

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **037572**(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2021.04.15

(21) Номер заявки
201891364

(22) Дата подачи заявки
2016.12.12

(51) Int. Cl. **A61K 47/50** (2017.01)
A61K 31/6615 (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01)
A61P 9/14 (2006.01)

(54) ПРОИЗВОДНЫЕ ИНОЗИТОЛА ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ В ПАТОЛОГИЧЕСКОЙ КРИСТАЛЛИЗАЦИИ

(31) 15199682.4; 16164299.6; 16173422.3

(32) 2015.12.11; 2016.04.07; 2016.06.07

(33) EP

(43) 2018.11.30

(86) PCT/EP2016/080657

(87) WO 2017/098047 2017.06.15

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ЭТХ ЦЮРИХ; УНИВЕРСИТЕТ БЕРН
(CH)

(72) Изобретатель:
Иварссон Маттиас (CH), Кастагнер
Бастьен (CA), Леру Жан-Кристоф,
Паш Андреас (CH)

(74) Представитель:
Носырева Е.Л. (RU)

(56) EP-A2-0269105
GRASES F. ET AL.: "PHYTATE (IP6) IS A POWERFUL AGENT FOR PREVENTING CALCIFICATIONS IN BIOLOGICAL FLUIDS: USEFULNESS IN RENAL LITHIASIS TREATMENT", ANTICANCER RESEARCH - INTERNATIONAL JOURNAL OF CANCER RESEARCH AND TREATMENT, INTERNATIONAL INSTITUTE OF ANTICANCER RESEARCH, GR, vol. 19, no. 5A, 1 January 1999 (1999-01-01), pages 3717-3722, XP008041990, ISSN: 0250-7005 Phytate (myo-inositol hexaphosphate) is a powerful agent preventing calcification in biological fluids and can be used to treat calcium oxalate renal lithiasis: see abstract, discussion and, figures and the results of the reported in vivo and in vitro studies
EP-A2-2324835

EP-A1-2022501

WO-A2-2010018278

WO-A1-2013045107

NEIL S. KEDDIE ET AL.: "Development of inositol-based antagonists for the D-myo-inositol 1,4,5-trisphosphate receptor", CHEMICAL COMMUNICATIONS - CHEMCOM., vol. 47, no. 1, 1 January 2011 (2011-01-01), pages 242-244, XP055301573, ISSN: 1359-7345, DOI: 10.1039/C0CC03003A Sulfated myo-inositol triphosphate derivatives containing both phosphate and sulfate groups pending from the inositol scaffold; see description and figures

ELISABETH V. GIGER ET AL.: "siRNA Transfection with Calcium Phosphate Nanoparticles Stabilized with PEGylated Chelators", ADVANCED HEALTHCARE MATERIALS, vol. 2, no. 1, 1 January 2013 (2013-01-01), pages 134-144, XP055340759, DE ISSN: 2192-2640, DOI: 10.1002/adhm.201200088 Myo-inositol hexakisphosphate, (phytate or InsP), inhibits cardiovascular calcification: see abstract, results, discussion

FELIX GRASES ET AL.: "Phytate (Myo-inositol hexakisphosphate) inhibits cardiovascular calcifications in rats", FRONTIERS IN BIOSCIENCE, vol. 11, no. 1, 1 January 2006 (2006-01-01), pages 136-142, XP055340820, US ISSN: 1093-9946, DOI: 10.2741/1786 PEG-IP5, an inositol derivative falling under formula (I) of the present application, as a very efficient agent preventing the growth of calcium phosphate particles: see abstract and figures 1, 2, 3

MATTHEOLABAKIS G. ET AL.: "Pegylation improves the pharmacokinetics and bioavailability of small-molecule drugs hydrolyzable by esterases: A study of phospho-ibuprofen", JOURNAL OF PHARMACOLOGY AND EXPERIMENTAL THERAPEUTICS 20141001 AMERICAN SOCIETY FOR PHARMACOLOGY AND EXPERIMENTAL THERAPY USA, vol. 351, no. 1, 1 October 2014 (2014-10-01), pages 61-66, XP55341041, ISSN: 0022-3565 Pegylation of small molecules improves their pharmacological profile

(57) Изобретение относится к производным инозитола, ковалентно модифицированным с помощью одной, двух или трех функциональных групп, обеспечивающих растворимость, в частности полиэтиленгликолевых фрагментов, для применения в терапии или предупреждении состояний, связанных с патологической кристаллизацией кальция, таких как формы сердечно-сосудистой кальцификации, нефрокальциноз, кальциноз кожи, хондрокальциноз и камни в почках.

B1**037572****037572****B1**

Настоящее изобретение относится к применению фармацевтических соединений для лечения или предупреждения состояний, связанных с патологической кристаллизацией кальция. Настоящее изобретение также относится к соединению, к применению лекарственной формы, содержащей указанное соединение, для лечения или предупреждения состояния, связанного с патологической кристаллизацией кальция, а также к применению раствора для гемодиализа или перитонеального диализа, содержащего указанное соединение, для лечения или предупреждения состояния, связанного с патологической кристаллизацией кальция.

Предпосылки изобретения

Пациенты с хроническим заболеванием почек (CKD) страдают от ускоренного отложения минералов в мягких тканях, в частности в сосудистой системе, вследствие нарушения гомеостаза, связанного с факторами, которые регулируют процессы биоминерализации в организме. Такие отложения приводят к уплотнению стенок артерий, что в конечном итоге приводит к повышению кровяного давления, гипертрофии левого желудочка, уменьшению кровотока через коронарные сосуды, нарушению функции эндотелия и ухудшению капиллярного кровообращения в почках и головном мозге. В результате этого обусловленная всеми причинами смертность пациентов с CKD возрастает экспоненциально по мере снижения функции почек.

Значения физиологической концентрации кальция и фосфата в крови приближаются к перенасыщению. Компоненты крови, такие как фетuin-A, взаимодействуют с кальцием и фосфатом с образованием растворимых наночастиц, называемых частицы кальцийсодержащего белка (CPR), которые при нормальных условиях предотвращают осаждение и возникающую в результате кальцификацию. Так называемые первичные CPR являются аморфными и характеризуются значением гидродинамического радиуса, как правило, составляющим менее 100 нм и созревают со временем с реорганизацией в кристаллические вторичные CPR, которые характеризуются значением гидродинамического радиуса, составляющим более 100 нм. Предполагается, что вторичные CPR впоследствии способствуют кальцификации и инициации патологических ответов.

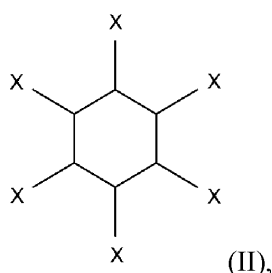
Фармацевтическое средство, способное уменьшать склонность первичных CPR к превращению во вторичные CPR, и, следовательно, в конечном итоге способное уменьшать патологическую кристаллизацию, таким образом, будет иметь существенное терапевтическое значение. К настоящему времени отсутствует утвержденная или клинически подтвержденная терапия, направленная на уменьшение или предупреждение кальцификации сосудов.

Таким образом, задача, лежащая в основе настоящего изобретения, заключается в обеспечении эффективного фармакологического вмешательства, направленного на уменьшение патологической кристаллизации. Эта задача решена с помощью объекта, заявленного в независимых пунктах формулы изобретения.

Описание

Настоящее изобретение относится к применению фосфатов, сульфатов и/или тиофосфатов инозитола с ковалентным присоединением поли(этиленгликоля) (PEG) или без этого для предупреждения или уменьшения патологической кристаллизации в мягких тканях.

В соответствии с первым аспектом настоящее изобретение относится к применению соединения, описанного общей формулой (II)

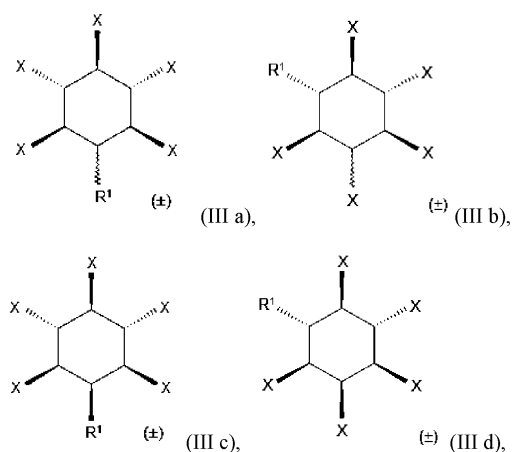


где один, или два, или три X представляют собой R^1 , и при этом остальные X независимо друг от друга выбраны из $OP(O)_3^{2-}$, $OPSO_2^{2-}$ и OSO_3^- ; и

каждый R^1 независимо от любого другого R^1 представляет собой полиэтиленгликоль, для лечения или предупреждения состояния, связанного с патологической кристаллизацией кальция.

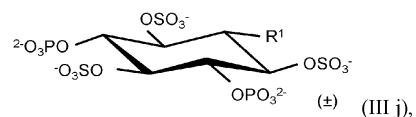
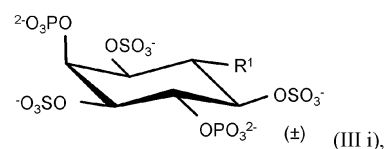
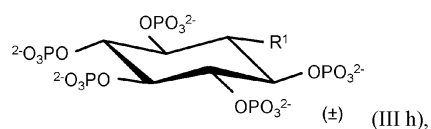
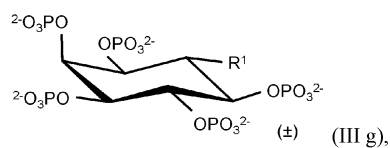
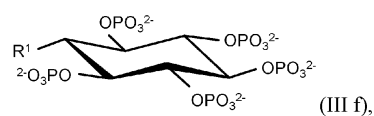
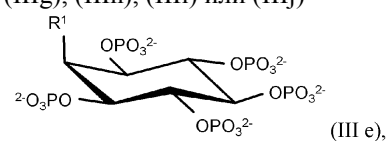
Согласно одному варианту осуществления представлено применение, где R^1 представляет собой полиэтиленгликоль, и R^1 характеризуется значением молярной массы от 100 до 3000 г/моль.

Согласно другому варианту осуществления представлено применение, где соединение характеризуется общей формулой (IIIa), (IIIb), (IIIc) или (IIId)



где каждый X (независимо) и R^1 характеризуются значением, изложенным выше.

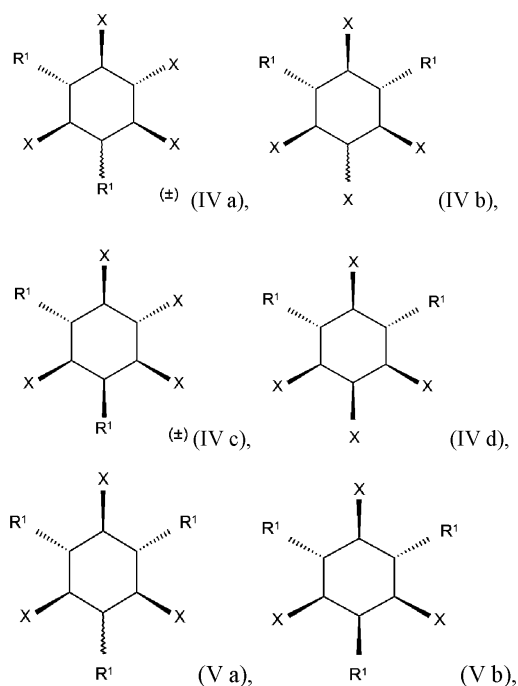
Согласно другому варианту осуществления представлено применение, где соединение характеризуется общей формулой (IIIe), (IIIf), (IIIg), (IIIh), (IIIi) или (IIIj)



где R^1 характеризуется значением, изложенным выше.

Согласно другому варианту осуществления представлено применение, где присутствует один, или два, или три R^1 , и при этом каждый R^1 является таким же, как любой другой R^1 .

Согласно другому варианту осуществления представлено применение, где соединение характеризуется общей формулой (IVa), (IVb), (IVc), (IVd), (Va) или (Vb)



где каждый X (независимо) и R^1 характеризуются значением, изложенным выше.

Согласно другому варианту осуществления представлено применение, где один, или два, или три X представляют собой R^1 , и при этом остальные X представляют собой

все OPO_3^{2-} , или
 все $OPSO_2^{2-}$, или
 все OSO_3^- .

Согласно другому варианту осуществления представлено применение, где один, или два, или три X представляют собой R^1 , и при этом остальные X представляют собой OPO_3^{2-} ; и

R^1 представляет собой полиэтиленгликоль и характеризуется значением молярной массы от 100 до 3000 г/моль.

Согласно другому варианту осуществления представлено применение, где один, или два, или три X представляют собой R^1 , и при этом остальные X представляют собой $OPSO_2^{2-}$; и

R^1 представляет собой полиэтиленгликоль и характеризуется значением молярной массы от 100 до 3000 г/моль.

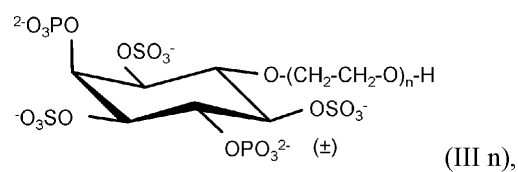
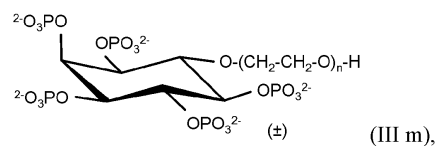
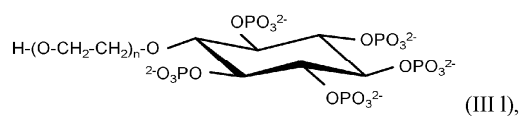
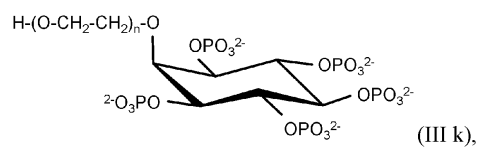
Согласно другому варианту осуществления представлено применение, где три X представляют собой R^1 .

Согласно другому варианту осуществления представлено применение, где один X представляет собой R^1 , и при этом из остальных X три X представляют собой OSO_3^- , и два X представляют собой $OPSO_2^{2-}$, или три X представляют собой OSO_3^- , и два X представляют собой OPO_3^{2-} , и

R^1 представляет собой полиэтиленгликоль и характеризуется значением молярной массы от 100 до 3000 г/моль.

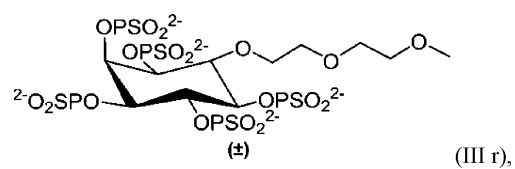
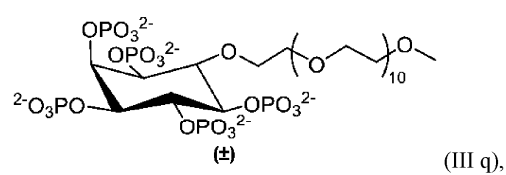
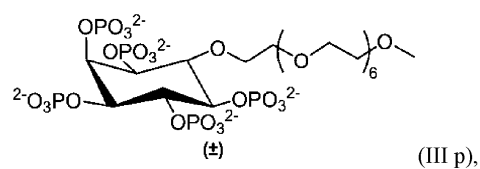
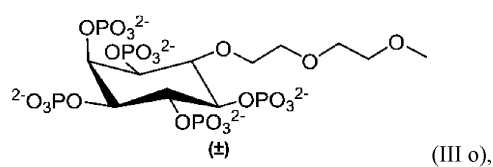
Согласно другому варианту осуществления представлено применение, где R^1 представляет собой полиэтиленгликоль, характеризующийся формулой $R^3-(O-CH_2-CH_2)_n-$ или $R^3-(O-CH_2-CH_2)_n-O-$, где n характеризуется значением от 2 до 200; и R^3 представляет собой водород, метил или этил.

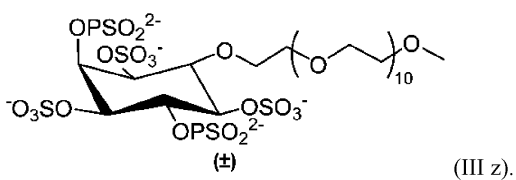
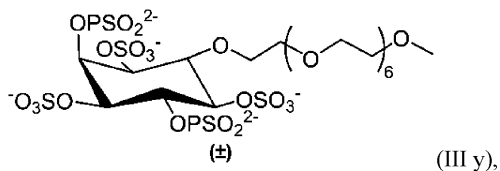
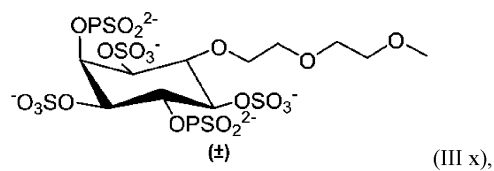
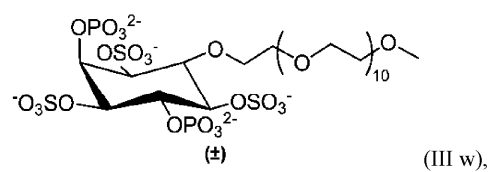
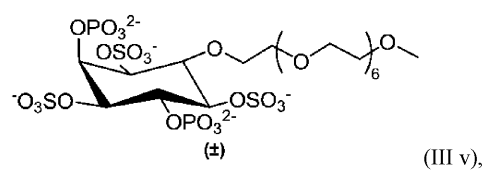
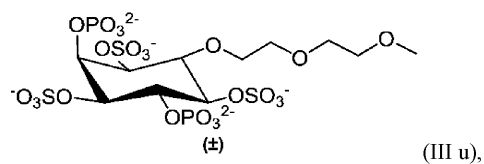
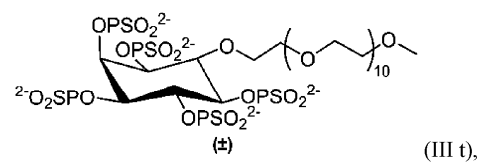
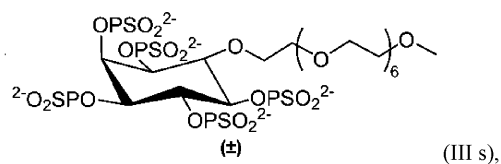
В соответствии с другим аспектом, настоящее изобретение относится к применению соединения для лечения или предупреждения состояния, связанного с патологической кристаллизацией кальция, где соединение описано общей формулой (IIIk), (IIIl), (IIIm) или (IIIn)



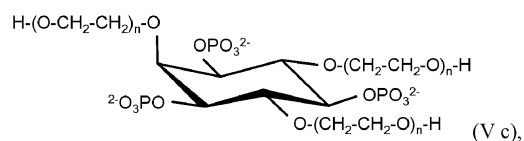
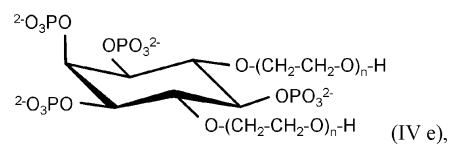
где n характеризуется значением от 2 до 200.

В соответствии с другим аспектом настоящее изобретение относится к применению соединения для лечения или предупреждения состояния, связанного с патологической кристаллизацией кальция, где соединение описано любой из формул (IIIo), (IIIp), (IIIq), (IIIr), (IIIs), (IIIt), (IIIu), (IIIv), (IIIw), (IIIx), (IIIy) или (IIIz)



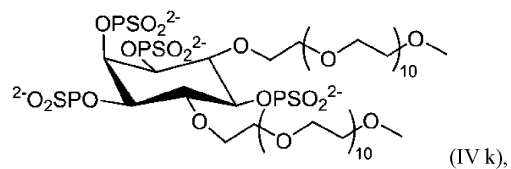
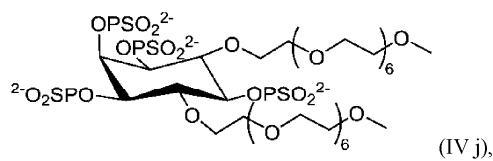
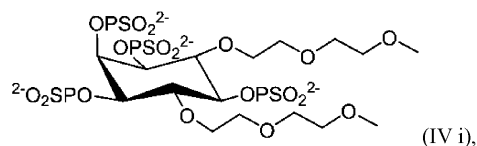
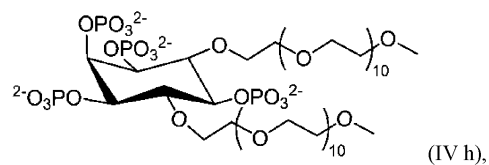
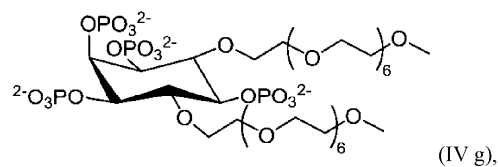
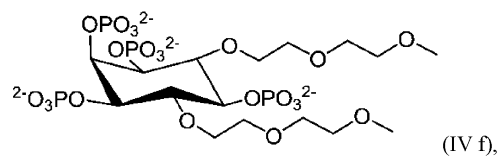


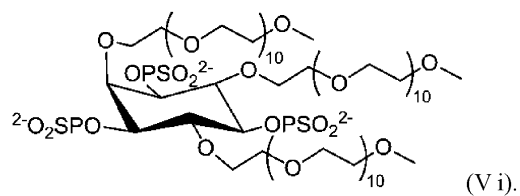
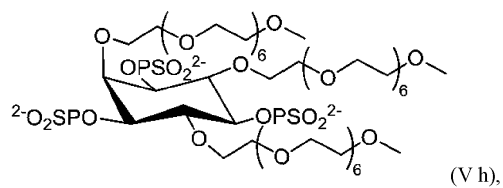
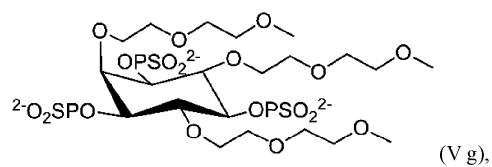
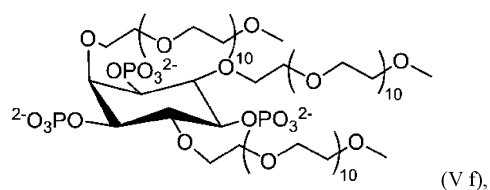
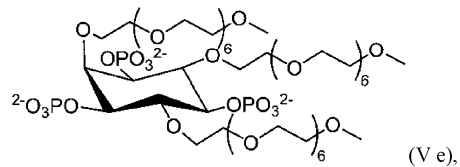
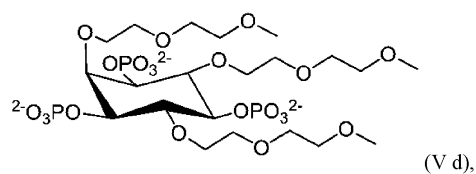
В соответствии с другим аспектом настоящее изобретение относится к применению соединения для лечения или предупреждения состояния, связанного с патологической кристаллизацией кальция, где соединение описано общей формулой (IVe) или (Vc)



где n характеризуется значением от 2 до 200.

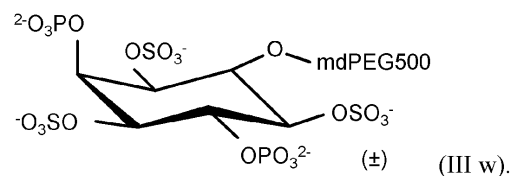
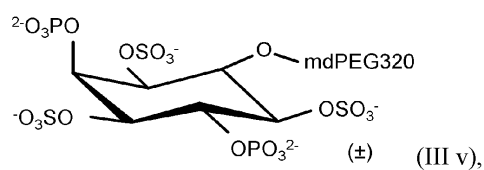
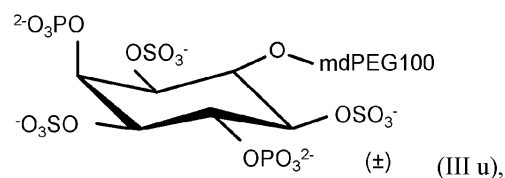
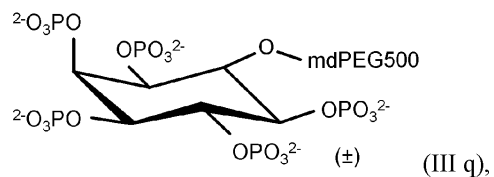
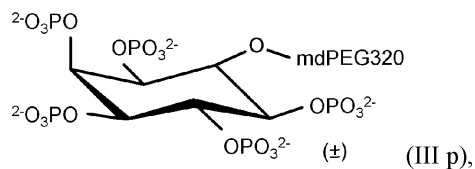
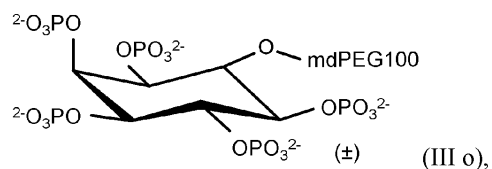
В соответствии с другим аспектом настоящего изобретения относится к применению соединения для лечения или предупреждения состояния, связанного с патологической кристаллизацией кальция, где соединение описано любой из формул (IVf), (IVg), (IVh), (IVi), (IVj), (IVk), (Vd), (Ve), (Vf), (Vg), (Vh) или (Vi)



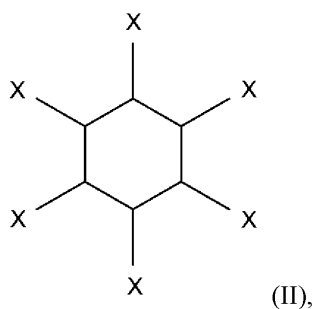


Согласно другому варианту осуществления представлено применение, где указанный полиэтиленгликоль представляет собой монодисперсный полиэтиленгликоль.

В соответствии с другим аспектом настоящее изобретение относится к применению соединения для лечения или предупреждения состояния, связанного с патологической кристаллизацией кальция, где соединение описано любой из формул (IIIo), (IIIp), (IIIq), (IIIu), (IIIv) или (IIIw)



В соответствии с другим аспектом настоящее изобретение относится к соединению, описанному общей формулой (II)



где два или три X представляют собой R^1 , и при этом остальные X независимо от других X выбраны из OPO_3^{2-} , $OPSO_2^{2-}$ и OSO_3^- ; и

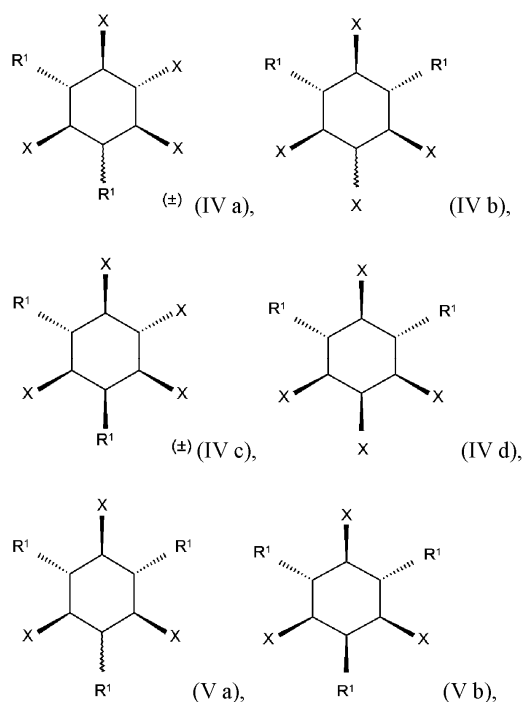
каждый R^1 независимо от любого другого R^1 представляет собой полиэтиленгликоль.

Согласно другому варианту осуществления представлено соединение, где два или три X представляют собой R^1 , и при этом остальные X представляют собой

все OPO_3^{2-} , или
все $OPSO_2^{2-}$, или
все OSO_3^- .

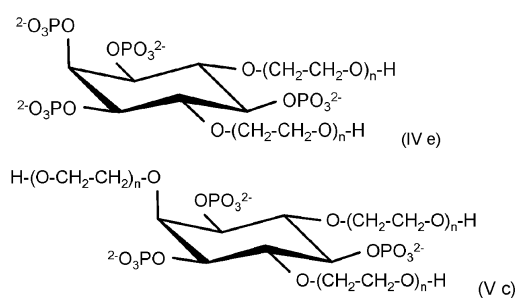
Согласно другому варианту осуществления представлено соединение, где R^1 представляет собой полиэтиленгликоль и характеризуется значением молярной массы от 100 до 3000 г/моль.

Согласно другому варианту осуществления представлено соединение, описанное любой из формул (IVa), (IVb), (IVc), (IVd), (Va) или (Vb)



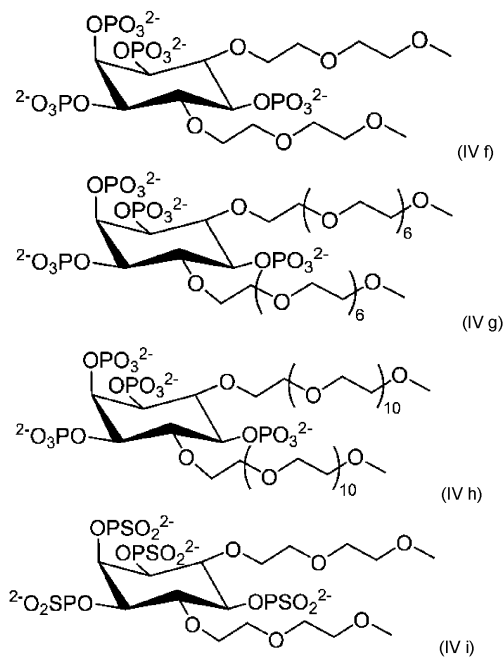
где каждый X (независимо) выбран из OPO_3^{2-} , OPSO_2^{2-} и OSO_3^- , и каждый R¹ независимо от любого другого R¹ представляет собой полиэтиленгликоль.

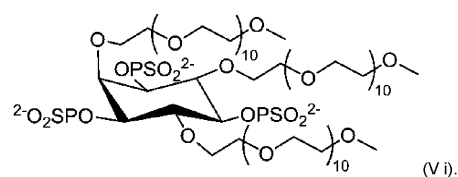
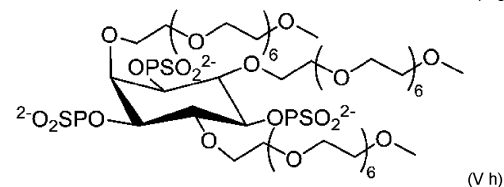
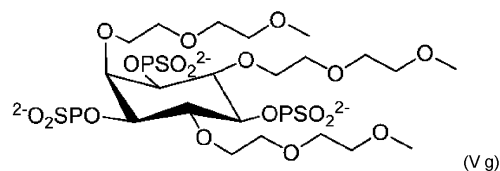
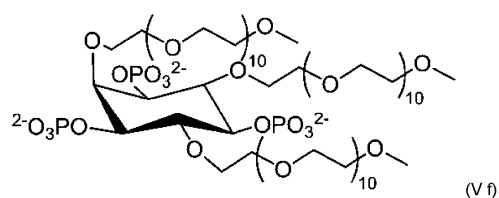
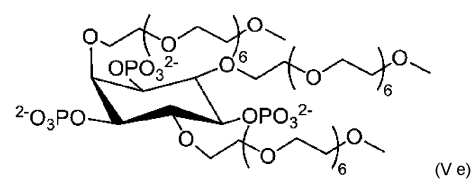
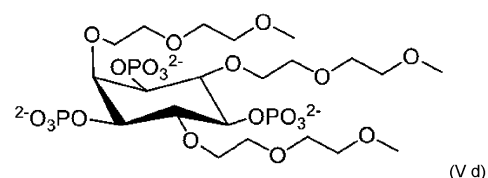
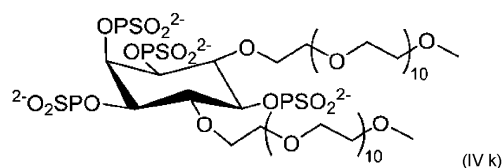
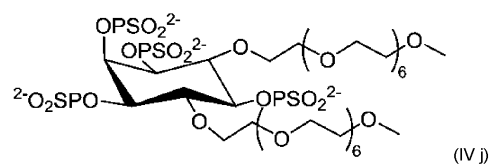
Согласно другому варианту осуществления представлено соединение, описанное любой из формул (IVe) или (Vc)



где n характеризуется значением от 2 до 200.

В соответствии с другим аспектом настоящее изобретение относится к соединению, описанному любой из формул (IVf), (IVg), (IVh), (IVi), (IVj), (IVk), (Vd), (Ve), (Vf), (Vg), (Vh) или (Vi)





В соответствии с другим аспектом настоящее изобретение относится к применению соединения согласно заявленному изобретению, где указанное состояние выбрано из кальцификации сосудов, кальциноза клапана, нефрокальциноза, кальциноза кожи, камней в почках, хондрокальциноза, для лечения прогрессирования хронического заболевания почек, кальцификации, общей кальцификации артерий у новорожденных, аортального стеноза, первичной гипероксалурии и эластичной псевдоксантомы.

В соответствии с другим аспектом настоящее изобретение относится к применению лекарственной формы, содержащей соединение согласно заявленному изобретению, составленной для внутривенного, внутривнутрибрюшинного, внутримышечного, внутриартериального или подкожного введения, для лечения или предупреждения состояния, связанного с патологической кристаллизацией кальция.

В соответствии с другим аспектом настоящее изобретение относится к применению раствора для гемодиализа или перитонеального диализа, содержащего соединение согласно заявленному изобретению, для лечения или предупреждения состояния, связанного с патологической кристаллизацией кальция.

Состояния, связанные с патологической кристаллизацией кальция, для лечения которых соединения по настоящему изобретению особенно полезны, включают в себя кальцификацию сосудов, ишемическую болезнь сердца, уплотнение стенок артерий, кальциноз клапана, нефрокальциноз, кальциноз кожи, камни в почках, хондрокальциноз, остеопороз, инфаркт миокарда, смертность от сердечно-сосудистых заболеваний (особенно у пациентов с хроническим заболеванием почек), прогрессирование хронического заболевания почек и неудачную пересадку почки. Показано, что патологическая кристаллизация связана с обусловленной всеми причинами смертностью пациентов с хроническим заболеванием почек, следовательно, соединения по настоящему изобретению, в общем, показаны для пациентов с хроническим заболеванием почек.

Кроме того, состояния, при которых может быть достигнут благоприятный эффект в результате лечения с помощью соединений по настоящему изобретению, включают в себя заболевание периферических артерий, критическую ишемию конечностей, кальцифилаксию, общую кальцификацию артерий у новорожденных, аортальный стеноз, атеросклероз, псевдоподагру, первичную гипероксалурию и эластическую псевдоксантому.

В контексте настоящего описания "заболевание периферических артерий" относится к сужению периферических артерий в ногах (чаще всего), желудке, руках и голове. Симптомы включают в себя перемежающуюся хромоту (боль в ногах при ходьбе, которая устраняется в процессе отдыха), кожные язвы, синеву кожи, холодную кожу или ослабленный рост ногтей и волос.

В контексте настоящего описания "критическая ишемия конечностей" относится к тяжелой непроходимости артерий, которая существенно уменьшает кровоток к конечностям и приводит к острой боли и даже к кожным язвам, нарывам или гангрене. Критическая ишемия конечностей представляет собой очень тяжелое состояние при заболевании периферических артерий.

В контексте настоящего описания "кальцифилаксия" или "кальцифицирующая уремическая артериопатия" относится к синдрому кальцификации сосудов, тромбозу и некрозу кожи.

В контексте настоящего описания "псевдоподагра", также известная как "болезнь осаждения кристаллов дигидрата пирофосфата кальция (CPPD)" или "пирофосфатная артропатия", относится к ревматологическому расстройству, которое, как считается, вызывается накоплением кристаллов пирофосфата кальция в соединительных тканях, особенно в суставах, к примеру в коленном суставе.

В контексте настоящего описания выражение "общая кальцификация артерий у новорожденных" (GACI) относится к расстройствам, затрагивающим кровеносную систему, проявляющимся до рождения или в течение первых нескольких месяцев жизни, и при этом она характеризуется аномальной кальцификацией артерий и утолщением стенок артерий. Эти изменения приводят к сужению и уплотнению артерий, что является причиной сердечной недостаточности у некоторых пораженных индивидов с признаками и симптомами, включающими затруднение дыхания, отек, цианоз, гипертензию и кардиомегалию.

Существует некоторая мера вариативности касательно оптимального состава анионного связывающего фрагмента, так же как и полимерной функциональной группы, обеспечивающей растворимость. Не желая быть ограниченными рамками теории, авторы настоящего изобретения выдвинули гипотезу, что это происходит вследствие взаимодействий, обеспечивающих терапевтический эффект, которые преимущественно предусматривают электростатические взаимодействия между небольшими анионами и катионами в сочетании со стерическим несоответствием, и при этом оба явления, с точки зрения условий соответствия, необходимых для молекулярного взаимодействия, являются менее селективными, чем, например, взаимодействие белок-лиганд.

Прямые линии в формуле II означают, что стереохимия для отдельных атомов углерода кольца не определена. Формула, как предусматривается, охватывает любой диастереомер.

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой полиэтиленгликоль, описанный формулой $R^3-(O-CH_2-CH_2)_n-$ или $R^3-(O-CH_2-CH_2)_n-O-$, и R^3 представляет собой водород, метил или этил, и n характеризуется значением от 2 до 200.

В некоторых вариантах осуществления n характеризуется значением от 3 до 200.

В некоторых вариантах осуществления n характеризуется значением от 3 до 20.

В некоторых вариантах осуществления n характеризуется значением от 10 до 30.

В некоторых вариантах осуществления n характеризуется значением от 9 до 45.

В некоторых вариантах осуществления n характеризуется значением от 7 до 11.

В некоторых вариантах осуществления n характеризуется значением 2.

В некоторых вариантах осуществления n характеризуется значением 7.

В некоторых вариантах осуществления n характеризуется значением 9.

В некоторых вариантах осуществления n характеризуется значением 11.

В некоторых вариантах осуществления n характеризуется значением 45.

В некоторых вариантах осуществления соединение описано общей формулой (II), один X представляет собой R^1 , и при этом остальные X независимо от любого другого X могут представлять собой OPO_3^{2-} , $OPSO_2^{2-}$ и OSO_3^- ; и R^1 представляет собой полиэтиленгликоль, характеризующийся значением молярной массы от 100 до 3000 г/моль, в частности от 100 до 2500 г/моль, более конкретно от приблизительно 100 до 2000 г/моль, и соединение применяется для лечения в случае любых показаний, перечис-

В некоторых вариантах осуществления соединение описано общей формулой (II), три X представляют собой R^1 , и при этом остальные X независимо от любого другого X могут представлять собой $OP(O)_3^{2-}$, $OPSO_2^{2-}$, и OSO_3^- ; и каждый R^1 независимо друг от друга представляет собой полиэтиленгликоль, характеризующийся значением молярной массы от 100 до 3000 г/моль, в частности от 100 до 2500 г/моль, более конкретно от приблизительно 100 до 2000 г/моль, или от 200 до 3000 г/моль, в частности от 300 до 2500 г/моль, более конкретно от приблизительно 400 до 2000 г/моль; и соединение применяется для лечения в случае любых показаний, перечисленных выше.

В некоторых вариантах осуществления соединение описано общей формулой (II), где три X представляют собой R^1 , и при этом остальные X представляют собой $OP(O)_3^{2-}$; и

R^1 представляет собой полиэтиленгликоль и характеризуется значением молярной массы от 100 до 3000 г/моль, в частности от 100 до 2500 г/моль, более конкретно приблизительно 100 г/моль или приблизительно 2000 г/моль, или от 200 до 3000 г/моль, в частности от 300 до 2500 г/моль, более конкретно приблизительно 400 г/моль или приблизительно 2000 г/моль;

и соединение применяется для лечения в случае любых показаний, перечисленных выше.

В некоторых вариантах осуществления соединения описано общей формулой (II), где три X представляют собой R^1 и при этом остальные X представляют собой $OPSO_2^{2-}$; и

R^1 представляет собой полиэтиленгликоль и характеризуется значением молярной массы от 100 до 3000 г/моль, в частности от 100 до 2500 г/моль, более конкретно приблизительно 100 г/моль или приблизительно 2000 г/моль, или от 200 до 3000 г/моль, в частности от 300 до 2500 г/моль, более конкретно приблизительно 400 г/моль или приблизительно 2000 г/моль;

и соединение применяется для лечения в случае любых показаний, перечисленных выше.

В некоторых вариантах осуществления соединения описано общей формулой (II), где три X представляют собой R^1 , и при этом остальные X представляют собой OSO_3^- ; и

R^1 представляет собой полиэтиленгликоль и характеризуется значением молярной массы от 100 до 3000 г/моль, в частности от 100 до 2500 г/моль, более конкретно приблизительно 100 г/моль или приблизительно 2000 г/моль, или от 200 до 3000 г/моль, в частности от 300 до 2500 г/моль, более конкретно приблизительно 400 г/моль или приблизительно 2000 г/моль;

и соединение применяется для лечения в случае любых показаний, перечисленных выше.

В некоторых вариантах осуществления

один, или два, или три X представляют собой R^1 , и при этом остальные X представляют собой $OP(O)_3^{2-}$; и

R^1 представляет собой полиэтиленгликоль и характеризуется значением молярной массы от 100 до 3000 г/моль, в частности от 100 до 2500 г/моль, более конкретно приблизительно 100 г/моль или приблизительно 2000 г/моль.

В некоторых вариантах осуществления

один, или два, или три X представляют собой R^1 , и при этом остальные X представляют собой $OPSO_2^{2-}$; и

R^1 представляет собой полиэтиленгликоль и характеризуется значением молярной массы от 100 до 3000 г/моль, в частности от 100 до 2500 г/моль, более конкретно приблизительно 100 г/моль или приблизительно 2000 г/моль.

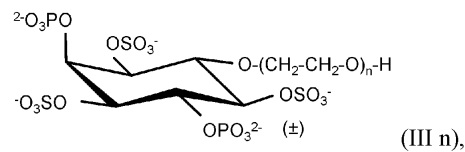
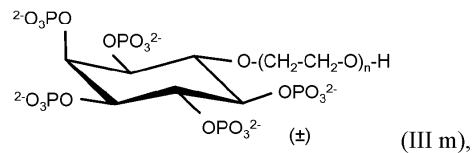
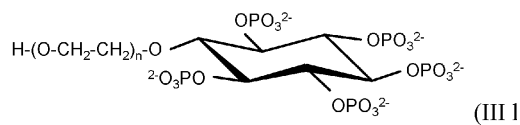
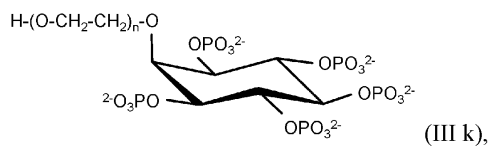
В некоторых вариантах осуществления три X представляют собой R^1 .

В некоторых вариантах осуществления один X представляет собой R^1 , и при этом из остальных X

три X представляют собой OSO_3^- , и два X представляют собой $OPSO_2^{2-}$, или три X представляют собой OSO_3^- , и два X представляют собой $OP(O)_3^{2-}$, и

R^1 представляет собой полиэтиленгликоль и характеризуется значением молярной массы от 100 до 3000 г/моль, в частности от 100 до 2500 г/моль, более конкретно приблизительно 100 г/моль или приблизительно 2000 г/моль.

В некоторых вариантах осуществления соединения описано общей формулой (IIIk), (III), (III_m) или (III_n)

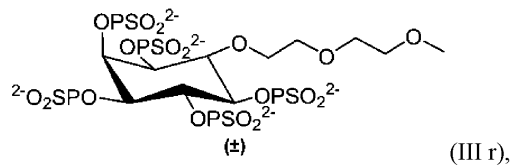
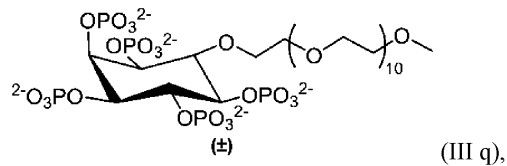
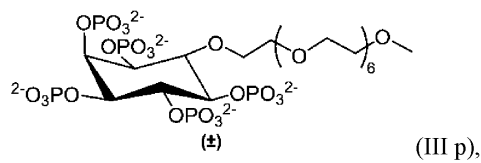
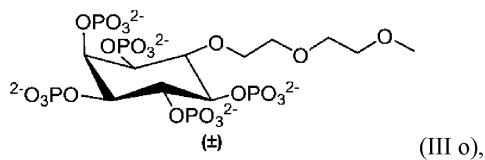


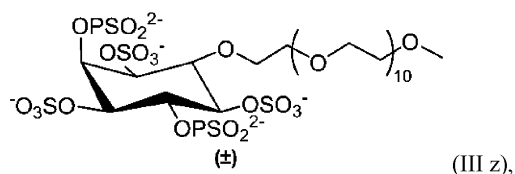
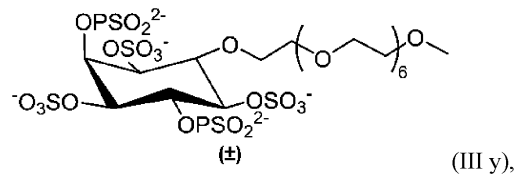
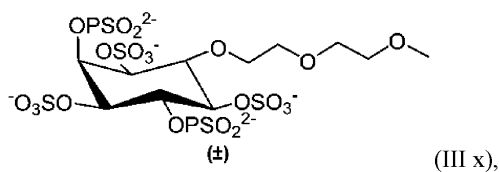
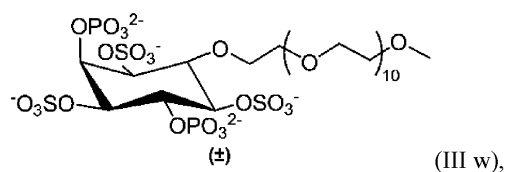
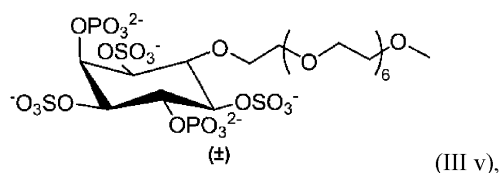
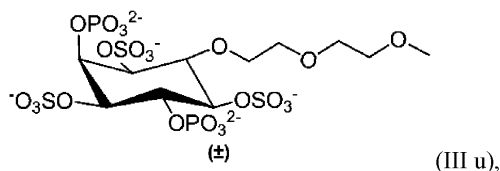
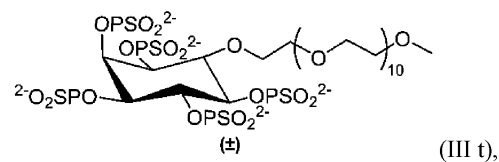
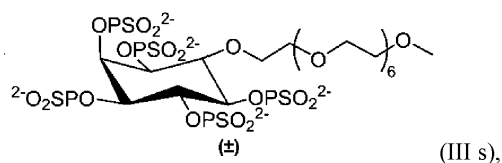
где n характеризуется значением от 2 до 200.

В некоторых вариантах осуществления n составляет 2, или n составляет от 7 до 50. В некоторых вариантах осуществления n составляет 2, от 7 до 12 или от 40 до 50. В некоторых вариантах осуществления n составляет 2, 7, 9, 11 или 45. Соединение применяется для лечения в случае любых показаний, перечисленных выше.

В некоторых вариантах осуществления соединение описано общей формулой (IIIk), (IIIl), (IIIm) или (IIIn), где n характеризуется значением от 3 до 200, в частности от 7 до 50, более конкретно от 7 до 12 или от 40 до 50, еще более конкретно 9 или 45, и соединение применяется для лечения в случае любых показаний, перечисленных выше.

В некоторых вариантах осуществления соединение описано любой из формул (IIIo), (IIIp), (IIIq), (IIIr), (IIIs), (IIIt), (IIIu), (IIIv), (IIIw), (IIIx), (IIIy) или (IIIz)

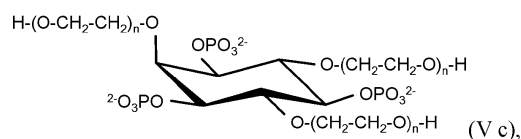
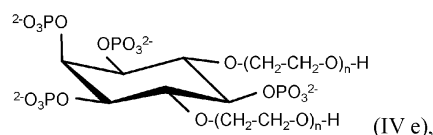




и соединение применяется для лечения в случае любых показаний, перечисленных выше.

Что касается заместителей (OPO_3^{2-} , OPSO_2^{2-} , OSO_3^-) и длины PEG-фрагментов, формула (III m) при $n=2$ соответствует формуле (III o)/соединению INS-2001; формула (III m) при $n=7$ соответствует формуле (III p)/соединению INS-2031; формула (III m) при $n=11$ соответствует формуле (III q)/соединению INS-2041; формула (III n) при $n=2$ соответствует формуле (III u)/соединению INS-4001; формула (III n) при $n=7$ соответствует формуле (III v)/соединению INS-4031; и формула (III n) при $n=11$ соответствует формуле (III w)/соединению INS-4041.

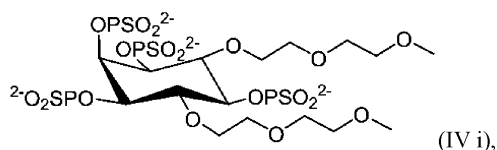
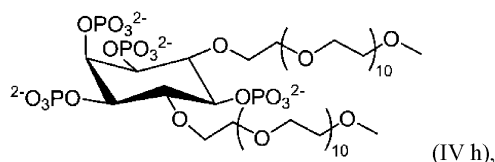
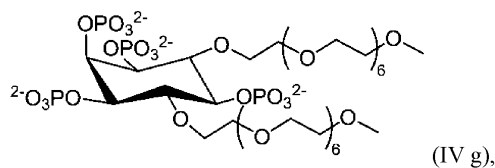
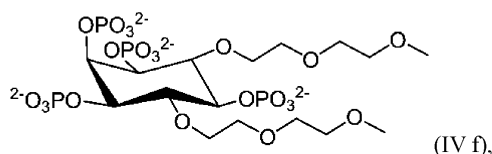
В некоторых вариантах осуществления соединение описано общей формулой (IV e) или (V c)

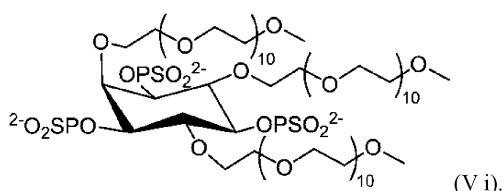
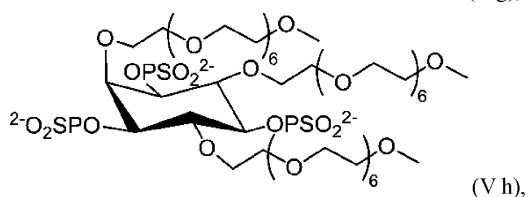
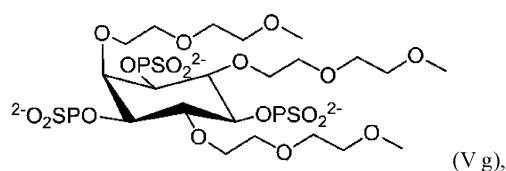
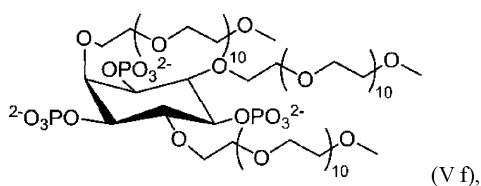
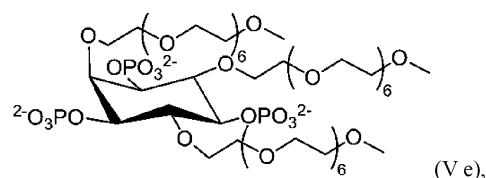
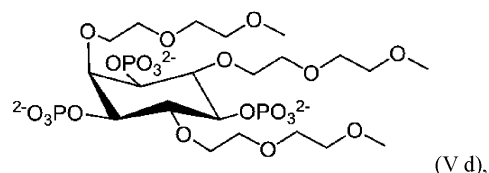
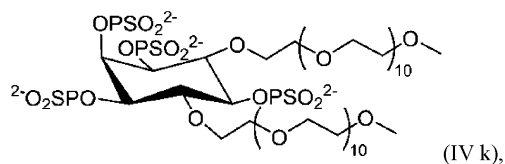
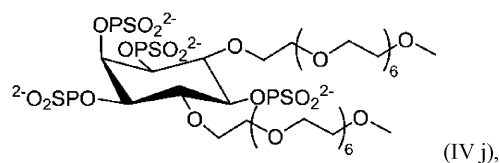


где n характеризуется значением от 2 до 200, в частности составляет 2 или от 7 до 50, более конкретно составляет 2, от 7 до 12 или от 40 до 50, еще более конкретно составляет 2, 7, 9, 11 или 45, и соединение применяется для лечения в случае любых показаний, перечисленных выше.

Один из вариантов осуществления настоящего изобретения, который демонстрирует чрезвычайно высокую активность, представляет собой применение 2-PEG-IP5 (мио-пентакис-инозитолфосфат-(2)-PEG, определенного в формуле (IVe) с PEG-фрагментами, которые характеризуются значением молярной массы приблизительно 400 г/моль ($n=9$) или приблизительно 2000 г/моль ($n=45$), в случае показаний, перечисленных выше. Выводы получены исходя из результатов анализа *in vitro*, в котором измеряют склонность сыворотки крови человека к кальцификации, которая была клинически подтверждена как прогностический фактор обусловленной всеми причинами смертности пациентов с СКД и пациентов с пересадкой почки (фиг. 1). Авторы настоящего изобретения сообщают, что, как ни странно, IP5-PEG является намного более мощным ингибитором, чем IP6, в отношении уменьшения склонности сыворотки крови человека к кальцификации. Результат является довольно неожиданным, так как удаление фосфатной группы, как предполагается, уменьшает сродство молекул в отношении кальция, но это, видимо, более чем скомпенсировано присоединением PEG-фрагмента. Не желая быть ограниченными рамками теории, авторы настоящего изобретения выдвигают гипотезу, что это происходит вследствие того, что PEG-фрагмент увеличивает растворимость СРР-комплексов и обуславливает стерическое несоответствие, которое предотвращает превращение аморфной структуры фосфата кальция в кристаллическую и/или рост кристаллов. Кроме того, присоединение PEG-фрагмента (или иного полимера) к молекуле обеспечивает возможность приведения в соответствие его время нахождения в кровотоке и, следовательно, обеспечивает более вариативную схему дозирования, чем IP6. Данный аспект не был рассмотрен для аналогов IP6 ранее и представляет собой конкурентное преимущество над IP6 для показания согласно настоящему изобретению.

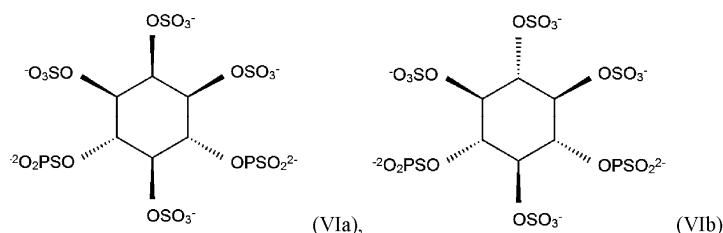
В некоторых вариантах осуществления соединение описано любой из формул (IVf), (IVg), (IVh), (IVi), (IVj), (IVk), (Vd), (Ve), (Vf), (Vg), (Vh) или (Vi)





Что касается заместителей (OPO_3^{2-} , OPSO_2^{2-} , OSO_3^-) и длины PEG-фрагментов, формула (IVe) при $n=2$ соответствует формуле (IVf)/соединению INS-3001; формула (IVe) при $n=7$ соответствует формуле (IVg)/соединению INS-3031; формула (IVe) при $n=11$ соответствует формуле (IVh)/соединению INS-3041; формула (Vc) при $n=2$ соответствует формуле (Vd)/соединению INS-5001; формула (Vc) при $n=7$ соответствует формуле (Ve)/соединению INS-5031; и формула (Vc) при $n=11$ соответствует формуле (Vf)/соединению INS-5041.

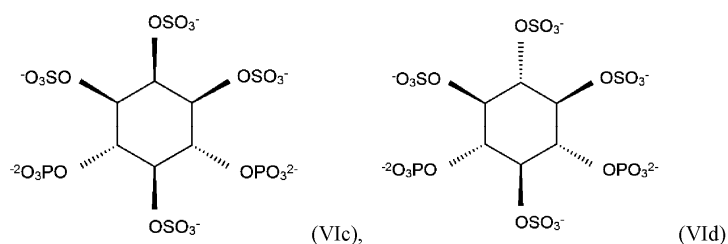
В некоторых вариантах осуществления во всех случаях, где полиэтиленгликолевая цепь представлена в виде формулы в настоящем описании, PEG-фрагмент представляет собой монодисперсный полиэтиленгликоль. В некоторых формулах монодисперсный PEG-фрагмент обозначается сокращением



и применяется для лечения в случае любых показаний, перечисленных выше.

На фиг. 1 показано что данное соединение (4,6-ди-(О-тиофосфат)инозитол-1,2,3,5-тетра-О-сульфат, IT2S4) является более активным, чем IP6, в ингибировании перехода первичных СРР во вторичные и, таким образом, может уменьшать склонность сыворотки крови человека к кальцификации.

В некоторых вариантах осуществления соединения соединение описано формулой



и применяется для лечения в случае любых показаний, перечисленных выше.

На фиг. 1 показано, что данное соединение (4,6-ди-(О-фосфат)инозитол-1,2,3,5-тетра-О-сульфат, IP2S4) является более активным, чем IP6, в ингибировании перехода первичных СРР во вторичные и, таким образом, может уменьшать склонность сыворотки крови человека к кальцификации.

В лекарственной форме в соответствии с настоящим изобретением необязательно могут присутствовать фармацевтически приемлемый носитель и/или вспомогательное вещество.

Соединение может быть введено внутривенно, внутривенно, внутримышечно, внутриаартериально или подкожно. В альтернативном варианте соединение может быть введено как компонент раствора для гемодиализа или перитонеального диализа.

Заявляемые соединения.

Как описано выше, согласно настоящему изобретению предусматривается соединение в соответствии с общей формулой (II), где

два или три X представляют собой R^1 , и при этом остальные X независимо от других X выбраны из OPO_3^{2-} , $OPSO_2^{2-}$ и OSO_3^- ; и

R^1 представляет собой полиэтиленгликоль.

В некоторых вариантах осуществления данного аспекта настоящего изобретения R^1 в соединении согласно настоящему изобретению характеризуется значением молярной массы от 100 до 3000 г/моль, в частности от 100 до 2500 г/моль, более конкретно от приблизительно 100 до 2000 г/моль.

Еще один аспект настоящего изобретения относится к соединению, описанному любой из формул (IVa), (IVb), (IVc), (IVd), (Va) или (Vb), где каждый X (независимо) и R^1 характеризуются значением, изложенным выше. В некоторых вариантах осуществления данного аспекта настоящего изобретения n (как часть определения R^1) характеризуется значением от 2 до 200. В некоторых вариантах осуществления данного аспекта настоящего изобретения n составляет 2 или n составляет от 7 до 50. В некоторых вариантах осуществления данного аспекта настоящего изобретения n составляет 2, от 7 до 12 или от 40 до 50. В некоторых вариантах осуществления данного аспекта настоящего изобретения n составляет 2, 7, 9, 11 или 45.

В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению описано любой из формул (IVe) или (Vc), и n характеризуется значением от 2 до 200. В некоторых вариантах осуществления данного аспекта настоящего изобретения n составляет 2 или n составляет от 7 до 50. В некоторых вариантах осуществления данного аспекта настоящего изобретения n составляет 2, от 7 до 12 или от 40 до 50. В некоторых вариантах осуществления данного аспекта настоящего изобретения n составляет 2, 7, 9, 11 или 45.

В некоторых вариантах осуществления данного аспекта настоящего изобретения все X, за исключением двух или трех X, которые представляют собой R^1 , представляют собой фосфат.

В некоторых вариантах осуществления данного аспекта настоящего изобретения R^1 характеризуется значением молярной массы от 200 до 3000 г/моль, в частности от 300 до 2500 г/моль, более конкретно от приблизительно 400 до 2000 г/моль.

Другой аспект настоящего изобретения относится к соединению, описанному любой из формул (IVf), (IVg), (IVh), (IVi), (IVj), (IVk), (Vd), (Ve), (Vf), (Vg), (Vh) или (Vi).

Любое новое соединение или группа соединений, описанные в данном документе, представлены рег

se. Они могут быть использованы преимущественно в качестве лекарственного препарата в лечении патологической кристаллизации, и конкретные способы медицинского применения представлены в данном документе.

Соединение, лекарственная форма или композиция в соответствии с любым из предыдущих пунктов для применения при состоянии, связанном с патологической кристаллизацией кальция, где указанное состояние выбрано из кальцификации сосудов, ишемической болезни сердца, уплотнения сосудов, кальциноза клапана, нефрокальциноза, кальциноза кожи, камней в почках, хондрокальциноза, остеопороза, инфаркта миокарда, смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, прогрессирования хронического заболевания почек, неудачной пересадки почки и заболевания периферических артерий, критической ишемии конечностей, кальцифилаксии, общей кальцификации артерий у новорожденных и аортального стеноза, атеросклероза, псевдоподагры, первичной гипероксалурии и эластической псевдоксантомы.

Соединения, раскрытые в данном документе, могут присутствовать в любой форме, которая широко используется в области фармацевтических технологий. Конкретные варианты осуществления включают без ограничения натриевую соль, магниевую соль, калиевую соль, аммониевую соль, свободные кислоты или смесь вышеуказанных форм. В частности, могут быть получены другие фармацевтически приемлемые соли, известные специалисту в данной области техники из Haynes et al., J. Pharmaceutical Sci. 94, 2005, 2111-2120, DOI 10.1002/jps.20441.

Термины и определения.

В контексте настоящего описания монодисперсный полиэтиленгликоль (mdPEG) представляет собой PEG, который характеризуется единственной определенной длиной цепи и молекулярным весом. Как правило, mdPEG образуют путем разделения полимеризационной смеси с помощью хроматографии.

И хотя альтернативные варианты для отдельных разграничимых признаков изложены здесь как "варианты осуществления", следует понимать, что такие альтернативные варианты могут быть свободно скомбинированы с образованием дискретных вариантов осуществления по настоящему изобретению, раскрытому в данном документе.

Настоящее изобретение дополнительно проиллюстрировано следующими примерами и фигурами, из которых могут быть получены дополнительные варианты осуществления и преимущества. Эти примеры предназначены для иллюстрации настоящего изобретения, но не для ограничения его объема.

Краткое описание фигур

На фиг. 1 показано время созревания частицы кальцийсодержащего белка (CPP) в сыворотке крови человека в соответствии с тестом, описанным в Pasch et al. JASN 2012. На оси ординат показано полу-максимальное время перехода (T_{50}) в минутах первичных CPP во вторичные CPP. IP6: мио-инозитолгексакисфосфат (Biosynth); IS6: мио-инозитолгексакиссульфат (Sigma); IP2S4: 4,6-ди-(О-фосфат)мио-инозитол 1,2,3,5-тетра-О-сульфат; IT2S4: 4,6-ди-(О-тиофосфат)мио-инозитол 1,2,3,5-тетра-О-сульфат; IP5-PEG: 2-PEG(2000)мио-инозитолпентакисфосфат.

На фиг. 2 показан результат определения времени созревания частицы кальцийсодержащего белка (CPP) в сыворотке крови человека в соответствии с подобными тестами, как показано на фиг. 1 (тестовые соединения были добавлены в реакционную смесь последними).

Примеры

Таблица 1

Соединения					
Соединение	Формула	Кол-во PEG-хвостов	M _w PEG (монодисперсный)	M _w соединения	Заместители, отличные от PEG
INS-2001	III o	1	100	672,11	5 x OPO ₃ ²⁻
INS-2031	III p	1	320	892,37	5 x OPO ₃ ²⁻
INS-2041	III q	1	500	1068,59	5 x OPO ₃ ²⁻
INS-2042		1	550 (полидисп.)	1112,64	5 x OPO ₃ ²⁻
INS-2101	III r	1	100	752,41	5 x OPSO ₂ ²⁻
INS-2131	III s	1	320	972,68	5 x OPSO ₂ ²⁻
INS-2141	III t	1	500	1148,89	5 x OPSO ₂ ²⁻
INS-4001	III u	1	100	675,37	2 x OPO ₃ ²⁻ , 3 x OSO ³⁻
INS-4031	III v	1	320	895,63	2 x OPO ₃ ²⁻ , 3 x OSO ³⁻
INS-4041	III w	1	500	1071,84	2 x OPO ₃ ²⁻ , 3 x OSO ³⁻
INS-4101	III x	1	100	707,49	2 x OPSO ₂ ²⁻ , 3 x OSO ³⁻
INS-4131	III y	1	320	927,75	2 x OPSO ₂ ²⁻ , 3 x OSO ³⁻
INS-4141	III z	1	500	1103,96	2 x OPSO ₂ ²⁻ , 3 x OSO ³⁻
INS-3001	IV f	2	100	696,28	4 x OPO ₃ ²⁻
INS-3031	IV g	2	320	1136,81	4 x OPO ₃ ²⁻
INS-3041	IV h	2	500	1489,23	4 x OPO ₃ ²⁻
INS-3101	IV i	2	100	760,52	4 x OPSO ₂ ²⁻
INS-3131	IV j	2	320	1201,05	4 x OPSO ₂ ²⁻
INS-3141	IV k	2	500	1553,48	4 x OPSO ₂ ²⁻
INS-5001	V d	3	100	720,45	3 x OPO ₃ ²⁻
INS-5031	V e	3	320	1381,24	3 x OPO ₃ ²⁻
INS-5041	V f	3	500	1909,88	3 x OPO ₃ ²⁻
INS-5101	V g	3	100	768,63	3 x OPSO ₂ ²⁻
INS-5131	V h	3	320	1429,42	3 x OPSO ₂ ²⁻
INS-5141	V i	3	500	1958,06	3 x OPSO ₂ ²⁻

Кальцификационный анализ.

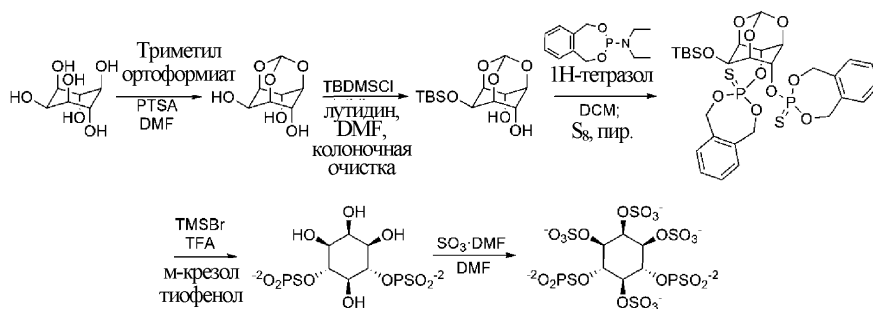
Авторы настоящего изобретения проводили анализ *in vitro*, в котором измеряли склонность сыворотки крови человека к кальцификации, которая была клинически подтверждена как прогностический фактор обусловленной всеми причинами смертности пациентов с CKD и реципиентов почечной трансплантации (как описано в Pasch, Journal of the American Society of Nephrology 23, 1744-1752, 2012). Эксперимент выполняли путем смешивания кальцийсодержащего раствора, объединенной сыворотки крови человека, тестового соединения при указанном значении конечной концентрации и фосфатсодержащего раствора, и при этом время перехода первичных CPP во вторичные измеряли при 37°C с использованием нефелометра в течение 600 мин.

Данные, указанные на фиг. 1, демонстрируют, что соединения IP2S4 и IT2S4 являются более активными, чем IP6. Кроме того, соединение 2-PEG-IP5 является намного более активным, чем любое другое соединение в данном анализе. Этот результат предполагает ключевую роль полимерного фрагмента в предупреждении перехода первичных CPP во вторичные и уменьшении склонности сыворотки крови человека к кальцификации.

Данные, указанные на фиг. 2, демонстрируют что соединения INS-2031 (IIIp), INS-3001 (IVf) и INS-3031 (IVg) являются более активными, чем IP6. Соединения, содержащие два PEG-фрагмента (INS-3001, INS-3031), являются более активными, чем соединения, содержащие один PEG-фрагмент (INS-2031). Этот результат предполагает ключевую роль полимерного фрагмента в предупреждении перехода первичных CPP во вторичные и уменьшении склонности сыворотки крови человека к кальцификации.

Синтез IT2S4 (VIa).

Синтез проводили согласно последовательности, изображенной на схеме ниже.



PTSA: *p*-толуолсульфоновая кислота; DMF: диметилформамид; TBDMSCl: трет-бутилдиметилсилилхлорид; TBSO: трет-бутилдиметилсилилэфир-защитная группа; DCM: дихлорметан; S₈: элементная сера; пир.: пиридин; TMSBr: триметилсилилбромид; TFA: трифторуксусная кислота.

Фосфорилирование.

Известный 2-третбутилдиметилсилилинозитолортоформиат выпаривали 3× с толуолом и растворяли в дихлорметане (DCM). 1Н-тетразол (4 экв.) последовательно с фосфорамидитом (8 экв.) добавляли к реакционной смеси и перемешивали на протяжении ночи. Пиридин последовательно с измельченной серной стружкой (20 экв.) добавляли к реакционной смеси и перемешивали на протяжении ночи. Полученную в результате неочищенную смесь разбавляли с помощью DCM и промывали насыщенным NaHCO₃ высушивали с помощью Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Продукт очищали посредством флэш-хроматографии с помощью DCM в толуоле.

¹H-ЯМР (400 МГц; CDCl₃): δ 7,35-7,29 (m, 4H), 7,15 (dd, J=6,6, 2,1 Гц, 2H), 7,07-7,04 (m, 2H), 5,54 (d, J = 1,1 Гц, 1H), 5,45-5,41 (m, 2H), 5,30-4,97 (m, 8H), 4,51-4,49 (m, 1H), 4,33-4,32 (m, 2H), 4,27 (d, J=1,3 Гц, 1H), 0,93 (s, 9H), 0,13 (s, 6H);

³¹P-ЯМР (162 МГц; CDCl₃): δ 70,1.

Снятие защитных групп.

Следующие условия снятия защитных групп являются аналогичными синтезу, опубликованному в Journal of the American Chemical Society (JACS 2005, 727, 5288).

Исходные вещества (50 мг) обрабатывали тиофенолом (300 мкл), *m*-крезолом (300 мкл), трифторуксусной кислотой (1,8 мл). Затем медленно добавляли триметилсилилбромид (TMSBr) (360 мкл). Смесь перемешивали 2 ч при комнатной температуре. И затем дважды выпаривали из толуола. Неочищенный остаток разбавляли с помощью DCM и приблизительно 5 мл воды и нейтрализовали при помощи 1н. NaOH. Водный слой (немного мутный) вливали непосредственно в картридж SolEx C18 (Thermofisher, 1 г, 6 мл) и элюировали с помощью воды. В некоторых случаях в конечном продукте обнаруживали ароматические примеси, но они спустя некоторое время осаждались в воде и могли быть отфильтрованы.

¹H-ЯМР (500 МГц; D₂O): δ 4,36 (q, J = 9,6 Гц, 2H), 4,02 (t, J = 2,7 Гц, 1H), 3,64 (dd, J = 9,7, 2,8 Гц, 2H), 3,50 (t, J = 9,3 Гц, 1H).

³¹P-ЯМР (203 МГц; D₂O): δ 45,7.

Сульфатирование.

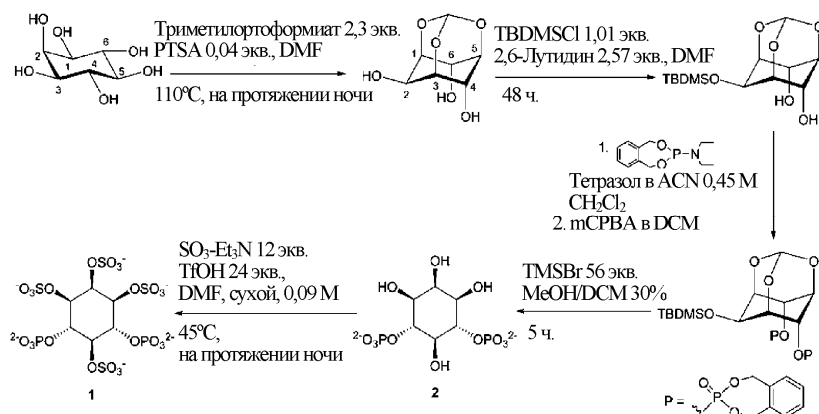
Реакцию сульфатирования тиофосфата следует выполнять с осторожностью, так как тиофосфат со временем преобразуется в фосфат при условиях реакции. Поэтому авторы настоящего изобретения внимательно контролировали сульфатирование и наблюдали, что реакция завершалась примерно через 30 мин и за это время не зафиксировали разложения. Таким образом, сульфуртриоксиддиметилформамидовый (SO₃-DMF) комплекс (12 экв.) добавляли к суспензии фосфата инозитола в DMF и реакционную смесь перемешивали 35 мин. Реакционную смесь гасили добавлением 1н. NaOH, до примерно pH 8 с последующим добавлением примерно 3 мл метанола (MeOH) для осаждения солей. Твердое вещество очищали с помощью колонки Sephadex LH-20, элюировали с помощью воды.

¹H-ЯМР (500 МГц; D₂O): δ 5,06 (s, 1H), 5,04-4,98 (m, 4H), 4,79-4,76 (m, 1H).

³¹P-ЯМР (203 МГц; D₂O): δ 44,5.

Синтез IP2S4 (VIc).

Синтез проводили согласно последовательности, изображенной на схеме ниже.



PTSA: p-толуолсульфоновая кислота; DMF: диметилформамид; TBDMSCl: трет-бутилдиметилсилилхлорид; TBDMSO: трет-бутилдиметилсилилэфир-защитная группа; DCM: дихлорметан; ACN: ацетонитрил; mCPBA: метахлорпероксибензойная кислота; TMSBr: триметилсилилбромид; SO₃-Et₃N: сульфуртриоксидтриэтиламин; TfOH: трифторметансульфоновая кислота.

Гидролиз 4,6-ди-О-фосфат-мио-инозита (2).

2-О-трет-Бутилдиметилсилил-1,3,5-ортоформат-4,6-(О-дихлорфосфо)мио-инозитол (1,00 г, 1,5 ммоль, 1 экв.) в метаноле/дихлорметане (MeOH/DCM) 30% (30 мл, 0,05М) обрабатывали триметилсилилбромидом (TMSBr) (11 мл, 83,8 ммоль, 56 экв.) и перемешивали в течение 5 ч. Реакционную смесь дегазировали с помощью N₂ и HBr нейтрализовали с помощью 1М раствора NaOH. После 1-2 ч реакционную смесь концентрировали до сухого состояния. Неочищенную смесь дважды промывали ацетоном и дважды ацетонитрилом (ACN) с получением 2 в виде белого осадка (539 мг, количественный выход).

¹H-ЯМР (400 МГц, MeOD): δ (ppm) = 4,40 (q, 3JHH = 9,1 Гц, 2JHP = 9,1 Гц, 2H, H-C4/6), 4,01 (t, J = 2,6 Гц, 1H, H-C2), 3,63 (dd, J = 9,68, 2,76 Гц, 2H, H-C1/3), 3,61 (t, J = 9,27 Гц, 1H, H-C5);

³¹P-ЯМР (160 МГц, 1H-разделен, MeOD): δ (ppm) = 1,15 (P-C4/6);

¹³C-ЯМР (150 МГц, MeOD): δ (ppm) = 81,28 (d, 2JCP = 6,1 Гц, 2C, C4/6), 74,12 (t, 3JCP = 3,8 Гц, 1C, C5), 73,75 (s, 1C, C2), 72,13 (d, 3JCP = 3,2 Гц, 2C, C1/3);

[масса/заряд (ESI) (M+H)⁺ C₆H₁₅O₁₂P₂ требует 341,0033, обнаружено 341,0037].

Сульфатирование.

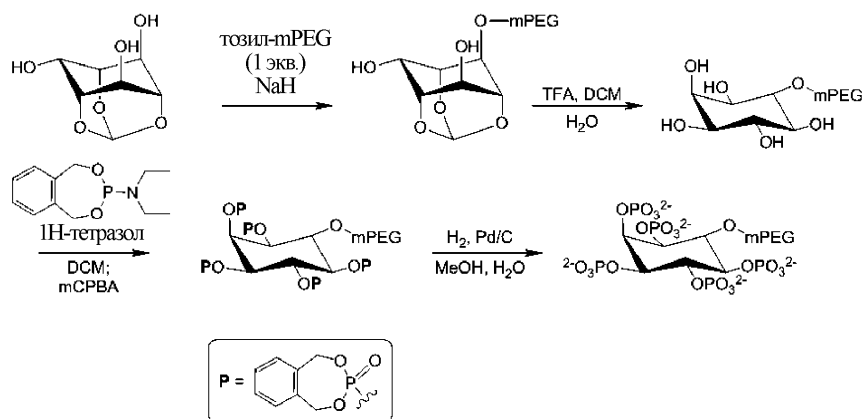
1,2,3,5-Тетра-О-сульфонил-4,6-(ди-О-фосфат)мио-инозитол (1).

4,6-Ди-О-фосфат-мио-инозитол (30 мг, 90 мкмоль, 1 экв.) выпаривали с толуолом (3×) и высушивали под высоким вакуумом в течение 1 ч. Добавляли сухой диметилформамид (DMF) (1 мл, 0,09М) и реакционную смесь обрабатывали SO₃-Et₃N (197 мг, 109 мкмоль, 12 экв.) и TfOH (190 мкл, 215 мкмоль, 24 экв.). Смесь нагревали при 45°C и перемешивали на протяжении ночи. Реакционную смесь нейтрализовали добавлением Et₃N (0,15 мл, 12 экв.). Сразу же после нейтрализации смесь разбавляли в воде Nanopure (2 мл) и загружали в колонку Sephadex G10. 14 фракций по 3-4 мл собирали и помещали в сублиматор на всю ночь. Фракции 3-7 комбинировали с получением 1 в виде белого осадка (46,31 мкмоль, 51%).

¹H-ЯМР (400 МГц, D₂O): δ (ppm) = 5,40 (br, 1H, H-C2), 4,64 - 4,44 (m, 5H, H-C1/3, H-C5, H-C4/6), 3,70 (s, 8H, внутренний стандарт по диоксану), 3,15 (q, J = 7,3 Гц, 6H, CH₂-Et₃N), 1,23 (t, J = 7,3 Гц, 9H, CH₃-Et₃N).

Синтез PEG-IP5 (IIIo, IIIp, IIIq).

Синтез проводили согласно последовательности, изображенной на схеме ниже.

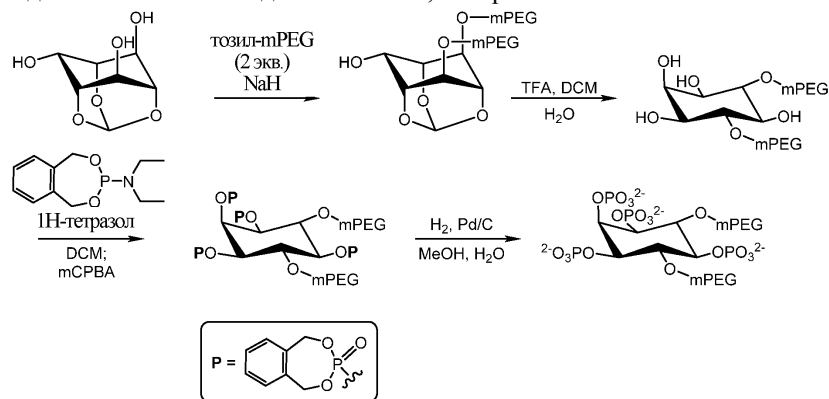


DCM: дихлорметан; DMF: диметилформамид; SBTO: трет-бутилдиметилсилилэфир-защитная группа; TFA: трифторуксусная кислота; mCPBA: метахлорпероксибензойная кислота.

Инозитолортоформиат вводили в реакцию с 1 экв. PEG-тозилата с получением одиночного пегилированного 4- или 6-PEG-инозитолортоформиата. Ортоформиат-защитную группу удаляли с использованием трифторуксусной кислоты и дихлорметана. Соединение вводили в реакцию с фосфорамидитом, 1Н-тетразолом, дихлорметаном и метаклорпероксибензойной кислотой. Полученное в результате соединение вводили в реакцию с H_2 , MeOH и PdO с получением 4-PEG-IP5 или 6-PEG-IP5 соответственно.

Синтез 4,6-PEG-IP4 (IVf, IVg, IVh).

Синтез проводили согласно последовательности, изображенной на схеме ниже.



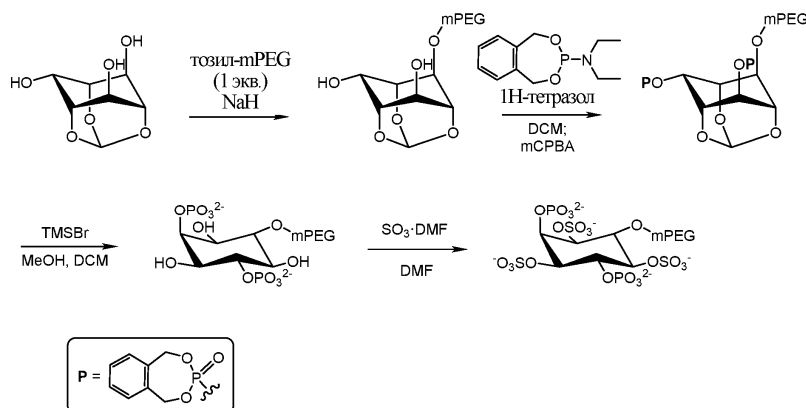
DCM: дихлорметан; DMF: диметилформамид; SBTO: трет-бутилдиметилсилилэфир-защитная группа; TFA: трифторуксусная кислота; mCPBA: метаклорпероксибензойная кислота.

Инозитолортоформиат вводили в реакцию с PEG-тозилатом с получением двойного пегилированного 4,6-PEG инозитолортоформиата. Ортоформиат-защитную группу удаляли с использованием трифторуксусной кислоты и дихлорметана. Соединение вводили в реакцию с фосфорамидитом, 1Н-тетразолом, дихлорметаном и метаклорпероксибензойной кислотой. Полученное в результате соединение вводили в реакцию с H_2 , MeOH и PdO с получением 4,6-PEG-IP4.

Синтез 4-PEG-IP2S3 (IIIu, IIIv, IIIw).

Синтез проводили согласно последовательности, изображенной на схеме ниже.

Известный мио-инозитолортоформиат может быть моноалкилирован с коммерчески доступным PEG-тозилатом в присутствии сильного основания, такого как гидрид натрия в DMF. Затем реакционную смесь гасили с помощью воды и экстрагировали с помощью дихлорметана. Органический слой высушивали и концентрировали при пониженном давлении. Продукт может быть очищен с помощью хроматографии на силикагеле. Фосфорилирование свободных гидроксильных групп выполняли при стандартных условиях с использованием фосфорамидитового реагента с последующим окислением с помощью метаклорпербензойной кислоты. Продукт может быть очищен с помощью нормальной или обращенно-фазной хроматографии. Затем осуществляли снятие защитных групп с ортоэфирных и фосфатных групп с использованием избытка бромтриметилсилана в смеси метанола и дихлорметана. Продукт может быть очищен с помощью осаждения или обращенно-фазной хроматографии. Сульфатирование свободных гидроксильных групп осуществляли с помощью суспендирования продукта в сухом DMF и осуществления реакции с избытком комплекса сульфуртриоксид-DMF. Затем реакционную смесь гасили с помощью воды и нейтрализовали. Конечный продукт может быть осажден из реакционной смеси путем добавления метанола и очищен с помощью эксклюзионной хроматографии или обращенно-фазной хроматографии.



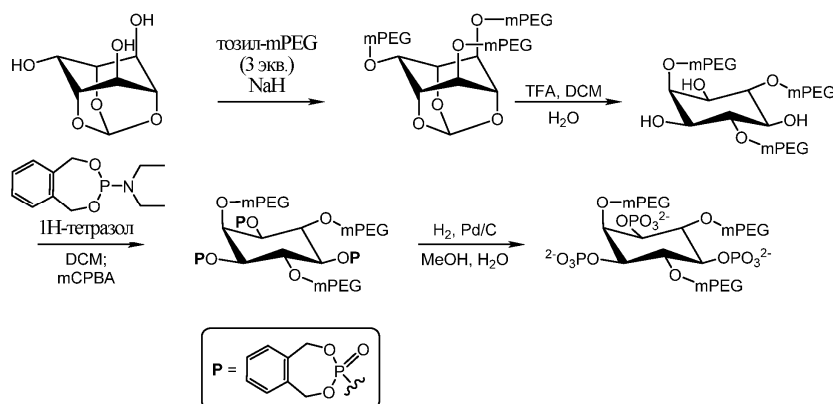
Синтез PEG-IT5, 4,6-PEG-IT4 и PEG-IT2S3.

Синтез PEG-IT5 (IIIr, IIIs, IIIt), 4,6-PEG-IT4 (IVi, IVj, IVk) и PEG-IT2S3 (IIIx, IIIy, IIIz) проводили согласно последовательности, определенной для PEGIP5, 4,6-PEG-IP4 и PEG-IP2S3, кроме этого, фосфорилирование выполняли с помощью 1Н-тетразола (4 экв.) с последующим добавлением фосфорамидита

(8 экв.) к реакционной смеси и перемешиванием на протяжении ночи. После этого пиридин последовательно с измельченной серной стружкой (20 экв.) добавляли к реакционной смеси и перемешивали на протяжении ночи для завершения тиофосфорилирования.

Синтез 2A6-PEG-IP3(Vd, Ve, Vf).

Синтез проводили согласно последовательности, изображенной на схеме ниже.



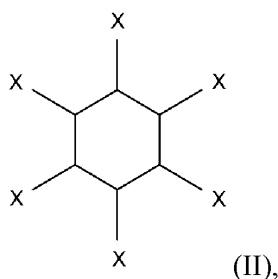
Инозитолортоформиат вводили в реакцию с PEG-тозилатом с получением тройного пегилированного 2,4,6-PEG-инозитолортоформиата. Ортоформиат-защитную группу удаляли с использованием трифторуксусной кислоты и дихлорметана. Соединение вводили в реакцию с фосфорамидитом, 1H-тетразолом, дихлорметаном и метахлорпероксибензойной кислотой. Полученное в результате соединение вводили в реакцию с H_2 , MeOH и PdO с получением 2,4,6-PEG-IP4.

Синтез 2,4,6-PEG-IT3 (Va, Vh, Vi).

Синтез 2,4,6-PEG-IT3 проводили согласно описанию для 2,4,6-PEG-IP3, кроме этого, фосфорилирование выполняли с помощью 1H-тетразола (4 экв.) с последующим добавлением фосфорамидита (8 экв.) к реакционной смеси и перемешиванием на протяжении ночи. После этого пиридин последовательно с измельченной серной стружкой (20 экв.) добавляли к реакционной смеси и перемешивали на протяжении ночи для завершения тиофосфорилирования.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Применение соединения, описанного общей формулой (II)



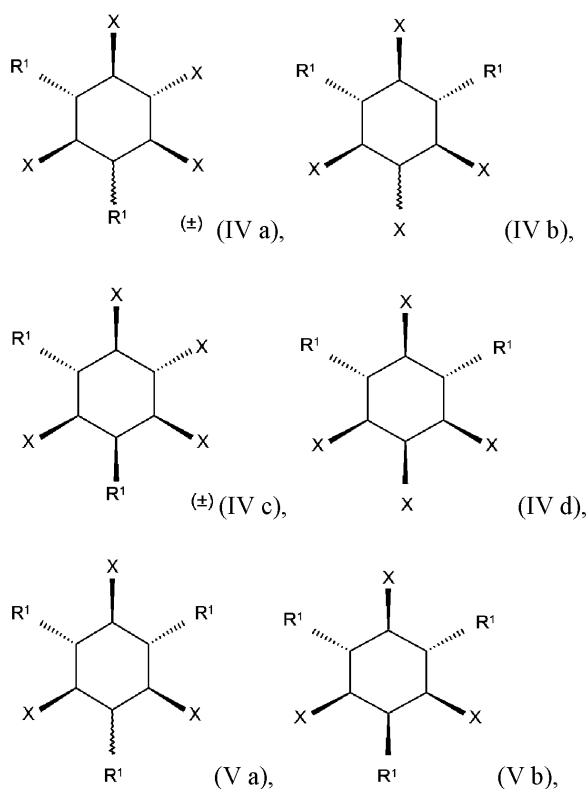
где два или три X представляют собой R^1 , и при этом остальные X независимо друг от друга выбраны из OPO_3^{2-} , $OPSO_2^{2-}$ и OSO_3^- ; и

каждый R^1 независимо от любого другого R^1 представляет собой полиэтиленгликоль, для лечения или предупреждения состояния, связанного с патологической кристаллизацией кальция.

2. Применение по п.1, где R^1 представляет собой полиэтиленгликоль, и R^1 характеризуется значением молярной массы от 100 до 3000 г/моль.

3. Применение по п.1 или 2, где присутствует два или три R^1 , и при этом каждый R^1 является таким же, как любой другой R^1 .

4. Применение по п.3, где соединение характеризуется общей формулой (IVa), (IVb), (IVc), (IVd), (Va) или (Vb)



где каждый X и R¹ характеризуются значением, изложенным выше.

5. Применение по любому из пп.1, 2, где два или три X представляют собой R¹, и при этом остальные X представляют собой

все OPO₃²⁻ или
все OPSO₂²⁻, или
все OSO₃⁻.

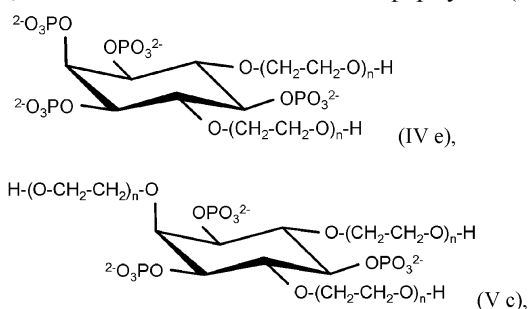
6. Применение по любому из пп.1, 2, где
два или три X представляют собой R¹, и при этом остальные X представляют собой OPO₃²⁻; и
R¹ представляет собой полиэтиленгликоль и характеризуется значением молярной массы от 100 до 3000 г/моль.

7. Применение по любому из пп.1, 2, где
два или три X представляют собой R¹, и при этом остальные X представляют собой OPSO₂²⁻; и
R¹ представляет собой полиэтиленгликоль и характеризуется значением молярной массы от 100 до 3000 г/моль.

8. Применение по п.6 или 7, где три X представляют собой R¹.

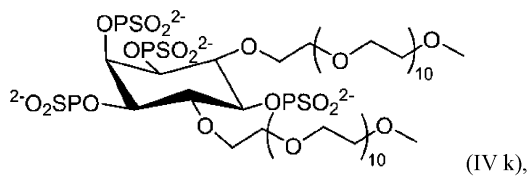
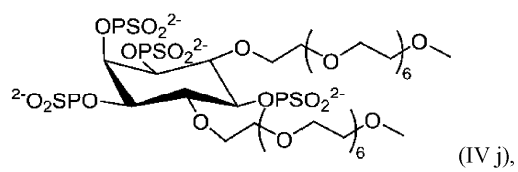
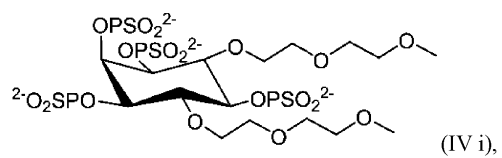
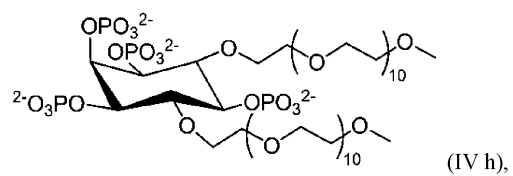
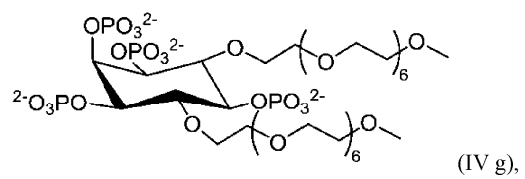
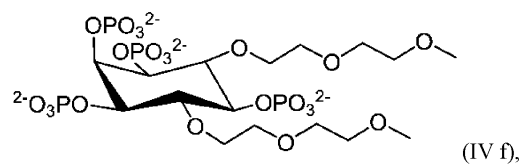
9. Применение по любому из предыдущих пунктов, где R¹ представляет собой полиэтиленгликоль, характеризующийся формулой R³-(O-CH₂-CH₂)_n- или R³-(O-CH₂-CH₂)_n-O-, где n характеризуется значением от 2 до 200, и R³ представляет собой водород, метил или этил.

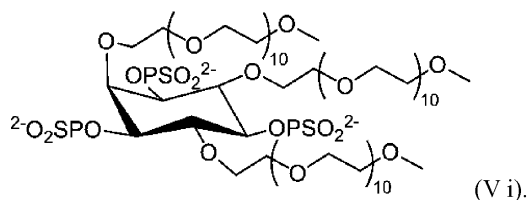
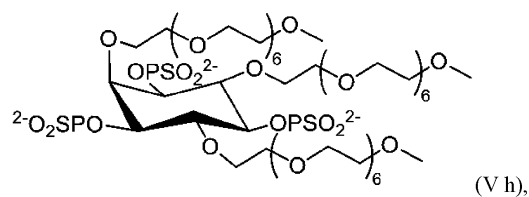
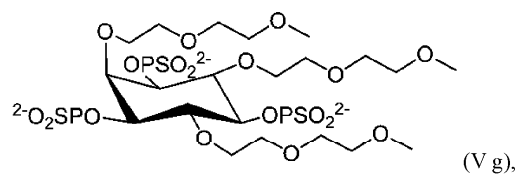
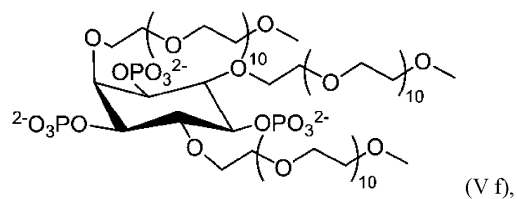
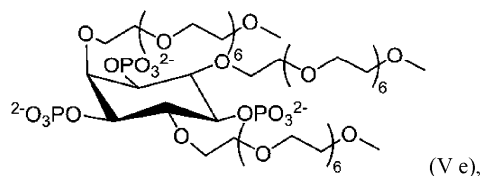
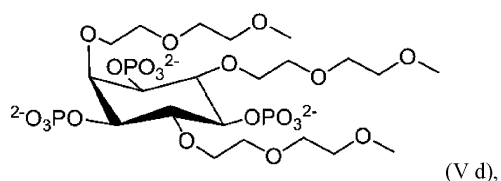
10. Применение соединения для лечения или предупреждения состояния, связанного с патологической кристаллизацией кальция, где соединение описано общей формулой (IVe) или (Vc)



где n характеризуется значением от 2 до 200.

11. Применение соединения для лечения или предупреждения состояния, связанного с патологической кристаллизацией кальция, где соединение описано любой из формул (IVf), (IVg), (IVh), (IVi), (IVj), (IVk), (Vd), (Ve), (Vf), (Vg), (Vh) или (Vi)

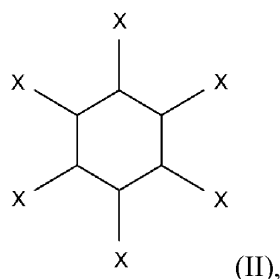




12. Применение по любому из предыдущих пунктов, где указанный полиэтиленгликоль представляет собой монодисперсный полиэтиленгликоль.

13. Применение по любому из пп.1-12, где указанное состояние выбрано из кальцификации сосудов, кальциноза клапана, нефрокальциноза, кальциноза кожи, камней в почках, хондрокальциноза, прогрессирования хронического заболевания почек, кальцифилаксии, общей кальцификации артерий у новорожденных, аортального стеноза, первичной гипероксалурии и эластичной псевдоксантомы.

14. Соединение, описанное общей формулой (II)



где два или три X представляют собой R^1 , и при этом остальные X независимо от других X выбраны из OPO_3^{2-} , $OPSO_2^{2-}$ и OSO_3^{2-} ; и

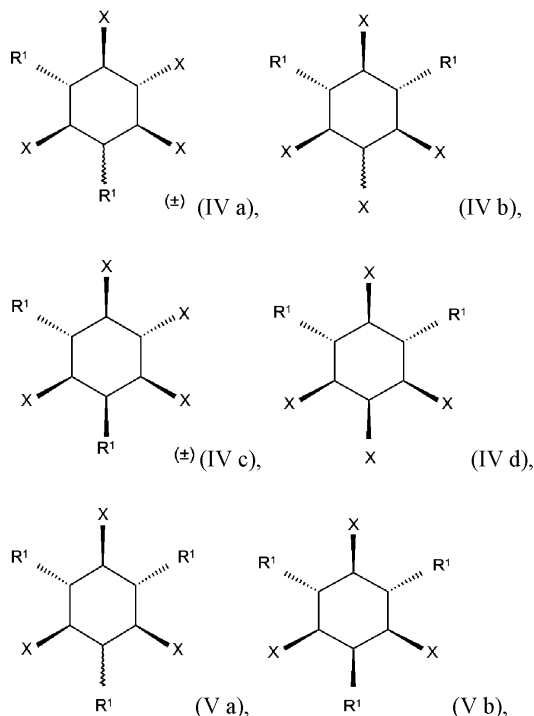
каждый R^1 независимо от любого другого R^1 представляет собой полиэтиленгликоль.

15. Соединение по п.14, где два или три X представляют собой R^1 , и при этом остальные X представляют собой

все OPO_3^{2-} , или
 все OPSO_2^{2-} , или
 все OSO_3^- .

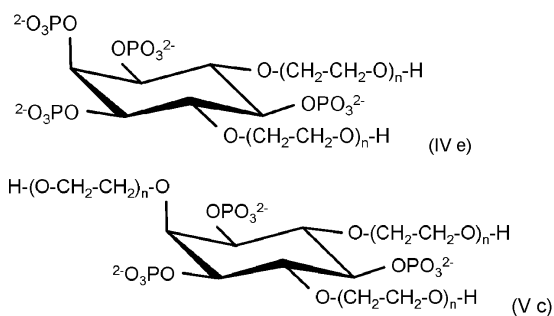
16. Соединение по п.14, где R^1 представляет собой полиэтиленгликоль и характеризуется значением молярной массы от 100 до 3000 г/моль.

17. Соединение по п.14, описанное любой из формул (IVa), (IVb), (IVc), (IVd), (Va) или (Vb)



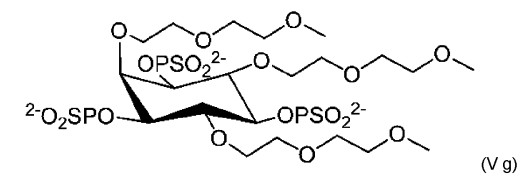
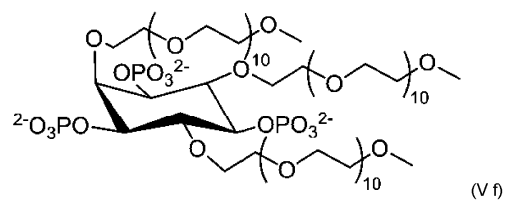
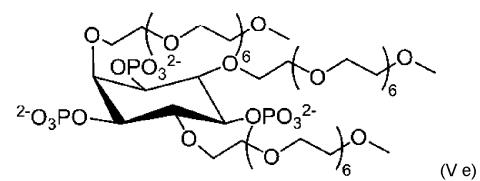
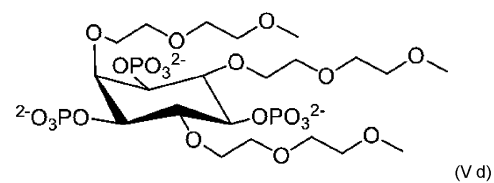
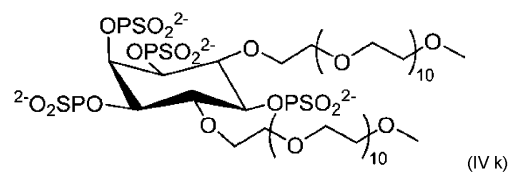
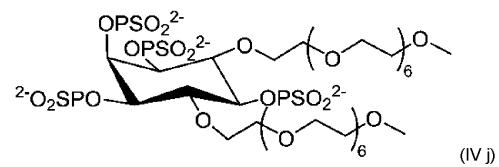
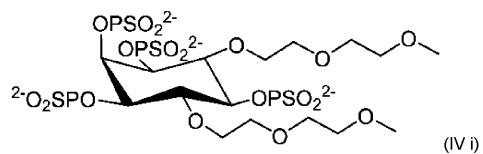
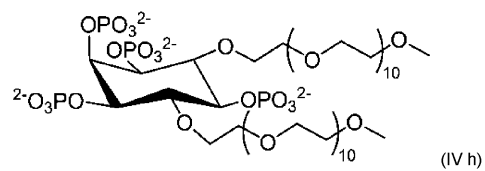
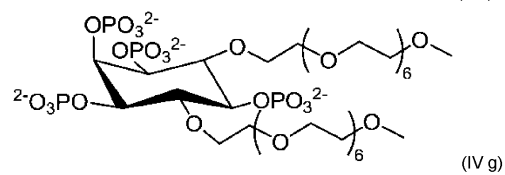
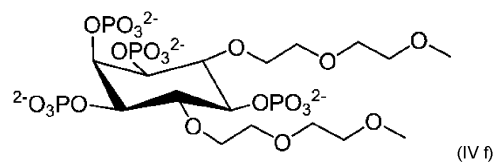
где каждый X выбран из OPO_3^{2-} , OPSO_2^{2-} и OSO_3^- , и каждый R^1 независимо от любого другого R^1 представляет собой полиэтиленгликоль.

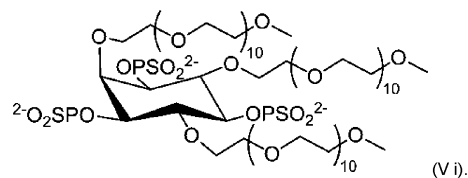
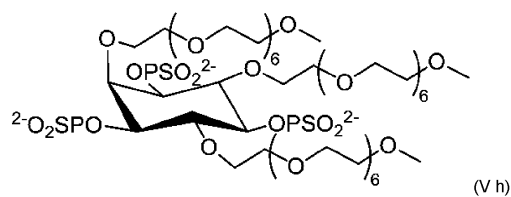
18. Соединение по п.14, описанное любой из формул (IVe) или (Vc)



где n характеризуется значением от 2 до 200.

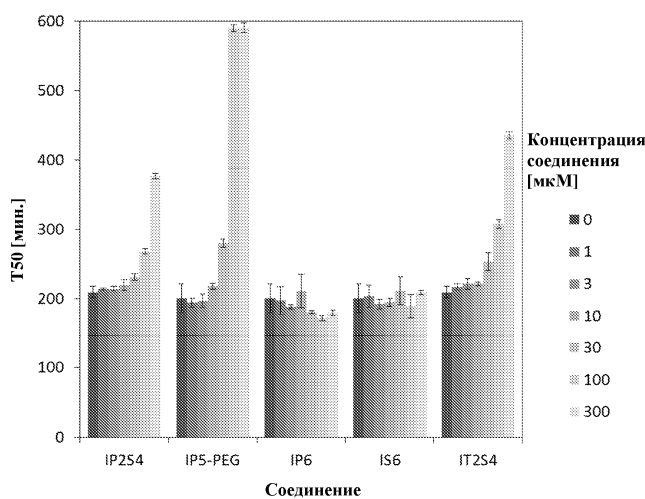
19. Соединение, описанное любой из формул (IVf), (IVg), (IVh), (IVi), (IVj), (IVk), (Vd), (Ve), (Vf), (Vg), (Vh) или (Vi)



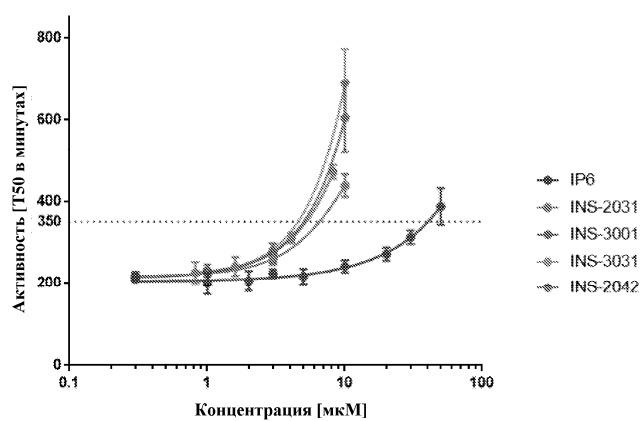


20. Применение лекарственной формы, содержащей соединение по любому из пп.14-19, составленной для внутривенного, внутривнутрибрюшинного, внутримышечного, внутриартериального или подкожного введения, для лечения или предупреждения состояния, связанного с патологической кристаллизацией кальция.

21. Применение раствора для гемодиализа или перитонеального диализа, содержащего соединение по любому из пп.14-19, для лечения или предупреждения состояния, связанного с патологической кристаллизацией кальция.



Фиг. 1



Фиг. 2



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

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