дозы для любого конкретного пациента может зависеть от ряда факторов, включая нарушение, подвергаемое лечению, и тяжесть нарушения; активность специфического используемого соединения; специфическую используемую композицию, возраст, массу тела, общее состояние здоровья и предыдущий медицинский анамнез, пол и рацион пациента; время введения, путь введения и скорость экскреции специфического используемого соединения; продолжительность лечения; лекарственные средства, применяемые в комбинации или одновременно со специфическим используемым соединением; и подобные факторы, хорошо известные в области медицины. Например, вполне в рамках компетентности в данной области техники начинают с доз соединения на уровнях ниже, чем требуются для достижения необходимого терапевтического эффекта, и постепенно повышают дозировку до тех пор, пока не будет достигнут необходимый эффект. Фактические уровни дозировки активных ингредиентов в фармацевтических композициях можно изменять таким образом, чтобы получать такое количество активного соединения(-ий), которое является эффективным для достижения необходимого терапевтического ответа в случае конкретного пациента и конкретного способа введения. При лечении определенных медицинских состояний для достижения необходимого терапевтического ответа может потребоваться повторное или постоянное введение соединений. "Повторное или постоянное введение" относится к введению соединений ежедневно (т. е. каждый день) или периодически (т. е. не каждый день) в течение периода времени, составляющего дни, недели, месяцы или дольше.

[00171] В случае взрослых дозы обычно составляют от приблизительно 0,00001 до приблизительно 100 мг/кг, желательно от приблизительно 0,0001 до приблизительно 100 мг/кг массы тела в сутки при ингаляционном, интраназальном, внутриопуховом, сублингвальном, внутрикожном или внутривенном введении, от приблизительно 0,00001 до приблизительно 100 мг/кг, желательно от 0,0001 до 70 мг/кг, более желательно от 0,5 до 10 мг/кг массы тела в сутки при пероральном введении и от приблизительно 0,00001 до приблизительно 50 мг/кг, желательно от 0,0001 до 1 мг/кг массы тела в сутки при внутривенном введении.

[00172] Комбинированная терапия включает введение единого фармацевтического дозированного состава, содержащего одно или несколько соединений, описанных в данном документе, и одно или нескольких дополнительных фармацевтических средств, а также введение соединений и каждого дополнительного фармацевтического средства в его собственном отдельном фармацевтическом дозированном составе. Например, соединение, описанное в данном документе, и одно или несколько дополнительных фармацевтических средств можно вводить пациенту вместе в виде единой дозированной композиции для перорального введения, содержащей фиксированное соотношение каждого активного ингредиента, такой как таблетка или капсула; или каждое средство можно вводить в виде отдельных дозированных составов для перорального введения. Когда используются отдельные дозированные составы, соединения по настоящему изобретению и одно или несколько дополнительных фармацевтических средств можно вводить фактически в один и тот же момент времени (например, одновременно) или в отдельные разнесенные моменты времени (например, последовательно).

[00173] Дополнительные фармацевтические средства включают антибиотики или антибактериальные средства, противораковые средства, противорвотные средства, противогрибковые средства, противовоспалительные средства, противовирусные средства, иммуномодулирующие средства (например, ингибиторы контрольных точек иммунного ответа) и другие модуляторы Toll-подобных рецепторов.

[00174] Противораковые средства (т. е. химиотерапевтические вещества) включают алкилирующие средства, ингибиторы ангиогенеза, антитела, антиметаболиты, антимитотические вещества, антипролиферативные вещества, ингибиторы киназы аутофагии, ингибиторы белков семейства Bcl-2 (например, Bcl-xL, Bcl-2, Bcl-w), ингибиторы Bcr-Abl-киназы, модификаторы биологического ответа, ингибиторы циклин-зависимой киназы, ингибиторы клеточного цикла, ингибиторы циклооксигеназы-2, ингибиторы рецептора гомолога онкогенного вируса лейкоза (ErbB2), ингибиторы факторов роста, ингибиторы белка теплового шока (HSP)-90, ингибиторы гистондеацетилазы (HDAC), виды гормональной терапии, ингибиторы белков апоптоза (IAP), интеркалирующие средства, ингибиторы киназы, ингибиторы мишени рапамицина в клетках млекопитающих, ингибиторы активированной митогеном регулируемой внеклеточными сигналами киназы, микроРНК, малые ингибирующие рибонуклеиновые кислоты (siRNA), нестероидные противовоспалительные лекарственные средства (NSAID), ингибиторы поли-АДФ (аденозиндифосфат)-рибоза-полимеразы (PARP), химиотерапевтические препараты на основе платины, ингибиторы polo-подобной киназы, ингибиторы протеасом, аналоги пуринов, аналоги пиримидинов, ингибиторы рецепторной тирозинкиназы, ретиноиды/дельтоиды, растительные алкалоиды, ингибиторы топоизомеразы и т. п.

[00175] Предпочтительные противораковые химиотерапевтические вещества: циклофосфамид, доксо-/даунорубицин, производные карбоплатина (например, цисплатин, оксалиплатин, карбоплатин), ингибиторы HDAC, гемцитабин, 5-фторурацил, производные таксола (например, таксол, паклитаксел, таксотер), митомицин С, ингибиторы

контрольных точек иммунного ответа.

[00176] Ингибиторы HDAC включают субериоланилидгидроксамовую кислоту (SANA), сложный пиридин-3-ил-метилловый эфир [4-(2-амино-фенилкарбамоил)бензил]карбаминовой кислоты и его производные, масляную кислоту, пироксамид, трихостатин А, оксамфлатин, апицидин, депсипептид, депудецин, трапоксин, воринонстат (Zolinza®) и соединения, раскрытые в WO 02/22577.

[00177] Иммуномодулирующие средства включают интерфероны, антигены, средства, индуцирующие фагоцитоз опухоли, и другие усиливающие иммунитет средства (например, ингибиторы контрольных точек иммунного ответа).

[00178] Интерфероны включают интерферон-альфа, интерферон-альфа-2а, интерферон-альфа-2b, интерферон-бета, интерферон-гамма-1а, АСТИММУН® (интерферон-гамма-1b) или интерферон-гамма-n1, их комбинации и т. п.

[00179] Средства, индуцирующие фагоцитоз опухоли, включают моноклональные антитела к CD47 (например, Hu5F9-G4, CC-90002, ZF1, AMMS4-G4, IBI188, SRF231), слитые белки на основе антител к SIRPα (например, TTI-621, TTI-622), моноклональные антитела к SIRPα (например, OSE-172), биспецифические антитела к CD47/опухоль-ассоциированному антигену и ингибиторы связывания иммуноглобулиноподобного рецептора В1 лейкоцитов (LILRB1) с β2-микроглобулином главного комплекса гистосовместимости класса I (β2M MHC класса I).

[00180] Биспецифические антитела к CD47/опухоль-ассоциированному антигену включают биспецифические антитела к CD47/CD19 (например, TG-1801), биспецифические антитела к CD47/мезотелину (например, NI-1801), биспецифические антитела к CD47/4-1BB (например, DSP107), биспецифические антитела к CD47/CD20, биспецифические антитела к CD47/CD33 (например, HMBD004).

[00181] Ингибиторы контрольных точек иммунного ответа включают ингибиторы PD-1 (например, ниволумаб, пидилизумаб, синтилимаб), ингибиторы PD-L1 (например, атезолизумаб, авелумаб, дурвалумаб, BMS-936559), ингибиторы CTLA4 (например, ипилимумаб, тремелиумаб) или ингибиторы IDO (например, индоксимод, эпикадостат).

[00182] Другие иммуномодулирующие средства включают ALFAFERONE®, BAM-002, BEROMUN® (тазонермин), BEXXAR® (тозитумомаб), CamPath® (алемтузумаб), CTLA4 (антиген-4 цитотоксических лимфоцитов), декарбазин, денилейкин, эпратузумам, GRANOCYTE® (ленограстим), лентинан, интерферон-альфа лейкоцитов, имиквимод, MDX-010, вакцину от меланомы, митумомаб, молграмостим, MYLOTARGETM® (гемтузумаб озогамидин), NEUPOGEN® (филграстим), OncoVAC-CL, OvaRex® (ореговомаб), пемтумомаб (Y-muHMFGL), PROVENGE®, саргарамостим, сизофилан, тецелейкин, TheraCys®, убенимекс, VIRULIZIN®, Z-100, WF-10, PROLEUKIN® (альдеслейкин), ZADAXIN® (тималфазин), ZENAPAX® (даклизумаб), ZEVALIN® (90Y-ибритумомаб тиуксетан) и т. п., включая без ограничения агонисты STING (стимуляторы генов интерферонов) и NOD (рецепторы, подобных нуклеотид-связывающему домену олигомеризации).

[00183] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция по настоящему изобретению представляет собой вакцину, которая содержит соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, фармацевтически приемлемый носитель и необязательно антиген.

[00184] Антигены для применения в иммуногенных композициях, предусмотренных в данном документе, могут быть обеспечиваться в эффективном количестве (например, в количестве, эффективном для применения в терапевтических или профилактических способах). Например, иммуногенные композиции по настоящему изобретению можно применять для лечения или предупреждения заболеваний или состояний, таких как инфекции и рак. Иллюстративные антигены включают без ограничения опухолевые антигены и антигены инфекционных заболеваний. Антигенами для применения в иммуногенных композициях, предусмотренных в данном документе, как правило, являются макромолекулы (например, полипептиды, полисахариды, полинуклеотиды), которые являются чужеродными для хозяина.

[00185] Антиген может представлять собой любое из эпитопа-мишени, молекулы (включая биомолекулу), молекулярного комплекса (включая молекулярные комплексы, которые содержат биомолекулы), субклеточной совокупности, клетки или ткани, против которых требуется развитие или усиление иммунной реактивности у субъекта. Зачастую термин антиген может относиться к полипептидному антигену, представляющему интерес. Однако используемый в данном документе антиген также может относиться к рекомбинантной конструкции, которая кодирует полипептидный антиген, представляющий интерес (например, конструкции для экспрессии). В определенных предпочтительных вариантах осуществления антиген может представлять собой, или может быть получен из, или может характеризоваться иммунологической перекрестной реактивностью с инфекционным патогеном и/или эпитопом, биомолекулой, клеткой или тканью, которые ассоциированы с инфекцией, раком, аутоиммунным заболеванием, аллергией, астмой или любым другим состоянием, при котором стимуляция антигенспецифического иммунного ответа была бы желательной или полезной.

[00186] **Бактериальные антигены.** Бактериальные антигены, подходящие для применения в иммуногенных композициях, предусмотренных в данном документе, включают без ограничения белки, полисахариды, липополисахариды, полинуклеотиды и везикулы из наружной мембраны, которые выделены, очищены или получены из бактерии. В определенных вариантах осуществления бактериальные антигены включают лизаты бактерий и составы на основе инактивированных бактерий. В определенных вариантах осуществления бактериальные антигены получены путем рекомбинантной экспрессии. В определенных вариантах осуществления бактериальные антигены включают эпитопы, которые находятся на поверхности бактерии в течение по меньшей мере одной стадии ее жизненного цикла. Бактериальные антигены предпочтительно являются консервативными для нескольких серотипов. В определенных вариантах осуществления бактериальные антигены включают антигены, полученные из одной или

нескольких бактерий, указанных ниже, а также примеры специфических антигенов, определенных ниже.

[00187] *Neisseria meningitidis*. Антигены менингита включают без ограничения белки, сахараиды (включая полисахарид, олигосахарид, липоолигосахарид или липополисахарид) или везикулы из наружной мембраны, очищенные или полученные из таких серогрупп *N. meningitidis*, как A, C, W135, Y, X и/или B. В определенных вариантах осуществления белковые антигены менингита выбраны из белков адгезии, ауотранспортеров, токсинов, белков усвоения Fe и ассоциированных с мембраной белков (предпочтительно интегрального белка наружной мембраны).

[00188] *Streptococcus pneumoniae*. Антигены *Streptococcus pneumoniae* включают без ограничения сахараид (включая полисахарид или олигосахарид) и/или белок из *Streptococcus pneumoniae*. Сахарида может представлять собой полисахарид такого размера, который образуется при очистке сахараида из бактерии, или он может представлять собой олигосахарид, полученный путем фрагментации такого полисахарида. В 7-валентном продукте PREVNAR™, например, 6 сахараидов присутствуют в виде интактных полисахаридов, а один (из серотипа 1 SC) присутствует в виде олигосахарида. В определенных вариантах осуществления сахараидные антигены выбраны из одного или нескольких из следующих серотипов пневмококка: 1, 2, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F и/или 33F. Иммуногенная композиция может включать несколько серотипов, например, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23 или более серотипов. 7-валентные, 9-валентные, 10-валентные, 11-валентные и 13-валентные конъюгированные комбинации уже известны в данной области техники, как и 23-валентная неконъюгированная комбинация. Например, 10-валентная комбинация может включать сахараид из серотипов 1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F и 23F. 11-валентная комбинация может дополнительно включать сахараид из серотипа 3. В случае 12-валентной комбинации к 10-валентной смеси могут добавляться: серотипы 6A и 19A; 6A и 22F; 19A и 22F; 6A и 15B; 19A и 15B; 22F и 15B; в случае 13-валентной комбинации к 11-валентной смеси могут добавляться: серотипы 19A и 22F; 8 и 12F; 8 и 15B; 8 и 19A; 8 и 22F; 12F и 15B; 12F и 19A; 12F и 22F; 15B и 19A; 15B и 22F и т. д. В определенных вариантах осуществления белковые антигены могут быть выбраны из белка, идентифицированного в WO 98/18931, WO 98/18930, патенте США № 6699703, патенте США № 6800744, W097/43303, W097/37026, WO 02/079241, WO 02/34773, WO00/06737, WO 00/06738, WO 00/58475, WO 2003/082183, WO 00/37105, WO 02/22167, WO 02/22168, WO 2003/104272, WO 02/08426, WO 01/12219, WO99/53940, WO 01/81380, WO 2004/092209, WO00/76540, WO 2007 /116322, LeMieux et al., Infect. Imm. (2006) 74:2453-2456, Hoskins et al., J. Bacterial. (2001) 183:5709-5717, Adamou et al., Infect. Immun. (2001) 69(2):949-958, Briles et al., J. Infect. Dis. (2000) 182:1694-1701, Talkington et al., Microb. Pathog. (1996) 21(1):17-22, Bethe et al., FEMS Micro biol. Lett. (2001) 205(1):99-104, Brown et al., Infect. Immun. (2001) 69:6702-6706, Whalen et al., FEMS Immunol. Med. Microbial. (2005) 43:73-80, Jomaa et al., Vaccine (2006) 24(24):5133-5139. В других

вариантах осуществления белки *Streptococcus pneumoniae* могут быть выбраны из семейства полигистидиновой триады (PhtX), семейства белков связывания холина (CbpX), усеченных белков CbpX, семейства LytX, усеченных белков LytX, химерных белков из усеченных белков CbpX-усеченных белков LytX, пневмолизина (Ply), PspA, PsaA, Sp128, Sp101, Sp130, Spl25, Sp133, субъединиц пилия пневмококков.

[00189] *Streptococcus pyogenes* (*Streptococcus* группы A). Антигены *Streptococcus* группы A включают без ограничения белок, идентифицированный в WO 02/34771 или WO 2005/032582 (включая GAS 40), слитые белки на основе фрагментов белков GAS M (включая описанные в WO 02/094851, и Dale, Vaccine (1999) 17:193-200, и Dale, Vaccine 14(10): 944-948), фибронектин-связывающий белок (Sfb 1), гем-ассоциированный белок стрептококков (Shp) и стрептолизин S (SagA).

[00190] *Moraxella catarrhalis*. Антигены *Moraxella* включают без ограничения антигены, идентифицированные в WO 02/18595 и WO 99/58562, белковые антигены наружной мембраны (HMW-OMP), С-антиген и/или LPS.

[00191] *Bordetella pertussis*. Антигены коклюша включают без ограничения голотоксин коклюша (PT) и филаментозный гемагглютинин (FHA) из *B. pertussis*, необязательно также комбинацию с пертактином и/или агглютиногенами 2 и 3.

[00192] *Burkholderia*. Антигены *Burkholderia* включают без ограничения антигены из *Burkholderia mallei*, *Burkholderia pseudomallei* и *Burkholderia cepacia*.

[00193] *Staphylococcus aureus*. Антигены *Staphylococcus aureus* включают без ограничения полисахарид и/или белок из *S. aureus*. Полисахариды *S. aureus* включают без ограничения полисахариды капсулы типа 5 и типа 8 (CPS и CPS), необязательно конъюгированные с нетоксичным рекомбинантным экзотоксином А из *Pseudomonas aeruginosa*, например Staph VAX™, полисахариды типа 336 (336PS), внеклеточные полисахаридные адгезины (PIA, также известные как PNAG). Белки *S. aureus* включают без ограничения антигены, полученные из поверхностных белков, инвазины (лейкоцидин, киназы, гиалуронидаза), поверхностные факторы, которые ингибируют фагоцитарное поглощение (капсула, белок А), каротиноиды, выработку каталазы, белок А, коагулазу, фактор свертывания крови и/или повреждающие мембрану токсины (необязательно детоксифицированные), которые лизируют мембраны эукариотических клеток (гемолизины, лейкотоксин, лейкоцидин). В определенных вариантах осуществления антигены *S. aureus* могут быть выбраны из белка, идентифицированного в WO 02/094868, WO 2008/019162, WO 02/059148, WO 02/102829, WO 03/011899, WO 2005/079315, WO 02/077183, WO 99/27109, WO 01/70955, WO 00/12689, WO 00/12131, WO 2006/032475, WO 2006/032472, WO 2006/032500, WO 2007/113222, WO 2007/113223, WO 2007/113224. В других вариантах осуществления антигены *S. aureus* могут быть выбраны из IsdA, IsdB, IsdC, SdrC, SdrD, SdrE, ClfA, ClfB, SasF, SasD, SasH (AdsA), Spa, EsaC, EsxA, EsxB, Emp, HlaH35L, CPS, CPS, PNAG, 336PS.

[00194] *Staphylococcus epidermidis*. Антигены *S. epidermidis* включают без ограничения слизь-ассоциированный антиген (SAA).

[00195] *Clostridium tetani* (столбняк). Антигены столбняка включают без ограничения столбнячный анатоксин (ТТ). В определенных вариантах осуществления такие антигены применяются в качестве белка-носителя в сочетании/конъюгировании с иммуногенными композициями, предусмотренными в данном документе.

[00196] *Clostridium perfringens*. Антигены включают без ограничения эpsilon-токсин из *Clostridium perfringens*.

[00197] *Clostridium botulinum* (ботулизм). Антигены ботулизма включают без ограничения антигены, полученные из *C. botulinum*.

[00198] *Corynebacterium diphtheriae* (дифтерия). Антигены дифтерии включают без ограничения дифтерийный токсин, предпочтительно детоксифицированный, такой как CRM197. Кроме того, антигены, способные модулировать, ингибировать рибозилирование АДФ или ассоциированные с ним, рассматриваются для комбинации/совместного введения/конъюгирования с иммуногенными композициями, предусмотренными в данном документе. В определенных вариантах осуществления дифтерийные анатоксины применяют в качестве белков-носителей.

[00199] *Haemophilus influenzae* B (Hib). Антигены Hib включают без ограничения сахаридный антиген Hib. *Pseudomonas aeruginosa*. Антигены *Pseudomonas* включают без ограничения эндотоксин А, белок Wzz, LPS *P. aeruginosa*, LPS, выделенный из PAOI (серотип 05), и/или белки наружной мембраны, включая белки F наружной мембраны (OprF).

[00200] *Legionella pneumophila*. Бактериальные антигены, полученные из *Legionella pneumophila*.

[00201] *Coxiella burnetii*. Бактериальные антигены, полученные из *Coxiella burnetii*.

[00202] *Brucella*. Бактериальные антигены, полученные из *Brucella*, в том числе без ограничения из *B. abortus*, *B. canis*, *B. melitensis*, *B. neotomae*, *B. ovis*, *B. suis* и *B. pinnipediae*.

[00203] *Francisella*. Бактериальные антигены, полученные из *Francisella*, в том числе без ограничения из *F. novicida*, *F. philomiragia* и *F. tularensis*.

[00204] *Streptococcus agalactiae* (*Streptococcus* группы В). Антигены *Streptococcus* группы В включают без ограничения белковый или сахаридный антиген, идентифицированный в WO 02/34771, WO 03/093306, WO 04/041157 или WO 2005/002619 (включая белки GBS 80, GBS 104, GBS 276 и GBS 322 и включая сахаридные антигены, полученные из серотипов Ia, Ib, Ia/c, II, III, IV, V, VI, VII и VIII).

[00205] *Neisseria gonorrhoeae*. Антигены гонореи включают без ограничения белок Por (или порин), такой как PorB (см. Zhu et al., Vaccine (2004) 22:660- 669), трансферрин-связывающий белок, такой как TbpA и TbpB (см. Price et al., Infection and Immunity (2004) 71(1): 277-283), белок мутности (такой как Opa), модифицируемый восстановлением белок (Rmp) и препараты на основе везикул из наружной мембраны (OMV) (см. Plante et al, J Infectious Disease (2000) 182:848-855), также см., например, WO99/24578, WO99/36544, WO99/57280, WO02/079243).

[00206] *Chlamydia trachomatis*. Антигены *Chlamydia trachomatis* включают без ограничения антигены, полученные из серотипов А, В, Ва и С (агенты, вызывающие трахому, служащую причиной слепоты), серотипов L1, L2 и L3 (ассоциированные с венерической лимфогранулемой) и серотипов D-K. В определенных вариантах осуществления антигены хламидийной трахомы включают без ограничения антиген, идентифицированный в WO 00/37494, WO 03/049762, WO 03/068811 или WO 05/002619, включая *PerA* (CT045), *LcrE* (CT089), *ArtJ* (CT381), *DnaK* (CT396), CT398, *OmpH*-подобный (CT242), L7/L12 (CT316), *OmcA* (CT444), *AtoS* (CT467), CT547, *Eno* (CT587), *HrtA* (CT823) и *MurG* (CT761).

[00207] *Treponema pallidum* (сифилис). Антигены сифилиса включают без ограничения антиген *TmpA*.

[00208] *Haemophilus ducreyi* (вызывает мягкий шанкр). Антигены *ducreyi* включают без ограничения белок наружной мембраны (*DsrA*).

[00209] *Enterococcus faecalis* или *Enterococcus faecium*. Антигены включают без ограничения трисахаридный повтор или другие антигены, полученные из *Enterococcus*.

[00210] *Helicobacter pylori*. Антигены *H. pylori* включают без ограничения антиген *Cag*, *Vac*, *Nap*, *HopX*, *HopY* и/или уреазу.

[00211] *Staphylococcus saprophyticus*. Антигены включают без ограничения антиген *S. saprophyticus*, представляющий собой 160 кДа гемагглютинин.

[00212] *Yersinia enterocolitica*. Антигены включают без ограничения LPS.

[00213] *E. coli*. Антигены *E. coli* могут быть получены из энтеротоксигенной *E. coli* (ETEC), энтероагрегационной *E. coli* (EAggEC), диффузно адгезирующей *E. coli* (DAEC), энтеропатогенной *E. coli* (EPEC), внекишечной патогенной *E. coli* (ExPEC) и/или энтерогеморрагической *E. coli* (EHEC). Антигены ExPEC включают без ограничения вспомогательный фактор колонизации (*orf3526*), *orf353*, белок бактериального Ig-подобного домена (группа 1) (*orf405*), *orf1364*, липопротеин из семейства *NodT*, эффлюксный транспортер, фактор наружной мембраны (*orf1 767*), *gspK* (*orf3515*), *gspJ* (*orf3516*), *tonB*-зависимый сидерофорный рецептор (*orf3597*), белок фимбрий (*orf3613*), *urec-948*, *urec-1232*, предшественник А-цепи белка фимбрий I типа (*urec-1875*), гомолог *уар Н* (*urec-2820*) и гемолизин А (*геср-3768*).

[00214] *Bacillus anthracis* (сибирская язва). Антигены *B. anthracis* включают без ограничения А-компоненты (летальный фактор (LF) и фактор отека (EF)), оба из которых могут иметь общий В-компонент, известный как защитный антиген (РА). В определенных вариантах осуществления антигены *B. anthracis* необязательно детоксифицированы.

[00215] *Yersinia pestis* (чума). Антигены чумы включают без ограничения антиген F1 капсулы, антиген V из *Yersinia pestis*.

[00216] *Mycobacterium tuberculosis*. Антигены туберкулеза включают без ограничения липопротеины, BCG-антигены, белок слияния на основе антигена 858 (Ag85B), M72, M72F, ID93, ESAT-6, необязательно составленный в катионные липидные везикулы, антигены ассоциированные с изоцитратдегидрогеназой *Mycobacterium*

tuberculosis (Mtb), и MPT51.

[00217] *Rickettsia*. Антигены включают без ограничения белки наружной мембраны, включая белок А и/или В наружной мембраны (OmpB) и поверхностный белковый антиген (SPA).

[00218] *Listeria monocytogenes*. Бактериальные антигены включают без ограничения антигены, полученные из *Listeria monocytogenes*.

[00219] *Chlamydia pneumoniae*. Антигены включают без ограничения антигены, идентифицированные в WO 02/02606.

[00220] *Vibrio cholerae*. Антигены включают без ограничения антигены протеиназы, LPS, в частности липополисахариды из *Vibrio cholerae* II, O1-Inaba O-специфические полисахариды, *V. cholera* 0139, антигены вакцины IEM108 и токсин плотных контактов (Zot).

[00221] *Salmonella typhi* (брюшной тиф). Антигены включают без ограничения полисахариды капсулы, предпочтительно конъюгаты (Vi, т. е. vax-TyVi).

[00222] *Borrelia burgdorferi* (болезнь Лайма). Антигены включают без ограничения липопротеины (такие как OspA, OspB, Osp C и Osp D), другие поверхностные белки, такие как OspE-родственные белки (Erps), декорин-связывающие белки (такие как DbpA) и антигенноизменчивые белки VI, такие как антигены, ассоциированные с P39 и P13 (интегральный мембранный белок, белок с антигенной изменчивостью VI_{SE}).

[00223] *Porphyromonas gingivalis*. Антигены включают без ограничения белок наружной мембраны (OMP) из *P. gingivalis*.

[00224] *Klebsiella*. Антигены включают без ограничения OMP, включая OMP А, или полисахарид, необязательно конъюгированный с столбнячным анатоксином.

[00225] Другие бактериальные антигены, применяемые в иммуногенных композициях, предусмотренных в данном документе, включают без ограничения антигены капсулы, полисахаридные антигены, белковые антигены или полинуклеотидные антигены любого из вышеперечисленного. Другие бактериальные антигены, применяемые в иммуногенных композициях, предусмотренных в данном документе, включают без ограничения препарат на основе везикул из наружной мембраны (OMV). Кроме того, другие бактериальные антигены, применяемые в иммуногенных композициях, предусмотренных в данном документе, включают без ограничения живые, аттенуированные и/или очищенные варианты любой из вышеупомянутых бактерий. В определенных вариантах осуществления бактериальные антигены, применяемые в иммуногенных композициях, предусмотренных в данном документе, получены из грамотрицательных бактерий, тогда как в других вариантах осуществления они получены из грамположительных бактерий. В определенных вариантах осуществления бактериальные антигены, применяемые в иммуногенных композициях, предусмотренных в данном документе, получены из аэробных бактерий, тогда как в других вариантах осуществления они получены из анаэробных бактерий.

[00226] **Вирусные антигены.** Вирусные антигены, подходящие для применения в

иммуногенных композициях, предусмотренных в данном документе, включают без ограничения инактивированный (или убитый) вирус, ослабленный вирус, составы на основе расщепленного вируса, составы на основе очищенных субъединиц, вирусные белки, которые могут быть выделены, очищены или получены из вируса. вирусоподобные частицы (VLP) и полинуклеотидные антигены, которые могут быть выделены, очищены или получены из вируса или синтезированы рекомбинантным путем. В определенных вариантах осуществления вирусные антигены получены из вирусов, размножаемых в клеточной культуре или на другом субстрате. В других вариантах осуществления вирусные антигены экспрессируют рекомбинантным путем. В определенных вариантах осуществления вирусные антигены предпочтительно включают эпитопы, которые находятся на поверхности вируса в течение по меньшей мере одной стадии его жизненного цикла. Вирусные антигены предпочтительно являются консервативными для нескольких серотипов или изолятов. Вирусные антигены, подходящие для применения в иммуногенных композициях, предусмотренных в данном документе, включают без ограничения антигены, полученные из одного или нескольких вирусов, указанных ниже, а также примеры специфических антигенов, определенных ниже.

[00227] Ортомиксовирус: Вирусные антигены включают без ограничения антигены, полученные из ортомиксовируса, такого как вирус гриппа А, В и С. В определенных вариантах осуществления антигены ортомиксовируса выбраны из одного или нескольких вирусных белков, включая гемагглютинин (HA), нейраминидазу (NA), нуклеопротеин (NP), матриксный белок (M1), мембранный белок (M2), один или несколько компонентов транскриптазы (PB1, PB2 и PA). В определенных вариантах осуществления вирусный антиген включает HA и NA. В определенных вариантах осуществления антигены вируса гриппа получены из внепандемических (ежегодных) штаммов гриппа, в то время как в других вариантах осуществления антигены вируса гриппа получены из штаммов, которые могут вызывать вспышку пандемии (т. е. штаммы вируса гриппа с новым гемагглютинином по сравнению с гемагглютинином в циркулирующих в настоящее время штаммах, или штаммы вируса гриппа, которые являются патогенными для субъектов-птиц и потенциально могут передаваться горизонтально в популяции человека, или штаммы вируса гриппа, которые являются патогенными для человека).

[00228] Вирусы семейства Paramyxoviridae. Вирусные антигены включают без ограничения антигены, полученные из вирусов семейства Paramyxoviridae, таких как пневмовирусы (RSV), парамиксовирусы (PIV), метапневмовирус и морбилливирусы (вирус кори).

[00229] Пневмовирус. Вирусные антигены включают без ограничения антигены, полученные из пневмовируса, такого как респираторно-синцитиальный вирус (RSV), респираторно-синцитиальный вирус крупного рогатого скота, вирус пневмонии мышей и вирус ринотрахеита индеек. Предпочтительно пневмовирус представляет собой RSV. В определенных вариантах осуществления антигены пневмовируса выбраны из одного или

нескольких из следующих белков, включая поверхностные белки, белок слияния (F), гликопротеин (G) и малый гидрофобный белок (SH), матричные белки М и М2, нуклеокапсидные белки N, Р и L и неструктурные белки NS1 и NS2. В других вариантах осуществления антигены пневмовируса включают F, G и М. В определенных вариантах осуществления антигены также входят в состав или получены из химерных вирусов, таких как, исключительно в качестве примера, химерные вирусы RSV/PIV, содержащие компоненты как RSV, так и PIV.

[00230] Парамиксовирус. Вирусные антигены включают без ограничения антигены, полученные из парамиксовируса, такого как вирус парагриппа типов 1-4 (PIV), вирус эпидемического паротита, вирус Сендай, вирус Simian 5, вирус парагриппа крупного рогатого скота, вирус Нипах, генипавирус и вирус болезни Ньюкасла. В определенных вариантах осуществления парамиксовирус представляет собой PIV или вирус эпидемического паротита. В определенных вариантах осуществления антигены парамиксовируса выбраны из одного или нескольких из следующих белков: гемагглютинин-нейраминидаза (HN), белки слияния F1 и F2, нуклеопротеин (NP), фосфопротеин (Р), крупный белок (L) и матриксный белок (М). В других вариантах осуществления белки парамиксовируса включают HN, F1 и F2. В определенных вариантах осуществления антигены парамиксовируса также входят в состав или получены из химерных вирусов, таких как, исключительно в качестве примера, химерные вирусы RSV/PIV, содержащие компоненты как RSV, так и PIV. Коммерчески доступные вакцины против эпидемического паротита включают живой аттенуированный вирус эпидемического паротита либо в моновалентной форме, либо в комбинации с вакцинами против кори и краснухи (MMR). В других вариантах осуществления парамиксовирус представляет собой вирус Нипах или генипавирус, и антигены выбраны из одного или нескольких из следующих белков: белок слияния (F), белок-гликопротеин (G), матриксный (М) белок, нуклеокапсидный (N) белок, крупный (L) белок и фосфопротеин (Р).

[00231] Вирусы семейства *Poxviridae*. Вирусные антигены включают без ограничения антигены, полученные из ортопоксвируса, такого как *Variola vera*, включая без ограничения *Variola major* и *Variola minor*.

[00232] Метапневмовирус. Вирусные антигены включают без ограничения антигены метапневмовируса, такого как метапневмовирус человека (hMPV) и птичьих метапневмовирусы (aMPV). В определенных вариантах осуществления антигены метапневмовируса выбраны из одного или нескольких из следующих белков, включающих поверхностные белки, белок слияния (F), гликопротеин (G) и малый гидрофобный белок (SH), матричные белки М и М2, нуклеокапсидные белки N, Р и L. В других вариантах осуществления антигены метапневмовируса включают F, G и М. В определенных вариантах осуществления антигены метапневмовируса также входят в состав или получают из химерных вирусов.

[00233] Морбилливирус. Вирусные антигены включают без ограничения антигены,

полученные из морбилливируса, такого как вирус кори. В определенных вариантах осуществления антигены морбилливируса выбраны из одного или нескольких из следующих белков: гемагглютинин (H), гликопротеин (G), фактор слияния (F), крупный белок (L), нуклеопротеин (NP), фосфопротеин полимеразы (P) и матриксный (M) белок. Коммерчески доступные вакцины против кори включают живой аттенуированный вирус кори, обычно в комбинации с вирусами эпидемического паротита и краснухи (MMR).

[00234] Пикорнавирус. Вирусные антигены включают без ограничения антигены, полученные из пикорнавирусов, таких как энтеровирусы, риновирусы, гепамавирусы, кардиовирусы и афтовирусы. В определенных вариантах осуществления антигены получены из энтеровирусов, тогда как в других вариантах осуществления энтеровирус представляет собой полиовирус. В еще одних вариантах осуществления антигены получены из риновирусов. В определенных вариантах осуществления антигены входят в состав вирусоподобных частиц (VLP).

[00235] Энтеровирус. Вирусные антигены включают без ограничения антигены, полученные из энтеровируса, такого как вирус полиомиелита типов 1, 2 или 3, вирус Коксаки А типов 1-22 и 24, вирус Коксаки В типов 1-6, эховирус (ECHO) типов 1-9, 11-27 и 29-34 и энтеровирус 68-71. В определенных вариантах осуществления антигены получены из энтеровирусов, тогда как в других вариантах осуществления энтеровирус представляет собой полиовирус. В определенных вариантах осуществления антигены энтеровируса выбраны из одного или нескольких из следующих капсидных белков: VP0, VP1, VP2, VP3 и VP4. Коммерчески доступные вакцины против полиомиелита включают инактивированную вакцину против полиомиелита (IPV) и пероральную вакцину против вируса полиомиелита (OPV). В определенных вариантах осуществления антигены входят в состав вирусоподобных частиц.

[00236] Буньявирус. Вирусные антигены включают без ограничения антигены, полученные из ортобуньявируса, такого как вирус калифорнийского энцефалита, флeboвируса, такого как вирус лихорадки Рифт-Валли, или наировируса, такого как вирус Конго-Крымской геморрагической лихорадки.

[00237] Риновирус. Вирусные антигены включают без ограничения антигены, полученные из риновируса. В определенных вариантах осуществления антигены риновируса выбраны из одного или нескольких из следующих капсидных белков: VP0, VP1, VP2, VP2 и VP4. В определенных вариантах осуществления антигены входят в состав вирусоподобных частиц (VLP).

[00238] Гепатовирус. Вирусные антигены включают без ограничения антигены, полученные из гепатовируса, такого как, исключительно в качестве примера, вирус гепатита А (HAY). Коммерчески доступные вакцины против HAY включают инактивированную вакцину против HAY.

[00239] Тогавирус. Вирусные антигены включают без ограничения антигены, полученные из тогавируса, такого как рубивирус, альфавирус или артеривирус. В определенных вариантах осуществления антигены получены из рубивируса, такого как,

исключительно в качестве примера, вирус краснухи. В определенных вариантах осуществления антигены тогавируса выбраны из E1, E2, E3, C, NSP-1, NSPO-2, NSP-3 или NSP-4. В определенных вариантах осуществления антигены тогавируса выбраны из E1, E2 или E3. Коммерчески доступные вакцины против краснухи включают живой холодоадаптированный вирус, обычно в комбинации с вакцинами против эпидемического паротита и кори (MMR).

[00240] Флавивирус. Вирусные антигены включают без ограничения антигены, полученные из флавивируса, такого как вирус клещевого энцефалита (TBE), вирус Денге (типы 1, 2, 3 или 4), вирус желтой лихорадки, вирус японского энцефалита, вирус Кьясанурского леса, вирус энцефалита Западного Нила, вирус энцефалита Сент-Луиса, вирус русского весенне-летнего энцефалита, вирус энцефалита Повассана. В определенных вариантах осуществления антигены флавивируса выбраны из PrM, M, C, E, NS-1, NS-2a, NS2b, NS3, NS4a, NS4b и NS5. В определенных вариантах осуществления антигены флавивируса выбраны из PrM, M и E. Коммерчески доступная вакцина против TBE включает вакцины на основе инактивированного вируса. В определенных вариантах осуществления антигены входят в состав вирусоподобных частиц (VLP).

[00241] Пестивирус. Вирусные антигены включают без ограничения антигены, полученные из пестивируса, такого как вирус вирусной диареи крупного рогатого скота (BVDV), вирус классической чумы свиней (CSFV) или вирус пограничной болезни (BDV).

[00242] Гепаднавирус. Вирусные антигены включают без ограничения антигены, полученные из гепаднавируса, такого как вирус гепатита В. В определенных вариантах осуществления антигены гепаднавируса выбраны из поверхностных антигенов (L, M и S), коровых антигенов (HBc, HBe). Коммерчески доступные вакцины против HBV включают субъединичные вакцины, содержащие белок поверхностного антигена S.

[00243] Вирус гепатита С. Вирусные антигены включают без ограничения антигены, полученные из вируса гепатита С (HCV). В определенных вариантах осуществления антигены HCV выбраны из одного или нескольких из E1, E2, E1/E2, полипротеина NS345, NS 345-корового полипротеина, корового белка и/или пептидов из неструктурных участков. В определенных вариантах осуществления антигены вируса гепатита С включают одно или несколько из следующего: белка E1 и/или E2 HCV, гетеродимерных комплексов E1/E2, коровых белков и неструктурных белков или фрагментов этих антигенов, где неструктурные белки могут быть необязательно модифицированы для удаления ферментативной активности, но сохраняют иммуногенность. В определенных вариантах осуществления антигены входят в состав вирусоподобных частиц (VLP).

[00244] Рабдовирус. Вирусные антигены включают без ограничения антигены, полученные из рабдовируса, такого как лиссавирус (вирус бешенства) и везикуловирус (VSV). Антигены рабдовируса могут быть выбраны из гликопротеина (G), нуклеопротеина (N), крупного белка (L), неструктурных белков (NS). Коммерчески доступная вакцина против вируса бешенства включает убитый вирус, выращенный на

диплоидных клетках человека или клетках фетального легкого макака-резуса.

[00245] Вирусы семейства *Caliciviridae*. Вирусные антигены включают без ограничения антигены, полученные из вирусов семейства *Caliciviridae*, таких как вирус Норуолк, и Норуолк-подобных вирусов, таких как вирус Гавайи и вирус Снежных гор. В определенных вариантах осуществления антигены входят в состав вирусоподобных частиц (VLP).

[00246] Коронавирус. Вирусные антигены включают без ограничения антигены, полученные из коронавируса, SARS, респираторного коронавируса человека, вируса инфекционного бронхита птиц (IBV), вируса гепатита мышей (MHV) и вируса трансмиссивного гастроэнтерита свиней (TGEV). В определенных вариантах осуществления антигены коронавируса выбраны из шиповидного белка (S), белка оболочки (E), матричного (M) белка, нуклеокапсидного (N) белка и гликопротеина гемагглютинин-эстеразы (HE). В определенных вариантах осуществления антиген коронавируса получен из вируса SARS. В определенных вариантах осуществления антиген коронавируса получен из вирусного антигена SARS, описанного в WO 04/92360.

[00247] Ретровирус. Вирусные антигены включают без ограничения антигены, полученные из ретровируса, такого как онковирус, лентивирус или спумавирус. В определенных вариантах осуществления антигены онковируса получены из HTLV-1, HTLV-2 или HTLV-5. В определенных вариантах осуществления антигены лентивируса получены из HIV-1 или HIV-2. В определенных вариантах осуществления антигены получены из подтипов (или клад) HIV-1, включающих без ограничения подтипы (или клад) HIV-1 A, B, C, D, F, G, H, J, K, O. В других вариантах осуществления антигены получены из циркулирующих рекомбинантных форм (CRF) HIV-1, включая без ограничения A/B, A/E, A/G, A/G/1 и т. д. В определенных вариантах осуществления антигены ретровируса выбраны из gag, pol, env, tax, tat, rex, rev, nef, vif, vpr и vpr. В определенных вариантах осуществления антигены HIV выбраны из gag (p24gag и p55gag), env (gp160 и gp41), pol, tat, nef, rev vpr, минибелков (предпочтительно с удалением p55gag и gp 140v). В определенных вариантах осуществления антигены HIV получены из одного или нескольких из следующих штаммов: HIV8b, HIVSF2, HIVLAV, HIVLAI, HIVMN, HIV-1CM235, HIV-1US4, HIV-1 SF 162, HIV-1 TV1, HIV-1MJ4. В определенных вариантах осуществления антигены получены из эндогенных ретровирусов человека, включая без ограничения HERV-K ("старый" HERV-K и "новый" HERV-K).

[00248] Реовирус. Вирусные антигены включают без ограничения антигены, полученные из реовируса, такого как ортореовирус, ротавирус, орбивирус или колтивирус. В определенных вариантах осуществления антигены реовируса выбраны из структурных белков $\lambda 1$, $\lambda 2$, $\lambda 3$, $\mu 1$, $\mu 2$, $\sigma 1$, $\sigma 2$ или $\sigma 3$ или неструктурных белков σNS , μNS или $\sigma 1s$. В определенных вариантах осуществления антигены реовируса получены из ротавируса. В определенных вариантах осуществления антигены ротавируса выбраны из VP1, VP2, VP3, VP4 (или расщепленного продукта VP5 и VP8), NSP 1, VP6, NSP3, NSP2, VP7, NSP4 или NSP5. В определенных вариантах осуществления антигены ротавируса

включают VP4 (или расщепленный продукт VP5 и VP8) и VP7.

[00249] Парвовирус. Вирусные антигены включают без ограничения антигены, полученные из парвовируса, такого как парвовирус В 19. В определенных вариантах осуществления антигены парвовируса выбраны из VP-1, VP-2, VP-3, NS-1 и NS-2. В определенных вариантах осуществления антиген парвовируса представляет собой капсидный белок VP1 или VP-2. В определенных вариантах осуществления антигены входят в состав вирусоподобных частиц (VLP).

[00250] Вирус гепатита-дельта (HDV). Вирусные антигены включают без ограничения антигены, полученные из HDV, в частности δ -антиген из HDV.

[00251] Вирус гепатита E (HEV). Вирусные антигены включают без ограничения антигены, полученные из HEV.

[00252] Вирус гепатита G (HGV). Вирусные антигены включают без ограничения антигены, полученные из HGV.

[00253] Вирус герпеса человека. Вирусные антигены включают без ограничения антигены, полученные из вируса герпеса человека, такого как, например, вирусы простого герпеса (HSV), вирус ветряной оспы (VZV), вирус Эпштейна-Барр (EBV), цитомегаловирус (CMV), вирус герпеса человека 6 (HHV6), вирус герпеса человека 7 (HHV7) и вирус герпеса человека 8 (HHV8). В определенных вариантах осуществления антигены вируса герпеса человека выбраны из немедленно-ранних белков (α), ранних белков (β) и поздних белков (γ). В определенных вариантах осуществления антигены HSV получены из штаммов HSV-1 или HSV-2. В определенных вариантах осуществления антигены HSV выбраны из гликопротеинов gB, gC, gD и gH, белка слияния (gB) или белков ускользания от иммунного ответа (gC, gE или gI). В определенных вариантах осуществления антигены VZV выбраны из коровых белков, нуклеокапсидных белков, белков тегумента или оболочки. Коммерчески доступна вакцина на основе живого аттенуированного VZV. В определенных вариантах осуществления антигены EBV выбраны из белков раннего антигена (EA), антигена вирусного капсида (VCA) и гликопротеинов антигена мембраны (MA). В определенных вариантах осуществления антигены CMV выбраны из капсидных белков, гликопротеинов оболочки (таких как gB и gH) и белков тегумента. В других вариантах осуществления антигены CMV могут быть выбраны из одного или нескольких из следующих белков: pp65, 1E1, gB, gD, gH, gL, gM, gN, gO, UL128, UL129, gUL130, UL150, UL131, UL33, UL78, US27, US28, RL5A, RL6, RL10, RL11, RL12, RL13, UL1, UL2, UL4, UL5, UL6, UL7, UL8, UL9, UL10, UL11, UL14, UL15A, UL16, UL17, UL18, UL22A, UL38, UL40, UL41A, UL42, UL116, UL119, UL120, UL121, UL124, UL132, UL147A, UL148, UL142, UL144, UL141, UL140, UL135, UL136, UL138, UL139, UL133, UL135, UL148A, UL148B, UL148C, UL148D, US2, US3, US6, US7, US8, US9, US10, US11, US12, US13, US14, US15, US16, US17, US18, US19, US20, US21, US29, US30 и US34A. Антигены CMV также могут представлять собой слитые белки на основе одного или нескольких белков CMV, таких как, исключительно в качестве примера, pp 65/1E1 (Reap et al., Vaccine (2007) 25:7441-7449). В определенных вариантах

осуществления антигены входят в состав вирусоподобных частиц (VLP).

[00254] Паповавирусы. Антигены включают без ограничения антигены, полученные из паповавирусов, таких как папилломавирусы и полиомавирусы В определенных вариантах осуществления папилломавирусы включают HPV серотипов 1, 2, 4, 5, 6, 8, 11, 13, 16, 18, 31, 33, 35, 39, 41, 42, 47, 51, 57, 58, 63 и 65. В определенных вариантах осуществления антигены HPV получены из серотипов 6, 11, 16 или 18. В определенных вариантах осуществления антигены HPV выбраны из капсидных белков (L1) и (L2) или E1-E7 или слитых белков на их основе. В определенных вариантах осуществления антигены HPV входят в состав вирусоподобных частиц (VLP). В определенных вариантах осуществления полиомиавирусные вирусы включают вирус ВК и вирус ЖК. В определенных вариантах осуществления антигены полиомавируса выбраны из VP1, VP2 или VP3.

[00255] Аденовирус. Антигены включают антигены, полученные из аденовируса. В определенных вариантах осуществления антигены аденовируса получены из аденовируса серотипа 36 (Ad-36) В определенных вариантах осуществления антиген получен из белковой или пептидной последовательности, кодирующей белок оболочки Ad-36 или его фрагмент (WO 2007/120362).

[00256] **Грибковые антигены.** Грибковые антигены для применения в иммуногенных композициях, предусмотренных в данном документе, включают без ограничения антигены, полученные из одного или нескольких из грибов, указанных ниже.

[00257] Грибковые антигены получают из дерматофитов, включая: *Epidermophyton floccosum*, *Microsporum audouinii*, *Microsporum canis*, *Microsporum distortum*, *Microsporum equinum*, *Microsporum gypsum*, *Microsporum nanum*, *Trichophyton concentricum*, *Trichophyton equinum*, *Trichophyton gallinae*, *Trichophyton gypseum*, *Trichophyton megnini*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Trichophyton quinckeanum*, *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton schoenleinii*, *Trichophyton tonsurans*, *Trichophyton verrucosum*, *T. verrucosum* var. *album*, var. *discoides*, var. *ochraceum*, *Trichophyton violaceum*, и/или *Trichophyton faviforme*; и грибковые патогены получены из *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus flavus*, *Aspergillus niger*, *Aspergillus nidulans*, *Aspergillus terreus*, *Aspergillus sydowi*, *Aspergillus flavatus*, *Aspergillus glaucus*, *Blastoschizomyces capitatus*, *Candida albicans*, *Candida enolase*, *Candida tropicalis*, *Candida glabrata*, *Candida krusei*, *Candida parapsilosis*, *Candida stellatoidea*, *Candida kusei*, *Candida parakwsei*, *Candida lusitanae*, *Candida pseudotropicalis*, *Candida guilliermondi*, *Cladosporium carrionii*, *Coccidioides immitis*, *Blastomyces dermatidis*, *Cryptococcus neoformans*, *Geotrichum clavatum*, *Histoplasma capsulatum*, *Klebsiella pneumoniae*, *Microsporidia*, *Encephalitozoon* spp., *Septata intestinalis* и *Enterocytozoon bieneusi*; менее распространенными являются *Brachiola* spp, *Microsporidium* spp., *Nosema* spp., *Pleistophora* spp., *Trachipleistophora* spp., *Vittaforma* spp *Paracoccidioides brasiliensis*, *Pneumocystis carinii*, *Pythium insidiosum*, *Pityrosporum ovale*, *Sacharomyces cerevisiae*, *Saccharomyces boulardii*, *Saccharomyces pombe*, *Scedosporium apiospermum*, *Sporothrix schenckii*, *Trichosporon beigeli*, *Toxoplasma gondii*, *Penicillium marneffe*, *Malassezia* spp., *Fonsecaea*

spp., Wangiella spp., Sporothrix spp., Basidiobolus spp., Conidiobolus spp., Rhizopus spp, Mucor spp, Absidia spp, Mortierella spp, Cunninghamella spp, Saksenaea spp., Alternaria spp, Curvularia spp, Helminthosporium spp, Fusarium spp, Aspergillus spp, Penicillium spp, Monolinia spp, Rhizoctonia spp, Paecilomyces spp, Pithomyces spp и Cladosporium spp.

[00258] В определенных вариантах осуществления способ получения грибкового антигена включает способ, при котором солюбилизирующую фракцию экстрагируют и отделяют от нерастворимой фракции, полученной из грибковых клеток грибов, клеточная стенка которых была практически полностью удалена или по меньшей мере частично удалена, характеризующийся тем, что способ включает стадии: получения живых грибковых клеток; получения грибковых клеток, клеточная стенка которых была практически полностью удалена или по меньшей мере частично удалена; разрушения грибковых клеток, клеточная стенка которых была практически полностью удалена или по меньшей мере частично удалена; получения нерастворимой фракции; и экстрагирования и отделения солюбилизирующей фракции от нерастворимой фракции.

[00259] **Растительные антигены/патогены.** Растительные антигены/патогены для применения в иммуногенных композициях, предусмотренных в данном документе, включают без ограничения антигены, полученные из *Ricinus communis*.

[00260] **Раковые/опухолевые антигены.** В определенных вариантах осуществления опухолевый антиген или раковый антиген применяется в комбинации с иммуногенными композициями, предусмотренными в данном документе. В определенных вариантах осуществления опухолевые антигены представляют собой пептидсодержащие опухолевые антигены, такие как полипептидный опухолевый антиген или гликопротеиновые опухолевые антигены. В определенных вариантах осуществления опухолевый антиген представляет собой сахаридсодержащий опухолевый антиген, такой как гликолипидный опухолевый антиген или ганглиозидный опухолевый антиген. В определенных вариантах осуществления опухолевый антиген представляет собой полинуклеотидсодержащий опухолевый антиген, который экспрессирует полипептидсодержащий опухолевый антиген, например, конструкцию РНК-вектора или конструкцию ДНК-вектора, такую как плазмидная ДНК. В определенных вариантах осуществления опухолевый антиген представляет собой цельную, живую или погибшую или пермеабелизованную раковую клетку.

[00261] Опухолевые антигены, подходящие для применения в сочетании с иммуногенными композициями, предусмотренными в данном документе, охватывают широкий спектр молекул, таких как (а) полипептидсодержащие опухолевые антигены, включая полипептиды (длина которых может составлять, например, от 8 до 20 аминокислот, хотя также обычны длины вне этого диапазона), липополипептиды и гликопротеины, (b) сахаридсодержащие опухолевые антигены, включая полисахариды, муцины, ганглиозиды, гликолипиды и гликопротеины, и (с) полинуклеотиды, которые экспрессируют антигенные полипептиды.

[00262] В определенных вариантах осуществления опухолевые антигены

представляют собой, например, (а) полноразмерные молекулы, ассоциированные с раковыми клетками, (b) их гомологи и модифицированные формы, включая молекулы с удаленными, добавленными и/или замещенными частями, и (с) их фрагменты. В определенных вариантах осуществления опухолевые антигены предусмотрены в рекомбинантной форме. В определенных вариантах осуществления опухолевые антигены включают, например, антигены рестриктированные по классу I, распознаваемые лимфоцитами CD8+, или антигены рестриктированные по классу II, распознаваемые лимфоцитами CD4+.

[00263] В определенных вариантах осуществления опухолевые антигены включают без ограничения (а) антигены рака яичка, такие как NYESO-1, SSX2, SCP1, а также полипептиды семейства RAGE, BAGE, GAGE и MAGE, например, GAGE-1, GAGE-2, MAGE-1, MAGE-2, MAGE-3, MAGE-4, MAGE-5, MAGE-6 и MAGE-12 (которые можно применять, например, для борьбы с меланомой, опухолями легкого, головы и шеи, NSCLC, молочной железы, желудочно-кишечного тракта и мочевого пузыря), (b) мутированные антигены, например, p53 (ассоциированный с различными солидными опухолями, например, колоректальным раком, раком легкого, раком головы и шеи), p21/Ras (ассоциированный, например, с меланомой, раком поджелудочной железы и колоректальным раком), CDK4 (ассоциированный, например, с меланомой), MUM1 (ассоциированный, например, с меланомой), каспаза-8 (ассоциированная, например, с раком головы и шеи), CIA 0205 (ассоциированный, например, с раком мочевого пузыря), HLA-A2-R1 701, бета-катенин (ассоциированный, например, с меланомой), TCR (ассоциированный, например, с Т-клеточной неходжкинской лимфомой), BCR-abl (ассоциированный, например, с хроническим миелогенным лейкозом), триозофосфат-изомераза, KIA 0205, CDC-27 и LDLR-FUT, (с) сверхэкспрессируемые антигены, например, галектин-4 (ассоциированный, например, с колоректальным раком), галектин-9 (ассоциированный, например, с болезнью Ходжкина), протеиназа-3 (ассоциированная, например, с хроническим миелогенным лейкозом), WT 1 (ассоциированный, например, с различными видами лейкоза), карбоангидраза (ассоциированная, например, с почечным раком), альдолаза А (ассоциированная, например, с раком легкого), PRAME (ассоциированный, например, с меланомой), HER-2/neu (ассоциированный, например, с раком молочной железы, толстой кишки, легкого и яичника), альфа-фетопроtein (ассоциированный, например, с гепатомой), KSA (ассоциированный, например, с колоректальным раком), гастрин (ассоциированный, например, с раком поджелудочной железы и желудка), каталитический белок теломеразы, MUC-1 (ассоциированный, например, с раком молочной железы и яичника), G-250 (ассоциированный, например, с почечноклеточной карциномой), p53 (ассоциированный, например, с раком молочной железы, толстой кишки) и карциноэмбриональный антиген (ассоциированный, например, с раком молочной железы, раком легкого и раком желудочно-кишечного тракта, таким как колоректальный рак), (d) общие антигены, например, антигены дифференцировки меланомных меланоцитов, такие как MART-1/Melan A, gp 100, MC1R, рецептор

меланоцитостимулирующего гормона, тирозиназа, родственный тирозиназе белок-1/TRP1 и родственный тирозиназе белок-2/TRP2 (ассоциированные, например, с меланомой), (e) антигены, ассоциированные с предстательной железой, такие как PAP, PSA, PSMA, PSHP1, PSM-P1, PSM-P2, ассоциированные, например, с раком предстательной железы, (f) идиотипы иммуноглобулинов (ассоциированные, например, с миеломой и В-клеточными лимфомами) и (g) другие опухолевые антигены, такие как полипептид- и сахаридсодержащие антигены, включая (i) гликопротеины, такие как сиалил-Tn и сиалил-Lex (ассоциированные, например, с раком молочной железы и колоректальным раком), а также различные муцины; гликопротеины, сопряженные с белком-носителем (например, MUC-1, сопряженный с KLH); (ii) липополипептиды (например, MUC-1, связанный с липидным фрагментом); (iii) полисахариды (например, синтетический гексасахарид Globo H), которые сопряжены с белками-носителями (например, с KLH), (iv) ганглиозиды, такие как GM2, GM12, GD2, GD3 (ассоциированные, например, с раком мозга, легкого, меланомой), которые также сопряжены с белками-носителями (например, с KLH).

[00264] В определенных вариантах осуществления опухолевые антигены включают без ограничения p15, Hom/MeI-40, H-Ras, E2A-PRL, H4-RET, IGH-IGK, MYL-RAR, антигены вируса Эпштейна-Барр, EBNA, антигены вируса папилломы человека (HPV), включая E6 и E7, антигены вируса гепатита В и С, антигены Т-лимфотропного вируса человека, TSP-180, p185erbB2, p180erbB-3, c-met, nm-23H1, TAG-72-4, CA 19-9, CA 72-4, CAM 17.1, NuMa, K-ras, p16, TAGE, PSCA, CT7, 43-9F, 5T4, 791 Tgp72, бета-HCG, BCA225, BTAA, CA 125, CA 15-3 (CA 27.29\BCAA), CA 195, CA 242, CA-50, CAM43, CD68\KP1, C0-029, FGF-5, Ga733 (EpCAM), HTgp-175, M344, MA-50, MG7-Ag, MOV18, NB/70K, NY-CO-1, RCAS1, SDCCAG16, TA-90 (Mac-2-связывающий белок\белок, ассоциированный с циклофилином C), TAAL6, TAG72, TLP, TPS и т. п.

[00265] Полинуклеотидсодержащие антигены, используемые в сочетании с иммуногенными композициями, предусмотренными в данном документе, включают полинуклеотиды, которые кодируют полипептидные раковые антигены, такие как перечисленные выше. В определенных вариантах осуществления полинуклеотидсодержащие антигены включают без ограничения конструкции ДНК- или РНК-векторов, такие как плазмидные векторы (например, pCMV), которые способны экспрессировать полипептидные раковые антигены *in vivo*.

[00266] В определенных вариантах осуществления опухолевые антигены получены из мутированных или измененных клеточных компонентов. После изменения клеточные компоненты перестают выполнять свои регуляторные функции, и, следовательно, клетка может подвергаться неконтролируемому росту. Репрезентативные примеры измененных клеточных компонентов включают без ограничения gas, p53, Rb, измененный белок, кодируемый геном опухоли Вильмса, убиквитин, муцин, белок, кодируемый генами DCC, APC и MCC, а также рецепторы или подобные рецепторам структуры, такие как пептид-рецептор тиреоидного гормона, рецептор фактора роста тромбоцитов (PDGF), инсулиновый рецептор, рецептор эпидермального фактора роста (EGF) и рецептор

колониестимулирующего фактора (CSF).

[00267] Кроме того, бактериальные и вирусные антигены применяют в сочетании с иммуногенными композициями, предусмотренными в данном документе, для лечения рака. В определенных вариантах осуществления белки-носители, такие как CRM197, столбнячный анатоксин или антиген *Salmonella typhimurium*, применяют в сочетании/конъюгации с соединениями, предусмотренными в данном документе, для лечения рака. Виды комбинированной терапии на основе раковых антигенов будут демонстрировать повышенную эффективность и биодоступность по сравнению с существующими видами терапии.

[00268] В определенных вариантах осуществления иммуногенные композиции, содержащие по меньшей мере одно соединение формулы (I), включают сахараиды капсулы из по меньшей мере двух из серогрупп A, C, W135 и Y *Neisseria meningitidis*. В других вариантах осуществления такие вакцины дополнительно содержат антиген из одного или нескольких из следующего: (a) серогруппы B *N. meningitidis*; (b) *Haemophilus influenzae* типа B и/или (c) *Streptococcus pneumoniae*.

[00269] В определенных вариантах осуществления иммуногенные композиции, содержащие по меньшей мере одно соединение формулы (I), включают серогруппы C, W135 и Y *N. meningitidis*. В определенных вариантах осуществления иммуногенные композиции, содержащие по меньшей мере одно соединение формулы (I), включают серогруппы A, C, W135 и Y *N. meningitidis*. В определенных вариантах осуществления иммуногенные композиции, содержащие по меньшей мере одно соединение формулы (I), включают серогруппы B, C, W135 и Y *N. meningitidis*. В определенных вариантах осуществления иммуногенные композиции, содержащие по меньшей мере одно соединение формулы (I), включают серогруппы A, B, C, W135 и Y *N. meningitidis*. В определенных вариантах осуществления иммуногенные композиции, содержащие по меньшей мере одно соединение формулы (I), включают *H. influenzae* типа B и серогруппы C, W135 и Y *N. meningitidis*. В определенных вариантах осуществления иммуногенные композиции, содержащие по меньшей мере одно соединение формулы (I), включают *H. influenzae* типа B и серогруппы A, C, W135 и Y *N. meningitidis*. В определенных вариантах осуществления иммуногенные композиции, содержащие по меньшей мере одно соединение формулы (I), включают *H. influenzae* типа B и серогруппы B, C, W135 и Y *N. meningitidis*. В определенных вариантах осуществления иммуногенные композиции, содержащие по меньшей мере одно соединение формулы (I), включают *H. influenzae* типа B и серогруппы A, B, C, W135 и Y *N. meningitidis*. В определенных вариантах осуществления иммуногенные композиции, содержащие по меньшей мере одно соединение формулы (I), включают *S. pneumoniae* и серогруппы C, W135 и Y *N. meningitidis*. В определенных вариантах осуществления иммуногенные композиции, содержащие по меньшей мере одно соединение формулы (I), включают *S. pneumoniae* и серогруппы A, C, W135 и Y *N. meningitidis*. В определенных вариантах осуществления иммуногенные композиции, содержащие по меньшей мере одно соединение формулы (I),

включают *S. pneumoniae* и серогруппы B, C, W135 и Y N. meningitides. В определенных вариантах осуществления иммуногенные композиции, содержащие по меньшей мере одно соединение формулы (I), включают *S. pneumoniae* и серогруппы A, B, C, W135 и Y N. meningitides. В определенных вариантах осуществления иммуногенные композиции, содержащие по меньшей мере одно соединение формулы (I), включают *H. influenzae* типа B, *S. pneumoniae* и серогруппы C, W135 и Y N. meningitides. В определенных вариантах осуществления иммуногенные композиции, содержащие по меньшей мере одно соединение формулы (I), включают *H. influenzae* типа B, *S. pneumoniae* и серогруппы A, C, W135 и Y N. meningitides. В определенных вариантах осуществления иммуногенные композиции, содержащие по меньшей мере одно соединение формулы (I), включают *H. influenzae* типа B, *S. pneumoniae* и серогруппы B, C, W135 и Y N. meningitides. В определенных вариантах осуществления иммуногенные композиции, содержащие по меньшей мере одно соединение формулы (I), включают *H. influenzae* типа B, *S. pneumoniae* и серогруппы A, C, W135 и Y N. meningitidis.

[00270] В некоторых вариантах осуществления антиген представляет собой аллерген. Аллерген представляет собой вещество, которое может вызывать аллергическую или астматическую реакцию у восприимчивого субъекта. Аллергены включают пыльцу, яды насекомых, перхоть животных, пыль, споры грибов, продукты питания (например, арахис, молоко, яйца) и лекарственные средства (например, пенициллин).

[00271] Аутоантигены включают любой антиген хозяина, но, более конкретно, они включают антигены, характерные для аутоиммунного заболевания или состояния. Аутоантигены, характерные для аутоиммунного заболевания или состояния, могут быть ассоциированы с аутоиммунным нарушением, но не обязательно установлены как его причина. Специфические примеры аутоантигенов, характерных для аутоиммунного заболевания или состояния, включают без ограничения инсулин, тиреоглобулин, клубочковую базальную мембрану, ацетилхолиновый рецептор, ДНК и основной белок миелина.

[00272] Раскрытые соединения можно включать в наборы, содержащие соединение или его фармацевтически приемлемую соль, фармацевтическую композицию или и то, и другое; а также информацию, инструкции или и то, и другое, о том, что применение набора будет обеспечивать лечение патологических состояний у млекопитающих (в частности, человека). Информация и инструкции могут быть в форме слов, картинок или и того, и другого, и т. п. В дополнение или в качестве альтернативы набор может включать лекарственный препарат, композицию или и то, и другое; а также информацию, инструкции или и то, и другое относительно способов применения лекарственного препарата или композиции, предпочтительно с целью лечения или предупреждения патологических состояний у млекопитающих (например, человека).

[00273] Наборы могут содержать один или несколько контейнеров, содержащих дополнительное терапевтическое средство, включая без ограничения перечисленные выше. В определенных вариантах осуществления наборы могут содержать один или

несколько контейнеров, содержащих антиген(-ы), описанные(-ые) в данном документе. В некоторых вариантах осуществления наборы могут предусматриваться в форме вакцинной композиции, описанной в данном документе, и необязательно включают шприц для инъектирования вакцинной композиции субъекту.

5. Химический синтез

[00274] Соединения по настоящему изобретения могут быть получены таким образом, как это проиллюстрировано на следующих схемах и примерах.

[00275] Аббревиатуры:

[00276] Bn бензил

[00277] Расч. расчетный

[00278] Cbz бензилоксикарбонил

[00279] DIAD диизопропилазодикарбоксилат

[00280] DPPA дифенилфосфорилазид

[00281] EDC 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида метйодид

[00282] Et этил

[00283] ESI-TOF времяпролетная с электрораспылительной ионизацией

[00284] FA жирная кислота

[00285] HRMS масс-спектрометрия высокого разрешения

[00286] Me метил

[00287] Ph фенил

[00288] ppm частей на миллион

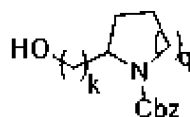
[00289] psig фунтов на квадратный дюйм

[00290] pyr пиридин

[00291] Tf трифлат

[00292] TFA трифторуксусная кислота

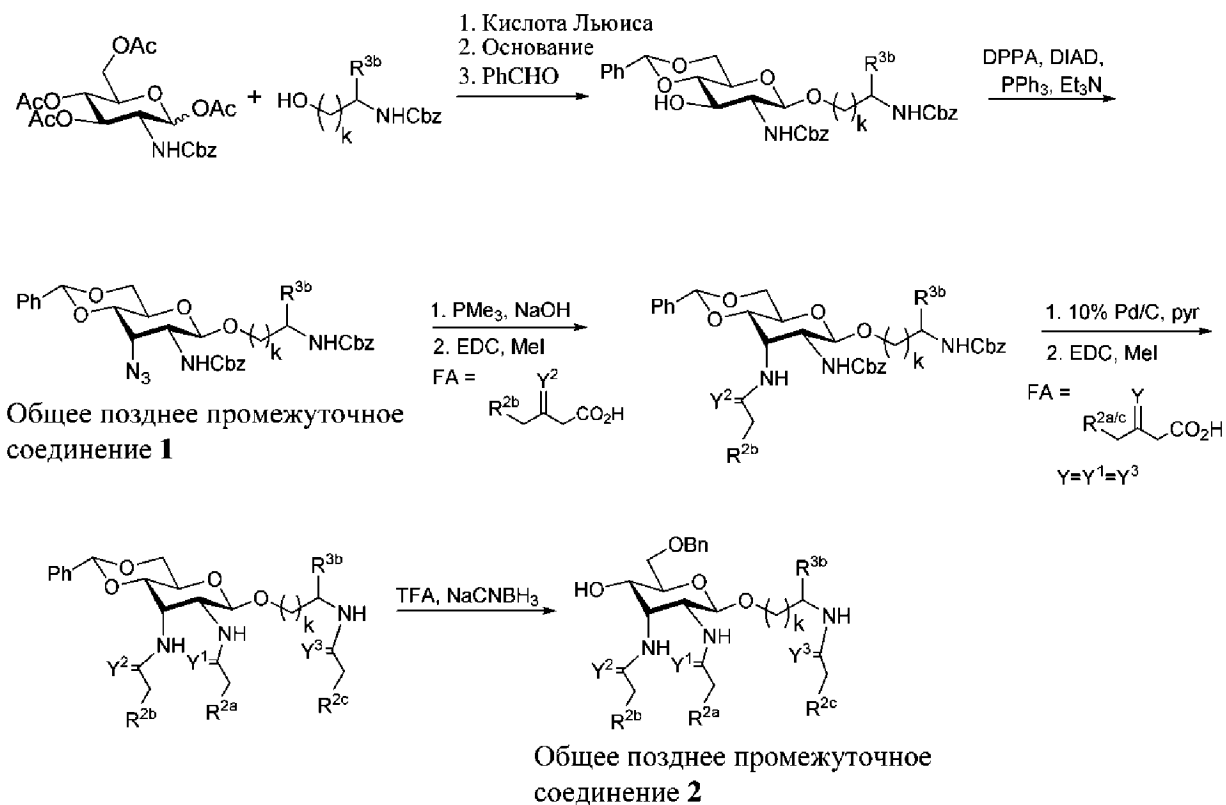
[00293] На схемах 1-5 проиллюстрированы способы получения общих промежуточных соединений и соединений формулы (I). Хотя на схемах проиллюстрированы некоторые определения переменных для промежуточных и конечных соединений (например, R^1 , R^5 , R^6), специалисту в данной области техники будет понятно, что способы синтеза также могут быть применимы к соединениям с другими определениями переменных. Например, другие промежуточные соединения, которые



обеспечивают фрагмент R^1 (например, ) , также могут быть использованы в следующих схемах.

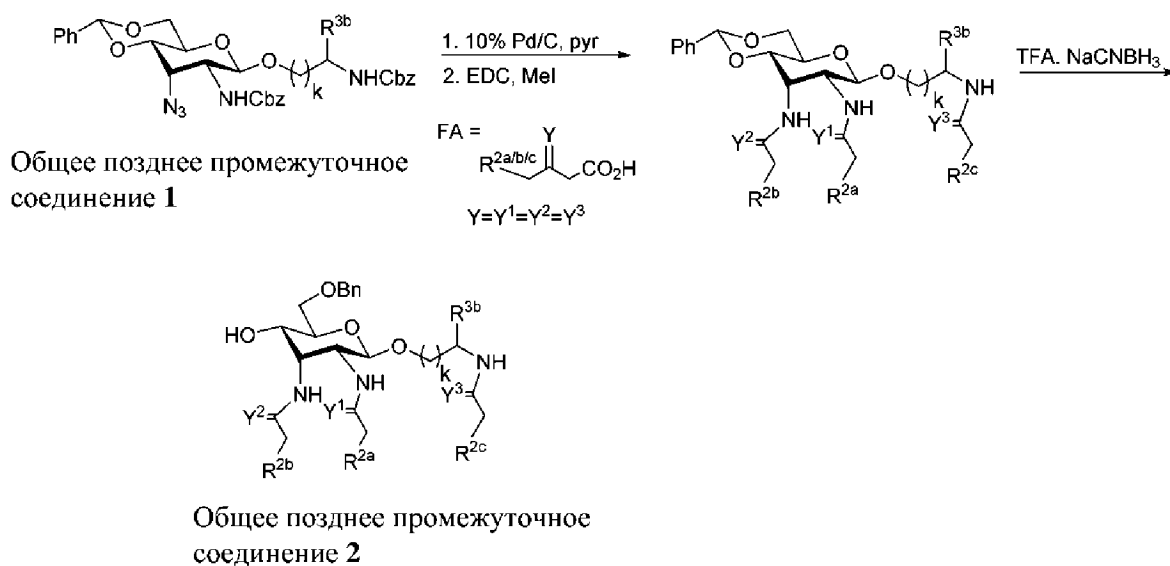
[00294] На схеме 1 проиллюстрирован способ получения общего позднего промежуточного соединения 2.

Схема 1



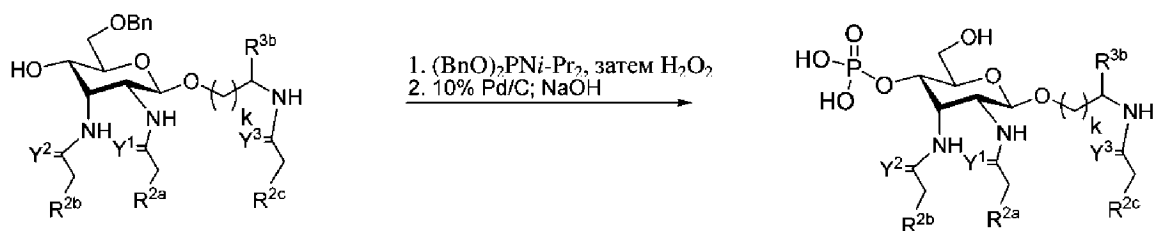
[00295] На схеме 2 проиллюстрирован альтернативный способ получения общего позднего промежуточного соединения 2 из общего промежуточного соединения 1.

Схема 2



[00296] На схеме 3 проиллюстрирован способ получения соединений формулы (I), где R^{3a} представляет собой $-OP(O)(OH)_2$, с применением общего промежуточного соединения 2.

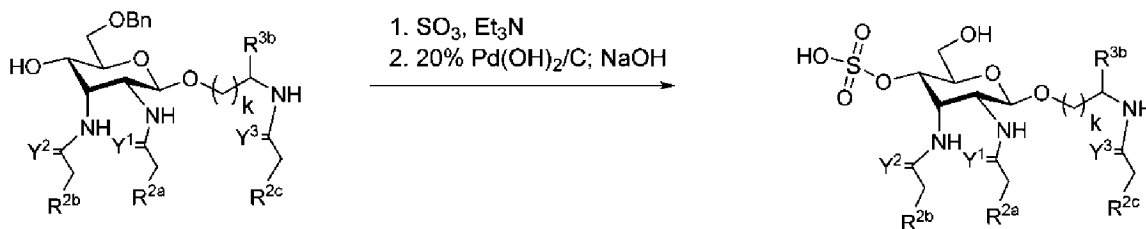
Схема 3



Общее позднее промежуточное
соединение **2**

[00297] На схеме 4 проиллюстрирован способ получения соединений формулы (I), где R^{3a} представляет собой $-\text{OSO}_3\text{H}$, с применением общего промежуточного соединения **2**.

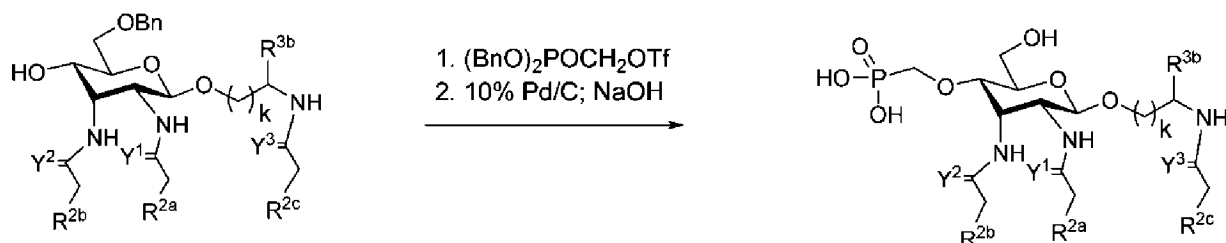
Схема 4



Общее позднее промежуточное
соединение **2**

[00298] На схеме 5 проиллюстрирован способ получения соединений формулы (I), где R^{3a} представляет собой $-\text{OCH}_2\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$, с применением общего промежуточного соединения **2**.

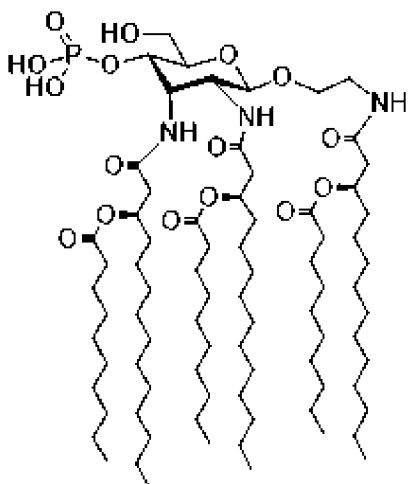
Схема 5



Общее позднее промежуточное
соединение **2**

ПРИМЕР 1

[00299] Получение 2-[(R)-3-деcanoилокситетрадеканоиламино]этил-2,3-ди-[(R)-3-деcanoилокситетрадеканоиламино]-2,3-дидезокси-4-О-фосфоно-β-D-аллопиранозид (соединения 1)



[00300] В примере 1 используется способ, показанный на схеме А.

Пример 1А

[00301] Раствор гидрохлорида 1,3,4,6-тетра-О-ацетил-2-амино-2-дезоксi-β-D-глюкопиранозы (76,47 г, 0,23 моль) в метиленхлориде (350 мл) и Н₂О (350 мл) обрабатывали бикарбонатом натрия (149,94 г, 1,79 моль), медленно добавляемого по частям. Бензилхлорформиат (79,17 г, 0,46 моль) добавляли по частям для контроля выделения газа, и реакционную смесь энергично перемешивали в течение 2,5 часа. Слои разделяли, и водный слой экстрагировали метиленхлоридом (100 мл). Объединенные органические слои промывали с помощью насыщенного водного хлорида натрия, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали до примерно 100 мл. Добавляли простой метил-*трет*-бутиловый эфир (200 мл), и полученную смесь перемешивали и охлаждали до 0°C, а осадок собирали путем фильтрации, промывали холодным простым метил-*трет*-бутиловым эфиром и высушивали в вакуумной печи с получением 88,89 г (81%) 1,3,4,6-тетра-О-ацетил-2-(бензилоксикарбониламино)-2-дезоксi-β-D-глюкопиранозиды.

Пример 1В

[00302] Раствор соединения, полученного в примере 1А выше (10 г, 20,8 ммоль), и бензил-N-(2-гидроксиэтил)карбамата (4,48 г, 22,9 ммоль) в безводном метиленхлориде (80 мл), охлажденный до -15°C, по каплям обрабатывали триметилсилилтрифлатом (0,37 мл, 2,08 ммоль). Обеспечивали нагревание реакционной смеси до комнатной температуры на протяжении 5,5 часа. Реакционную смесь гасили насыщенным водным бикарбонатом натрия (40 мл), и слои разделяли. Водный слой экстрагировали метиленхлоридом (2×20 мл), и объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Полученный неочищенный продукт кристаллизировали из метиленхлорида/гептана с получением 10,4 г (81%) 2-(бензилоксикарбониламино)этил-3,4,6-три-О-ацетил-2-бензилоксикарбониламино-2-дезоксi-β-D-глюкопиранозиды в виде белого твердого вещества.

Пример 1С

[00303] Раствор соединения, полученного в примере 1В выше (10 г, 16,3 ммоль), в

метаноле (160 мл) обрабатывали с помощью гидроксида аммония (20 эквивалентов) в течение 2 часов при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали и высушивали под глубоким вакуумом в течение ночи с получением 8 г (100%) 2-(бензилоксикарбониламино)этил-2-бензилоксикарбониламино-2-дезокс-β-D-глюкопиранозид в виде белого твердого вещества, который использовали без дополнительной очистки.

Пример 1D

[00304] Раствор соединения, полученного в примере 1C выше (8 г, 16,3 ммоль), в ацетонитриле (180 мл) обрабатывали с помощью диметилацетата бензальдегида (4,9 мл, 32,6 ммоль) и камфорсульфоновой кислоты (1,9 г, 8,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 часов, нейтрализовали насыщенным водным бикарбонатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт кристаллизировали из этилацетата/гептана с получением 7,1 г (75%) 2-(бензилоксикарбониламино)этил-4,6-O-бензилиден-2-дезокс-2-бензилоксикарбониламино-2-дезокс-β-D-глюкопиранозид в виде белого твердого вещества.

Пример 1E

[00305] Раствор соединения, полученного в примере 1D выше (1,5 г, 2,59 ммоль), в безводном тетрагидрофуране (40 мл) обрабатывали триэтиламино (0,54 мл, 3,89 ммоль) и трифенилфосфином (1,09 г, 4,14 ммоль). Реакционную смесь охлаждали до 0°C, и добавляли диизопропилазодикарбоксилат (0,82 мл, 4,14 ммоль). По прошествии 45 минут при 0°C добавляли дифенилфосфорилиазид (0,89 мл, 4,14 ммоль). Обеспечивали постепенное нагревание реакционной смеси до комнатной температуры, и перемешивание продолжали в течение 18 часов. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом, и остаток подвергали хроматографии на силикагеле (градиентное элюирование, 20→70% этилацетата/гептана) с получением 1,16 г (74%) 2-(бензилоксикарбониламино)этил-3-азидо-4,6-O-бензилиден-2-бензилоксикарбониламино-2,3-дидезокси-β-D-аллопиранозид в виде белого твердого вещества.

Пример 1F

[00306] Раствор соединения, полученного в примере 1E выше (2,95 г, 4,89 ммоль), в безводном тетрагидрофуране (100 мл) обрабатывали с помощью раствора 0,1 н. гидроксида натрия (9,8 мл, 0,98 ммоль) и раствора 1,0 М триметилфосфина в тетрагидрофуране (7,8 мл, 7,82 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток подвергали хроматографии на силикагеле (градиентное элюирование, 30→100% этилацетата/гептана, затем 0→10% метанола/хлороформа) с получением 2,37 г (84%) 2-(бензилоксикарбониламино)этил-3-амино-4,6-O-бензилиден-2-бензилоксикарбониламино-2,3-дидезокси-β-D-аллопиранозид в виде белого твердого вещества.

Пример 1G

[00307] Раствор соединения, полученного в примере 1F выше (0,5 г, 0,87 ммоль), в

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

Пример 1Н

[00308] Раствор соединения, полученного в примере 1G выше (745 мг, 0,78 ммоль), в безводном тетрагидрофуране (20 мл) гидрировали с использованием 10% палладия на углеводе (220 мг) с применением реактора Раг для гидрирования при комнатной температуре и 50 psig в течение 24 часов. Реакционную смесь фильтровали через целит, и фильтрат концентрировали под вакуумом. Полученное в результате масло, растворенное в метиленхлориде (10 мл), подвергали ацилированию с помощью (R)-3-деcanoилокситетрадекановой кислоты (680 мг, 1,71 ммоль) и 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида метйодида (510 мг, 1,71 ммоль) при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (10 мл) и слои разделяли. Водный слой экстрагировали метиленхлоридом (2×10 мл), и объединенные органические слои промывали водой (10 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Хроматография на силикагеле (градиентное элюирование, 20→80% этилацетата/гептана) обеспечивала получение 732 мг (65%) 2-[(R)-3-деcanoилокситетрадеcanoиламино]этил-4,6-О-бензилиден-2,3-ди-[(R)-3-деcanoилокситетрадеcanoиламино]-2,3-дидезокси-β-D-аллопиранозид в виде стекловидного твердого вещества.

Пример 1I

[00309] Раствор соединения, полученного в примере 1Н выше (400 мг, 0,282 ммоль), в безводном метиленхлориде (20 мл), охлажденный до 0°C, обрабатывали цианоборгидридом натрия (42 мг, 0,655 ммоль) с последующим добавлением трифторуксусной кислоты (0,06 мл, 0,786 ммоль). Реакционную смесь постепенно нагревали до комнатной температуры, и перемешивание продолжали в течение 3 часов. Реакционную смесь гасили с помощью метанола (2 мл), концентрировали под вакуумом, затем растворяли в метиленхлориде и промывали с помощью насыщенного раствора бикарбоната натрия. Слои разделяли, и водный слой экстрагировали метиленхлоридом (2×10 мл), и объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Хроматография на силикагеле (градиентное элюирование, 10→95% этилацетата/гептана) обеспечивала получение 380 мг (93%) 2-[(R)-

3-деcanoилокситетрадеcanoиламино]этил-6-О-бензил-2,3-ди-[(R)-3-деcanoилокситетрадеcanoиламино]-2,3-дидезокси-β-D-аллопиранозид в виде бесцветного масла.

Пример 1J

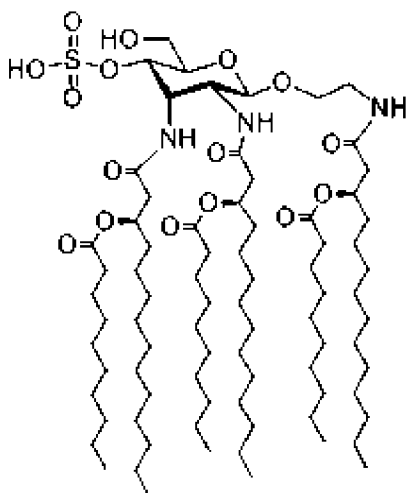
[00310] Раствор соединения, полученного в примере 1I выше (150 мг, 0,103 ммоль), в безводном метиленхлориде (10 мл) подвергали фосфорилированию с помощью дибензилдиизопропилфосфорамидита (0,049 мл, 0,144 ммоль) и 4,5-дицианоимидазола (17 мг, 0,144) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и обрабатывали пероксидом водорода (2 мл) в течение 30 минут. Реакционную смесь гасили путем добавления насыщенного водного бикарбоната натрия (5 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 15 минут. Водный слой экстрагировали метиленхлоридом (3×5 мл), и объединенные органические слои промывали водой (5 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Хроматография на силикагеле (градиентное элюирование, 10→70% этилацетата/гептана) обеспечивала получение 112 мг (64%) 2-[(R)-3-деcanoилокситетрадеcanoиламино]этил-6-О-бензил-4-О-дибензилфосфино-2,3-ди-[(R)-3-деcanoилокситетрадеcanoиламино]-2,3-дидезокси-β-D-аллопиранозид в виде пенообразного твердого вещества.

Пример 1K

[00311] Раствор соединения, полученного в примере 1J выше (110 мг, 0,064 ммоль), в безводном тетрагидрофуране (3 мл) подвергали гидрированию в присутствии 10% палладия на углероде (30 мг) с применением реактора Parr для гидрирования при комнатной температуре и 50 psig в течение 36 часов. Реакционную смесь фильтровали через целит, и фильтрат концентрировали под вакуумом. Проводили хроматографию на силикагеле с помощью смеси хлороформа-метанола-воды-триэтиламина (градиентное элюирование; 90:10:0,5:0,5→70:30:2:0,5). Фракции, содержащие очищенный продукт, объединяли, концентрировали под вакуумом, затем повторно растворяли в холодной смеси 2:1 хлороформа-метанола (14 мл) и промывали холодным 0,1 н. водным гидрохлоридом (5,52 мл). Нижний органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом с получением 64 мг (70%) 2-[(R)-3-деcanoилокситетрадеcanoиламино]этил-2,3-ди-[(R)-3-деcanoилокситетрадеcanoиламино]-2,3-дидезокси-4-О-фосфоно-β-D-аллопиранозид в виде стекловидного твердого вещества: ¹H ЯМР (CDCl₃/CD₃OD): δ (ppm) 5,21 (br s, 3 H), 4,60-4,50 (m, 3 H), 4,08-4,01 (m, 2 H), 3,85-3,80 (m, 2 H), 3,71-3,68 (m, 1 H), 3,52-3,31 (m, 4 H), 2,64-2,18 (m, 12 H), 1,59 (br s, 12 H), 1,40-1,15 (m, 90 H), 0,88 (t, J=6,4 Гц, 18 H); HRMS (ESI-TOF) масса/заряд: расч. для C₈₀H₁₅₂N₃O₁₆P [M-H]⁻ 1441,0832, выявленное 1441,0755.

Пример 2

[00312] Получение 2-[(R)-3-деcanoилокситетрадеcanoиламино]этил-2,3-ди-[(R)-3-деcanoилокситетрадеcanoиламино]-2,3-дидезокси-4-О-сульфокси-β-D-аллопиранозид (соединения 2)



Пример 2А

[00313] Раствор соединения, полученного в примере 1I - (9) (105 мг, 0,072 ммоль), в безводном диметилформамиде (5 мл) обрабатывали комплексом триоксида серы и триэтиламина (78 мг, 0,43 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 50°C в течение 5 ч. Добавляли дополнительное количество комплекса триоксида серы и триэтиламина (100 мг, 0,55 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 18 ч. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Хроматография на колонке C₁₈ (градиентное элюирование, 5→20% метиленхлорида+1% триэтиламина/метанола) обеспечивала получение 90 мг (82%) триэтиламмониевой соли 2-[(R)-3-деcanoилокситетрадеcanoиламино]этил-6-О-бензил-2,3-ди-[(R)-3-деcanoилокситетрадеcanoиламино]-2,3-дидезокси-4-О-сульфокси-β-D-аллопиранозида в виде белой соли.

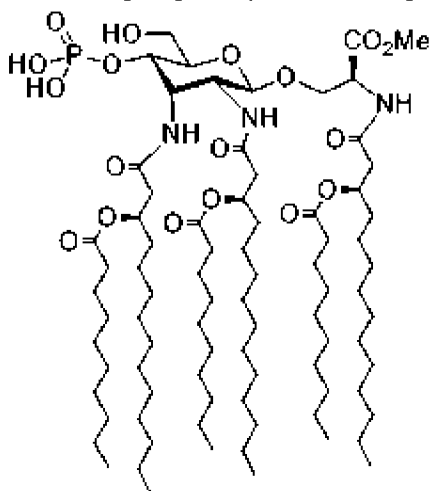
Пример 2В

[00314] Раствор соединения, полученного в примере 2А выше (70 мг, 0,045 ммоль), в смеси 2:1 безводного тетрагидрофурана:метанола (5 мл) подвергали гидрированию в присутствии 20% гидроксида палладия на углероде (30 мг) и триэтиламина (0,034 мл, 0,00024 ммоль) с применением реактора Parr для гидрирования при комнатной температуре и давлении 50 psig в течение 18 часов. Реакционную смесь фильтровали через целит, и фильтрат концентрировали под вакуумом. Проводили хроматографию на колонке C₁₈ с силикагелем (градиентное элюирование, 5→20% метиленхлорида+1% триэтиламина/метанола), очищенный материал растворяли в холодной смеси 2:1 хлороформа-метанола (8 мл) и промывали холодным 0,1 н. водным гидрохлоридом (1,6 мл). Нижний органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Остаток подвергали солеобразованию с использованием (1-2 экв.) триэтиламина с получением 28 мг (43%) триэтиламмониевой соли 2-[(R)-3-деcanoилокситетрадеcanoиламино]этил-2,3-ди-[(R)-3-деcanoилокситетрадеcanoиламино]-2,3-дидезокси-4-О-сульфокси-β-D-аллопиранозида в виде стекловидного твердого вещества: ¹H ЯМР (CDCl₃/CD₃OD): δ (ppm) 7,84 (t, J=5,5 Гц, 1 H), 7,55 (d, J=8,0 Гц, 1 H), 7,22 (d, J=9,0 Гц, 1 H), 5,27-5,23 (m, 3 H), 4,65 (br s, 1 H), 4,59-4,55 (m, 2 H), 4,26-4,21 (m, 1

H), 4,19-4,15 (m, 1 H), 3,85-3,79 (m, 2 H), 3,73-3,70 (m, 1 H), 3,51-3,43 (m, 2 H), 3,18 (q, $J=7,5$ Гц, 7 H, CH_2 триэтиламина ($\sim 1,2$ экв.)), 2,62-2,19 (m, 12), 1,64-1,52 (m, 12 H), 1,37-1,26 (m, 100 H, в том числе 10, CH_3 триэтиламина), 0,88 (t, $J=7,0$ Гц, 18 H); HRMS (ESI-TOF) масса/заряд: расч. для $\text{C}_{80}\text{H}_{151}\text{N}_3\text{O}_{16}\text{S}$ $[\text{M}-\text{H}]^-$ 1441,0737, выявленное 1441,0714.

Пример 3

[00315] Получение сложного метилового эфира N-[(R)-3-деcanoилокситетрадеканоил]-O-[2,3-ди-[(R)-3-деcanoилокситетрадеканоиламино]-2,3-дидезокси-4-O-фосфоно- β -D-аллопиранозил]-L-серина (соединения 3)



Пример 3А

[00316] Суспензионный раствор гидрохлорида сложного метилового эфира L-серина (11,4 г, 73,3 ммоль) в смеси 1:1 метиленхлорида:воды (160 мл) обрабатывали бикарбонатом натрия (74 г, 879 ммоль) с последующим добавлением по каплям бензилхлорформиата (12,4 мл, 87,9 ммоль). Реакционную смесь энергично перемешивали в течение 18 часов. Слои разделяли, водный слой экстрагировали метиленхлоридом (2×30 мл), и объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Хроматография на силикагеле (градиентное элюирование, 10→50% этилацетата/гептана) обеспечивала получение 16,8 г (91%) сложного метилового эфира N-бензилоксикарбонил-L-серина в виде бесцветного масла.

Пример 3В

[00317] Аналогичным образом, как это описано в примере 1В, раствор соединения, полученного в примере 3А выше (16,8 г, 66,3 ммоль), и соединения, полученного в примере 1А (38 г, 73,0 ммоль) вводили в реакцию в присутствии эфирата трифторида бора (11,3 мл, 79,6 ммоль) с получением 45,5 г (колич.) сложного метилового эфира N-бензилоксикарбонил-O-(3,4,6-три-O-ацетил-2-бензилоксикарбониламино-2-дезокси- β -D-глюкопиранозил)-L-серина в виде вязкого масла, которое использовали без дополнительной очистки.

Пример 3С

[00318] Аналогичным образом, как это описано в примере 1С, раствор соединения, полученного в примере 3В (15 г, 22,2 ммоль), подвергали деацилированию в присутствии

6-10% раствора метоксида магния в метаноле (6 мл, 44,5 ммоль) с получением 4,7 г (39%) сложного метилового эфира N-бензилоксикарбонил-O-[2-бензилоксикарбониламино)-2-дезоксi-β-D-глюкопиранозил]-L-серина в виде бесцветного масла.

Пример 3D

[00319] Аналогичным образом, как это описано в примере 1D, раствор соединения, полученного в примере 3C выше (4,7 г, 8,57 ммоль), в ацетонитриле (20 мл) защищали с использованием диметилацеталя бензальдегида (2,6 мл, 17,14 ммоль) и камфорсульфоновой кислоты (1,0 г, 4,28 ммоль) с получением 4,08 г сложного метилового эфира (75%) N-бензилоксикарбонил-O-[4,6-O-бензилиден-2-бензилоксикарбониламино-2-дезоксi-β-D-глюкопиранозил]-L-серина в виде белого твердого вещества.

Пример 3E

[00320] Аналогичным образом, как это описано в примере 1E, раствор соединения, полученного в примере 3D (2,0 г, 3,14 ммоль), подвергали реакции Мицунобу с использованием триэтиламина (0,66 мл, 4,71 ммоль), трифенилфосфина (1,32 г, 5,03 ммоль) и диизопропилазодикарбоксилата (1,0 мл, 5,03 ммоль) с последующим добавлением дифенилфосфорилазида (1,08 мл, 5,03 ммоль) с получением 1,37 г (66%) сложного метилового эфира N-бензилоксикарбонил-O-[3-азидо-4,6-O-бензилиден-2-бензилоксикарбониламино-2,3-дидезоксi-β-D-аллопиранозил]-L-серина в виде белого пенообразного твердого вещества.

Пример 3F

[00321] Раствор соединения, полученного в примере 3E выше (0,52 г, 0,79 ммоль), в безводном тетрагидрофуране (10 мл) подвергали гидрированию с использованием 10% палладия на углеороде (100 мг) и (0,10 мл) пиридина с применением реактора Рагг для гидрирования при комнатной температуре и 50 psig в течение 36 часов. Реакционную смесь пропускали через слой целита, концентрировали под вакуумом и подвергали азеотропному промыванию с помощью толуола (2×10 мл), затем концентрировали под вакуумом и выдерживали под вакуумом в течение 48 часов. Полученное в результате пенообразное твердое вещество в безводном метиленхлориде (10 мл), охлажденное до 0°C, подвергали ацилированию с помощью (R)-3-деcanoилокситетрадекановой кислоты (1,0 г, 2,50 ммоль) и 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида метйодида (0,74 г, 2,50 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 2 часов реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (10 мл) и слои разделяли. Водный слой экстрагировали хлороформом (2×10 мл), и объединенные органические слои промывали водой (10 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Хроматография на силикагеле (градиентное элюирование, 20→60% этилацетата/гептана) обеспечивала получение 230 мг (20%) сложного метилового эфира N-[(R)-3-деcanoилокситетрадеcanoил]-O-[4,6-O-бензилиден-2,3-ди-[(R)-3-деcanoилокситетрадеcanoиламино]-2,3-дидезоксi-β-D-аллопиранозил]-L-серина в виде стекловидного твердого вещества.

Пример 3G

[00322] Аналогичным образом, как это указано в примере 1I, соединение, полученное в примере 3F выше (210 мг, 0,15 ммоль), вводили в реакцию с цианоборгидридом натрия (46 мг, 0,73 ммоль) и трифторуксусной кислотой (0,066 мл, 0,87 ммоль) с получением 200 мг (91%) сложного метилового эфира N-[(R)-3-деcanoилокситетрадеcanoил]-O-[6-O-бензил-2,3-ди-[(R)-3-деcanoилокситетрадеcanoиламино]-2,3-дидезокси-β-D-аллопиранозил]-L-серина в виде бесцветного масла.

Пример 3H

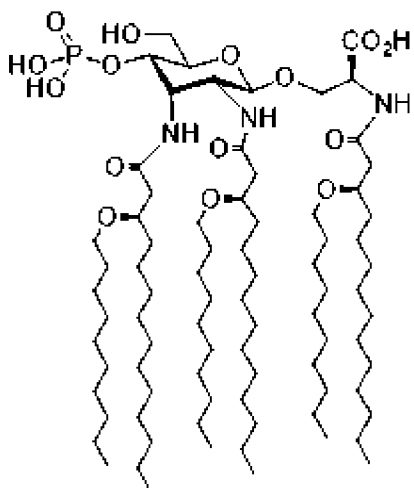
[00323] Аналогичным образом, как это указано в примере 1J, раствор соединения, полученного в примере 3G выше (200 мг, 0,13 ммоль), подвергали фосфорилированию с помощью дибензилдизопропилфосфорамидита ((, 0,079 мл, 0,234 ммоль), 4,5-дицианоимидазола (27 мг, 0,234 ммоль) и пероксида водорода (1 мл) с получением 45 мг (19%) сложного метилового эфира N-[(R)-3-деcanoилокситетрадеcanoил]-O-[6-O-бензил-4-O-дибензилфосфино-2,3-ди-[(R)-3-деcanoилокситетрадеcanoиламино]-2,3-дидезокси-β-D-аллопиранозил]-L-серина в виде пенообразного твердого вещества.

Пример 3I

[00324] Аналогичным образом, как это указано в примере 1K, раствор соединения, полученного в примере 3H выше (45 мг, 0,025 ммоль), подвергали гидрированию в присутствии 10% палладия на углеводе (30 мг) с применением реактора Рагг для гидрирования при комнатной температуре и 50 psig в течение 16 часов. Реакционную смесь фильтровали через целит, и фильтрат концентрировали под вакуумом. Хроматография на колонке C₁₈ (градиентное элюирование, 5→20% метиленхлорида+1% триэтиламина/метанола) обеспечивала получение материала, который растворяли в холодной смеси 2:1 хлороформа-метанола (8 мл) и промывали с помощью холодного 0,1 н. водного гидрохлорида (1,6 мл). Нижний органический слой отделяли, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом с получением 28 мг (82%) сложного метилового эфира N-[(R)-3-деcanoилокситетрадеcanoил]-O-[2,3-ди-[(R)-3-деcanoилокситетрадеcanoиламино]-2,3-дидезокси-4-O-фосфоно-β-D-аллопиранозил]-L-серина в виде стекловидного твердого вещества: ¹H ЯМР (CDCl₃/CD₃OD): δ (ppm) 7,93 (d, J=8,0 Гц, 1 H), 7,21 (d, J=9,0 Гц, 1 H), 5,26-5,19 (m, 3 H), 4,67-4,64 (m, 1 H), 4,59 (d, J=2,5 Гц, 1 H), 4,51-4,45 (m, 2 H), 4,21-4,19 (m, 1 H), 4,09-4,06 (m, 2 H), 3,76 (s, 3 H), 3,74-3,70 (m, 1 H), 3,66-3,63 (m, 2 H), 2,64-2,19 (m, 12 H), 1,60 (br s, 12 H), 1,26 (br s, 90 H), 0,88 (t, J=7,0 Гц, 18 H); HRMS (ESI-TOF) масса/заряд: расч. для C₈₂H₁₅₄N₃O₁₈P [M-H]⁻ 1499,0887, выявленное 1499,0816.

Пример 4

[00325] Получение N-[(R)-3-децилокситетрадеcanoил]-O-[2,3-ди-[(R)-3-децилокситетрадеcanoиламино]-2,3-дидезокси-4-O-фосфоно-]-β-D-аллопиранозил]-L-серина (соединения 4)



Пример 4А

[00326] Аналогичным образом, как это указано в примере 3F, раствор соединения, полученного в примере 3E (1,37 г, 2,07 ммоль), подвергали гидрированию в присутствии 10% палладия на углеводе (200 мг) и (0,20 мл) пиридина с применением реактора Рагг для гидрирования при комнатной температуре и 50 psig в течение 36 часов. Соответствующий остаток подвергали ацилированию с помощью (R)-3-децилокситетрадекановой кислоты (2,64 г, 7,24 ммоль) (патент США № 7960522) и 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида метйодида (2,15 г, 7,24 ммоль) с получением 940 мг (31%) сложного метилового эфира N-[(R)-3-децилокситетрадеканоил]-O-[4,6-O-бензилиден-2-дезоксидеокси-2-[(R)-3-децилокситетрадеканоиламино]-3-дезоксидеокси-3-[(R)-3-децилокситетрадеканоиламино]-β-D-аллопиранозил]-L-серина в виде стекловидного твердого вещества.

Пример 4В

[00327] Аналогичным образом, как это указано в примере 1I, раствор соединения, полученного в примере 4А выше (940 мг, 0,64 ммоль), обрабатывали цианоборгидридом натрия (242 мг, 3,84 ммоль) и трифторуксусной кислотой (0,24 мл, 3,2 ммоль) с получением 600 мг (64%) сложного метилового эфира N-[(R)-3-децилокситетрадеканоил]-6-бензил-4-гидроксидеокси-2-дезоксидеокси-2-децилокситетрадеканоамидо-3-дезоксидеокси-3-[(R)-3-децилокситетрадеканоиламино]-β-D-аллопиранозид]-L-серина в виде бесцветного масла.

Пример 4С

[00328] Аналогичным образом, как это указано в примере 1J, раствор соединения, полученного в примере 4В выше (450 мг, 0,31 ммоль), подвергали фосфорилированию с помощью дибензилдиизопропилфосфорамидита (0,14 мл, 0,44 ммоль), 4,5-дицианоимидазола (51 мг, 0,44 ммоль) и пероксида водорода (3 мл) с получением 410 мг (78%) сложного метилового эфира N-[(R)-3-децилокситетрадеканоил]-O-[6-O-бензил-4-O-дибензилфосфино-2,3-ди-[(R)-3-децилокситетрадеканоиламино]-2,3-дидезокси-β-D-аллопиранозил]-L-серина в виде пенообразного твердого вещества.

Пример 4D

[00329] Аналогичным образом, как это указано в примере 1K, раствор соединения, полученного в примере 4С выше (200 мг, 0,12 ммоль), подвергали гидрированию в

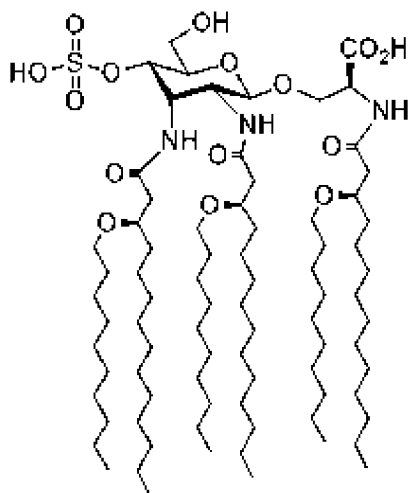
присутствии 10% палладия на углеводе (80 мг) с применением реактора Ragt для гидрирования при комнатной температуре и 50 psig в течение 16 часов. Реакционную смесь фильтровали через слой целита, и фильтрат концентрировали под вакуумом. Хроматография на колонке C₁₈ (градиентное элюирование, 5→20% метиленхлорида+1% триэтиламина/метанола) обеспечивала получение 70 мг (40%) сложного метилового эфира N-[(R)-3-децилокситетрадеcanoил]-O-[2,3-ди-[(R)-3-децилокситетрадеcanoиламино]-2,3-дидезокси-4-O-фосфино-β-D-аллопиранозил]-L-серина в виде стекловидного твердого вещества.

Пример 4E

[00330] Раствор соединения, полученного в примере 4D выше (70 мг, 0,048 ммоль), растворяли в THF (1 мл), охлажденном до 0°C, подвергали гидролизу с помощью 1 н. гидроксида натрия (0,012 мл, 0,192 ммоль) в течение 1 часа. Реакционную смесь нейтрализовали с помощью ледяного 1 н. гидрохлорида с доведением значения pH до 3. Слои разделяли, и водный слой насыщали хлоридом натрия и экстрагировали хлороформом (3×5 мл). Органические слои объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Хроматографию на силикагеле осуществляли с использованием смеси хлороформа-метанола-воды-триэтиламина (градиентное элюирование; 90:10:0,5:0,5→70:30:2:0,5). Фракции, содержащие очищенный продукт, объединяли, концентрировали под вакуумом, затем повторно растворяли в холодной смеси 2:1 хлороформа-метанола (14 мл), промывали холодным 0,1 н. водным гидрохлоридом (5,52 мл). Нижний органический слой отделяли, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом с получением 30 мг (41%) N-[(R)-3-децилокситетрадеcanoил]-O-[2,3-ди-[(R)-3-децилокситетрадеcanoиламино]-2,3-дидезокси-4-O-фосфоно-β-D-аллопиранозил]-L-серина в виде стекловидного твердого вещества: ¹H ЯМР (CDCl₃/CD₃OD): δ (ppm) 4,68-4,63 (m, 3H), 4,44-4,40 (m, 1H), 4,13 (dd, J=11 и 6,5 Гц, 1H), 4,08 (t, J=4,75 Гц, 1H), 3,79-3,66 (m, 6H), 3,50-3,38 (m, 7H), 2,52-2,28 (m, 6H), 1,53-1,50 (m, 12H), 1,33-1,25 (m, 96) 0,87 (t, J=7,0 Гц, 18H); HRMS (ESI-TOF) масса/заряд: расч. для C₈₁H₁₅₈N₃O₁₅P [M-H]⁻ 1443,1352, выявленное 1443,1295.

Пример 5

[00331] Получение N-[(R)-3-децилокситетрадеcanoил]-O-[2,3-ди-[(R)-3-децилокситетрадеcanoиламино]-2,3-дидезокси-4-O-сульфокси-β-D-аллопиранозил]-L-серина (соединение 5)



Пример 5А

[00332] Раствор соединения, полученного в примере 4В (150 мг, 0,102 ммоль), растворенного в безводном диметилформамиде (5 мл), обрабатывали комплексом триоксида серы и триэтиламина (111 мг, 0,613 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 50°C в течение 5 часов. Снова добавляли дополнительное количество комплекса триоксида серы и триэтиламина (111 мг, 0,613 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 18 часов. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Хроматографию на силикагеле осуществляли с использованием смеси хлороформа-метанола-воды-триэтиламина (градиентное элюирование; 90:10:0,5:0,5→70:30:2:0,5) с получением 96 мг (62%) сложного метилового эфира N-[(R)-3-децилокситетрадеcanoил]-O-[6-O-бензил-2,3-ди-[(R)-3-децилокситетрадеcanoиламино]-2,3-дидезокси-4-O-сульфокси-β-D-аллопиранозил]-L-серина в виде стекловидного твердого вещества.

Пример 5В

[00333] Раствор соединения, полученного в примере 5А выше (96 мг, 0,062 ммоль), растворенного в смеси 2:1 безводного тетрагидрофурана:метанола (5 мл), подвергали гидрированию в присутствии 20% гидроксида палладия на углеводе (60 мг) и триэтиламина (0,044 мл, 0,0003 ммоль) с применением реактора Parr для гидрирования при комнатной температуре и давлении 50 psig в течение 18 часов. Реакционную смесь фильтровали через слой целита, и фильтрат концентрировали под вакуумом. Хроматографию на силикагеле осуществляли с использованием смеси хлороформа-метанола-воды-триэтиламина (градиентное элюирование; 90:10:0,5:0,5→70:30:2:0,5) с получением 58 мг (55%) сложного метилового эфира N-[(R)-3-децилокситетрадеcanoил]-O-[2,3-ди-[(R)-3-децилокситетрадеcanoиламино]-2,3-дидезокси-4-O-сульфокси-β-D-аллопиранозил]-L-серина в виде стекловидного твердого вещества.

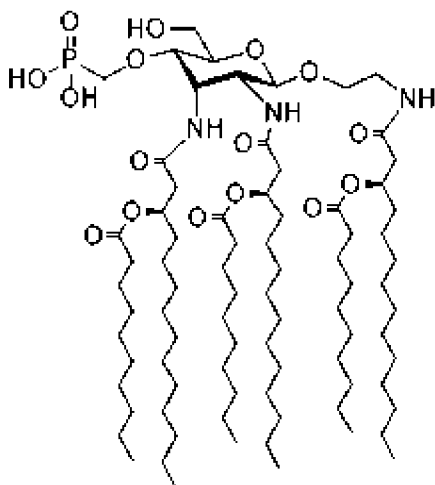
Пример 5С

[00334] Раствор соединения, полученного в примере 5В выше (58 мг, 0,040 ммоль), растворяли в THF (2 мл), охлаждали до 0°C и подвергали гидролизу с помощью 1 н. гидроксида натрия (0,08 мл, 0,08 ммоль) в течение 1 часа. Реакционную смесь

нейтрализовали с помощью ледяного 1 н. гидрохлорида с доведением значения pH до 3. Слои разделяли, и водный слой насыщали хлоридом натрия и экстрагировали хлороформом (3×5 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Хроматографию на силикагеле осуществляли с использованием смеси хлороформа-метанола-воды-триэтиламина (градиентное элюирование; 90:10:0,5:0,5→70:30:2:0,5). Фракции, содержащие очищенный продукт, объединяли, концентрировали под вакуумом, затем повторно растворяли в холодной смеси 2:1 хлороформа-метанола (14 мл) и промывали холодным 0,1 н. водным гидрохлоридом (5,52 мл). Нижний органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом с получением 15 мг (26%) N-[(R)-3-децилокситетрадеcanoил]-O-[2,3-ди-[(R)-3-децилокситетрадеcanoиламино]-2,3-дидезокси-4-O-сульфокси-β-D-аллопиранозил]-L-серина в виде стекловидного твердого вещества: ^1H ЯМР ($\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$): δ (ppm) 7,74 (d, $J=7,0$ Гц, 1 H), 7,30 (d, $J=8,0$ Гц, 1 H), 7,02 (d, $J=8,0$ Гц, 1 H), 4,62-4,55 (m, 3 H), 4,17-4,08 (m, 3 H), 3,71-3,60 (m, 5 H), 3,45-3,31 (m, 6 H), 2,49-2,25 (m, 6 H), 1,48-1,45 (m, 12 H), 1,33-1,25 (m, 96 H) 0,87 (t, $J=7,0$ Гц, 18 H); HRMS (ESI-TOF) масса/заряд: расч. для $\text{C}_{81}\text{H}_{157}\text{N}_3\text{O}_{15}\text{S}$ $[\text{M}-\text{H}]^-$ 1443,1257, выявленное 1443,1187.

Пример 6

[00335] Получение 2-[(R)-3-деcanoилокситетрадеcanoиламино]этил-2,3-ди-[(R)-3-деcanoилокситетрадеcanoиламино]-2,3-дидезокси-4-O-метилфосфоно-β-D-аллопиранозида (соединения 6)



Пример 6А

[00336] Раствор параформальдегида (190 мг, 6,3 ммоль) в дибензилфосфите (1,54 г, 5,87 ммоль) обрабатывали безводным триэтиламином (100 мг, ммоль). Реакционную смесь нагревали до 50°C в течение 15 минут, и температуру постепенно повышали до 85°C в течение 2 часов. Реакционную смесь разбавляли хлороформом (20 мл), затем концентрировали под вакуумом. Хроматография на силикагеле (градиентное элюирование, 20→100% этилацетата/гептана) обеспечивала получение 1,04 г (58%) дибензилгидроксиметилфосфоната в виде бесцветного масла.

Пример 6В

[00337] Раствор соединения, полученного в примере 6A выше (500 мг, 1,71 ммоль), и 2,6-лутидина (5,0 мл, 42,8 ммоль) в безводном метиленхлориде (5 мл) и охлажденный до -50°C обрабатывали путем добавления по каплям трифлатного ангидрида (0,33 мл, 2,05 ммоль). Обеспечивали постепенное нагревание реакционной смеси до 0°C . Реакционную смесь разбавляли с помощью Et_2O (30 мл) и последовательно промывали с помощью H_2O (10 мл), 1 н. HCl (10 мл) и солевого раствора (10 мл). Органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом с получением 724 мг (колич.) [ди(бензилокси)фосфорил]метилтрифлата в виде масла розового цвета.

Пример 6C

[00338] Раствор соединения, полученного в примере 1I (100 мг, 0,065 ммоль), в безводном THF (2 мл) охлаждали до 0°C в инертной атмосфере и обрабатывали раствором 1 М бис(триметилсилил)амида лития в тетрагидрофуране (0,089 мл, 0,085 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 10 минут, после чего ее обрабатывали путем добавления по каплям тетрагидрофуранового раствора (0,5 мл) соединения, полученного в примере 6B выше (50 мг, 0,24 ммоль). Реакционную смесь гасили с помощью 0,1 н. гидрохлорида (5 капель), разбавляли хлороформом (5 мл), разделяли и органический слой промывали насыщенным водным бикарбонатом натрия (2 мл). Водный слой экстрагировали хлороформом (2×5 мл), и объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Хроматография на силикагеле (градиентное элюирование, 20 $\rightarrow$ 100% этилацетата/гептана) обеспечивала получение 43 мг (36%) 2-[(R)-3-деcanoилокситетрадеcanoиламино]этил-6-О-бензил-4-О-дibenзилметилфосфоно-2,3-ди-[(R)-3-деcanoилокситетрадеcanoиламино]-2,3-дидезокси- β -D-аллопиранозида в виде бесцветного масла.

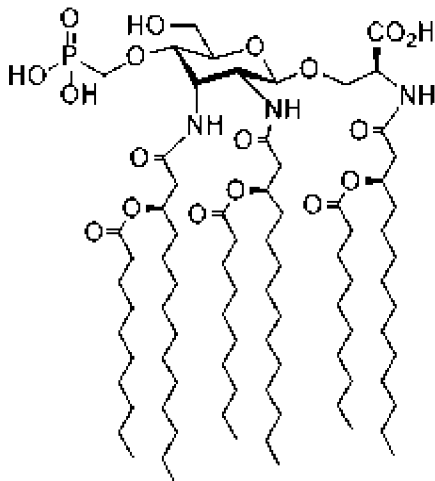
Пример 6D

[00339] Раствор соединения, полученного в примере 6C выше (43 мг, 0,025 ммоль), растворенного в безводном тетрагидрофуране (20 мл) подвергали гидрированию с применением H-Cube с использованием 10% палладия на углеводе (30 мм CatCart®, режим подачи максимального количества H_2 при 60°C в течение 1 минуты, который предусматривал гидрирование при давлении окружающей среды, при этом вводимое количество H_2 составляло 30 мл/мин). Реакционную смесь концентрировали под вакуумом. После проведения хроматографии на силикагеле с помощью смеси хлороформа-метанола-воды-триэтиламина (градиентное элюирование; 90:10:0,5:0,5 $\rightarrow$ 70:30:2:0,5) фракции, содержащие очищенный продукт, объединяли, концентрировали под вакуумом, повторно растворяли в холодной смеси 2:1 хлороформа-метанола (8,6 мл) и промывали холодным 0,1 н. водным гидрохлоридом (3,4 мл). Нижний органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом с получением 27 мг (75%) 2-[(R)-3-деcanoилокситетрадеcanoиламино]этил-2,3-ди-[(R)-3-деcanoилокситетрадеcanoиламино]-2,3-дидезокси-4-О-метилфосфоно- β -D-аллопиранозида в виде стекловидного твердого вещества: ^1H ЯМР ($\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$): δ (ppm) 5,19-5,16 (m, 3 H); 4,54-4,52 (m, 2 H); 3,98 (s, 2 H); 3,84-3,82 (m, 1 H); 3,78-3,75 (m, 2

H); 3,71 (s, 1 H); 3,68-3,63 (m, 2H); 3,45-3,37 (m, 2 H); 3,31-3,29 (m, 1 H); 2,54-2,37 (m, 6 H); 2,28-2,22 (m, 6 H); 1,56 (br s, 12 H); 1,22 (br s, 90 H); 0,85 (t, $J=7,25$ Гц, 18 H); HRMS (ESI-TOF) масса/заряд: расч. для $C_{81}H_{154}N_3O_{16}P$ $[M-H]^+$ 1457,1145, выявленное 1457,1185.

Пример 7

[00340] Получение триэтиламмониевой соли N-[(R)-3-децилокситетрадеканоил]-O-[2,3-ди-[(R)-3-децилокситетрадеканоиламино]-2,3-дидезокси-4-O-метилфосфоно-β-D-аллопиранозил]-L-серина (соединения 7)



Пример 7А

[00341] Аналогичным образом, как это указано в примере 6С, раствор соединения, полученного в примере 4В выше (150 мг, 0,102 ммоль), в безводном THF (2 мл) охлаждали до 0°C в инертной атмосфере и обрабатывали раствором 1 М бис(триметилсилил)амида лития в тетрагидрофуране (0,135 мл, 0,133 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 10 минут, после чего ее обрабатывали путем добавления по каплям тетрагидрофуранового раствора (0,5 мл) соединения, полученного в примере 6В выше (90 мг, 0,173 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили с помощью 0,1 н. гидрохлорида (5 капель), разбавляли хлороформом (5 мл), разделяли и органический слой промывали насыщенным водным бикарбонатом натрия (2 мл). Водный слой экстрагировали хлороформом (2×5 мл), и объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Хроматография на силикагеле (градиентное элюирование, 20→100% этилацетата/гептана) обеспечивала получение 48 мг (27%) сложного метилового эфира N-[(R)-3-децилокситетрадеканоил]-O-[6-O-бензил-2,3-ди-[(R)-3-децилокситетрадеканоиламино]-2,3-дидезокси-4-O-дibenзилметилфосфоно-β-D-аллопиранозил]-L-серина в виде бесцветного масла.

Пример 7В

[00342] Раствор соединения, полученного в примере 7А выше (160 мг, 0,092 ммоль), растворенного в безводном тетрагидрофуране (20 мл), подвергали гидрированию в присутствии 10% палладия на углеводе (48 мг) с применением реактора Рагг для гидрирования при комнатной температуре и давлении 50 psig в течение 18 часов.

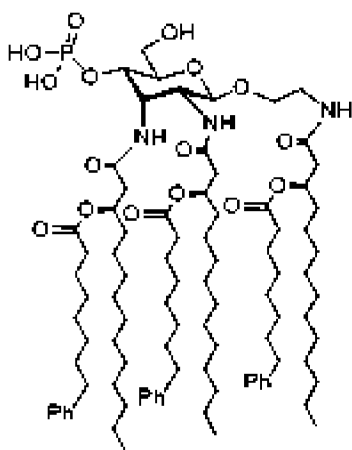
Реакционную смесь фильтровали через слой целита, и фильтрат концентрировали под вакуумом. Хроматография с обращенной фазой с применением колонки C18 (градиентное элюирование, 0→100% хлороформа/метанола) обеспечивала получение 91 мг (67%) сложного метилового эфира N-[(R)-3-децилокситетрадеканоил]-O-[2,3-ди-[(R)-3-децилокситетрадеканоиламино]-2,3-дидезокси-4-O-метилфосфоно-β-D-аллопиранозил]-L-серина в виде стекловидного твердого вещества.

Пример 7С

[00343] Раствор соединения, полученного в примере 7В выше (91 мг, 0,062 ммоль), растворяли в THF (2 мл), охлаждали до 0°C и подвергали гидролизу с помощью 1 н. гидроксида натрия (0,26 мл, 0,26 ммоль) в течение 1 часа. Реакционную смесь нейтрализовали с помощью ледяного 1 н. гидрохлорида с доведением значения pH до 5. Слои разделяли, и водный слой насыщали хлоридом натрия и экстрагировали хлороформом (3×5 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Осуществляли хроматографию на силикагеле (градиентное элюирование; 0→30% [90:10 MeOH/H₂O]/хлороформ). Фракции, содержащие очищенный продукт, объединяли, концентрировали под вакуумом, затем повторно растворяли в холодной смеси 2:1 хлороформа-метанола (14 мл) и промывали холодным 0,1 н. водным гидрохлоридом (5,52 мл). Нижний органический слой отделяли, высушивали над безводным сульфатом натрия, концентрировали под вакуумом, затем подвергали солеобразованию с использованием триэтиламина с получением 56 мг (62%) триэтиламмониевой соли N-[(R)-3-децилокситетрадеканоил]-O-[2,3-ди-[(R)-3-децилокситетрадеканоиламино]-2,3-дидезокси-4-O-метилфосфоно-β-D-аллопиранозил]-L-серина в виде стекловидного твердого вещества: ¹H ЯМР (CDCl₃/CD₃OD): δ (ppm) 4,61-4,54 (m, 2H); 4,14-4,06 (m, 2H); 3,84 (br m, 2H); 3,69 (br m, 6H); 3,47-3,39 (m, 8H); 3,09 (q, J=7,6 Гц, 2H, CH₂ Et₃N (~1/2 экв.)); 2,47-2,33 (m, 6H); 1,51-1,45 (m, 12H); 1,26-1,14 (m, 101H); 0,88 (t, J=7,0 Гц, 18H); HRMS (ESI-TOF) масса/заряд: расч. для C₈₂H₁₆₀N₃O₁₅P [M-H]⁻ 1457,1507, выявленное 1457,1367.

Пример 8

[00344] Получение триэтиламмониевой соли 2-[(R)-3-(8-фенил)октаноилокситетрадеканоиламино]этил-2,3-ди-[(R)-3-(8-фенил)октаноилокситетрадеканоиламино]-2,3-дидезокси-4-O-фосфоно-β-D-аллопиранозид (соединения 8)



Пример 8А

[00345] Аналогичным образом, как это указано в примере 1G, раствор соединения, полученного в примере 1F выше (250 мг, 0,43 ммоль), в безводном метиленхлориде (10 мл) подвергали ацилированию с помощью (R)-3-(8-фенил)октаноилокситетрадекановой кислоты (231 мг, 0,52 ммоль) (полученной в результате ацилирования сложного эфира (R)-3-гидрокситетрадеканоила с помощью 8-фенилоктановой кислоты) и 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида метйодида (153 мг, 0,52 ммоль) с получением 378 мг (88%) 2-(бензилоксикарбониламино)этил-4,6-О-бензилиден-2,3-бензилоксикарбониламино-3-[(R)-3-(8-фенил)октаноилокситетрадеканоиламино]-2,3-дидезокси-β-D-аллопиранозида в виде бесцветного масла.

Пример 8В

[00346] Аналогичным образом, как это указано в примере 1H, раствор соединения, полученного в примере 8А выше (189 мг, 0,19 ммоль), в безводном тетрагидрофуране (10 мл) подвергали гидрированию с использованием 10% палладия на углероде (50 мг) с применением реактора Рагг для гидрирования при комнатной температуре и 50 psig в течение 18 часов. Реакционную смесь фильтровали через целит, и фильтрат концентрировали под вакуумом. Полученное в результате масло, растворенное в метиленхлориде (10 мл), подвергали ацилированию с помощью (R)-3-(8-фенил)октаноилокситетрадекановой кислоты (180 мг, 0,402 ммоль) и 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида метйодида (119 мг, 0,402 ммоль) при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (10 мл) и слои разделяли. Водный слой экстрагировали метиленхлоридом (2×10 мл), и объединенные органические слои промывали водой (10 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Хроматография на силикагеле (градиентное элюирование, 20→80% этилацетата/гептана) обеспечивала получение 290 мг (99%) 2-[(R)-3-(8-фенил)октаноилокситетрадеканоиламино]этил-4,6-О-бензилиден-2,3-ди-[(R)-3-(8-фенил)октаноилокситетрадеканоиламино]-2,3-дидезокси-β-D-аллопиранозида в виде стекловидного твердого вещества.

Пример 8С

[00347] Аналогичным образом, как это указано в примере 1I, раствор соединения, полученного в примере 8B выше (290 мг, 0,182 ммоль), обрабатывали с помощью цианоборгидрида натрия (57 мг, 0,91 ммоль) и трифторуксусной кислоты (0,083 мл, 1,09 ммоль) с получением 231 мг (80%) 2-[(R)-3-(8-фенил)октаноилокситетрадеканоиламино]этил-6-О-бензил-2,3-ди-[(R)-3-(8-фенил)октаноилокситетрадеканоиламино]-2,3-дидезокси-β-D-аллопиранозид в виде бесцветного масла.

Пример 8D

[00348] Аналогичным образом, как это указано в примере 1J, раствор соединения, полученного в примере 8C выше (231 мг, 0,145 ммоль), в безводном метиленхлориде (10 мл) подвергали фосфорилированию с помощью дибензилдиизопропилфосфорамидита (0,070 мл, 0,203 ммоль), и 4,5-дицианоимидазола (24 мг, 0,203), и пероксида водорода (2 мл) с получением 269 мг (76%) 2-[(R)-3-(8-фенилоктаноилокситетрадеканоиламино]этил-6-О-бензил-4-О-дибензилфосфино-2,3-ди-[(R)-3-(8-фенил)октаноилокситетрадеканоиламино]-2,3-дидезокси-β-D-аллопиранозид в виде пенообразного твердого вещества.

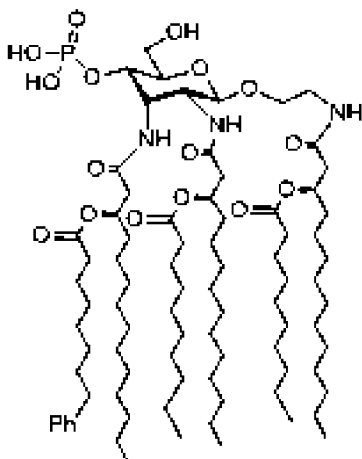
Пример 8E

[00349] Аналогичным образом, как это указано в примере 1K, раствор соединения, полученного в примере 8D выше (269 мг, 0,145 ммоль), в безводном тетрагидрофуране (5 мл) подвергали гидрированию в присутствии 10% палладия на углероде (50 мг) в атмосфере водорода при давлении окружающей среды (H₂ из баллона) в течение 18 часов. Реакционную смесь фильтровали через целит, и фильтрат концентрировали под вакуумом. Проводили хроматографию на силикагеле с помощью смеси хлороформа-метанола-воды-триэтиламина (градиентное элюирование; 90:10:0,5:0,5→70:30:2:0,5). Фракции, содержащие очищенный продукт, объединяли, концентрировали под вакуумом, затем повторно растворяли в холодной смеси 2:1 хлороформа-метанола (17 мл) и промывали холодным 0,1 н. водным гидрохлоридом (6,72 мл). Нижний органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия, концентрировали под вакуумом и подвергали солеобразованию с использованием триэтиламина с получением 75 мг (33%) триэтиламмониевой соли 2-[(R)-3-(8-фенил)октаноилокситетрадеканоиламино]этил-2,3-ди-[(R)-3-(8-фенил)октаноилокситетрадеканоиламино]-2,3-дидезокси-4-О-фосфоно-β-D-аллопиранозид в виде стекловидного твердого вещества: ¹H ЯМР (CDCl₃/CD₃OD): δ (ppm) 7,69 (br s, 1H), 7,26-7,16 (m, 15H), 5,21 (br s, 3 H), 4,54-4,39 (m, 3 H), 4,09-4,05 (m, 2 H), 3,78 (br s, 3 H), 3,53-3,39 (m, 4 H), 3,08 (q, J=6,8 Гц, 5H, CH₂ Et₃N (~5/6 экв.), 2,58-2,46 (m, 12 H), 2,27 (br m, 6 H), 1,58 (br s, 12 H), 1,31-1,24 (m, 81 H), 0,87 (t, J=6,8 Гц, 9 H); HRMS (ESI-TOF) масса/заряд: расч. для C₉₂H₁₅₂N₃O₁₆P [M-H]⁻ 1586,0832, выявленное 1586,0799.

Пример 9

[00350] Получение триэтиламмониевой соли 2-[(R)-3-деcanoилокситетрадеканоиламино]этил,

[(R)-3-(8-фенил)октаноилокситетрадеканоиламино]-2,3-дидезокси-4-О-фосфоно-β-D-аллопиранозида (соединения 9)



Пример 9А

[00351] Аналогичным образом, как это указано в примере 1Н, раствор соединения, полученного в примере 8А выше (189 мг, 0,19 ммоль), в безводном тетрагидрофуране (10 мл) подвергали гидрированию с использованием 10% палладия на углеороде (50 мг) с применением реактора Рагг для гидрирования при комнатной температуре и 50 psig в течение 18 часов. Реакционную смесь фильтровали через целит, и фильтрат концентрировали под вакуумом. Полученное в результате масло, растворенное в метиленхлориде (10 мл), подвергали ацилированию с помощью (R)-3-деcanoилокситетрадекановой кислоты (160 мг, 0,402 ммоль) и 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида метйодида (119 мг, 0,402 ммоль) при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (10 мл) и слои разделяли. Водный слой экстрагировали метиленхлоридом (2×10 мл), и объединенные органические слои промывали водой (10 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Хроматография на силикагеле (градиентное элюирование, 20→80% этилацетата/гептана) обеспечивала получение 145 мг (53%) 2-[(R)-3-деcanoилокситетрадеканоиламино]этил-4,6-О-бензилиден-2-[(R)-3-деcanoилокситетрадеканоиламино]-3-[(R)-3-(8-фенил)октаноилокситетрадеканоиламино]-2,3-дидезокси-β-D-аллопиранозида в виде стекловидного твердого вещества.

Пример 9В

[00352] Аналогичным образом, как это указано в примере 1I, раствор соединения, полученного в примере 9А выше (145 мг, 0,097 ммоль), обрабатывали с помощью цианоборгидрида натрия (30 мг, 0,48 ммоль) и трифторуксусной кислоты (0,044 мл, 0,58 ммоль) с получением 103 мг (71%) 2-[(R)-деcanoилокситетрадеканоиламино]этил-6-О-бензил-2-[(R)-3-деcanoилокситетрадеканоиламино]-3-[(R)-3-(8-фенил)октаноилокситетрадеканоиламино]-2,3-дидезокси-β-D-аллопиранозида в виде бесцветного масла.

Пример 9С

[00353] Аналогичным образом, как это указано в примере 1J, раствор соединения, полученного в примере 9B выше (103 мг, 0,069 ммоль), в безводном метиленхлориде (10 мл) подвергали фосфорилированию с помощью дибензилдиизопропилфосфорамидита (0,033 мл, 0,096 ммоль) и 4,5-дицианоимидазола (11 мг, 0,096) и обрабатывали с помощью пероксида водорода (2 мл) с получением 105 мг (87%) 2-[(R)-3-деcanoилокситетрадеcanoиламино]этил-6-О-бензил-4-О-дибензилфосфино-2-[(R)-3-деcanoилокситетрадеcanoиламино]-3-[(R)-3-(8-фенил)октаноилокситетрадеcanoиламино]-2,3-дидезокси-β-D-аллопиранозид в виде стекловидного твердого вещества.

Пример 9D

[00354] Аналогичным образом, как это указано в примере 1K, раствор соединения, полученного в примере 9C выше (100 мг, 0,057 ммоль), в безводном тетрагидрофуране (5 мл) подвергали гидрированию в присутствии 10% палладия на углероде (30 мг) в атмосфере водорода при давлении окружающей среды (H₂ из баллона) в течение 18 часов. Реакционную смесь фильтровали через целит, и фильтрат концентрировали под вакуумом. Проводили хроматографию на силикагеле с помощью смеси хлороформа-метанола-воды-триэтиламина (градиентное элюирование; 90:10:0,5:0,5→70:30:2:0,5). Фракции, содержащие очищенный продукт, объединяли, концентрировали под вакуумом, затем повторно растворяли в холодной смеси 2:1 хлороформа-метанола (12 мл) и промывали холодным 0,1 н. водным гидроклоридом (4,8 мл). Нижний органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия, концентрировали под вакуумом и подвергали солеобразованию с использованием триэтиламина с получением 36 мг (43%) 2-[(R)-3-деcanoилокситетрадеcanoиламино]этил-2-[(R)-3-деcanoилокситетрадеcanoиламино]-3-[(R)-3-(8-фенил)октаноилокситетрадеcanoиламино]-2,3-дидезокси-4-О-фосфоно-β-D-аллопиранозид в виде стекловидного твердого вещества: ¹H ЯМР (CDCl₃/CD₃OD): δ (ppm) 7,56 (br s, 1H), 7,10-7,18 (m, 5H), 5,14 (br m, 3H), 4,33-4,47 (m, 3 H), 3,97-4,03 (m, 2 H), 3,63-3,75 (m, 3 H), 3,13-3,40 (m, 3 H), 3,01 (q, J=6,8 Гц, 6H, CH₂ Et₃N (~1 экв.)), 2,38-2,52 (m, 8 H), 2,21 (br s, 6H), 1,52 (br s, 12 H), 1,18-1,25 (m, 87 H), 0,88 (t, J=6,4 Гц, 15 H); HRMS (ESI-TOF) масса/заряд: расч. для C₈₄H₁₅₂N₃O₁₆P [M]⁻ 1490,0910, выявленное 1490,0813.

6. Биологические данные и данные о стабильности

[00355] Анализы *in vitro* проводили с соединениями 1-9 и MPL, коммерчески доступным агонистом TLR4. Для измерения биологической активности различные клетки стимулировали с помощью широкого диапазона доз каждого соединения с последующей оценкой либо активации транскрипции (клетки HEK hTLR4 NF-κB-SEAP), либо выработки цитокинов (hMM6 или hPBM6). Начальной точкой кривых доза-ответ для каждого соединения были либо 100 мкМ, либо 20 мкМ с последующим 5-кратными серийными разведениями в среде-носителе (2% глицерин или глицин, "IN"), при этом конечные концентрации составляли 1,6×10⁻⁸ мкМ (1,6 фМ) или 3,3×10⁻⁸ мкМ (3,3 фМ). После инкубации в течение 18-24 ч с диапазоном доз соединений супернатанты от клеток собирали для анализа.

[00356] **Активация hTLR4** hTLR4-экспрессирующие клетки НЕК обрабатывали тестируемым соединением при концентрации 100 мкМ, а затем серией 5-кратных разведений. hTLR4-экспрессирующие клетки НЕК также содержали управляемый NF-κB репортерный ген SEAP и их стимулировали с помощью указанной концентрации (ФИГ. 1A-1C) тестируемого соединения в течение 18 часов, а затем супернатант от клеток оценивали в отношении SEAP с помощью анализа Quantikine SEAP (InvivoGen). Анализ SEAP применяли для обнаружения экспрессии управляемого NF-κB репортерного гена щелочной фосфатазы в ответ на активацию TLR4 под действием соединений, и результаты интерпретируются как с точки зрения активности соединений при индукции активации SEAP (т. е. активности, при которой более низкое значение EC₅₀ указывает на более высокую активность), так и эффективности активации рецептора (т. е. максимальной индукции SEAP). Значения EC₅₀ для каждого соединения в клетках НЕК hTLR4 показаны в таблицах 1a и 1b. Значения EC₅₀ определяли путем аппроксимации кривых доза-ответ к нелинейному уравнению с 4 параметрами.

Таблица 1a

EC ₅₀ для Hek hTLR4 (нМ)				
Соединение 1	Соединение 2	Соединение 3	Соединение 4	MPL
13,68	63,98	3,952	1,319	151,9

Таблица 1b*

EC ₅₀ для Hek hTLR4 (нМ)							
1	2	4	5	6	7	8	9
19,67	41,02	1,39	2,90	10,23	0,78	4,99	15,67

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

[00357] **Индукция цитокина MIP-1β в клетках hMM6.** Следующим шагом соединения тестировали с помощью общепринятого анализа активности MM6, в котором измеряется выработка цитокина MIP-1β в качестве показателя активности соединения. Клеточную линию моноцитов человека Mono-Mac-6 (hMM6) получили из DSMZ (Брауншвейг, Германия). Клетки поддерживали в колбах T-75 и культивировали при $1,53 \times 10^5$ клеток/лунка в 96-луночных планшетах для тканевых культур со средой RPMI-1640 (HyClone™, Логан, Юта), пенициллин/стрептомицин/глутамин (HyClone™, Логан, Юта), 2-меркаптоэтанол (Gibco, Гранд-Айленд, Нью-Йорк) и 10% термоинактивированной FBS (Corning, Манассас, Вирджиния). Клетки hMM6 подвергали обработке с помощью возрастающих концентраций указанного соединения в течение 18 часов (ФИГ. 2A-2B). Обработки начинали при концентрации 100 мкМ, за которой следовала серия 5-кратных разведений из 16 точек. Супернатанты собирали и анализировали в отношении выработки MIP-1β с помощью ELISA (R&D systems, № по кат. DY271). Значения EC₅₀ для каждого соединения в клетках hMM6 показаны в таблице 2. Значения EC₅₀ определяли путем аппроксимации кривых доза-ответ к нелинейному уравнению с 4 параметрами.

Таблица 2

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

[00358] **Индукция цитокина MIP-1 β в клетках mRAW264.7.** Чтобы определить, обладают ли соединения также активностью в клетке мыши, все соединения тестировали в клетках RAW, клеточной линии макрофагов мыши. Клетки mRAW264.7 подвергали обработке с помощью возрастающих концентраций указанного соединения в течение 18 часов (ФИГ. 3). Обработки начинали при концентрации 20 мкМ с 5-кратным серийным разведением до 3,2768E-09 мкМ. Супернатанты собирали и анализировали в отношении выработки MIP-1 β с помощью ELISA (R&D Systems № по кат. DY451). Значения EC50 для каждого соединения в клетках mRAW264.7 показаны в таблице 3. Значения EC50 определяли путем аппроксимации кривых доза-ответ к нелинейному уравнению с 4 параметрами.

Таблица 3

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

[00359] **Индукция цитокинов MIP-1 β , RANTES или TNF α в первичных hPBMC.** В дополнение к выработке MIP-1 β в клеточной линии MM6, MIP-1 β , TNF- α и RANTES также исследовали первичные мононуклеарные клетки периферической крови человека (PBMC). Анализ этих цитокинов применим для оценки активации MYD88-зависимых (TNF- α) или TRIF-TRAM (RANTES) внутриклеточных сигнальных путей в ответ на воздействие соединений. PBMC для биологических анализов получали от разных доноров, и супернатанты от клеток, обработанных соединением, применяли для анализов ELISA в отношении трех цитокинов. На ФИГ. 4А, 5А и 6А показан среднее значение ответа на соединения 1, 2, 3 и 4 для трех доноров. На ФИГ. 4В, 5В и 6В показан ответ на соединения 1, 2, 4, 5, 6 и 7 для одного донора, и на ФИГ. 4С, 5С и 6С показан ответ на соединения 8 и 9 для одного донора. Следует отметить, что более высокая изменчивость между донорами наблюдалась в случае RANTES и TNF- α , но меньшая в случае MIP-1 β ; независимо от этого, у всех доноров наблюдалась одинаковая динамика активности соединений. Все соединения могли индуцировать все три цитокина с примерно эквивалентной активностью, что позволяет предположить MyD88/TRIF-смещение цитокинового баланса. Первичные мононуклеарные клетки периферической крови человека выделяли из цельной крови доноров с применением градиента фикола. Затем клетки подвергали обработке с помощью возрастающих концентраций указанного соединения (ФИГ. 4А-4С, ФИГ. 5А-5С и 6А-6С) в течение 18 часов и супернатанты анализировали в отношении выработки MIP-1 β , RANTES или TNF α посредством ELISA. Значения EC50 для каждого соединения у каждого донора hPBMC показаны в таблицах 4а-4d. Значения EC50 определяли путем аппроксимации кривых доза-ответ к нелинейному уравнению с 4 параметрами.

Таблица 4а

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

Таблица 4б*

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

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

Таблица 4с

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

Таблица 4d

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

[00360] **Исследование адъюванта вакцины** Соединения 2, 4, 5 и 7 оценивали в качестве адъюванта вакцины на мышинной модели вакцинации против вируса гриппа. Мышам BALB/c возрастом 7-9 недель (10 мышей на группу) внутримышечно инъецировали в заднюю конечность антиген вируса гриппа A/Victoria/210/2009-H3N2 (0,2 мкг/мышь) с 0,1, 0,01 или 0,001 мкг соединения 2, 4, 5 или 7 (составленного в 2% глицина) или без него. Через четырнадцать дней после однократной иммунизации у животных брали кровь из поднижнечелюстной вены и собирали сыворотку для анализа в отношении специфических антител к A/Victoria с помощью анализа ELISA (ФИГ. 7). Соединения 2, 4, 5 и 7 проявляли дозозависимый адъювантный эффект путем увеличения титров антитела IgG2a, специфического к вирусу гриппа, по сравнению с ответом на вакцину, содержащую только антиген.

[00361] **Исследование неспецифической резистентности (NSR).** Мышам BALB/c возрастом 12-14 недель (9 мышей на группу) вводили интраназально дозу (10 мкл/ноздры) водного состава с 10, 1 и 0,1 мкг соединения 4 в день -2. В день 0 животных заражали 1 LD50 дозой антигена вируса гриппа A/HK/68 (вирус гриппа человека H3N2, адаптированный для мышей). Массу тела, индекс заболевания и температуру тела регистрировали ежедневно в течение 20 дней после заражения. Соединение 4 обеспечивало сильную неспецифическую защиту от летального заражения вирусом гриппа дозозависимым образом (ФИГ. 8).

[00362] **Состав.** Солевую форму соединения точно отвешивали в депирогенизированные стеклянные флаконы и добавляли необходимый объем водной среды-носителя для обеспечения требуемой концентрации. Флаконы помещали в ультразвуковую ванну (температура ультразвуковой ванны $\leq 45^{\circ}\text{C}$) для содействия растворению и уменьшения размера частиц, чтобы обеспечить стерилизующую фильтрацию без значительных потерь соединения. После того как раствор выглядел гомогенным, размер частиц периодически контролировали с помощью динамического рассеяния света до тех пор, пока раствор не становился прозрачным и размер частиц не составлял <200 нм, или пока размер частиц не переставал уменьшаться при дальнейшей обработке ультразвуком. Состав фильтровали через фильтр из PVDF-мембраны с размером пор 0,22 мкм в сосуд из депирогенизированного стекла и полученный раствор количественно определяли с помощью RP-HPLC.

Исследования стабильности

[00363] Водные составы соединений 1, 2, 3, 4, 5 и 6 разделяли на аликвоты,

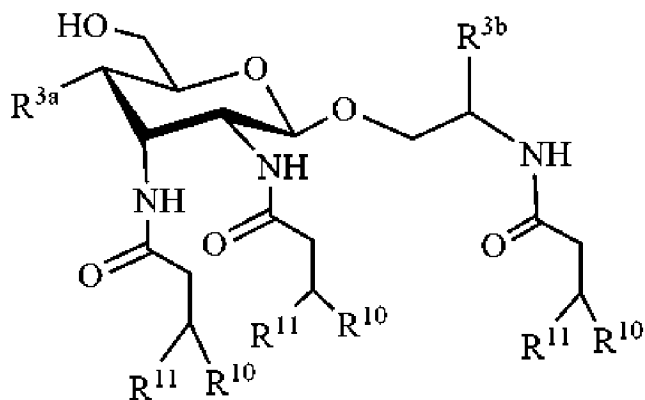
помещаемые в небольшие депирогенизированные флаконы, предназначенные для оценки стабильности при температурах 2-8°C, 25°C и 40°C. Это воспроизводить ICH-руководства по исследованию температурной стабильности, но влажность не контролировали. Флакон извлекали в каждый момент времени/температуры в соответствии со следующим графиком, начиная с 2 недель до 12 месяцев, и анализировали с помощью HPLC с обращенной фазой (ФИГ. 9-14).

Температура	2	1	2	3	4	6	9	12
а	недел	меся	месяц	месяц	месяц	месяце	месяце	месяце
	и	ц	а	а	а	в	в	в
40°C	X	X	X	X	X	X	X	
25°C		X		X		X	X	X
2-8°C		X		X		X	X	X

[00364] Соединение 1 продемонстрировало хорошую стабильность без разложения до T=6 недель при 40°C. Соединение 2 показало исключительную стабильность без разложения до 8 недель при 40°C и 12 месяцев при 25°C при составлении в 2% глицине (ФИГ. 10А) и разложение на менее чем 10% через 12 месяцев при 40°C при составлении в 2% глицерина (ФИГ. 10В). Соединение 4 продемонстрировало отличную стабильность без разложения до 8 недель при 40°C. Превосходная стабильность состава необходима для надежной безопасности, активности и снижения зависимости от холодовой цепи, а также увеличения срока хранения продукта.

[00365] Из соображений обеспечения полноты различные аспекты настоящего изобретения изложены в следующих пронумерованных пунктах:

[00366] Пункт 1. Соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль,



(II)

где:

R^{10} представляет собой C_{1-21} алкил;

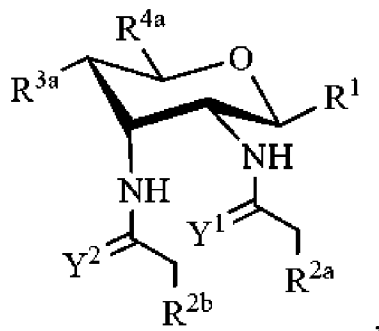
R^{11} в каждом случае независимо представляет собой $-O-C(=O)C_{1-15}$ алкил, $-O-C_{2-16}$ алкил, $-O-C(=O)C_{1-15}$ алкилен- Z^2 или $-X^2-C_{2-16}$ алкилен- Z^2 ;

R^{3a} представляет собой $-OP(O)(OH)_2$, $-OSO_3H$ или $-OCH_2-P(O)(OH)_2$;

R^{3b} представляет собой H, CO_2H или сложный эфир CO_2H ; и

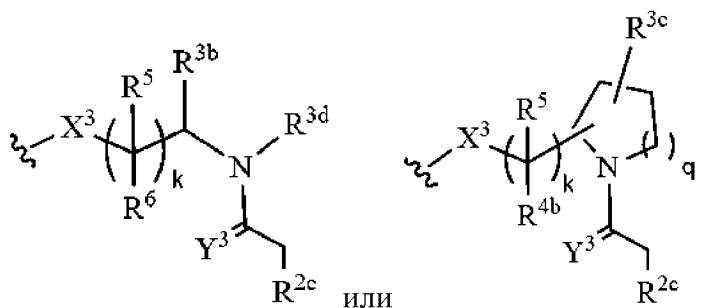
Z^2 в каждом случае независимо представляет собой фенил или 5-6-членный гетероарил, где Z^2 необязательно замещен 1-5 заместителями, независимо выбранными из C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, $-OC_{1-4}$ алкила, $-OC_{1-4}$ галогеналкила, циано и галогена.

[00367] Пункт 2. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль,



(I)

где:



R^1 представляет собой

каждый из R^{2a} , R^{2b} и R^{2c} независимо представляет собой C_{4-22} алкил, $-X^1-C_{3-21}$ алкил, $-CH_2-X^1-C_{2-20}$ алкил или $-CH(R^{10})(R^{11})$;

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

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

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

R^{3d} представляет собой CO_2H , $-SO_3H$, $-P(O)(OH)_2$, $-C_{1-6}$ алкилен- CO_2H , $-C_{1-6}$ алкилен- OSO_3H , $-C_{1-6}$ алкилен- $OP(O)(OH)_2$, $-OC_{1-6}$ алкилен- $P(O)(OH)_2$, $-C_{1-6}$ алкилен- $P(O)(OH)_2$, $-C_{1-6}$ галогеналкилен- $P(O)(OH)_2$, H, C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-8} циклоалкил или сложный

эфир CO_2H , $-\text{OSO}_3\text{H}$, $-\text{OP}(\text{O})(\text{OH})_2$, $-\text{C}_{1-6}\text{алкилен}-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{C}_{1-6}\text{алкилен}-\text{OSO}_3\text{H}$, $-\text{C}_{1-6}\text{алкилен}-\text{OP}(\text{O})(\text{OH})_2$, $-\text{OC}_{1-6}\text{алкилен}-\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$, $-\text{C}_{1-6}\text{алкилен}-\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$ или $-\text{C}_{1-6}\text{галогеналкилен}-\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$;

R^{4a} представляет собой CO_2H , $\text{CH}_2\text{OSO}_3\text{H}$, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$, $\text{CH}_2\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$, CH_2OH , H или сложный эфир CO_2H , $\text{CH}_2\text{SO}_3\text{H}$, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ или $\text{CH}_2\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$;

R^{4b} в каждом случае независимо представляет собой CO_2H , $\text{CH}_2\text{OSO}_3\text{H}$, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$, $\text{CH}_2\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$, CH_2OH , H или сложный эфир CO_2H , $\text{CH}_2\text{SO}_3\text{H}$, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ или $\text{CH}_2\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$;

R^5 и R^6 в каждом случае независимо представляют собой H , $\text{C}_{1-6}\text{алкил}$, $\text{C}_{1-6}\text{галогеналкил}$, $-\text{O}-\text{C}_{1-6}\text{алкил}$ или $-\text{C}_{1-6}\text{алкилен}-\text{OH}$;

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

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

Y^1 , Y^2 и Y^3 независимо представляют собой O , S , NH или H_2 ;

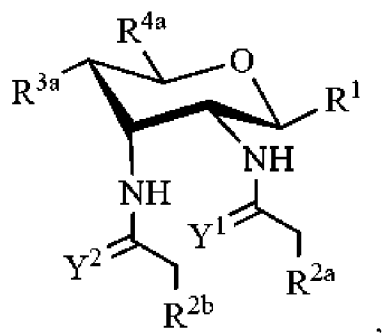
Y^4 в каждом случае независимо представляет собой O , S или NH ;

Z^1 в каждом случае независимо представляет собой фенилен или 5-6-членный гетероарил, причем фенилен и гетероарил независимо замещены 1-4 заместителями, независимо выбранными из $\text{C}_{1-4}\text{алкила}$, $\text{C}_{1-4}\text{галогеналкила}$, $-\text{OC}_{1-4}\text{алкила}$, $-\text{OC}_{1-4}\text{галогеналкила}$, циано и галогена;

Z^2 в каждом случае независимо представляет собой фенил или 5-6-членный гетероарил, где Z^2 независимо замещен 1-5 заместителями, независимо выбранными из $\text{C}_{1-4}\text{алкила}$, $\text{C}_{1-4}\text{галогеналкила}$, $-\text{OC}_{1-4}\text{алкила}$, $-\text{OC}_{1-4}\text{галогеналкила}$, циано и галогена; и

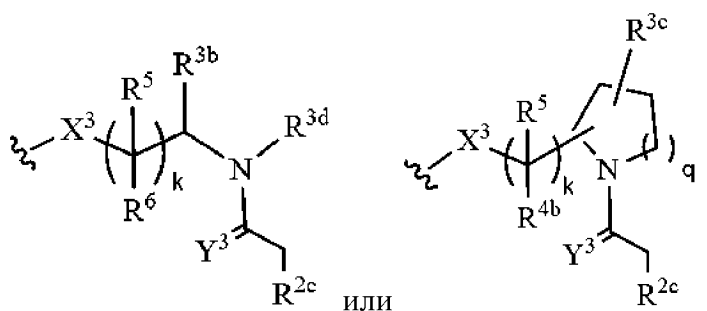
каждый из k и q независимо составляет целое число от 0 до 4.

[00368] Пункт 3. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль,



(I)

где:



R^1 представляет собой

или

;

каждый из R^{2a} , R^{2b} и R^{2c} независимо представляет собой C_{4-22} алкил, $-X^1-C_{3-21}$ алкил, $-CH_2-X^1-C_{2-20}$ алкил или $-CH(R^{10})(R^{11})$;

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

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

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

R^{3d} представляет собой CO_2H , $-SO_3H$, $-P(O)(OH)_2$, $-C_{1-6}$ алкилен- CO_2H , $-C_{1-6}$ алкилен- OSO_3H , $-C_{1-6}$ алкилен- $OP(O)(OH)_2$, $-OC_{1-6}$ алкилен- $P(O)(OH)_2$, $-C_{1-6}$ алкилен- $P(O)(OH)_2$, $-C_{1-6}$ галогеналкилен- $P(O)(OH)_2$, H , C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-8} циклоалкил или сложный эфир CO_2H , $-OSO_3H$, $-OP(O)(OH)_2$, $-C_{1-6}$ алкилен- CO_2H , $-C_{1-6}$ алкилен- OSO_3H , $-C_{1-6}$ алкилен- $OP(O)(OH)_2$, $-OC_{1-6}$ алкилен- $P(O)(OH)_2$, $-C_{1-6}$ алкилен- $P(O)(OH)_2$ или $-C_{1-6}$ галогеналкилен- $P(O)(OH)_2$;

каждый из R^{4a} и R^{4b} независимо представляет собой CO_2H , CH_2OSO_3H , CH_2CO_2H , $CH_2P(O)(OH)_2$, CH_2OH , H или сложный эфир CO_2H , CH_2SO_3H , CH_2CO_2H или $CH_2P(O)(OH)_2$;

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

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

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

Y^1 , Y^2 и Y^3 независимо представляют собой O , S , NH или H_2 ;

Y^4 представляет собой O , S или NH ;

Z^1 представляет собой фенилен или 5-6-членный гетероарил, причем фенилен и гетероарил необязательно замещены 1-4 заместителями, независимо выбранными из C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, $-OC_{1-4}$ алкила, $-OC_{1-4}$ галогеналкила, циано и галогена; и

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

Пункт 4. Соединение по пункту 2 или 3 или его фармацевтически приемлемая соль, где

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

[00369] Пункт 5. Соединение по любому из пунктов 1-4 или его фармацевтически приемлемая соль, где в по меньшей мере одном случае R^{10} представляет собой C_{1-19} алкил.

[00370] Пункт 6. Соединение по любому из пунктов 1-5 или его фармацевтически приемлемая соль, где в по меньшей мере одном случае R^{10} представляет собой C_{3-21} алкил.

[00371] Пункт 7. Соединение по любому из пунктов 1-6 или его фармацевтически

приемлемая соль, где в по меньшей мере одном случае R^{11} представляет собой $-O-C(=O)C_{1-15}$ алкил.

[00372] Пункт 8. Соединение по любому из пунктов 1-6 или его фармацевтически приемлемая соль, где в по меньшей мере одном случае R^{11} представляет собой $-O-C(=O)C_{1-15}$ алкилен- Z^2 .

[00373] Пункт 9. Соединение по любому из пунктов 1-6 или его фармацевтически приемлемая соль, где в по меньшей мере одном случае R^{11} представляет собой $-O-C_{2-16}$ алкилен- Z^2 .

[00374] Пункт 10. Соединение по любому из пунктов 1-6 или его фармацевтически приемлемая соль, где в по меньшей мере одном случае R^{11} представляет собой $-O-C_{2-16}$ алкил.

[00375] Пункт 11. Соединение по любому из пунктов 1-5 или 7-10 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{10} представляет собой C_{1-19} алкил.

[00376] Пункт 12. Соединение по любому из пунктов 1-4 или 6-10 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{10} представляет собой C_{3-21} алкил.

[00377] Пункт 13. Соединение по любому из пунктов 2-4 или 7-10 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{10} представляет собой $-X^1-C_{2-20}$ алкил.

[00378] Пункт 14. Соединение по любому из пунктов 2-4 или 7-10 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{10} представляет собой $-CH_2-X^1-C_{1-19}$ алкил.

[00379] Пункт 15. Соединение по любому из пунктов 2-6 или 11-14 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{11} представляет собой $-X^2-C(=Y^4)C_{1-15}$ алкил.

[00380] Пункт 16. Соединение по любому из пунктов 2-6 или 11-14 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{11} представляет собой $-X^2-C(=Y^4)C_{1-15}$ алкилен- Z^1-C_{1-15} алкил.

[00381] Пункт 17. Соединение по любому из пунктов 2-6 или 11-14 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{11} представляет собой $-X^2-C(=Y^4)C_{1-15}$ алкилен- Z^2 .

[00382] Пункт 18. Соединение по любому из пунктов 2-6 или 11-14 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{11} представляет собой $-X^2-C_{2-16}$ алкилен- Z^2 .

[00383] Пункт 19. Соединение по любому из пунктов 2-6 или 11-18 или его фармацевтически приемлемая соль, где Y^4 представляет собой O.

[00384] Пункт 20. Соединение по любому из пунктов 2-6 или 11-14 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{11} представляет собой $-X^2-C_{2-16}$ алкил.

[00385] Пункт 21. Соединение по любому из пунктов 2-6 или 11-14 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{11} представляет собой $-CH_2-X^2-C_{1-15}$ алкил.

[00386] Пункт 22. Соединение по любому из пунктов 2-6 или 11-21 или его фармацевтически приемлемая соль, где X^2 представляет собой O.

[00387] Пункт 23. Соединение по любому из пунктов 2-6 или 11-22 или его фармацевтически приемлемая соль, где Y^1 , Y^2 и Y^3 представляют собой O.

[00388] Пункт 24. Соединение по любому из пунктов 2-23 или его фармацевтически приемлемая соль, где X^3 представляет собой O.

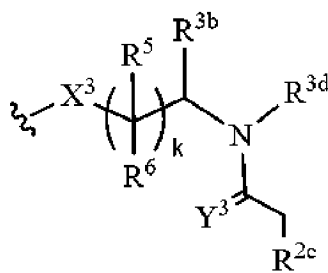
[00389] Пункт 25. Соединение по любому из пунктов 1-24 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{3a} представляет собой $-OP(O)(OH)_2$.

[00390] Пункт 26. Соединение по любому из пунктов 1-24 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{3a} представляет собой $-OSO_3H$.

[00391] Пункт 27. Соединение по любому из пунктов 1-24 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{3a} представляет собой $-OCH_2P(O)(OH)_2$.

[00392] Пункт 28. Соединение по любому из пунктов 2-27 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{4a} представляет собой CH_2OH .

[00393] Пункт 29. Соединение по любому из пунктов 2-28 или его фармацевтически приемлемая соль, где



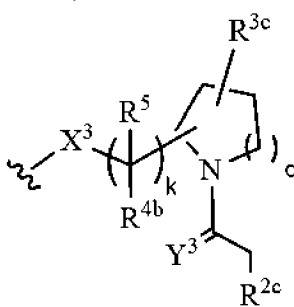
R^1 представляет собой

[00394] Пункт 30. Соединение по пункту 29 или его фармацевтически приемлемая соль, где

k составляет 1;

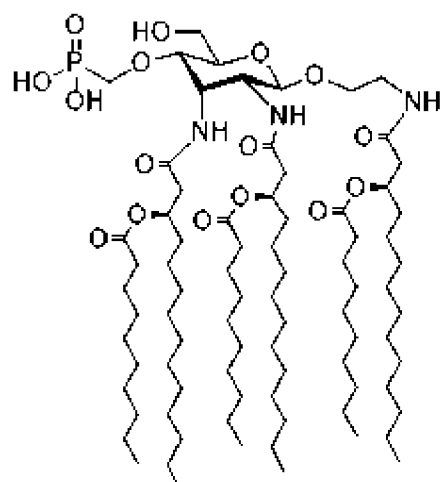
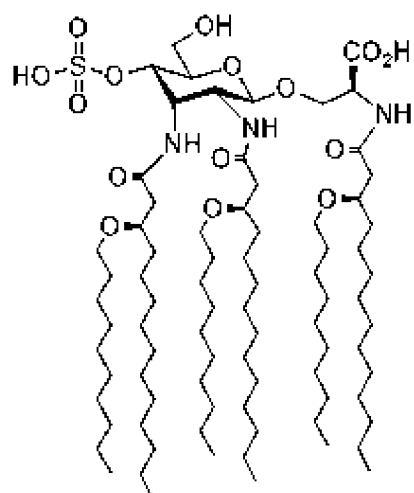
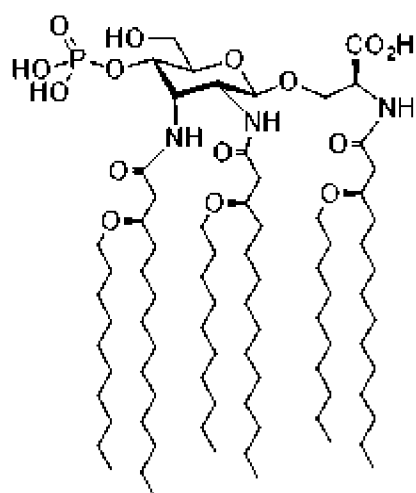
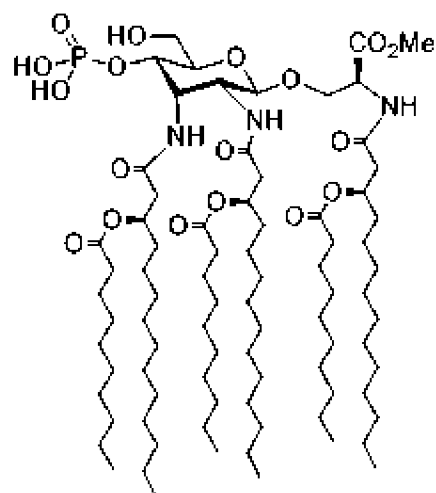
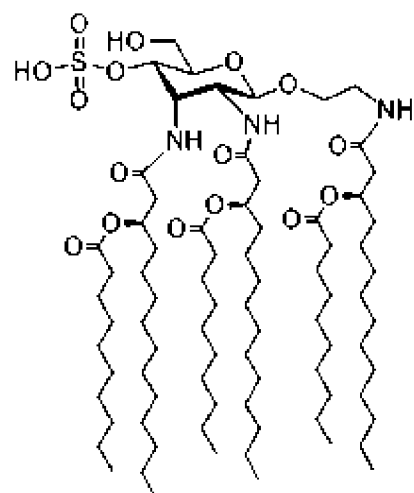
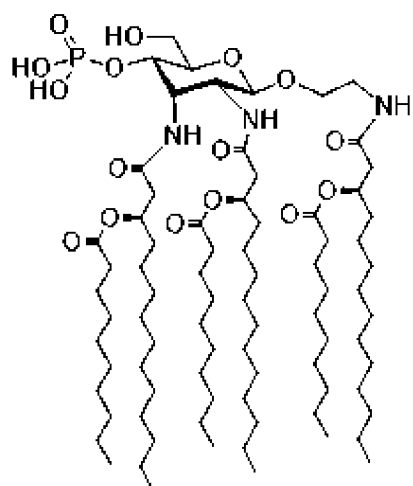
R^{3b} представляет собой водород или $COOH$ или ее сложный эфир; и каждый из R^{3d} , R^5 и R^6 представляет собой водород.

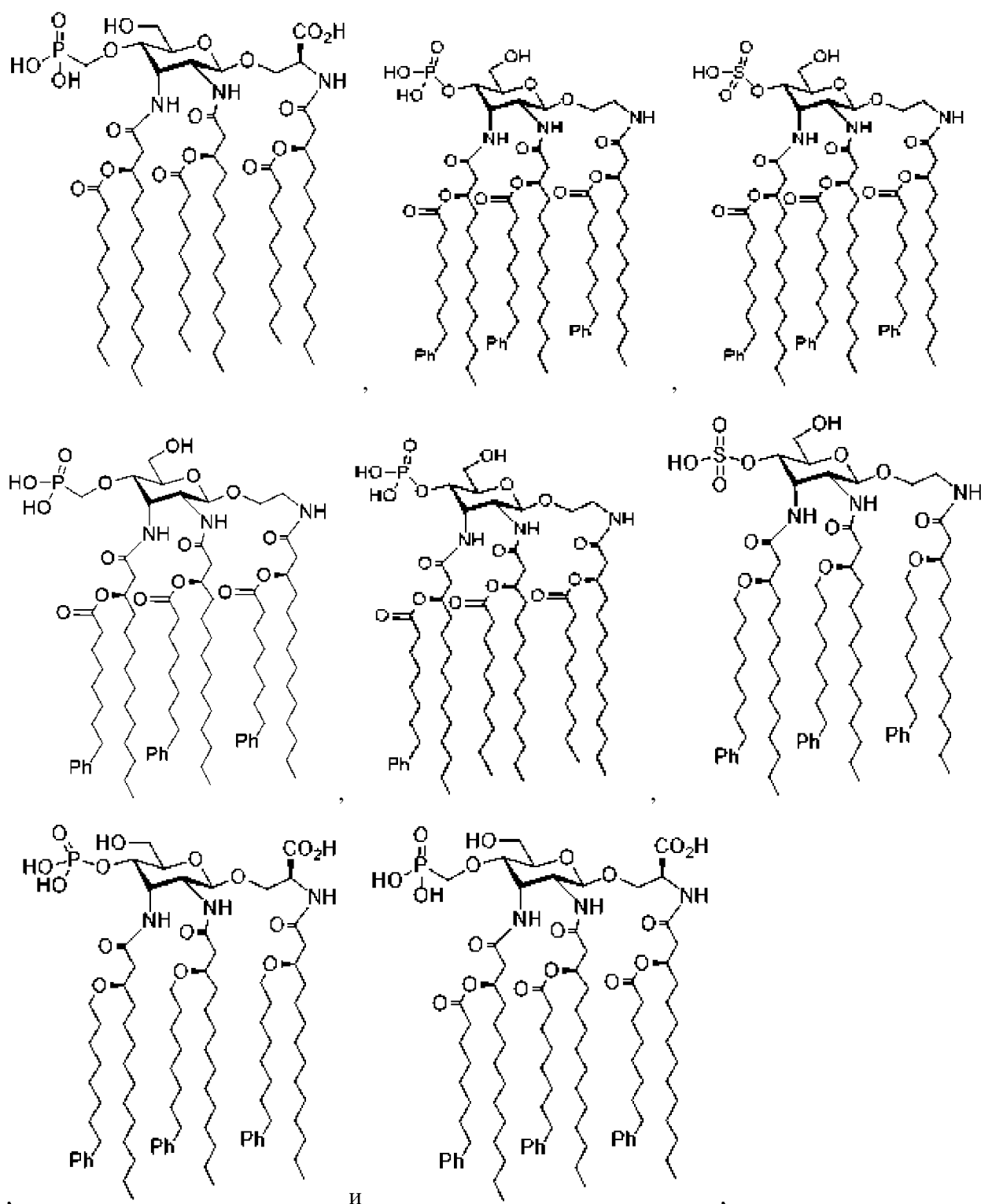
[00395] Пункт 31. Соединение по любому из пунктов 2-28 или его фармацевтически приемлемая соль, где



R^1 представляет собой

[00396] Пункт 32. Соединение по пункту 1, выбранное из группы, состоящей из





или его фармацевтически приемлемая соль.

[00397] Пункт 33. Соединение по любому из пунктов 1-32 или его фармацевтически приемлемая соль, где соединение представляет собой антагонист TLR4.

[00398] Пункт 34. Соединение по любому из пунктов 1-32 или его фармацевтически приемлемая соль, где соединение представляет собой агонист TLR4.

[00399] Пункт 35. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пунктов 1-34 или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель.

[00400] Пункт 36. Фармацевтическая композиция по пункту 35, дополнительно содержащая антиген.

[00401] Пункт 37. Фармацевтическая композиция по пункту 36, содержащая иммуногенное количество антигена.

[00402] Пункт 38. Фармацевтическая композиция по пункту 36 или 37, где антиген получен из бактериального, вирусного, грибного, прионного, неопластического, аутоантигенного, животного, растительного, рекомбинантного или синтетического материала.

[00403] Пункт 39. Фармацевтическая композиция по любому из пунктов 36-38, где антиген представлен в форме полипептида.

[00404] Пункт 40. Фармацевтическая композиция по любому из пунктов 36-38, где антиген представляет собой аллерген.

[00405] Пункт 41. Фармацевтическая композиция по любому из пунктов 35-40, где композиция представляет собой вакцину.

[00406] Пункт 42. Фармацевтическая композиция по пункту 35, дополнительно содержащая дополнительное терапевтическое средство, выбранное из химиотерапевтического средства и иммуномодулирующего средства, такого как ингибитор контрольных точек иммунного ответа или средство, индуцирующее фагоцитоз опухоли.

[00407] Пункт 43. Фармацевтическая композиция по любому из пунктов 35-42, где композиция представляет собой ТН1-индуцирующий адъювант.

[00408] Пункт 44. Фармацевтическая композиция по любому из пунктов 35-43, где композиция представлена в форме водного раствора, эмульсии, липосом, наночастицы, адсорбированной на неорганическом или органическом субстрате, геля, капсулы, пастилки или таблетки.

[00409] Пункт 45. Способ обеспечения развития, или усиления, или модификации иммунного ответа у субъекта, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения по любому из пунктов 1-34, или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции по любому из пунктов 35-44.

[00410] Пункт 46. Способ по пункту 45, где иммунный ответ обеспечивает лечение рака у субъекта.

[00411] Пункт 47. Способ по пункту 45, где иммунный ответ обеспечивает лечение инфекционного заболевания у субъекта.

[00412] Пункт 48. Способ по пункту 47, где инфекционное заболевание представляет собой бактериальную, вирусную, грибковую или прионную инфекцию.

[00413] Пункт 49. Способ по пункту 45, где иммунный ответ обеспечивает лечение аллергии у субъекта.

[00414] Пункт 50. Способ лечения, предупреждения рака или снижения предрасположенности к нему у субъекта, включающий введение субъекту,

нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения по любому из пунктов 1-34, или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции по любому из пунктов 35-44.

[00415] Пункт 51. Способ лечения, предупреждения инфекционного заболевания или снижения предрасположенности к нему у субъекта, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения по любому из пунктов 1-34, или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции по любому из пунктов 35-44.

[00416] Пункт 52. Способ по пункту 51, где инфекционное заболевание представляет собой бактериальную, вирусную, грибковую или прионную инфекцию.

[00417] Пункт 53. Способ лечения, предупреждения аллергии или снижения предрасположенности к ней у субъекта, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения по любому из пунктов 1-34, или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции по любому из пунктов 35-44.

[00418] Пункт 54. Способ лечения, предупреждения аутоиммунного состояния или снижения предрасположенности к нему у субъекта, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения по любому из пунктов 1-34, или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции по любому из пунктов 35-44.

[00419] Пункт 55. Способ лечения, предупреждения бактериальной, вирусной, прионной инфекции, аутоиммунного нарушения, рака или аллергии или снижения предрасположенности к ним у субъекта, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения по любому из пунктов 1-34, или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции по любому из пунктов 35-44.

[00420] Пункт 56. Способ по любому из пунктов 45-55, где введение субъекту осуществляют путем внутримышечного, внутрикожного, подкожного, местного, внутривенного введения или введения через слизистые оболочки.

[00421] Пункт 57. Способ по любому из пунктов 45-56, дополнительно включающий применение в отношении субъекта терапевтически эффективного количества лучевой терапии или дополнительного терапевтического средства, выбранного из химиотерапевтического средства и иммуномодулирующего средства, такого как ингибитор контрольных точек иммунного ответа или средство, индуцирующее фагоцитоз опухолей.

[00422] Пункт 58. Способ по любому из пунктов 45-57, дополнительно включающий введение субъекту иммуногенного количества антигена.

[00423] Пункт 59. Способ по любому из пунктов 45-58, где способ обеспечивает иммунный ответ с выработкой IgA.

[00424] Пункт 60. Способ по любому из пунктов 45-59, где способ вызывает

иммунный ответ с выработкой IgG.

[00425] Пункт 61. Способ лечения или предупреждения аутоиммунного нарушения, аллергии, ишемически-реперфузионного повреждения или сепсиса или снижения предрасположенности к ним у субъекта, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения по любому из пунктов 1-34 или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции по пунктам 35-44.

[00426] Пункт 62. Способ лечения, или предупреждения, или уменьшения тяжести эпилептических приступов, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения по любому из пунктов 1-34 или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции по пунктам 35-44.

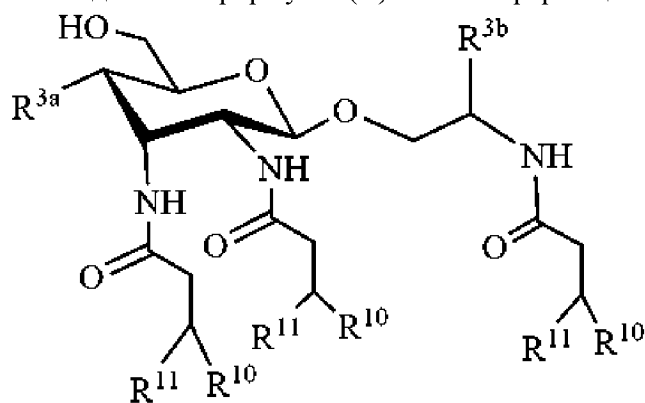
[00427] Пункт 63. Способ лечения или предупреждения заболеваний глаз, таких как макулярная дегенерация, глазная гипертензия и глазная инфекция, или снижения предрасположенности к ним, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения по любому из пунктов 1-34, или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции по параграфам 35-44.

[00428] Пункт 64. Набор, содержащий
соединение по любому из пунктов 1-34, или его фармацевтически приемлемую соль, или фармацевтическую композицию по любому из пунктов 35-44 и
инструкции по применению фармацевтической композиции.

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

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

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



(II)

где:

R^{10} представляет собой C_{1-21} алкил;

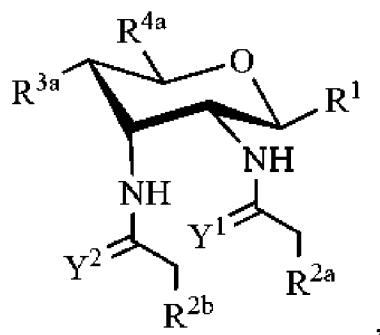
R^{11} в каждом случае независимо представляет собой $-O-C(=O)C_{1-15}$ алкил, $-O-C_{2-16}$ алкил, $-O-C(=O)C_{1-15}$ алкилен- Z^2 или $-X^2-C_{2-16}$ алкилен- Z^2 ;

R^{3a} представляет собой $-OP(O)(OH)_2$, $-OSO_3H$ или $-OCH_2-P(O)(OH)_2$;

R^{3b} представляет собой H , CO_2H или сложный эфир CO_2H ; и

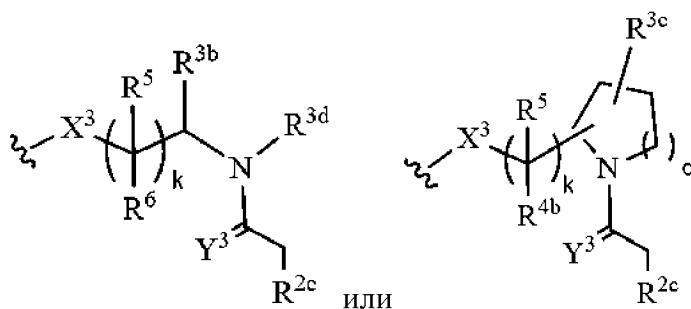
Z^2 в каждом случае независимо представляет собой фенил или 5-6-членный гетероарил, где Z^2 необязательно замещен 1-5 заместителями, независимо выбранными из C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, $-OC_{1-4}$ алкила, $-OC_{1-4}$ галогеналкила, циано и галогена.

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



(I)

где:



R^1 представляет собой

каждый из R^{2a} , R^{2b} и R^{2c} независимо представляет собой C_{4-22} алкил, $-X^1-C_{3-21}$ алкил, $-CH_2-X^1-C_{2-20}$ алкил или $-CH(R^{10})(R^{11})$;

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

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

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

R^{3d} представляет собой CO_2H , $-SO_3H$, $-P(O)(OH)_2$, $-C_{1-6}$ алкилен- CO_2H , $-C_{1-6}$ алкилен- OSO_3H , $-C_{1-6}$ алкилен- $OP(O)(OH)_2$, $-OC_{1-6}$ алкилен- $P(O)(OH)_2$, $-C_{1-6}$ алкилен- $P(O)(OH)_2$, $-C_{1-6}$ галогеналкилен- $P(O)(OH)_2$, H , C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-8} циклоалкил или сложный эфир CO_2H , $-OSO_3H$, $-OP(O)(OH)_2$, $-C_{1-6}$ алкилен- CO_2H , $-C_{1-6}$ алкилен- OSO_3H , $-C_{1-6}$ алкилен- $OP(O)(OH)_2$, $-OC_{1-6}$ алкилен- $P(O)(OH)_2$, $-C_{1-6}$ алкилен- $P(O)(OH)_2$ или $-C_{1-6}$ галогеналкилен- $P(O)(OH)_2$;

R^{4a} представляет собой CO_2H , CH_2OSO_3H , CH_2CO_2H , $CH_2P(O)(OH)_2$, CH_2OH , H или сложный эфир CO_2H , CH_2SO_3H , CH_2CO_2H или $CH_2P(O)(OH)_2$;

R^{4b} в каждом случае независимо представляет собой CO_2H , CH_2OSO_3H , CH_2CO_2H , $CH_2P(O)(OH)_2$, CH_2OH , H или сложный эфир CO_2H , CH_2SO_3H , CH_2CO_2H или $CH_2P(O)(OH)_2$;

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

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

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

Y^1 , Y^2 и Y^3 независимо представляют собой O , S , NH или H_2 ;

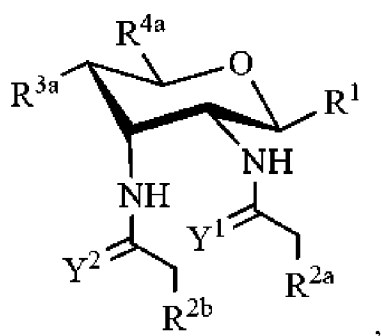
Y^4 в каждом случае независимо представляет собой O , S или NH ;

Z^1 в каждом случае независимо представляет собой фенилен или 5-6-членный гетероарил, причем фенилен и гетероарил независимо замещены 1-4 заместителями, независимо выбранными из C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, $-OC_{1-4}$ алкила, $-OC_{1-4}$ галогеналкила, циано и галогена;

Z^2 в каждом случае независимо представляет собой фенил или 5-6-членный гетероарил, где Z^2 независимо замещен 1-5 заместителями, независимо выбранными из C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, $-OC_{1-4}$ алкила, $-OC_{1-4}$ галогеналкила, циано и галогена; и

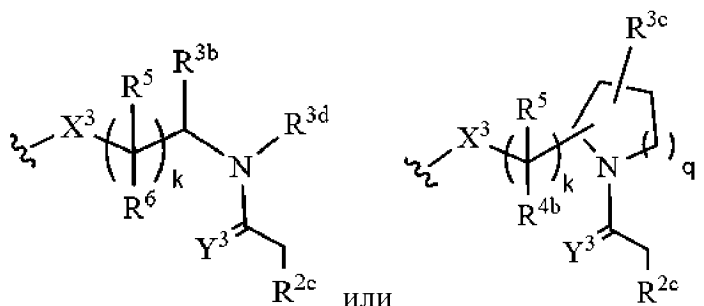
каждый из k и q независимо составляет целое число от 0 до 4.

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



(I)

где:

 R^1 представляет собой

или

каждый из R^{2a} , R^{2b} и R^{2c} независимо представляет собой C_{4-22} алкил, $-X^1-C_{3-21}$ алкил, $-CH_2-X^1-C_{2-20}$ алкил или $-CH(R^{10})(R^{11})$;

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

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

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

R^{3d} представляет собой CO_2H , $-SO_3H$, $-P(O)(OH)_2$, $-C_{1-6}$ алкилен- CO_2H , $-C_{1-6}$ алкилен- OSO_3H , $-C_{1-6}$ алкилен- $OR(O)(OH)_2$, $-OC_{1-6}$ алкилен- $P(O)(OH)_2$, $-C_{1-6}$ алкилен- $P(O)(OH)_2$, $-C_{1-6}$ галогеналкилен- $P(O)(OH)_2$, H , C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-8} циклоалкил или сложный эфир CO_2H , $-OSO_3H$, $-OR(O)(OH)_2$, $-C_{1-6}$ алкилен- CO_2H , $-C_{1-6}$ алкилен- OSO_3H , $-C_{1-6}$ алкилен- $OR(O)(OH)_2$, $-OC_{1-6}$ алкилен- $P(O)(OH)_2$, $-C_{1-6}$ алкилен- $P(O)(OH)_2$ или $-C_{1-6}$ галогеналкилен- $P(O)(OH)_2$;

каждый из R^{4a} и R^{4b} независимо представляет собой CO_2H , CH_2OSO_3H , CH_2CO_2H , $CH_2P(O)(OH)_2$, CH_2OH , H или сложный эфир CO_2H , CH_2SO_3H , CH_2CO_2H или $CH_2P(O)(OH)_2$;

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

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

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

Y^1 , Y^2 и Y^3 независимо представляют собой O, S, NH или H_2 ;

Y^4 представляет собой O, S или NH;

Z^1 представляет собой фенилен или 5-6-членный гетероарилен, причем фенилен и гетероарилен необязательно замещены 1-4 заместителями, независимо выбранными из C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, $-OC_{1-4}$ алкила, $-OC_{1-4}$ галогеналкила, циано и галогена; и

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

4. Соединение по п. 2 или п. 3 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый из R^{2a} , R^{2b} и R^{2c} независимо представляет собой $-CH(R^{10})(R^{11})$.

5. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где в по меньшей мере одном случае R^{10} представляет собой C_{1-19} алкил.

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

7. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где в по меньшей мере одном случае R^{11} представляет собой $-O-C(=O)C_{1-15}$ алкил.

8. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где в по меньшей мере одном случае R^{11} представляет собой $-O-C(=O)C_{1-15}$ алкилен- Z^2 .

9. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где в по меньшей мере одном случае R^{11} представляет собой $-O-C_{2-16}$ алкилен- Z^2 .

10. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где в по меньшей мере одном случае R^{11} представляет собой $-O-C_{2-16}$ алкил.

11. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{10} представляет собой C_{1-19} алкил.

12. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{10} представляет собой C_{3-21} алкил.

13. Соединение по п. 2 или п. 3 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{10} представляет собой $-X^1-C_{2-20}$ алкил.

14. Соединение по п. 2 или п. 3 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{10} представляет собой $-CH_2-X^1-C_{1-19}$ алкил.

15. Соединение по п. 2 или п. 3 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{11} представляет собой $-X^2-C(=Y^4)C_{1-15}$ алкил.

16. Соединение по п. 2 или п. 3 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{11} представляет собой $-X^2-C(=Y^4)C_{1-15}$ алкилен- Z^1-C_{1-15} алкил.

17. Соединение по п. 2 или п. 3 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{11} представляет собой $-X^2-C(=Y^4)C_{1-15}$ алкилен- Z^2 .

18. Соединение по п. 2 или п. 34 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{11} представляет собой $-X^2-C_{2-16}$ алкилен- Z^2 .

19. Соединение по п. 2 или п. 3 или его фармацевтически приемлемая соль, где Y^4 представляет собой O.

20. Соединение по п. 2 или п. 3 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{11} представляет собой $-X^2-C_{2-16}$ алкил.

21. Соединение по п. 2 или п. 3 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{11} представляет собой $-CH_2-X^2-C_{1-15}$ алкил.

22. Соединение по п. 2 или п. 3 или его фармацевтически приемлемая соль, где X^2 представляет собой O.

23. Соединение по п. 2 или п. 3 или его фармацевтически приемлемая соль, где Y^1 , Y^2 и Y^3 представляют собой O.

24. Соединение по п. 2 или п. 3 или его фармацевтически приемлемая соль, где X^3 представляет собой O.

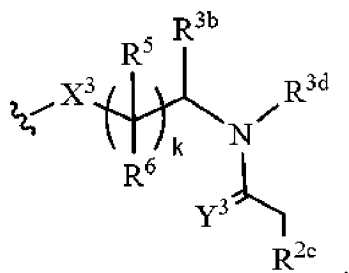
25. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{3a} представляет собой $-OP(O)(OH)_2$.

26. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{3a} представляет собой $-OSO_3H$.

27. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{3a} представляет собой $-OCH_2P(O)(OH)_2$.

28. Соединение по п. 2 или п. 3 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{4a} представляет собой CH_2OH .

29. Соединение по п. 2 или п. 3 или его фармацевтически приемлемая соль, где

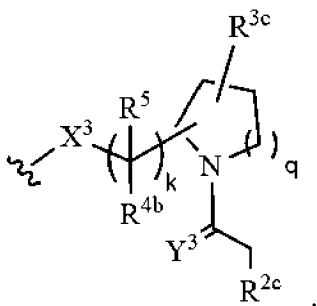


R^1 представляет собой

30. Соединение по п. 29 или его фармацевтически приемлемая соль, где k составляет 1;

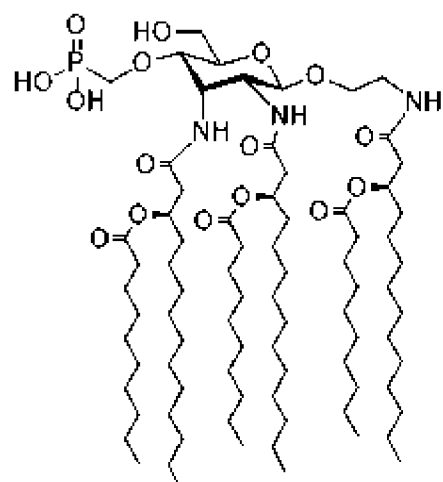
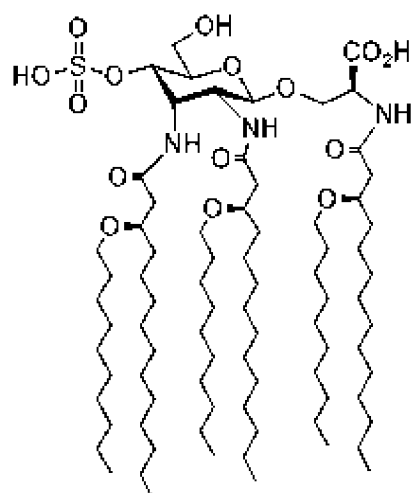
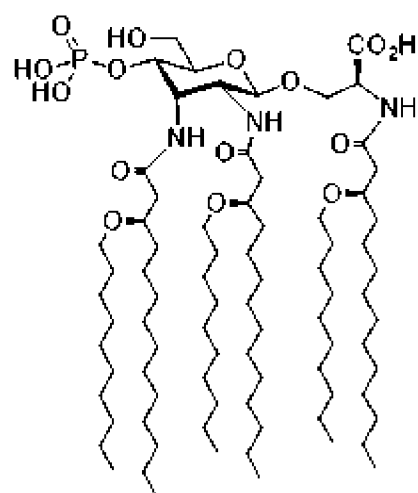
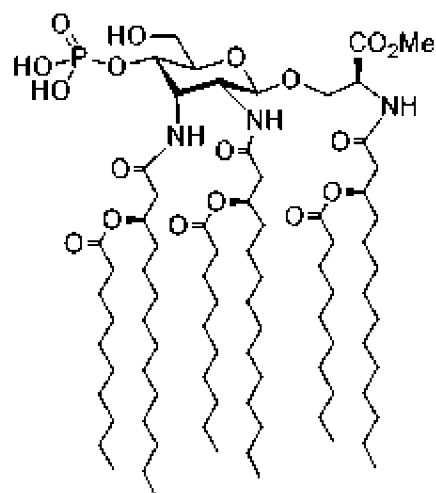
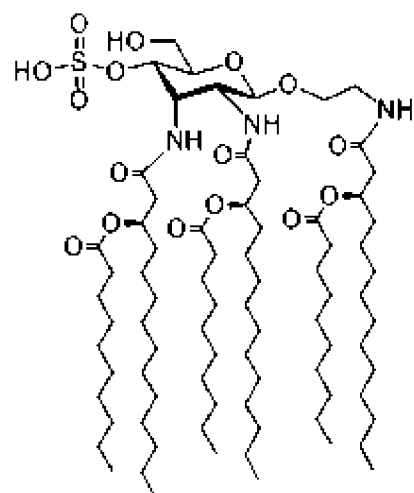
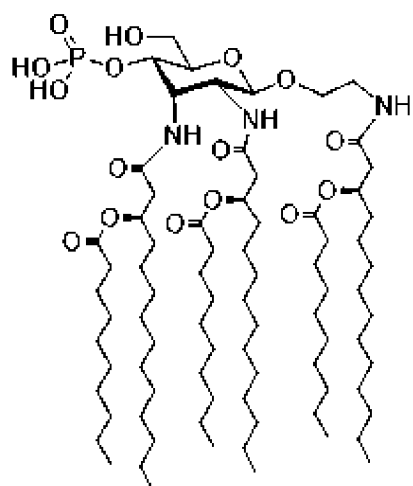
R^{3b} представляет собой водород или $COOH$ или ее сложный эфир; и каждый из R^{3d} , R^5 и R^6 представляет собой водород.

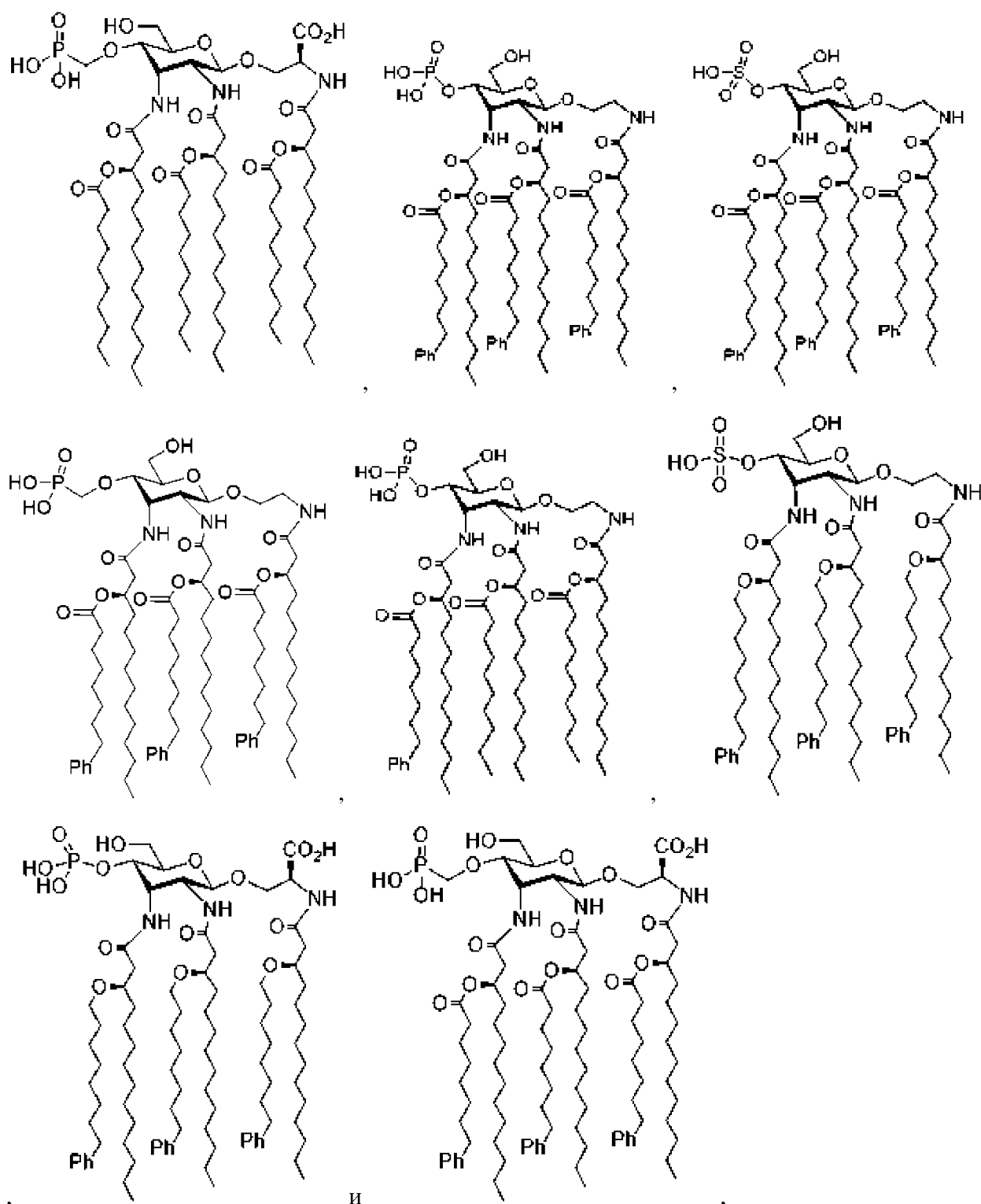
31. Соединение по п. 2 или п. 3 или его фармацевтически приемлемая соль, где



R^1 представляет собой

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





или его фармацевтически приемлемая соль.

33. Соединение по любому из пп. 1-32 или его фармацевтически приемлемая соль, где соединение представляет собой антагонист TLR4.

34. Соединение по любому из пп. 1-32 или его фармацевтически приемлемая соль, где соединение представляет собой агонист TLR4.

35. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель.

36. Фармацевтическая композиция по п. 35, дополнительно содержащая антиген.

37. Фармацевтическая композиция по п. 36, содержащая иммуногенное количество антигена.

38. Фармацевтическая композиция по п. 36 или п. 37, где антиген получен из бактериального, вирусного, грибного, прионного, неопластического, аутоантигенного, животного, растительного, рекомбинантного или синтетического материала.

39. Фармацевтическая композиция по п. 36 или п. 37, где антиген представлен в форме полипептида.

40. Фармацевтическая композиция по п. 36 или п. 37, где антиген представляет собой аллерген.

41. Фармацевтическая композиция по п. 36 или п. 37, где композиция представляет собой вакцину.

42. Фармацевтическая композиция по п. 35, дополнительно содержащая дополнительное терапевтическое средство, выбранное из химиотерапевтического средства и иммуномодулирующего средства, такого как ингибитор контрольных точек иммунного ответа или средство, индуцирующее фагоцитоз опухоли.

43. Фармацевтическая композиция по п. 35, где композиция представляет собой адъювант, индуцирующий ТН1.

44. Фармацевтическая композиция по п. 35, где композиция представлена в форме водного раствора, эмульсии, липосом, наночастицы, адсорбированной на неорганическом или органическом субстрате, геля, капсулы, пастилки или таблетки.

45. Способ обеспечения развития, или усиления, или модификации иммунного ответа у субъекта, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения по п. 1 или его фармацевтически приемлемой соли.

46. Способ по п. 45, где иммунный ответ обеспечивает лечение рака у субъекта.

47. Способ по п. 45, где иммунный ответ обеспечивает лечение инфекционного заболевания у субъекта.

48. Способ по п. 47, где инфекционное заболевание представляет собой бактериальную, вирусную, грибковую или прионную инфекцию.

49. Способ по п. 45, где иммунный ответ обеспечивает лечение аллергии у субъекта.

50. Способ лечения, предупреждения рака или снижения предрасположенности к нему у субъекта, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения по п. 1 или его фармацевтически приемлемой соли.

51. Способ лечения, предупреждения инфекционного заболевания или снижения предрасположенности к нему у субъекта, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения по п. 1 или его фармацевтически приемлемой соли.

52. Способ по п. 51, где инфекционное заболевание представляет собой бактериальную, вирусную, грибковую или прионную инфекцию.

53. Способ лечения, предупреждения аллергии или снижения предрасположенности к ней у субъекта, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения по п. 1 или его фармацевтически приемлемой соли.

54. Способ лечения, предупреждения аутоиммунного состояния или снижения предрасположенности к нему у субъекта, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения по п. 1 или его фармацевтически приемлемой соли.

55. Способ лечения, предупреждения бактериальной, вирусной, прионной инфекции, аутоиммунного заболевания, рака или аллергии или снижения предрасположенности к ним у субъекта, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения по п. 1 или его фармацевтически приемлемой соли.

56. Способ по п. 45, где введение субъекту осуществляют путем внутримышечного, внутрикожного, подкожного, местного, внутривенного введения или введения через слизистые оболочки.

57. Способ по п. 45, дополнительно включающий применение в отношении субъекта терапевтически эффективного количества лучевой терапии или дополнительного терапевтического средства, выбранного из химиотерапевтического средства и иммуномодулирующего средства, такого как ингибитор контрольных точек иммунного ответа или средство, индуцирующее фагоцитоз опухоли.

58. Способ по п. 45, дополнительно включающий введение субъекту иммуногенного количества антигена.

59. Способ по п. 45, где способ обеспечивает иммунный ответ с выработкой IgA.

60. Способ по п. 45, где способ обеспечивает иммунный ответ с выработкой IgG.

61. Способ лечения или предупреждения аутоиммунного нарушения, аллергии, ишемически-реперфузионного повреждения или сепсиса или снижения предрасположенности к ним у субъекта, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения по п. 1 или его фармацевтически приемлемой соли.

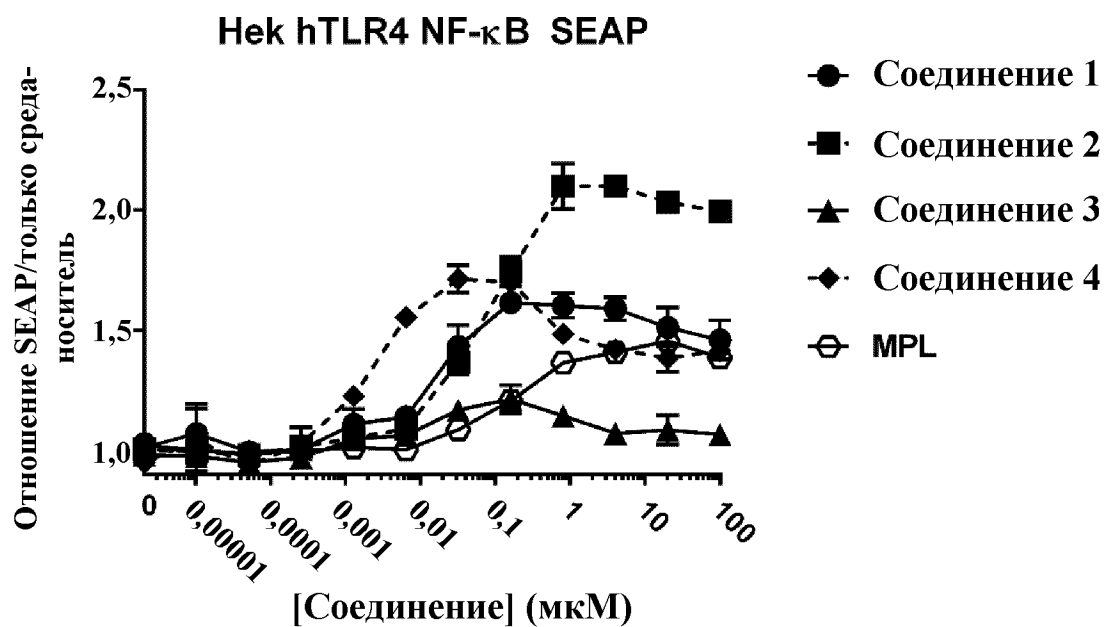
62. Способ лечения, или предупреждения, или уменьшения тяжести эпилептических приступов, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения по п. 1 или его фармацевтически приемлемой соли.

63. Способ лечения или предупреждения заболеваний глаз, таких как макулярная дегенерация, глазная гипертензия и глазная инфекция, или снижения предрасположенности к ним, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения по п. 1 или его фармацевтически приемлемой соли.

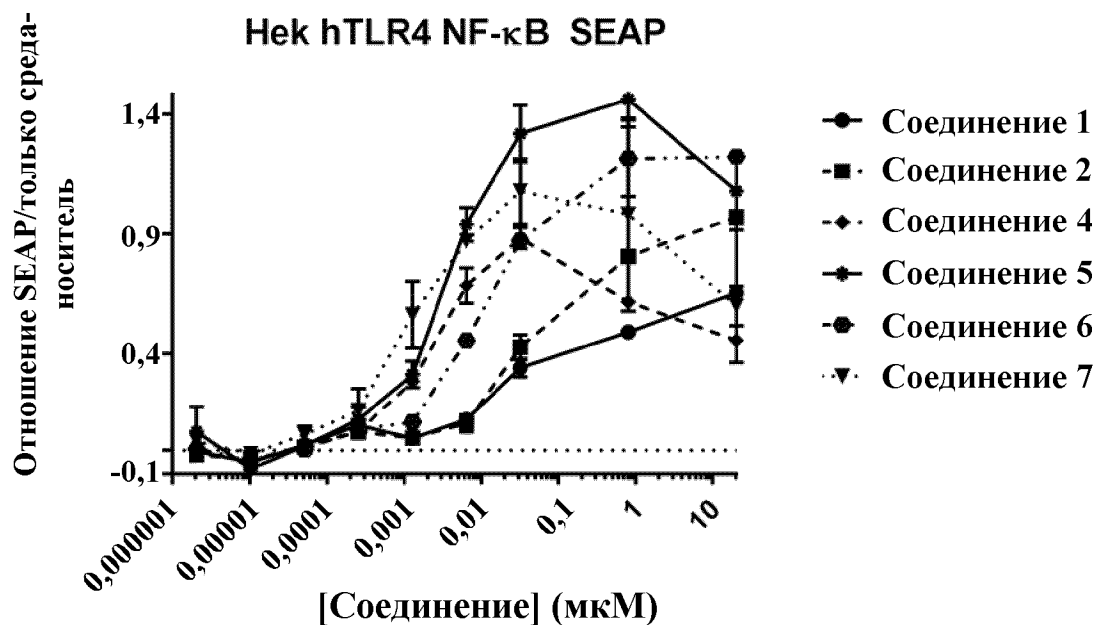
64. Набор, содержащий

соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемую соль и инструкции по применению.

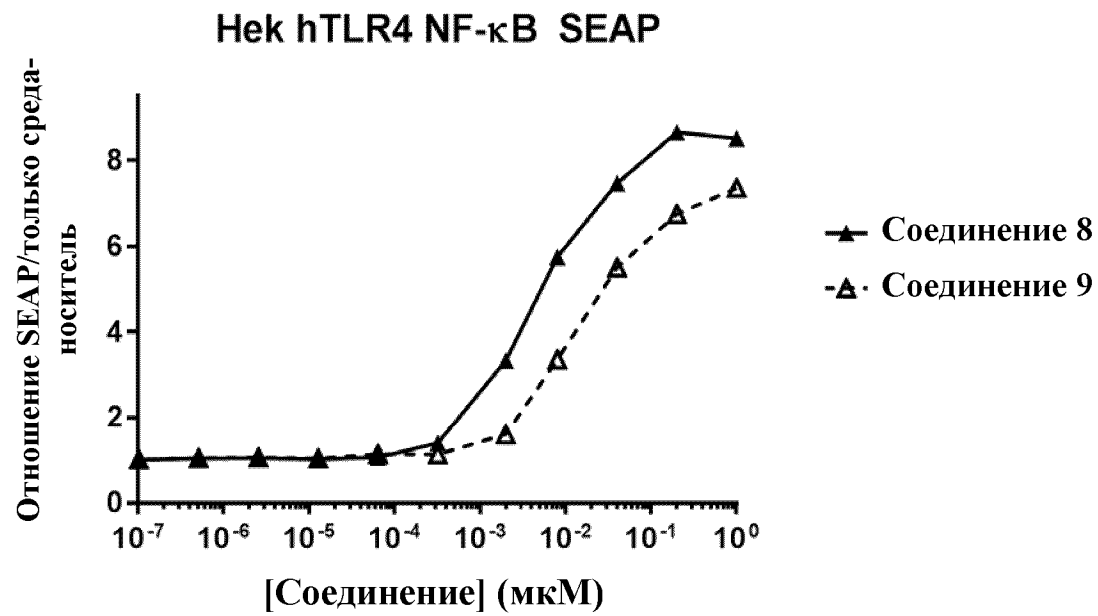
По доверенности



ФИГ. 1А

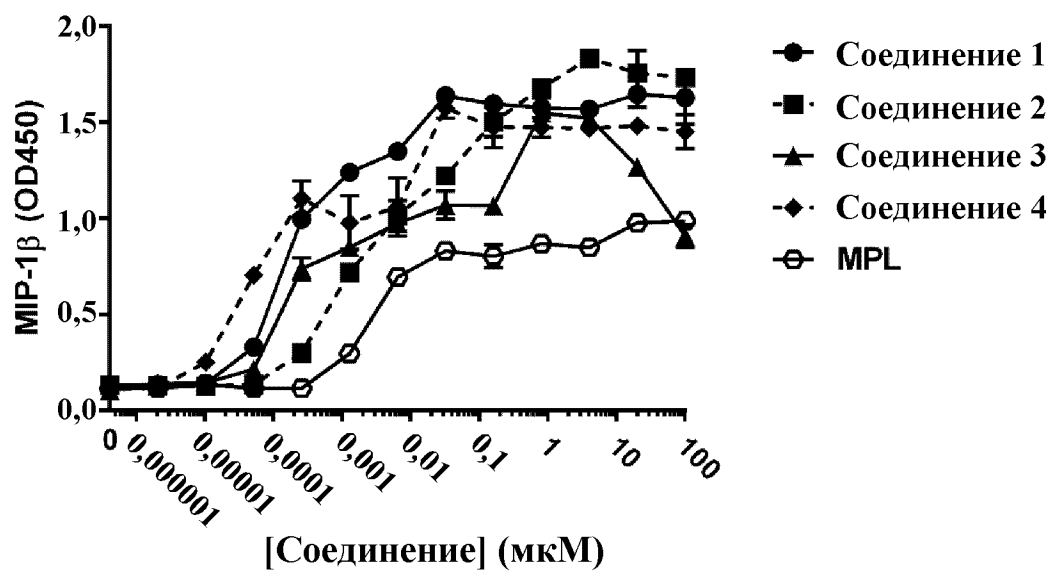


ФИГ. 1В



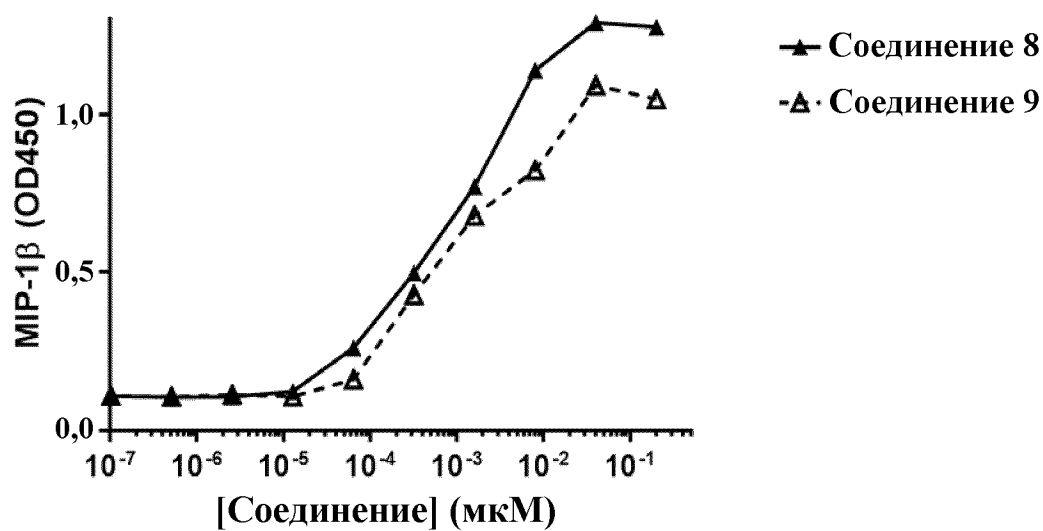
ФИГ. 1С

Клетки hMM6

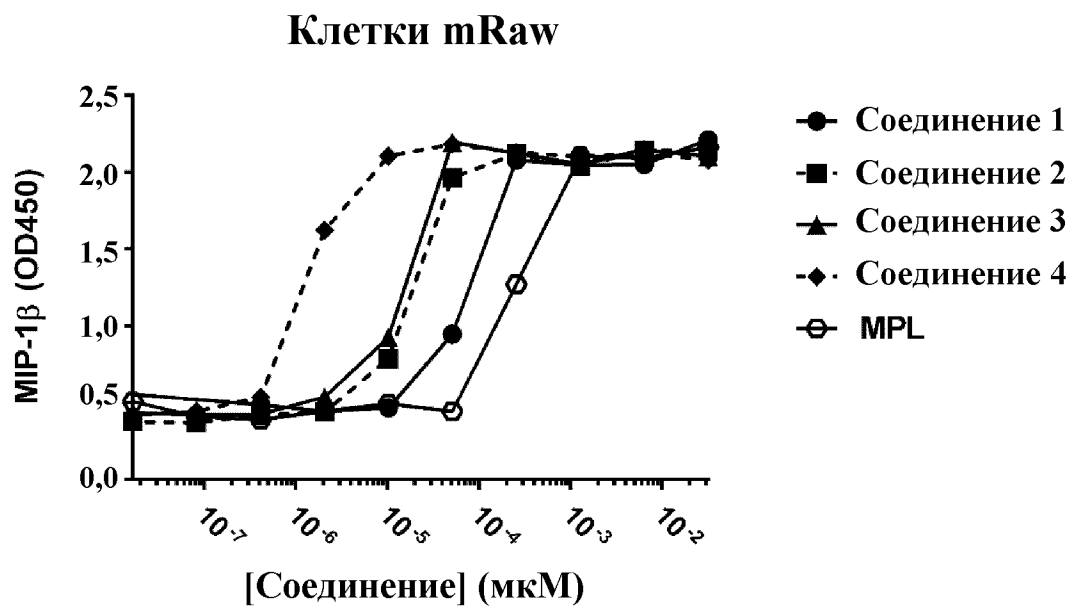


ФИГ. 2А

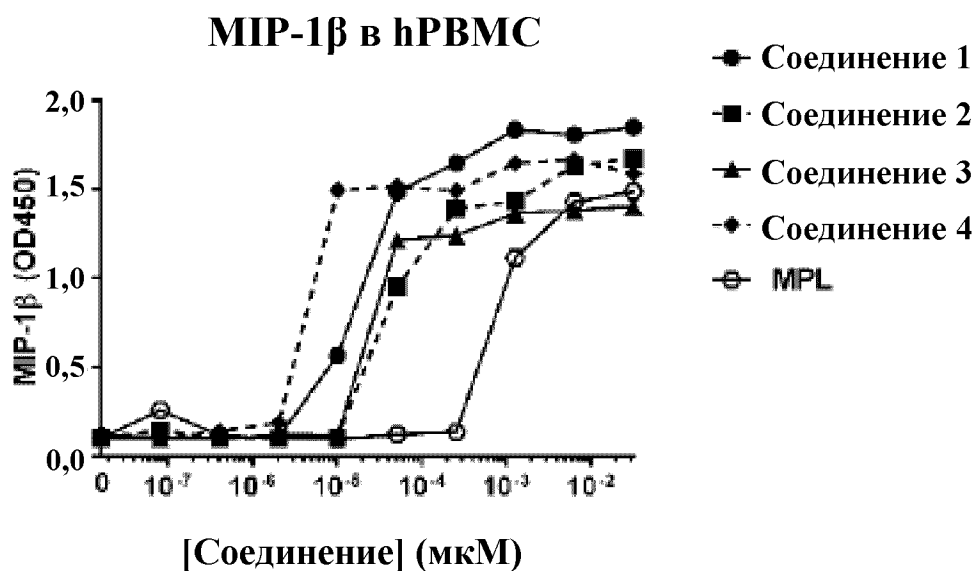
Клетки hMM6



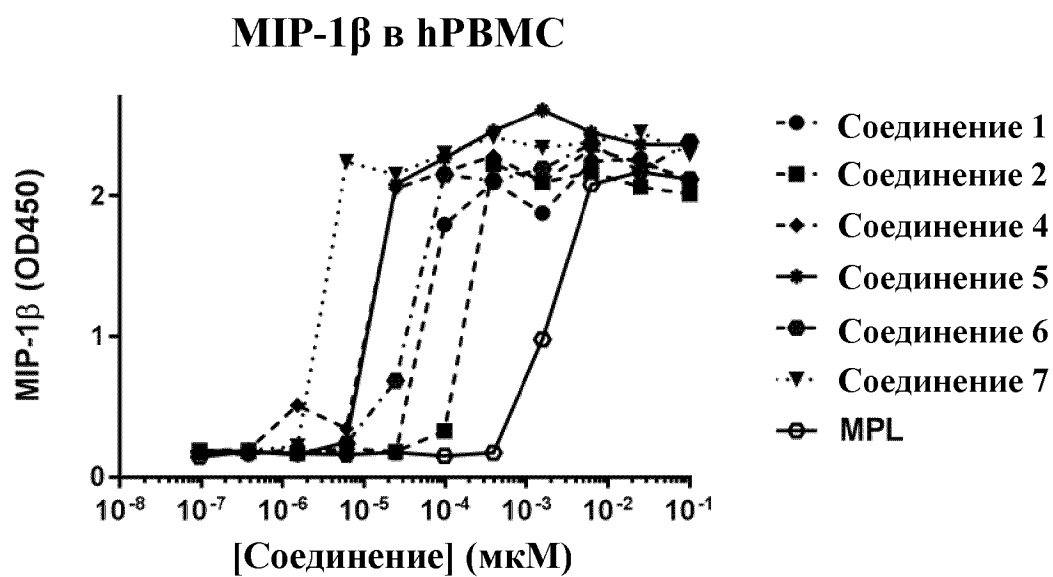
ФИГ. 2В



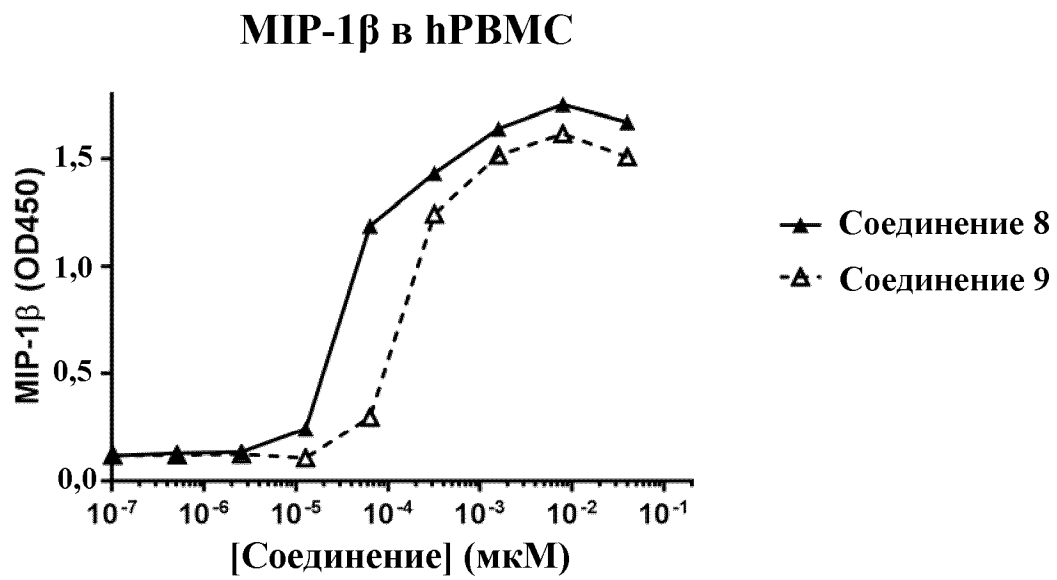
ФИГ. 3



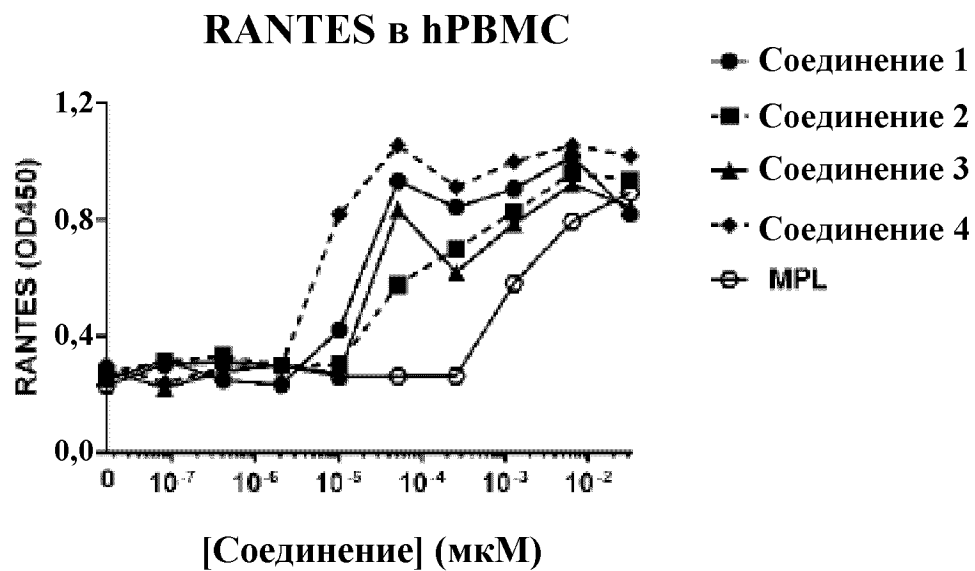
ФИГ. 4А



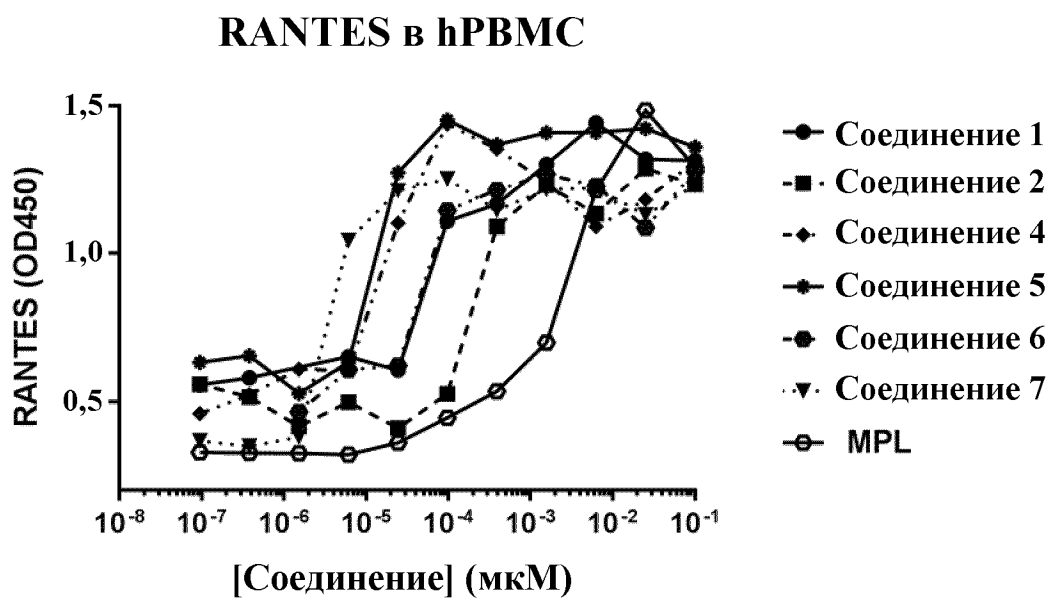
ФИГ. 4В



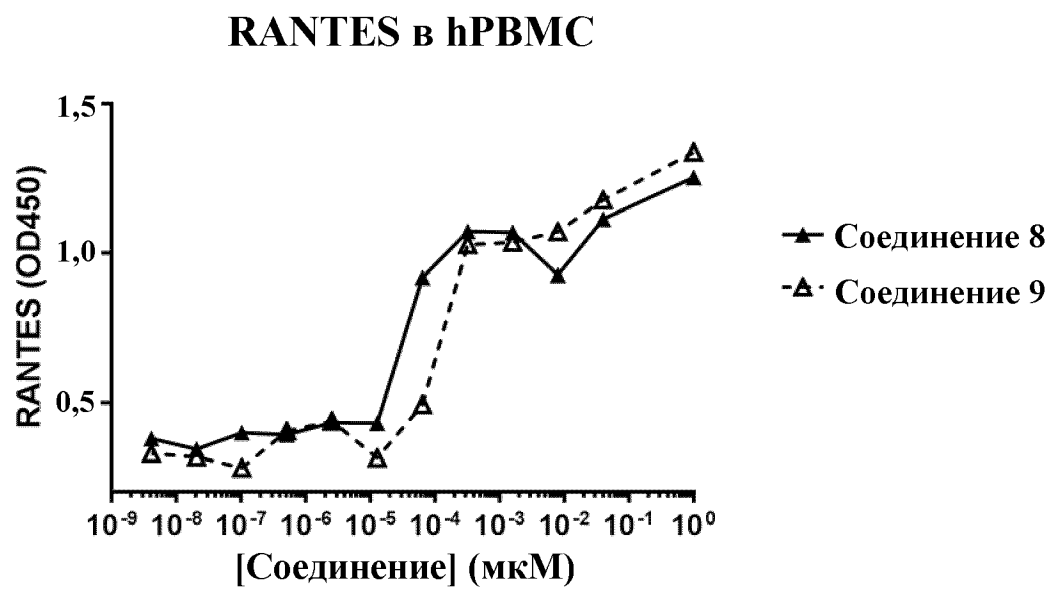
ФИГ. 4С



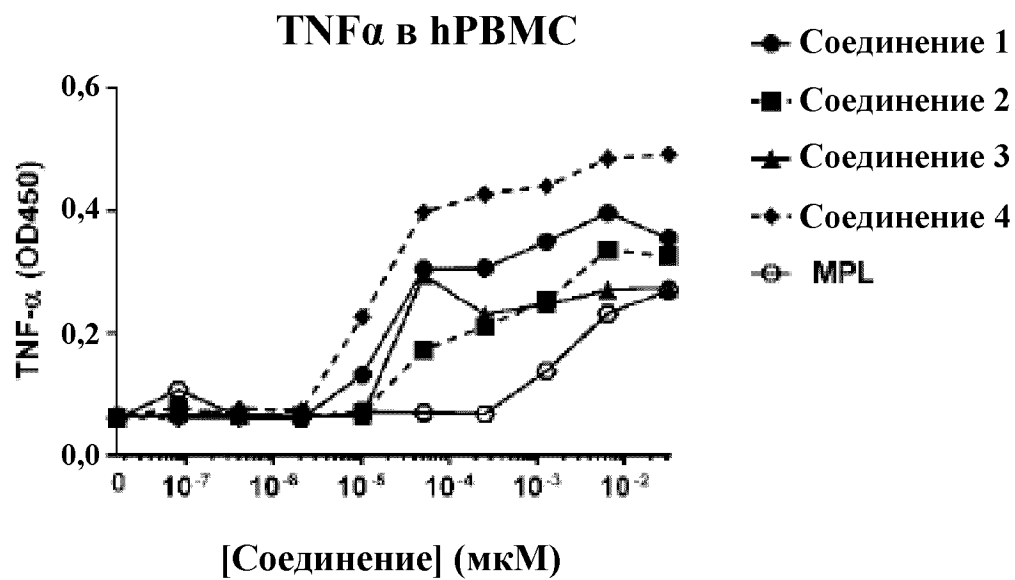
ФИГ. 5А



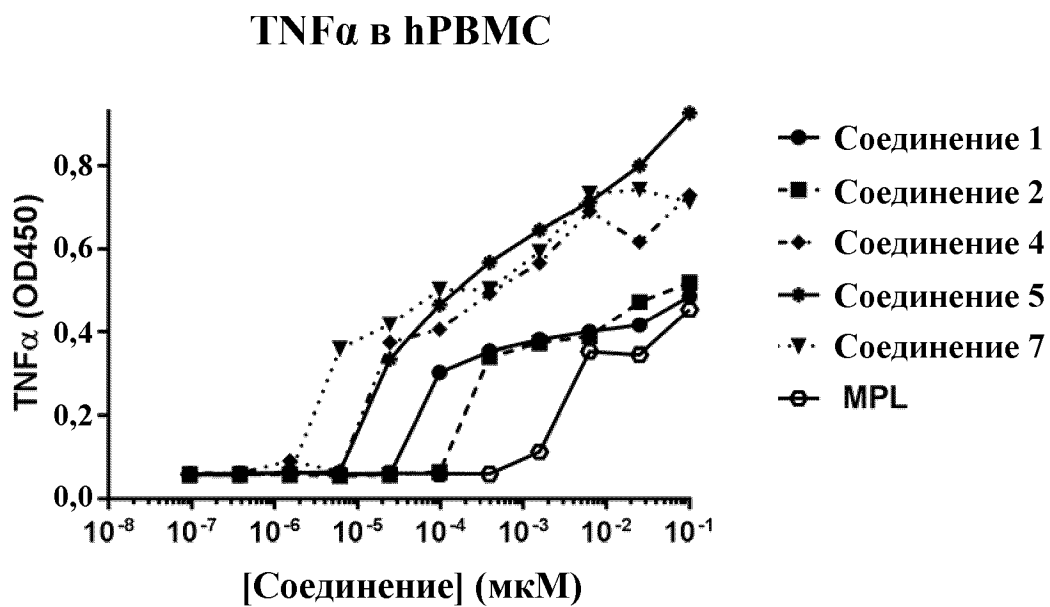
ФИГ. 5В



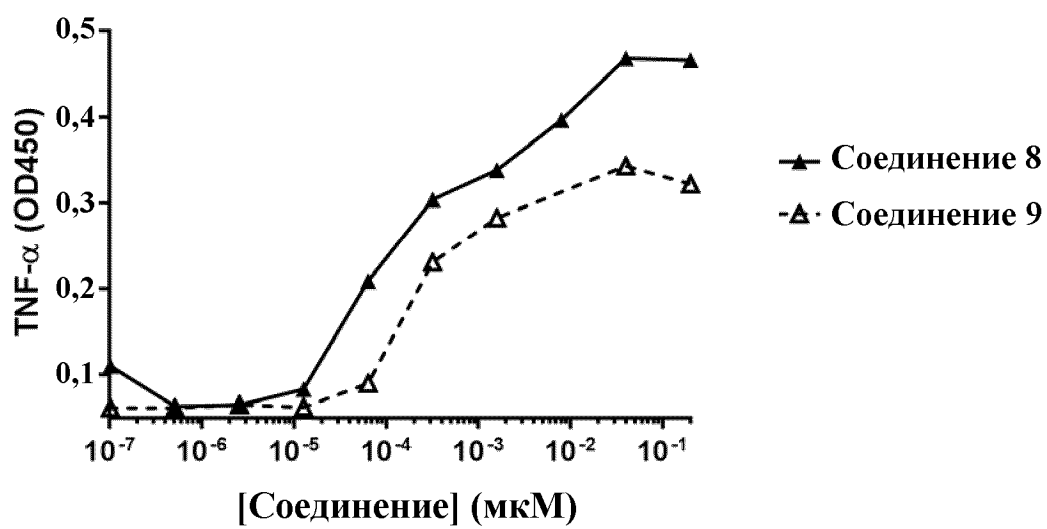
ФИГ. 5С



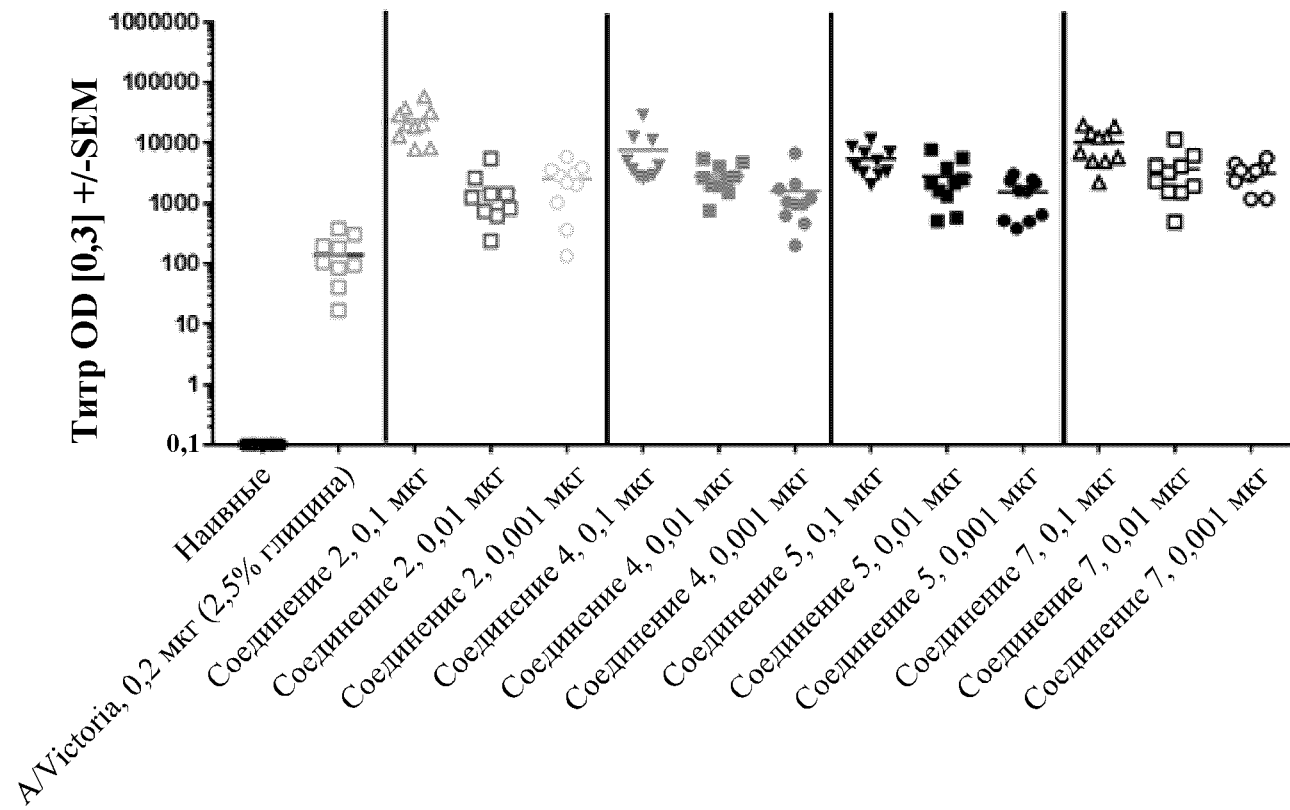
ФИГ. 6А



ФИГ. 6В

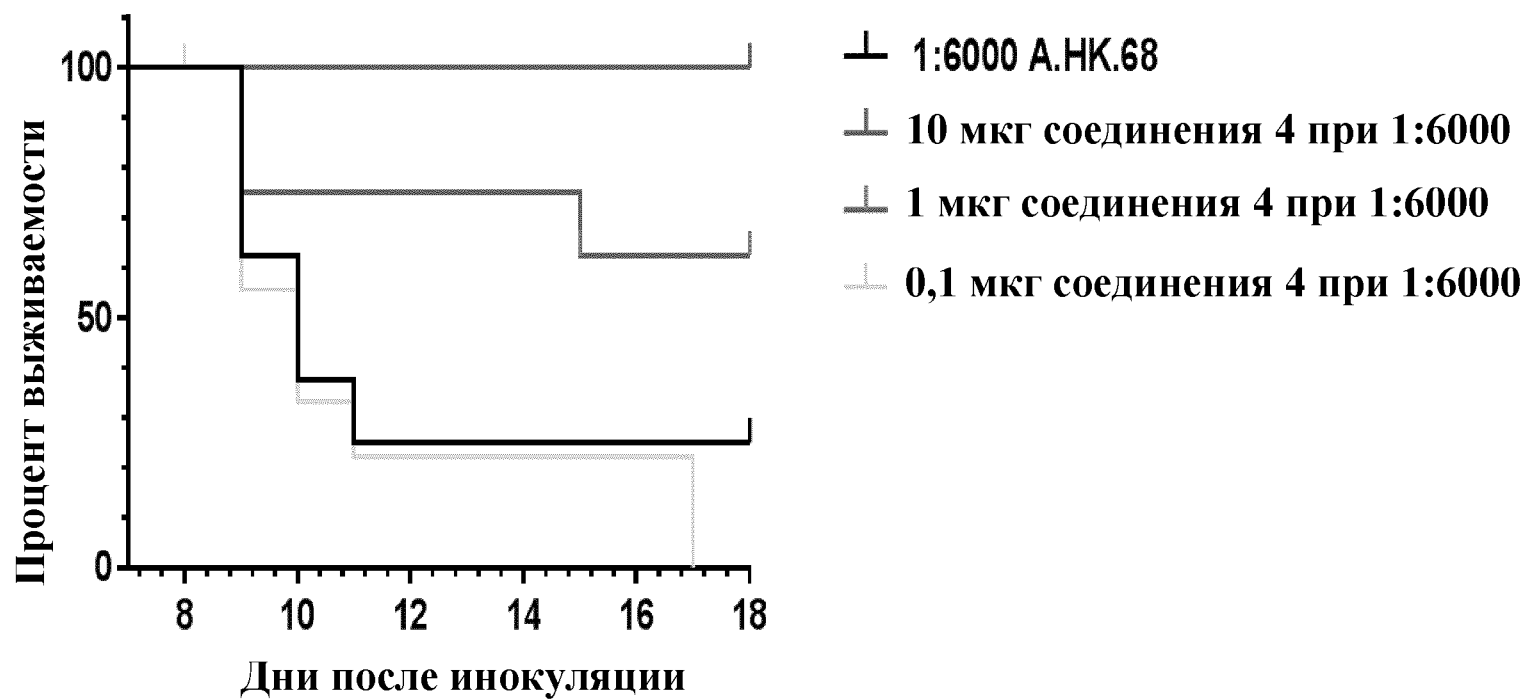
TNF α в hPBMC**ФИГ. 6С**

Титры антитела IgG2a

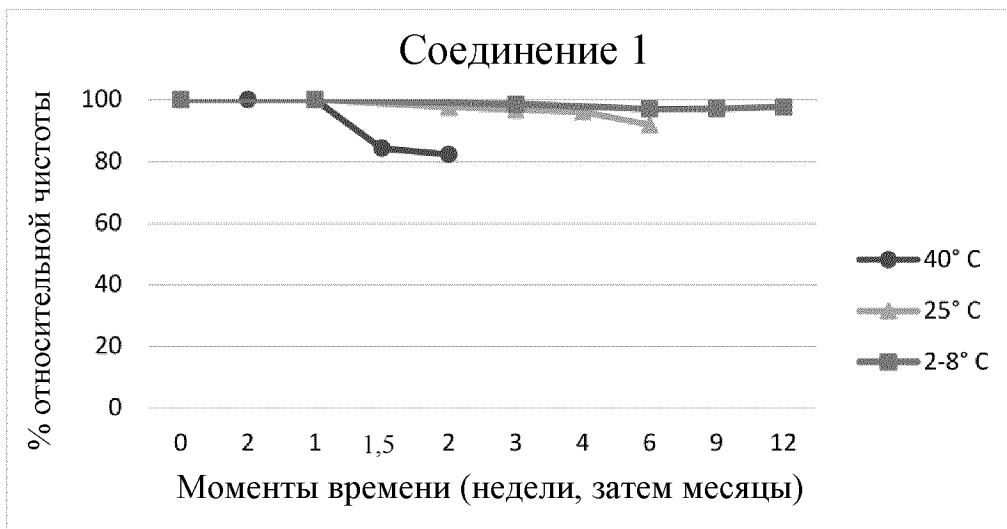
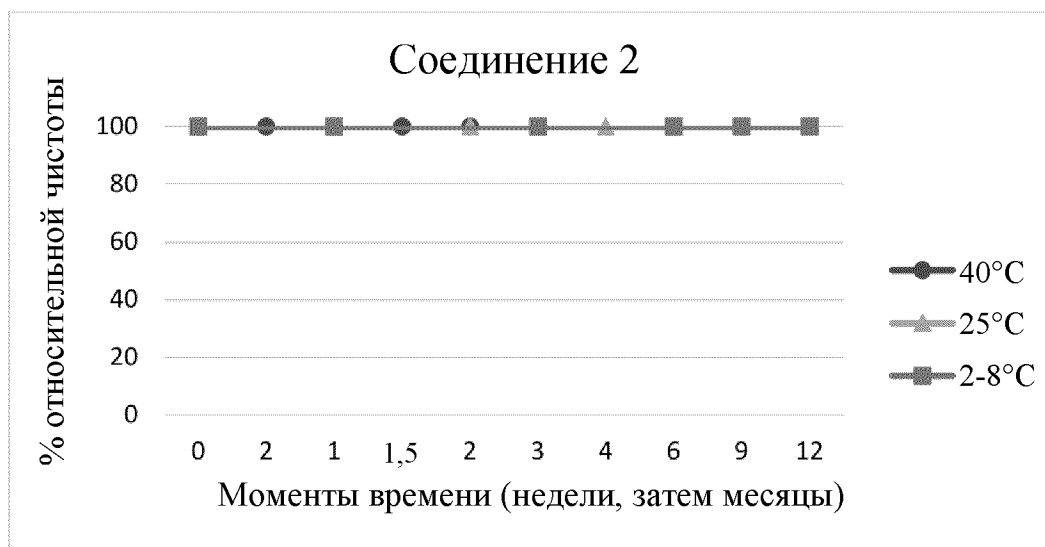


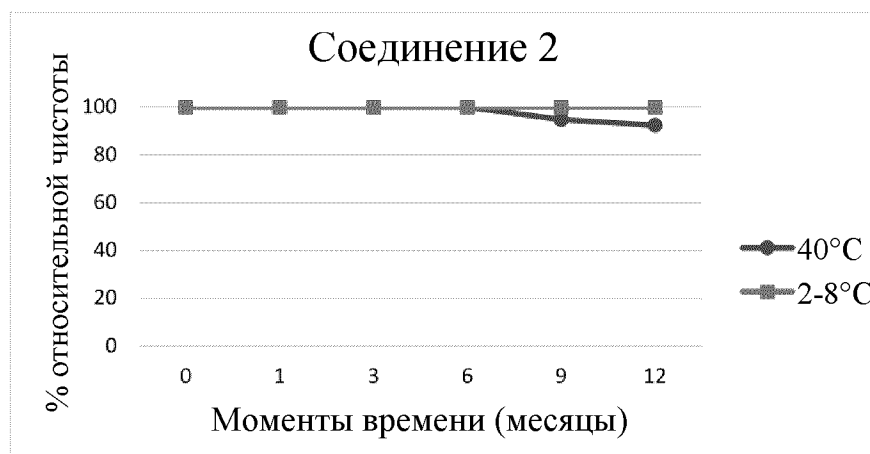
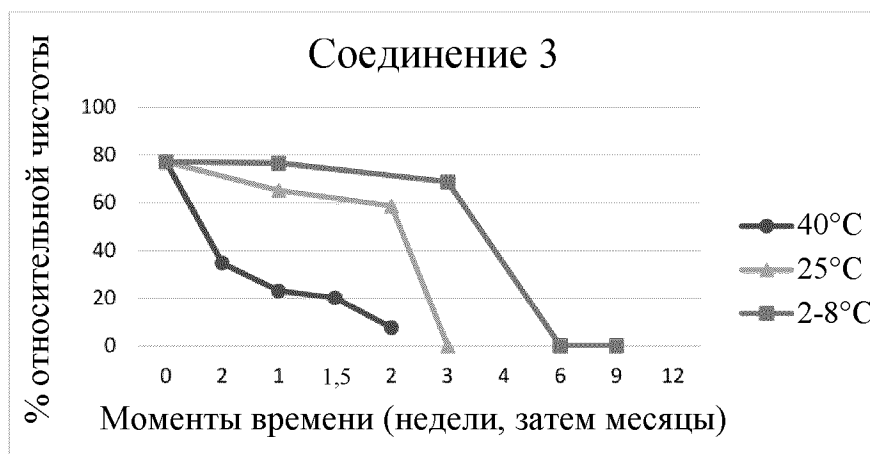
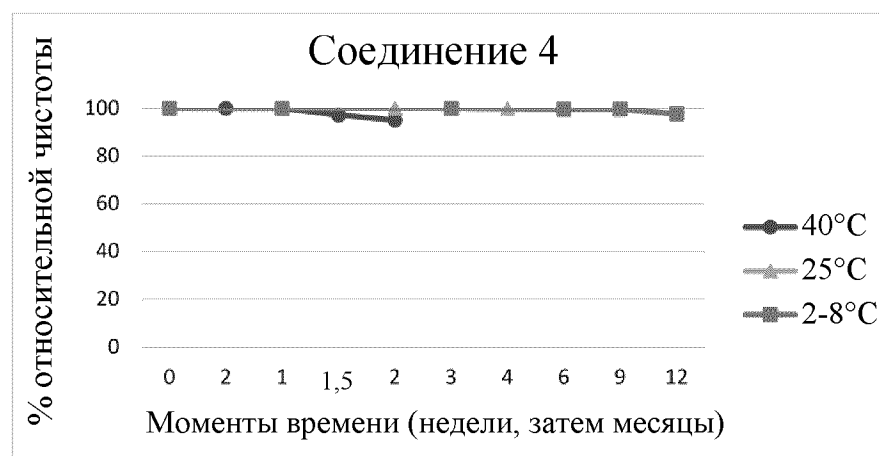
ФИГ. 7

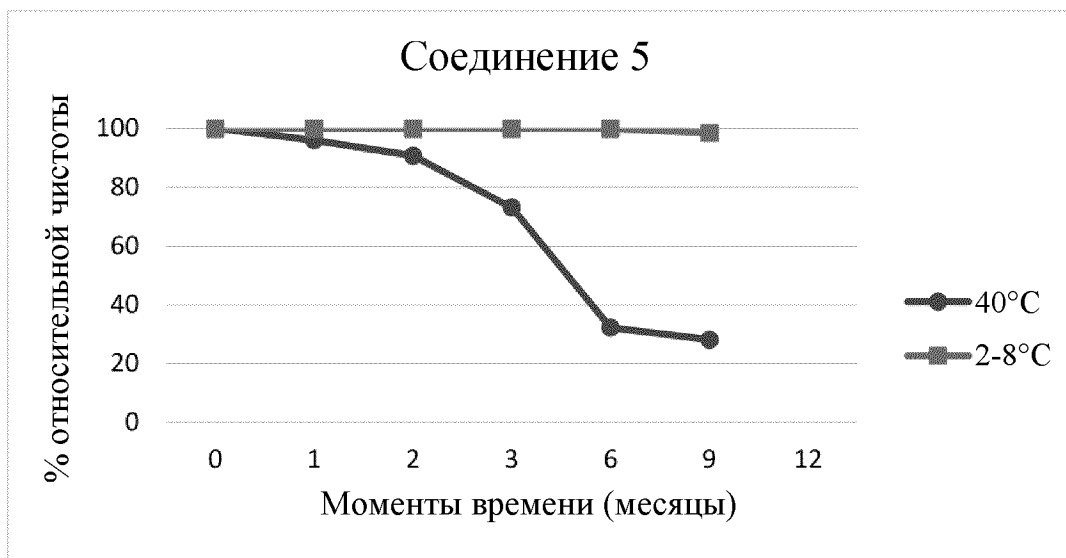
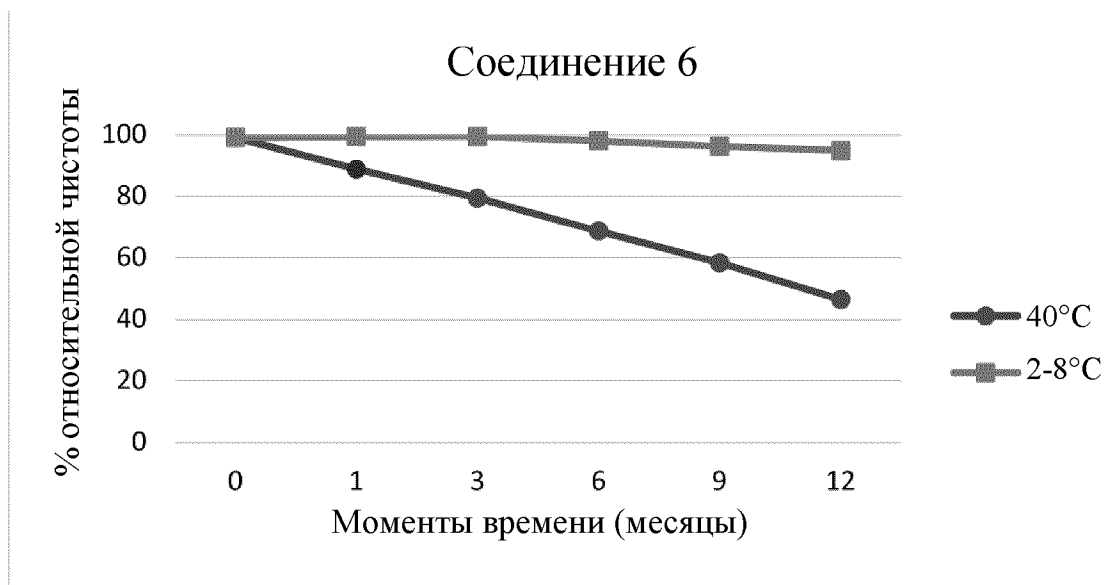
**Выживаемость при заражении летальной
дозой вируса гриппа**



ФИГ. 8

**ФИГ. 9****ФИГ. 10А**

**ФИГ. 10В****ФИГ. 11****ФИГ. 12**

**ФИГ. 13****ФИГ. 14**