

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) **202193255** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2022.05.20

(22) Дата подачи заявки
2020.06.26

(51) Int. Cl. **C07C 321/14** (2006.01)
C07C 319/20 (2006.01)
A61P 31/16 (2006.01)
A61P 11/06 (2006.01)
A61K 31/225 (2006.01)
A61K 31/27 (2006.01)

(54) **НОВЫЕ МОЛЕКУЛЫ**

(31) **2019902231; 2019904862**

(32) **2019.06.26; 2019.12.20**

(33) **AU**

(86) **PCT/AU2020/050660**

(87) **WO 2020/257870 2020.12.30**

(71) Заявитель:
АКСЕЛИА ОНКОЛОДЖИ ПТЙ ЛТД
(AU)

(72) Изобретатель:

Холмс Айан, Цэн Вэйгуан, Джексон
Дэвид, Демейсон Кристоф, Маклахлан
Грант (AU)

(74) Представитель:

Хмара М.В. (RU)

(57) Изобретение относится к соединениям-агонистам рецепторов TLR2 и их композициям, а также к применению таких соединений и композиций для предупреждения и/или лечения респираторных инфекций, или заболеваний, или состояний, обусловленных вирусными или бактериальными инфекциями.

A1

202193255

202193255

A1

НОВЫЕ МОЛЕКУЛЫ

Настоящая заявка испрашивает приоритет согласно предварительной заявке на патент Австралии No. 2019902231 (поданной 26 июня 2019 г.) и предварительной заявке на патент Австралии No. 2019904862 (поданной 20 декабря 2019 г.). Полное содержание каждого из патентных документов AU2019902231 и AU2019904862 тем самым включено в настоящий документ посредством ссылки.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

Настоящее изобретение относится к соединениям и их композициям, а также к применению таких соединений и композиций для предупреждения и/или лечения респираторных инфекций, или респираторных заболеваний, или состояний, обусловленных вирусными или бактериальными инфекциями.

ПРЕДШЕСТВУЮЩИЙ УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Респираторные инфекции относятся к наиболее распространенным причинам заболеваний человека во всем мире и обычно вызываются вирусами. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ, англ. WHO), в мире одни только сезонные эпидемии гриппа приводят к приблизительно от 3 до 5 миллионам случаев тяжелых заболеваний и приблизительно от 250000 до 500000 смертей в год.

Несмотря на то, что для некоторых сезонных штаммов, например, гриппа, существуют вакцины, эти вакцины не всегда оказываются эффективными из-за ряда факторов, таких как заражение в период между латентной фазой от введения вакцины до появления антител и формирования иммунных клеток. Сезонные профилактические прививки также часто нуждаются в корректировке, включая изменение состава препарата и повторное введение, и, кроме того, могут не обеспечивать защиту в течение всего требуемого периода времени. Для других случаев гриппа, таких как непредвиденные пандемические вспышки, вакцина не всегда известна, разработана или доступна.

Вирусные респираторные инфекции также могут усугублять тяжесть респираторных заболеваний, приводя к обострениям (приступам). Обострения могут возникать при таких состояниях, как астма и хроническое обструктивное заболевание легких (ХОЗЛ, англ. COPD). Обострения астмы и ХОЗЛ являются наиболее клинически и экономически значимыми формами заболеваний.

Подавляющее большинство обострений, особенно при астме, продолжают возникать, несмотря на использование лучших доступных современных методов лечения. Если обострения все же происходят, возможности лечения остаются ограниченными и

практически не изменившимися за последние годы. Лечение включает в себя увеличение дозы ингалируемых бронхолитических средств и системных или пероральных кортикостероидов – тех же самых препаратов, с помощью которых изначально не удалось предотвратить возникающее обострение.

- 5 Таким образом, существует потребность в новых или улучшенных соединениях и способах лечения и/или предупреждения респираторных инфекций или респираторных состояний, обусловленных вирусными или бактериальными инфекциями.

- 10 Ссылка в описании на какой-либо известный уровень техники не является заявлением или предположением о том, что этот известный уровень техники составляет часть общедоступных сведений в любой юрисдикции или что можно обоснованно ожидать, что этот известный уровень техники будет понят, расценен в установленном порядке и/или объединен с другими элементами предшествующего уровня техники специалистами в данной области техники.

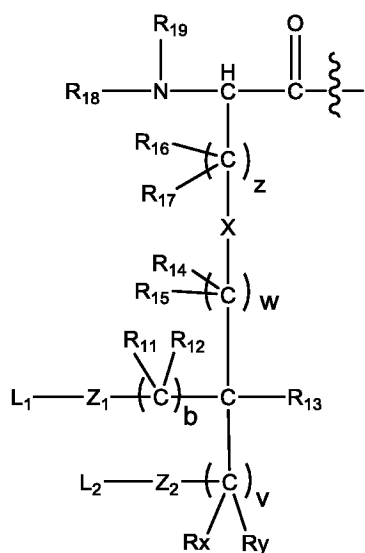
КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

- 15 В настоящем изобретении предложены соединения-агонисты белка Toll-подобного рецептора (TLR2) и их композиции. Ранее было установлено, что агонисты TLR2 могут быть эффективны при лечении респираторных заболеваний и состояний, вызванных возбудителями инфекции, такими как вирусы и бактерии. Преимущественно, соединения и композиции по настоящей заявке могут проявлять активность и применяться в таких
- 20 терапевтических областях, как лечение и/или предупреждение респираторных заболеваний или состояний, обусловленных вирусными или бактериальными инфекциями. Кроме того, соединения и композиции по настоящей заявке могут обнаруживать повышенную стабильность, что может привести к увеличению скорости клиренса после введения. Соединения по изобретению демонстрируют лучшую
- 25 стабильность в растворе по сравнению с другими родственными соединениями.

Согласно одному из аспектов, в настоящем изобретении предложено соединение, имеющее структуру:



где A включает в себя или состоит из:



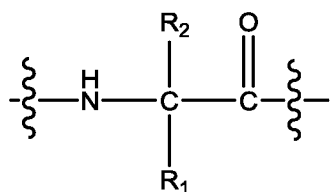
где

каждый из b и w независимо представляет собой целое число от 0 до 7, а v представляет собой целое число от 0 до 5, такое как от 2 до 5, при условии, что:

- 5 сумма b , v и w составляет по меньшей мере 3; а
сумма b и w составляет от 0 до 7;
 z равно 1 или 2;
 X выбран из $-S-$, $-S(=O)-$ и $-S(=O)_2-$;
- каждый из Z_1 и Z_2 независимо выбран из группы, состоящей из $-O-$, $-NR-$, $-S-$,
10 $S(=O)$, $-S(=O)_2-$, $-C(=O)O-$, $-OC(=O)-$, $-C(=O)NR-$, $-NRC(=O)-$, $-C(=O)S-$, $-SC(=O)-$, $-OC(=O)O-$,
 $-NRC(=O)O-$, $-OC(=O)NR-$ и $-NRC(=O)NR-$;
- каждый из R_{11} , R_{12} , R_x , R_y , R_{14} , R_{15} , R_{16} , и R_{17} независимо представляет собой H или C_1 - C_6 алифатическую группу;
- каждый из R , R_{13} и R_{18} независимо представляет собой H или C_1 - C_6 алифатическую
15 группу;
- R_{19} представляет собой H, C_1 - C_6 алифатическую группу, защитную группу
аминогруппы, $L_3-C(=O)-$ или A_2 ;
- каждый из L_1 и L_2 независимо представляет собой C_5 - C_{21} алифатическую группу
или C_4 - C_{20} гетероалифатическую группу;
- 20 L_3 представляет собой C_1 - C_{21} алифатическую группу или C_2 - C_{20}
гетероалифатическую группу;
- A_2 представляет собой аминокислоту или пептид;

где любая алифатическая или гетероалифатическая группа, присутствующая в любом из R , R_{11} , R_{12} , R_{13} , R_{14} , R_{15} , R_{16} , R_{17} , R_{18} , R_{19} , R_x , R_y , L_1 , L_2 и L_3 , необязательно является замещенной;

Y представляет собой



5

где R_1 и R_2 независимо выбраны из группы, состоящей из H , $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{OPO}(\text{OH})_2$, $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ и $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OR}_8$, где любой из атомов водорода алкильной группы может быть заменен галогеном;

R_8 выбран из группы, состоящей из H и прямого или разветвленного $\text{C}_1\text{--C}_6$ алкила;

10

и

Y включает в себя или состоит из полиэтиленгликоля (англ. PEG),

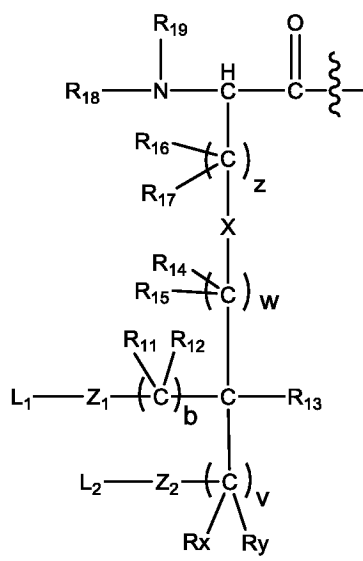
или его фармацевтически приемлемые соль, сольват или пролекарство.

В настоящем изобретении также предложено соединение, содержащее A и PEG, где A и PEG связаны при помощи остатка глицина, серина, гомосерина, треонина, фосфосерина, аспарагина или глутамина либо сложного эфира глутаминового остатка,

15

где

A в соединении имеет структуру:



где

каждый из b и w независимо представляет собой целое число от 0 до 7, а v представляет собой целое число от 0 до 5, такое как от 2 до 5, при условии, что:

сумма b , v и w составляет по меньшей мере 3; а

сумма b и w составляет от 0 до 7;

5 z равно 1 или 2;

X выбран из $-S-$, $-S(=O)-$ и $-S(=O)_2-$;

каждый из Z_1 и Z_2 независимо выбран из группы, состоящей из $-O-$, $-NR-$, $-S-$, $-S(=O)-$, $-S(=O)_2-$, $-C(=O)O-$, $-OC(=O)-$, $-C(=O)NR-$, $-NRC(=O)-$, $-C(=O)S-$, $-SC(=O)-$, $-OC(=O)O-$,

10 $-NRC(=O)O-$, $-OC(=O)NR-$ и $-NRC(=O)NR-$;

каждый из R_{11} , R_{12} , R_x , R_y , R_{14} , R_{15} , R_{16} , и R_{17} при каждом значении b , v , w и z независимо представляет собой H или C_1-C_6 алифатическую группу;

каждый из R , R_{13} и R_{18} независимо представляет собой H или C_1-C_6 алифатическую группу;

15 R_{19} представляет собой H , C_1-C_6 алифатическую группу, защитную группу аминогруппы, $L_3-C(=O)-$ или A_2 ;

каждый из L_1 и L_2 независимо представляет собой C_5-C_{21} алифатическую группу или C_4-C_{20} гетероалифатическую группу;

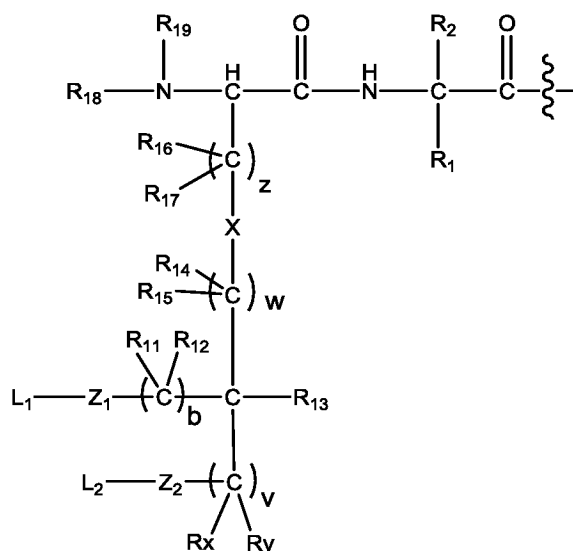
20 L_3 представляет собой C_1-C_{21} алифатическую группу или C_2-C_{20} гетероалифатическую группу;

A_2 представляет собой аминокислоту или пептид;

где любая алифатическая или гетероалифатическая группа, присутствующая в любом из R , R_{11} , R_{12} , R_{13} , R_{14} , R_{15} , R_{16} , R_{17} , R_{18} , R_{19} , R_x , R_y , L_1 , L_2 и L_3 , необязательно является замещенной;

25 или его фармацевтически приемлемые соль, сольват или пролекарство.

Согласно одному из аспектов, в настоящем изобретении предложено соединение, содержащее:



где R_1 и R_2 независимо выбраны из группы, состоящей из H, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{OPO}(\text{OH})_2$, $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ и $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OR}_8$, где любой из атомов водорода алкильной группы может быть заменен галогеном;

5 R_8 выбран из группы, состоящей из H и прямого или разветвленного $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил;

каждый из b и w независимо представляет собой целое число от 0 до 7, а v представляет собой целое число от 0 до 5, при условии, что:

сумма b , v и w составляет по меньшей мере 3; а

сумма b и w составляет от 0 до 7;

10 z равно 1 или 2;

X выбран из $-\text{S}-$, $-\text{S}(=\text{O})-$ и $-\text{S}(=\text{O})_2-$;

каждый из Z_1 и Z_2 независимо выбран из группы, состоящей из $-\text{O}-$, $-\text{NR}-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(=\text{O})-$, $-\text{S}(=\text{O})_2-$, $-\text{C}(=\text{O})\text{O}-$, $-\text{OC}(=\text{O})-$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}-$, $-\text{NRC}(=\text{O})-$, $-\text{C}(=\text{O})\text{S}-$, $-\text{SC}(=\text{O})-$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{O}-$, $-\text{NRC}(=\text{O})\text{O}-$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}-$ и $-\text{NRC}(=\text{O})\text{NR}-$;

15 каждый из R_{11} , R_{12} , R_x , R_y , R_{14} , R_{15} , R_{16} , и R_{17} при каждом значении b , v , w и z независимо представляет собой H или $\text{C}_1\text{-C}_6$ алифатическую группу;

каждый из R , R_{13} и R_{18} независимо представляет собой H или $\text{C}_1\text{-C}_6$ алифатическую группу;

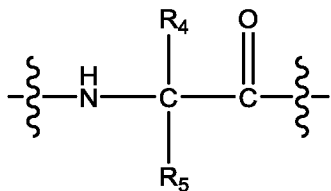
20 R_{19} представляет собой H, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алифатическую группу, защитную группу аминогруппы, $\text{L}_3\text{-C}(=\text{O})-$ или A_2 ;

каждый из L_1 и L_2 независимо представляет собой $\text{C}_5\text{-C}_{21}$ алифатическую группу или $\text{C}_4\text{-C}_{20}$ гетероалифатическую группу;

где в случае, когда $q = 1$, R_3 представляет собой $-NH_2$ или $-OH$;

где в случае, когда $q = 0$, R_3 представляет собой H;

L равно 0 или состоит из от 1 до 10 звеньев, где каждое звено представляет собой природную альфа-аминокислоту или получено из природной альфа-аминокислоты и имеет формулу:



5

где R_4 представляет собой H; и

R_5 представляет собой боковую цепь или второй атом водорода аминокислоты;

каждый из b и w независимо представляет собой целое число от 0 до 7, а v представляет собой целое число от 0 до 5, при условии, что:

10 сумма b , v и w составляет по меньшей мере 3; а

сумма b и w составляет от 0 до 7;

z равно 1 или 2;

X выбран из $-\text{S}-$, $-\text{S}(=\text{O})-$ и $-\text{S}(=\text{O})_2-$;

15 каждый из Z_1 и Z_2 независимо выбран из группы, состоящей из $-\text{O}-$, $-\text{NR}-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(=\text{O})-$, $-\text{S}(=\text{O})_2-$, $-\text{C}(=\text{O})\text{O}-$, $-\text{OC}(=\text{O})-$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}-$, $-\text{NRC}(=\text{O})-$, $-\text{C}(=\text{O})\text{S}-$, $-\text{SC}(=\text{O})-$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{O}-$, $-\text{NRC}(=\text{O})\text{O}-$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}-$ и $-\text{NRC}(=\text{O})\text{NR}-$;

каждый из R_{11} , R_{12} , R_x , R_y , R_{14} , R_{15} , R_{16} , и R_{17} при каждом значении b , v , w и z независимо представляет собой H или C_1 - C_6 алифатическую группу;

20 каждый из R , R_{13} и R_{18} независимо представляет собой H или C_1 - C_6 алифатическую группу;

R_{19} представляет собой H, C_1 - C_6 алифатическую группу, защитную группу аминокислоты, L_3 - $\text{C}(=\text{O})-$ или A_2 ;

каждый из L_1 и L_2 независимо представляет собой C_5 - C_{21} алифатическую группу или C_4 - C_{20} гетероалифатическую группу;

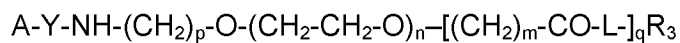
25 L_3 представляет собой C_1 - C_{21} алифатическую группу или C_2 - C_{20} гетероалифатическую группу;

A_2 представляет собой аминокислоту или пептид;

где любая алифатическая или гетероалифатическая группа, присутствующая в любом из R , R_{11} , R_{12} , R_{13} , R_{14} , R_{15} , R_{16} , R_{17} , R_{18} , R_{19} , R_x , R_y , L_1 , L_2 и L_3 , необязательно является замещенной;

или его фармацевтически приемлемые соль, сольват или пролекарство.

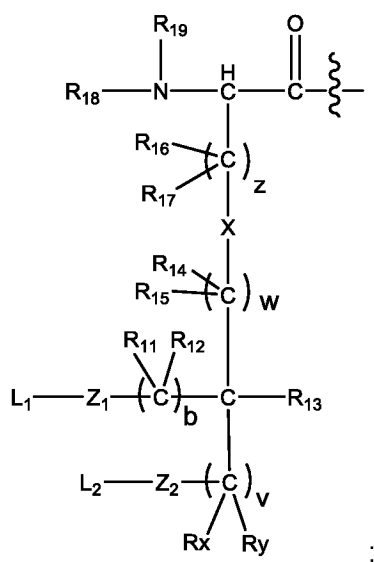
- 5 Согласно одному из вариантов осуществления, в настоящем изобретении предложено соединение формулы (VII):



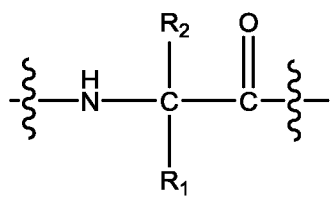
(VII),

где

- 10 A имеет структуру:



Y представляет собой



- 15 где R_1 и R_2 независимо выбраны из группы, состоящей из H, $-CH_2OH$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH(CH_3)OH$, $-CH_2OPO(OH)_2$, $-CH_2C(=O)NH_2$, $-CH_2CH_2C(=O)OH$ и $-CH_2CH_2C(=O)OR_8$, где любой из атомов водорода алкильной группы может быть заменен галогеном;

R_8 выбран из группы, состоящей из H и прямого или разветвленного C_1 - C_6 алкила;

n равно от 3 до 100;

m равно 1, 2, 3 или 4;

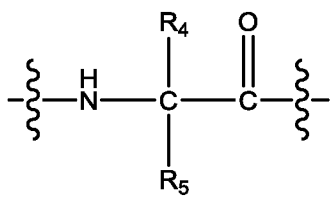
p равно 2, 3 или 4;

q равно 0 или 1;

где в случае, когда $q = 1$, R_3 представляет собой $-\text{NH}_2$ или $-\text{OH}$;

где в случае, когда $q = 0$, R_3 представляет собой H ;

- 5 L равно 0 или состоит из от 1 до 10 звеньев, где каждое звено представляет собой природную альфа-аминокислоту или получено из природной альфа-аминокислоты и имеет формулу:



где R_4 представляет собой H ; и

- 10 R_5 представляет собой боковую цепь или второй атом водорода аминокислоты;
каждый из b и w независимо представляет собой целое число от 0 до 7, а v представляет собой целое число от 0 до 5, при условии, что:

сумма b , v и w составляет по меньшей мере 3; а

сумма b и w составляет от 0 до 7;

- 15 z равно 1 или 2;

X выбран из $-\text{S}-$, $-\text{S}(=\text{O})-$ и $-\text{S}(=\text{O})_2-$;

каждый из Z_1 и Z_2 независимо выбран из группы, состоящей из $-\text{O}-$, $-\text{NR}-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(=\text{O})-$, $-\text{S}(=\text{O})_2-$, $-\text{C}(=\text{O})\text{O}-$, $-\text{OC}(=\text{O})-$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}-$, $-\text{NRC}(=\text{O})-$, $-\text{C}(=\text{O})\text{S}-$, $-\text{SC}(=\text{O})-$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{O}-$, $-\text{NRC}(=\text{O})\text{O}-$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}-$ и $-\text{NRC}(=\text{O})\text{NR}-$;

- 20 каждый из R_{11} , R_{12} , R_x , R_y , R_{14} , R_{15} , R_{16} , и R_{17} при каждом значении b , v , w и z независимо представляет собой H или $\text{C}_1\text{-C}_6$ алифатическую группу;

каждый из R , R_{13} и R_{18} независимо представляет собой H или $\text{C}_1\text{-C}_6$ алифатическую группу;

- 25 R_{19} представляет собой H , $\text{C}_1\text{-C}_6$ алифатическую группу, защитную группу аминогруппы, $\text{L}_3\text{-C}(=\text{O})-$ или A_2 ;

каждый из L_1 и L_2 независимо представляет собой $\text{C}_5\text{-C}_{21}$ алифатическую группу или $\text{C}_4\text{-C}_{20}$ гетероалифатическую группу;

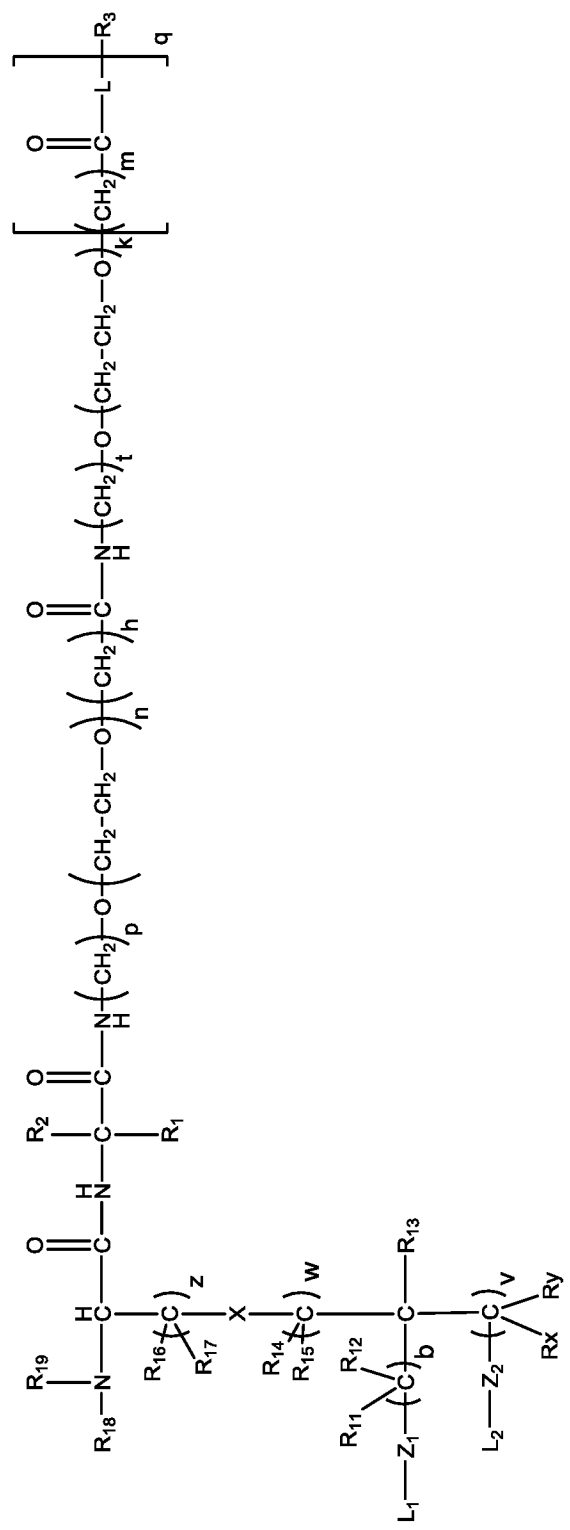
L_3 представляет собой C_1 - C_{21} алифатическую группу или C_2 - C_{20} гетероалифатическую группу;

A_2 представляет собой аминокислоту или пептид;

5 где любая алифатическая или гетероалифатическая группа, присутствующая в любом из R , R_{11} , R_{12} , R_{13} , R_{14} , R_{15} , R_{16} , R_{17} , R_{18} , R_{19} , R_x , R_y , L_1 , L_2 и L_3 , необязательно является замещенной;

или его фармацевтически приемлемые соль, сольват или пролекарство.

Согласно одному из вариантов осуществления, соединение имеет формулу (X):



формула (X)

где

n равно от 3 до 100;

k равно от 3 до 100;

m равно 1, 2, 3 или 4;

p равно 2, 3 или 4;

t равно 2, 3 или 4;

h равно 1, 2, 3 или 4;

q равно 0 или 1;

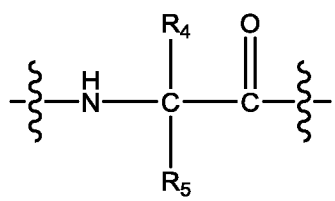
- 5 где R_1 и R_2 независимо выбраны из группы, состоящей из H, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{OPO}(\text{OH})_2$, $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ и $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OR}_8$, где любой из атомов водорода алкильной группы может быть заменен галогеном;

R_8 выбран из группы, состоящей из H и прямого или разветвленного $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила;

где в случае, когда $q = 1$, R_3 представляет собой $-\text{NH}_2$ или $-\text{OH}$;

- 10 где в случае, когда $q = 0$, R_3 представляет собой H;

L равно 0 или состоит из от 1 до 10 звеньев, где каждое звено представляет собой природную альфа-аминокислоту или получено из природной альфа-аминокислоты и имеет формулу:



- 15 где R_4 представляет собой H; и

R_5 представляет собой боковую цепь или второй атом водорода аминокислоты;

каждый из b и w независимо представляет собой целое число от 0 до 7, а v представляет собой целое число от 0 до 5, при условии, что:

сумма b, v и w составляет по меньшей мере 3; а

- 20 сумма b и w составляет от 0 до 7;

z равно 1 или 2;

X выбран из $-\text{S}-$, $-\text{S}(=\text{O})-$ и $-\text{S}(=\text{O})_2-$;

каждый из Z_1 и Z_2 независимо выбран из группы, состоящей из $-\text{O}-$, $-\text{NR}-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(=\text{O})-$, $-\text{S}(=\text{O})_2-$, $-\text{C}(=\text{O})\text{O}-$, $-\text{OC}(=\text{O})-$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}-$, $-\text{NRC}(=\text{O})-$, $-\text{C}(=\text{O})\text{S}-$, $-\text{SC}(=\text{O})-$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{O}-$, $-\text{NRC}(=\text{O})\text{O}-$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}-$ и $-\text{NRC}(=\text{O})\text{NR}-$;

- 25 каждый из R_{11} , R_{12} , R_x , R_y , R_{14} , R_{15} , R_{16} , и R_{17} при каждом значении b, v, w и z независимо представляет собой H или $\text{C}_1\text{-C}_6$ алифатическую группу;

каждый из R , R_{13} и R_{18} независимо представляет собой H или C_1 - C_6 алифатическую группу;

R_{19} представляет собой H , C_1 - C_6 алифатическую группу, защитную группу аминогруппы, L_3 - $C(=O)$ - или A_2 ;

5 каждый из L_1 и L_2 независимо представляет собой C_5 - C_{21} алифатическую группу или C_4 - C_{20} гетероалифатическую группу;

L_3 представляет собой C_1 - C_{21} алифатическую группу или C_2 - C_{20} гетероалифатическую группу;

A_2 представляет собой аминокислоту или пептид;

10 где любая алифатическая или гетероалифатическая группа, присутствующая в любом из R , R_{11} , R_{12} , R_{13} , R_{14} , R_{15} , R_{16} , R_{17} , R_{18} , R_{19} , R_x , R_y , L_1 , L_2 и L_3 , необязательно является замещенной;

или его фармацевтически приемлемые соль, сольват или пролекарство.

15 В настоящем изобретении также предложены композиции, содержащие, по существу состоящие из или состоящие из соединения по изобретению, такого как описано в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемых соли, сольвата или пролекарства и фармацевтически приемлемых носителя, разбавителя или вспомогательного вещества.

20 Согласно одному из аспектов, в настоящем изобретении предложен способ лечения и/или предупреждения заболевания, включающий в себя повышение естественного иммунного ответа у субъекта путем введения субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения по изобретению, такого как описано в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемых соли, сольвата или пролекарства.

25 Согласно другому аспекту, в настоящем изобретении предложен способ лечения и/или предупреждения заболевания, обусловленного или вызванного возбудителем инфекции, включающий в себя введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения по изобретению, такого как описано в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемых соли, сольвата или пролекарства.

30 Согласно другому аспекту, в настоящем изобретении предложен способ лечения и/или предупреждения респираторного заболевания или состояния, обусловленного вирусной или бактериальной инфекцией, включающий в себя введение субъекту, нуждающемуся в этом, соединения по изобретению, такого как описано в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемых соли, сольвата или пролекарства.

Согласно другому аспекту, в настоящем изобретении предложен способ лечения и/или предупреждения респираторной инфекции, включающий в себя введение субъекту, нуждающемуся в этом, соединения по изобретению, такого как описано в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемых соли, сольвата или пролекарства.

5 Согласно другому аспекту, в настоящем изобретении предложен способ уменьшения воспаления дыхательных путей, включающий в себя введение субъекту, нуждающемуся в этом, соединения по изобретению, такого как описано в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемых соли, сольвата или пролекарства.

10 В настоящем изобретении также предложен способ улучшения способности субъекта контролировать респираторное заболевание или состояние во время респираторной вирусной инфекции, при этом способ включает в себя введение субъекту, нуждающемуся в этом, соединения по изобретению, такого как описано в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемых соли, сольвата или пролекарства.

15 В настоящем изобретении также предложен способ лечения и/или предупреждения заболевания или состояния, связанного с рецептором TLR2, при этом способ включает в себя введение субъекту, нуждающемуся в этом, соединения по изобретению, такого как описано в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемых соли, сольвата или пролекарства.

20 В настоящем изобретении также предложен способ агонизирования активности TLR2 в клетке, при этом способ включает в себя приведение в контакт клетки с соединением по изобретению, таким как описано в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемыми солью, сольватом или пролекарством.

25 Согласно другому аспекту, в настоящем изобретении предложено применение соединения по изобретению, такого как описано в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемых соли, сольвата или пролекарства в получении лекарственного средства для повышения естественного иммунного ответа у субъекта.

30 Согласно другому аспекту, в настоящем изобретении предложено применение соединения по изобретению, такого как описано в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемых соли, сольвата или пролекарства в получении лекарственного средства для лечения и/или предупреждения заболевания, вызванного возбудителем инфекции.

35 Согласно другому аспекту, в настоящем изобретении также предложено применение соединения по изобретению, такого как описано в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемых соли, сольвата или пролекарства в получении лекарственного средства для лечения и/или предупреждения респираторного

заболевания или состояния, обусловленного вирусной или бактериальной инфекцией, у субъекта.

Согласно другому аспекту, в настоящем изобретении также предложено применение соединения по изобретению, такого как описано в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемых соли, сольвата или пролекарства в получении
5 лекарственного средства для лечения и/или предупреждения респираторной инфекции у субъекта.

Согласно другому аспекту, в настоящем изобретении также предложено применение соединения по изобретению, такого как описано в настоящем документе, или
10 его фармацевтически приемлемых соли, сольвата или пролекарства в получении лекарственного средства для уменьшения воспаления дыхательных путей.

Согласно другому аспекту, в настоящем изобретении также предложено применение соединения по изобретению, такого как описано в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемых соли, сольвата или пролекарства в получении
15 лекарственного средства для улучшения способности субъекта контролировать респираторное заболевание или состояние во время респираторной вирусной инфекции.

Согласно другому аспекту, в настоящем изобретении также предложено применение соединения по изобретению, такого как описано в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемых соли, сольвата или пролекарства в получении
20 лекарственного средства для лечения и/или предупреждения заболевания или состояния, связанного с рецептором TLR2.

Согласно одному из аспектов, в настоящем изобретении предложено применение соединения по изобретению, такого как описано в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемых соли, сольвата или пролекарства для повышения
25 естественного иммунного ответа у субъекта.

Согласно другому аспекту, в настоящем изобретении предложено применение соединения по изобретению, такого как описано в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемых соли, сольвата или пролекарства для предупреждения
заболевания, вызванного возбудителем инфекции, у субъекта.

Согласно другому аспекту, в настоящем изобретении предложено применение соединения по изобретению, такого как описано в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемых соли, сольвата или пролекарства для лечения и/или
30 предупреждения респираторного заболевания или состояния, обусловленного вирусной или бактериальной инфекцией, у субъекта.

Согласно другому аспекту, в изобретении предложено применение соединения по изобретению, такого как описано в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемых соли, сольвата или пролекарства для уменьшения воспаления дыхательных путей у субъекта.

5 Согласно другому аспекту, в изобретении предложено применение соединения по изобретению, такого как описано в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемых соли, сольвата или пролекарства для контроля респираторного заболевания или состояния во время респираторной вирусной инфекции у субъекта.

10 Согласно другому аспекту, в изобретении предложено применение соединения по изобретению, такого как описано в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемых соли, сольвата или пролекарства для лечения и/или предупреждения заболевания или состояния, связанного с рецептором TLR2.

15 Согласно другому аспекту, в настоящем изобретении также предложено применение соединения по изобретению, такого как описано в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемых соли, сольвата или пролекарства для агонизирования активности рецептора TLR2 в клетке.

В настоящем изобретении также предложен набор для применения или применяемый в способе по изобретению, при этом набор содержит, по существу состоит из или состоит из:

- 20 - соединения по изобретению, такого как описано в настоящем документе; и необязательно
- письменных инструкций, описывающих применение соединения в способе по изобретению.

25 Согласно еще одному аспекту, в настоящем изобретении предложен способ получения соединения по изобретению. Согласно некоторым вариантам осуществления, способ включает в себя стадии, описанные применительно к синтезам, представленным в примерах.

30 Дополнительные аспекты настоящего изобретения и дополнительные варианты осуществления аспектов, описанных в предшествующих разделах, станут очевидными из следующего описания, приведенного в качестве примера и со ссылкой на прилагаемые графические материалы.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

Фиг. 1: Активность в отношении рецепторов TLR2 соединений 3, 4, 15 и 16 по данным описанного в Примере 2 люциферазного анализа с использованием NK-kB.

Фиг. 2: Результаты стабильности в течение 2 недель (14 дней) соединений 3, 4, 15 и 16 после хранения в солевом растворе (0,9%) либо в фосфатно-солевом буфере (PBS; pH 7,4) при температуре 25°C или 40°C по отношению к выраженной в процентах площади основного пика ВЭЖХ (англ. HPLC, High Performance Liquid Chromatography –
5 высокоэффективная жидкостная хроматография) в нулевой момент времени, принятой за 100%, чтобы исключить вклад примесей в общую площадь пика.

Фиг. 3: Результаты стабильности в течение 2 недель (14 дней), как и в случае Фиг. 2, полученные с использованием площадей основных пиков, выраженных в процентах от площадей в нулевой момент времени.

10 Фиг. 4: Активность в отношении рецепторов TLR2 соединений 4, 20, 24 и 36 по данным описанного в Примере 9 люциферазного анализа с использованием NK-kB.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ВАРИАНТОВ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ

Следует понимать, что изобретение, раскрытое и определенное в данном описании, распространяется на все альтернативные комбинации двух или более
15 отдельных признаков, упомянутых или очевидных из текста либо графических материалов. Все эти различные комбинации составляют различные альтернативные аспекты изобретения.

Далее будет сделана подробная ссылка на некоторые варианты осуществления изобретения. Хотя изобретение будет описано во взаимосвязи с вариантами
20 осуществления, следует понимать, что это не подразумевает ограничения изобретения указанными вариантами осуществления. Напротив, изобретение направлено на охват всех альтернативных вариантов, модификаций и эквивалентов, которые могут быть включены в объем настоящего изобретения, определенный формулой изобретения.

Специалисту в данной области известно множество способов и материалов,
25 аналогичных или эквивалентных описанным в данном документе, которые можно использовать при практическом осуществлении настоящего изобретения. Настоящее изобретение никоим образом не ограничивается описанными способами и материалами. Следует понимать, что изобретение, раскрытое и определенное в данном описании, распространяется на все альтернативные комбинации двух или более отдельных
30 признаков, упомянутых или очевидных из текста или графических материалов. Все эти различные комбинации составляют различные альтернативные аспекты изобретения.

Все патенты и публикации, упомянутые в данном документе, полностью включены в него посредством ссылки.

При использовании в данном контексте, за исключением случаев, когда контекст
35 требует иного, термин "содержать" и варианты термина, такие как "содержащий",

"содержит" и "содержавший", не предназначены для исключения дополнительных добавок, компонентов, целых чисел или стадий.

Применительно к толкованию данного описания, термины, используемые в единственном числе, также будут включать в себя множественное число и наоборот.

- 5 Общие химические термины, используемые в приведенных в настоящем документе формулах, имеют свое обычное значение.

Термин "алифатический" включает в себя насыщенные и ненасыщенные, неароматические, линейные, разветвленные, ациклические и циклические углеводороды. Специалистам в данной области будет понятно, что алифатические группы включают, например, алкильные, алкенильные, алкинильные, циклоалкильные и циклоалкенильные группы и их гибридные формы, такие как (циклоалкил)алкильные, (циклоалкенил)алкильные и (циклоалкил)алкенильные группы. Согласно различным вариантам осуществления, алифатические группы содержат от 1 до 12, от 1 до 8, от 1 до 6 или от 1 до 4 атомов углерода. Согласно некоторым вариантам осуществления, алифатические группы содержат от 5 до 21, от 9 до 21 или от 11 до 21 атомов углерода, например, 11, 13, 15, 17 или 19 атомов углерода. Согласно некоторым вариантам осуществления, алифатическая группа является насыщенной.

Термин "гетероалифатический" включает в себя алифатические группы, в которых один или более атомов углерода в цепи или кольце независимо заменен гетероатомом, предпочтительно, гетероатомом, выбранным из кислорода, азота и серы. Согласно некоторым вариантам осуществления, гетероалифатическая группа является насыщенной. Примеры гетероалифатических групп включают линейные или разветвленные гетероалкильные, гетероалкенильные и гетероалкинильные группы.

Термин "алкил" включает в себя насыщенные углеводородные группы с прямой и разветвленной цепью. Согласно некоторым вариантам осуществления, алкильные группы содержат от 1 до 12, от 1 до 10, от 1 до 8, от 1 до 6 или от 1 до 4 атомов углерода. Согласно некоторым вариантам осуществления, алкильные группы содержат от 5 до 21, от 9 до 21 или от 11 до 21 атомов углерода, например, 11, 13, 15, 17 или 19 атомов углерода. Примеры алкильных групп с прямой цепью включают, не ограничиваясь перечнем, метил, этил, н-пропил, н-бутил, н-пентил, н-гексил, н-гептил и н-октил. Примеры разветвленных алкильных групп включают, не ограничиваясь перечнем, изопропил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, неопентил, изопентил и 2,2-диметилпропил.

Термин "алкенил" включает в себя алкильные группы с прямой и разветвленной цепью, имеющие по меньшей мере одну двойную связь между двумя атомами углерода. Согласно некоторым вариантам осуществления, алкенильные группы содержат от 2 до 12, от 2 до 10, от 2 до 8, от 2 до 6 или от 2 до 4 атомов углерода. Согласно некоторым

вариантам осуществления, алкенильные группы содержат от 5 до 21, от 9 до 21 или от 11 до 21 атомов углерода, например, 11, 13, 15, 17 или 19 атомов углерода. Согласно некоторым вариантам осуществления, алкенильные группы имеют одну, две или три углерод–углеродные двойные связи. Примеры алкенильных групп включают, не ограничиваясь перечнем, винил, аллил, $-\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_3)$, $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$ и $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}(\text{CH}_3)$.

Термин "алкинил" включает в себя алкильные группы с прямой и разветвленной цепью, имеющие по меньшей мере одну тройную связь между двумя атомами углерода. Согласно некоторым вариантам осуществления, алкинильная группа содержит от 2 до 12, от 2 до 10, от 2 до 8, от 2 до 6 или от 2 до 4 атомов углерода. Согласно некоторым вариантам осуществления, алкинильные группы имеют одну, две или три углерод–углеродные тройные связи. Примеры включают, не ограничиваясь перечнем, $-\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{C}\equiv\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}_3$ и $-\text{C}\equiv\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$.

Термин "гетероалкил" включает в себя алкильные группы, в которых один или более атомов углерода цепи заменен гетероатомом, предпочтительно, гетероатомом, выбранным из группы, состоящей из кислорода, азота и серы. Согласно некоторым вариантам осуществления, гетероалкил является насыщенным. Гетероалкильные группы включают, например, полиэтиленгликолевые группы и полиэтиленгликолевые эфирные группы и тому подобное.

Термин "циклоалкил" включает в себя моно-, би- или трициклические алкильные группы. Согласно некоторым вариантам осуществления, циклоалкильные группы содержат от 3 до 12, от 3 до 10, от 3 до 8, от 3 до 6, от 3 до 5 атомов углерода в кольце (кольцах). Согласно некоторым вариантам осуществления, циклоалкильные группы содержат от 5 до 6 атомов углерода в кольце. Примеры моноциклических циклоалкильных групп включают, не ограничиваясь перечнем, циклопропил, циклобутил, цикlopентил, циклогексил, циклогептил и циклооктил. Согласно некоторым вариантам осуществления, циклоалкильная группа содержит от 3 до 8, от 3 до 7, от 3 до 6, от 4 до 6, от 3 до 5 или от 4 до 5 атомов углерода в кольце. Би- и трициклические кольцевые системы включают мостиковые, спиро- и конденсированные циклоалкильные кольцевые системы. Примеры би- и трициклических кольцевых циклоалкильных систем включают, не ограничиваясь перечнем, бицикло[2,1,1]гексанил, бицикло[2.2,1]гептанил, адамантил и декалинил.

Термин "циклоалкенил" включает в себя неароматические циклоалкильные группы, имеющие по меньшей мере одну двойную связь между двумя атомами углерода. Согласно некоторым вариантам осуществления, циклоалкенильные группы имеют одну, две или три двойные связи. Согласно некоторым вариантам осуществления,

циклоалкенильные группы содержат от 4 до 14, от 5 до 14, от 5 до 10, от 5 до 8 или от 5 до 6 атомов углерода в кольце (кольцах). Согласно некоторым вариантам осуществления, циклоалкенильные группы содержат 5, 6, 7 или 8 атомов углерода в кольце. Примеры циклоалкенильных групп включают циклогексенил, цикlopентенил, циклогексадиенил, 5 бутадиенил, пентадиенил и гексадиенил.

Термин "арил" включает в себя циклические ароматические углеводородные группы, не содержащие в кольце гетероатомов. Арильные группы включают моноциклические, бициклические и трициклические кольцевые системы. Примеры арильных групп включают, не ограничиваясь перечнем, фенил, азуленил, гепталенил, 10 бифенил, флуоренил, фенантренил, антраценил, инденил, инданил, пенталенил и нафтил. Согласно некоторым вариантам осуществления, арильные группы содержат от 6 до 14, от 6 до 12 или от 6 до 10 атомов углерода в кольце (кольцах). Согласно некоторым вариантам осуществления, арильные группы представляют собой фенил или нафтил. Арильные группы включают конденсированные ароматические–алифатические 15 кольцевые системы. Примеры включают, не ограничиваясь перечнем, инданил и тетрагидронафтил.

Термин "гетероциклил" включает в себя неароматические кольцевые системы, содержащие 3 или более атомов в кольце, из которых один или более являются гетероатомами. Согласно некоторым вариантам осуществления, гетероатом 20 представляет собой азот, кислород или серу. Согласно некоторым вариантам осуществления, гетероциклильная группа содержит один, два, три или четыре гетероатома. Согласно некоторым вариантам осуществления, гетероциклильные группы включают моно-, би- и трициклические кольца, содержащие от 3 до 16, от 3 до 14, от 3 до 12, от 3 до 10, от 3 до 8 или от 3 до 6 атомов в кольце. Гетероциклильные группы 25 включают частично ненасыщенные и насыщенные кольцевые системы, например, имидазолинил и имидазолидинил. Гетероциклильные группы включают конденсированные и мостиковые кольцевые системы, содержащие гетероатом, например, хинуклидил. Гетероциклильные группы включают, не ограничиваясь перечнем, азиридилил, азетидинил, азепанил, диазепанил, 1,3-диоксанил, 1,3-диоксоланил, 30 изоксазолидинил, морфолинил, пиперазинил, пиперидинил, пиранил, пиразолидинил, пирролинил, пирролидинил, тетрагидрофуранил, тетрагидротиенил, тиадиазолидинил и тритианил.

Термин "гетероарил" включает в себя ароматические кольцевые системы, содержащие 5 или более атомов в кольце, из которых один или более являются гетероатомами. Согласно некоторым вариантам осуществления, гетероатом 35 представляет собой азот, кислород или серу. Согласно некоторым вариантам осуществления, гетероарильные группы включают моно-, би- и трициклические кольцевые

системы, содержащие от 5 до 16, от 5 до 14, от 5 до 12, от 5 до 10, от 5 до 8 или от 5 до 6 атомов в кольце. Гетероарильные группы включают, не ограничиваясь перечнем, пирролил, пиразолил, триазолил, тетразолил, оксазолил, изоксазолил, тиазолил, пиридинил, пиридазинил, пиримидинил, пиразинил, тиофенил, бензотиофенил, фуранил, бензофуранил, индолил, азаиндолил (пирролопиридинил), индазолил, бензимидазолил, пиразолопиридинил, триазолопиридинил, бензотриазолил, бензоксазолил, бензотиазолил, имидазопиридинил, изоксазолопиридинилксантинил, гуанинил, хинолинил, изохинолинил, тетрагидрохинолинил, хиноксалинил и хиназолинил. Гетероарильные группы включают конденсированные кольцевые системы, в которых все кольца являются ароматическими, например, индолил, и конденсированные кольцевые системы, в которых только одно из колец является ароматическим, например, 2,3-дигидроиндолил.

Термин "галоген" включает в себя F, Cl, Br и I.

Термин "гетероатом" включает в себя кислород, азот, серу или фосфор. Согласно некоторым вариантам осуществления, гетероатом выбран из группы, состоящей из кислорода, азота и серы.

При использовании в данном контексте, термин "замещенный" предназначен для обозначения того, что один или более атомов водорода в указанной группе замещен одним или более независимо выбранными подходящими заместителями при условии, что при этом не превышает нормальная валентность каждого атома, к которому присоединен заместитель (заместители), и замещение приводит к устойчивому соединению. Согласно некоторым вариантам осуществления, необязательные заместители в описанных в данном контексте соединениях включают, не ограничиваясь перечнем, галоген, CN, NO₂, OH, NH₂, NHR₁₀₀, NR₁₀₀R₂₀₀, C₁₋₆галогеналкил, C₁₋₆галогеналкокси, C(O)NH₂, C(O)NHR₁₀₀, C(O)NR₁₀₀R₂₀₀, SO₂R₁₀₀, OR₁₀₀, SR₁₀₀, S(O)R₁₀₀, C(O)R₁₀₀ и C₁₋₆алифатическую группу; где каждый из R₁₀₀ и R₂₀₀ независимо представляет собой C₁₋₆алифатическую группу, например, C₁₋₆алкил.

Термин "защитная группа карбоксильной группы" при использовании в данном контексте предназначен для обозначения группы, которая может быть легко удалена с образованием группы OH карбоксильной группы и защищает карбоксильную группу от нежелательной реакции во время синтеза. Такие защитные группы описаны в работах "Protective Groups in Organic Synthesis (Защитные группы в органическом синтезе)", под ред. T. W. Greene et al. (John Wiley & Sons, 1999) и "Amino Acid-Protecting Groups (Защитные группы аминокислот)", Fernando Albericio (совместно с Albert Isidro-Llobet и Mercedes Alvarez) Chemical Reviews 2009 (109) 2455-2504. Примеры включают, не ограничиваясь перечнем, алкильные и силильные группы, например, метил, этил, трет-

бутил, метоксиметил, 2,2,2-трихлорэтил, бензил, дифенилметил, триметилсилил и трет-бутилдиметилсилил и тому подобное.

Термин "защитная группа аминогруппы" при использовании в данном контексте предназначен для обозначения группы, которая может быть легко удалена с
 5 образованием NH_2 аминогруппы и защищает аминогруппу от нежелательной реакции во время синтеза. Такие защитные группы описаны в работах "Protective Groups in Organic Synthesis", под ред. T. W. Greene et al. (John Wiley & Sons, 1999) и "Amino Acid- Protecting Groups", Fernando Albericio (совместно с Albert Isidro-Llobet и Mercedes Alvarez) Chemical Reviews 2009 (109) 2455-2504. Примеры включают, не ограничиваясь перечнем,
 10 ацильные и ацилоксильные группы, например, ацетил, хлорацетил, трихлорацетил, о-нитрофенилацетил, о-нитрофеноксияцетил, трифторацетил, ацетоацетил, 4-хлорбутирил, изобутирил, пиколиноил, аминакапроил, бензоил, метоксикарбонил, 9-флуоренилметоксикарбонил, 2,2,2-трифторэтоксикарбонил, 2-триметилсилилэтоксикарбонил, трет-бутилоксикарбонил, бензилоксикарбонил, п-
 15 нитробензилоксикарбонил, 2,4-дихлорбензилоксикарбонил и тому подобное. Другие примеры включают Cbz (карбоксибензил), Nosyl (о- или п-нитрофенилсульфонил), Bros (2-(4-бифенил)изопропоксикарбонил) и Dde (1-(4,4-диметил-2,6-диоксогексиден)этил).

Термин "защитная группа карбоксамида" при использовании в данном контексте предназначен для обозначения группы, которая может быть легко удалена с
 20 образованием группы NH_2 карбоксамидной группы и защищает карбоксамидную группу от нежелательной реакции во время синтеза. Такие защитные группы описаны в работах "Protective Groups in Organic Synthesis", под ред. T. W. Greene et al. (John Wiley & Sons, 1999) и "Amino Acid- Protecting Groups", Fernando Albericio (совместно с Albert Isidro-Llobet и Mercedes Alvarez) Chemical Reviews 2009 (109) 2455-2504. Примеры включают, не
 25 ограничиваясь перечнем, 9-ксантенил (Xan), тритил (Trt), метилтритил (Mtt), циклопропилдиметилкарбинил (Cpd) и диметилциклопропилметил (Dmcp).

При использовании в данном контексте, термин "и/или" означает "и" или "или", либо то и другое.

Термин во множественном числе в "()", следующий за существительным,
 30 предполагает форму единственного и множественного числа, либо и то и другое.

Термин "сложный эфир" относится к группе карбоновой кислоты, в которой водород гидроксильной группы заменен насыщенной неразветвленной (линейной) или разветвленной углеводородной группой. Конкретными примерами алкильных групп являются метил, этил, пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, н-
 35 пентил, изопентил, н-гексил и 2,2-диметилбутил. Алкильная группа может быть C_1 - C_6 алкильной группой. При использовании в данном контексте формулировка,

определяющая границы диапазона величины, например, " от 1 до 5", означает любое целое число от 1 до 5, т.е. 1, 2, 3, 4 и 5. Иначе говоря, любой диапазон, определенный двумя конкретно указанными целыми числами, должен содержать и раскрывать любое целое число, определяющее указанные пределы, а также любое целое число, входящее в указанный диапазон. Алкильная группа может быть разветвленной алкильной группой.

Предполагается, что ссылка на числовой диапазон, раскрытый в данном контексте (например, от 1 до 10), также включает ссылку на все рациональные числа внутри этого диапазона (например, 1, 1,1, 2, 3, 3,9, 4, 5, 6, 6,5, 7, 8, 9 и 10), а также любой диапазон рациональных чисел внутри этого диапазона (например, от 2 до 8, от 1,5 до 5,5 и от 3,1 до 4,7) и, следовательно, все поддиапазоны всех диапазонов, явным образом раскрытых в данном документе, тем самым являются явным образом раскрытыми. Это лишь примеры того, что конкретно предполагается, и все возможные комбинации числовых значений величин между наименьшим и наибольшим из перечисленных значений следует рассматривать, как явно указанные в данной заявке аналогичным образом.

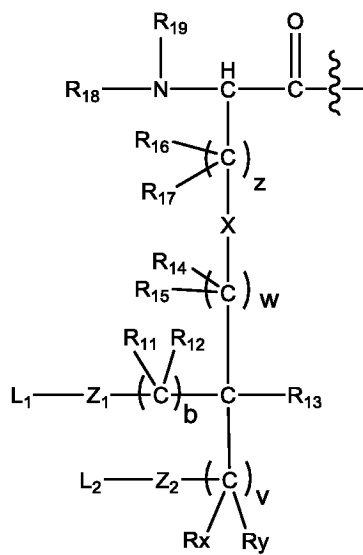
Как обсуждалось выше, авторы изобретения разработали и оптимизировали соединения для лечения и/или предупреждения респираторных заболеваний или состояний, в частности, обусловленных возбудителем инфекции, таким как бактерия или вирус. В частности, при введении этих соединений в верхние дыхательные пути соединения могут обеспечивать значительную защиту от репликации вируса в легких. Эти соединения могут иметь большую эффективность, чем другие известные агонисты TLR2. Эффективность агонистов TLR2 также может проявляться без существенного снижения специфичности TLR и/или не приводя к значительной потере веса на животных моделях, описанных в данном документе. Кроме того, соединения могут проявлять хорошую стабильность, например, в составе лекарственной формы и/или в среде биологической матрицы, поскольку могут быть относительно устойчивыми к гидролитическим и/или ферментативным разложениям. Соединения по изобретению демонстрируют улучшенную стабильность в растворе по сравнению с другими родственными соединениями.

Согласно одному из аспектов, в настоящем изобретении предложено соединение формулы (I):



(I)

где A представляет собой:



где

каждый из b и w независимо представляет собой целое число от 0 до 7, а v представляет собой целое число от 0 до 5, при условии, что:

5 сумма b , v и w составляет по меньшей мере 3; а

сумма b и w составляет от 0 до 7;

z равно 1 или 2;

X выбран из $-S-$, $-S(=O)-$ и $-S(=O)_2-$;

каждый из Z_1 и Z_2 независимо выбран из группы, состоящей из $-O-$, $-NR-$, $-S-$, $-S(=O)-$, $-S(=O)_2-$, $-C(=O)O-$, $-OC(=O)-$, $-C(=O)NR-$, $-NRC(=O)-$, $-C(=O)S-$, $-SC(=O)-$, $-OC(=O)O-$, $NRC(=O)O-$, $-OC(=O)NR-$ и $-NRC(=O)NR-$;

каждый из R_{11} , R_{12} , R_x , R_y , R_{14} , R_{15} , R_{16} , и R_{17} независимо представляет собой H или C_1 - C_6 алифатическую группу;

каждый из R , R_{13} и R_{18} независимо представляет собой H или C_1 - C_6 алифатическую группу;

R_{19} представляет собой H, C_1 - C_6 алифатическую группу, защитную группу аминогруппы, $L_3-C(=O)-$ или A_2 ;

каждый из L_1 и L_2 независимо представляет собой C_5 - C_{21} алифатическую группу или C_4 - C_{20} гетероалифатическую группу;

20 L_3 представляет собой C_1 - C_{21} алифатическую группу или C_2 - C_{20} гетероалифатическую группу;

A_2 представляет собой аминокислоту или пептид;

Согласно некоторым вариантам осуществления, L_1 и L_2 независимо выбраны из C_5 - C_{21} алифатической группы или C_4 - C_{20} гетероалифатической группы. Согласно некоторым вариантам осуществления, L_1 и L_2 независимо выбраны из C_{10} - C_{18} алифатической группы или C_{10} - C_{18} гетероалифатической группы. Согласно некоторым вариантам осуществления, L_1 и L_2 независимо выбраны из C_{14} -алкила и C_{15} -алкила. Согласно некоторым вариантам осуществления, L_1 и L_2 представляют собой разветвленную C_{5-21} алифатическую группу. Разветвленная C_{5-21} алифатическая группа может быть разветвлена по атому углерода, связанному с Z_1 или Z_2 .

Согласно некоторым вариантам осуществления, в изобретении предложено соединение формулы (I), где:

v является целым числом, выбранным из от 2 до 5;

b равно 0;

R_x , R_y , R_{13} , R_{14} , R_{15} , R_{16} , и R_{17} представляют собой H;

Z_1 и Z_2 независимо выбраны из группы, состоящей из $-C(=O)O-$, $-OC(=O)-$, $-C(=O)NR-$, $-NRC(=O)-$, $-C(=O)S-$, $-SC(=O)-$, $-OC(=O)O-$, $-NRC(=O)O-$, $-OC(=O)NR-$ и $-NRC(=O)NR-$;

w является целым числом, выбранным из от 1 до 7;

R_{19} выбран из группы, состоящей из H, C_1 - C_6 алкила, $-C(=O)C_1$ - C_6 алкила или $-C(=O)C_{11}$ - C_{19} алкила; и

L_1 и L_2 независимо выбраны из C_{10} - C_{18} алифатической группы или C_{10} - C_{18} гетероалифатической группы.

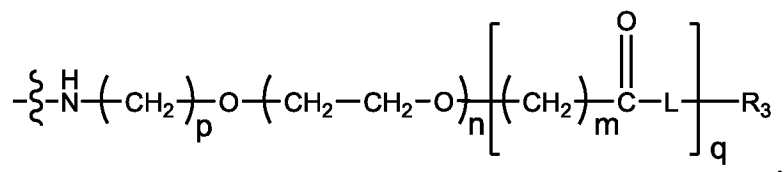
Согласно некоторым вариантам осуществления, X представляет собой S.

Согласно некоторым вариантам осуществления, X представляет собой $S(=O)$.

Согласно некоторым вариантам осуществления, X представляет собой $S(=O)_2$.

Согласно некоторым вариантам осуществления, В означает замещенный PEG.

Согласно некоторым вариантам осуществления, В представляет собой замещенный PEG в соответствии со следующей формулой B-I:



(B-I)

где

n равно от 3 до 100;

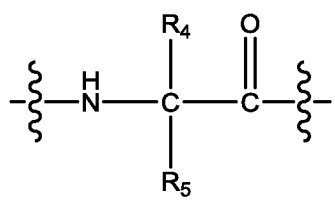
m равно 1, 2, 3 или 4;

p равно 2, 3 или 4;

5 q равно 0 или 1;

R_3 представляет собой H, $-NH_2$ или $-OH$, где в случае, когда q равно нулю, R_3 представляет собой H, а когда q равно 1, R_3 представляет собой $-NH_2$ или $-OH$;

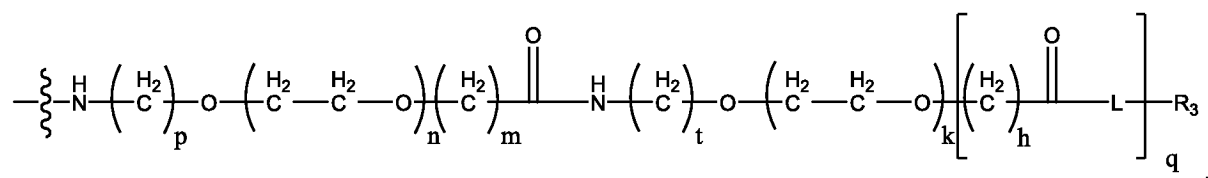
L равно 0 или состоит из от 1 до 10 звеньев, где каждое звено представляет собой природную альфа-аминокислоту или получено из природной альфа-аминокислоты и имеет формулу:



где R_4 представляет собой H; и

R_5 представляет собой боковую цепь или второй атом водорода аминокислоты.

Согласно некоторым вариантам осуществления, В представляет собой замещенный PEG в соответствии со следующей формулой B-II:



где

p равно 2, 3 или 4;

n равно от 3 до 100;

20 m равно 1, 2, 3 или 4;

t равно 2, 3 или 4;

k равно от 3 до 100;

h равно 1, 2, 3 или 4;

q равно 0 или 1;

25 где в случае, когда q равно 1, R_3 представляет собой $-NH_2$ или $-OH$;

20

где R_1 и R_2 независимо выбраны из группы, состоящей из H, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{OPO}(\text{OH})_2$, $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ и $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OR}_8$, где любой из атомов водорода алкильной группы может быть заменен галогеном;

R_8 выбран из группы, состоящей из H и прямого или разветвленного $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила;

5 $Z_1, L_1, Z_2, L_2, X, b, w, v, z, R_x, R_y, R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14}, R_{15}, R_{16}, R_{17}, R_{18}$ и R_{19} являются такими, как определено для соединения формулы (I) выше;

ковалентно связанное с полиэтиленгликолем (PEG),

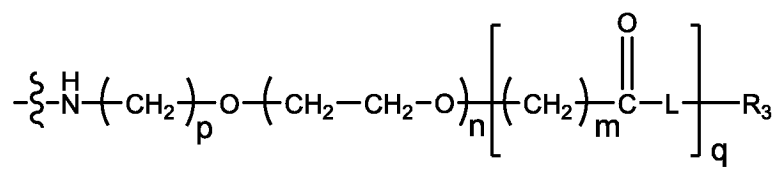
или его фармацевтически приемлемые соль, сольват или пролекарство.

Согласно некоторым вариантам осуществления, фрагмент G и PEG напрямую

10 связаны ковалентной связью, обозначенной ξ . Обычно PEG представляет собой замещенный PEG, ковалентно связанный по одному концу через амидный линкер, включающий карбонильную группу, соединенную с ковалентной связью, обозначенной ξ .

Согласно некоторым вариантам осуществления, PEG представляет собой замещенный PEG. Согласно некоторым вариантам осуществления, замещенный PEG

15 обозначен следующей формулой:



где

n равно от 3 до 100;

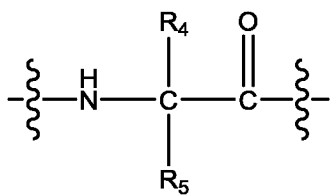
m равно 1, 2, 3 или 4;

20 p равно 2, 3 или 4;

q равно 0 или 1;

R_3 представляет собой H, $-\text{NH}_2$ или $-\text{OH}$, где в случае, когда q равно нулю, R_3 представляет собой H, а когда q равно 1, R_3 представляет собой $-\text{NH}_2$ или $-\text{OH}$;

25 L равно 0 или состоит из от 1 до 10 звеньев, где каждое звено представляет собой природную альфа-аминокислоту или получено из природной альфа-аминокислоты и имеет формулу:



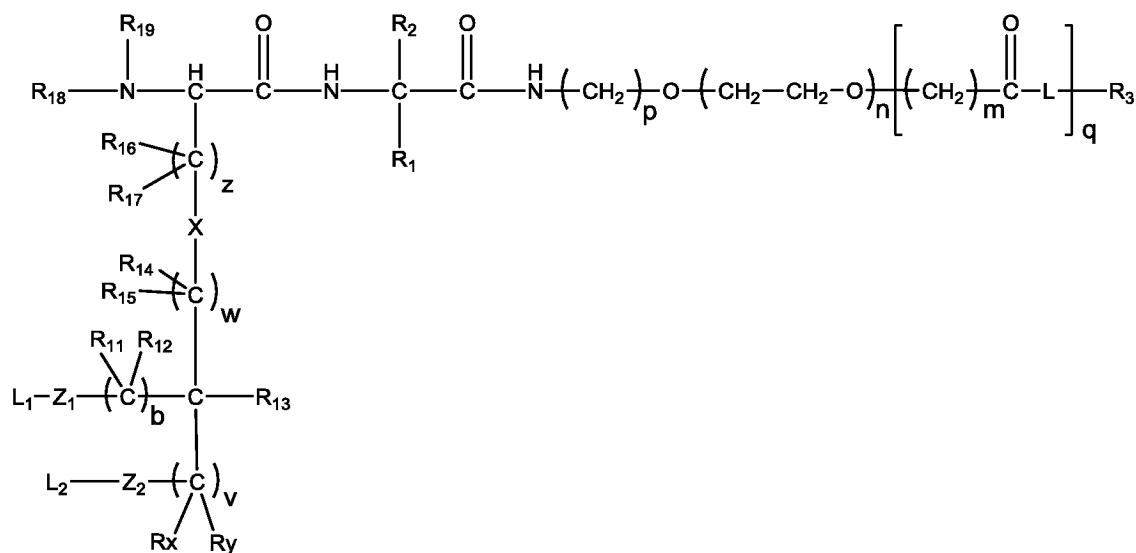
где R₄ представляет собой H; и

R₅ представляет собой боковую цепь или второй атом водорода аминокислоты.

Согласно некоторым вариантам осуществления, когда q равно 1, R₃ представляет собой –NH₂.

Согласно некоторым вариантам осуществления, L представляет собой остаток природной альфа-аминокислоты.

Согласно одному из аспектов, в настоящем изобретении предложено соединение формулы (VI):



(VI)

где

n равно от 3 до 100;

m равно 1, 2, 3 или 4;

15 p равно 2, 3 или 4;

q равно 0 или 1;

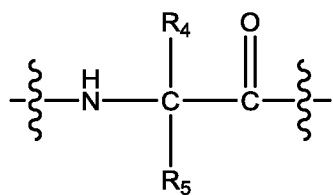
R₁ и R₂ независимо выбраны из группы, состоящей из H, –CH₂OH, –CH₂CH₂OH, –CH(CH₃)OH, –CH₂OPO(OH)₂, –CH₂C(=O)NH₂, –CH₂CH₂C(=O)OH и CH₂CH₂C(=O)OR₈, где любой из атомов водорода алкильной группы может быть заменен галогеном;

R_8 выбран из группы, состоящей из H и прямого или разветвленного C_1 - C_6 алкила;

где в случае, когда $q = 1$, R_3 представляет собой $-NH_2$ или $-OH$;

где в случае, когда $q = 0$, R_3 представляет собой H;

- 5 L равно 0 или состоит из от 1 до 10 звеньев, где каждое звено представляет собой природную альфа-аминокислоту или получено из природной альфа-аминокислоты и имеет формулу:



где R_4 представляет собой H; и

R_5 представляет собой боковую цепь или второй атом водорода аминокислоты;

- 10 каждый из b и w независимо представляет собой целое число от 0 до 7, а v представляет собой целое число от 0 до 5, при условии, что:

сумма b , v и w составляет по меньшей мере 3; а

сумма b и w составляет от 0 до 7;

z равно 1 или 2;

- 15 X выбран из $-S-$, $-S(=O)-$ и $-S(=O)_2-$;

каждый из Z_1 и Z_2 независимо выбран из группы, состоящей из $-O-$, $-NR-$, $-S-$, $-S(=O)-$, $-S(=O)_2-$, $-C(=O)O-$, $-OC(=O)-$, $-C(=O)NR-$, $-NRC(=O)-$, $-C(=O)S-$, $-SC(=O)-$, $-OC(=O)O-$, $-NRC(=O)O-$, $-OC(=O)NR-$ и $-NRC(=O)NR-$;

- 20 каждый из R_{11} , R_{12} , R_x , R_y , R_{14} , R_{15} , R_{16} , и R_{17} при каждом значении b , v , w и z независимо представляет собой H или C_1 - C_6 алифатическую группу;

каждый из R , R_{13} и R_{18} независимо представляет собой H или C_1 - C_6 алифатическую группу;

R_{19} представляет собой H, C_1 - C_6 алифатическую группу, защитную группу аминогруппы, $L_3-C(=O)-$ или A_2 ;

- 25 каждый из L_1 и L_2 независимо представляет собой C_5 - C_{21} алифатическую группу или C_4 - C_{20} гетероалифатическую группу;

L_3 представляет собой C_1 - C_{21} алифатическую группу или C_2 - C_{20} гетероалифатическую группу;

A_2 представляет собой аминокислоту или пептид;

где любая алифатическая или гетероалифатическая группа, присутствующая в любом из R , R_{11} , R_{12} , R_{13} , R_{14} , R_{15} , R_{16} , R_{17} , R_{18} , R_{19} , R_x , R_y , L_1 , L_2 и L_3 , необязательно является замещенной;

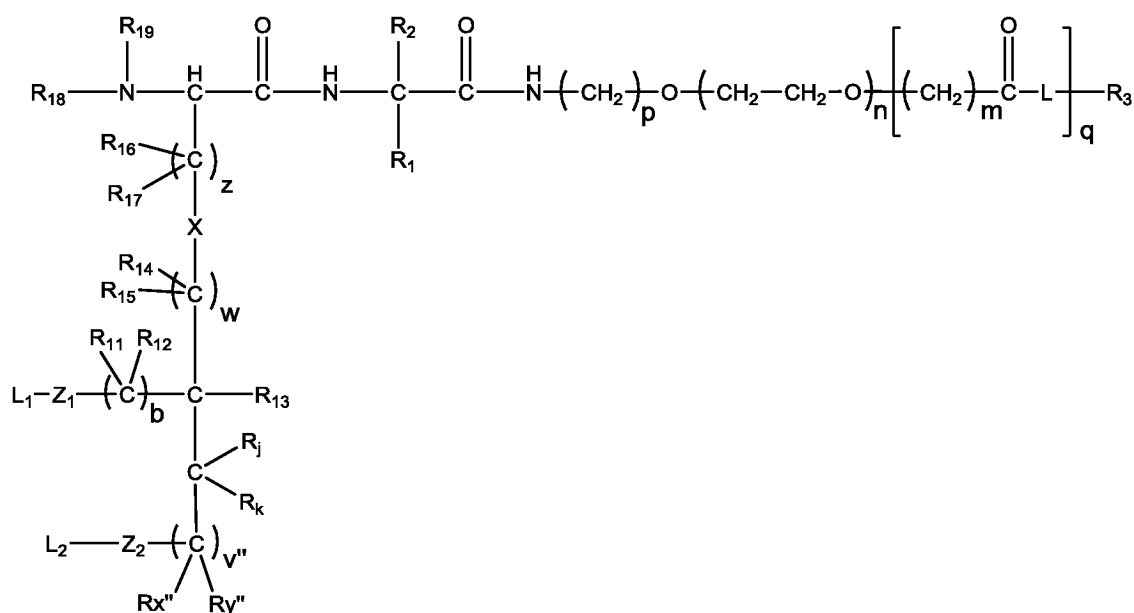
5 или его фармацевтически приемлемые соль, сольват или пролекарство.

Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (VI), v равно 2, 3, 4 или 5, предпочтительно 2 или 3, наиболее предпочтительно, 2.

Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (VI), b равно 0.

10 Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (VI), z равно 1.

Согласно некоторым вариантам осуществления, соединение формулы (VI) определено формулой (VI'):



15 где Z_1 , L_1 , Z_2 , L_2 , X , b , w , z , R_{11} , R_{12} , R_{13} , R_{14} , R_{15} , R_{16} , R_{17} , R_{18} и R_{19} являются такими, как определено для соединения формулы (I) выше;

R_1 , R_2 , p , n , m , L , q и R_3 являются такими, как определено для соединения формулы (VI) выше;

v'' равно 1, 2, 3 или 4, предпочтительно, 1;

20 R_j и R_k независимо выбраны из H или C_1 - C_6 алифатической группы, предпочтительно, H; и

в каждом случае R_x и R_y независимо выбраны из H или C_1-C_6 алифатической группы, предпочтительно, H;

или его фармацевтически приемлемые соль, сольват или пролекарство.

Согласно некоторым вариантам осуществления, соединение представляет собой

5 соединение формулы (VII):



(VII)

где A и Y являются такими, как определено для соединения формулы (I), и

n равно от 3 до 100;

10 m равно 1, 2, 3 или 4;

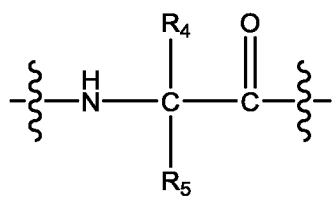
p равно 2, 3 или 4;

q равно 0 или 1;

где в случае, когда q равно 1, R_3 представляет собой $-NH_2$ или $-OH$;

где в случае, когда q равно нулю, R_3 представляет собой H;

15 L равно 0 или состоит из от 1 до 10 звеньев, где каждое звено представляет собой остаток природной альфа-аминокислоты или получено из природной альфа-аминокислоты и имеет формулу:

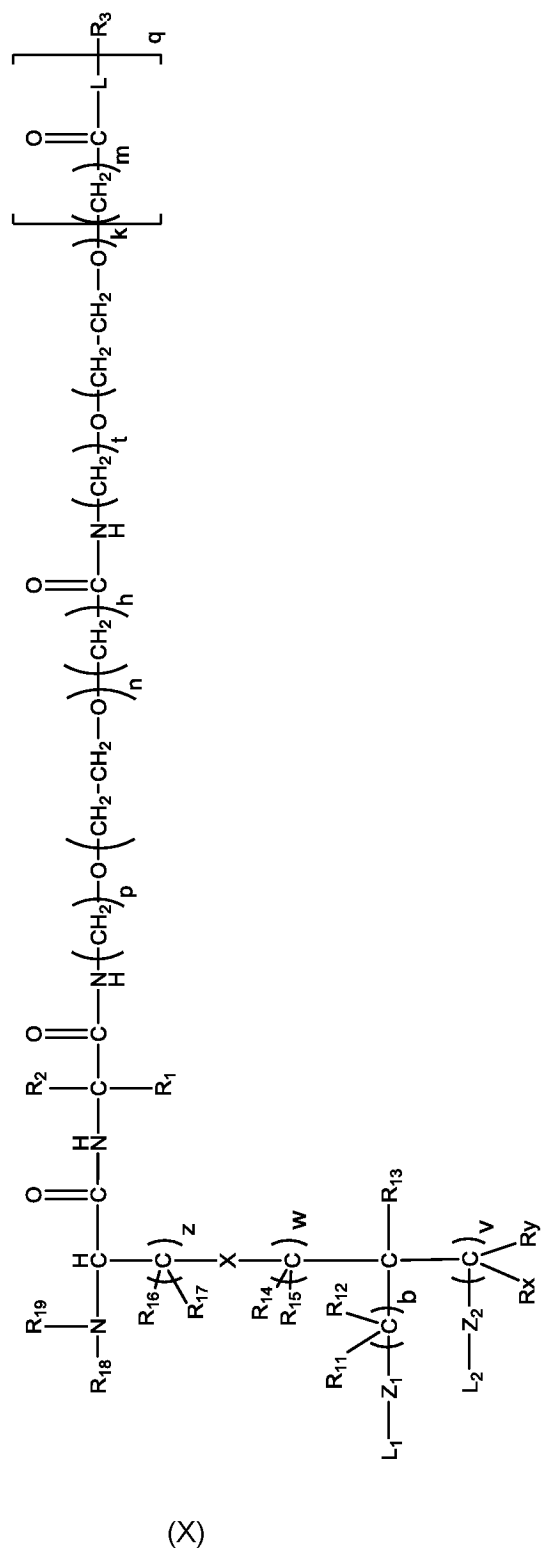


где R_4 представляет собой H; и

20 R_5 представляет собой боковую цепь или второй атом водорода аминокислоты;

или его фармацевтически приемлемые соль, сольват или пролекарство.

Согласно некоторым вариантам осуществления, соединение представляет собой соединение формулы (X):



где

n равно от 3 до 100;

к равно от 3 до 100;

m равно 1, 2, 3 или 4;

р равно 2, 3 или 4;

t равно 2, 3 или 4;

h равно 1, 2, 3 или 4;

q равно 0 или 1;

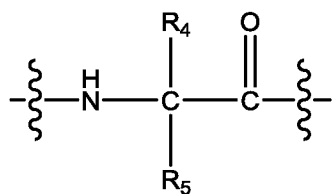
- 5 где R_1 и R_2 независимо выбраны из группы, состоящей из H, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{OPO}(\text{OH})_2$, $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ и $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OR}_8$, где любой из атомов водорода алкильной группы может быть заменен галогеном;

R_8 выбран из группы, состоящей из H и прямого или разветвленного C_1 - C_6 алкила;

где в случае, когда $q = 1$, R_3 представляет собой $-\text{NH}_2$ или $-\text{OH}$;

где в случае, когда $q = 0$, R_3 представляет собой H;

- 10 L равно 0 или состоит из от 1 до 10 звеньев, где каждое звено представляет собой природную альфа-аминокислоту или получено из природной альфа-аминокислоты и имеет формулу:



где R_4 представляет собой H; и

- 15 R_5 представляет собой боковую цепь или второй атом водорода аминокислоты;
- каждый из b и w независимо представляет собой целое число от 0 до 7, а v представляет собой целое число от 0 до 5, при условии, что:

сумма b, v и w составляет по меньшей мере 3; а

сумма b и w составляет от 0 до 7;

- 20 z равно 1 или 2;

X выбран из $-\text{S}-$, $-\text{S}(=\text{O})-$ и $-\text{S}(=\text{O})_2-$;

каждый из Z_1 и Z_2 независимо выбран из группы, состоящей из $-\text{O}-$, $-\text{NR}-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(=\text{O})-$, $-\text{S}(=\text{O})_2-$, $-\text{C}(=\text{O})\text{O}-$, $-\text{OC}(=\text{O})-$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}-$, $-\text{NRC}(=\text{O})-$, $-\text{C}(=\text{O})\text{S}-$, $-\text{SC}(=\text{O})-$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{O}-$, $-\text{NRC}(=\text{O})\text{O}-$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}-$ и $-\text{NRC}(=\text{O})\text{NR}-$;

- 25 каждый из R_{11} , R_{12} , R_x , R_y , R_{14} , R_{15} , R_{16} , и R_{17} при каждом значении b, v, w и z независимо представляет собой H или C_1 - C_6 алифатическую группу;

каждый из R, R_{13} и R_{18} независимо представляет собой H или C_1 - C_6 алифатическую группу;

R_{19} представляет собой H, C_1 - C_6 алифатическую группу, защитную группу аминогруппы, L_3 -C(=O)- или A_2 ;

каждый из L_1 и L_2 независимо представляет собой C_5 - C_{21} алифатическую группу или C_4 - C_{20} гетероалифатическую группу;

5 L_3 представляет собой C_1 - C_{21} алифатическую группу или C_2 - C_{20} гетероалифатическую группу;

A_2 представляет собой аминокислоту или пептид;

где любая алифатическая или гетероалифатическая группа, присутствующая в любом из R, R_{11} , R_{12} , R_{13} , R_{14} , R_{15} , R_{16} , R_{17} , R_{18} , R_{19} , R_x , R_y , L_1 , L_2 и L_3 , необязательно
10 является замещенной;

или его фармацевтически приемлемые соль, сольват или пролекарство.

В настоящем изобретении также предложены композиции, содержащие соединение по изобретению или его фармацевтически приемлемые соль, сольват или пролекарство и фармацевтически приемлемые носитель, разбавитель или
15 вспомогательное вещество. Любое из описанных в данном документе соединений или их варианты могут быть включены в композиции по изобретению.

Как обсуждалось выше, в настоящем изобретении предложены соединения-агонисты белка Toll-подобного рецептора (TLR2) и их композиции. У человека TLR2 играет фундаментальную роль в распознавании патогенов и активации врожденного
20 иммунного ответа. Рецептор TLR2 кодируется геном TLR2 и экспрессируется на поверхности специфических клеток.

Не желая быть связанными соответствием какой-либо конкретной теории или принципу действия, можно предположить, что описанные в данном документе соединения по изобретению являются агонистами TLR2 и проявляют активность путем связывания с
25 TLR2 и стимуляции врожденной иммунной системы. Врожденная иммунная система формирует немедленную защиту от патогенов, таких как патогены, инфицирующие клетки, выстилающие дыхательные пути, и размножающиеся в них. Исследования показали, что агенты, стимулирующие врожденную иммунную систему, могут быть полезны для ограничения респираторных инфекций тем, что могут обеспечить защиту от
30 инфекций как сами по себе, так и в период между прививкой и образованием антител и иммунных клеток. Такие агенты считаются полезными для лечения и/или предупреждения респираторных инфекций или респираторных состояний, вызванных или обусловленных возбудителями инфекции, такими как вирус (например, грипп А) или бактерия (например, пневмония), антигеннеспецифическим методом.

В этом смысле соединения по изобретению, такие как описаны в настоящем документе, могут обладать активностью как в отношении активации человеческого TLR2, так и в отношении ингибирования прогрессии вируса, по меньшей мере сравнимой с активностью других агонистов TLR2, таких как Pam2Cys-Ser-K4, Pam2Cys-Ser-Ser-PEG и Pam3Cys-Ser-PEG.

При использовании в данном контексте, "Ser" относится к аминокислоте серину, а "Cys" – к аминокислоте цистеину.

При использовании в данном контексте "PEG" относится к полимерному соединению полиэтиленгликолю. Если не указано иное, ссылка на "PEG" включает в себя полимер окиси этилена любой длины. Ссылка на PEG также включает замещенный PEG. Согласно некоторым вариантам осуществления, замещенный PEG может быть определен формулами B-I или B-II, как описано в настоящем документе.

Таким образом, согласно одному из аспектов, в настоящем изобретении предложен способ лечения и/или предупреждения заболевания, включающий в себя повышение естественного иммунного ответа у субъекта путем введения субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения по изобретению, такого как описано в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемых соли, сольвата или пролекарства.

Согласно другому аспекту, в настоящем изобретении предложен способ лечения и/или предупреждения заболевания, вызванного возбудителем инфекции, включающий в себя введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения по изобретению, такого как описано в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемых соли, сольвата или пролекарства.

Согласно другому аспекту, в настоящем изобретении предложен способ лечения и/или предупреждения респираторного заболевания или состояния, обусловленного вирусной или бактериальной инфекцией, включающий в себя введение субъекту, нуждающемуся в этом, соединения по изобретению, такого как описано в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемых соли, сольвата или пролекарства.

Согласно другому аспекту, в настоящем изобретении предложен способ лечения и/или предупреждения респираторной инфекции, включающий в себя введение субъекту, нуждающемуся в этом, соединения по изобретению, такого как описано в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемых соли, сольвата или пролекарства. Предпочтительно, способ также включает в себя стадию идентификации субъекта, имеющего респираторную инфекцию.

Согласно другому аспекту, в настоящем изобретении предложен способ уменьшения воспаления дыхательных путей, включающий в себя введение субъекту, нуждающемуся в этом, соединения по изобретению, такого как описано в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемых соли, сольвата или пролекарства.

- 5 В настоящем изобретении также предложен способ улучшения способности субъекта контролировать респираторное заболевание или состояние во время респираторной вирусной инфекции, при этом способ включают в себя введение субъекту, нуждающемуся в этом, соединения по изобретению, такого как описано в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемых соли, сольвата или пролекарства.
- 10 Предпочтительно, инфекция не является риновирусной инфекцией.

- В настоящем изобретении также предложен способ лечения и/или предупреждения заболевания или состояния, связанного с рецептором TLR2, при этом способ включают в себя введение субъекту, нуждающемуся в этом, соединения по изобретению, такого как описано в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемых соли, сольвата или пролекарства.
- 15

- В настоящем изобретении также предложен способ агонизирования активности TLR2 в клетке, при этом способ включают в себя приведение в контакт клетки с соединением по изобретению, таким как описано в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемыми солью, сольватом или пролекарством. Согласно некоторым вариантам осуществления, клетка контактирует с соединением посредством введения соединения или его фармацевтически приемлемых соли, сольвата или пролекарства или композиции, содержащей соединение или его фармацевтически приемлемые соль, сольват или пролекарство, субъекту, нуждающемуся в этом. Согласно некоторым вариантам осуществления, клетка имеет форму клеточной культуры.
- 20

- 25 Согласно другому аспекту, в настоящем изобретении предложено применение соединения по изобретению, такого как описано в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемых соли, сольвата или пролекарства в получении лекарственного средства для повышения естественного иммунного ответа у субъекта.

- Согласно другому аспекту, в настоящем изобретении предложено применение соединения по изобретению, такого как описано в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемых соли, сольвата или пролекарства в получении лекарственного средства для лечения и/или предупреждения заболевания, вызванного возбудителем инфекции.
- 30

- Согласно другому аспекту, в настоящем изобретении также предложено применение соединения по изобретению, такого как описано в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемых соли, сольвата или пролекарства в получении
- 35

лекарственного средства для лечения и/или предупреждения респираторного заболевания или состояния, обусловленного вирусной или бактериальной инфекцией, у субъекта.

5 Согласно другому аспекту, в настоящем изобретении также предложено применение соединения по изобретению, такого как описано в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемых соли, сольвата или пролекарства в получении лекарственного средства для лечения и/или предупреждения респираторной инфекции у субъекта.

10 Согласно еще одному аспекту, в настоящем изобретении предложено применение соединения по изобретению, такого как описано в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемых соли, сольвата или пролекарства в получении лекарственного средства для лечения и/или предупреждения респираторной инфекции.

15 Согласно другому аспекту, в настоящем изобретении также предложено применение соединения по изобретению, такого как описано в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемых соли, сольвата или пролекарства в получении лекарственного средства для уменьшения воспаления дыхательных путей.

20 Согласно другому аспекту, в настоящем изобретении также предложено применение соединения по изобретению, такого как описано в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемых соли, сольвата или пролекарства в получении лекарственного средства для улучшения способности субъекта контролировать респираторное заболевание или состояние во время респираторной вирусной инфекции. Предпочтительно, инфекция не является риновирусной инфекцией.

25 Согласно другому аспекту, в настоящем изобретении также предложено применение соединения по изобретению, такого как описано в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемых соли, сольвата или пролекарства в получении лекарственного средства для лечения и/или предупреждения заболевания или состояния, связанного с рецептором TLR2.

30 Согласно одному из аспектов, в настоящем изобретении предложено применение соединения по изобретению, такого как описано в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемых соли, сольвата или пролекарства для повышения естественного иммунного ответа у субъекта.

35 Согласно другому аспекту, в настоящем изобретении предложено применение соединения по изобретению, такого как описано в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемых соли, сольвата или пролекарства для предупреждения заболевания, вызванного возбудителем инфекции, у субъекта.

Согласно другому аспекту, в настоящем изобретении предложено применение соединения по изобретению, такого как описано в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемых соли, сольвата или пролекарства для лечения и/или предупреждения респираторного заболевания или состояния, обусловленного вирусной или бактериальной инфекцией, у субъекта.

Согласно еще одному аспекту, в изобретении предложено применение соединения по изобретению, такого как описано в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемых соли, сольвата или пролекарства для (a) лечения и/или предупреждения респираторной инфекции у субъекта; (b) уменьшения воспаления дыхательных путей у субъекта; (c) контроля респираторного заболевания или состояния во время респираторной вирусной инфекции у субъекта; (d) лечения и/или предупреждения заболевания или состояния, связанного с рецептором TLR2.

Согласно любому из этих аспектов, соединение можно вводить в составе композиции. Как правило, композиция также содержит фармацевтически приемлемые носитель, разбавитель или вспомогательное вещество. Композиция может быть приготовлена для введения в верхние и/или нижние дыхательные пути, например, путем ингаляции или интраназально.

Согласно любому из аспектов изобретения, соединение по изобретению, такое как описано в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемые соль, сольват или пролекарство могут быть конъюгированы с другими соединениями. Другими соединениями являются любые из описанных в данном документе соединений.

Согласно любому из аспектов изобретения, соединение по изобретению, такое как описано в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемые соль, сольват или пролекарство вводят один раз в сутки или один раз в неделю.

Согласно любому из аспектов изобретения, в случае если предполагается или требуется предупреждение или профилактика, соединение вводят субъекту до возникновения каких-либо клинически или биохимические обнаружимых симптомов вирусной инфекции.

Согласно любому из аспектов изобретения, введение соединения по изобретению, такого как описано в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемых соли, сольвата или пролекарства субъекту снижает вирусную нагрузку у субъекта. Предпочтительно, вирусную нагрузку снижают в дыхательных путях, например, в верхних и/или нижних дыхательных путях. Предпочтительно, вирусную нагрузку снижают в легких.

Согласно любому аспекту в данном документе, возбудителем инфекции может быть вирус. Предпочтительно, вирус представляет собой вирус, связанный с инфекцией

дыхательных путей. Еще более предпочтительно, вирус представляет собой грипп. Согласно любому аспекту, вирус не является риновирусом.

Грипп (обычно называемый “острым респираторным заболеванием”) представляет собой инфекционное заболевание, вызываемое РНК-вирусами семейства *Orthomyxoviridae* (вирусы гриппа), поражающее птиц и млекопитающих. Наиболее распространенными симптомами заболевания являются озноб, лихорадка, боль в горле, мышечные боли, сильная головная боль, кашель, слабость/усталость и общее недомогание.

Вирусы гриппа образуют три из пяти родов семейства *Orthomyxoviridae*. Вирусы гриппа типа А и типа В совместно циркулируют во время сезонных эпидемий и могут вызывать тяжелую инфекцию гриппа. Вирусная инфекция гриппа типа С встречается реже, но может быть тяжелой и вызывать локальные эпидемии.

Вирус гриппа типа А можно подразделить на различные серотипы или подтипы в зависимости от гуморальной реакции на эти вирусы. Вирусы гриппа А делятся на подтипы на основании двух белков на поверхности вируса: гемагглютинина (Н) и нейраминидазы (N). Существует 18 различных подтипов гемагглютинина и 11 различных подтипов нейраминидазы (от Н1 до Н18 и от N1 до N11, соответственно.) У человека были подтверждены следующие подтипы – Н1N1, Н1N2, Н2N2, Н3N2, Н5N1, Н7N2, Н7N3, Н7N7, Н9N2 и Н10N7.

Помимо нарушения состояния здоровья, включая клинические проявления и даже смертельные случаи, грипп оказывает значительное влияние на общественное здравоохранение, приводя к серьезным экономическим последствиям. Соответственно, существует потребность, в терапевтических агентах, позволяющих предотвращать заражение или снижать тяжесть инфекции у индивидуумов.

Согласно любому аспекту или варианту осуществления изобретения, инфекция гриппа, для которой требуется лечение или предупреждение, представляет собой инфекцию вирусом, выбранным из группы, состоящей из гриппа типов А, В или С.

Термин “респираторное заболевание” или “респираторное состояние” относится к любому из нескольких болезненных состояний, вызывающих воспаление и поражающих компонент дыхательной системы, включая верхние (в том числе носовую полость, глотку и гортань) и нижние дыхательные пути (в том числе трахею, бронхи и легкие). Воспаление в верхних и нижних дыхательных путях может быть связано с вирусной инфекцией или аллергеном или вызвано ими. Ожидается, что противовоспалительная активность соединений как таковых и при совместном введении с глюкокортикоидом позволит использовать их для лечения таких заболеваний или состояний.

Симптом респираторного заболевания может включать кашель, избыток выработки мокроты, ощущение удушья или стеснения в груди с различным хрипом. Физические возможности при этом могут быть весьма ограниченными. При астме FEV1.0 (объем форсированного выдоха за 1 с) в процентах от номографически прогнозируемого на основании веса, роста и возраста может быть снижен, как и пиковая скорость вдоха при форсированном выдохе. При ХОЗЛ FEV1.0, как отношение к FVC (англ. forced vital capacity – форсированная жизненная емкость легких), обычно снижается до менее 0,7. Негативное воздействие каждого из этих состояний также может быть оценено потерей рабочего/школьного времени, нарушениями сна, потребностью в бронхолитических лекарственных средствах, потребностью в глюкокортикоидах, включая пероральные глюкокортикоиды.

Наличие, улучшение, лечение или предупреждение респираторного заболевания можно определить при помощи любого клинически или биохимически значимого метода у субъекта или по его биопсии. Например, оцениваемым параметром может быть наличие или степень функции легких, признаки и симптомы обструкции; переносимость физической нагрузки; ночные пробуждения; дни пропуска школы и работы; применение бронхолитических средств; доза ингаляционных кортикостероидов (ICS); применение пероральных глюкокортикоидов (GC); потребность в других лекарственных средствах; потребность в лечении; число госпитализаций.

При использовании в данном контексте термин “респираторная инфекция” означает инфицирование вирусами или бактериями в любом месте дыхательных путей. Примеры респираторной инфекции включают, не ограничиваясь перечнем, простуды, синусит, инфекцию горла, тонзиллит, ларингит, бронхит, пневмонию или бронхолит. Предпочтительно, в любом варианте осуществления изобретения респираторная инфекция представляет собой простуду.

Инфекция дыхательных путей может быть выявлена у индивидуума с помощью вирусного тестирования, при этом у индивидуума могут проявляться такие симптомы, как вызывающее зуд слезотечение, выделения из носа, заложенность носа, чихание, боль в горле, кашель, головная боль, жар, недомогание, усталость и слабость. Согласно одному из аспектов, субъект, страдающий респираторной инфекцией, может не иметь какого-либо другого респираторного состояния. Присутствие или количество вируса может быть определено методом ПЦР (англ. PCR, polymerase chain reaction – полимеразная цепная реакция) / секвенирования РНК, выделенной из клинических образцов (назального смыва, мокроты, BAL (англ. bronchoalveolar lavage – бронхоальвеолярный лаваж), либо при помощи серологического анализа.

Термин “фармацевтически приемлемый” может быть использован для описания любой фармацевтически приемлемой соли, гидрата или пролекарства либо любого другого соединения, которое при введении субъекту позволяет (прямо или косвенно) получить соединение по изобретению, такое как описано в настоящем документе, или его

5 фармацевтически приемлемые соль, сольват или пролекарство, либо его активный метаболит или остаток.

Подходящие фармацевтически приемлемые соли могут включать, не ограничиваясь перечнем, соли фармацевтически приемлемых неорганических кислот, таких как соляная, серная, фосфорная, азотная, угольная, борная, сульфаминовая и

10 бромистоводородная кислоты, или соли фармацевтически приемлемых органических кислот, таких как уксусная, пропионовая, масляная, винная, малеиновая, гидроксималеиновая, фумаровая, яблочная, лимонная, молочная, слизевая, глюконовая, бензойная, янтарная, щавелевая, фенилуксусная, метансульфоновая, толуолсульфоновая, бензолсульфоновая, салициловая, сульфаниловая, аспарагиновая,

15 глутаминовая, этилендиаминтетрауксусная, стеариновая, пальмитиновая, олеиновая, лауриновая, пантотеновая, дубильная, аскорбиновая или валериановая кислоты.

Основные соли могут включать, не ограничиваясь перечнем, соли, образованные с фармацевтически приемлемыми катионами, такими как катионы натрия, калия, лития, кальция, магния, цинка, аммония, алкиламмония, например, соли, образованные из

20 триэтиламина, алкоксиаммония, такие как соли, образованные этаноламином, и соли, образованные из этилендиамина, холина или аминокислот, таких как аргинин, лизин или гистидин. Общие сведения относительно типов фармацевтически приемлемых солей и их образовании известны специалистам в данной области и соответствуют описанным в обзорных работах, таких как “Handbook of Pharmaceutical salts (Справочник по

25 фармацевтическим солям)”, P.H.Stahl, C.G.Wermuth, 1st ed., 2002, Wiley-VCH.

В случае соединений, представляющих собой твердые вещества, специалистам в данной области будет понятно, что соединения, агенты, сольваты и соли по изобретению могут существовать в разных кристаллических или полиморфных формах, все из которых должны входить в объем настоящего изобретения и указанных формул.

30 Термин “полиморф” включает любую кристаллическую форму соединений по изобретению, как описаны в настоящем документе, такую как безводные формы, водные формы, сольватированные формы и смешанные сольватированные формы.

Следует понимать, что соединения по изобретению могут иметь хиральный центр и, соответственно, могут существовать в виде *R*- или *S*-конфигурации. Соединения могут

35 быть представлены в форме рацемата либо в энантио- или диастереобогащенной форме. Энантио- и диастереобогащенные формы соединений могут быть получены при

помощи асимметрического синтеза, включения материалов хирального пула или посредством стереоселективного разделения. Таким образом, соединения могут быть получены в виде очищенного энантиомера или диастереомера либо в виде смеси в любом их соотношении. Изомеры можно разделить при помощи обычных
5 хроматографических методов или с использованием разделяющего агента. В качестве альтернативы, отдельные изомеры могут быть получены при помощи асимметрического синтеза с использованием хиральных промежуточных соединений. Если соединение содержит двойную углерод-углеродную связь, оно может находиться в *Z*- или *E*-форме, при этом все изомерные формы соединений включены в настоящее изобретение.

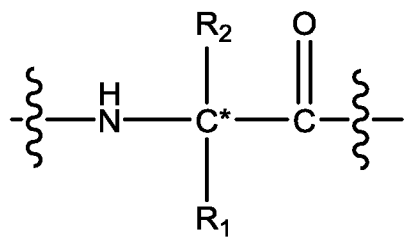
10 Предполагается, что соединения по изобретению включают, там где это применимо, сольватированные и несольватированные формы соединений. При использовании в данном контексте термин "сольват" относится к комплексу с переменной стехиометрией, образованному путем ассоциации растворителя с соединением по изобретению. Следовательно, сольват может содержать субстехиометрические
15 количества растворителя, эквимольные количества растворителя или сверхстехиометрические количества растворителя относительно соединения по изобретению. Такие растворители для решения задач изобретения не могут влиять на биологическую активность растворенного вещества. Примеры подходящих растворителей включают, не ограничиваясь перечнем, воду, метанол, этанол и уксусную
20 кислоту. Предпочтительно, используемый растворитель представляет собой фармацевтически приемлемый растворитель. Примеры подходящих фармацевтически приемлемых растворителей включают, без ограничения, воду, этанол и уксусную кислоту. Наиболее предпочтительно, используемый растворитель представляет собой воду. Сольваты, в которых растворителем является вода, могут называться гидратами.

25 Основные азотсодержащие группы могут быть кватернизованы такими агентами, как низшие алкилгалогениды, например, метил-, этил-, пропил- и бутилхлориды, бромиды и йодиды; диалкилсульфаты, такие как диметил- и диэтилсульфат; и другими.

Соединения, как описаны в настоящем документе, должны также включать изотопные изменения, такие как замена водорода на дейтерий.

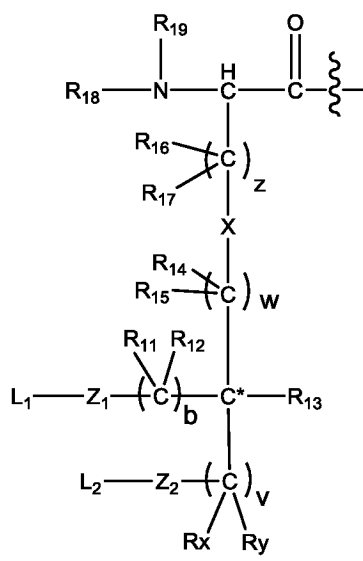
30 Соединения по настоящему изобретению могут существовать и быть выделены в оптически активных и рацемических формах. Специалисту в данной области техники должно быть понятно, что настоящее изобретение предназначено для охвата любой рацемической, оптически активной или стереоизомерной формы либо их смесей соединений по изобретению, которые обладают описанными здесь полезными
35 свойствами. В данной области хорошо известны способы получения таких форм (например, разделением рацемических смесей перекристаллизацией, синтезом из

- оптически активных исходных материалов, использованием хирального синтеза или хирального хроматографического разделения). Согласно одному из предпочтительных вариантов осуществления, применительно к углероду, помеченному ниже *, соединение по настоящему изобретению представлено в виде рацемической смеси. Согласно
- 5 другому предпочтительному аспекту, соединение по настоящему изобретению содержит фрагмент

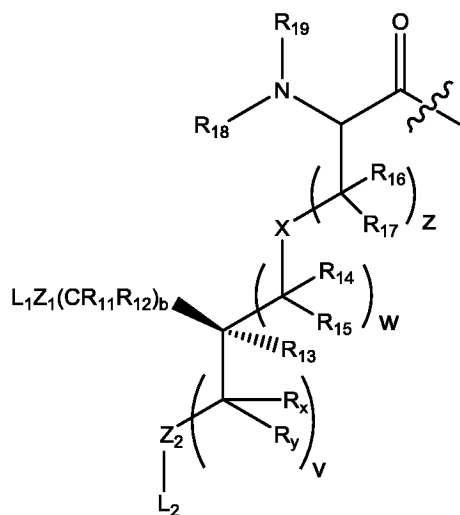


обеспеченный избытком или только лишь L-конфигурацией природной аминокислоты.

- 10 Согласно любому аспекту или варианту осуществления изобретения, соединение по настоящему изобретению может быть представлено в хиральной форме, обогащенной за счет хирального центра при следующем атоме углерода (показан с *) фрагмента А:

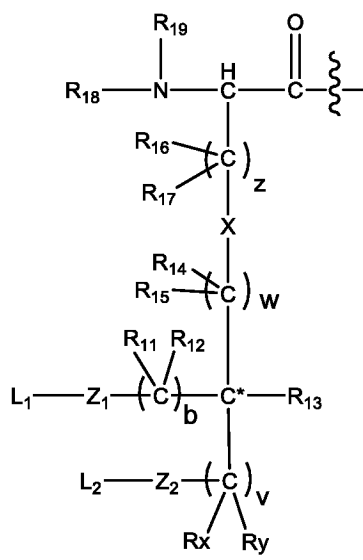


- где хиральный центр находится в R-конфигурации. Согласно некоторым вариантам
- 15 осуществления, этот стереоизомер соединения может быть изображен как:

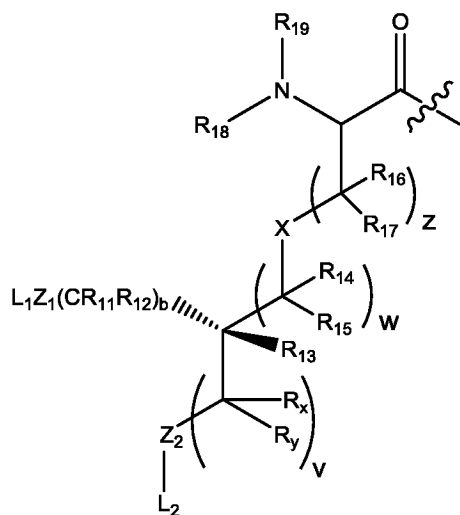


где L_1 , L_2 , Z_1 , Z_2 , R_x , R_y , R_{11} , R_{12} , R_{13} , R_{14} , R_{15} , R_{16} , R_{17} , R_{18} , R_{19} , b , v и z являются такими, как определено для соединения формулы (I), а w равно 1. Другие стереоцентры в этих соединениях могут быть рацемическими либо обогащенными R- или S-конфигурацией.

Согласно любому аспекту или варианту осуществления изобретения, соединение по настоящему изобретению может быть представлено в хиральной форме, обогащенной за счет хирального центра при следующем атоме углерода (показан с *) фрагмента А:

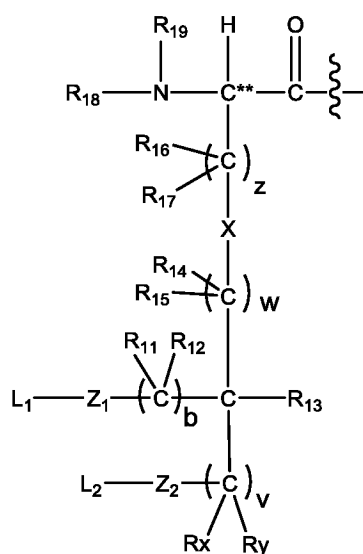


где хиральный центр находится в S-конфигурации. Согласно некоторым вариантам осуществления, фрагмент А этого стереоизомера соединения может быть изображен как:

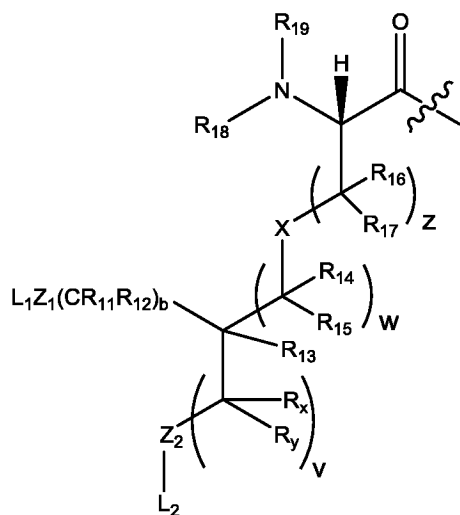


где L_1 , L_2 , Z_1 , Z_2 , R_x , R_y , R_{11} , R_{12} , R_{13} , R_{14} , R_{15} , R_{16} , R_{17} , R_{18} , R_{19} , b , v , w и z являются такими, как определено для соединения Формулы (I). Другие стереоцентры в этих соединениях могут быть рацемическими либо обогащенными R- или S-конфигурацией.

- 5 Согласно любому аспекту или варианту осуществления изобретения, соединение по настоящему изобретению может быть представлено в хиральной форме, обогащенной за счет хирального центра при следующем атоме углерода (показан с **) фрагмента A:

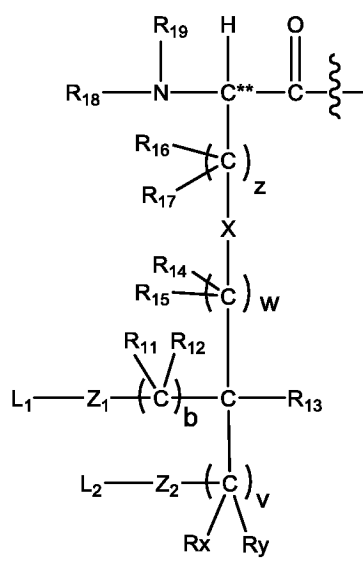


- 10 где хиральный центр находится в L-конфигурации. Соединение в этой форме можно также назвать стереоизомером аналога L-Cys соединения по изобретению. Согласно некоторым вариантам осуществления, этот стереоизомер соединения может быть изображен как:

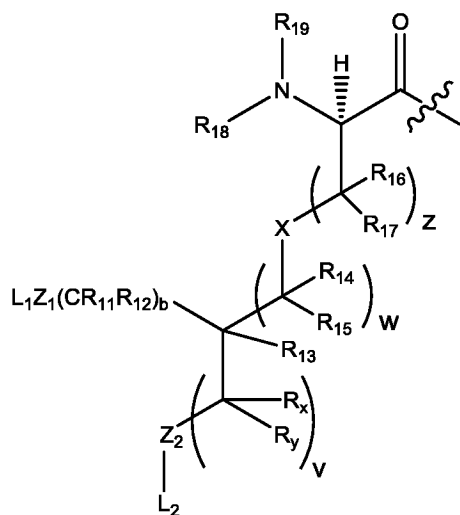


где L_1 , L_2 , Z_1 , Z_2 , R_x , R_y , R_{11} , R_{12} , R_{13} , R_{14} , R_{15} , R_{16} , R_{17} , R_{18} , R_{19} , b , v , w и z являются такими, как определено для соединения Формулы (I). Другие стереоцентры в этих соединениях могут быть рацемическими либо обогащенными R- или S-конфигурацией.

5 Согласно любому аспекту или варианту осуществления изобретения, соединение по настоящему изобретению может быть представлено в хиральной форме, обогащенной за счет хирального центра при следующем атоме углерода (показан с **) фрагмента А:

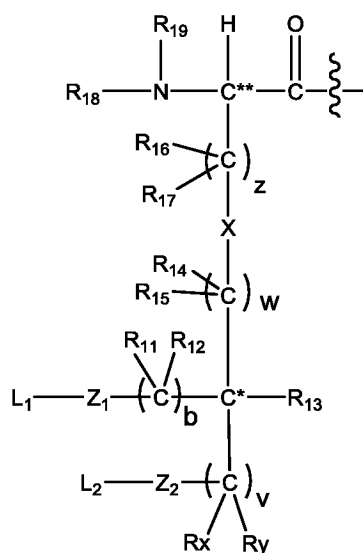


где хиральный центр находится в D-конфигурации. Соединение в этой форме можно также назвать стереоизомером аналога D-Cys соединения по изобретению. Согласно некоторым вариантам осуществления, фрагмент А этого стереоизомера соединения может быть изображен как:

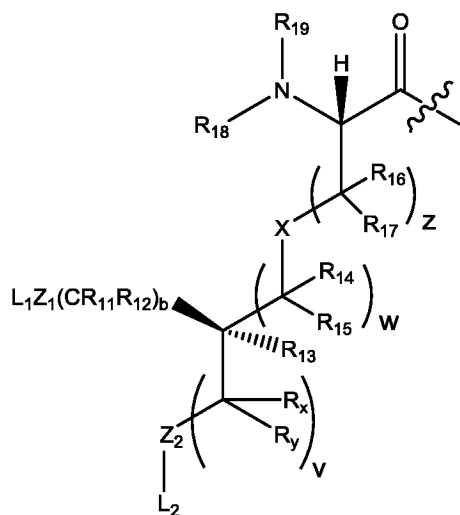


где L_1 , L_2 , Z_1 , Z_2 , R_x , R_y , R_{11} , R_{12} , R_{13} , R_{14} , R_{15} , R_{16} , R_{17} , R_{18} , R_{19} , b , v и z являются такими, как определено для соединения Формулы (I), а w равно 1. Другие стереоцентры в этих соединениях могут быть рацемическими либо обогащенными R- или S-конфигурацией.

Согласно любому аспекту или варианту осуществления изобретения, соединение по настоящему изобретению может быть представлено в хиральной форме, обогащенной за счет хиральных центров при следующих атомах углерода (показан с * и **) фрагмента А:



где хиральный центр * находится в R-конфигурации и хиральный центр ** находится в R-конфигурации. Соединение в этой форме можно также назвать R,R-Cys стереоизомером аналога соединения по изобретению. Согласно некоторым вариантам осуществления, этот стереоизомер соединения может быть изображен как:

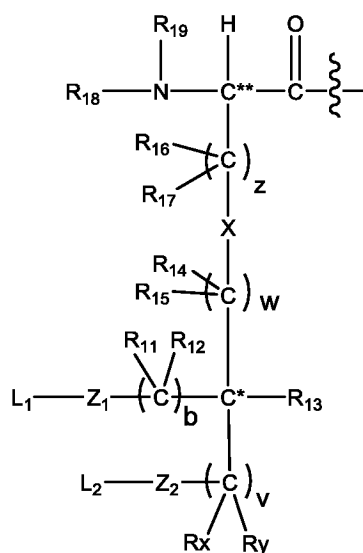


где L₁, L₂, Z₁, Z₂, R_x, R_y, R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅, R₁₆, R₁₇, R₁₈, и R₁₉ являются такими, как определено для соединения Формулы (I), b равно 0, v равно 1, z равно 1, а w равно 1.

Другие стереоцентры в этих соединениях могут быть рацемическими либо обогащенными

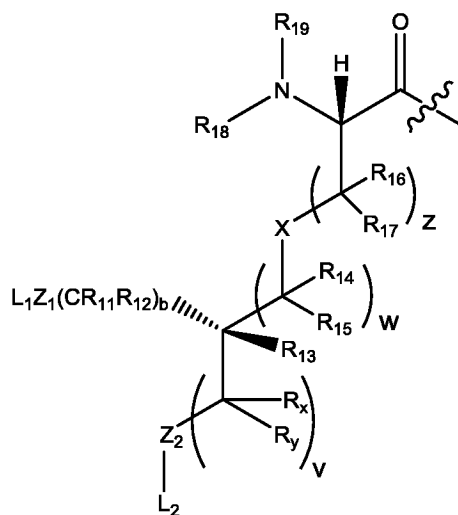
5 R- или S-конфигурацией.

Согласно любому аспекту или варианту осуществления изобретения, соединение по настоящему изобретению может быть представлено в хиральной форме, обогащенной за счет хиральных центров при следующих атомах углерода (показаны с * и **) фрагмента А:



10

где хиральный центр * находится в S-конфигурации, а хиральный центр ** находится в R-конфигурации. Соединение в этой форме можно также назвать S,R-Cys стереоизомером аналога соединения по изобретению. Согласно некоторым вариантам осуществления, фрагмент А этого стереоизомера соединения может быть изображен как:

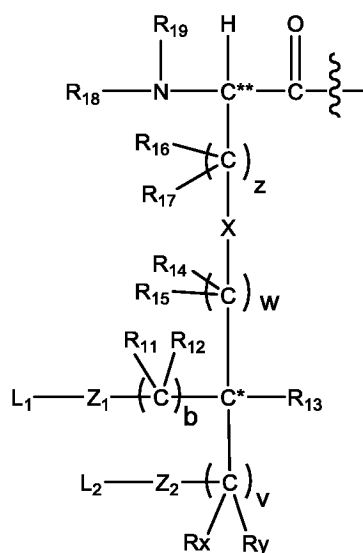


где L_1 , L_2 , Z_1 , Z_2 , R_x , R_y , R_{11} , R_{12} , R_{13} , R_{14} , R_{15} , R_{16} , R_{17} , R_{18} , и R_{19} являются такими, как определено для соединения Формулы (I), b равно 0, v равно 1, z равно 1, а w равно 1.

Другие стереоцентры в этих соединениях могут быть рацемическими либо обогащенными

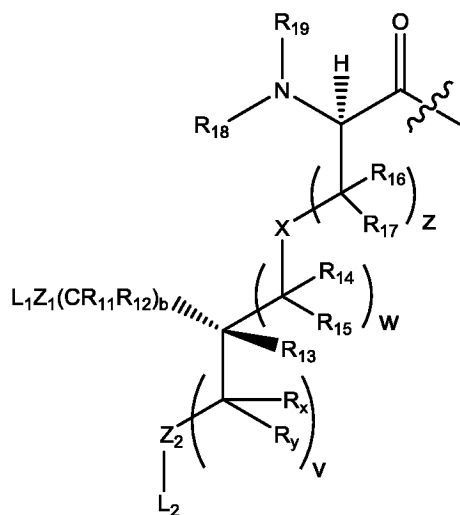
5 R- или S-конфигурацией.

Согласно любому аспекту или варианту осуществления изобретения, соединение по настоящему изобретению может быть представлено в хиральной форме, обогащенной за счет хиральных центров при следующих атомах углерода (показаны с * и **) фрагмента А:



10

где хиральный центр * находится в S-конфигурации и хиральный центр ** находится в S-конфигурации. Соединение в этой форме можно также назвать S,S-Cys стереоизомером аналога соединения по изобретению. Согласно некоторым вариантам осуществления, фрагмент А этого стереоизомера соединения может быть изображен как:

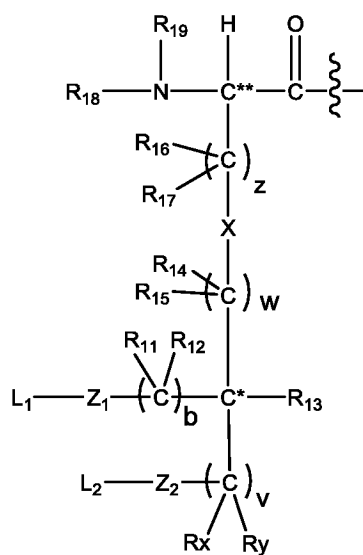


где L₁, L₂, Z₁, Z₂, R_x, R_y, R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅, R₁₆, R₁₇, R₁₈, и R₁₉ являются такими, как определено для соединения Формулы (I), b равно 0, v равно 1, z равно 1, а w равно 1.

Другие стереоцентры в этих соединениях могут быть рацемическими либо обогащенными

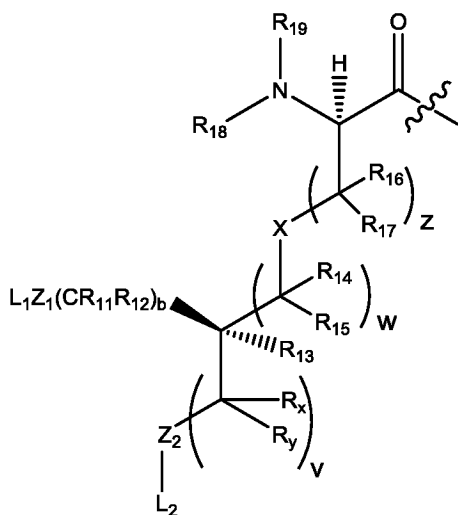
5 R- или S-конфигурацией.

Согласно любому аспекту или варианту осуществления изобретения, соединение по настоящему изобретению может быть представлено в хиральной форме, обогащенной за счет хиральных центров при следующих атомах углерода (показаны с * и **) фрагмента А:



10

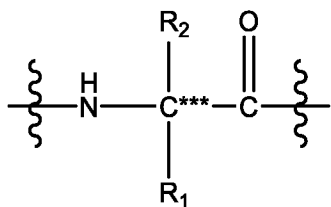
где хиральный центр * находится в R-конфигурации, а хиральный центр ** находится в S-конфигурации. Соединение в этой форме можно также назвать R,S-Cys стереоизомером аналога соединения по изобретению. Согласно некоторым вариантам осуществления, фрагмент А этого стереоизомера соединения может быть изображен как:



где L₁, L₂, Z₁, Z₂, R_x, R_y, R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅, R₁₆, R₁₇, R₁₈, и R₁₉ являются такими, как определено для соединения Формулы (I), b равно 0, v равно 1, z равно 1, а w равно 1. Другие стереоцентры в этих соединениях могут быть рацемическими либо обогащенными

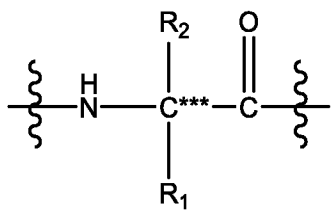
5 R- или S-конфигурацией.

Согласно любому аспекту или варианту осуществления изобретения, соединение по настоящему изобретению содержит хиральный центр в фрагменте Y соединения (показан с ***):



10 где хиральный центр находится в L-конфигурации. Соединение в этой форме можно также назвать L-Y стереоизомером соединения по изобретению. Стереохимия хирального центра в L-Y стереоизомере может быть объединена без ограничения с другими хиральными центрами соединения, такими как в фрагменте A, как описано в настоящем документе.

15 Согласно любому аспекту или варианту осуществления изобретения, соединение по настоящему изобретению содержит хиральный центр в фрагменте Y соединения (показан с ***):



где хиральный центр находится в D-конфигурации. Соединение в этой форме можно также назвать D-Y стереоизомером соединения по изобретению. Стереохимия хирального центра в D-Y стереоизомере может быть объединена без ограничения с другими хиральными центрами соединения, такими как в фрагменте А, как описано в

5 настоящем документе.

Согласно любому аспекту настоящего изобретения, 1%, 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или более 99% соединения, присутствующего в композиции, представляет собой R-диастереомер вокруг хирального центра, помеченного * в фрагменте А соединения, описанного в настоящем документе.

10 Согласно любому аспекту настоящего изобретения, 1%, 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или более 99% соединения, присутствующего в композиции, представляет собой S-диастереомер вокруг хирального центра, помеченного * в фрагменте А соединения, описанного в настоящем документе.

Согласно любому аспекту настоящего изобретения, 1%, 5%, 10%, 20%, 30%, 40%,

15 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или более 99% соединения, присутствующего в композиции, представляет собой R-диастереомер вокруг хирального центра, помеченного ** в фрагменте А соединения, описанного в настоящем документе.

Согласно любому аспекту настоящего изобретения, 1%, 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или более 99% соединения,

20 присутствующего в композиции, представляет собой S-диастереомер вокруг хирального центра, помеченного ** в фрагменте А соединения, описанного в настоящем документе.

Согласно любому аспекту настоящего изобретения, 1%, 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или более 99% соединения,

25 присутствующего в композиции, представляет собой R-диастереомер вокруг хирального центра, помеченного *** в фрагменте Y.

Согласно любому аспекту настоящего изобретения, 1%, 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или более 99% соединения, присутствующего в композиции, представляет собой S-диастереомер вокруг хирального центра, помеченного *** в фрагменте Y.

30 Согласно любому аспекту настоящего изобретения, 1%, 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или более 99% соединения, присутствующего в композиции, представляет собой R-диастереомер вокруг хирального центра, помеченного * в фрагменте А, R-диастереомер вокруг хирального центра, помеченного ** в фрагменте А, и R-диастереомер вокруг хирального центра, помеченного

35 *** в фрагменте Y.

5 помеченного ** в фрагменте А, и R-диастереомер вокруг хирального центра, помеченного *** в фрагменте Y.

10 центра, помеченного * в фрагменте А, R-диастереомер вокруг хирального центра, помеченного ** в фрагменте А, и S-диастереомер вокруг хирального центра, помеченного *** в фрагменте Y.

15 присутствующего в композиции, представляет собой R-диастереомер вокруг хирального центра, помеченного * в фрагменте А, S-диастереомер вокруг хирального центра, помеченного ** в фрагменте А, и S-диастереомер вокруг хирального центра, помеченного *** в фрагменте Y.

20 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или более 99% соединения, присутствующего в композиции, представляет собой S-диастереомер вокруг хирального центра, помеченного * в фрагменте А, R-диастереомер вокруг хирального центра, помеченного ** в фрагменте А, и R-диастереомер вокруг хирального центра, помеченного *** в фрагменте Y.

25 Согласно любому аспекту настоящего изобретения, 1%, 5%, 10%, 20%, 30%, 40%,
50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или более 99% соединения,
присутствующего в композиции, представляет собой S-диастереомер вокруг хирального
центра, помеченного * в фрагменте А, S-диастереомер вокруг хирального центра,
помеченного ** в фрагменте А, и R-диастереомер вокруг хирального центра, помеченного
30 *** в фрагменте Y.

35 помеченного ** в фрагменте А, и S-диастереомер вокруг хирального центра, помеченного *** в фрагменте Y.

Согласно любому аспекту настоящего изобретения, 1%, 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или более 99% соединения, присутствующего в композиции, представляет собой S-диастереомер вокруг хирального центра, помеченного * в фрагменте A, S-диастереомер вокруг хирального центра, помеченного ** в фрагменте A, и S-диастереомер вокруг хирального центра, помеченного *** в фрагменте Y.

Соединения по изобретению проявляют улучшенную стабильность в растворе в условиях ускоренного разложения по сравнению с другими родственными соединениями. Стабильность в растворе можно оценить путем измерения концентрации соединения в растворе в 0 день и сравнения ее с концентрацией соединения через период времени, такой как 14 дней. Стабильность в растворе можно оценивать в условиях окружающей среды, например, при температуре 25°C и относительной влажности 65%, или в условиях ускоренного разложения, например, при температуре 40°C и относительной влажности 75%. Как правило, для целей изобретения приемлемой стабильностью исследуемого соединения при хранении в течение 14 дней в растворе в условиях ускоренного разложения будет сохранение по меньшей мере 80% концентрации соединения в растворе относительно начальной концентрации этого соединения в растворе. Как правило, раствор может представлять собой солевой раствор (например, 0,9% водный раствор NaCl) или фосфатно-солевой буферный раствор (PBS; например, pH 7,4). Согласно некоторым вариантам осуществления, количество соединения по изобретению после 14 дней хранения в PBS буфере при pH 7,4 составляет по меньшей мере приблизительно 80%, 85%, 90%, 91%, 92% или больше по отношению к количеству соединения, определенному в растворе в 0 день.

"Пролекарство" представляет собой соединение, которое может не полностью удовлетворять структурным требованиям соединений, представленных в настоящем документе, но которое модифицируется *in vivo* после введения субъекту или пациенту с образованием соединения по изобретению, такого как описано в настоящем документе. Например, пролекарство может представлять собой ацилированное производное соединения, предложенного в настоящем документе. Пролекарства включают соединения, в которых гидроксильные, карбоксильные, аминогруппы или сульфгидрильные группы связаны с любой группой, которая при введении субъекту-млекопитающему расщепляется с образованием свободной гидроксильной, карбоксильной, аминогруппы или сульфгидрильной группы, соответственно. Примеры пролекарств включают, не ограничиваясь перечнем, ацетатные, формиатные, фосфатные и бензоатные производные по спиртовым группам и аминогруппам в соединениях, предложенных в настоящем документе. Пролекарства соединений, предложенных в настоящем документе, могут быть получены модификацией

присутствующих в них функциональных групп таким образом, что эти модифицированные группы будут расщепляться *in vivo* с образованием исходных соединений.

Пролекарства включают соединения, в которых аминокислотный остаток или полипептидная цепь из двух или более (например, из двух, трех или четырех) аминокислотных остатков ковалентно соединены со свободными amino- и амидогруппами соединений по изобретению. Аминокислотные остатки включают 20 природных аминокислот, обычно обозначаемых трехбуквенными символами, а также 4-гидроксипролин, гидроксизин, демозин, изодемозин, 3-метилгистидин, норвалин, бета-аланин, гамма-аминомасляную кислоту, цитруллин, гомоцистеин, гомосерин, орнитин и метионинсульфон. Пролекарства также включают соединения, в которых карбонаты, карбаматы, амиды и алкиловые сложные эфиры ковалентно связаны с указанными выше заместителями соединения по изобретению.

Соединения по изобретению, такие как описаны в настоящем документе, или их фармацевтически приемлемые соль, сольват или пролекарство могут быть ковалентными необратимыми или ковалентными обратимыми агонистами активного сайта белка.

Когда речь идет о защитной группе (PG), специалист в данной области легко сможет определить подходящий тип защитной группы. Примеры защитных групп аминогруппы, подходящих для описанных в данном контексте целей, включают (не ограничиваясь перечнем) трет-бутилоксикарбонил (t-Boc) и 9H-флуорен-9-илметоксикарбонил (Fmoc).

Фармацевтические композиции могут быть изготовлены из соединений по изобретению, таких как описаны в настоящем документе, в расчете на любой подходящий способ введения, включая, например, местное (к примеру, чрескожное или офтальмологическое), пероральное, трансбуккальное, респираторное (например, назальное, ингаляционное, внутрилегочное), вагинальное, ректальное или парентеральное введение. Термин “парентеральное введение” при использовании в данном контексте включает в себя подкожную, внутрикожную, внутрисосудистую (например, внутривенную), внутримышечную, спинальную, внутричерепную, субарахноидальную, внутриглазную, окологлазную, внутриглазничную, внутрисуставную и внутрибрюшинную инъекции, а также любой аналогичный способ инъекции или инфузии. Подходящие формы для перорального введения включают, например, таблетки, пастилки, таблетки для рассасывания, водные или масляные суспензии, диспергируемые порошки или гранулы, эмульсии, твердые или мягкие капсулы либо сиропы или эликсиры. Для внутривенного, внутримышечного, подкожного или внутрибрюшинного введения одно или более соединений могут быть объединены со стерильным водным раствором, предпочтительно, изотоничным с кровью реципиента. Такие лекарственные формы могут

быть изготовлены путем растворения твердого активного ингредиента в воде, содержащей физиологически совместимые вещества, такие как хлорид натрия или глицин, и имеющей забуференный pH, совместимый с физиологическими условиями, с получением водного раствора и приданием указанному раствору стерильности.

- 5 Лекарственные формы могут находиться в однократных или многократных контейнерах, таких как герметизированные ампулы или флаконы. Примеры компонентов описаны в справочнике Martindale – The Extra Pharmacopoeia (Мартиндейл – Дополнительная фармакопея) (Pharmaceutical Press, London, 1993) и Martin (ed.), Remington's Pharmaceutical Sciences. Предпочтительно, композиции изготавливают в расчете на
- 10 введение в дыхательные пути, например, путем внутрилегочного (к примеру, ингаляционного) или интраназального введения. Композиции можно вводить в верхние и/или нижние дыхательные пути.

- Предпочтительно, фармацевтические композиции находятся в форме, подходящей для введения через дыхательные пути, и могут иметь любую форму, такую как порошок,
- 15 жидкость или суспензия. Такие композиции могут воздействовать на ткань, включая легочную ткань (в том числе альвеолы, терминальную бронхиолу, бронхиолу и бронхи), или носовую полость (в том числе околоносовую полость, лобную пазуху, пазухи решетчатого лабиринта, гайморову пазуху, клиновидную пазуху, верхнюю носовую раковину, среднюю носовую раковину и нижнюю носовую раковину).

- 20 В контексте данного описания термин “введение” и варианты этого термина, в том числе “вводить” и “введение или прием”, включают в себя приведение в контакт, нанесение, доставку или введение соединения или композиции по изобретению в организм или на поверхность любыми подходящими способами.

- Доза биологически активного соединения в соответствии с изобретением может
- 25 варьироваться в широких пределах и может быть отрегулирована в соответствии с индивидуальными потребностями. Активные соединения по настоящему изобретению обычно вводят в терапевтически эффективном количестве.

- Композицию по настоящему изобретению следует вводить в эффективном количестве. Фраза “терапевтически эффективное количество” или “эффективное
- 30 количество” обычно относится к количеству соединения по изобретению, описанного в данном контексте, его фармацевтически приемлемой соли, полиморфа или пролекарства по настоящему изобретению, которое (i) лечит конкретное заболевание, состояние или расстройство, (ii) ослабляет, улучшает или устраняет один или более симптомов конкретного заболевания, состояния или расстройства или (iii) задерживает наступление
- 35 одного или более симптомов конкретного заболевания, состояния или расстройства, описанных в данном контексте. Иногда наряду с требуемым терапевтическим эффектом

проявляются нежелательные действия, например, побочные реакции; соответственно, практикующий врач при определении подходящего "эффективного количества" находит оптимальное соотношение между потенциальной пользой и возможными рисками.

5 Точное требуемое количество будет варьироваться от субъекта к субъекту в зависимости от вида, возраста и общего состояния субъекта, способа введения и т.п. Вследствие этого иногда бывает невозможно обозначить точное "эффективное количество". Тем не менее, подходящее "эффективное количество" в каждом отдельном случае может быть определено специалистом в данной области техники с использованием только стандартных экспериментов. Согласно одному из аспектов, доза, вводимая субъекту, представляет собой любую дозу, снижающую вирусную нагрузку. Предпочтительно, доза не вызывает значительного воспаления, например, не приводит к существенному увеличению абсолютного числа нейтрофилов или доли нейтрофилов в общем количестве клеток BAL (англ. bronchoalveolar lavage – бронхоальвеолярный лаваж) из легкого. Термины "терапевтически эффективное количество" или "эффективное количество" можно также отнести к количеству соединения Формулы (I), Формулы (II), Формулы (III), Формулы (IV) и/или Формулы (V) или его фармацевтически приемлемых соли, сольвата или пролекарства, приводящему к улучшению или устранению симптомов респираторной инфекции или респираторного заболевания или состояния, обусловленных вирусной или бактериальной инфекцией.

20 Согласно некоторым вариантам осуществления, для субъекта-человека эффективное количество лежит в диапазоне приблизительно от 250 нмоль/кг массы тела/дозу до 0,005 нмоль/кг массы тела/дозу. Предпочтительно, диапазон составляет приблизительно от 250 нмоль/кг массы тела/дозу до 0,05 нмоль/кг массы тела/дозу. Согласно некоторым вариантам осуществления, диапазон массы/дозы составляет приблизительно от 250 нмоль/кг до 0,1 нмоль/кг, приблизительно от 50 нмоль/кг до 0,1 нмоль/кг, приблизительно от 5 нмоль/кг до 0,1 нмоль/кг, приблизительно от 2,5 нмоль/кг до 0,25 нмоль/кг или приблизительно от 0,5 нмоль/кг до 0,1 нмоль/кг массы тела/дозу. Согласно некоторым вариантам осуществления, количество соответствует или составляет приблизительно 250 нмоль, 50 нмоль, 5 нмоль, 2,5 нмоль, 0,5 нмоль, 0,25 нмоль, 0,1 нмоль или 0,05 нмоль/кг массы тела/дозу соединения. Режимы дозирования корректируют с учетом тяжести ситуации, они могут быть отрегулированы для получения оптимальной терапевтической дозы.

35 Соединения по изобретению, описанные в данном документе, могут представлять собой композиции, изготовленные в виде ингаляционных лекарственных форм, включая сухой порошок, распыляемые растворы, туманы или аэрозоли. Это может быть особенно предпочтительно для лечения респираторной инфекции. В случае ингаляционных лекарственных форм композиция или комбинация, предложенные в настоящем

документе, могут доставляться с помощью любых способов ингаляции, известных специалисту в данной области техники. Такие способы ингаляции и устройства для ингаляции включают, не ограничиваясь перечнем, дозирующие ингаляторы, работающие с использованием таких пропеллентов, как CFC (англ. Chlorofluorocarbon – хлорфторуглерод) или HFA (англ. hydrofluoroalkane – гидрофторалкан), или пропеллентов, являющихся физиологически и экологически приемлемыми. Другими подходящими устройствами являются управляемые дыханием ингаляторы, многоразовые ингаляторы сухого порошка и аэрозольные распылители. Аэрозольные лекарственные формы для применения в рассматриваемом способе обычно включают пропелленты, поверхностно-активные вещества и сорастворители и могут быть помещены в обычные аэрозольные контейнеры, закрытые подходящим дозирующим клапаном.

Ингаляционные композиции могут включать жидкие или порошкообразные композиции, содержащие активный ингредиент, подходящие для распыления и интратрахеального применения, или аэрозольные композиции, вводимые посредством аэрозольного устройства, выдающего отмеренные дозы. Подходящие жидкие композиции содержат активный ингредиент в водном фармацевтически приемлемом ингаляционном растворителе, таком как изотонический солевой раствор или бактериостатическая вода. Растворы вводят с помощью насоса или активируемого сжатием распыливающего дозатора либо с помощью любых других обычных средств, вызывающих или обеспечивающих вдыхание требуемой дозы жидкой композиции в легкие пациента. Подходящие лекарственные формы, в которых носителем является жидкость, для введения, например, назальный спрей или назальные капли, включают водные или масляные растворы активного ингредиента. В качестве альтернативы, композиция может представлять собой сухой порошок и вводиться в дыхательные пути, как определено в данном контексте.

Следует понимать, что конкретная величина дозы для какого-либо определенного пациента будет зависеть от ряда факторов, включая активность конкретного используемого соединения, возраст, массу тела, общее состояние здоровья, пол, питание, время введения, способ введения и скорость экскреции, комбинацию лекарственных средств (т.е. другие лекарственные средства, используемые для лечения пациента) и тяжесть конкретного расстройства, подвергающегося лечению.

Следует понимать, однако, что конкретная величина дозы для какого-либо определенного субъекта будет зависеть от ряда факторов, включая активность конкретного используемого соединения, возраст, массу тела, общее состояние здоровья, пол, питание, время введения, способ введения и скорость экскреции, комбинацию лекарственных средств (т.е. другие лекарственные средства, используемые для лечения субъекта) и тяжесть конкретного расстройства, подвергающегося лечению. Как правило,

дозировка, будет ниже, если соединения вводят локально, а не системно, и для предупреждения, а не для лечения. Такое лечение можно назначать так часто, как это необходимо, и в течение времени, которое лечащий врач сочтет необходимым. Специалисту в данной области техники будет понятно, что режим дозирования или

5 терапевтически эффективное количество соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемых соли, сольвата или пролекарства, подлежащих введению, может потребовать оптимизации в каждом отдельном случае. Фармацевтические композиции могут содержать активный ингредиент в диапазоне приблизительно от 0,1 до 2000 мг, предпочтительно, в диапазоне приблизительно от 0,5 до 500 мг и, наиболее

10 предпочтительно, приблизительно от 1 до 200 мг. Может быть целесообразной суточная доза приблизительно от 0,01 до 100 мг/кг массы тела, предпочтительно, приблизительно от 0,1 до 50 мг/кг массы тела. Суточную дозу можно вводить однократно или несколько раз в сутки.

Также следует понимать, что для лечения разных расстройств могут

15 потребоваться разные дозировки.

При использовании в данном контексте термины "лечение" или "подвержение лечению" субъекта включают в себя применение или введение соединения или композиции по изобретению субъекту (или применение или введение соединения по изобретению в клетку или ткань субъекта) с целью отсрочки, замедления, стабилизации,

20 лечения, заживления, уменьшения, облегчения, изменения, устранения, уменьшения ухудшения, уменьшения интенсивности, улучшения или воздействия на заболевание или состояние, симптом заболевания или состояния или риск появления заболевания или состояния (либо восприимчивость к заболеванию или состоянию). Термин "лечение" относится к любому показателю успешности лечения или улучшения состояния при

25 травме, патологии или состоянии, включая любой объективный или субъективный параметр, такой как смягчение выраженности симптома; временное ослабление болезни (ремиссия); снижение скорости ухудшения; уменьшение тяжести заболевания; стабилизация, ослабление симптомов или улучшение переносимости травмы, патологии или состояния для субъекта; уменьшение скорости дегенерации или ухудшения;

30 облегчение протекания заключительной стадии дегенерации; или улучшение физического или психического состояния субъекта.

При использовании в данном контексте термин "предупреждение" или "предотвращение" относится к по меньшей мере снижению вероятности риска появления заболевания или расстройства (или восприимчивости к ним) (т.е. к недопущению

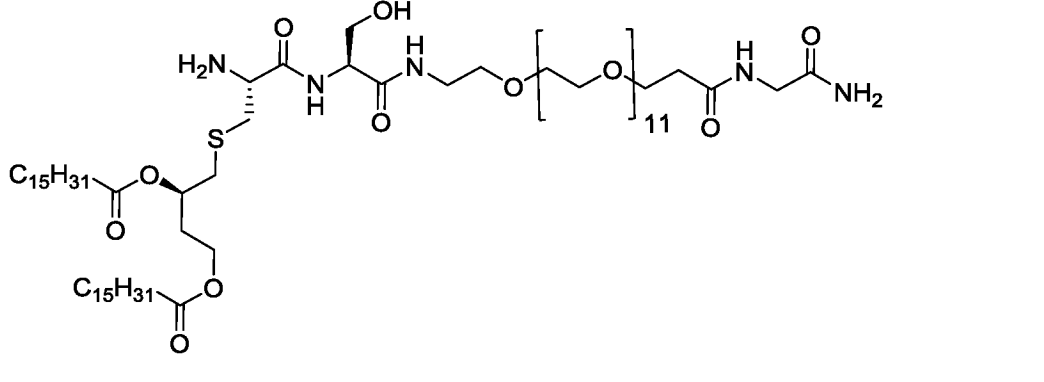
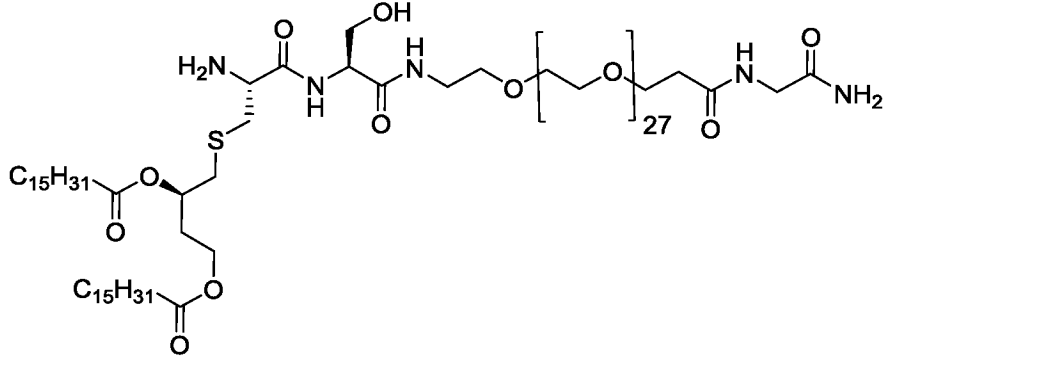
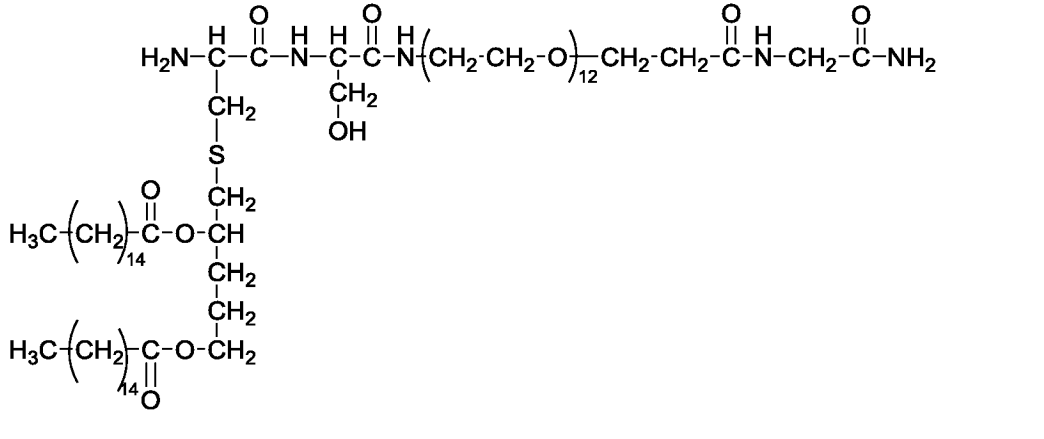
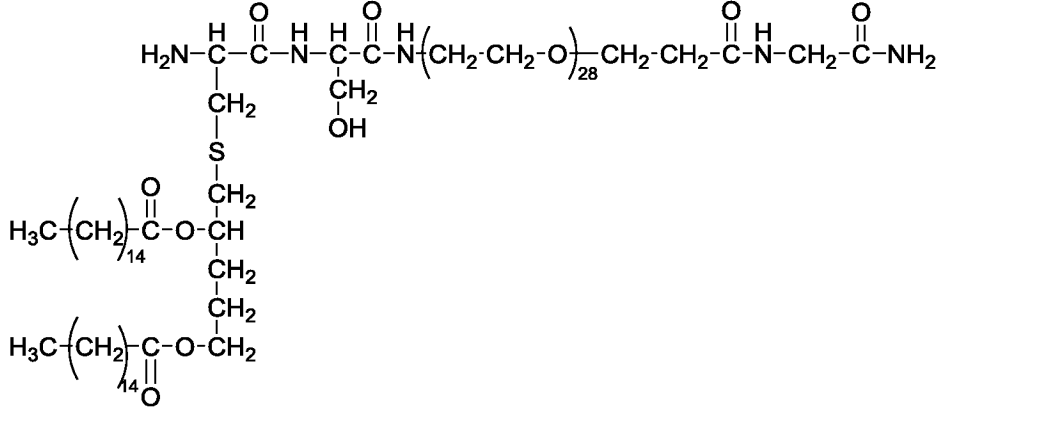
35 развития по меньшей мере одного из клинических симптомов заболевания у пациента, который может быть подвержен либо предрасположен к данному заболеванию, но еще не испытывает или не проявляет симптомов данного заболевания). Биологические и

физиологические параметры, используемые для распознавания таких пациентов, приведены в настоящем документе, а также хорошо известны врачам.

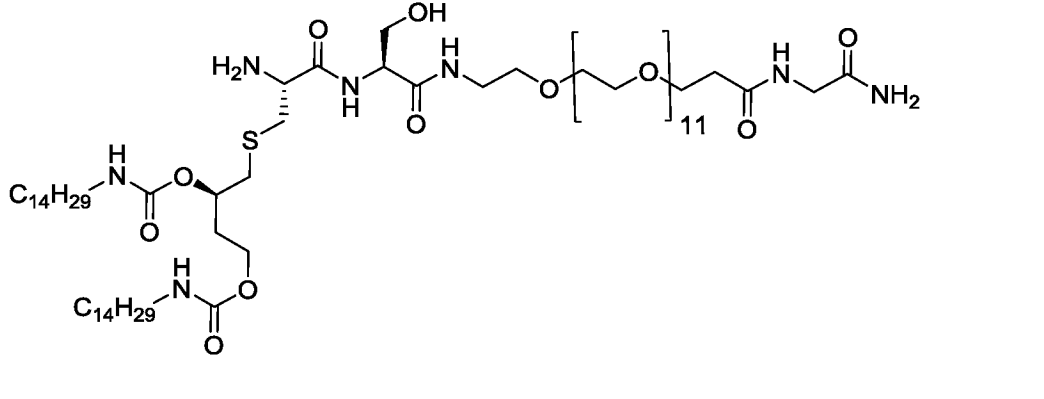
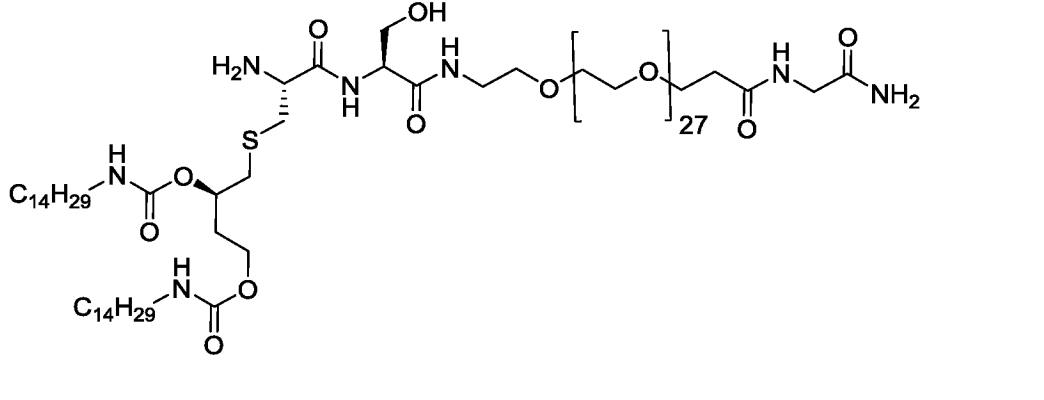
Термин "субъект" включает любого человека или нечеловекоподобное животное. Таким образом, помимо того что соединения по настоящему изобретению можно применять для лечения человека, их также можно применять для ветеринарной помощи млекопитающим, включая домашних и сельскохозяйственных животных, таких как, не ограничиваясь перечнем, собаки, кошки, лошади, коровы, овцы и свиньи.

Соединения по настоящему изобретению можно вводить вместе с фармацевтическими носителем, разбавителем или вспомогательным веществом, как описано выше.

Структура соединения	Название соединения
$ \begin{array}{c} \text{H}_2\text{N}-\text{CH}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{CH}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-(\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O})_{12}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}_2 \\ \qquad \qquad \qquad \\ \text{CH}_2 \qquad \qquad \text{CH}_2 \\ \qquad \qquad \qquad \\ \text{S} \qquad \qquad \text{OH} \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{H}_3\text{C}-(\text{CH}_2)_{14}-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{CH} \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{H}_3\text{C}-(\text{CH}_2)_{14}-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{CH}_2 \end{array} $	Соединение 1
$ \begin{array}{c} \text{H}_2\text{N}-\text{CH}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{CH}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-(\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O})_{28}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}_2 \\ \qquad \qquad \qquad \\ \text{CH}_2 \qquad \qquad \text{CH}_2 \\ \qquad \qquad \qquad \\ \text{S} \qquad \qquad \text{OH} \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{H}_3\text{C}-(\text{CH}_2)_{14}-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{CH} \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{H}_3\text{C}-(\text{CH}_2)_{14}-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{CH}_2 \end{array} $	Соединение 2

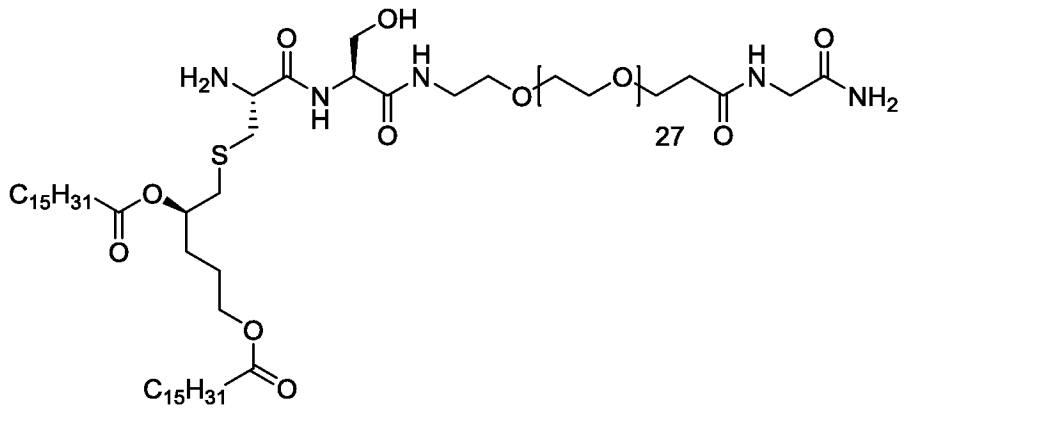
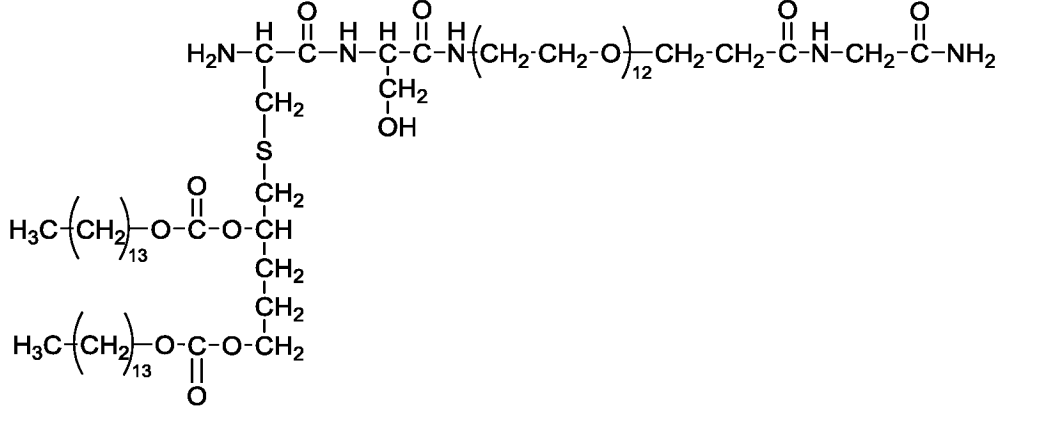
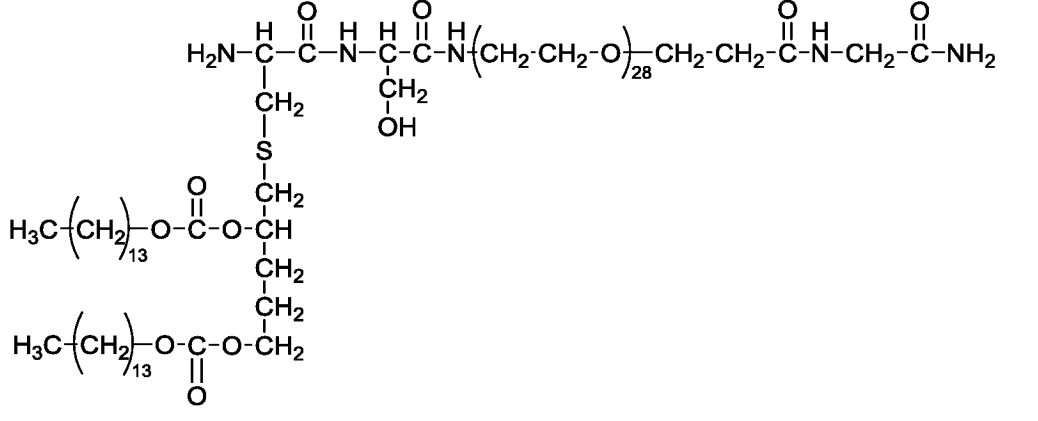
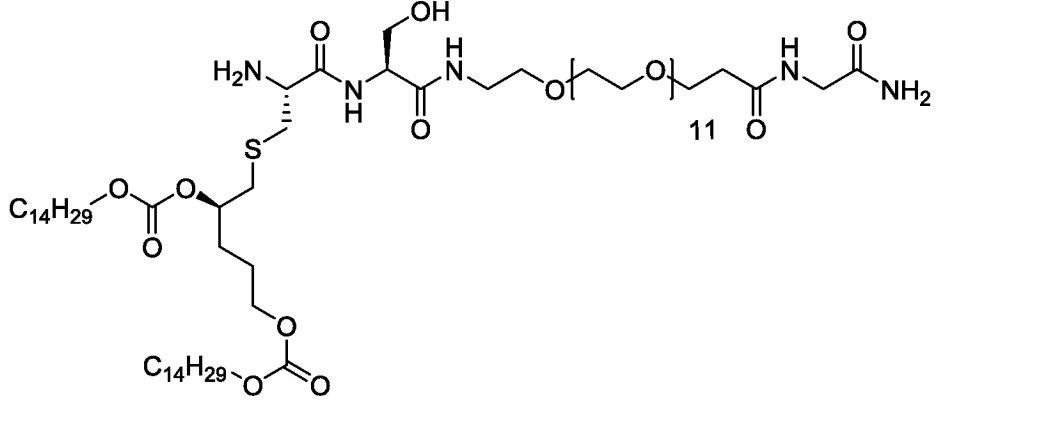
	Соединение 3
	Соединение 4
	Соединение 5
	Соединение 6

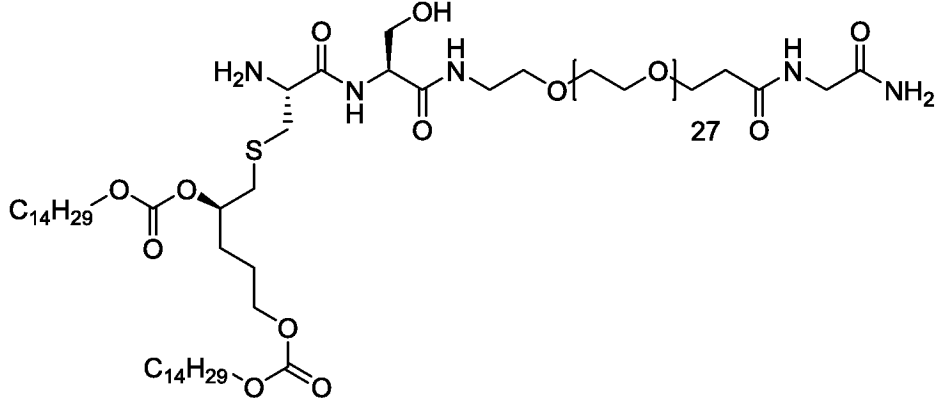
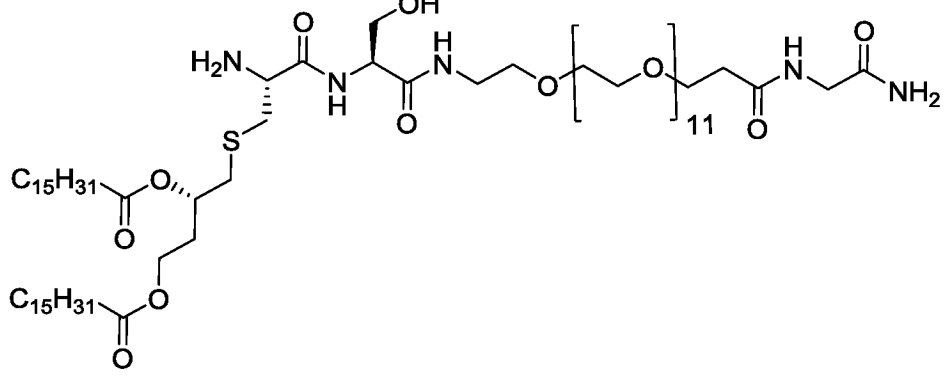
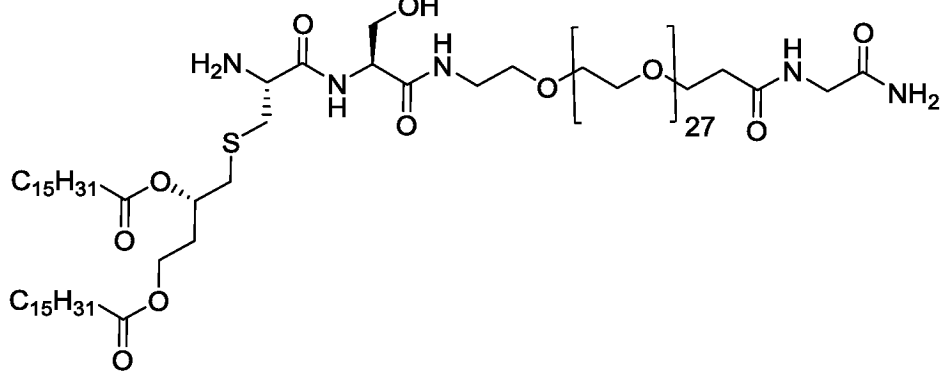
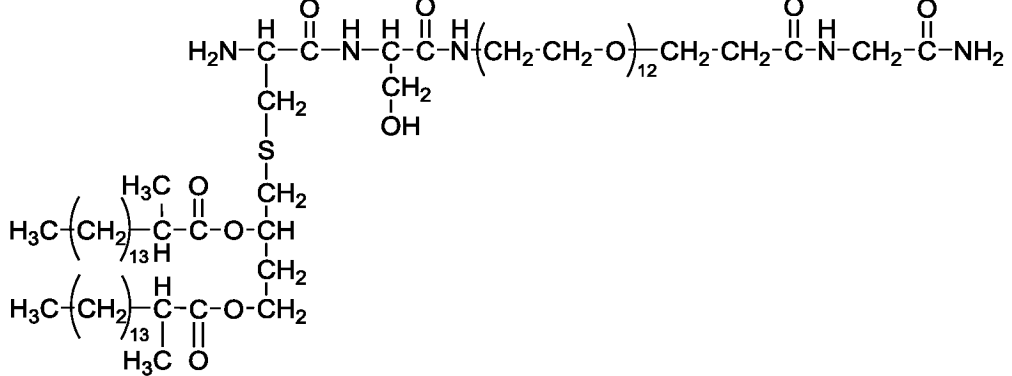
$ \begin{array}{c} \text{H}_3\text{C}-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{NH}-\underset{\text{CH}_2}{\underset{\text{S}}{\text{CH}}}-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{NH}-\underset{\text{CH}_2}{\underset{\text{OH}}{\text{CH}}}-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{NH}-\left(\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}\right)_{12}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{NH}-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{NH}_2 \\ \text{H}_3\text{C}-\left(\text{CH}_2\right)_{14}-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{O}-\underset{\text{CH}_2}{\text{CH}} \\ \text{H}_3\text{C}-\left(\text{CH}_2\right)_{14}-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{O}-\text{CH}_2 \end{array} $	Соединение 11
$ \begin{array}{c} \text{H}_3\text{C}-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{NH}-\underset{\text{CH}_2}{\underset{\text{S}}{\text{CH}}}-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{NH}-\underset{\text{CH}_2}{\underset{\text{OH}}{\text{CH}}}-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{NH}-\left(\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}\right)_{28}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{NH}-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{NH}_2 \\ \text{H}_3\text{C}-\left(\text{CH}_2\right)_{14}-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{O}-\underset{\text{CH}_2}{\text{CH}} \\ \text{H}_3\text{C}-\left(\text{CH}_2\right)_{14}-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{O}-\text{CH}_2 \end{array} $	Соединение 12
$ \begin{array}{c} \text{H}_2\text{N}-\underset{\text{CH}_2}{\text{CH}}-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{NH}-\underset{\text{CH}_2}{\underset{\text{OH}}{\text{CH}}}-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{NH}-\left(\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}\right)_{12}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{NH}-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{NH}_2 \\ \text{H}_3\text{C}-\left(\text{CH}_2\right)_{14}-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{O}-\underset{\text{CH}_2}{\text{CH}} \\ \text{H}_3\text{C}-\left(\text{CH}_2\right)_{14}-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{O}-\text{CH}_2 \end{array} $	Соединение 13

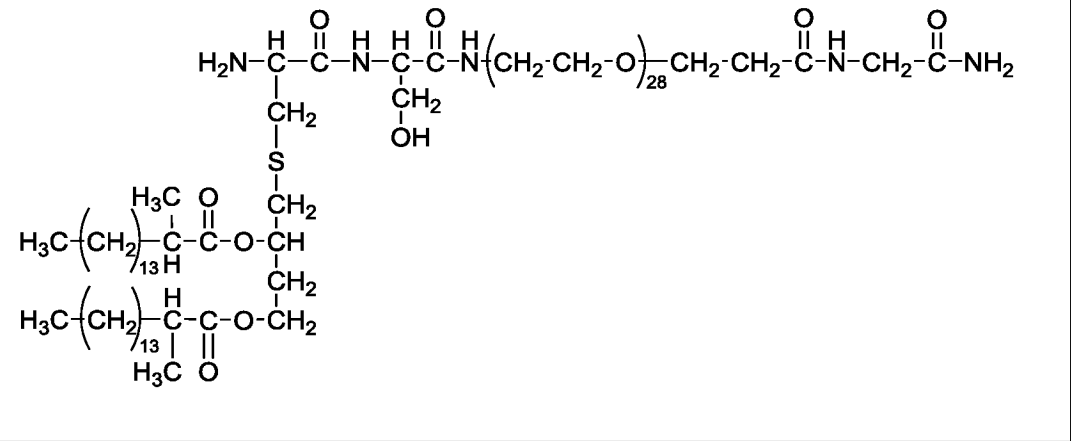
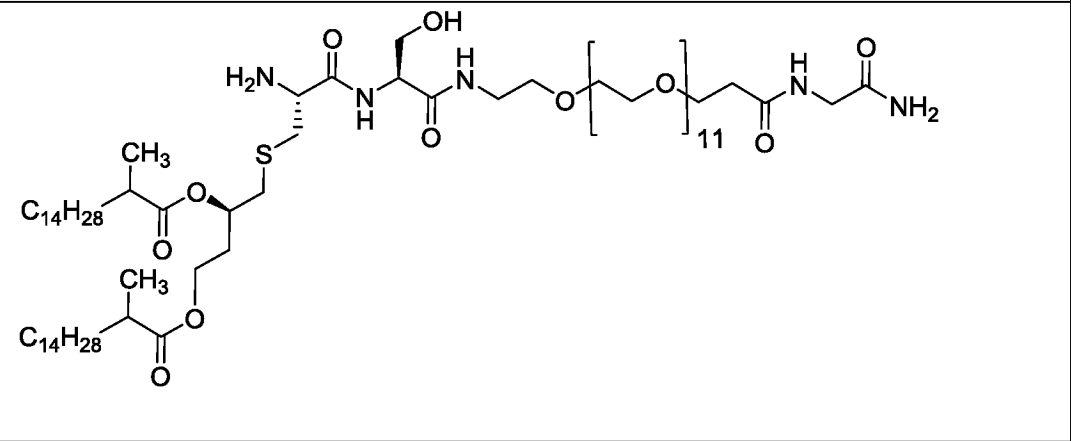
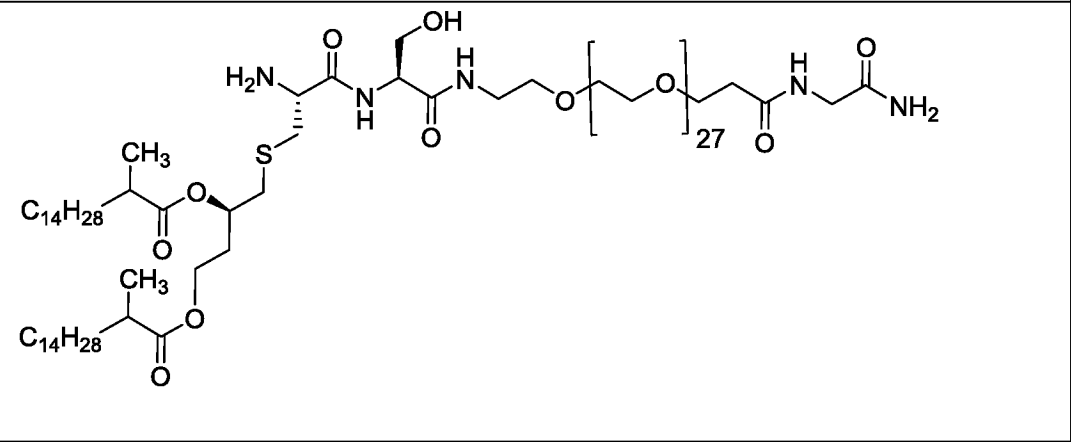
$ \begin{array}{c} \text{H}_2\text{N}-\text{CH}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{CH}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-(\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O})_{28}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}_2 \\ \qquad \qquad \qquad \\ \text{CH}_2 \qquad \qquad \text{CH}_2 \\ \qquad \qquad \qquad \\ \text{S} \qquad \qquad \text{OH} \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{H}_3\text{C}-(\text{CH}_2)_{14}-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{CH} \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{H}_3\text{C}-(\text{CH}_2)_{14}-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{CH}_2 \end{array} $	Соединение 14
	Соединение 15
	Соединение 16
$ \begin{array}{c} \text{H}_2\text{N}-\text{CH}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{CH}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-(\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O})_{12}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}_2 \\ \qquad \qquad \qquad \\ \text{CH}_2 \qquad \qquad \text{CH}_2 \\ \qquad \qquad \qquad \\ \text{S} \qquad \qquad \text{OH} \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{H}_3\text{C}-(\text{CH}_2)_{13}-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{CH} \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{H}_3\text{C}-(\text{CH}_2)_{13}-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{CH}_2 \end{array} $	Соединение 17

$ \begin{array}{c} \text{H}_2\text{N}-\text{CH}(\text{CH}_2)-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-(\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O})_{28}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}_2 \\ \\ \text{S} \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{H}_3\text{C}-(\text{CH}_2)_{13}-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{CH}(\text{CH}_2)-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{CH}_2 \\ \\ \text{H}_3\text{C}-(\text{CH}_2)_{13}-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{CH}_2 \end{array} $	Соединение 18
$ \begin{array}{c} \text{H}_2\text{N}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{S})-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-(\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O})_{11}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}_2 \\ \\ \text{C}_{14}\text{H}_{29}-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S} \\ \\ \text{C}_{14}\text{H}_{29}-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S} \end{array} $	Соединение 19
$ \begin{array}{c} \text{H}_2\text{N}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{S})-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-(\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O})_{27}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}_2 \\ \\ \text{C}_{14}\text{H}_{29}-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S} \\ \\ \text{C}_{14}\text{H}_{29}-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S} \end{array} $	Соединение 20
$ \begin{array}{c} \text{H}_2\text{N}-\text{CH}(\text{CH}_2)-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-(\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O})_{12}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{OH} \\ \\ \text{S} \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{H}_3\text{C}-(\text{CH}_2)_{14}-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{CH}(\text{CH}_2)-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{CH}_2 \\ \\ \text{H}_3\text{C}-(\text{CH}_2)_{14}-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{CH}_2 \end{array} $	Соединение 21

	Соединение 22
	Соединение 23
	Соединение 24
	Соединение 25

	Соединение 26
	Соединение 27
	Соединение 28
	Соединение 29

	Соединение 30
	Соединение 31
	Соединение 32
	Соединение 33

	Соединение 34
	Соединение 35
	Соединение 36

Следует понимать, что изобретение, раскрытое и определенное в данном описании, распространяется на все альтернативные комбинации двух или более отдельных признаков, упомянутых либо очевидных из текста или графических материалов. Все эти различные комбинации представляют собой различные альтернативные аспекты изобретения.

ОПИСАНИЕ ПРИМЕРОВ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

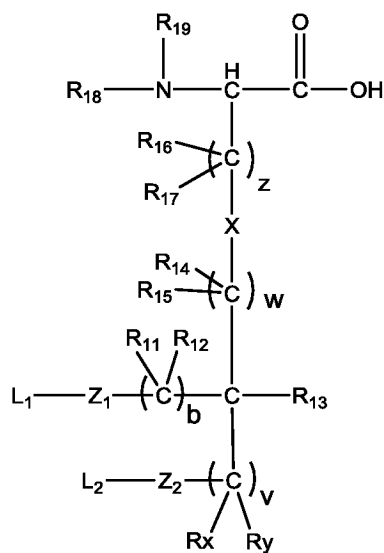
Пример 1

Синтез соединений

Пример 1.1

Синтез А с использованием твердофазной Fmoc-химии

Соединения по изобретению, включая соединения, соответствующие Формуле (I), могут быть получены связыванием соединения Формулы A-I:

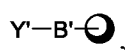


5

где L_1 , L_2 , Z_1 , Z_2 , v , b , w , z , R_x , R_y , R_{11} , R_{12} , R_{13} , R_{14} , R_{15} , R_{16} , R_{17} , R_{18} и X имеют значения, такие как определены для любого соединения по изобретению, заявленного в данном документе, а R_{19} представляет собой защитную группу аминогруппы,

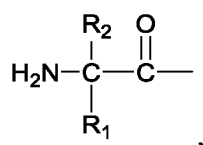
с соединением Формулы YB-I:

10



где

Y' представляет собой



15 где R_1 и R_2 независимо выбраны из группы, состоящей из H , $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{OPO}(\text{OH})_2$, $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ и $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OR}_8$, где любой из атомов водорода алкильной группы может быть заменен галогеном;

R_8 выбран из группы, состоящей из H и прямого или разветвленного C_1 - C_6 алкила;

B' представляет собой полиэтиленгликоль (PEG); и

$\bigcirc$ представляет собой твердую смолу-подложку.

Согласно некоторым вариантам осуществления, В' содержит замещенный PEG формулы В-I. Согласно таким вариантам осуществления, может быть использована следующая последовательность твердофазных реакций:

- а) Необязательно связывание от 1 до 10 альфа-аминокислот или соединений, полученных из природной альфа-аминокислоты, представляющей собой L, с твердофазной смолой с использованием Fmoc-химии;
- б) Связывание $PG-NH-(CH_2)_p-O-(CH_2CH_2O)_n-(CH_2)_m-COOH$ с твердофазной смолой или замещенной смолой, если присутствует L, где PG представляет собой защитную группу аминогруппы, совместимую с Fmoc-химией;
- в) Удаление PG;
- г) Связывание $PG'-NH-CR_{13}R_{14}-COOH$, где PG' представляет собой защитную группу аминогруппы, совместимую с Fmoc-химией;
- д) Удаление PG';
- е) Присоединение кислоты формулы (A-I);
- ж) Необязательно удаление R_{19} и необязательно ацилирование и/или алкилирование для введения R_{18} и/или R_{19} ; и
- з) Удаление соединения с твердофазной подложки.

Согласно некоторым вариантам осуществления, В' содержит замещенный PEG в соответствии с формулой (B-II), при этом может быть использована следующая последовательность твердофазных реакций:

- а) Необязательно связывание от 1 до 10 альфа-аминокислот или соединений, полученных из природной альфа-аминокислоты, представляющей собой L, с твердофазной смолой с использованием Fmoc-химии;
- б) Связывание $PG-NH-(CH_2)_t-O-(CH_2CH_2O)_k-(CH_2)_n-COOH$ с твердофазной смолой или замещенной смолой, если присутствует L, где PG представляет собой защитную группу аминогруппы, совместимую с Fmoc-химией;
- в) Удаление PG;
- г) Связывание $PG'-NH-(CH_2)_p-O-(CH_2CH_2O)_n-(CH_2)_m-COOH$, где PG' представляет собой защитную группу аминогруппы, совместимую с Fmoc-химией;
- д) Удаление PG';
- е) Связывание $PG''-NH-CR_{13}R_{14}-COOH$, где PG'' представляет собой защитную группу аминогруппы, совместимую с Fmoc-химией;

- g) Удаление PG'';
- h) Присоединение кислоты формулы (A-I);
- i) Необязательно удаление R_{19} и необязательно ацилирование и/или алкилирование для введения R_{18} и/или R_{19} ; и

5 j) Удаление соединения с твердофазной смолы.

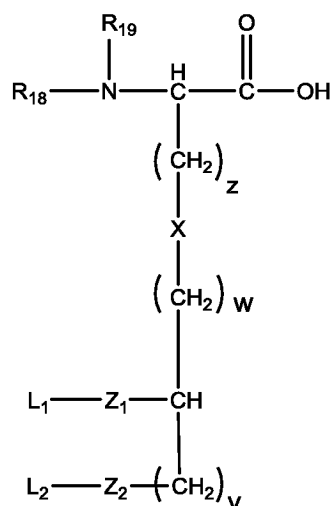
Следует понимать, что точная последовательность действий может отличаться от описанной, при этом могут быть добавлены дополнительные стадии там, где это необходимо и синтетически целесообразно, например, окисление серы в молекуле цистеина с образованием сульфоксида.

10

Пример 1.2

Синтез промежуточного соединения для применения в твердофазном связывании A

Некоторые варианты осуществления промежуточной кислоты Формулы A-II:



15 где L_1 , L_2 , X , v , w и R_{18} являются такими, как определено для соединения формулы A-I выше, Z_1 и Z_2 независимо выбраны из $-NHC(O)-$, $-C(O)NH-$, $-OC(O)-$, $-C(O)O-$, $-NHC(O)O-$ и $-OC(O)O-$;

могут быть получены при помощи синтеза, изображенного на Схеме 1.

Схема 1 описывает синтез вариантов осуществления соединения формулы A-II, где

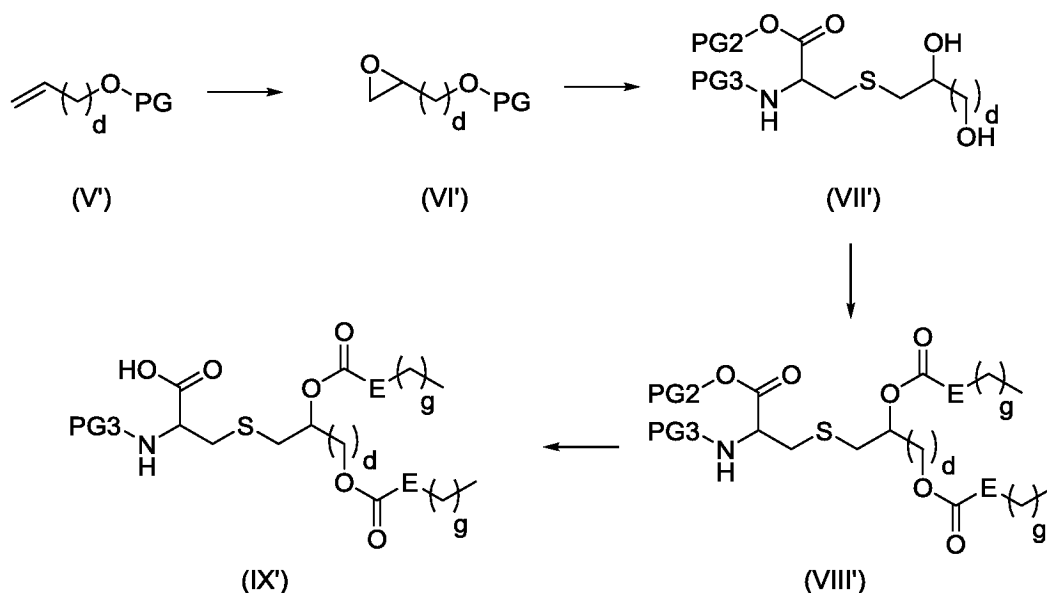
20 X представляет собой S ,

L_1-Z_1 представляет собой $-OC(O)E-C_{g'}H_{(g'+2)}$, где E представляет собой $-O-$ или $-NH-$, а g' равно 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18 или 19;

L_2-Z_2 представляют собой $-OC(O)E-C_gH_{(g'+2)}$, где E представляет собой $-O-$ или $-NH-$, а g' равно 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18 или 19; и

R_{19} означает PG3, представляющий собой защитную группу аминогруппы.

Схема 1



5

Реакция защищенных алкеновых спиртов формулы (V'), где PG представляет собой подходящую защитную группу, например, силильную группу, такую как TBDMS (англ. t-butyl dimethylsilyl – трет-бутилдиметилсилил), приводит к образованию эпоксида формулы (VI'). Следует понимать, что образование эпоксида может приводить к получению рацемического продукта либо к получению материала, обогащенного одним из энантиомеров. В случае получения рацемической или скалемической смеси энантиомеров для разделения энантиомеров при необходимости применяют препаративную хиральную хроматографию.

Эпоксиды формулы (VI') реагируют с защищенными соответствующим образом аналогами цистеина, например, трет-бутил-N-(((9H-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)-S-(((R)-2-(((9H-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)амино)-3-(трет-бутоксид)-3-оксипропил)тио)-D-цистеинатом, где PG2 представляет собой трет-бутиловый сложный эфир, а PG3 представляет собой Fmoc, в восстанавливающих условиях с получением спиртов формулы (VII'). Следует понимать, что спирты формулы (VII') могут состоять из более чем одного стереоизомера, и в случае присутствия стереоизомеров при необходимости их можно разделить с помощью хиральной препаративной хроматографии.

20

Спирты формулы (VII') могут быть ацилированы с использованием соответствующих реагентов с образованием карбонилсодержащих аддуктов формулы (VIII'). Для получения сложных эфиров хлорангидриды кислот могут быть подвергнуты

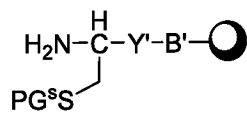
реакции в присутствии подходящих оснований и растворителей; для получения карбаматов изоцианаты могут быть подвергнуты реакции в присутствии подходящих оснований и растворителей, а для получения карбонатов хлорформиаты могут быть подвергнуты реакции в присутствии подходящих оснований и растворителей. Затем с карбонилсодержащих аддуктов формулы (VIII') с помощью подходящих реагентов могут быть удалены защитные группы с высвобождением карбоновых кислот формулы (IX'), например, если PG2 представляет собой трет-бутил, для предпочтительного удаления трет-бутильной группы можно применять трифторуксусную кислоту.

Кислоты формулы (IX') далее могут использоваться в качестве реагентов в твердофазном синтезе для добавления групп формулы Y и B.

Пример 1.3

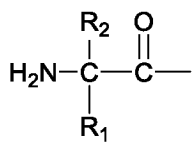
Синтез B с использованием твердофазной Fmoc-химии

Соединения по изобретению, включая соединения, соответствующие Формуле (I), где z равно 1, w равно 1, а b равно 0, могут быть получены с помощью синтеза пептида, связанного со смолой, следующей формулы:



где

Y' представляет собой



где R₁ и R₂ независимо выбраны из группы, состоящей из H, -CH₂OH, -CH₂CH₂OH, -CH(CH₃)OH, -CH₂OPO(OH)₂, -CH₂C(=O)NH₂, -CH₂CH₂C(=O)OH и -CH₂CH₂C(=O)OR₈, где любой из атомов водорода алкильной группы может быть заменен галогеном;

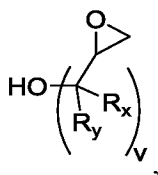
R₈ выбран из группы, состоящей из H и прямого или разветвленного C₁-C₆ алкила;

B' представляет собой полиэтиленгликоль (PEG);

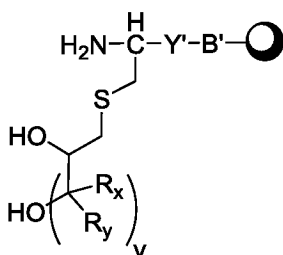
PG^s представляет собой H или защитную группу серы, такую как трет-бутил; и

○ представляет собой твердую смолу-подложку.

После необязательного удаления защитной группы с серы этот связанный со смолой пептид может быть подвергнут взаимодействию с 1,2-эпоксидалканолом следующей формулы:



- 5 где R_x , R_y и v имеют значения, указанные для Формулы (I),
с образованием алкилированного тиола Формулы S-1:



S-1,

- 10 где Y' и B' имеют значения, указанные выше, а v имеет значение, указанное для соединения Формулы (I), или его сульфона либо сульфоксида.

Диольные фрагменты связанного со смолой соединения S-1 могут быть подвергнуты дальнейшим реакциям с получением соединения по изобретению, например, путем функционализации диола пальмитиновыми группами или лаурилкарбаматными группами и т.д.

15 Пример 1.4

Синтез и определение характеристик соединений 3, 4, 15 и 16

Синтез соединений 3 и 4

Синтез соединений 3 и 4 представлен ниже на Схеме 2.

- 20 К твердой подложке добавляли Fmoc-Gly в качестве первой аминокислоты с последующим присоединением Fmoc-NHCH₂CH₂O-(PEG)₁₁-CH₂CH₂COOH или Fmoc-NHCH₂CH₂O-(PEG)₂₇-CH₂CH₂COOH в 2-кратном молярном избытке в присутствии двукратного избытка гексафторфосфатбензотриазолтетраметилурония (англ. HBTU), гидроксibenзотриазола (англ. HOBT) и 4-кратного избытка диизопропилэтиламина (англ. DIPEA) в 2 мл диметилформамида (ДМФА, англ. DMF) в течение 2 ч. Затем присоединяли
- 25 Fmoc-Ser(tBu)-OH с получением промежуточного соединения A2 с последующим присоединением Boc-Cys(StBu) A1. Тиол-трет-бутильную группу на остатке цистеина

удаляли инкубированием петидной смолы с 0,5 М дитиотреитола в течение 1 ч в ДМФА при комнатной температуре. К 250 мг Boc-Cys-Ser(tBu)CH₂CH₂O-(PEG)₁₁-CH₂CH₂C(O)Gly-смолы или Boc-Cys-Ser(tBu)CH₂CH₂O-(PEG)₂₇-CH₂CH₂C(O)Gly-смолы (0,25 ммоль/г, 0,25 г = 0,0625 ммоль), насыщенной ДМФА, добавляли 250 мкл R-(+)-1,2-эпоксибутан-4-ола [(R)-2-(оксиран-2-ил)этан-1-ола] (M_w = 88,11, d = 1,1, 250 мкл = 3,125 ммоль, что эквивалентно 50-кратному избытку свободной сульфгидрильной группы, присутствующей на петидной смоле) и 25 мкл диизопропилэтиламина (DIPEA, M_w = 129,2, d = 0,74, 25 мкл = 0,14 ммоль). Реакционную смесь выдерживали на водяной бане при температуре 50°C в течение 2 ч и затем тщательно промывали ДМФА с получением промежуточного соединения АЗ.

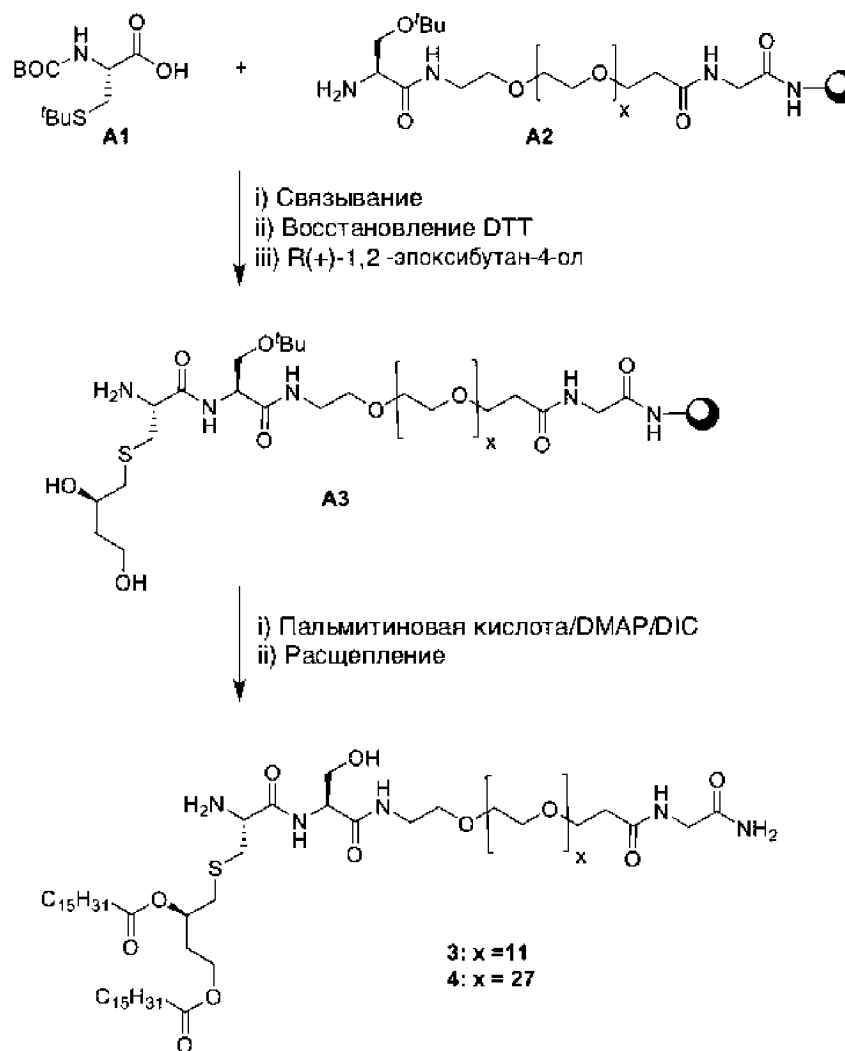
Пальмитиновую кислоту (320 мг, 1,25 ммоль), DIPCDI (англ. N, N'-diisopropylcarbodiimide – N, N'-диизопропилкарбодиимид) (225 мкл, 1,5 ммоль) и 4-диметиламинопиридин (DMAP; 15,25 мг, 0,125 ммоль) растворяли в 2 мл дихлорметана (ДХМ, англ. DCM, dichloromethane), затем добавляли к связанному со смолой Boc-Dhc-пептидная смола промежуточному соединению АЗ (0,0625 ммоль, 0,25 г) и встряхивали в течение 16 ч при комнатной температуре. Супернатант удаляли фильтрацией, твердый носитель тщательно промывали ДХМ и диметилформамидом (ДМФА) для удаления всех остатков мочевины перед процессом расщепления, как описано ниже.

На твердый носитель, несущий собранный липопептид, воздействовали реагентом В (93% TFA (англ. trifluoroacetic acid – трифторуксусная кислота), 5% воды и 2% триизопропилсилана) в течение 2 ч. Для выделения продукта удаляли большую часть TFA, остаток растворяли в 50% ацетонитриле и сразу же очищали, придерживаясь протокола очистки, описанного ниже, либо материал лиофилизировали и хранили для последующей очистки.

25

Схема 2

Синтез соединения 3 (x=11) и соединения 4 (x=27)



Синтез соединения 15 и соединения 16.

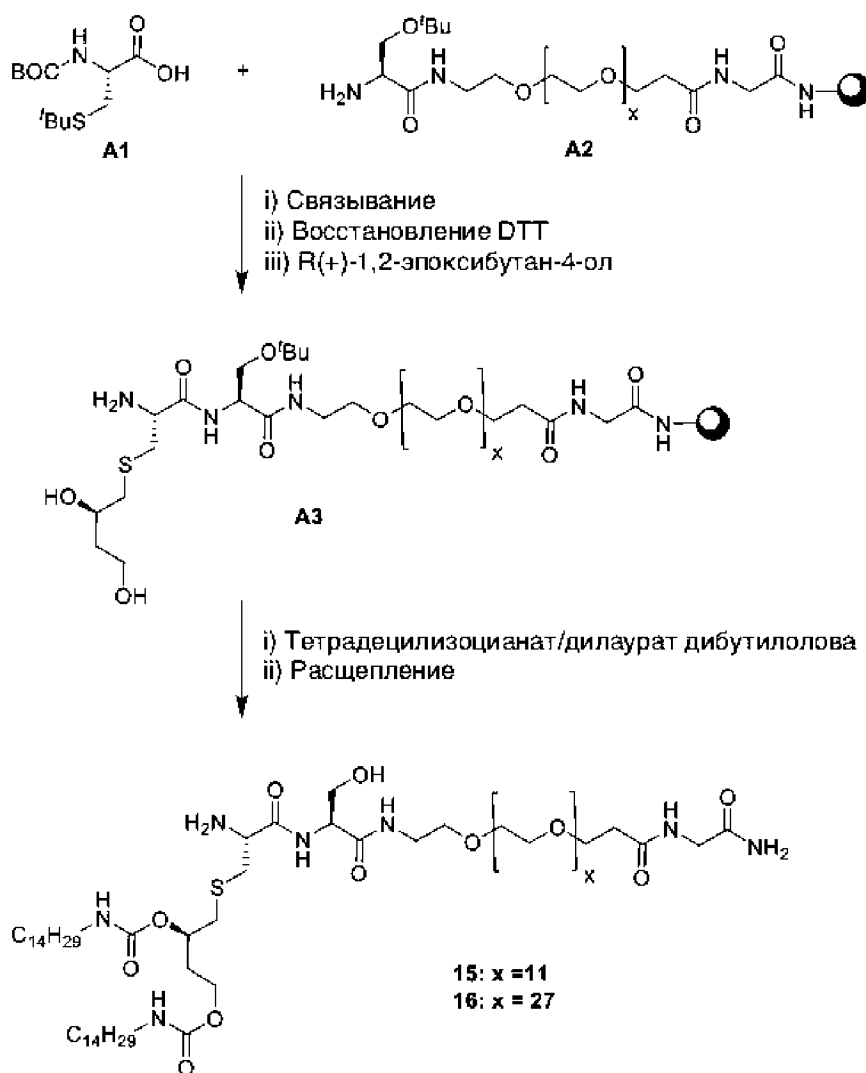
Синтез соединений 15 и 16 проводили, как показано на Схеме 3. Промежуточное соединение A3 получали, как описано выше для соединений 3 и 4.

- 5 После этого к 250 мг пептидной смолы, промытой толуолом после глицидирования, добавляли 100 мкл этилметилсульфида ($M_w = 76,16$, $d = 0,842$, 100 мкл = 1,10 ммоль), затем 105 мкл тетрадецилизоцианата ($M_w = 239$, $d = 0,869$, 105 мкл = 0,38 ммоль, т.е. 3-кратный избыток по отношению к каждой из гидроксильных групп, присутствующих на твердом носителе) и, наконец, 210 мкл дилаурата дибутилолова ($M_w = 631,6$, $d = 1,053$, 210 мкл = 0,35 ммоль). Реакционную смесь барботировали газообразным азотом в течение приблизительно 5 мин и перемешивали (с помощью смесителя Intelli – Mixer, RM-2, программа F26) в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь переносили в пробирку емкостью 50 мл и добавляли хлороформ до 50 мл. После обработки ультразвуком в течение приблизительно 5 мин осадок белого цвета, образованный во время реакции, растворялся. Твердый носитель промывали ДМФА и ацетонитрилом, конечный продукт, полученный после отщепления (как указано выше) от
- 10
- 15

носителя, очищали методом ВЭЖХ (англ. HPLC, High Performance Liquid Chromatography – высокоэффективная жидкостная хроматография).

Схема 3

Синтез соединений 15 (x=11) и 16 (x=27)



5

Синтез соединения 20

Соединение 20 синтезировали стандартным методом твердофазного пептидного синтеза с использованием стратегии Fmoc, исходя из пептидной смолы Fmoc-RINK MBHA. Для удаления Fmoc-группы после каждого связывания использовали 20% раствор пиперидина в ДМФА. Связывание Fmoc-Gly-OH (2-кратный избыток), Fmoc-NH-PEG₂₈-CH₂CH₂COOH (1,4-кратный избыток), Fmoc-Ser(tBu)-OH (2-кратный избыток) и n-(Boc)-S-((R)-2,3-дигидроксибутил)-L-цистеина (1,5-кратный избыток) проводили в ДМФА, используя в качестве связывающих агентов эквивалентный избыток этилциано(гидроксиимино)ацетата (Охума Pure) и диизопропилкарбодиимида (англ. DIC).

10

Для связывания миристилхлорформиата использовали миристилхлорформиат (12 экв. относительно молей смолы), DIEA (24 экв. относительно молей смолы) в сухом ДХМ в течение 18 ч при комнатной температуре. Это связывание повторяли трижды (“ресвязывание”). Для первого ресвязывания использовали миристилхлорформиат (12 экв. относительно молей смолы), NMM (24 экв. относительно молей смолы) в сухом ДХМ/ТГФ (англ. THF, tetrahydrofuran – тетрагидрофуран) (85/15) в течение 18 ч при комнатной температуре. Для второго ресвязывания использовали миристилхлорформиат (6 экв. относительно молей смолы), NMM (12 экв. относительно молей смолы) в сухом ДХМ/ТГФ (85/15) в течение 41 ч при комнатной температуре. И, наконец, для третьего ресвязывания использовали миристилхлорформиат (6 экв. относительно молей смолы), NMM (12 экв. относительно молей смолы) в сухом ДХМ/ТГФ/толуоле (85/15/5) в течение 21,5 ч при комнатной температуре.

Отщепление пептида от смолы, удаление N-концевой Вос-группы и удаление защитной группы с боковой цепи серина выполняли, воздействуя на смолу раствором 93% трифторуксусной кислоты (TFA), 5% H₂O, 3% триизопропилсилана (TIPS) в течение 1,5 ч. После реакции расщепления смесь упаривали, полученный остаток повторно растворяли в смеси 30% ацетонитрила/воды и лиофилизировали.

Синтез соединения 24

Соединение 24 синтезировали стандартным методом твердофазного пептидного синтеза с использованием стратегии Fmoc, исходя из хлортритилхлоридной смолы с начальным замещением 1,6 мэкв/г. На смолу сначала наносили первую аминокислоту, Fmoc-Gly-OH, используя 0,5-кратный молярный избыток Fmoc-Gly-OH и DIEA (1,5-кратный избыток), затем экпировали ДМФА/MeOH/DIEA (80/10/10) и снимали Fmoc-защиту, получая сухую нагруженную H-Gly-CT смолу с конечным замещением 0,67 мэкв/г. Fmoc-группы после каждого связывания удаляли с помощью 20% раствора пиперидина в ДМФА. Для связывания Fmoc-NH-PEG₂₈-CH₂CH₂COOH (1,4 экв.) использовали гексафторфосфат (7-азабензотриазол-1-илокси)триспирролидинофосфония (PyAOP; 1,4 экв.), диизопропилэтиламин (DIEA; 3,2 экв.) в ДМФА, а связывание Fmoc-Ser(tBu)-OH (2 экв.) и н-(Вос)-S-((R)-2,4-дигидроксибутил)-L-цистеина (1,5 экв.) проводили в ДМФА с эквивалентным избытком Охума Pure и DIC в качестве связывающих агентов. Связывание пальмитиновой кислоты выполняли, используя пальмитиновую кислоту (20 экв. относительно молей смолы), DIC (20 экв.), DMAP (2 экв.) в ДХМ/ТГФ (85/15) (об./об.) в течение 24 ч при комнатной температуре.

Отщепление пептида от смолы, удаление N-концевой Вос-группы и удаление защитной группы с боковой цепи серина осуществляли, воздействуя на смолу раствором 93%TFA, 5% H₂O, 3% TIPS в течение 1,5 ч. После реакции расщепления смесь упаривали,

полученный остаток повторно растворяли в 30% растворе ацетонитрил/вода и лиофилизировали.

Синтез соединения 36

Соединение 36 синтезировали стандартным методом твердофазного пептидного синтеза с использованием стратегии Fmoc, исходя из пептидной смолы Fmoc-RINK MBHA. Fmoc-группу после каждого связывания удаляли с помощью 20% раствора пиперидина в ДМФА. Связывания Fmoc-Gly-OH (2-кратный избыток), Fmoc-NH-PEG₂₈-CH₂CH₂COOH (1,4-кратный избыток), Fmoc-Ser(tBu)-OH (2-кратный избыток) и н-(Boc)-S-((R)-2,3-дигидроксипропил)-L-цистеин (1,5-кратный избыток) проводили в ДМФА с эквивалентным избытком Oxyma Pure и DIC в качестве связывающих агентов. Связывание 2-метилпальмитиновой кислоты выполняли, используя 2-метилпальмитиновую кислоту (20 экв. относительно молей смолы), DIC (20 экв.), DMAP (2 экв.) в смеси ДХМ/ТГФ (85/15) (об./об.) в течение ~20 ч при комнатной температуре.

Отщепление пептида от смолы, удаление N-концевой Boc-группы и удаление защитной группы с боковой цепи серина осуществляли, воздействуя на смолу раствором 93% TFA, 5% H₂O, 3% TIPS в течение 1,5 ч. После реакции расщепления смесь упаривали, полученный остаток повторно растворяли в 30% растворе ацетонитрил/вода и лиофилизировали.

Очистка и определение характеристик

Очистка и определение характеристик

После отщепления от твердого носителя каждый из аналогов очищали при помощи обращенно-фазовой ВЭЖХ в соответствии с протоколами А или В, описанными ниже.

Протокол А: Обращенно-фазовую ВЭЖХ выполняли на колонке Agilent Zorbax 300SB-C3, 5 мкм (9,4 мм × 250 мм; Agilent Technology, Австралия), установленной в систему ВЭЖХ Agilent 1260 Infinity (Agilent Technologies, Санта-Клара, Калифорния, США), хроматограмму проявляли с использованием буфера А (0,1% трифторуксусной кислоты в воде) и буфера В (0,1% трифторуксусной кислоты в ацетонитриле).

Протокол В: Хроматографию с обращенной фазой выполняли на колонке Novasep Axial Compression (диаметр 5 см), нагруженной цианосодержащей средой (Daisogel SP-120-CN-P), с градиентом ацетонитрила в смеси [0,1% TFA/вода]. После промежуточной лиофилизации проводили ионный обмен на ионообменной смоле Dowex для получения пептида в виде ацетатной соли.

Соединения 3, 4, 15 и 16, полученные, как описано выше, очищали в соответствии с протоколом А, а соединения 20, 24 и 36, полученные, как описано выше, очищали в соответствии с протоколом В.

5 Для идентификации и определения чистоты целевых материалов использовали встроенную систему ВЭЖХ-МС при следующих режимах.

Режим А: колонка ВЭЖХ: Agilent Zorbax 300-SB C3 (150 x 0,5 мм; 5 мкм) при следующих параметрах градиента: 0–5 мин, 20% В: 5–32 мин, 20% В – 100% В: 32–40 мин, 100% В – 20% В. Скорость потока составляла 20 мкл/мин. ЖХ-МС (англ. LC-MS, Liquid Chromatograph Mass Spectrometer – жидкостная хроматография с масс-спектрометрией):
10 система капиллярной ЖХ серии Agilent 1100, встроенная в масс-спектрометр Agilent 1100 серии LC/MSD с ионной ловушкой. Масс-спектрометр работал с ионизацией электрораспылением в режиме регистрации положительных ионов. Для деконволюции серии заряженных ионов с целью идентификации пептидного материала использовали программное обеспечение аналитической обработки данных компании Agilent
15 Technologies, затем материал оценивали с помощью ЖХ-МС.

Режим В: аналитическая обращенно-фазовая ВЭЖХ с цианокolonкой (Daiso Fine Chem, SP-120-3-CN-P, 150 x 4,6 мм, 3 мкм, 120Å). Пептид также анализировали методом ESI ЖХ-МС (англ. ESI LC-MS, electrospray ionization – liquid chromatography — mass spectrometry – сочетание жидкостной хроматографии и масс-спектрометрии с ионизацией
20 электрораспылением) в режиме регистрации положительных ионов на масс-спектрометре Finnigan LCQ Deca XPMax.

Было обнаружено, что каждое из соединений 3, 4, 15 и 16, полученных и очищенных, как описано выше, имеет чистоту более 95% при использовании режима А.

Было обнаружено, что каждое из соединений 20, 24 и 36, полученных и очищенных,
25 как описано выше, имеет чистоту более 95% при использовании режима В.

Экспериментальные массы (m/z) соответствуют рассчитанным молекулярным масса для каждого из соединений.

Количественное определение пептидов

Количественные характеристики соединений 3, 4, 15 и 16 определяли путем
30 гидролиза в вакууме при температуре 110°C образцов, помещенных в запаянные стеклянные ампулы в присутствии 6N раствора HCl, содержащего 0,1% фенола. Затем проводили дериватизацию аминокислот с использованием набора реагентов Waters AccQTag в соответствии с инструкциями изготовителя с последующим анализом в системе Waters Acquity UPLC (Waters Millipore) на колонке AccQTag ultra (2,1 мм x 100 мм;

Waters Millipore). Количественные характеристики других соединений определяли по аналогичному протоколу.

Пример 1.5

Синтез сульфоновых и сульфоксидных аналогов соединений 15 и 16

5 Сульфоновые и сульфоксидные производные соединений 15 и 16 могут быть получены при помощи способов синтеза, аналогичных описанным выше, без использования поглотителя этилметилсульфида и необязательно без барботирования азота на стадии образования карбамата. Эта реакция может приводить к образованию смеси тиоловых, сульфоновых и сульфоксидных производных, которые можно разделить
10 и очистить методом ВЭЖХ.

В качестве альтернативы, сульфоновые или сульфоксидные производные могут быть получены путем окисления соответствующего сульфида таким окислителем, как мета-хлорпероксибензойная кислота (MCPBA) или гидроперекись трет-бутила (t-BuOOH), в соответствующих условиях.

15

Пример 2

Активация человеческого TLR2

Эффективность соединений в качестве активаторов человеческих и мышиных TLR-2 тестировали в анализе *in vitro*. Анализ позволяет оценить активацию NF-κB в клеточной линии HEKBlue-mTLR-2. Клетки были стабильно трансфицированы мышиным
20 TLR-2 и эндогенно экспрессировали TLR-1 и TLR-6 на достаточных уровнях, чтобы обеспечить полнофункциональную активацию TLR-1/2 и TLR-2/6.

Стимуляцию Toll-подобного рецептора 2 (TLR2) изучали путем оценки активации NF-κB в клеточной линии HEKBlue-hTLR2. Эти клетки были стабильно трансфицированы человеческим TLR2 и эндогенно экспрессировали TLR1 и TLR6 на уровне, достаточном
25 для обеспечения полнофункциональной активации TLR1/2 и TLR2/6. Активность испытываемых соединений тестировали на человеческом TLR2 в качестве потенциальных агонистов. Испытываемые образцы оценивали при семи концентрациях и сравнивали с контрольными лигандами. Эти действия повторяли трижды.

Протокол анализа NF-κB репортерного гена

30 Данный анализ проводили, как описано ранее (Jackson et al. 2004; Lau et al. 2006; Sandor et al. 2003; Zeng et al 2010). Клетки HEK293T культивировали в 96-луночных планшетах по 4×10^4 клеток/лунку и через 24 ч трансфицировали 100 нг NF-κB репортерного гена люциферазы [50 нг плазмиды, экспрессирующей люциферазу TK-Renilla (Promega corporation, Мэдисон, США)] с использованием или без использования 5

нг плазмиды, экспрессирующей TLR2, в присутствии 0,8 мкл Eugene 6 (Roche Diagnostic). Через 24 ч в лунки добавляли соединения в концентрациях, указанных на гистограммах. Клеточные лизаты готовили через 5 ч после стимуляции, используя репортерный лизирующий буфер (Promega Corporation, Мэдисон, США). Активность люциферазы в клеточных лизатах определяли с помощью набора реагентов (Promega Corporation, Мэдисон, США) и считывающего устройства для микропланшетов FLUOstar (BMG Labtech, Ортенберг, Германия). NF-κB-зависимую активность люциферазы светлячков нормализовали относительно NF-κB-независимой активности люциферазы Renilla. Относительную стимуляцию рассчитывали как отношение стимулированных и нестимулированных образцов.

Результаты данного анализа для соединений 3, 4, 15 и 16 представлены на Фиг. 1. Полученные данные показывают, что эти соединения проявляют значительную активность в отношении TLR2.

Пример 3

15 Заражение вирусом URT (англ. upper respiratory tract – верхние дыхательные пути)

В данных примерах использовали мышиную модель заражения вирусом гриппа верхних дыхательных путей (англ. URT) с помощью дозы инфекционного вируса, размножающегося в URT и затем распространяющегося в легкие. Модель URT использовали для того, чтобы определить, какие соединения могут предотвратить репликацию и диссеминацию вируса из URT в легкие.

Также измеряли профили цитокинов и хемокинов в носовых раковинах, трахее, легких и сыворотке животных после лечения URT тремя дозами или одной дозой соединений.

Кроме того, измеряли цитокиновые профили мышей, подвергавшихся ранее воздействию трех доз соединений по изобретению с последующим заражением вирусом Udm.

Экспериментальные животные

Для всех исследований использовали группы самцов или самок мышей линии C57BL/6 одинакового возраста (например, в возрасте приблизительно от 6 до 8 недель). После введения солевого раствора, соединения или вирусного заражения ежедневно наблюдали за изменениями веса и поведенческими или физическими изменениями у мышей.

Введение соединений в URT

Мышей анестезировали ингаляцией изофлурана и вводили им интраназально с помощью пипеточного дозатора солевой раствор или различные дозы соединений, разведенных в солевом растворе. Во время экспериментов с многократными

5 обработками мыши получали 3 дозы соединений по изобретению каждый второй день в течение 5-дневного периода.

Приготовление вируса гриппа

Вирус гриппа A/Udorn/307/72 (H3N2) (т.е. вирус Udorn) выращивали в аллантоисной полости 10-дневных куриных яиц с эмбрионами. Яйца инокулировали

10 приблизительно 10^3 БОЕ (англ. pfu – бляшкообразующая единица) вируса в 0,1 мл солевого раствора. После 2 дней инкубации при температуре 35°C яйца охлаждали до температуры 4°C, аллантоисную жидкость собирали и осветляли центрифугированием. Определяли титр инфекционности вируса (БОЕ/мл) при помощи анализа бляшкообразования, как описано ниже, аликвоты аллантоисной жидкости хранили при

15 температуре -80°C до использования.

Заражение вирусом URT

Мышей анестезировали изофлураном и инокулировали интраназально 500 БОЕ вируса Udorn в 10 мкл солевого раствора с помощью пипеточного дозатора. На 5-й день после заражения брали на исследование носовые раковины, трахею и легкие для оценки

20 вирусной нагрузки.

Извлечение и подготовка гомогенатов носовых раковин, трахеи и легких

Мышей умерщвляли путем удушения CO₂ через 24 после лечения или через 5 дней после заражения гриппом. Носовые раковины, трахею и легкие каждой мыши собирали в 1,5 мл среды RPMI-1640 с антибиотиками (100 мкг/мл пенициллина, 180

25 мкг/мл стрептомицина и 24 мкг/мл гентамицина) и хранили во льду до обработки. Ткани гомогенизировали с использованием гомогенизатора тканей, полученные гомогенаты органов затем центрифугировали при 2000 об./мин в течение 5 мин для удаления клеточного дебриса. Супернатанты собирали и хранили при температуре -80°C для последующих измерений.

Оценка вирусных титров

Титры инфекционного вируса *Udorn* определяли при помощи анализа бляшкообразования на конфлюентных монослоях клеток Мадин-Дарби почек собаки (MDCK). В 6-луночные планшеты для культивирования тканей высевали по $1,2 \times 10^6$ клеток MDCK на лунку в 3 мл среды RP10 (среда RPMI-1640 (англ. Roswell Park Memorial Institute

medium – среда Онкологического института имени Розуэлла Парка) с добавлением 10% (об./об.) термоинактивированной FCS (англ. fetal calf serum – фетальная телячья сыворотка), 260 мкг/мл глутамина, 200 мкг/мл пирувата натрия и антибиотиков). После инкубирования в течение ночи при температуре 37°C в атмосфере 5% CO₂ конфлюэнтные монослои промывали средой RPMI. Испытываемые супернатанты, последовательно разведенные в RPMI с антибиотиками, добавляли в дублирующие лунки с монослоями. После инкубирования при температуре 37°C в атмосфере 5% CO₂ в течение 45 мин монослои покрывали 3 мл агарозной покровной питательной среды, содержащей 0,9% агарозы и 2 мкг/мл трипсина, обработанного TPCK (англ. Tosyl-L-Phenylalanyl Chloromethyl Ketone – тозил-L-фенилаланилхлорметилкетон), в среде Leibovitz L15, pH6,8, с глутамином и антибиотиками. Планшеты инкубировали в течение 3 дней при температуре 37°C в атмосфере 5% CO₂ и затем подсчитывали опосредованный вирусом лизис клеток по бляшкам на клеточном слое. Вычисляли общие вирусные титры органов (бляшкообразующие единицы, БОЕ) для отдельных животных.

Определение уровня цитокинов в носовых раковинах, трахее, легких и сыворотке

Для измерения IFN- γ , IL-2, IL-4, TNF, IL-10, IL-6, KC, MCP-1, RANTES, IL-12/IL-23p40 и IL-17A, присутствующих в гомогенатах носовых раковин, трахеи, легких и образцах сыворотки крови, использовали набор для цитометрического анализа на гранулах BD Cytometric Bead Array (CBA) Flex Kit в соответствии с инструкциями изготовителя, за исключением того, что в каждом образце объемом 50 мкл использовали в общей сложности 0,15 мкл суспензии каждой из иммобилизованных гранул и 0,15 мкл каждого реагента для выявления PE (англ. PE, phycoerythrin – фикоэритрин). Образцы анализировали при помощи проточного цитометра Becton Dickinson FACSCanto II, данные анализировали с использованием мультиплексного программного обеспечения FCAP Array.

Статистические анализы

Может быть использован однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) со сравнением при помощи теста Тьюки всех столбцов. Для сравнения одинаковых групп лечения при режимах однократного и трехкратного введения дозы можно использовать двухфакторный анализ ANOVA с критерием Бонферрони. Статистически значимым считали р-значение $\leq 0,0322$. Статистические анализы выполняли с использованием подходящего программного обеспечения, такого как GraphPad Prism, версия 7.0.

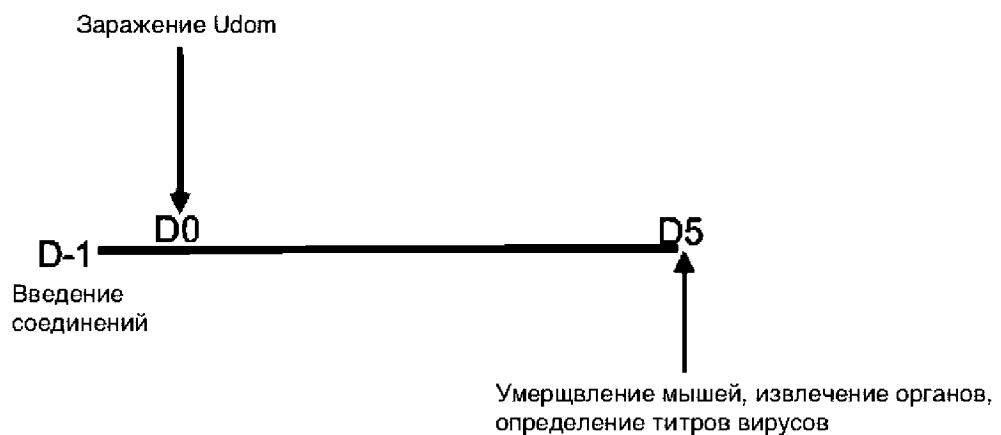
Пример 4

Оценка влияния предварительной обработки различными дозами соединений по изобретению на исход заражения URT вирусом Udorn

Данный эксперимент проводили для определения противовирусного действия предварительной обработки URT различными дозами соединений по изобретению.

В 0-й день мышам (по 5 животных/группе) после анестезии изофлураном вводили интраназально либо солевой раствор, либо 5 нмоль, 0,1 нмоль или 0,005 нмоль соединения по изобретению в объеме 10 мкл. В 1-й день после введения соединения по изобретению мышам после анестезии изофлураном интраназально заражали 500 БОЕ вируса Udon в объеме 10 мкл. Мышей умерщвляли на 5-й день, извлекали носовые раковины, трахею и легкие, гомогенизировали и замораживали для последующих анализов.

10 План эксперимента представлен ниже на схеме



Пример 5

Активация TLR2 различными соединениями

15 Проводили сравнение способности различных соединений стимулировать активность люциферазы в репортерной системе на основе клеток NF-κB. На клетки HEK293T, временно котрансфицированные плазмидой TLR2 человека и репортерной плазмидой люциферазы-NF-κB, воздействовали разными разведениями каждого из соединений. Успешное связывание с рецептором и последующие акты передачи сигнала

20 определяли путем измерения люминесценции, обусловленной активностью люциферазы.

Пример 6

Связывание с TLR и специфичность

Оценивали способность соединения по изобретению активировать ряд других образ-распознающих рецепторов TLR. Для оценки использовали панели человеческих и

мышинных TLR. Такие анализы позволяют выявить репортер секретируемой формы эмбриональной щелочной фосфатазы (SEAP) под контролем промотора, индуцируемого активацией NF-κB в клетках HEK293.

5 Репортер секретируемой формы эмбриональной щелочной фосфатазы (SEAP) находится под контролем промотора, индуцируемого фактором транскрипции NF-κB. Этот репортерный ген позволяет отслеживать передачу сигналов через TLR на основе активации NF-κB. В лунки 96-луночного планшета (общим объемом 200 мкл), содержащего соответствующие клетки (50000 – 75000 клеток/лунке), добавляют по 20 мкл испытываемого образца или лиганда положительного контроля. Среда, добавленная в 10 лунки, предназначена для определения экспрессии SEAP, индуцированной NF-κB. После инкубирования в течение от 16 до 24 ч считывали оптическую плотность (OD) при длине волны 650 нм на спектрофотометре SpectraMax 340PC (Molecular Devices).

Контрольные лиганды

15 hTLR2: HKLM (термоинактивированные *Listeria monocytogenes*) при 1x10⁸ клеток/мл

hTLR3: Поли(I:C) HMW при 1 мкг/мл

hTLR4: *E. coli* K12 LPS при 100 нг/мл

hTLR5: *S. typhimurium flagellin* при 100 нг/мл

hTLR7: CL307 при 1 мкг/мл

20 hTLR8: CL075 при 1 мкг/мл

hTLR9: CpG ODN2006 при 1 мкг/мл.

Пример 7

Стабильность I

25 Для оценки стабильности отслеживали изменения абсолютной площади пика и площади пика в % соединения по изобретению под воздействием следующих условий относительно площади пика и площади пика в %, полученных для свежеприготовленных растворов соответствующего соединения. Соединение готовили в каждой из следующих рецептур:

30 1. Фосфатно-солевой буфер (PBS), pH 7,4. Например, PBS буфер может содержать 8 г NaCl, 0,2 г KCl, 1,15 г двузамещенного гидрофосфата натрия и 0,2 г дигидрофосфата калия в 1 л воды качества Milli-Q.

2. 0,9% мас./мас. солевой раствор (pH 5,8). Например, солевой раствор может быть приготовлен растворением хлорида натрия (1,855 г) в 200 мл воды качества Milli-Q.

Стабильность каждой лекарственной формы оценивали в следующих условиях:

5 1. 25°C/относительная влажность 60% (условия окружающей среды в соответствии с ICH (International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use – Международная конференция по гармонизации технических требований для регистрации фармацевтических препаратов для применения человеком)),

10 2. 40°C/относительная влажность 75% (ускоренное разложение в соответствии с ICH).

Приготовление образцов

Готовили точные растворы (2 мл) каждого из соединений концентрацией 1 мг/мл в системах разбавителей – PBS и солевой раствор. Фактические концентрации представлены в Таблице 1.

15

Таблица 1

Концентрации испытываемых растворов для контроля стабильности

Соединение No.	Разбавитель	Конц. (мг/мл)
3	Солевой раствор	1,05
	PBS	1,10
4	Солевой раствор	1,10
	PBS	1,05
15	Солевой раствор	1,05
	PBS	1,03
16	Солевой раствор	0,990
	PBS	0,956

Все соединения нагревали до температуры приблизительно 60°C под струей горячей воды в течение приблизительно 30 с и затем перемешивали на вортексе в течение еще 30 с.

20 Каждый флакон из Таблицы 1 дополнительно разделяли на 3 отдельных флакона для ВЭЖХ и затем помещали их на хранение при 4–8°C (холодильник), 25°C/относительной влажности 65% и 40°C/относительной влажности 75% в течение 2 недель. Флаконы заворачивали в алюминиевую фольгу для защиты от света во время хранения.

Оборудование и эксплуатационные параметры

Для наблюдения за изменениями площадей пиков при $t=0$ и $t=2$ недели использовали хроматограф Shimadzu Nexera UHPLC (УВЭЖХ, англ. UHPLC, Ultra High-Performance Liquid Chromatograph – ультравысокоэффективная жидкостная хроматография) с детектором на диодной матрице.

Для идентификации пиков примесей и продуктов разложения, а также для проверки селективности методов ВЭЖХ путем контроля основного пика ВЭЖХ на наличие возможных совместно элюирующихся компонентов использовали систему Shimadzu LCMS-8030.

10 Параметры УВЭЖХ

Колонка – Phenomenex Kinetex Biphenyl, 50 x 2,1 мм, 2,6 мкм, артикул 00B-4622-AN

Флаконы – прозрачное стекло Agilent, 2 мл, с резиновой прокладкой для многократного введения, артикул 226-50512-00

Подвижная фаза А – 5 мМ раствор формиата аммония в воде качества Milli-Q

15 Подвижная фаза В – ацетонитрил марки Merck ЖХ-МС

Раствор для промывки игл – вода:метанол, 1:1

Объем вводимой пробы: 1 мкл

Температура колонки: 40°C

Температура автодозатора: 20°C

20 Суммарный расход: 0,5 мл/мин

Общее время хроматографирования: 10 мин

Длина волны в ультрафиолетовой и видимой области: 205 нм

Таблица 2

Градиент 1

Время (мин)	%А	%В
начало	55	45
0,1	55	45
8,0	25	75
8,5	25	75
8,6	55	45

Градиент 2

Время (мин)	%A	%B
начало	55	45
0,1	55	45
8,0	25	65
8,5	25	65
8,6	55	45

Параметры ЖХ-МС (англ. LCMS, liquid chromatography – mass spectrometry – жидкостная хроматография – масс-спектрометрия)

Объем вводимой пробы ЖХ: 0,1 мкл

5 Интерфейс: ESI (англ. electrospray ionization – электрораспылительная ионизация)

Температура интерфейса: 350°C

Температура десольватации: 250°C

Расход распылителя: 3 л/мин

Термоблок: 400°C

10 Расход сушильного газа: 15 л/мин

Режим сканирования Q3: положительный

Начальное время: 1 мин

Конечное время: 8 мин

Начальное m/z: 400

15 Конечное m/z: 2000 (INNA-011)

Скорость сканирования: 15000 а.е.м./сек (а.е.м. – атомных единиц массовых чисел)

Результаты исследования стабильности

Образцы каждого из соединений 3, 4, 15 и 16 анализировали с использованием градиента 1 (соединения 3 и 4) или градиента 2 (соединения 15 и 16). Результаты
 20 приведены в следующих Таблицах 4 и 5 и на Фиг. 2 и 3. Результаты, полученные при хранении при температуре 40°C, представлены в Таблице 4, а результаты, полученные при хранении при температуре 25°C, представлены в Таблице 5.

Результаты исследования стабильности сравнивают площадь пика образца после воздействия соответствующих условий с площадью, выраженной в процентах, основного
 25 пика ВЭЖХ в нулевой момент времени, которая была принята за 100%, чтобы исключить

вклад примесей в общую площадь пика. На Фиг. 2 представлены данные для 2 недель, рассчитанные по этой методике. На Фиг. 3 представлен второй набор данных, сгенерированный с использованием площадей основных пиков, выраженных в процентах от площадей в нулевой момент времени.

5

Таблица 4

Стабильность соединений 3, 4, 15 и 16 с течением времени в солевом растворе (0,9%)
или PBS (pH 7,4) при 40°C

Соединение No.	Площадь пика, %, в условиях ускоренного разложения по ICH		Площадь пика, %, в условиях ускоренного разложения по ICH	
	Солевой раствор t=0	Солевой раствор t=14 дней	PBS t=0	PBS t=14
3	98,7	96,5	98,5	95,4
4	97,2	94,0	97,3	95,0
15	97,8	91,6	96,5	90,4
16	95,5	87,0	95,8	90,4

Таблица 5

10 Стабильность соединений 3, 4, 15 и 16 с течением времени в солевом растворе (0,9%)
или PBS (pH 7,4) при 25°C

Соединение No.	Площадь пика, %, в условиях ускоренного разложения по ICH		Площадь пика, %, в условиях ускоренного разложения по ICH	
	Солевой раствор t=0	Солевой раствор t=14 дней	PBS t=0	PBS t=14
3	98,7	98,6	98,5	98,5
4	97,2	96,8	97,3	97,3
15	97,8	97,9	96,5	96,0
16	95,5	94,1	95,8	95,7

Каждое из соединений 3, 4, 15 и 16 продемонстрировало значительную стабильность во время испытаний в течение 2 недель, что позволяет предположить, что эти соединения могут быть достаточно стабильными при хранении и после введения.

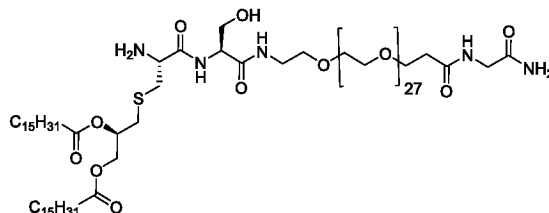
15

Пример 8

Стабильность II

Относительную стабильность соединений 4, 16, 20, 24 и 36 и соединения (8) патентного документа WO2019/119067 оценивали в условиях ускоренного разложения (40°C/75% RH) в течение 9 дней. Каждое из соединений готовили в концентрации 1 мг/мл в водной рецептуре, содержащей 0,1% мас./об. EDTA / 0,9% мас./об. солевого раствора, забуференной до pH 5.

Соединение (8) патентного документа WO2019/119067 имеет структуру:



Стабильность измеряли методом обращенно-фазовой ВЭЖХ с аналитической длиной волны УФ-детектора 205 нм. Площади пиков каждого из соединений на 9-й день сравнивали с площадями в нулевой момент времени. Стабильность соединений на 9-й день рассчитывали в процентах от площади пика в нулевой момент времени.

Стабильность соединений дополнительно оценивали путем сравнения с эталонным образцом того же соединения. Эталонные образцы готовили в концентрации 1 мг/мл в водной рецептуре, содержащей 0,1% мас./об. EDTA / 0,9% мас./об. солевого раствора, забуференной до pH 5, и замораживали на время испытаний. Размороженные образцы обрабатывали ультразвуком и анализировали методом ВЭЖХ.

Данные для каждого из соединений суммированы в Таблице 6.

Таблица 6

Соединение	Площадь, %, извлечение (9-й день)	% RSD (относительное стандартное отклонение) для эталона	% RSD для образцов	Предполагаемое общее % RSD (RMS) (англ. RMS, root mean square – среднеквадратичное отклонение)
Соединение (8) по WO2019/119067	94,4	0,01	0,02	0,02
4	102,1	0,09	0,03	0,09
16	100,7	2,70	0,06	2,70
20	98,7	0,03	0,06	0,07
24	98,9	0,03	0,11	0,11
36	98,4	0,00	0,23	0,23

Показано, что каждое из соединений 4, 16, 20, 24 и 36 проявило значительную стабильностью во время испытаний в течение 9 дней. Кроме того, каждое из этих соединений обладало лучшей стабильностью в условиях ускоренного разложения, чем соединение сравнения.

- 5 Стабильность соединений в течение более длительного времени оценивали продолжительным воздействием условий ускоренного разложения, например, в течение 28 дней.

Пример 9

Активация человеческого TLR2 II

- 10 Эффективность соединений в качестве активаторов человеческих TLR-2 испытывали в анализе *in vitro* на клетках HEK-BLUE-hTLR2.

Культивирование клеток HEK-BLUE-hTLR2

- 15 Клетки HEK-BLUE-hTLR2 предназначены для изучения стимуляции человеческого TLR2 (hTLR2) путем наблюдения за активацией NF-kB. Клетки HEK-BLUE-hTLR2 получали котрансфекцией репортерных генов hTLR2 и SEAP (секретируемой эмбриональной щелочной фосфатазы) в клетки HEK293. Стимуляция лигандом TLR2 активирует NF-kB, что индуцирует образование SEAP.

- 20 Клетки HEK-BLUE-hTLR2 приобретали в компании InvivoGen (Сан-Диего, Калифорния, США). Клетки выращивали в среде DMEM (англ. Dulbecco modified Eagle's medium – среда Игла, модифицированная по способу Дульбекко) с добавлением 10% FCS, 100 ЕД/мл пенициллина, 100 мкг/мл стрептомицина и 2 мМ L-глутамина, 100 мкг/мл нормоцина в присутствии выбранного антибиотика, приобретенного в компании InvivoGen, и пассировали при достижении степени конфлюентности 70% в соответствии с рекомендацией производителя. Для испытания клетки отделяли и ресуспендировали в 25 испытываемой среде, как было предложено производителем.

Испытание соединений

- 30 i) Готовили серийные разведения соответствующих соединений в солевом растворе и добавляли по 20 мл каждого разведения в трех параллелях из расчета на лунку в 96-луночный планшет с плоским дном и помещали в инкубатор на время ожидания клеток,
- ii) Извлекали клетки HEK-BLUE-hTLR2 в колбе T-75 из инкубатора и отбрасывали питательную среду,
- iii) Осторожно промывали клетки 10 мл предварительно подогретого PBS,

iv) Добавляли 5 мл предварительно подогретого PBS и выдерживали клетки при температуре 37°C в течение 2 мин, затем клетки отделяли, осторожно пипетируя вверх и вниз PBS на поверхности, где клетки прилипают,

5 v) Готовили суспензию клеток плотностью 280000 клеток/мл в среде для выявления HEK-Blue™, приобретенной в компании InvivoGen и приготовленной в соответствии с инструкцией производителя,

10 vi) Сразу же добавляли по 180 мл клеточной суспензии из расчета на лунку планшета, содержащую раствор соединений. После этого планшет возвращали в инкубатор, выдерживали при температуре 37°C в течение 16 ч и снимали показания при длине волны 620 нм при помощи считывателя ELISA.

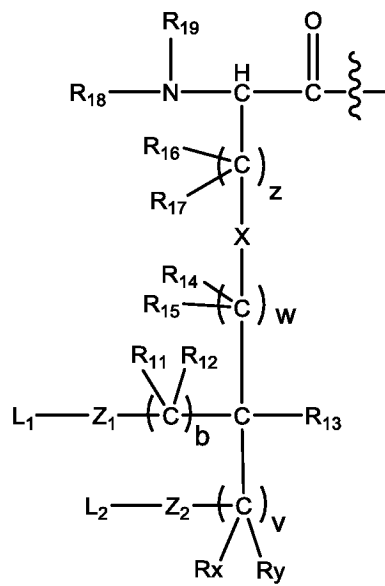
Результаты данного анализа для соединений 4, 20, 24 и 36 представлены на Фиг. 4. Полученные данные показывают, что эти соединения проявляют значительную активность в отношении TLR2.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, имеющее структуру:



где A представляет собой:



где

каждый из b и w независимо представляет собой целое число от 0 до 7, а v представляет собой целое число от 0 до 5, при условии, что:

сумма b , v и w составляет по меньшей мере 3; а

сумма b и w составляет от 0 до 7;

z равно 1 или 2;

X выбран из $-S-$, $-S(=O)-$ и $-S(=O)_2-$;

каждый из Z_1 и Z_2 независимо выбран из группы, состоящей из $-O-$, $-NR-$, $-S-$, $S(=O)$, $S(=O)_2-$, $-C(=O)O-$, $-OC(=O)-$, $-C(=O)NR-$, $-NRC(=O)-$, $-C(=O)S-$, $-SC(=O)-$, $OC(=O)O-$, $NRC(=O)O-$, $-OC(=O)NR-$ и $-NRC(=O)NR-$;

каждый из R_{11} , R_{12} , R_x , R_y , R_{14} , R_{15} , R_{16} , и R_{17} независимо представляет собой H или C_1 - C_6 алифатическую группу;

каждый из R , R_{13} и R_{18} независимо представляет собой H или C_1 - C_6 алифатическую группу;

R_{19} представляет собой H, C_1 - C_6 алифатическую группу, защитную группу аминогруппы, $L_3-C(=O)-$ или A_2 ;

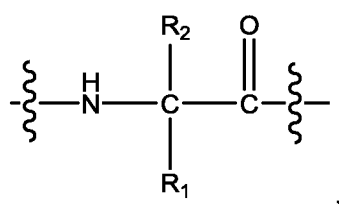
каждый из L_1 и L_2 независимо представляет собой C_5-C_{21} алифатическую группу или C_4-C_{20} гетероалифатическую группу;

L_3 представляет собой C_1-C_{21} алифатическую группу или C_2-C_{20} гетероалифатическую группу;

A_2 представляет собой аминокислоту или пептид;

где любая алифатическая или гетероалифатическая группа, присутствующая в любом из R , R_{11} , R_{12} , R_{13} , R_{14} , R_{15} , R_{16} , R_{17} , R_{18} , R_{19} , R_x , R_y , L_1 , L_2 и L_3 , необязательно является замещенной;

Y представляет собой



где R_1 и R_2 независимо выбраны из группы, состоящей из H , $-CH_2OH$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH(CH_3)OH$, $-CH_2OPO(OH)_2$, $-CH_2C(=O)NH_2$, $-CH_2CH_2C(=O)OH$ и $-CH_2CH_2C(=O)OR_8$, где любой из атомов водорода алкильной группы может быть заменен галогеном;

R_8 выбран из группы, состоящей из H и прямого или разветвленного C_1-C_6 алкила;

и

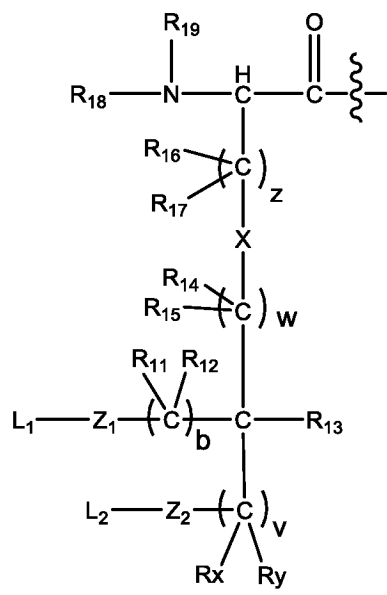
B представляет собой полиэтиленгликоль (PEG),

или его фармацевтически приемлемые соль, сольват или пролекарство.

2. Соединение, содержащее A и PEG, где A и PEG связаны при помощи остатка глицина, серина, гомосерина, треонина, фосфосерина, аспарагина или глутамина либо сложного эфира глутаминового остатка,

где

A в соединении имеет структуру:



где

каждый из b и w независимо представляет собой целое число от 0 до 7, а v представляет собой целое число от 0 до 5, такое как от 2 до 5, при условии, что:

сумма b , v и w составляет по меньшей мере 3; а

сумма b и w составляет от 0 до 7;

z равно 1 или 2;

X выбран из $-S-$, $-S(=O)-$ и $-S(=O)_2-$;

каждый из Z_1 и Z_2 независимо выбран из группы, состоящей из $-O-$, $-NR-$, $-S-$, $-S(=O)-$, $S(=O)_2-$, $-C(=O)O-$, $-OC(=O)-$, $-C(=O)NR-$, $-NRC(=O)-$, $-C(=O)S-$, $-SC(=O)-$, $-OC(=O)O-$, $NRC(=O)O-$, $-OC(=O)NR-$ и $-NRC(=O)NR-$;

каждый из R_{11} , R_{12} , R_x , R_y , R_{14} , R_{15} , R_{16} , и R_{17} при каждом значении b , v , w и z независимо представляет собой H или C_1 - C_6 алифатическую группу;

каждый из R , R_{13} и R_{18} независимо представляет собой H или C_1 - C_6 алифатическую группу;

R_{19} представляет собой H, C_1 - C_6 алифатическую группу, защитную группу аминогруппы, L_3 - $C(=O)-$ или A_2 ;

каждый из L_1 и L_2 независимо представляет собой C_5 - C_{21} алифатическую группу или C_4 - C_{20} гетероалифатическую группу;

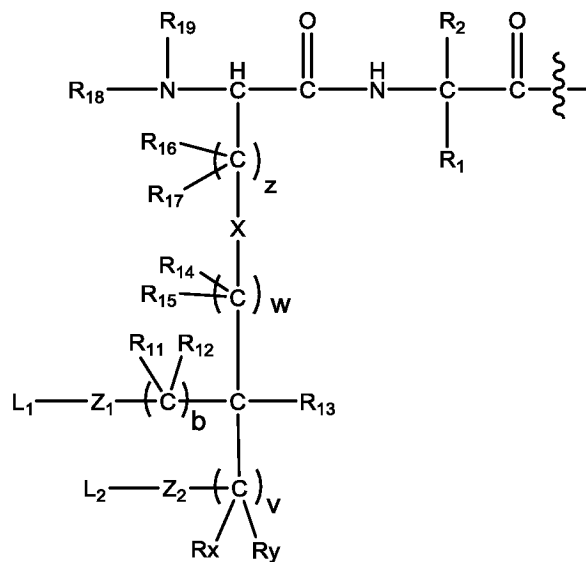
L_3 представляет собой C_1 - C_{21} алифатическую группу или C_2 - C_{20} гетероалифатическую группу;

A_2 представляет собой аминокислоту или пептид;

где любая алифатическая или гетероалифатическая группа, присутствующая в любом из R , R_{11} , R_{12} , R_{13} , R_{14} , R_{15} , R_{16} , R_{17} , R_{18} , R_{19} , R_x , R_y , L_1 , L_2 и L_3 , необязательно является замещенной;

или его фармацевтически приемлемые соль, сольват или пролекарство.

3. Соединение, содержащее:



где R_1 и R_2 независимо выбраны из группы, состоящей из H, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{OPO}(\text{OH})_2$, $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ и $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OR}_8$, где любой из атомов водорода алкильной группы может быть заменен галогеном;

R_8 выбран из группы, состоящей из H и прямого или разветвленного C_1 - C_6 алкила;

каждый из b и w независимо представляет собой целое число от 0 до 7, а v представляет собой целое число от 0 до 5, при условии, что:

сумма b , v и w составляет по меньшей мере 3; а

сумма b и w составляет от 0 до 7;

z равно 1 или 2;

X выбран из $-\text{S}-$, $-\text{S}(=\text{O})-$ и $-\text{S}(=\text{O})_2-$;

каждый из Z_1 и Z_2 независимо выбран из группы, состоящей из $-\text{O}-$, $-\text{NR}-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(=\text{O})-$, $-\text{S}(=\text{O})_2-$, $-\text{C}(=\text{O})\text{O}-$, $-\text{OC}(=\text{O})-$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}-$, $-\text{NRC}(=\text{O})-$, $-\text{C}(=\text{O})\text{S}-$, $-\text{SC}(=\text{O})-$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{O}-$, $-\text{NRC}(=\text{O})\text{O}-$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}-$ и $-\text{NRC}(=\text{O})\text{NR}-$;

каждый из R_{11} , R_{12} , R_x , R_y , R_{14} , R_{15} , R_{16} , и R_{17} при каждом значении b , v , w и z независимо представляет собой H или C_1 - C_6 алифатическую группу;

каждый из R , R_{13} и R_{18} независимо представляет собой H или C_1-C_6 алифатическую группу;

R_{19} представляет собой H , C_1-C_6 алифатическую группу, защитную группу аминокислоты, $L_3-C(=O)-$ или A_2 ;

каждый из L_1 и L_2 независимо представляет собой C_5-C_{21} алифатическую группу или C_4-C_{20} гетероалифатическую группу;

L_3 представляет собой C_1-C_{21} алифатическую группу или C_2-C_{20} гетероалифатическую группу;

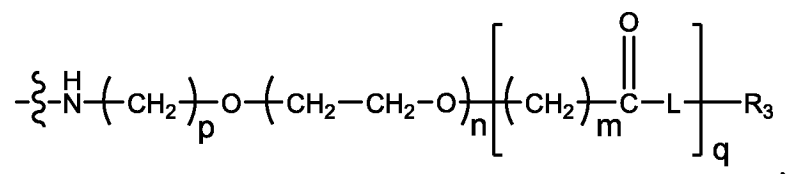
A_2 представляет собой аминокислоту или пептид;

где любая алифатическая или гетероалифатическая группа, присутствующая в любом из R , R_{11} , R_{12} , R_{13} , R_{14} , R_{15} , R_{16} , R_{17} , R_{18} , R_{19} , R_x , R_y , L_1 , L_2 и L_3 , необязательно является замещенной;

ковалентно связанное с полиэтиленгликолем (PEG),

или его фармацевтически приемлемые соль, сольват или пролекарство.

4. Соединение по любому из пунктов с 1 по 3, где PEG представляет собой замещенный PEG в соответствии со следующей формулой:



где

n равно от 3 до 100;

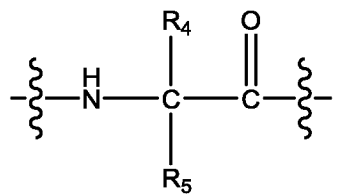
m равно 1, 2, 3 или 4;

p равно 2, 3 или 4;

q равно 0 или 1;

R_3 представляет собой H , $-NH_2$ или $-OH$, где в случае, когда q равно нулю, R_3 представляет собой H , а когда q равно 1, R_3 представляет собой $-NH_2$ или $-OH$;

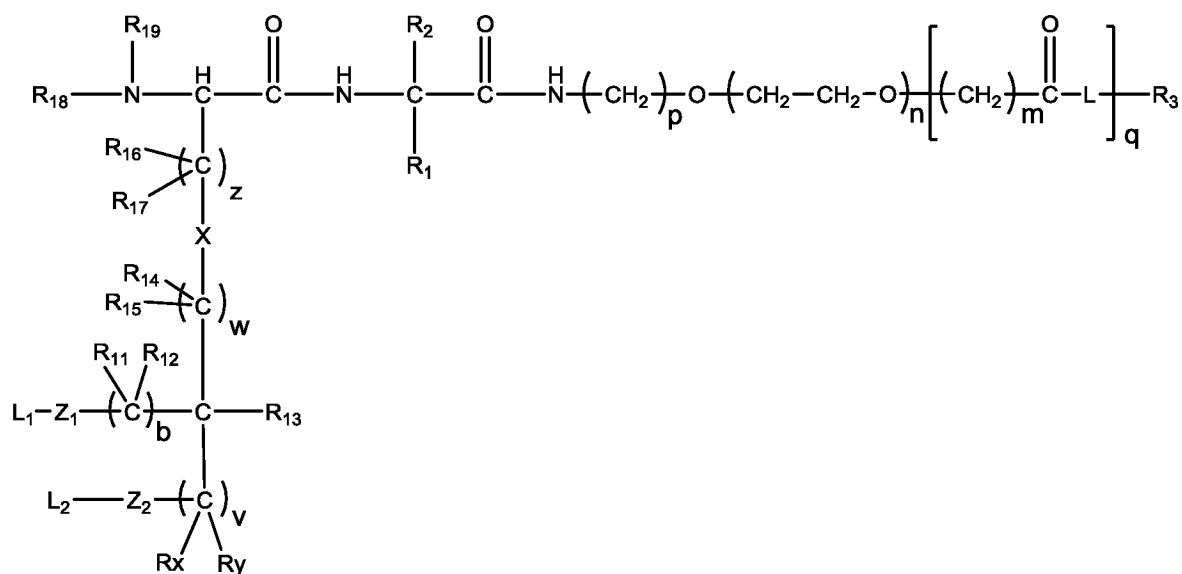
L равно 0 или состоит из от 1 до 10 звеньев, где каждое звено представляет собой природную альфа-аминокислоту или получено из природной альфа-аминокислоты и имеет формулу:



где R_4 представляет собой H; и

R_5 представляет собой боковую цепь или второй атом водорода аминокислоты.

5. Соединение формулы (VI):



(VI)

где

n равно от 3 до 100;

m равно 1, 2, 3 или 4;

p равно 2, 3 или 4;

q равно 0 или 1;

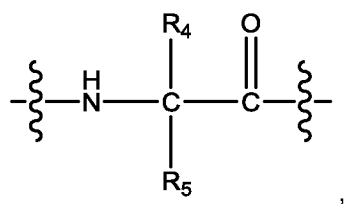
R_1 и R_2 независимо выбраны из группы, состоящей из H, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{OPO}(\text{OH})_2$, $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ и $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OR}_8$, где любой из атомов водорода алкильной группы может быть заменен галогеном;

R_8 выбран из группы, состоящей из H и прямого или разветвленного $\text{C}_1\text{--C}_6$ алкила;

где в случае, когда $q = 1$, R_3 представляет собой $-\text{NH}_2$ или $-\text{OH}$;

где в случае, когда $q = 0$, R_3 представляет собой H;

L равно 0 или состоит из от 1 до 10 звеньев, где каждое звено представляет собой природную альфа-аминокислоту или получено из природной альфа-аминокислоты и имеет формулу:



где R₄ представляет собой H; и

R₅ представляет собой боковую цепь или второй атом водорода аминокислоты;

каждый из b и w независимо представляет собой целое число от 0 до 7, а v представляет собой целое число от 0 до 5, при условии, что:

сумма b, v и w составляет по меньшей мере 3; а

сумма b и w составляет от 0 до 7;

z равно 1 или 2;

X выбран из $-\text{S}-$, $-\text{S}(=\text{O})-$ и $-\text{S}(=\text{O})_2-$;

каждый из Z₁ и Z₂ независимо выбран из группы, состоящей из $-\text{O}-$, $-\text{NR}-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(=\text{O})-$, $-\text{S}(=\text{O})_2-$, $-\text{C}(=\text{O})\text{O}-$, $-\text{OC}(=\text{O})-$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}-$, $-\text{NRC}(=\text{O})-$, $-\text{C}(=\text{O})\text{S}-$, $-\text{SC}(=\text{O})-$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{O}-$, $-\text{NRC}(=\text{O})\text{O}-$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}-$ и $-\text{NRC}(=\text{O})\text{NR}-$;

каждый из R₁₁, R₁₂, R_x, R_y, R₁₄, R₁₅, R₁₆, и R₁₇ при каждом значении b, v, w и z независимо представляет собой H или C₁-C₆ алифатическую группу;

каждый из R, R₁₃ и R₁₈ независимо представляет собой H или C₁-C₆ алифатическую группу;

R₁₉ представляет собой H, C₁-C₆ алифатическую группу, защитную группу аминогруппы, L₃-C(=O)- или A₂;

каждый из L₁ и L₂ независимо представляет собой C₅-C₂₁ алифатическую группу или C₄-C₂₀ гетероалифатическую группу;

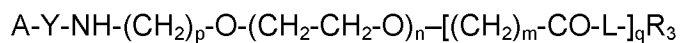
L₃ представляет собой C₁-C₂₁ алифатическую группу или C₂-C₂₀ гетероалифатическую группу;

A₂ представляет собой аминокислоту или пептид;

где любая алифатическая или гетероалифатическая группа, присутствующая в любом из R, R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅, R₁₆, R₁₇, R₁₈, R₁₉, R_x, R_y, L₁, L₂ и L₃, необязательно является замещенной;

или его фармацевтически приемлемые соль, сольват или пролекарство.

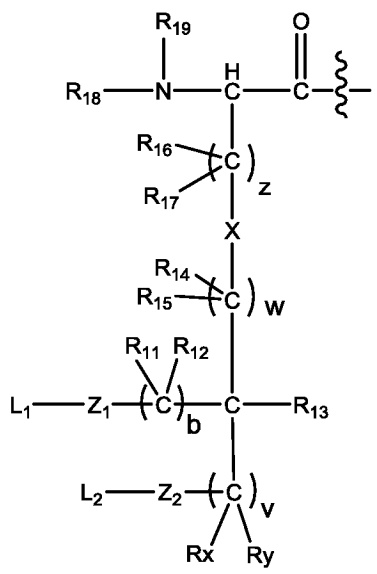
6. Соединение формулы (VII):



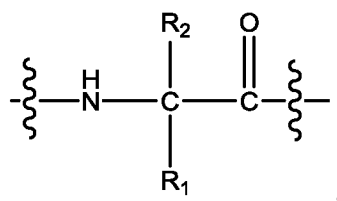
(VII),

где

A имеет структуру:



Y представляет собой



где R_1 и R_2 независимо выбраны из группы, состоящей из H, $-CH_2OH$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH(CH_3)OH$, $-CH_2OPO(OH)_2$, $-CH_2C(=O)NH_2$, $-CH_2CH_2C(=O)OH$ и $-CH_2CH_2C(=O)OR_8$, где любой из атомов водорода алкильной группы может быть заменен галогеном;

R_8 выбран из группы, состоящей из H и прямого или разветвленного C_1-C_6 алкила;

n равно от 3 до 100;

m равно 1, 2, 3 или 4;

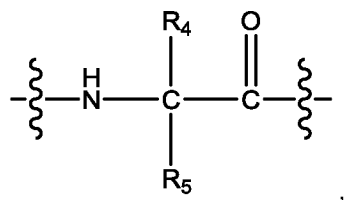
p равно 2, 3 или 4;

q равно 0 или 1;

где в случае, когда q равно 1, R_3 представляет собой $-NH_2$ или $-OH$;

где в случае, когда q равно нулю, R_3 представляет собой H;

L равно 0 или состоит из от 1 до 10 звеньев, где каждое звено представляет собой природную альфа-аминокислоту или получено из природной альфа-аминокислоты и имеет формулу:



где R_4 представляет собой H; и

R_5 представляет собой боковую цепь или второй атом водорода аминокислоты;

каждый из b и w независимо представляет собой целое число от 0 до 7, а v представляет собой целое число от 0 до 5, при условии, что:

сумма b , v и w составляет по меньшей мере 3; а

сумма b и w составляет от 0 до 7;

z равно 1 или 2;

X выбран из $-\text{S}-$, $-\text{S}(=\text{O})-$ и $-\text{S}(=\text{O})_2-$;

каждый из Z_1 и Z_2 независимо выбран из группы, состоящей из $-\text{O}-$, $-\text{NR}-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(=\text{O})-$, $-\text{S}(=\text{O})_2-$, $-\text{C}(=\text{O})\text{O}-$, $-\text{OC}(=\text{O})-$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}-$, $-\text{NRC}(=\text{O})-$, $-\text{C}(=\text{O})\text{S}-$, $-\text{SC}(=\text{O})-$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{O}-$, $-\text{NRC}(=\text{O})\text{O}-$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}-$ и $-\text{NRC}(=\text{O})\text{NR}-$;

каждый из R_{11} , R_{12} , R_x , R_y , R_{14} , R_{15} , R_{16} , и R_{17} при каждом значении b , v , w и z независимо представляет собой H или C_1 - C_6 алифатическую группу;

каждый из R , R_{13} и R_{18} независимо представляет собой H или C_1 - C_6 алифатическую группу;

R_{19} представляет собой H, C_1 - C_6 алифатическую группу, защитную группу аминогруппы, L_3 - $\text{C}(=\text{O})-$ или A_2 ;

каждый из L_1 и L_2 независимо представляет собой C_5 - C_{21} алифатическую группу или C_4 - C_{20} гетероалифатическую группу;

L_3 представляет собой C_1 - C_{21} алифатическую группу или C_2 - C_{20} гетероалифатическую группу;

A_2 представляет собой аминокислоту или пептид;

где любая алифатическая или гетероалифатическая группа, присутствующая в любом из R , R_{11} , R_{12} , R_{13} , R_{14} , R_{15} , R_{16} , R_{17} , R_{18} , R_{19} , R_x , R_y , L_1 , L_2 и L_3 , необязательно является замещенной;

или его фармацевтически приемлемые соль, сольват или пролекарство.

7. Соединение по любому из пунктов с 4 по 6 или его фармацевтически приемлемые соль, сольват или пролекарство, где q равно 1.

8. Соединение по любому из пунктов с 4 по 7 или его фармацевтически приемлемые соль, сольват или пролекарство, где n равно от 10 до 14.

9. Соединение по п. 8 или его фармацевтически приемлемые соль, сольват или пролекарство, где n равно 11.

10. Соединение по любому из пунктов с 4 по 7 или его фармацевтически приемлемые соль, сольват или пролекарство, где n равно от 24 до 30.

11. Соединение по п. 10, или его фармацевтически приемлемые соль, сольват или пролекарство, где n равно 27.

12. Соединение по любому из пунктов с 4 по 11 или его фармацевтически приемлемые соль, сольват или пролекарство, где m равно от 1 до 3.

13. Соединение по п. 12 или его фармацевтически приемлемые соль, сольват или пролекарство, где m равно 2.

14. Соединение по любому из пунктов с 1 по 13 или его фармацевтически приемлемые соль, сольват или пролекарство, где v равно от 2 до 5.

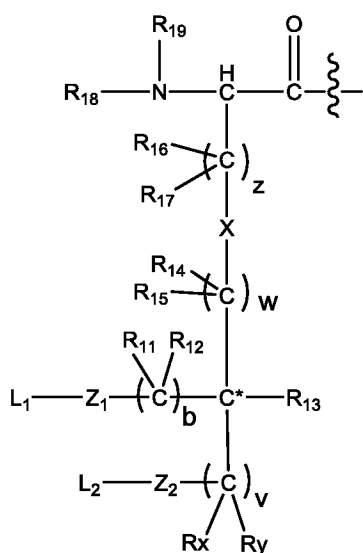
15. Соединение по любому из пунктов с 1 по 14 или его фармацевтически приемлемые соль, сольват или пролекарство, где R_x , R_y , R_{11} , R_{12} , R_{13} , R_{14} , R_{15} , R_{16} и R_{17} представляют собой H.

16. Соединение по любому из пунктов с 1 по 15 или его фармацевтически приемлемые соль, сольват или пролекарство, где Z_1 и Z_2 являются одинаковыми и выбраны из группы, состоящей из $-O-$, $-NR-$, $-S-$, $S(=O)$, $S(=O)_2-$, $-C(=O)O-$, $-OC(=O)-$, $-C(=O)NR-$, $-NRC(=O)-$, $-C(=O)S-$, $-SC(=O)-$, $OC(=O)O-$, $NRC(=O)O-$, $-OC(=O)NR-$ и $-NRC(=O)NR-$.

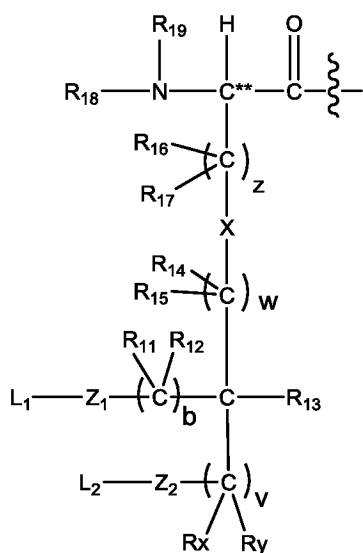
17. Соединение по любому из пунктов с 1 по 16 или его фармацевтически приемлемые соль, сольват или пролекарство, где w представляет собой целое число от 1 до 7.

18. Соединение по любому из пунктов с 1 по 17 или его фармацевтически приемлемые соль, сольват или пролекарство, где b равно 0.

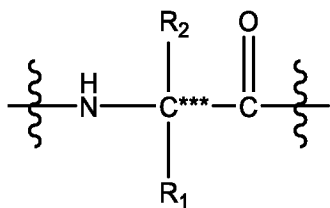
19. Соединение по любому из предшествующих пунктов или его фармацевтически приемлемые соль, сольват или пролекарство, где соединение представляет собой R-стереоизомер соединения вокруг хирального центра, помеченного*:



20. Соединение по любому из предшествующих пунктов или его фармацевтически приемлемые соль, сольват или пролекарство, где хиральный центр, помеченный ** в следующей формуле, имеет L-конфигурацию:



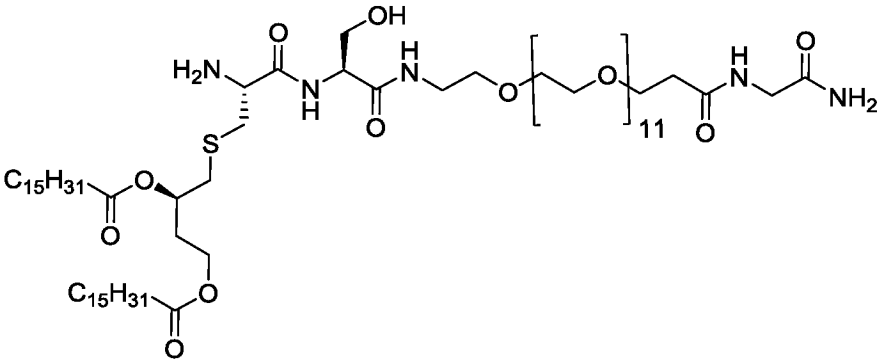
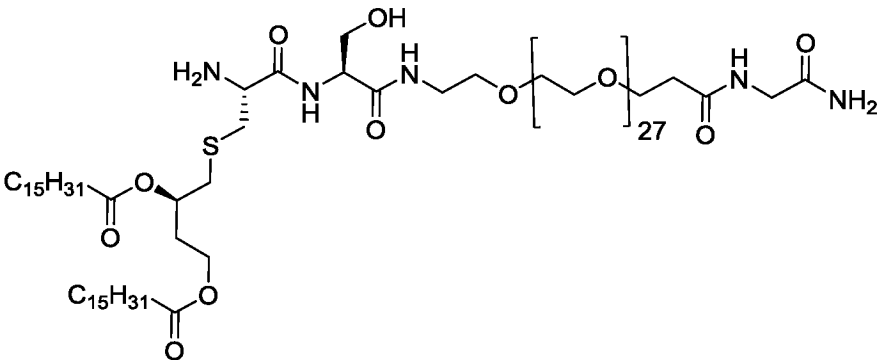
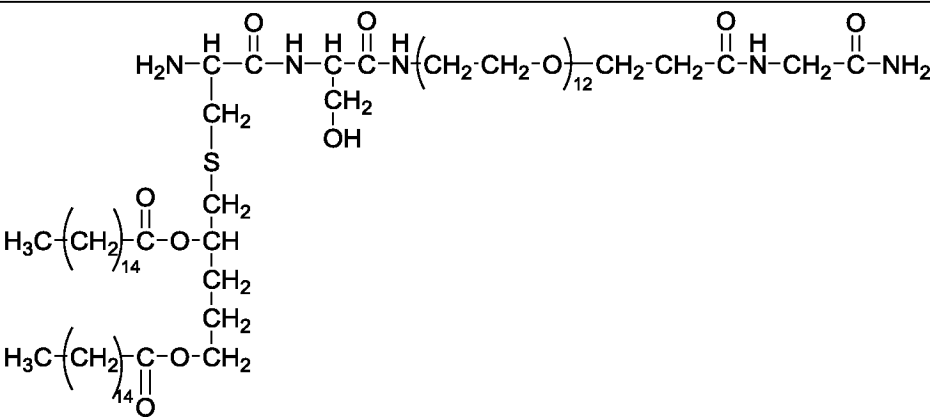
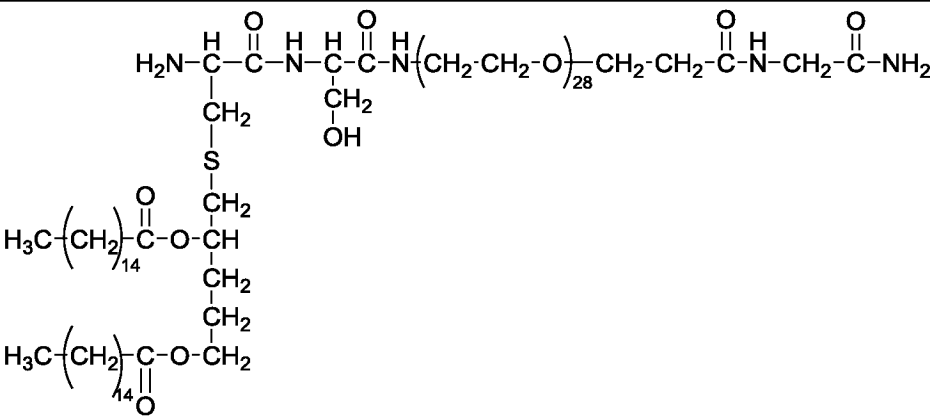
21. Соединение по любому из предшествующих пунктов или его фармацевтически приемлемые соль, сольват или пролекарство, где хиральный центр, помеченный *** в следующей формуле, имеет L-конфигурацию:



22. Соединение по любому из предшествующих пунктов, где X представляет собой S.

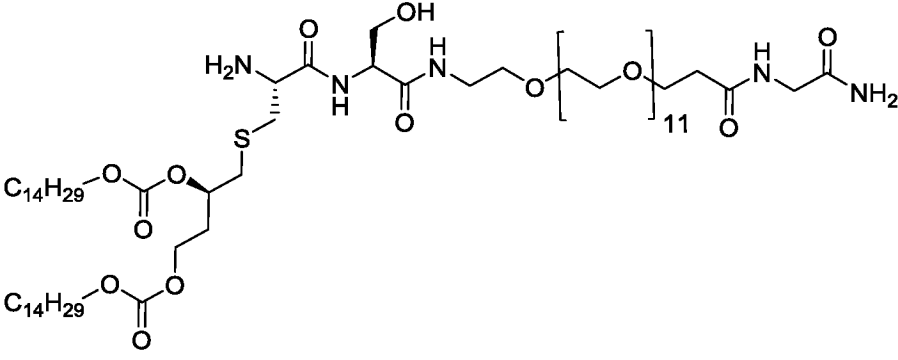
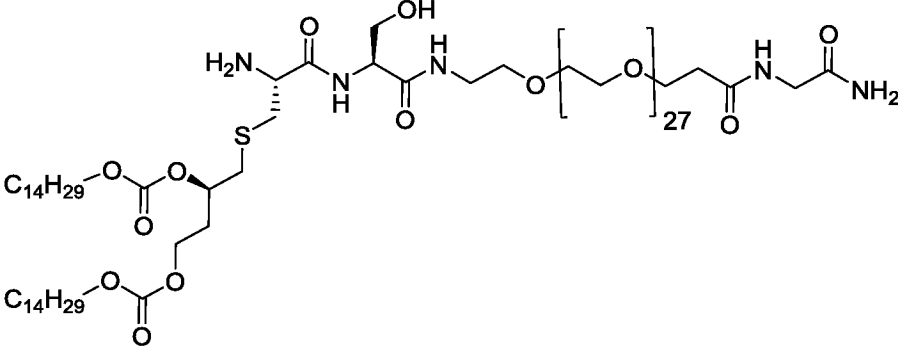
23. Соединение по любому из предшествующих пунктов, выбранное из любого из следующих соединений с 1 по 36:

Структура соединения	Название соединения
$ \begin{array}{c} \text{H}_2\text{N}-\text{CH}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{CH}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-(\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O})_{12}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}_2 \\ \quad \quad \quad \\ \text{CH}_2 \quad \quad \quad \text{CH}_2 \\ \quad \quad \quad \\ \text{S} \quad \quad \quad \text{OH} \\ \quad \quad \quad \\ \text{CH}_2 \quad \quad \quad \text{CH}_2 \\ \quad \quad \quad \\ \text{H}_3\text{C}-(\text{CH}_2)_{14}-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{CH} \quad \quad \quad \text{CH}_2 \\ \quad \quad \quad \\ \text{H}_3\text{C}-(\text{CH}_2)_{14}-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{CH}_2 \end{array} $	Соединение 1
$ \begin{array}{c} \text{H}_2\text{N}-\text{CH}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{CH}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-(\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O})_{28}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}_2 \\ \quad \quad \quad \\ \text{CH}_2 \quad \quad \quad \text{CH}_2 \\ \quad \quad \quad \\ \text{S} \quad \quad \quad \text{OH} \\ \quad \quad \quad \\ \text{CH}_2 \quad \quad \quad \text{CH}_2 \\ \quad \quad \quad \\ \text{H}_3\text{C}-(\text{CH}_2)_{14}-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{CH} \quad \quad \quad \text{CH}_2 \\ \quad \quad \quad \\ \text{H}_3\text{C}-(\text{CH}_2)_{14}-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{CH}_2 \end{array} $	Соединение 2

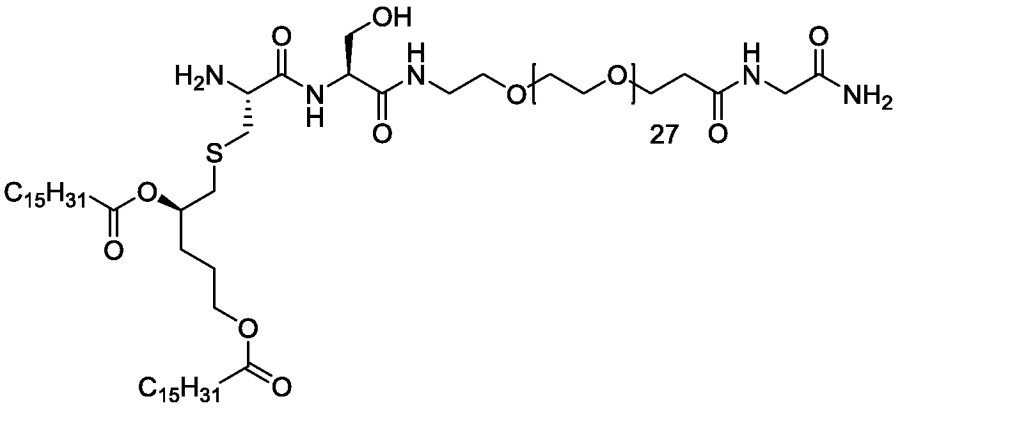
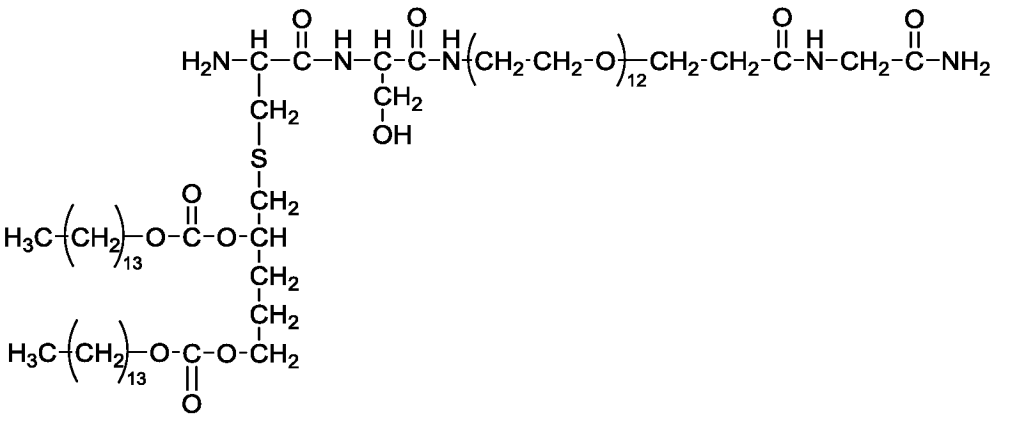
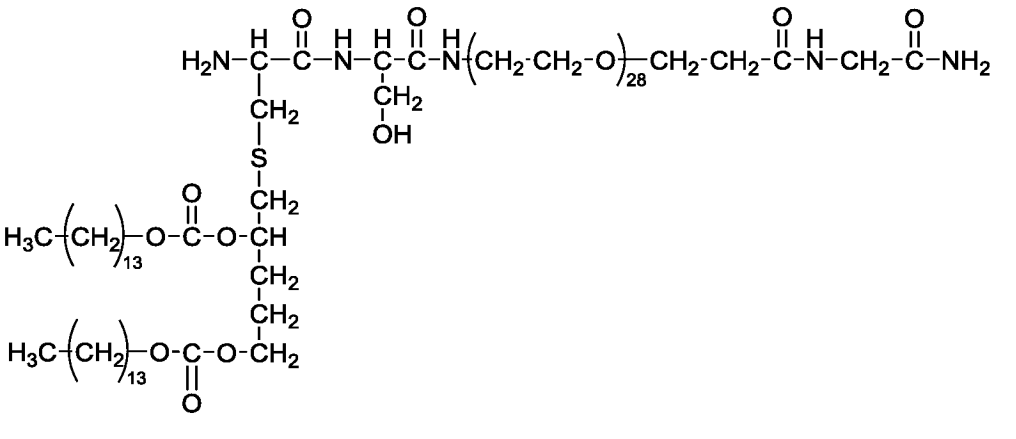
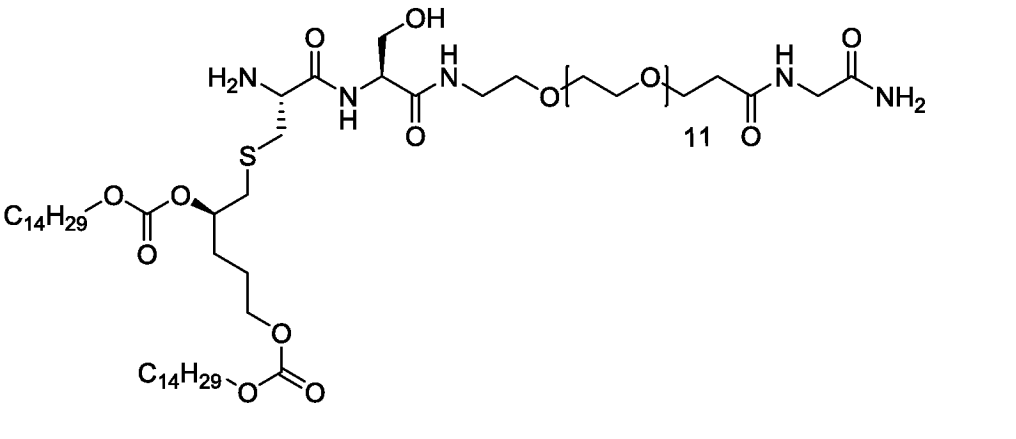
	Соединение 3
	Соединение 4
	Соединение 5
	Соединение 6

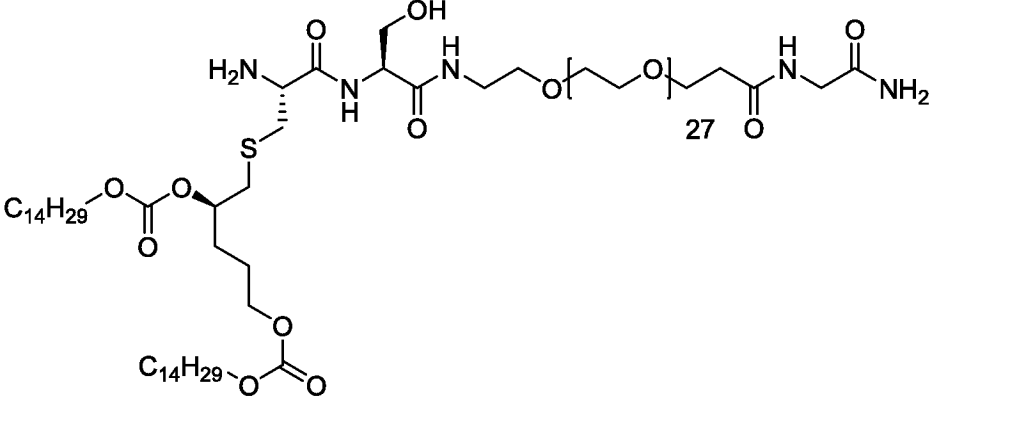
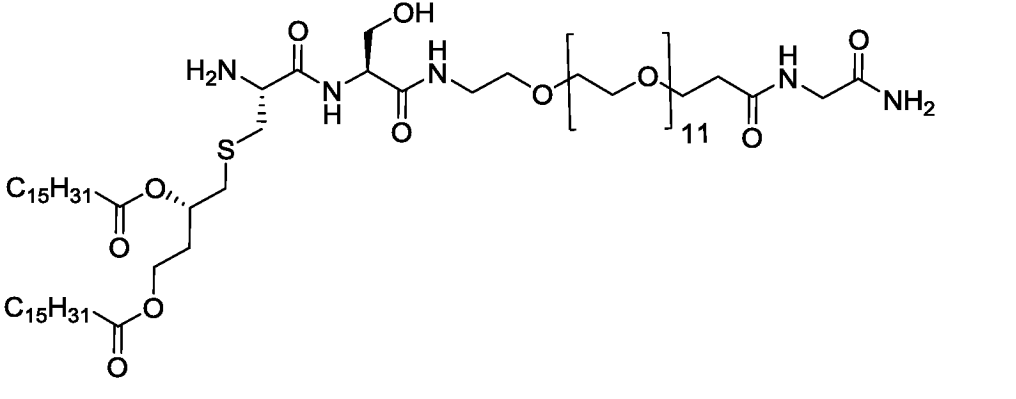
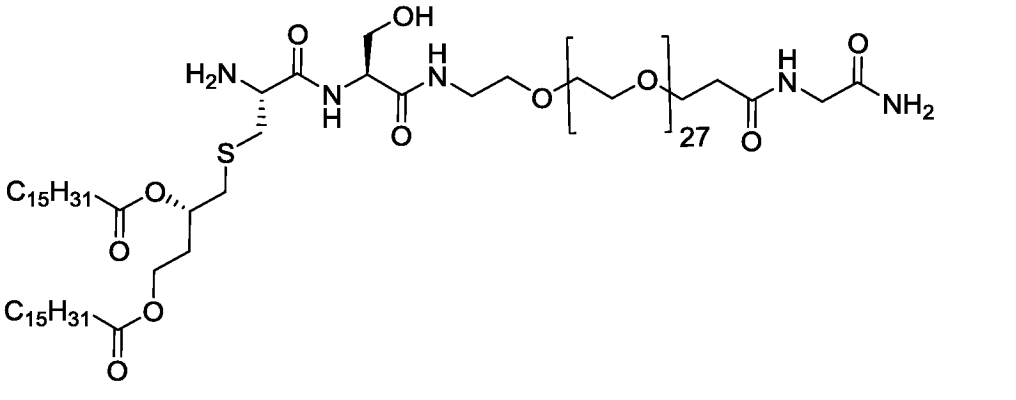
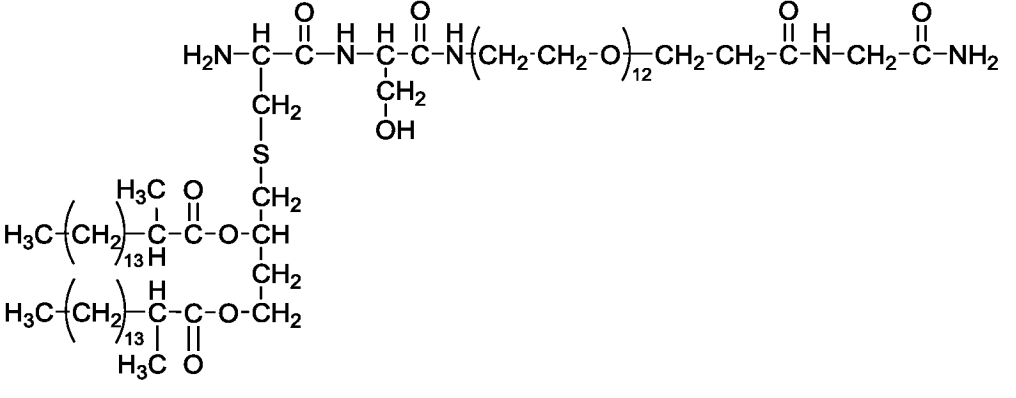
$ \begin{array}{c} \text{H}_3\text{C}-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{NH}-\underset{\text{CH}_2}{\underset{\text{S}}{\text{C}}}-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{NH}-\underset{\text{CH}_2}{\underset{\text{OH}}{\text{C}}}-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{NH}-\left(\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}\right)_{12}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{NH}-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{NH}_2 \\ \text{H}_3\text{C}-\left(\text{CH}_2\right)_{14}-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{O}-\underset{\text{CH}_2}{\text{CH}} \\ \text{H}_3\text{C}-\left(\text{CH}_2\right)_{14}-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{O}-\text{CH}_2 \end{array} $	Соединение 11
$ \begin{array}{c} \text{H}_3\text{C}-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{NH}-\underset{\text{CH}_2}{\underset{\text{S}}{\text{C}}}-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{NH}-\underset{\text{CH}_2}{\underset{\text{OH}}{\text{C}}}-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{NH}-\left(\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}\right)_{28}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{NH}-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{NH}_2 \\ \text{H}_3\text{C}-\left(\text{CH}_2\right)_{14}-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{O}-\underset{\text{CH}_2}{\text{CH}} \\ \text{H}_3\text{C}-\left(\text{CH}_2\right)_{14}-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{O}-\text{CH}_2 \end{array} $	Соединение 12
$ \begin{array}{c} \text{H}_2\text{N}-\underset{\text{CH}_2}{\underset{\text{S}}{\text{C}}}-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{NH}-\underset{\text{CH}_2}{\underset{\text{OH}}{\text{C}}}-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{NH}-\left(\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}\right)_{12}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{NH}-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{NH}_2 \\ \text{H}_3\text{C}-\left(\text{CH}_2\right)_{14}-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{O}-\underset{\text{CH}_2}{\underset{\text{CH}_2}{\underset{\text{CH}_2}{\text{CH}}}} \\ \text{H}_3\text{C}-\left(\text{CH}_2\right)_{14}-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{O}-\text{CH}_2 \end{array} $	Соединение 13

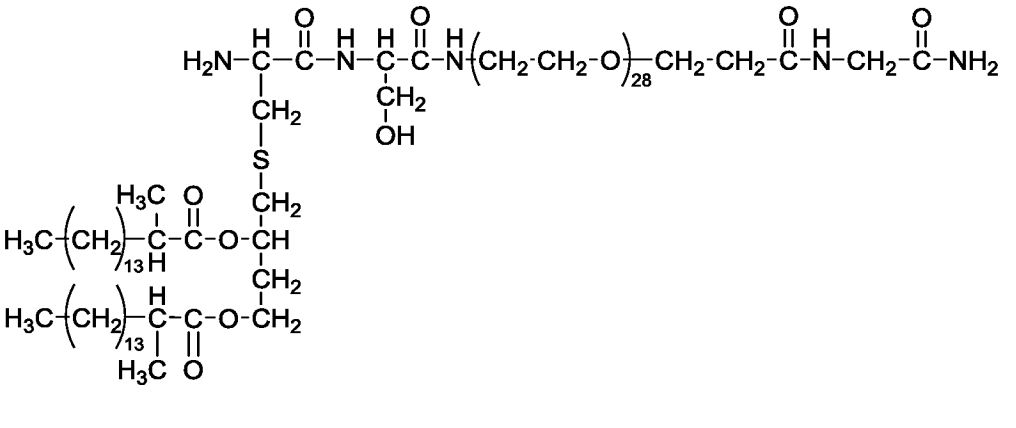
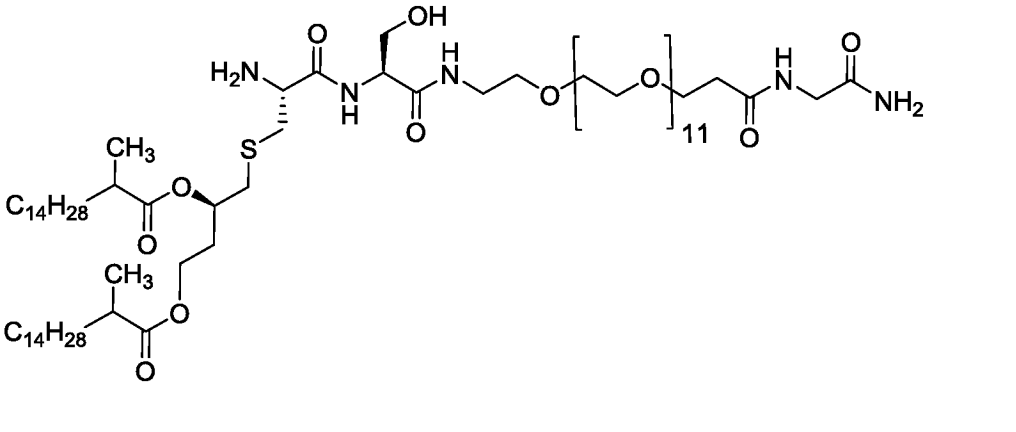
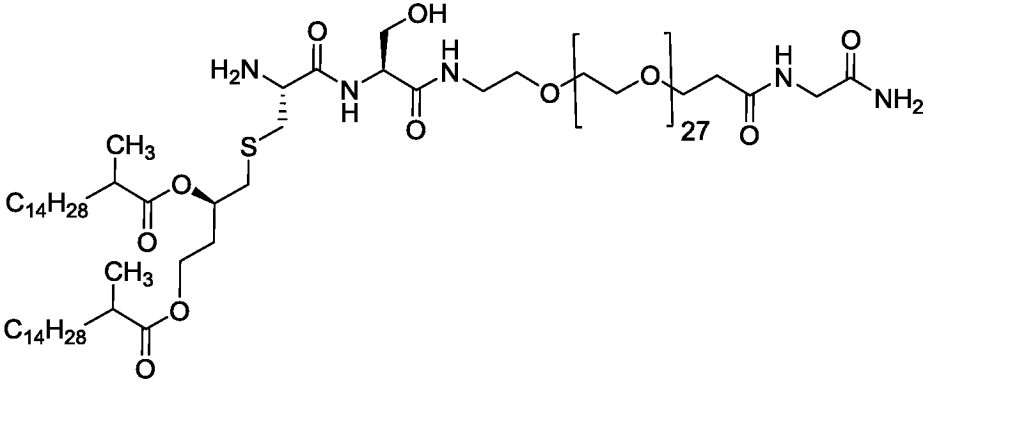
$ \begin{array}{c} \text{H}_2\text{N}-\text{C}(\text{H})-\text{C}(=\text{O})-\text{N}-\text{C}(\text{H})(\text{CH}_2\text{OH})-\text{C}(=\text{O})-\text{N}-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_{28}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{N}-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}_2 \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{S} \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{H}_3\text{C}-(\text{CH}_2)_{14}-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{CH} \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{H}_3\text{C}-(\text{CH}_2)_{14}-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{CH}_2 \end{array} $	Соединение 14
$ \begin{array}{c} \text{H}_2\text{N}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_{11}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}_2 \\ \\ \text{S} \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{C}_{14}\text{H}_{29}-\text{N}-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{CH} \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{C}_{14}\text{H}_{29}-\text{N}-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{CH}_2 \end{array} $	Соединение 15
$ \begin{array}{c} \text{H}_2\text{N}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_{27}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}_2 \\ \\ \text{S} \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{C}_{14}\text{H}_{29}-\text{N}-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{CH} \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{C}_{14}\text{H}_{29}-\text{N}-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{CH}_2 \end{array} $	Соединение 16
$ \begin{array}{c} \text{H}_2\text{N}-\text{C}(\text{H})-\text{C}(=\text{O})-\text{N}-\text{C}(\text{H})(\text{CH}_2\text{OH})-\text{C}(=\text{O})-\text{N}-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_{12}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{N}-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}_2 \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{S} \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{H}_3\text{C}-(\text{CH}_2)_{13}-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{CH} \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{H}_3\text{C}-(\text{CH}_2)_{13}-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{CH}_2 \end{array} $	Соединение 17

$ \begin{array}{c} \text{H}_2\text{N}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{S}-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{CH}(\text{CH}_2)_2-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}_2 \\ \qquad \qquad \qquad \qquad \qquad \qquad \\ \text{H} \qquad \qquad \qquad \text{H} \qquad \qquad \qquad \text{H} \\ \qquad \qquad \qquad \qquad \qquad \qquad \\ \text{C}-\text{N}-\text{C}-\text{N}-\text{C}-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_{28}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}_2 \\ \qquad \qquad \qquad \qquad \qquad \qquad \\ \text{CH}_2 \qquad \qquad \text{CH}_2 \qquad \qquad \text{OH} \end{array} $	Соединение 18
	Соединение 19
	Соединение 20
$ \begin{array}{c} \text{H}_2\text{N}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{S}-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{CH}(\text{CH}_2)_2-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{OH} \\ \qquad \qquad \qquad \qquad \qquad \qquad \\ \text{H} \qquad \qquad \qquad \text{H} \qquad \qquad \qquad \text{H} \\ \qquad \qquad \qquad \qquad \qquad \qquad \\ \text{C}-\text{N}-\text{C}-\text{N}-\text{C}-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_{12}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{OH} \\ \qquad \qquad \qquad \qquad \qquad \qquad \\ \text{CH}_2 \qquad \qquad \text{CH}_2 \qquad \qquad \text{OH} \end{array} $	Соединение 21

	Соединение 22
	Соединение 23
	Соединение 24
	Соединение 25

	Соединение 26
	Соединение 27
	Соединение 28
	Соединение 29

	Соединение 30
	Соединение 31
	Соединение 32
	Соединение 33

	Соединение 34
	Соединение 35
	Соединение 36

или его фармацевтически приемлемые соль, сольват или пролекарство.

24. Композиция, содержащая соединение по любому из предшествующих пунктов или его фармацевтически приемлемые соль, сольват или пролекарство и фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель или вспомогательное вещество.

25. Способ лечения и/или предупреждения заболевания, включающий повышение естественного иммунного ответа у субъекта путем введения эффективного количества соединения по любому из пунктов с 1 по 23 или его фармацевтически приемлемых соли, сольвата или пролекарства или композиции по п. 24 субъекту, нуждающемуся в этом.

26. Способ лечения и/или предупреждения заболевания, вызванного возбудителем инфекции, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения по любому из пунктов с 1 по 23 или его фармацевтически приемлемых соли, сольвата или пролекарства или композиции по п. 24.

27. Способ лечения и/или предупреждения респираторного заболевания или состояния, обусловленного вирусной или бактериальной инфекцией, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, соединения по любому из пунктов с 1 по 23 или его фармацевтически приемлемых соли, сольвата или пролекарства или композиции по п. 24.

28. Способ лечения и/или предупреждения респираторной инфекции, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, соединения по любому из пунктов с 1 по 23 или его фармацевтически приемлемых соли, сольвата или пролекарства или композиции по п. 24.

29. Способ уменьшения воспаления дыхательных путей, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, соединения по любому из пунктов с 1 по 23 или его фармацевтически приемлемых соли, сольвата или пролекарства или композиции по п. 24.

30. Способ по п. 29, где указанный способ дополнительно включает стадию идентификации субъекта, имеющего респираторное заболевание или состояние.

31. Способ улучшения способности субъекта контролировать респираторное заболевание или состояние во время респираторной вирусной инфекции, при этом указанный способ включают введение субъекту, нуждающемуся в этом, соединения по любому из пунктов с 1 по 23 или его фармацевтически приемлемых соли, сольвата или пролекарства или композиции по п. 24.

32. Способ по п. 30, где инфекция не является риновирусной инфекцией.

33. Способ лечения и/или предупреждения заболевания или состояния, связанного с рецептором TLR2, при этом указанный способ включают введение субъекту, нуждающемуся в этом, соединения по любому из пунктов с 1 по 23 или его фармацевтически приемлемых соли, сольвата или пролекарства или композиции по п. 24.

34. Применение соединения по любому из пунктов с 1 по 23 или его фармацевтически приемлемых соли, сольвата или пролекарства в получении лекарственного средства для повышения естественного иммунного ответа у субъекта.

35. Применение соединения по любому из пунктов с 1 по 23 или его фармацевтически приемлемых соли, сольвата или пролекарства в получении

лекарственного средства для лечения и/или предупреждения заболевания, вызванного возбудителем инфекции.

36. Применение соединения по любому из пунктов с 1 по 23 или его фармацевтически приемлемых соли, сольвата или пролекарства в получении лекарственного средства для лечения и/или предупреждения респираторного заболевания или состояния, обусловленного вирусной или бактериальной инфекцией, у субъекта.

37. Применение соединения по любому из пунктов с 1 по 23 или его фармацевтически приемлемых соли, сольвата или пролекарства в получении лекарственного средства для лечения и/или предупреждения респираторной инфекции у субъекта.

38. Применение соединения по любому из пунктов с 1 по 23 или его фармацевтически приемлемых соли, сольвата или пролекарства в получении лекарственного средства для уменьшения воспаления дыхательных путей.

39. Применение соединения по любому из пунктов с 1 по 23 или его фармацевтически приемлемых соли, сольвата или пролекарства в получении лекарственного средства для улучшения способности субъекта контролировать респираторное заболевание или состояние во время респираторной вирусной инфекции.

40. Применение по п. 39, где инфекция не является риновирусной инфекцией.

41. Применение соединения по любому из пунктов с 1 по 23 или его фармацевтически приемлемых соли, сольвата или пролекарства в получении лекарственного средства для лечения и/или предупреждения заболевания или состояния, связанного с рецептором TLR2.

42. Соединение по любому из пунктов с 1 по 23 или его фармацевтически приемлемые соль, сольват или пролекарство для повышения естественного иммунного ответа у субъекта.

43. Соединение по любому из пунктов с 1 по 23 или его фармацевтически приемлемые соль, сольват или пролекарство для предупреждения заболевания, вызванного возбудителем инфекции, у субъекта.

44. Соединение по любому из пунктов с 1 по 23 или его фармацевтически приемлемые соль, сольват или пролекарство для лечения и/или предупреждения респираторного заболевания или состояния, обусловленного вирусной или бактериальной инфекцией, у субъекта.

45. Соединение по любому из пунктов с 1 по 23 или его фармацевтически приемлемые соль, сольват или пролекарство, для лечения и/или предупреждения респираторной инфекции у субъекта.

46. Соединение по любому из пунктов с 1 по 23 или его фармацевтически приемлемые соль, сольват или пролекарство для уменьшения воспаления дыхательных путей у субъекта.

47. Соединение по любому из пунктов с 1 по 23 или его фармацевтически приемлемые соль, сольват или пролекарство для контроля респираторного заболевания или состояния во время респираторной вирусной инфекции у субъекта.

48. Соединение по п. 47, где инфекция не является риновирусной инфекцией.

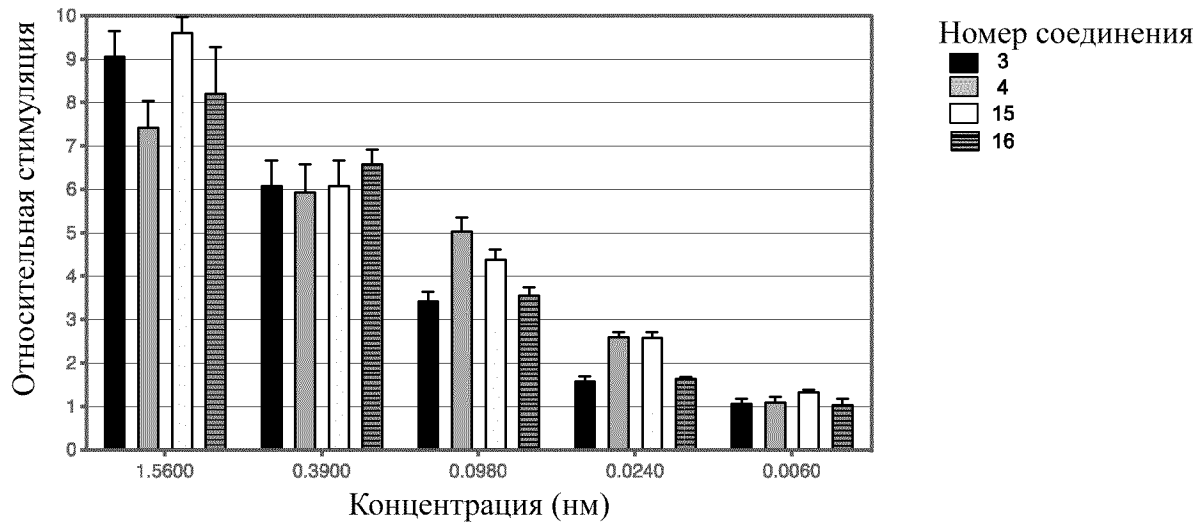
49. Соединение по любому из пунктов с 1 по 23 или его фармацевтически приемлемые соль, сольват или пролекарство для лечения и/или предупреждения заболевания или состояния, связанного с рецептором TLR2.

50. Набор для применения или применяемый в способе по любому из пунктов с 25 по 33, при этом указанный набор включает, по существу состоит из или состоит из:

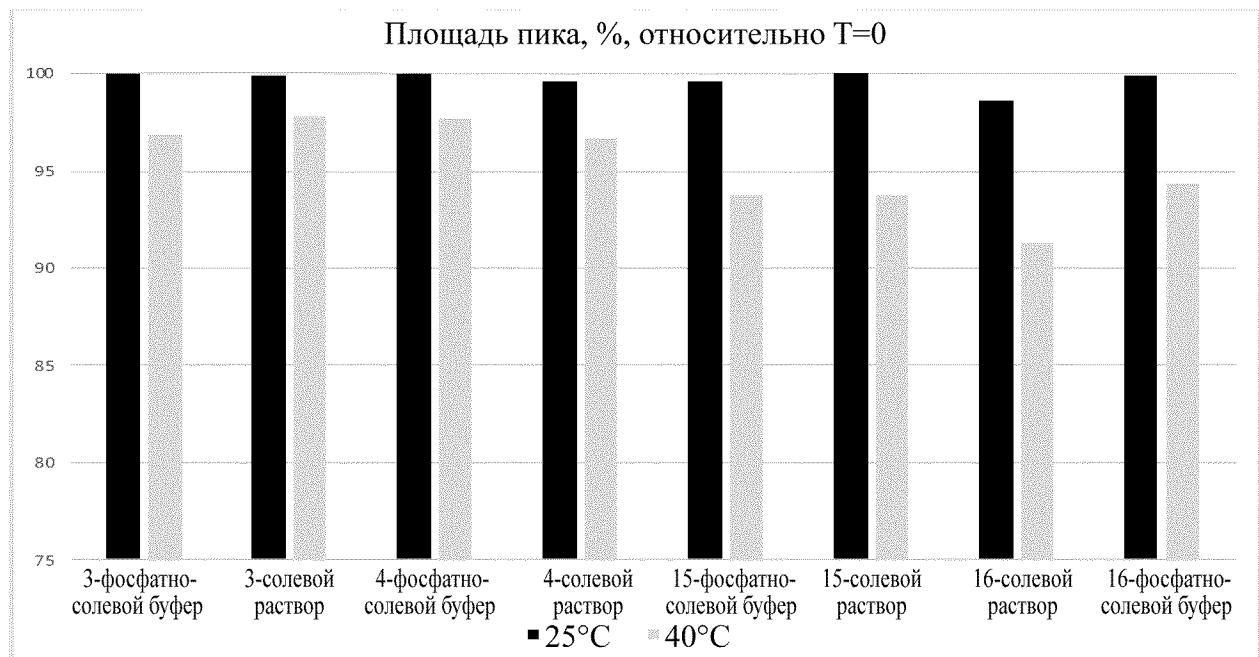
- соединения по любому из пунктов с 1 по 23; и необязательно
- письменных инструкций, описывающих применение соединения в указанном способе.

51. Способ агонизирования активности TLR2 в клетке, при этом указанный способ включают приведение в контакт клетки с соединением по любому из пунктов с 1 по 23 или его фармацевтически приемлемыми солью, сольватом или пролекарством.

Анализ репортерного гена люциферазы



ФИГ. 1

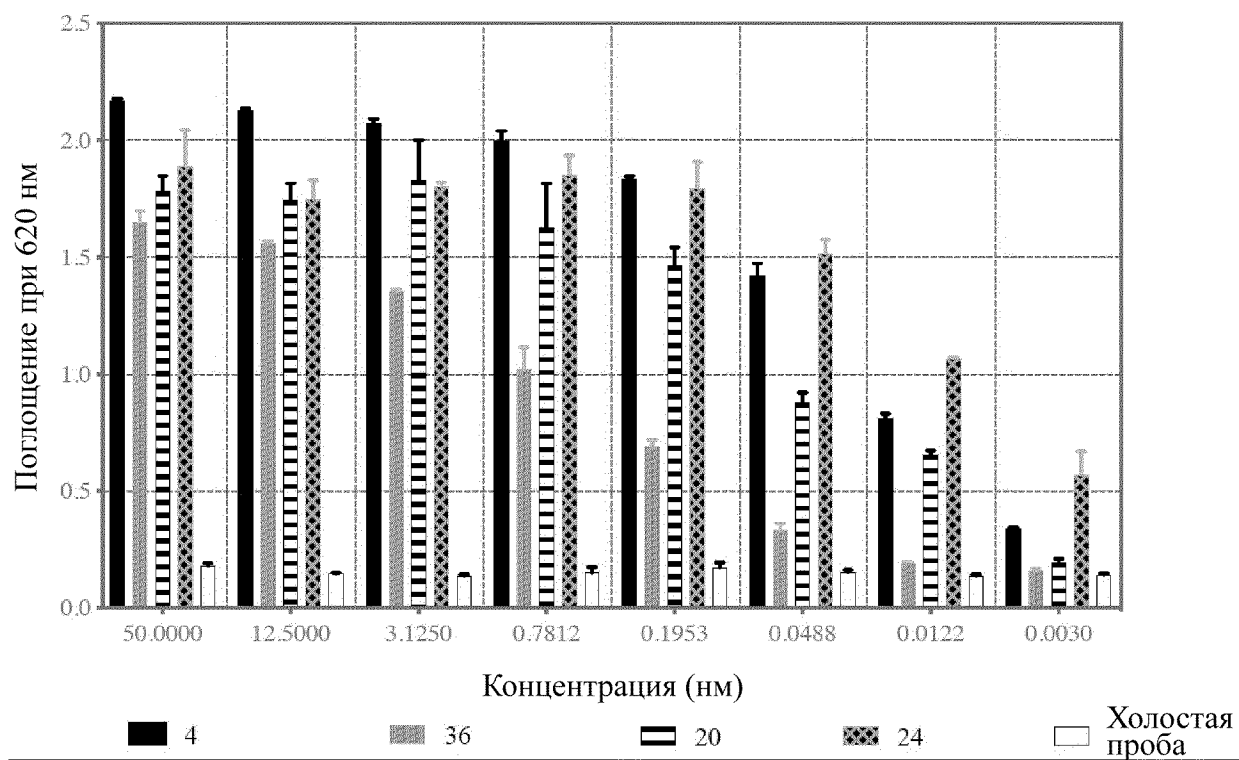


ФИГ. 2



ФИГ. 3

23 ч, анализ НЕК-Blue hTLR2 при использовании соединений 4, 20, 24 и 36



ФИГ. 4