

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 202291263 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2022.08.22

(51) Int. Cl. A61K 31/167 (2006.01)  
A61K 31/17 (2006.01)  
A61K 31/196 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки  
2020.10.29

(54) ПРОЛЕКАРСТВА ИТАКОНАТА И МЕТИЛИТАКОНАТА

(31) 62/927, 309

(32) 2019.10.29

(33) US

(86) PCT/US2020/057912

(87) WO 2021/087082 2021.05.06

(71) Заявитель:

ДЗЕ ДЖОНС ХОПКИНС  
ЮНИВЕРСИТИ (US); ИНСТИТУТ  
ОФ ОРГАНИК КЕМИСТРИ ЭНД  
БАЙОКЕМИСТРИ ЭС ЧР В.В.И. (CZ)

(72) Изобретатель:

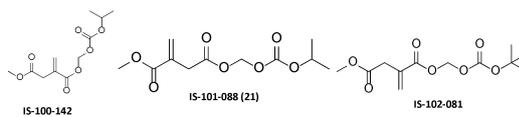
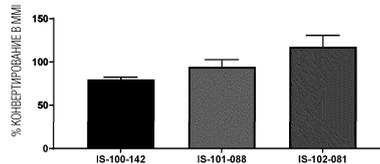
Слушер Барбара, Ислам Мохамед,  
Рэйс Рана, Гарса Луис, Белл  
Бенджамин (US), Майер Павел,  
Тенора Лукас, Шнайдр Иван,  
Кречмерова Марцела (CZ)

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) Описаны пролекарства итаконовой кислоты и 1- и 4-метилитаконовой кислоты и их применение для лечения заболевания, нарушения или состояния, ассоциированного с воспалением.

МОНОМЕНИЛИТАКОНАТ



202291263

A1

A1

202291263

## ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-574495EA/072

### ПРОЛЕКАРСТВА ИТАКОНАТА И МЕТИЛИТАКОНАТА

#### СПОНСИРУЕМОЕ ПРАВИТЕЛЬСТВОМ ИССЛЕДОВАНИЕ ИЛИ РАЗРАБОТКА

Настоящее изобретение было осуществлено при поддержке правительства по грантам AR068280 и AR064297, выданным Национальным институтом здоровья. Правительство имеет определенные права на изобретение.

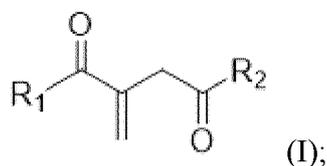
#### УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Воспалительные макрофаги демонстрируют значительное накопление итаконата, который, как было продемонстрировано, имеет выраженную противовоспалительную активность посредством ингибирования сукцинатдегидрогеназы и индукции электрофильного стресса, который активирует NRF2-зависимые антиокислительные ответы. Однако, учитывая его заряженную природу, итаконат сам по себе не демонстрирует хороших фармакокинетических свойств или свойств проникновения в клетки. Таким образом, терапевтический потенциал введения экзогенного итаконата еще предстоит реализовать.

#### СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Описанное в настоящем описании изобретение относится к пролекарствам итаконной кислоты и 1- и 4-метилитаконной кислоты и их применению для лечения заболевания, нарушения или состояния, ассоциированного с воспалением.

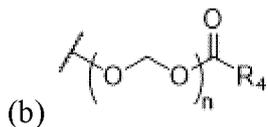
Более конкретно, в некоторых аспектах описанное в настоящем описании изобретение относится к соединению формулы (I):



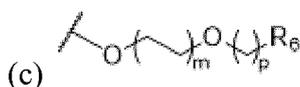
где:

R<sub>1</sub> и R<sub>2</sub> могут быть одинаковыми или могут различаться, и каждый из них независимо выбран из одного или нескольких из следующих, и их комбинаций:

(a) -OR<sub>3</sub>, где R<sub>3</sub> представляет собой H или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> прямой или разветвленный незамещенный или замещенный алкил;

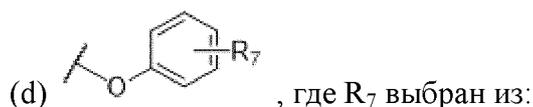


(b) , где n представляет собой целое число, выбранное из 1, 2, 3 и 4; R<sub>4</sub> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> прямой или разветвленный незамещенный или замещенный алкил или -OR<sub>5</sub>, где R<sub>5</sub> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> прямой или разветвленный незамещенный или замещенный алкил;

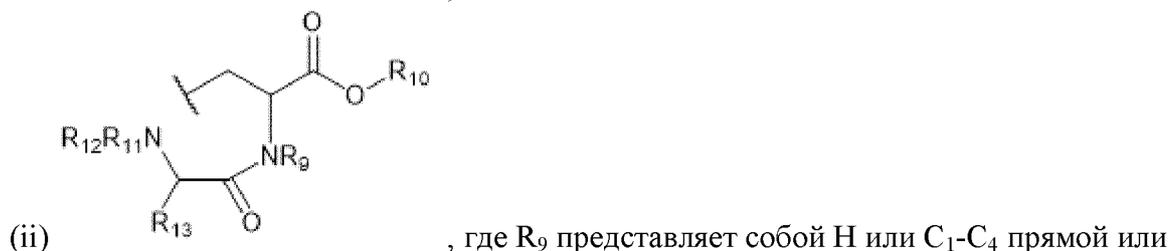


(c) , где m представляет собой целое число, выбранное из 1, 2, 3 и 4; p представляет собой целое число, выбранное из 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14,

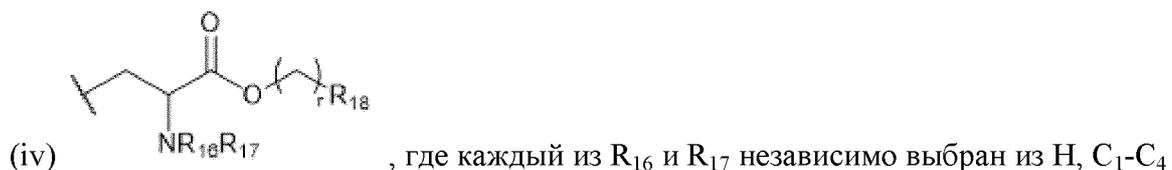
15, 16, 17, 18, 19 и 20; и  $R_6$  представляет собой  $C_1-C_6$  прямой или разветвленный незамещенный или замещенный алкил;



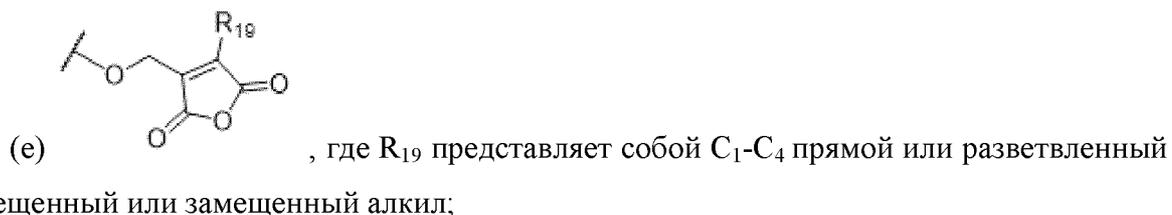
(i)  $-C(=O)-O-R_8$ , где  $R_8$  представляет собой  $C_1-C_6$  прямой или разветвленный незамещенный или замещенный алкил;

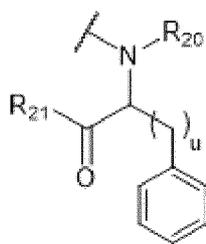


где  $q$  представляет собой целое число, выбранное из 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 и 10; каждый из  $R_{11}$  и  $R_{12}$  представляет собой независимо H или защитную группу;  $R_{14}$  представляет собой H или  $C_1-C_4$  прямой или разветвленный незамещенный или замещенный алкил; и  $R_{15}$  представляет собой  $C_1-C_6$  прямой или разветвленный незамещенный или замещенный алкил; и



где каждый из  $R_{16}$  и  $R_{17}$  независимо выбран из H,  $C_1-C_4$  прямого или разветвленного незамещенного или замещенного алкила и защитной группы;  $R_{18}$  представляет собой арил;





(f) , где  $u$  представляет собой целое число, выбранное из 1, 2, 3 и 4;

$R_{20}$  представляет собой H или  $C_1$ - $C_4$  прямой или разветвленный незамещенный или замещенный алкил; и  $R_{21}$  представляет собой  $-OR_{22}$ , где  $R_{22}$  представляет собой  $C_1$ - $C_6$  прямой или разветвленный незамещенный или замещенный алкил или  $-NR_{23}R_{24}$ , где каждый из  $R_{23}$  и  $R_{24}$  независимо представляет собой H или  $C_1$ - $C_4$  прямой или разветвленный незамещенный или замещенный алкил;

при условии, что оба из  $R_1$  и  $R_2$  не могут представлять собой  $-OH$  или представлять собой  $-OR_3$  одновременно;

и его фармацевтически приемлемым солям.

В других аспектах описанное в настоящем описании изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый эксципиент.

В других аспектах описанное в настоящем описании изобретение относится к способу лечения заболевания, нарушения или состояния, ассоциированного с воспалением, причем способ включает введение индивидууму, нуждающемуся в лечении, соединения формулы (I) или его фармацевтической композиции.

Выше приводятся определенные аспекты описанного в настоящем описании изобретения, которые в целом или частично относятся к описанному в настоящем описании изобретению, другие аспекты станут понятными по ходу описания совместно с прилагаемыми примерами и чертежами, как наилучшим образом описано в настоящем описании ниже.

#### КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ

Патент или заявка содержит по меньшей мере один чертеж, выполненный в цвете. Копии этого патента или публикации патентной заявки с цветными чертежами будут предоставлены Офисом по запросу и после оплаты требуемой пошлины.

После описания, таким образом, описанного в настоящем описании изобретения в общих терминах, приводится отсылка на прилагаемые чертежи, которые не обязательно изображены в масштабе, и где:

На фиг.1 представлена стабильность репрезентативных пролекарств в плазме;

На фиг.2 представлено высвобождение активного монометилитаконата (в плазме) из соответствующих пролекарств; и

На фиг.3 представлено высвобождение активной итаконовой кислоты (в плазме) из соответствующих пролекарств.

#### ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

Описанное в настоящем описании изобретение описано более подробно ниже с

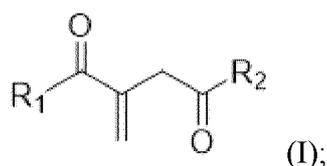
отсылкой на прилагаемые чертежи, на которых показаны некоторые, но не все, варианты осуществления описанного в настоящем описании изобретения. Везде подобные цифры относятся к подобным элементам. Описанное в настоящем описании изобретение может быть осуществлено в множестве различных форм и его не следует считать ограниченным вариантами осуществления, описанными в настоящем описании; скорее, эти варианты осуществления предоставлены для того, чтобы настоящее описание удовлетворяло требованиям законодательства. Действительно, специалисту в области, к которой относится настоящее изобретение, станут очевидными многие модификации и другие варианты осуществления описанного в настоящем описании изобретения с использованием идей, представленных в описании ниже и на прилагаемых чертежах. Таким образом, следует понимать, что описанное в настоящем описании изобретение не ограничивается конкретными описанными вариантами осуществления и что подразумевается, что в объем прилагаемой формулы изобретения включены модификации и другие варианты осуществления.

## I. НОВЫЕ ПРОЛЕКАРСТВА ИТАКОНАТА И МЕТИЛИТАКОНАТА

Воспалительные макрофаги демонстрируют значительное накопление итаконата, для которого было показано, что он демонстрирует выраженную противовоспалительную активность посредством ингибирования сукцинатдегидрогеназы и индукции электрофильного стресса, который активирует NRF2-зависимые антиокислительные ответы. Однако, учитывая его заряженную природу, итаконат сам по себе не демонстрирует хорошие фармакокинетические свойства или свойства проникновения в клетки. Учитывая выраженный терапевтический потенциал введения экзогенного итаконата, описанное в настоящем описании изобретение относится к пролекарствам как итаконовой кислоты, так и 1- и 4-метилитаконовой кислоты, которые обладают способностью достигать усиленного проникновения в клетки и высвободить активную итаконовую кислоту и соответствующий метилитаконат после перорального, системного или местного/локального введения. Описанные в настоящем описании пролекарства также демонстрируют противовоспалительные эффекты на кератиноциты.

### A. Репрезентативные соединения формулы (I)

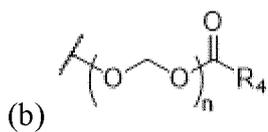
В некоторых вариантах осуществления описанное в настоящем описании изобретение относится к соединению формулы (I):



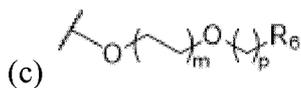
где:

$\text{R}_1$  и  $\text{R}_2$  могут быть одинаковыми или могут различаться и каждый из них независимо выбран из одного или нескольких из следующих, или их комбинаций:

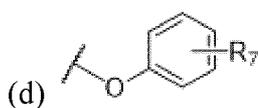
(a)  $-\text{OR}_3$ , где  $\text{R}_3$  представляет собой H или  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$  прямой или разветвленный незамещенный или замещенный алкил;



, где  $n$  представляет собой целое число, выбранное из 1, 2, 3 и 4;  $R_4$  представляет собой  $C_1$ - $C_6$  прямой или разветвленный незамещенный или замещенный алкил или  $-OR_5$ , где  $R_5$  представляет собой  $C_1$ - $C_6$  прямой или разветвленный незамещенный или замещенный алкил;

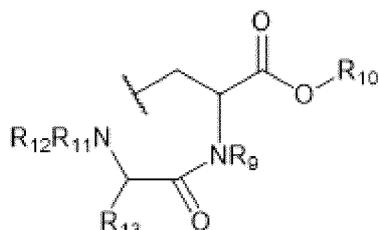


, где  $m$  представляет собой целое число, выбранное из 1, 2, 3 и 4;  $p$  представляет собой целое число, выбранное из 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 и 20; и  $R_6$  представляет собой  $C_1$ - $C_6$  прямой или разветвленный незамещенный или замещенный алкил;

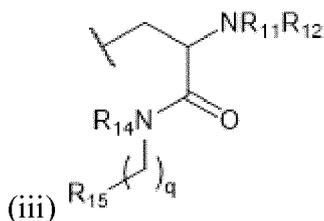


, где  $R_7$  выбран из:

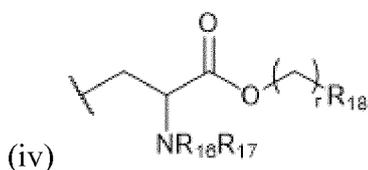
(i)  $-C(=O)-O-R_8$ , где  $R_8$  представляет собой  $C_1$ - $C_6$  прямой или разветвленный незамещенный или замещенный алкил;



, где  $R_9$  представляет собой H или  $C_1$ - $C_4$  прямой или разветвленный незамещенный или замещенный алкил;  $R_{10}$  представляет собой  $C_1$ - $C_6$  прямой или разветвленный незамещенный или замещенный алкил; каждый из  $R_{11}$  и  $R_{12}$  независимо представляет собой H или защитную группу; и  $R_{13}$  представляет собой  $C_1$ - $C_6$  прямой или разветвленный незамещенный или замещенный алкил;

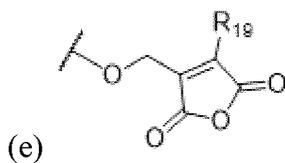


, где  $q$  представляет собой целое число, выбранное из 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 и 10; каждый из  $R_{11}$  и  $R_{12}$  независимо представляет собой H или защитную группу;  $R_{14}$  представляет собой H или  $C_1$ - $C_4$  прямой или разветвленный незамещенный или замещенный алкил; и  $R_{15}$  представляет собой  $C_1$ - $C_6$  прямой или разветвленный незамещенный или замещенный алкил; и

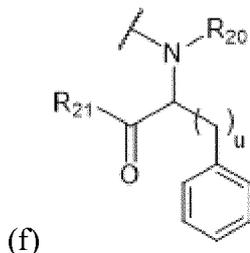


, где каждый из  $R_{16}$  и  $R_{17}$  независимо выбран из H,  $C_1$ - $C_4$

прямого или разветвленного незамещенного или замещенного алкила и защитной группы;  
 $R_{18}$  представляет собой арил;



, где  $R_{19}$  представляет собой  $C_1$ - $C_4$  прямой или разветвленный незамещенный или замещенный алкил;

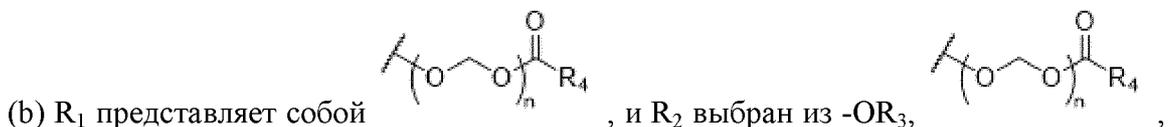
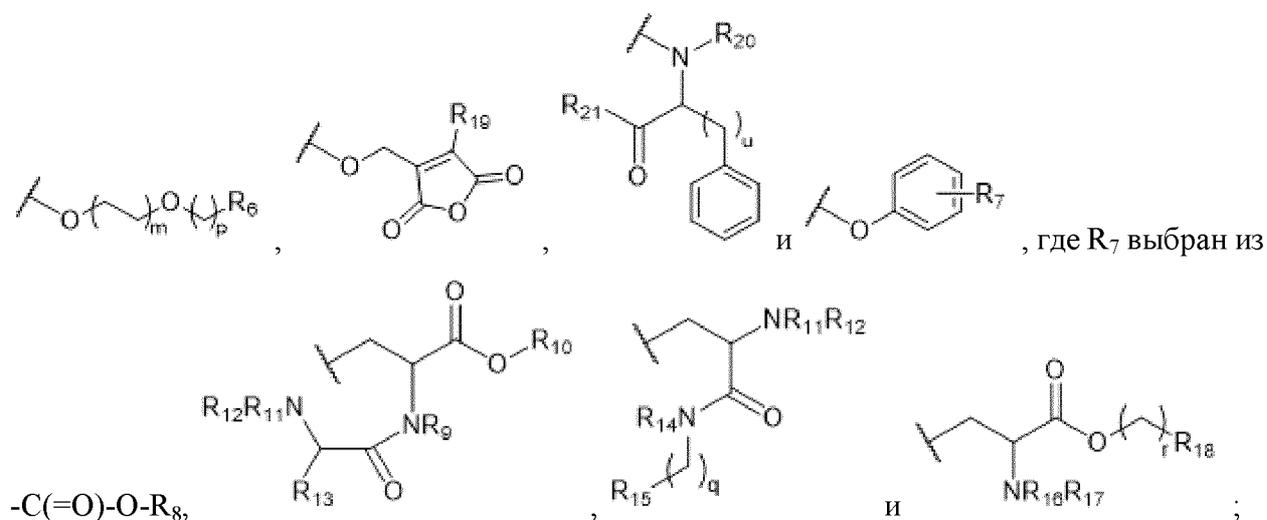


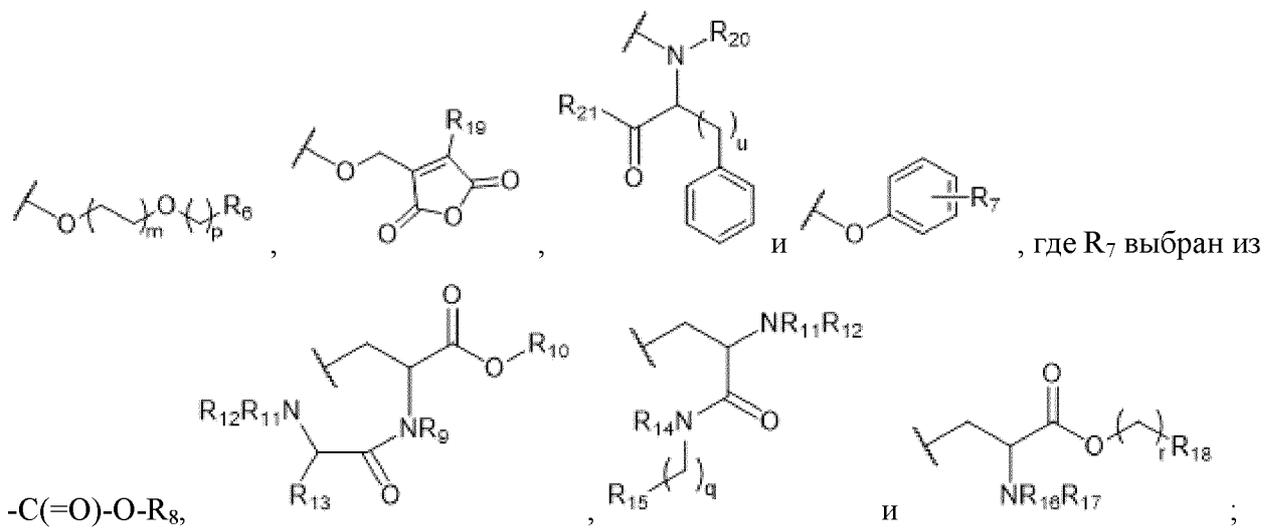
, где  $u$  представляет собой целое число, выбранное из 1, 2, 3 и 4;  
 $R_{20}$  представляет собой H или  $C_1$ - $C_4$  прямой или разветвленный незамещенный или замещенный алкил; и  $R_{21}$  представляет собой  $-OR_{22}$ , где  $R_{22}$  представляет собой  $C_1$ - $C_6$  прямой или разветвленный незамещенный или замещенный алкил или  $-NR_{23}R_{24}$ , где каждый из  $R_{23}$  и  $R_{24}$  независимо представляет собой H или  $C_1$ - $C_4$  прямой или разветвленный незамещенный или замещенный алкил;

при условии, что оба из  $R_1$  и  $R_2$  не могут представлять собой  $-OH$  или представлять собой  $-OR_3$  одновременно;

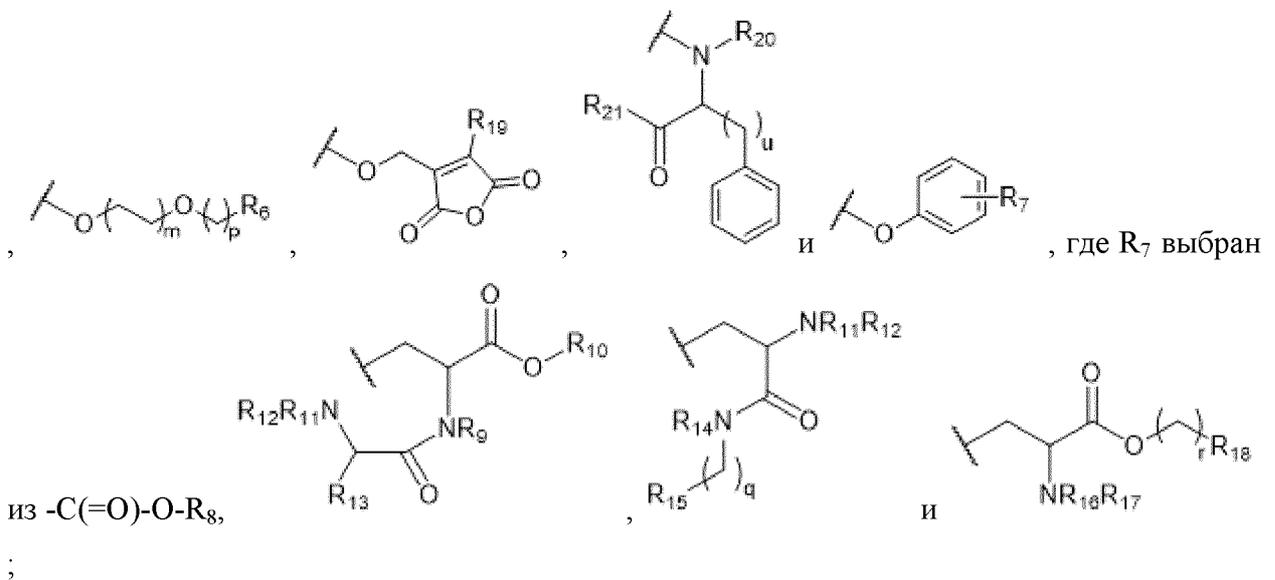
и его фармацевтически приемлемым солям.

В определенных вариантах осуществления соединения формулы (I):

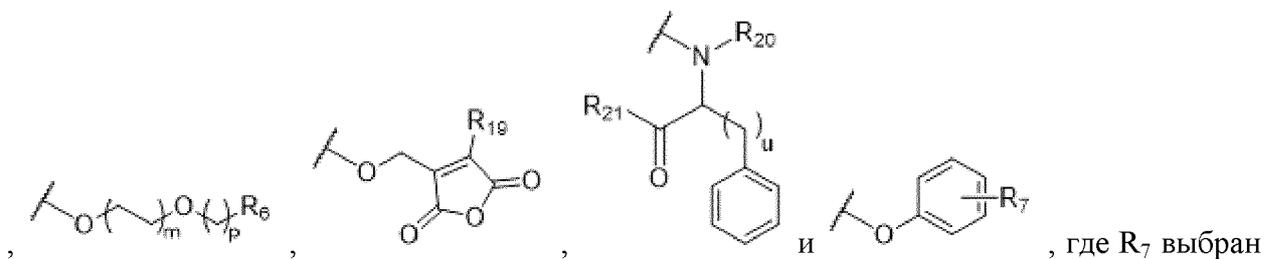


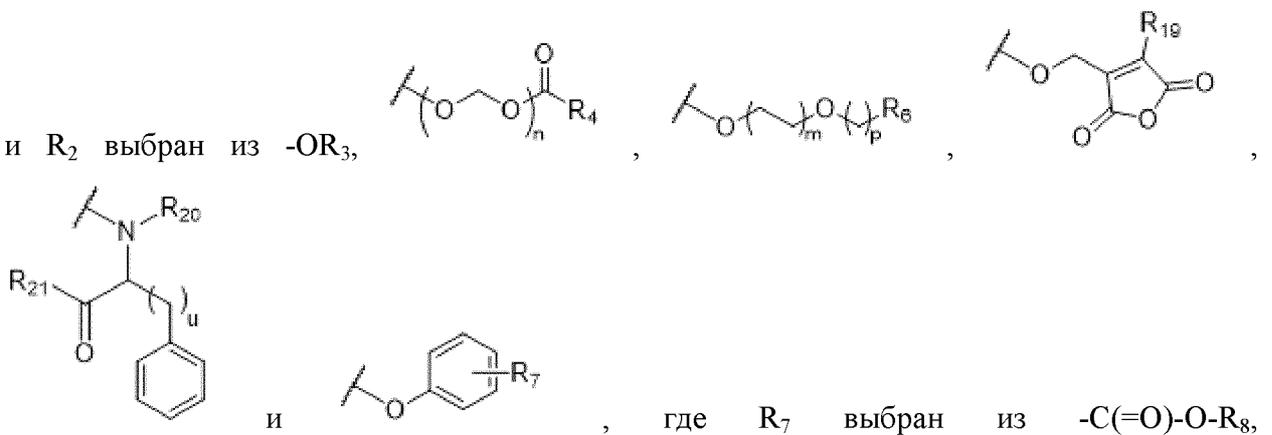
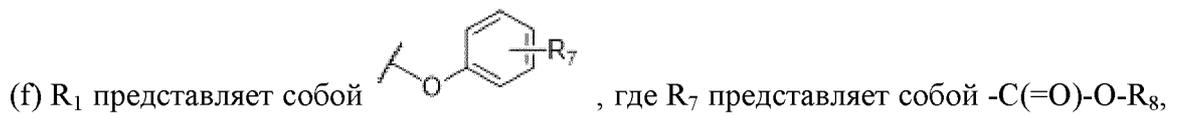
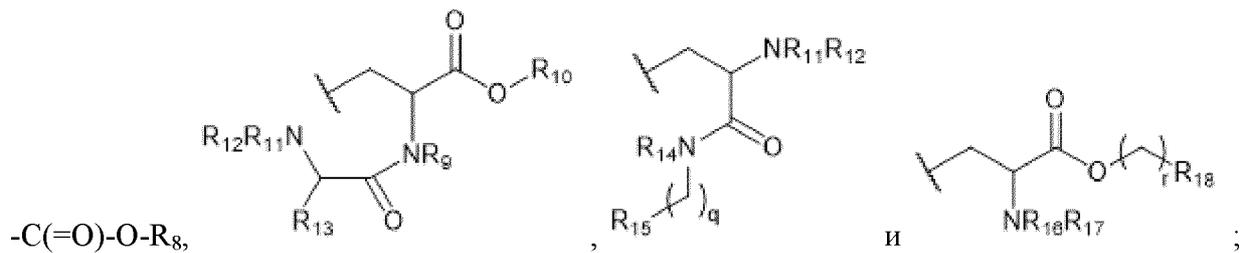
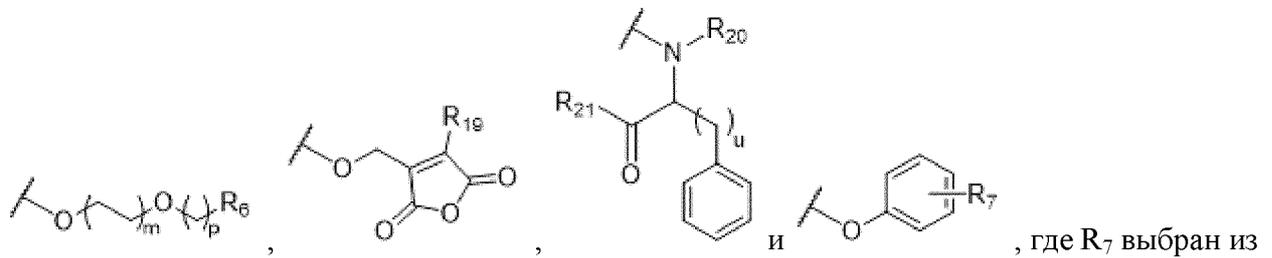
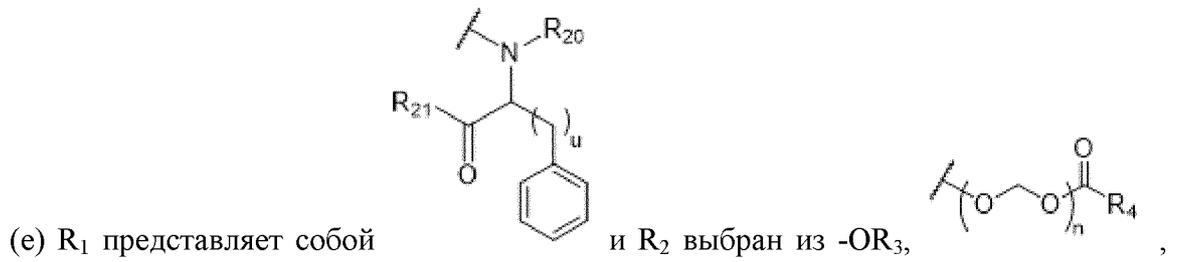
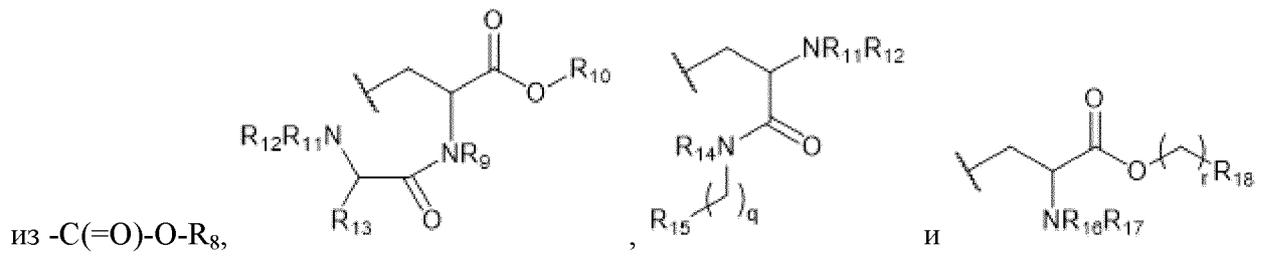


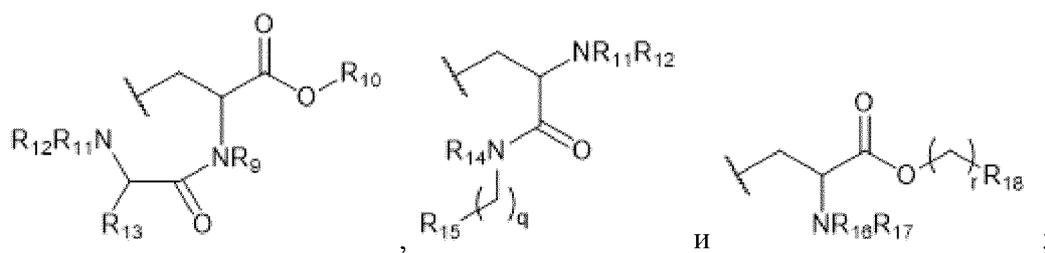
(c)  $R_1$  представляет собой , и  $R_2$  выбран из  $-OR_3$ ,

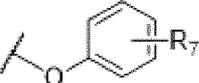


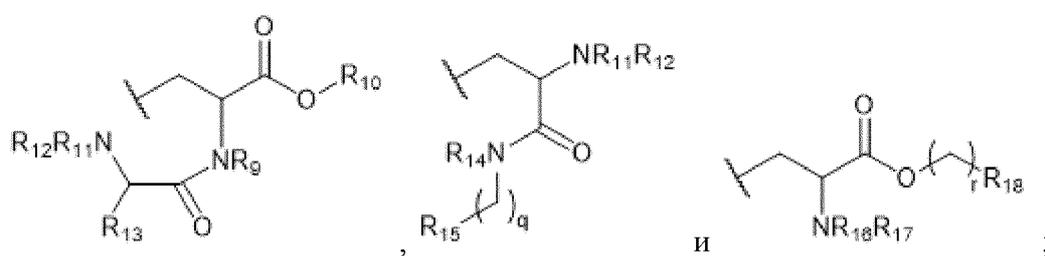
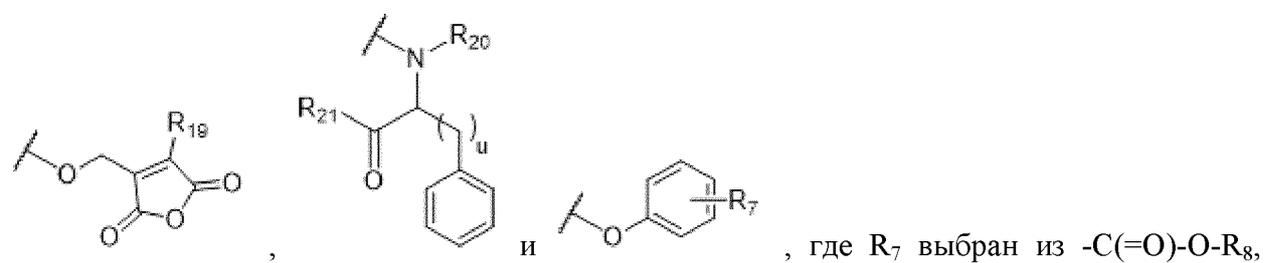
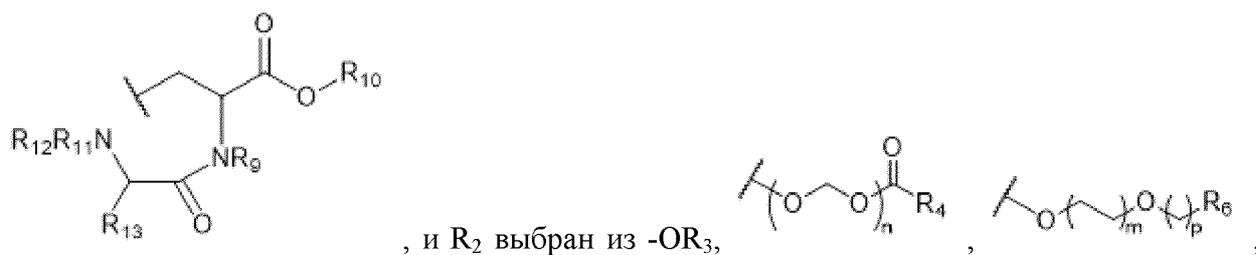
(d)  $R_1$  представляет собой , и  $R_2$  выбран из  $-OR_3$ ,

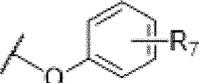


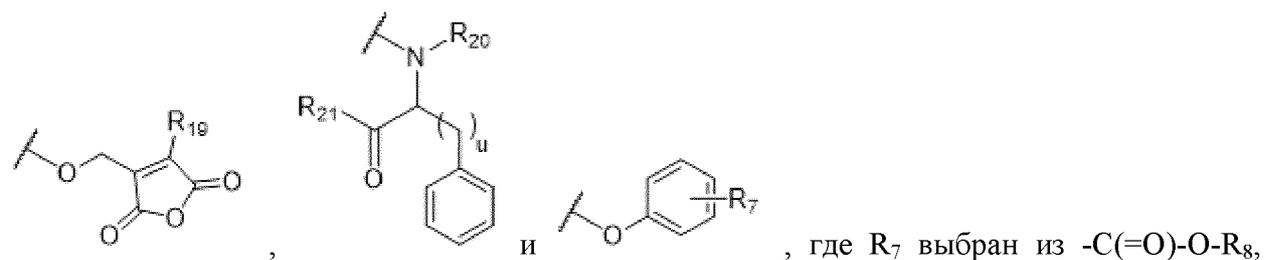
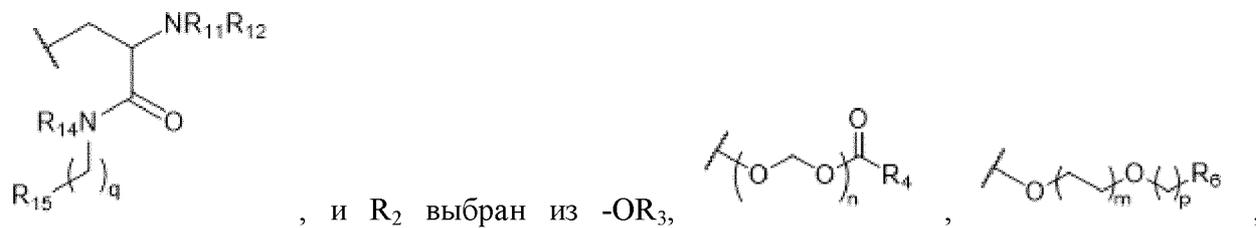


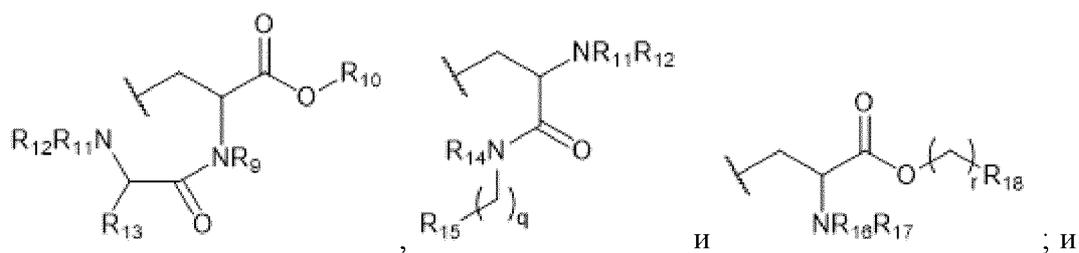


(g)  $\text{R}_1$  представляет собой , где  $\text{R}_7$  представляет собой

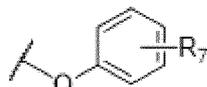


(h)  $\text{R}_1$  представляет собой , где  $\text{R}_7$  представляет собой

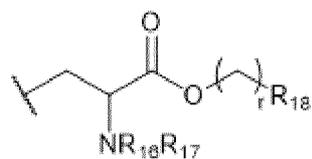




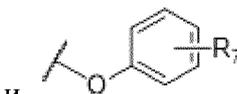
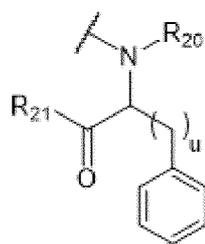
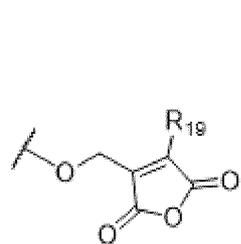
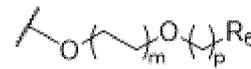
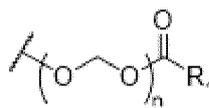
(i)  $R_1$  представляет собой



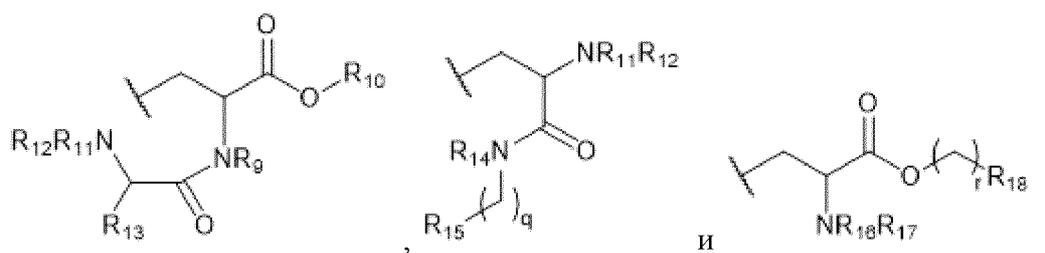
, где  $R_7$  представляет собой



, и  $R_2$  выбран из  $-OR_3$ ,



, где  $R_7$  выбран из  $-C(=O)-O-R_8$ ,

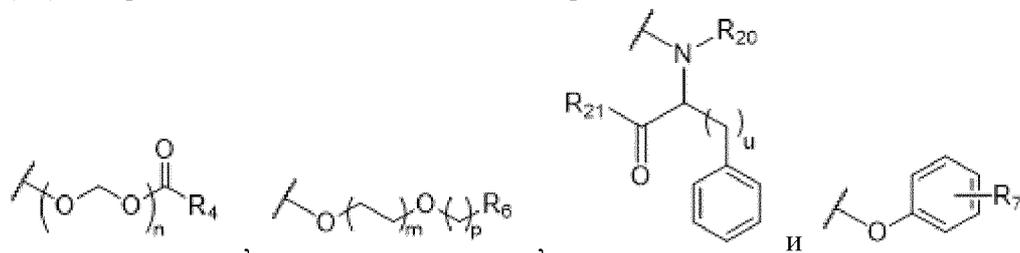


при условии, что  $R_1$  и  $R_2$  не могут оба представлять собой  $-OH$  или оба представлять собой  $-OR_3$  одновременно;

и их фармацевтически приемлемые соли.

В более конкретных вариантах осуществления соединения формулы (I):

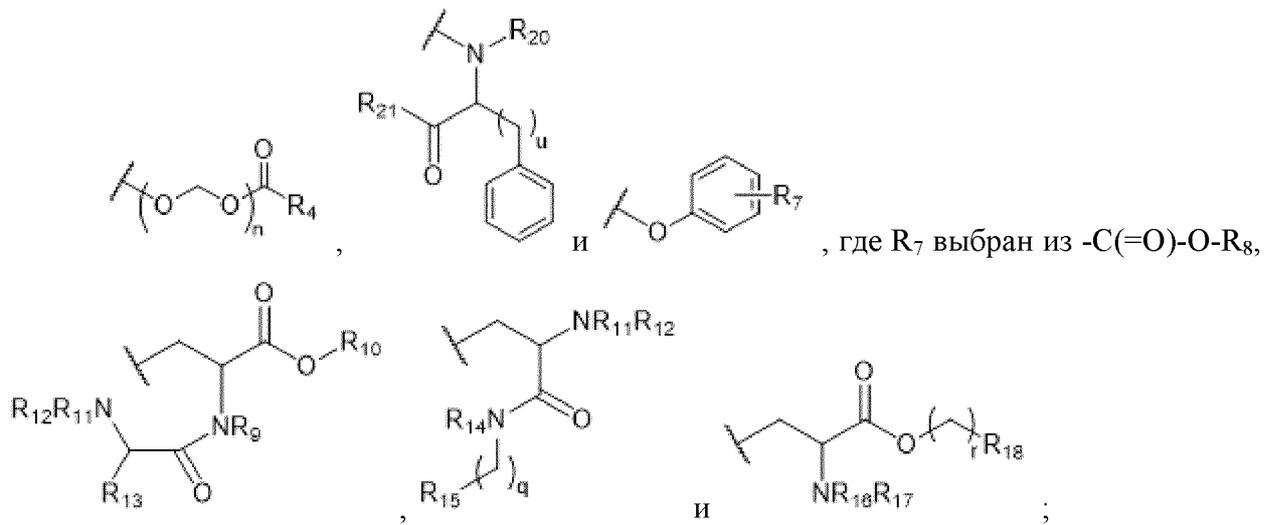
(a-i)  $R_1$  представляет собой  $-OH$  и  $R_2$  выбран из:

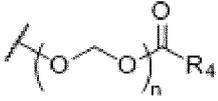


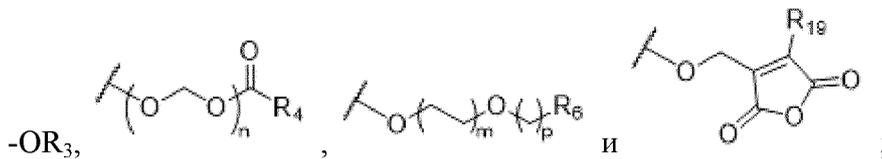
, где  $R_7$

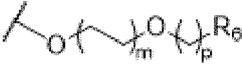
представляет собой  $-C(=O)-O-R_8$ ;

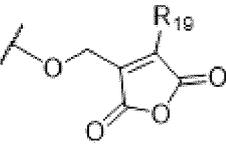
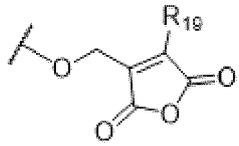
(a-ii)  $R_1$  представляет собой  $-OR_3$  и  $R_2$  выбран из:



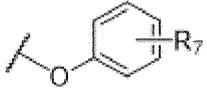
(b)  $R_1$  представляет собой  и  $R_2$  выбран из:

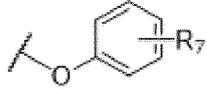


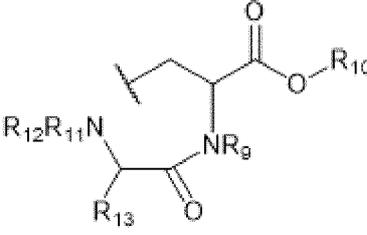
(c)  $R_1$  представляет собой  и  $R_2$  представляет собой  $-OR_3$ ;

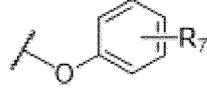
(d)  $R_1$  представляет собой  и  $R_2$  выбран из  $-OR_3$  и ;

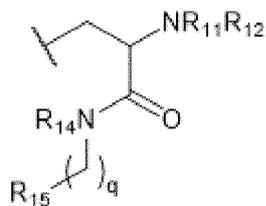
;

(e)  $R_1$  представляет собой , где  $R_7$  представляет собой  $-C(=O)-O-R_8$ , и  $R_2$  представляет собой  $-OR_3$ ;

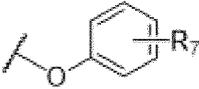
(f)  $R_1$  представляет собой , где  $R_7$  представляет собой

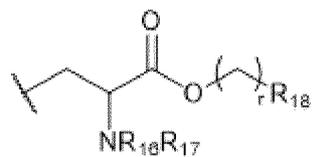
, и  $R_2$  представляет собой  $-OR_3$ ;

(g)  $R_1$  представляет собой , где  $R_7$  представляет собой

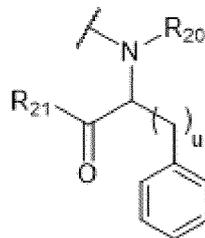


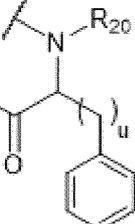
, и  $R_2$  представляет собой  $-OR_3$ ;

(h)  $R_1$  представляет собой , где  $R_7$  представляет собой



, и  $R_2$  представляет собой  $-OR_3$ ; и



(i)  $R_1$  представляет собой , и  $R_2$  представляет собой  $-OR_3$ .

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) каждый из  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_8$ ,  $R_9$ ,  $R_{10}$ ,  $R_{13}$ ,  $R_{15}$  и  $R_{22}$  независимо может представлять собой  $C_1$ ,  $C_2$ ,  $C_3$ ,  $C_4$ ,  $C_5$  или  $C_6$  прямой или разветвленный незамещенный или замещенный алкил, выбранный из метила, этила, н-пропила, изопропила, н-бутила, втор-бутила, изобутила, трет-бутила, пентила, изопентила, неопентила, н-гексила, 2-метилпентана, 3-метилпентана, 2,2-диметилбутана и 2,3-диметилбутана.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I), каждый из  $R_9$ ,  $R_{14}$ ,  $R_{16}$ ,  $R_{17}$ ,  $R_{19}$ ,  $R_{20}$ ,  $R_{23}$  и  $R_{24}$  независимо может представлять собой  $C_1$ ,  $C_2$ ,  $C_3$  или  $C_4$  прямой или разветвленный незамещенный или замещенный алкил, выбранный из метила, этила, н-пропила, изопропила, н-бутила, втор-бутила, изобутила и трет-бутила.

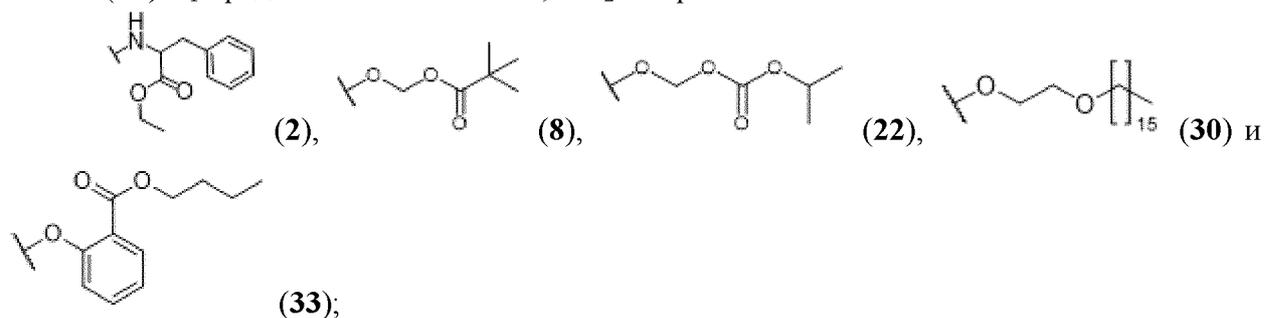
Репрезентативные группы заместителей включают, но не ограничиваются ими, алкил, замещенный алкил, галоген, арил, замещенный арил, алкоксил, гидроксил, нитро, amino, алкиламино, диалкиламино, сульфат, циано, меркапто и алкилтио.

В определенных вариантах осуществления соединения формулы (I) защитная группа выбрана из трет-бутоксикарбонила (tbc), карбобензилокси (Cbz), п-метоксибензилкарбонила (Moz или MeOZ), 9-флуоренилметилоксикарбонильной (Fmoc) группы, бензила (Bn), п-метоксибензила (PMB), 3,4-диметоксибензила (DMPM), тозила (Ts), Тгос (трихлорэтилхлорформиат), (4-нитрофенил)сульфонила (нозил) и нитрофенилсульфонила (Nps). В конкретных вариантах осуществления защитная группа представляет собой трет-бутоксикарбонил (tbc).

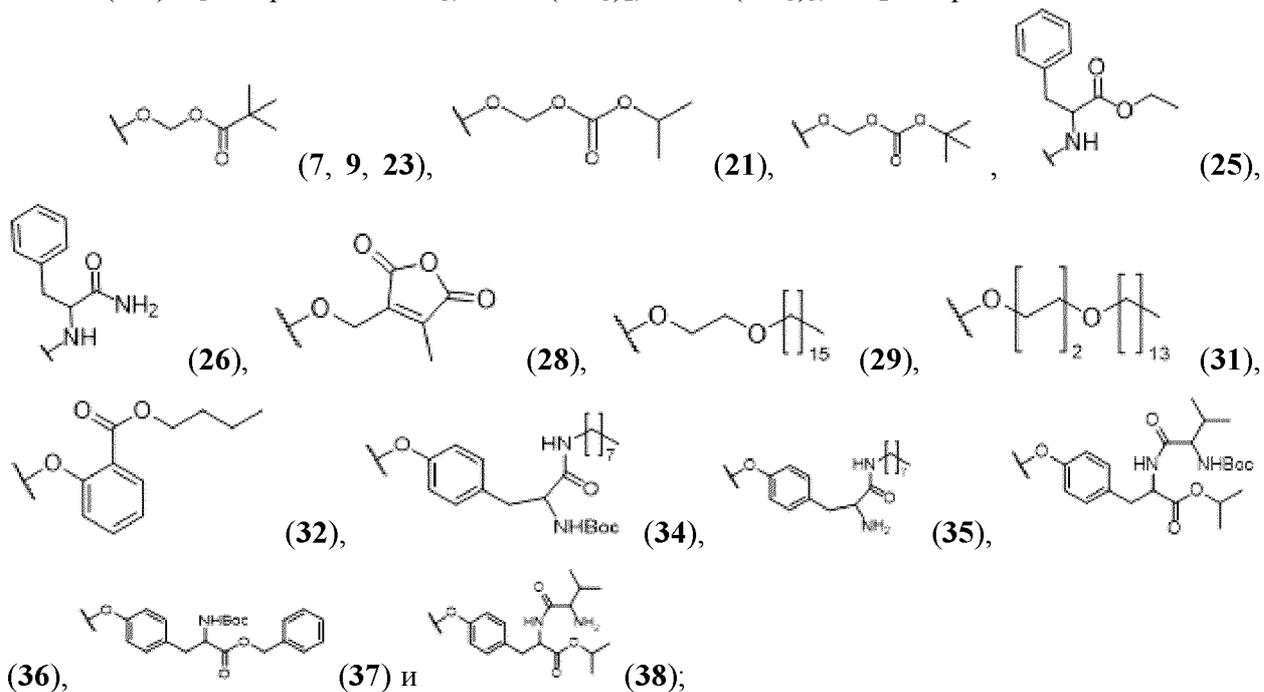
В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I)  $R_{18}$  выбран из фенила.

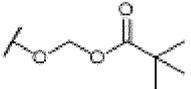
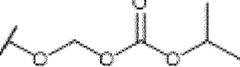
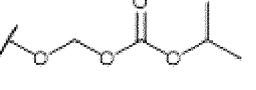
В определенных вариантах осуществления соединения формулы (I):

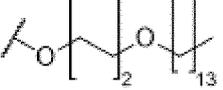
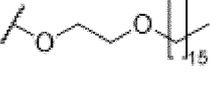
(a-i) R<sub>1</sub> представляет собой -OH, и R<sub>2</sub> выбран из:

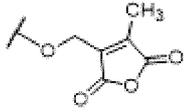
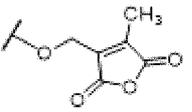


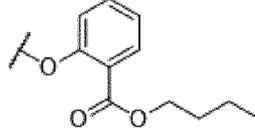
(a-ii) R<sub>1</sub> выбран из -OCH<sub>3</sub>, -OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, и -OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, и R<sub>2</sub> выбран из:

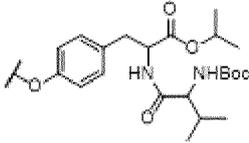
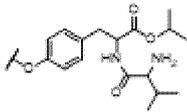


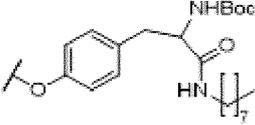
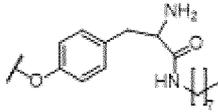
(b) R<sub>1</sub> представляет собой  или  и R<sub>2</sub> представляет собой -OCH<sub>3</sub> (5, 6) или  (10);

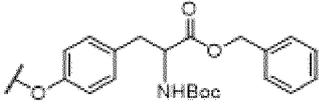
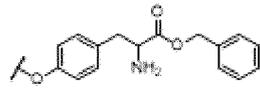
(c) R<sub>1</sub> представляет собой  или  и R<sub>2</sub> представляет собой -OCH<sub>3</sub> (12, 13);

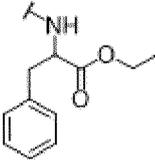
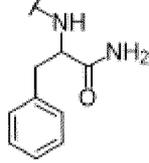
(d) R<sub>1</sub> представляет собой  и R<sub>2</sub> выбран из: -OCH<sub>3</sub> (11) и  (27);

(e) R<sub>1</sub> представляет собой  и R<sub>2</sub> представляет собой -OCH<sub>3</sub> (14);

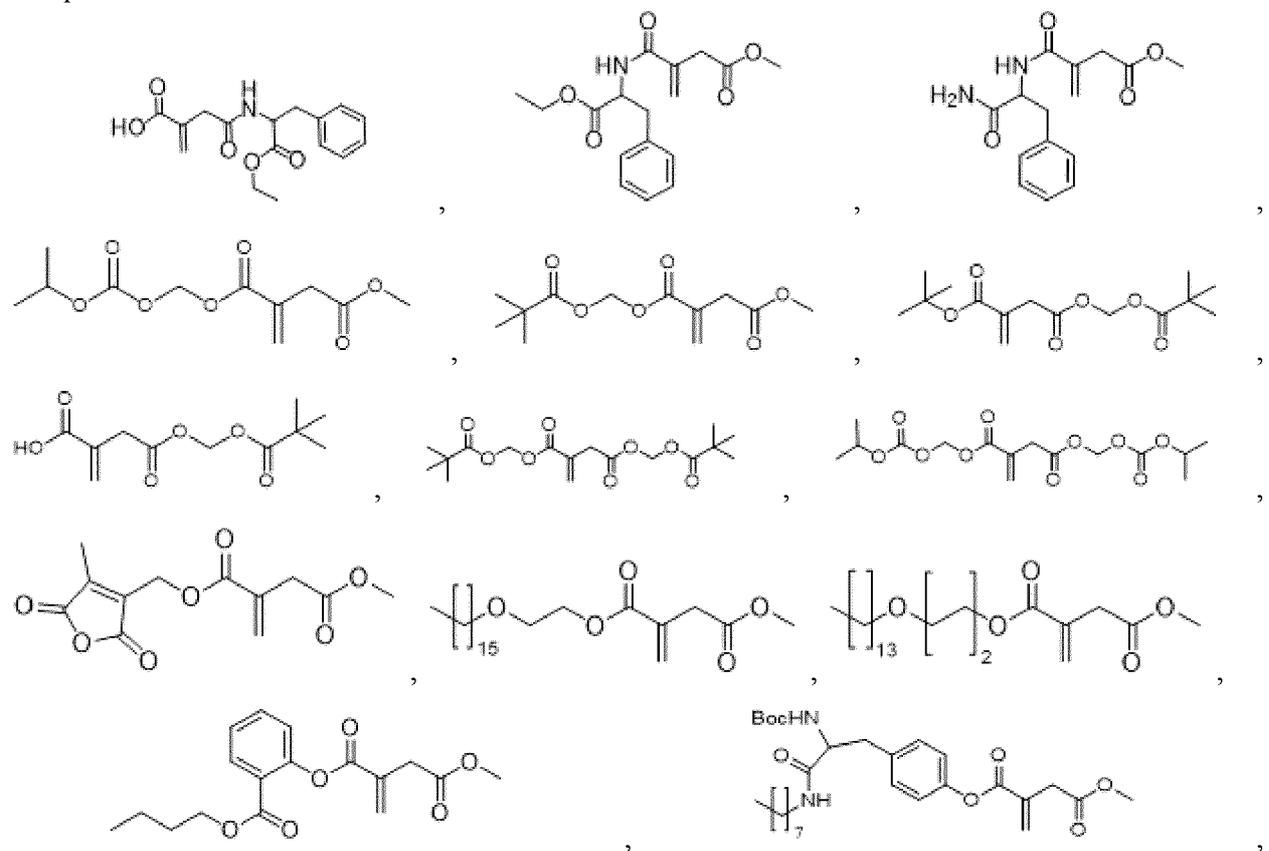
(f) R<sub>1</sub> представляет собой  или  и R<sub>2</sub> представляет собой -OCH<sub>3</sub> (17, 19);

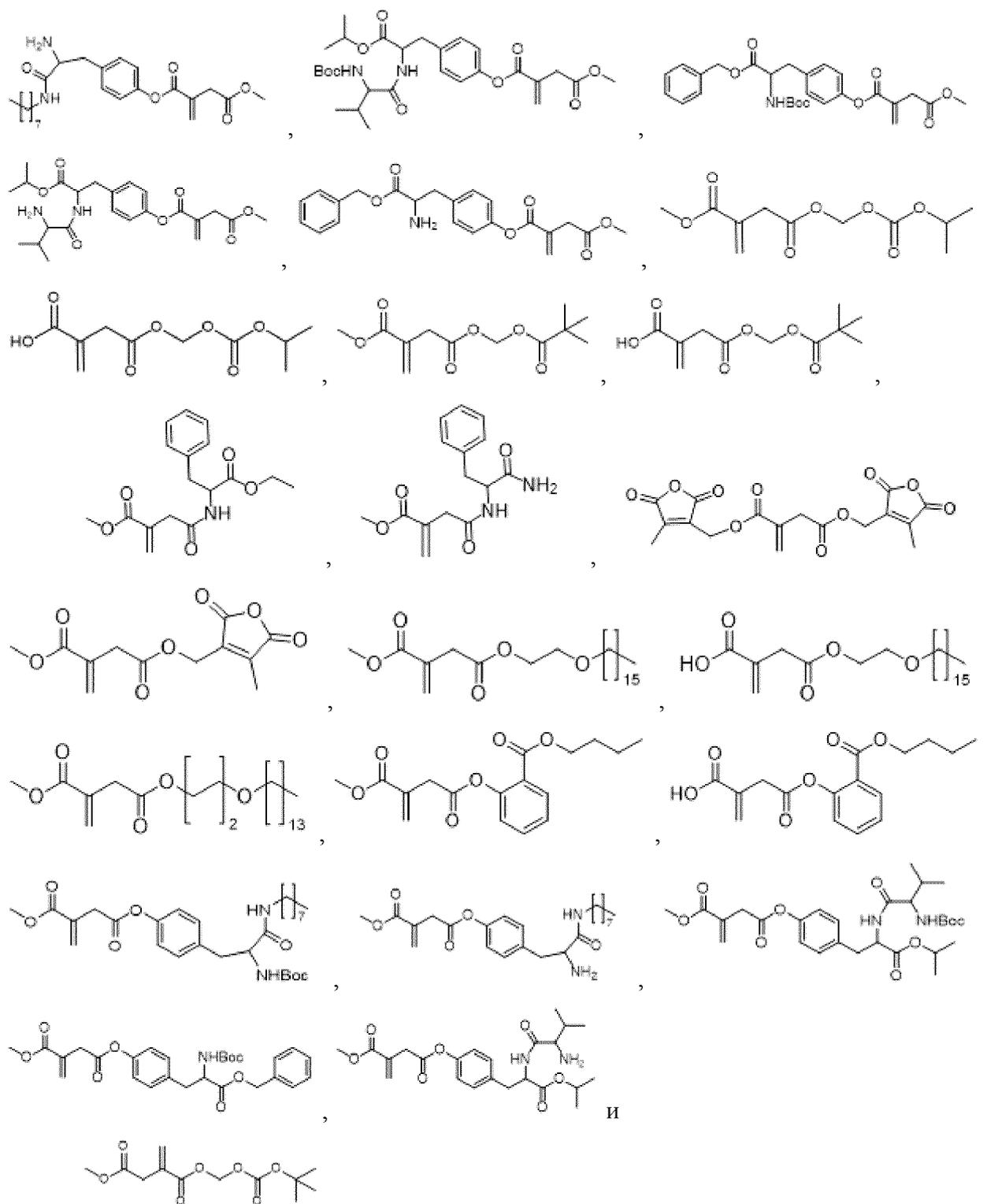
(g) R<sub>1</sub> представляет собой  или  и R<sub>2</sub> представляет собой -OCH<sub>3</sub> (15, 16);

(h) R<sub>1</sub> представляет собой  или  и R<sub>2</sub> представляет собой -OCH<sub>3</sub> (18, 20); и

(i) R<sub>1</sub> представляет собой  или  и R<sub>2</sub> представляет собой -OCH<sub>3</sub> (3, 4).

В конкретных вариантах осуществления соединения формулы (I), соединение выбрано из:





В определенных вариантах осуществления соединение формулы (I) включает фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемая соль представляет собой кислую соль. В конкретных вариантах осуществления фармацевтически приемлемая соль представляет собой трифторацетат (TFA).

Репрезентативные соединения формулы (I) и активное вещество, высвобождаемое каждым соответствующим пролекарством, приведены в таблице 1.

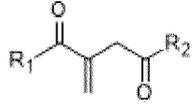
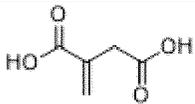
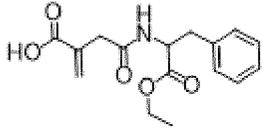
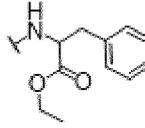
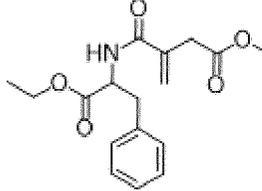
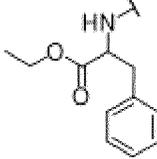
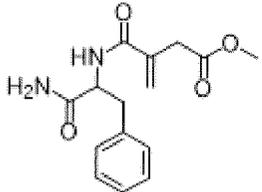
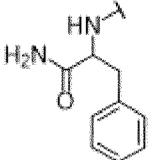
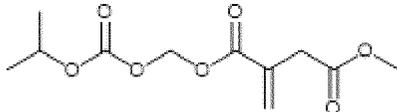
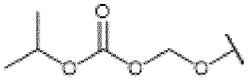
Таблица 1. Пролекарства итаконовой кислоты и метилитаконата				
				
Соединение	Структура	Высвободившаяся часть	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>
Итаконовая кислота (1)			HO-	-OH
IS-100-127 (2)		Итаконат	HO-	
IS0100-128 (3)		4-MI <sup>†</sup>		-OCH <sub>3</sub>
IS-100-129 (4)		4-MI		-OCH <sub>3</sub>
IS-100-142 (5)		4-MI		-OCH <sub>3</sub>

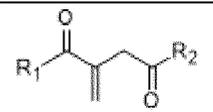
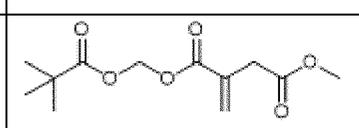
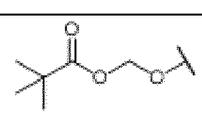
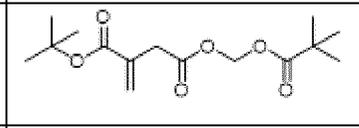
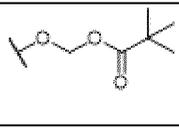
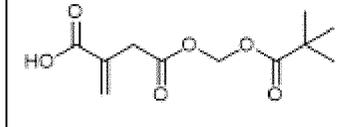
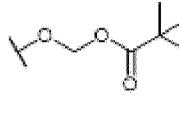
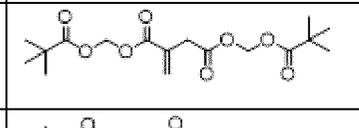
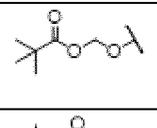
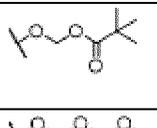
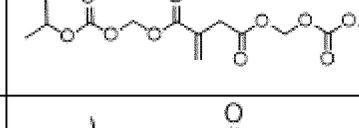
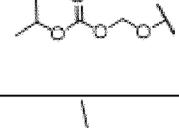
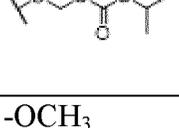
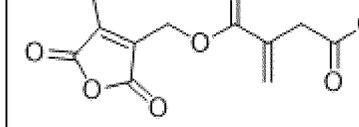
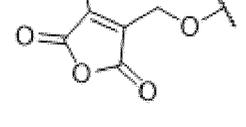
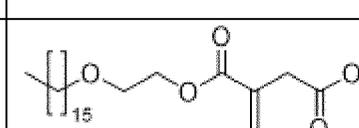
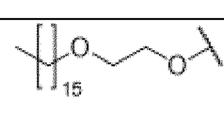
Таблица 1. Пролекарства итаконовой кислоты и метилитаконата				
				
Соединение	Структура	Высвободившаяся часть	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>
IS-100-143 (6)		4-МІ		-OCH <sub>3</sub>
IS-100-146 (7)		Итаконат		
IS-100-147 (8)		Итаконат	НО-	
IS-100-148 (9)		Итаконат		
IS-100-149 (10)		Итаконат		
LTP-1025 (11)		4-МІ		-OCH <sub>3</sub>
МК-933 (12)		4-МІ		-OCH <sub>3</sub>

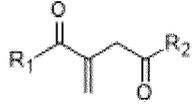
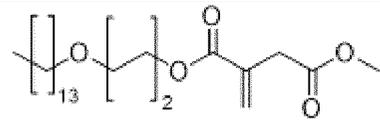
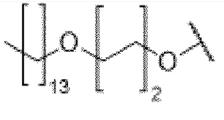
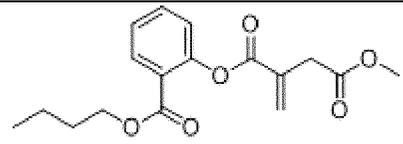
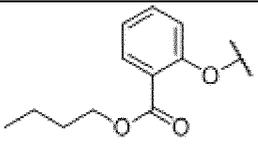
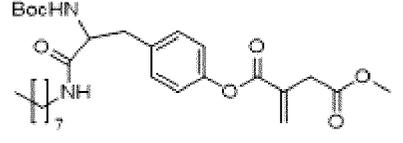
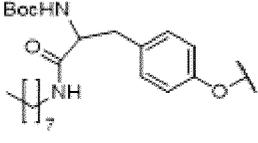
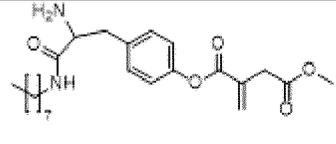
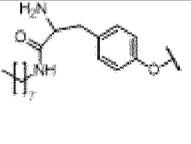
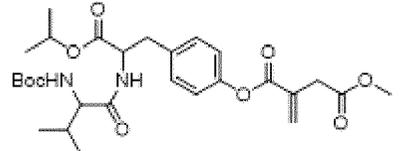
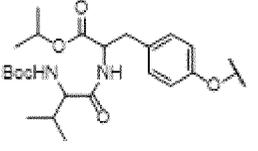
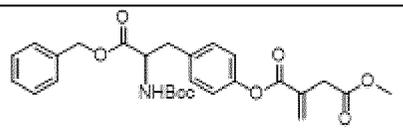
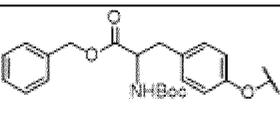
Таблица 1. Пролекарства итаконовой кислоты и метилитаконата				
				
Соединение	Структура	Высвободившаяся часть	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>
МК-937 (13)		4-MI		-OCH <sub>3</sub>
МК-939 (14)		4-MI		-OCH <sub>3</sub>
МК-940 (15)		4-MI		-OCH <sub>3</sub>
МК-941 (16)		4-MI		-OCH <sub>3</sub>
МК-942 (17)		4-MI		-OCH <sub>3</sub>
МК-943 (18)		4-MI		-OCH <sub>3</sub>

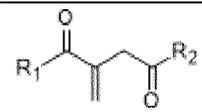
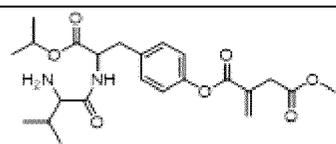
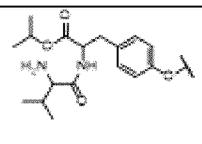
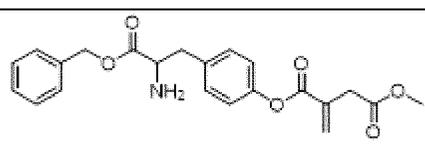
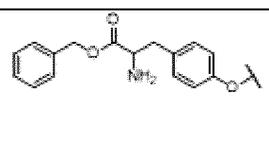
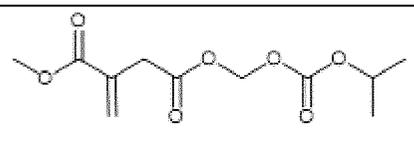
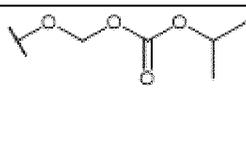
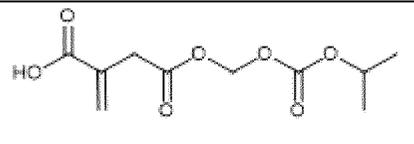
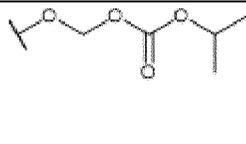
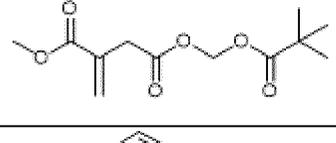
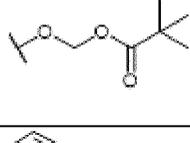
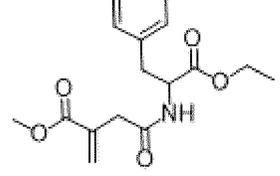
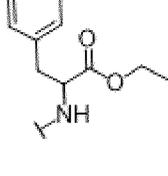
Таблица 1. Пролекарства итаконовой кислоты и метилитаконата				
				
Соединение	Структура	Высвободившаяся часть	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>
МК-944 (19)		4-MI		-OCH <sub>3</sub>
МК-945 (20)		4-MI		-OCH <sub>3</sub>
IS-101-088 (21)		1-MI <sup>‡</sup>	CH <sub>3</sub> O-	
22		Итаконат	HO-	
IS-101-089 (23)		1-MI	CH <sub>3</sub> O-	
25		1-MI	CH <sub>3</sub> O-	

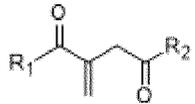
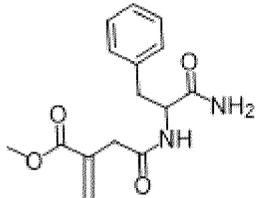
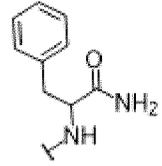
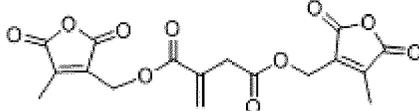
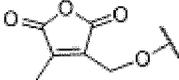
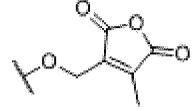
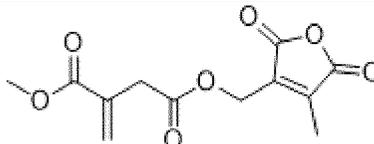
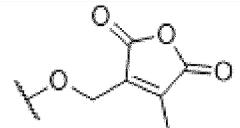
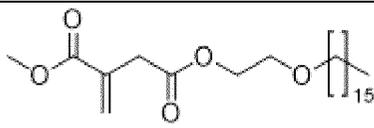
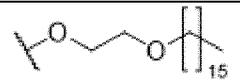
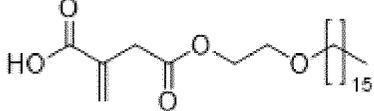
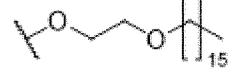
Таблица 1. Пролекарства итаконовой кислоты и метилитаконата				
				
Соединение	Структура	Высвободившаяся часть	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>
26		1-МІ	CH <sub>3</sub> O-	
27		Итаконат		
28		1-МІ	CH <sub>3</sub> O-	
29		1-МІ	CH <sub>3</sub> O-	
30		Итаконат	НО-	

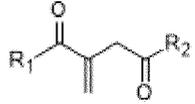
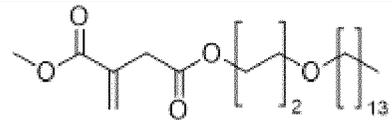
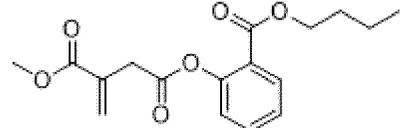
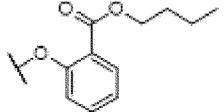
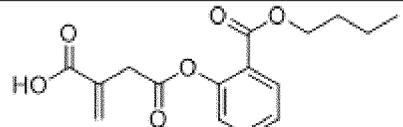
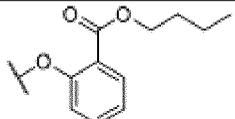
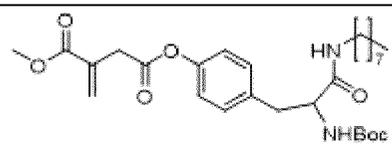
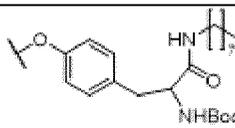
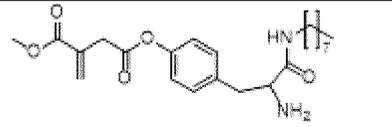
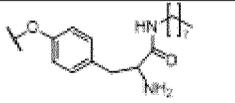
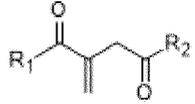
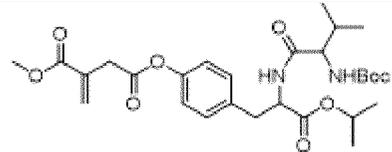
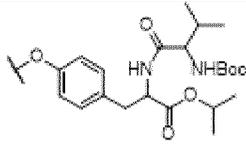
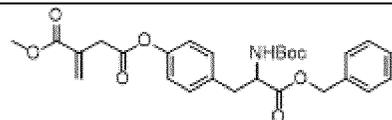
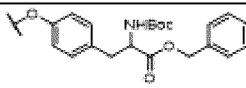
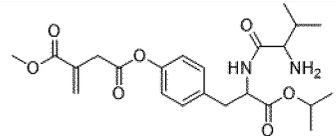
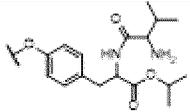
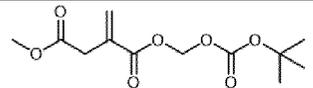
Таблица 1. Пролекарства итаконовой кислоты и метилитаконата				
				
Соединение	Структура	Высвободившаяся часть	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>
31		1-МІ	CH <sub>3</sub> O-	
32		1-МІ	CH <sub>3</sub> O-	
33		Итаконат	НО-	
34		1-МІ	CH <sub>3</sub> O-	
35		1-МІ	CH <sub>3</sub> O-	

Таблица 1. Пролекарства итаконовой кислоты и метилитаконата				
				
Соединение	Структура	Высвободившаяся часть	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>
36		1-MI	CH <sub>3</sub> O-	
37		1-MI	CH <sub>3</sub> O-	
38		1-MI	CH <sub>3</sub> O-	
IS-102-081		1-MI	CH <sub>3</sub> O-	

†4-MI относится к 4-метилитаконату; ‡1-MI относится к 1-метилитаконату

В других вариантах осуществления описанное в настоящем описании изобретение относится к способу лечения заболевания, нарушения или состояния, ассоциированного с воспалением, причем способ включает введение индивидууму, нуждающемуся в этом, соединения формулы (I) или его фармацевтической композиции.

Как используют в рамках изобретения, термин "лечение" может включать обращение вспять, смягчение, ингибирование прогрессирования, предупреждение или уменьшение вероятности заболевания, нарушения или состояния, в отношении которых такой термин используется, или одного или нескольких симптомов или проявлений такого заболевания, нарушения или состояния. Предупреждение относится к достижению того, что заболевание, нарушение, состояние или их симптом или проявление, или ухудшение их тяжести, не происходит. Таким образом, описанные в настоящем описании соединения можно вводить профилактически для предупреждения или снижения заболеваемости или рецидива заболевания, нарушения или состояния.

"Индивидуум", которого лечат описанными в настоящем описании способами, во многих их вариантах осуществления желательно является человеком, хотя следует понимать, что способы, описанные в настоящем описании, являются эффективными в отношении всех видов позвоночных, которые, как подразумевают, включены в термин "индивидуум". Таким образом, "индивидуум" может включать человека для медицинских целей, например, для лечения существующего состояния или заболевания или для профилактического лечения для предупреждения возникновения состояния или заболевания, или животное для медицинских, ветеринарных целей, или для целей разработки. Подходящие животные включают млекопитающих, включая, но не ограничиваясь ими, приматов, например, людей, мартышек, человекообразных обезьян и т.п.; животных подсемейства бычьих, например, крупный рогатый скот, волы и т.п.; животных семейства овечьих, например, овцу и т.п.; животных семейства козьих, например, коз и т.п.; животных семейства свиных, например, свиней, кабанов и т.п.; животных семейства лошадиных, например, лошадей, ослов, зебр и т.п.; животных семейства кошачьих, включая диких и домашних кошек; животных семейства собачьих, включая собак; зайцеобразных, включая кроликов, зайцев и т.п.; и грызунов, включая мышей, крыс и т.п. Животное может представлять собой трансгенное животное. В некоторых вариантах осуществления индивидуумом является человек, включая, но не ограничиваясь ими, плоды, новорожденных, младенцев, подростков и взрослых индивидуумов. Кроме того, "индивидуум" может включать пациента, страдающего или предположительно страдающего от состояния или заболевания. Таким образом, термины "индивидуум" и "пациент" используются в настоящем описании взаимозаменяемо. Термин "индивидуум" также относится к организму, ткани, клетке или коллекции клеток от индивидуума.

Как правило, "эффективное количество" активного вещества или устройства для доставки лекарственного средства относится к количеству, необходимому для индукции желаемого биологического ответа. Как будет понятно специалистам в данной области, эффективное количество средства или устройства может варьироваться в зависимости от

таких факторов, как желаемый биологический результат, подлежащее доставке средство, состав фармацевтической композиции, ткань-мишень и т.п.

Термин "комбинация" используется в его наиболее широком значении и означает, что индивидууму вводят по меньшей мере два средства, более конкретно, соединение формулы (I) и по меньшей мере один бета-лактамный антибиотик и, необязательно, одно или несколько антибактериальных средств. Более конкретно, термин "в комбинации" относится к одновременному введению двух (или более) активных веществ для лечения, например, одного заболевания. Как используют в рамках изобретения, активные вещества можно комбинировать и вводить в одной дозированной форме, или их можно вводить в качестве отдельных дозированных форм одновременно, или их можно вводить в качестве отдельных дозированных форм, которые вводят поочередно или последовательно в один и тот же или в разные дни. В одном варианте осуществления описанного в настоящем описании изобретения активные вещества комбинируют и вводят в одной дозированной форме. В другом варианте осуществления активные вещества вводят в отдельных дозированных формах (например, где является желательным варьирование количества одного, но не другого). Единая дозированная форма может включать дополнительные активные вещества для лечения заболевания.

Кроме того, соединения формулы (I), описанные в настоящем описании, можно вводить отдельно или в комбинации с адьювантами, которые повышают стабильность соединений формулы (I), отдельно или в комбинации с одним или несколькими антибактериальными средствами, облегчают введение фармацевтических композиций, содержащих их, в определенных вариантах осуществления обеспечивают повышение растворения или диспергирования, повышают ингибиторную активность, обеспечивают вспомогательную терапию и т.п., включая другие активные ингредиенты. Преимущественно, в таких комбинированных способах терапии используются более низкие дозировки общепринятых терапевтических средств, таким образом, избегая возможной токсичности и неблагоприятных побочных эффектов, возникающих, когда эти средства используют в качестве монотерапии.

Время введения соединения формулы (I) и по меньшей мере одного дополнительного терапевтического средства может варьироваться при условии, что достигаются благоприятные эффекты комбинации этих средств. Таким образом, выражение "в комбинации с" относится к введению соединения формулы (I) и по меньшей мере одного дополнительного терапевтического средства либо одновременно, либо последовательно, или посредством их комбинации. Таким образом, индивидууму, которому вводят комбинацию соединения формулы (I) и по меньшей мере одного дополнительного терапевтического средства, можно вводить соединение формулы (I) и по меньшей мере одно дополнительное терапевтическое средство одновременно (т.е. одновременно) или в разные моменты времени (т.е. последовательно в любом порядке, в один и тот же день или в разные дни) при условии, что у индивидуума достигается эффект комбинации обоих средств.

При последовательном введении средства можно вводить в пределах 1, 5, 10, 30, 60, 120, 180, 240 минут или более друг от друга. В других вариантах осуществления средства, вводимые последовательно, можно вводить в пределах 1, 5, 10, 15, 20 или более суток друг от друга. Когда соединение формулы (I) и по меньшей мере одно дополнительное терапевтическое средство вводят одновременно, их можно вводить индивидууму в качестве отдельных фармацевтических композиций, каждая из которых содержит либо соединение формулы (I), либо по меньшей мере одно дополнительное терапевтическое средство, или их можно вводить индивидууму в качестве единой фармацевтической композиции, содержащей оба средства.

При введении в комбинации эффективная концентрация каждого из средств для обеспечения конкретного биологического ответа может быть меньшей, чем эффективная концентрация каждого средства при введении по отдельности, тем самым обеспечивая снижение дозы одного или нескольких средств относительно дозы, которая потребовалась при введении данного средства при введении в качестве единственного средства. Эффекты множества средств могут быть, но не должны быть, аддитивными или синергическими. Средства можно вводить многократно.

В некоторых вариантах осуществления при введении в комбинации два или более средства могут иметь синергический эффект. Как используют в рамках изобретения, термины "синергия", "синергический", "синергично" и их производные, такие как "синергический эффект", или "синергическая комбинация", или "синергическая композиция", относятся к ситуации, когда биологическая активность комбинации соединения формулы (I) и по меньшей мере одного дополнительного терапевтического средства превышает суммарную биологическую активность соответствующих средств при индивидуальном введении.

Синергия может быть выражена в значениях "индекса синергии (SI)", который, как правило, может быть определен способом, описанным F. C. Kull et al., *Applied Microbiology* 9, 538 (1961), на основе следующих соотношений:

$$Q_a/Q_A + Q_b/Q_B = \text{индекс синергии (SI)}$$

где:

$Q_A$  представляет собой концентрацию компонента А, действующего отдельно, которая обеспечивает конечный результат компонента А;

$Q_a$  представляет собой концентрацию компонента А в смеси, которая обеспечивает конечный результат;

$Q_B$  представляет собой концентрацию компонента В, действующего отдельно, которая обеспечивает конечный результат компонента В; и

$Q_b$  представляет собой концентрацию компонента В в смеси, которая обеспечивает конечный результат.

Как правило, когда сумма  $Q_a/Q_A$  и  $Q_b/Q_B$  превышает единицу, это указывает на антагонизм. Когда сумма равна единице, это указывает на аддитивность. Когда сумма меньше единицы, это указывает на синергию. Чем более низким является SI, тем большую

синергию демонстрирует эта конкретная смесь. Таким образом, "синергическая комбинация" обладает активностью, превышающей активность, которая могла бы ожидаться на основе наблюдаемой активности индивидуальных компонентов, когда их используют по отдельности. Кроме того, "синергически эффективное количество" компонента относится к количеству компонента, необходимому для индукции синергического эффекта, например, другого терапевтического средства, присутствующего в композиции.

В другом варианте осуществления описанное в настоящем описании изобретение относится к фармацевтической композиции, включающей одно соединение формулы (I) отдельно или в комбинации с одним или несколькими дополнительными терапевтическими средствами в смеси с фармацевтически приемлемым эксципиентом. Специалисту в данной области будет понятно, что фармацевтические композиции включают фармацевтически приемлемые соли соединений, описанных выше. Фармацевтически приемлемые соли, как правило хорошо известны средним специалистам в данной области и включают соли активных соединений, которые получены с относительно нетоксичными кислотами или основаниями, в зависимости от конкретных частей заместителей, находящихся на соединениях, описанных в настоящем описании. Когда соединения по настоящему изобретению содержат относительно кислотные функциональные части, основно-аддитивные соли могут быть получены путем приведения в контакт нейтральной формы таких соединений с достаточным количеством желаемого основания, либо в чистом виде, либо в подходящем инертном растворителе, или путем ионного обмена, где один основной противоион (основание) в ионном комплексе заменяется другим. Примеры фармацевтически приемлемых основно-аддитивных солей включают соль натрия, калия, кальция, аммония, органического амина или магния, или сходную соль.

Когда соединения по настоящему изобретению содержат относительно основные функциональные группы, кислотно-аддитивные соли могут быть получены путем приведения в контакт нейтральной формы таких соединений с достаточным количеством желаемой кислоты, либо в чистом виде, либо в подходящем инертном растворителе, либо путем ионного обмена, когда один кислотный противоион (кислота) в ионном комплексе заменяется другим. Примеры фармацевтически приемлемых кислотно-аддитивных солей включают соли, образованные с неорганическими кислотами, такими как хлористоводородная, бромистоводородная, азотная, угольная, моногидрокарбоновая, фосфорная, моногидрофосфорная, дигидрофосфорная, серная, моногидросерная, йодистоводородная или фосфорная кислоты и т.п., а также соли, образованные из относительно нетоксичных органических кислот, таких как уксусная, пропионовая, изомасляная, малеиновая, малоновая, бензойная, янтарная, субериновая, фумаровая, молочная, миндальная, фталевая, бензолсульфоновая, п-толуолсульфоновый, лимонная, виннокаменная, метансульфоновая и т.п. Также включены соли аминокислот, такие как аргинат и т.п., и соли органических кислот, таких как глюкуроновая или галактуриновая кислоты и т.п. (см., например, Berge et al, "Pharmaceutical Salts", Journal of Pharmaceutical

Science, 1977, 66, 1-19). Определенные соединения по настоящему изобретению содержат как основные, так и кислотные, функциональные группы, которые позволяют конвертировать соединения либо в основно-аддитивные, либо в кислотно-аддитивные соли.

Таким образом, фармацевтически приемлемые соли, пригодные для применения с описанным в настоящем описании изобретением, включают в качестве неограничивающего примера, ацетат, бензолсульфонат, бензоат, бикарбонат, битартрат, бромид, кальций эдетат, камсилат, карбонат, цитрат, эдетат, эдизилат, эстолат, эзилат, фумарат, глюцептат, глюконат, глутамат, гликолиларсанилат, гексилрезорцинат, гидрабамин, гидробромид, гидрохлорид, гидроксинафтоат, йодид, изетионат, лактат, лактобионат, малат, малеат, миндалят, мезилат, мукат, напсилат, нитрат, памоат (эмбонат), пантотенат, фосфат/дифосфат, полигалактоуронат, салицилат, стеарат, субацетат, сукцинат, сульфат, таннат, тартрат или теоклат. Другие фармацевтически приемлемые соли могут быть найдены, например, в Remington: The Science and Practice of Pharmacy (20<sup>th</sup> ed.) Lippincott, Williams & Wilkins (2000). В терапевтических и/или диагностических применениях соединения по настоящему изобретению могут быть составлены для различных путей введения, включая системное и местное или локализованное введение. Способы и составы, главным образом, могут быть найдены в Remington: The Science and Practice of Pharmacy (20<sup>th</sup> ed.) Lippincott, Williams & Wilkins (2000).

В зависимости от конкретных состояний, подвергаемых лечению, такие средства могут быть составлены в виде жидких или твердых дозированных форм и введены системно или местным путем. Средства могут быть доставлены, например, в форме с высвобождением в установленное время или замедленным высвобождением, как известно специалистам в данной области. Способы составления и введения могут быть найдены в Remington: The Science and Practice of Pharmacy (20<sup>th</sup> ed.) Lippincott, Williams & Wilkins (2000). Подходящие пути могут включать пероральное, буккальное, посредством ингаляционного спрея, сублингвальное, ректальное, трансдермальное, вагинальное, назальное или внутрикишечное введение; парентеральную доставку, включая внутримышечную подкожную, интрамедуллярную инъекции, а также интратекальную, прямую внутрижелудочковую, внутривенную, внутрисуставную, внутригрудинную, интрасиновиальную, внутрипеченочную, осуществляемую внутрь очага повреждения, интракраниальную, внутрибрюшинную, интраназальную или внутриглазную инъекции или другие способы доставки.

Для инъекции средства по изобретению могут быть составлены и разбавлены в водных растворах, таких как физиологически совместимые буферы, такие как раствор Хэнкса, раствор Рингера или физиологический раствор. Для такого трансмукозального ведения в составе используются средства, повышающие проникновение, подходящие для барьера, подлежащего проникновению. Такие средства, повышающие проникновение, в основном известны в данной области.

Изобретение охватывает применение фармацевтически приемлемых инертных носителей для составления соединений, описанных в настоящем описании, для применения

настоящего изобретения на практике в дозировках, подходящих для системного введения. Посредством надлежащего выбора носителя и подходящей производственной практики, композиции по настоящему изобретению, в частности, композиции, составленные в качестве растворов, можно вводить парентерально, например, посредством внутривенной инъекции. Соединения могут быть без труда составлены с использованием фармацевтически приемлемый носителей, хорошо известных в данной области, в дозировках, подходящих для перорального введения. Такие носители позволяют составление соединений по изобретению в качестве таблеток, пилюль, капсул, жидкостей, гелей, сиропов, взвесей, суспензий и т.п., для перорального приема индивидуумом (например, пациентом), подлежащим лечению.

Для назальной или ингаляционной доставки средства по изобретению также могут быть составлены способами, известными специалистам в данной области, и они могут включать, например, но не ограничиваясь ими, примеры солюбилизующих, разбавляющих или диспергирующих веществ, таких как солевой раствор; консерванты, такие как бензиловый спирт; средства, способствующие всасыванию; и фторуглероды.

Фармацевтические композиции, пригодные для применения в рамках настоящего изобретения, включают композиции, где активные ингредиенты содержатся в эффективном количестве для достижения их предполагаемой цели. Определение эффективного количества способны осуществить специалисты в данной области, особенно с учетом приведенного настоящего подробного описания. Как правило, соединения согласно изобретению являются эффективными на протяжении широкого диапазона дозировок. Например, при лечении взрослых людей примерами дозировок, которые можно использовать, являются дозировки от 0,01 до 1000 мг, от 0,5 до 100 мг, от 1 до 50 мг в сутки и от 5 до 40 мг в сутки. Неограничивающий пример дозировки представляет собой от 10 до 30 мг в сутки. Точная дозировка зависит от пути введения, формы, в которой соединение вводят, индивидуума, подвергаемого лечению, массы тела индивидуума, подвергаемого лечению, биодоступности соединения(й), всасывания, распределения, метаболизма и экскреции (ADME) соединения(й), токсичности соединения(й) и предпочтений и опыта лечащего врача.

В дополнение к активным ингредиентам, эти фармацевтические композиции могут содержать подходящие фармацевтически приемлемые носители, содержащие эксципиенты и вспомогательные вещества, которые облегчают переработку активных соединений в препараты, которые могут использоваться в фармацевтике. Препараты, составленные для перорального введения, могут иметь форму таблеток, драже, капсул или растворов.

Фармацевтические препараты для перорального применения могут быть получены путем комбинирования активных соединений с твердыми эксципиентами, необязательно растирания полученной смеси и переработки смеси гранул, после добавления подходящих вспомогательных веществ, если желательно, с получением таблеток или сердцевин драже. Подходящими эксципиентами являются, в частности, наполнители, такие как сахара, включая лактозу, сахарозу, маннит или сорбит; препараты целлюлозы, например,

кукурузный крахмал, пшеничный крахмал, рисовый крахмал, картофельный крахмал, желатин, трагакантовая камедь, метилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, натрий карбоксиметилцеллюлоза (СМС) и/или поливинилпирролидон (PVP: повидон). Если желательно, могут быть добавлены разрыхлители, такие как сшитый поливинилпирролидон, агар или альгиновая кислота или ее соль, такая как альгинат натрия.

Сердцевины драже покрывают подходящими покрытиями. Для этого можно использовать концентрированные растворы сахаров, которые необязательно могут содержать гуммиарабик, тальк, поливинилпирролидон, карбополовый гель, полиэтиленгликоль (ПЭГ) и/или диоксид титана, растворы глазури и подходящие органические растворители или смеси растворителей. В таблетки или покрытия драже можно добавлять красители или пигменты для идентификации или охарактеризации различных комбинаций доз активного соединения.

Фармацевтические препараты, которые могут использоваться перорально, включают твердые капсулы, изготовленные из желатина, а также мягкие герметичные капсулы, изготовленные из желатина и пластификатора, такого как глицерин или сорбит. Твердые капсулы могут содержать активные ингредиенты в смеси с наполнителем, таким как лактоза, связующими веществами, такими как крахмалы, и/или смазывающими веществами, такими как тальк или стеарат магния, и необязательно стабилизаторами. В мягких капсулах активные соединения могут быть растворены или суспендированы в подходящих жидкостях, таких как жирные масла, вазелиновое масло или жидкие полиэтиленгликоли (ПЭГ). Кроме того, можно добавлять стабилизаторы.

В других вариантах осуществления описанные в настоящем описании соединения формулы (I) могут быть составлены в виде вязкого лосьона, крема, мази, суспензии, пасты, геля, масла, спрея или аэрозоля, и введены местным путем. Такие вязкие лосьоны, кремы или мази могут быть на водной основе и могут дополнительно содержать масло ("вода в масле" или "масло в воде"), такое как вазелиновое масло или растительное масло, например, арахисовое масло или касторовое масло, или растворитель, и могут включать один или несколько других компонентов, включая, но не ограничиваясь ими, усилители проникновения, например, этанол и пропиленгликоль, увлажняющие средства, включая, но не ограничиваясь ими, глицерин и/или глицерол, загустители и/или гелеобразующие вещества, включая, но не ограничиваясь ими, мягкий парафин, стеарат алюминия, цетостеариловый спирт, полиэтиленгликоли, шерстный жир, пчелиный воск, карбоксиполиметилен и производные целлюлозы, и/или глицерилмоностеарат и/или неионные эмульгаторы, стабилизаторы, диспергирующие вещества и суспендирующие вещества. Только в качестве примера, обычный жидкий состав может содержать от приблизительно 10% до приблизительно 60% воды, от приблизительно 10% до приблизительно 70% этанола, от приблизительно 5% до приблизительно 10% пропиленгликоля, и от приблизительно 2% до приблизительно 5% увлажняющего средства.

## II. Определения

Хотя в настоящем описании используются конкретные термины, их используют

только в обобщающем и описательном значении, а не для целей ограничения. Если не определено иначе, все технические и научные термины, используемые в настоящем описании, обладают тем же значением, которое обычно подразумевает специалист в области, к которой относится настоящее изобретение.

В то время как полагают, что приведенные ниже термины, касающиеся соединений формулы (I), хорошо понятны специалисту в данной области, приведенные ниже термины приведены для облегчения пояснения описанного в настоящем описании изобретения. Эти определения предназначены для дополнения и иллюстрации, а не исключения, определений, которые станут понятными специалисту в данной области при изучении настоящего изобретения.

Термины "замещенный", которому как предшествует, так и не предшествует, термин "необязательно", и "заместитель", как используют в рамках изобретения, относятся к способности, понятной специалисту в данной области, заменять одну функциональную группу другой функциональной группой на молекуле при условии, что валентность всех атомов сохраняется. Когда более одного положения в любой данной структуре может быть замещено более чем одним заместителем, выбранным из указанных групп, заместители могут быть либо одинаковыми, либо разными в разных положениях. Заместители также могут быть дополнительно замещенными (например, заместитель в виде арильной группы может иметь другой заместитель на ней, такой как другая арильная группа, которая дополнительно замещена в одном или нескольких положениях).

Когда группы заместитель или соединительные группы указаны посредством их общепринятых химических формул, указанных слева направо, они в равной степени охватывают химически идентичные заместители, которые являются результатом написания структуры справа налево, например,  $-\text{CH}_2\text{O}-$  эквивалентен  $-\text{OCH}_2-$ ;  $-\text{C}(=\text{O})\text{O}-$  эквивалентен  $-\text{OC}(=\text{O})-$ ;  $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}-$  эквивалентен  $-\text{NRC}(=\text{O})\text{O}-$ , и т.п.

Когда используется термин "независимо выбранный", заместители, которые упоминаются (например, группы R, такие как группы  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_2$  и т.п., или переменные, такие как "m" и "n"), могут быть идентичными или могут различаться. Например, как  $\text{R}_1$ , так и  $\text{R}_2$ , могут представлять собой замещенные алкилы, или  $\text{R}_1$  может представлять собой водород и  $\text{R}_2$  может представлять собой замещенный алкил, и т.п.

Форма единственного числа, используемая применительно к группе заместителей в настоящем описании, означает по меньшей мере один. Например, когда соединение замещено "алкилом или арилом", соединение необязательно замещено по меньшей мере одним алкилом и/или по меньшей мере одним арилом. Более того, когда часть замещена заместителем R, группа может быть обозначена как "R-замещенная". Когда часть является R-замещенной, часть замещена по меньшей мере одним заместителем R, и разные заместители R необязательно различаются.

Приведенный "R" или группа, как правило имеют структуру, которая известна в данной области как соответствующая группе, имеющей это название, если в настоящем описании не указано иное. Для целей иллюстрации, определенные репрезентативные

группы "R", как указано выше, определены ниже.

Описания соединений по настоящему изобретению ограничиваются принципами образования химических связей, известными специалистам в данной области. Таким образом, когда группа может быть замещена одним или несколькими из ряда заместителей, такие замены выбирают так, чтобы они удовлетворяли принципам образования химических связей и обеспечивали соединения, которые не являются нестабильными по своей природе и/или известны специалисту в данной области как вероятно нестабильные в условиях окружающей среды, таких как водные, нейтральные и некоторые известные физиологические условия. Например, гетероциклоалкил или гетероарил связан с остальной частью молекулы через гетероатом кольца в соответствии с принципами образования химических связей, известными специалистам в данной области, тем самым избегая нестабильных по своей природе соединений.

Если прямо не определено иначе, "группа заместителя", как используют в рамках изобретения, включает функциональную группу, выбранную из одной или нескольких из следующих частей, которые определены в настоящем описании.

Термин углеводород, как используют в рамках изобретения, относится к любой химической группе, содержащей водород и углерод. Углеводород может быть замещенным или незамещенным. Как будет известно специалисту в данной области, при проведении такого замещения должны соблюдаться все валентности. Углеводород может быть ненасыщенным, насыщенным, разветвленным, неразветвленным, циклическим, полициклическим или гетероциклическим. Иллюстративные углеводороды дополнительно определены в настоящем описании ниже и включают, например, метил, этил, н-пропил, изопропил, циклопропил, аллил, винил, н-бутил, трет-бутил, этинил, циклогексил и т.п.

Термин "алкил" сам по себе или в качестве части другого заместителя означает, если нет иных указаний, прямую (т.е. неразветвленную) или разветвленную ациклическую или циклическую углеводородную группу или их комбинацию, которая может быть полностью насыщенной, моно- или полиненасыщенной, и может включать дивалентные и поливалентные группы, имеющие указанное количество атомов углерода (т.е. C<sub>1-10</sub> означает от одного до десяти атомов углерода, включая 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 и 10 атомов углерода). В конкретных вариантах осуществления термин "алкил" относится к C<sub>1-20</sub> включительно, включая 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 и 20 атомов углерода, линейным (т.е. "прямым"), разветвленным или циклическим насыщенным или по меньшей мере частично и в некоторых случаях полностью ненасыщенным (т.е. алкенил и алкинил) углеводородным радикалам, образованным из углеводородной части, содержащей от одного до двенадцати атомов углерода, путем удаления единичных атомов водорода.

Репрезентативные насыщенные углеводородные группы включают, но не ограничиваются ими, метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, н-пентил, втор-пентил, изопентил, неопентил, н-гексил, втор-гексил, н-гептил, н-октил, н-децил, н-ундецил, додецил, циклогексил, (циклогексил)метил, циклопропилметил и их гомологи и изомеры.

"Разветвленный" относится к алкильной группе, в которой низшая алкильная группа, такая как метил, этил или пропил, связана с линейной алкильной цепью. "Низший алкил" относится к алкильной группе, имеющей от 1 до приблизительно 8 атомов углерода (т.е. C<sub>1-8</sub> алкил), например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 атомов углерода. "Высший алкил" относится к алкильной группе, имеющей от приблизительно 10 до приблизительно 20 атомов углерода, например, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 атомов углерода. В определенных вариантах осуществления "алкил" относится, в частности, к C<sub>1-8</sub> прямым алкилам. В других вариантах осуществления "алкил" относится, в частности, к C<sub>1-8</sub> разветвленным алкилам.

Алкильные группы необязательно могут быть замещены ("замещенный алкил") одним или несколькими заместителями алкильной группы, которые могут быть одинаковыми или могут различаться. Термин "заместитель алкильной группы" включает, но не ограничивается ими, алкил, замещенный алкил, галоген, ариламино, ацил, гидроксил, арилоксил, алкоксил, алкилтио, арилтио, аралкилоксил, аралкилтио, карбоксил, алкоксикарбонил, оксо и циклоалкил. В алкильную цепь необязательно может встроен один или несколько атомов кислорода, серы или замещенных или незамещенных атомов азота, где заместитель азота представляет собой водород, низший алкил (также обозначается в настоящем описании как "алкиламиноалкил") или арил.

Таким образом, как используют в рамках изобретения, термин "замещенный алкил" включает алкильные группы, как определено в настоящем описании, в которых один или несколько атомов или функциональных групп в алкильной группе заменены другим атомом или функциональной группой, включая, например, алкил, замещенный алкил, галоген, арил, замещенный арил, алкоксил, гидроксил, нитро, amino, алкиламино, диалкиламино, сульфат, циано и меркапто.

Термин "гетероалкил" сам по себе или в комбинации с другим термином означает, если нет иных указаний, стабильную прямую или разветвленную цепь, имеющую от 1 до 20 атомов углерода или гетероатомов, и циклическую углеводородную группу, имеющую от 3 до 10 атомов углерода или гетероатомов, или их комбинации, состоящие из по меньшей мере одного атома углерода и по меньшей мере одного гетероатома, выбранного из группы, состоящей из O, N, P, Si и S, и где атомы азота, фосфора и серы необязательно могут быть окислены и гетероатом азота необязательно может быть кватернизированным. Гетероатом(ы) O, N, P и S и Si могут находиться в любом внутреннем положении группы гетероалкила или в положении, в котором алкильная группа связана с остальной частью молекулы. Примеры включают, но не ограничиваются ими, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH-CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-S-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-S(O)-CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-S(O)<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, -CH=CH-O-CH<sub>3</sub>, -Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH=N-OCH<sub>3</sub>, -CH=CH-N(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>3</sub>, O-CH<sub>3</sub>, -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub> и -CN. Вплоть до двух или трех гетероатомов могут присутствовать подряд, как например, в -CH<sub>2</sub>-NH-OCH<sub>3</sub> и -CH<sub>2</sub>-O-Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>.

Как описано выше, гетероалкильные группы, как используют в рамках изобретения, включают группы, которые связаны с остальной частью молекулы через гетероатом, такой

как  $-C(O)NR'$ ,  $-NR'R''$ ,  $-OR'$ ,  $-SR$ ,  $-S(O)R$  и/или  $-S(O_2)R'$ . Когда упоминается "гетероалкил" с последующим указанием конкретных гетероалкильных групп, таких как  $-NR'R''$  и т.п., будет понятно, что термины "гетероалкил" и  $-NR'R''$  не являются дублирующими или взаимоисключающими. Скорее, конкретные гетероалкильные группы приведены для внесения ясности. Таким образом, термин "гетероалкил" не следует интерпретировать в настоящем описании как исключаящий конкретные гетероалкильные группы, такие как  $-NR'R''$  и т.п.

"Циклический" и "циклоалкил" относятся к неароматической моноциклической или полициклической кольцевой системе из от приблизительно 3 до приблизительно 10 атомов углерода, например, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 атомов углерода. Циклоалкильная группа необязательно может быть частично ненасыщенной. Циклоалкильная группа также может быть необязательно замещена заместителем алкильной группы, как определено в настоящем описании, оксо и/или алкиленом. В циклическую алкильную цепь необязательно может быть встроен один или несколько атомов кислорода, серы или замещенных или незамещенных атомов азота, где заместитель азота представляет собой водород, незамещенный алкил, замещенный алкил, арил или замещенный арил, таким образом, обеспечивая гетероциклическую группу. Репрезентативные моноциклические циклоалкильные кольца включают циклопентил, циклогексил и циклогептил. Полициклические циклоалкильные кольца включают адамантил, октагидронафтил, декалин, камфору, камфан и норадамантил, и конденсированные кольцевые системы, такие как дигидро- и тетрагидронафталин, и т.п.

Термины "циклоалкил" и "гетероциклоалкил", сами по себе или в комбинации с другими терминами, соответствуют, если нет иных указаний, циклическим версиям "алкила" и "гетероалкила", соответственно. Кроме того, для гетероциклоалкила гетероатом может занимать положение, в котором гетероцикл присоединен к остальной части молекулы. Примеры циклоалкила включают, но не ограничиваются ими, циклопентил, циклогексил, 1-циклогексенил, 3-циклогексенил, циклогептил и т.п. Примеры гетероциклоалкила включают, но не ограничиваются ими, 1-(1,2,5,6-тетрагидропиридил), 1-пиперидинил, 2-пиперидинил, 3-пиперидинил, 4-морфолинил, 3-морфолинил, тетрагидрофуран-2-ил, тетрагидрофуран-3-ил, тетрагидротиен-2-ил, тетрагидротиен-3-ил, 1-пиперазинил, 2-пиперазинил и т.п. Термины "циклоалкилен" и "гетероциклоалкилен" относятся к двухвалентным производным циклоалкила и гетероциклоалкила, соответственно.

Ненасыщенный углеводород имеет одну или несколько двойных связей или тройных связей. Примеры ненасыщенных алкильных групп включают, но не ограничиваются ими, винил, 2-пропенил, кротил, 2-изопентенил, 2-(бутадиенил), 2,4-пентадиенил, 3-(1,4-пентадиенил), этинил, 1- и 3-пропинил, 3-бутинил и высшие гомологи и изомеры. Алкильные группы, которые ограничены углеводородными группами, называют "гомоалкилом".

Более конкретно, термин "алкенил", как используют в рамках изобретения,

относится к одновалентной группе, образованной из  $C_{2-20}$ , включительно, прямой или разветвленной углеводородной части, имеющей по меньшей мере одну углерод-углеродную двойную связь посредством удаления одной молекулы водорода. Алкенильные группы включают, например, этенил (т.е. винил), пропенил, бутенил, 1-метил-2-бутен-1-ил, пентенил, гексенил, октенил, алленил и бутадиенил.

Термин "циклоалкенил", как используют в рамках изобретения, относится к циклическому углеводороду, содержащему по меньшей мере одну углерод-углеродную двойную связь. Примеры циклоалкенильных групп включают циклопропенил, циклобутенил, циклопентенил, циклопентадиен, циклогексенил, 1,3-циклогексадиен, циклогептенил, циклогептатриенил и циклооктенил.

Термин "алкинил", как используют в рамках изобретения, относится к одновалентной группе, образованной из прямого или разветвленного  $C_{2-20}$  углеводорода с указанным количеством атомов углерода, содержащей по меньшей мере одну углерод-углеродную тройную связь. Примеры "алкинила" включают этинильную, 2-пропинильную (пропаргильную), 1-пропинильную, пентинильную, гексинильную и гептинильную группы, и т.п.

Термин "алкилен" сам по себе или в качестве части другого заместителя относится к прямой или разветвленной двухвалентной алифатической углеводородной группе, образованной из алкильной группы, имеющей от 1 до приблизительно 20 атомов углерода, например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 атомов углерода. Группа алкилена может быть прямой, разветвленной или циклической. Группа алкилена также необязательно может быть ненасыщенной и/или замещенной одним или несколькими "заместителями алкильной группы". В группу алкилена может быть необязательно встроен один или несколько атомов кислорода, серы или замещенных или незамещенных атомов азота (также обозначается в настоящем описании как "алкиламиноалкил"), где заместитель азота представляет собой алкил, как описано выше. Иллюстративные алкиленовые группы включают метилен ( $-CH_2-$ ); этилен ( $-CH_2-CH_2-$ ); пропилен ( $-(CH_2)_3-$ ); циклогексилен ( $-C_6H_{10}-$ );  $-CH=CH-CH=CH-$ ;  $-CH=CH-CH_2-$ ;  $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ ,  $-CH_2CH=CHCH_2-$ ,  $-CH_2C_6H_4CH_2-$ ,  $-CH_2CH_2CH(CH_2CH_2CH_3)CH_2-$ ,  $-(CH_2)_q-N(R)-(CH_2)_r$ , где каждый из  $q$  и  $r$  независимо представляет собой целое число от 0 до приблизительно 20, например, 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20, и  $R$  представляет собой водород или низший алкил; метилendiоксил ( $-O-CH_2-O-$ ); и этилендиоксил ( $-O-(CH_2)_2-O-$ ). Алкиленовая группа может иметь от приблизительно 2 до приблизительно 3 атомов углерода и может дополнительно иметь 6-20 атомов углерода. Как правило, алкильная (или алкиленовая) группа имеет от 1 до 24 атомов углерода, причем группы, имеющие 10 или менее атомов углерода, являются некоторыми из вариантов осуществления настоящего изобретения. "Низший алкил" или "низший алкилен" представляет собой группу алкила или алкилена с более короткой цепью, обычно имеющую восемь или менее атомов углерода.

Термин "гетероалкилен" сам по себе или в качестве части другого заместителя означает двухвалентную группу, происходящую из гетероалкила, которая иллюстрируется,

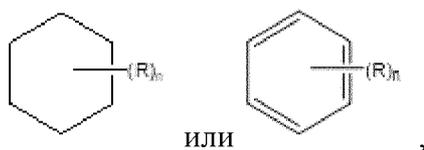
но не ограничиваясь ими,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$  и  $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2-$ . Для групп гетероалкилена гетероатомы также могут занимать любой или оба из концов цепи (например, алкиленоксо, алкилендиоксо, алкиленамино, алкилендиамино и т.п.). Кроме того, для соединительных групп алкилена и гетероалкилена направление, в котором приведена соединительная группа, не подразумевает ориентацию соединительной группы. Например, формула  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}'$  - означает как  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}'$ -, так и  $-\text{R}'\text{OC}(\text{O})-$ .

Термин "арил" означает, если нет иных указаний, ароматический углеводородный заместитель, который может представлять собой единичное кольцо или несколько колец (как например, от 1 до 3 колец), которые являются конденсированными или ковалентно связанными. Термин "гетероарил" относится к арильным группам (или кольцам), которые содержат от одного до четырех гетероатомов (в каждом отдельном кольце в случае нескольких колец), выбранных из N, O и S, где атомы азота и серы необязательно являются окисленными, и атом(ы) азота необязательно является кватернизированным. Гетероарильная группа может быть присоединена к остальной части молекулы через атом углерода или гетероатом. Неограничивающие примеры арильных и гетероарильных групп включают фенил, 1-нафтил, 2-нафтил, 4-бифенил, 1-пирролил, 2-пирролил, 3-пирролил, 3-пиразолил, 2-имидазолил, 4-имидазолил, пиразинил, 2-оксазолил, 4-оксазолил, 2-фенил-4-оксазолил, 5-оксазолил, 3-изоксазолил, 4-изоксазолил, 5-изоксазолил, 2-тиазолил, 4-тиазолил, 5-тиазолил, 2-фурил, 3-фурил, 2-тиенил, 3-тиенил, 2-пиридил, 3-пиридил, 4-пиридил, 2-пиримидил, 4-пиримидил, 5-бензотиазолил, пуринил, 2-бензимидазолил, 5-индолил, 1-изохинолил, 5-изохинолил, 2-хиноксалинил, 5-хиноксалинил, 3-хинолил и 6-хинолил. Заместители для каждой из указанных выше арильных и гетероарильных кольцевых систем выбраны из группы приемлемых заместителей, описанных ниже. Термины "арилен" и "гетероарилен" относятся к двухвалентным формам арила и гетероарила, соответственно.

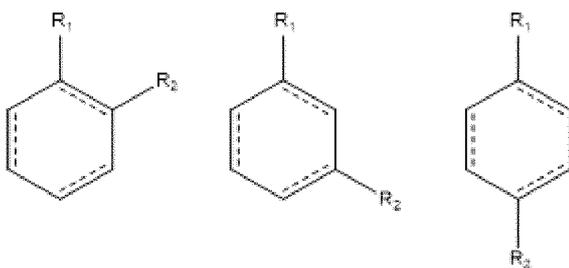
Для краткости, термин "арил", когда он используется в комбинации с другими терминами (например, арилокси, арилтиокси, арилалкил) включает как арильные, так и гетероарильные кольца, как определено выше. Таким образом, подразумевается, что термины "арилалкил" и "гетероарилалкил" включают эти группы, в которых арильная или гетероарильная группа соединена с алкильной группой (например, бензил, фенэтил, пиридилметил, фурилметил и т.п), включая аклильные группы, в которых атом углерода (например, группа метилена) заменен, например, атомом кислорода (например, феноксиметил, 2-пиридилоксиметил, 3-(1-нафтилокси)пропил и т.п.). Однако подразумевается, что термин "галоарил", как используют в рамках изобретения, охватывает только арилы, замещенные одним или несколькими атомами галогена.

Когда гетероалкил, гетероциклоалкил или гетероарил включает конкретное количество членов (например "3-7-членный"), термин "член" относится к углероду или гетероатому.

Кроме того, структура, в общем соответствующая формуле:



как используют в рамках изобретения, относится к кольцевой структуре, например, но не ограничиваясь ими, 3-углеродному, 4-углеродному, 5-углеродному, 6-углеродному, 7-углеродному и т.п., алифатическому и/или ароматическому циклическому соединению, включая насыщенную кольцевую структуру, частично насыщенную кольцевую структуру и ненасыщенную кольцевую структуру, содержащую группу-заместитель R, где группа R может присутствовать или отсутствовать и, когда она присутствует, одна или несколько групп R в каждом случае может быть замещенной на одном или нескольких доступных атомах углерода кольцевой структуры. Наличие или отсутствие группы R и ряда групп R определяется переменной величиной "n", которая представляет собой целое число, обычно имеющее значение в диапазоне от 0 до количества атомов углерода на кольце, доступных для замещения. Каждая группа R, если их более одной, является замещенной на доступном атоме углерода кольцевой структуры, а не на другой группе R. Например, структура выше, где n равен от 0 до 2, включает группу соединений, включающую, но не ограничивающуюся ими:



и т.п.

Пунктирная линия, обозначающая связь в циклической кольцевой структуре, указывает на то, что связь в кольце может либо присутствовать, либо отсутствовать. Следовательно, пунктирная линия, изображающая связь в циклической кольцевой структуре, указывает на то, что кольцевая структура выбрана из группы, состоящей из насыщенной кольцевой структуры, частично насыщенной кольцевой структуры и ненасыщенной кольцевой структуры.

Символ (  ) отображает точку присоединения части к остальной части молекулы.

Когда указанный атом ароматического кольца или гетероциклического ароматического кольца определен как "отсутствующий", указанный атом заменяется прямой связью.

Как используют в рамках изобретения, термин "ацил" относится к группе органической кислоты, где -ОН карбоксильной группы заменен другим заместителем и имеет общую формулу  $RC(=O)-$ , где R представляет собой алкил, алкенил, алкинил, арил, карбоциклическую, гетероциклическую или ароматическую гетероциклическую группу,

как определено в настоящем описании). По сути, термин "ацил", в частности, включает ариладильные группы, такие как 2-(фуран-2-ил)ацетил)- и 2-фенилацетильная группа. Конкретные примеры ацильных групп включают ацетил и бензоил. Также подразумевается, что ацильные группы включают амиды,  $-RC(=O)NR'$ , сложные эфиры,  $-RC(=O)OR'$ , кетоны,  $-RC(=O)R'$  и альдегиды,  $-RC(=O)H$ .

Термины "алкоксил" или "алкокси" используются в настоящем описании взаимозаменяемо, и они относятся к насыщенной (т.е. алкил-О-) или ненасыщенной (т.е. алкенил-О- и алкинил-О-) группе, связанной с родительской молекулярной частью через атом кислорода, где термины "алкил", "алкенил" и "алкинил" являются такими, как описано выше, и могут включать  $C_{1-20}$ , включительно, линейные, разветвленные или циклические насыщенные или ненасыщенные оксоуглеводородные цепи, включая, например, метоксил, этоксил, пропоксил, изопропоксил, н-бутоксил, втор-бутоксил, трет-бутоксил и н-пентоксил, неопентоксил, н-гексоксил и т.п.

Термин "алкоксиалкил", как используют в рамках изобретения, относится к алкил-О-алкиловому эфиру, например, метоксиэтильной или этоксиметильной группе.

"Арилоксил" относится к группе арил-О-, где арильная группа является такой, как описано ранее, включая замещенный арил. Термин "арилоксил", как используют в рамках изобретения, может относиться к фенилоксилу или гексилоксилу, и замещенному алкилом, галогеном или алкоксилем фенилоксилу или гексилоксилу.

"Аралкил" относится к арил-алкильной группе, где арил и алкил являются такими, как описано ранее, и он включает замещенный арил и замещенный алкил. Иллюстративные аралкильные группы включают бензил, фенилэтил и нафтилметил.

"Аралкилоксил" относится к группе аралкил-О-, где группа аралкила является такой, как описано выше. Иллюстративной группой аралкилоксила является бензилоксил, т.е.  $C_6H_5-CH_2-O-$ . Аралкилоксильная группа необязательно может быть замещенной.

"Алкоксикарбонил" относится к группе алкил-О- $C(=O)-$ . Иллюстративные алкоксикарбонильные группы включают метоксикарбонил, этоксикарбонил, бутилоксикарбонил и трет-бутилоксикарбонил.

"Арилоксикарбонил" относится к группе арил-О- $C(=O)-$ . Иллюстративные арилоксикарбонильные группы включают фенокси- и нафтоксикарбонил.

"Аралкоксикарбонил" относится к группе аралкил-О- $C(=O)-$ . Иллюстративной группой аралкоксикарбонила является бензилоксикарбонил.

"Карбамоил" относится к амидной группе формулы  $-C(=O)NH_2$ . "Алкилкарбамоил" относится к группе  $R'RN-C(=O)-$ , где один из R и R' представляет собой водород, а другой из R и R' представляет собой алкил и/или замещенный алкил, как описано ранее. "Диалкилкарбамоил" относится к группе  $R'RN-C(=O)-$ , где каждый из R и R' независимо представляет собой алкил и/или замещенный алкил, как описано выше.

Термин карбонилдиоксил, как используют в рамках изобретения, относится к карбонатной группе формулы  $-O-C(=O)-OR$ .

"Ацилоксил" относится к группе ацил-О-, где ацил является таким, как описано

выше.

Термин "амино" относится к группе  $-NH_2$ , а также относится к азотсодержащей группе, как известно в данной области, образованной путем замены одного или нескольких водородных радикалов органическими радикалами. Например, термины "ациламино" и "алкиламино" относятся к конкретным N-замещенным органическим радикалам с ацильными и алкильными группами заместителей, соответственно.

"Аминоалкил", как используют в рамках изобретения, относится к аминогруппе, ковалентно связанной с алкиленовым линкером. Более конкретно, термины "алкиламино", "диалкиламино" и "триалкиламино", как используют в рамках изобретения, относятся к одной, двум или трем, соответственно, алкильным группам, как определено выше, связанным с родительской молекулярной частью через атом азота. Термин "алкиламино" относится к группе, имеющей структуру  $-NHR'$ , где  $R'$  представляет собой алкильную группу, как определено выше; в то время как термин "диалкиламино" относится к группе, имеющей структуру  $-NR'R''$ , где каждый из  $R'$  и  $R''$  независимо выбран из группы, состоящей из алкильных групп. Термин "триалкиламино" относится к группе, имеющей структуру  $-NR'R''R'''$ , где каждый из  $R'$ ,  $R''$  и  $R'''$  независимо выбран из группы, состоящей из алкильных групп. Кроме того,  $R'$ ,  $R''$  и/или  $R'''$ , взятые вместе, необязательно могут представлять собой  $-(CH_2)_k$ , где  $k$  представляет собой целое число от 2 до 6. Примеры включают, но не ограничиваются ими, метиламино, диметиламино, этиламино, диэтиламино, диэтиламинокарбонил, метилэтиламино, изопропиламино, пиперидино, триметиламино и пропиламино.

Аминогруппа представляет собой  $-NR'R''$ , где  $R'$  и  $R''$  обычно выбраны из водорода, замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного гетероалкила, замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного гетероциклоалкила, замещенного или незамещенного арила, или замещенного или незамещенного гетероарила.

Термины "простой алкилтиоэфир" и "тиоалкоксил" относятся к насыщенной (т.е. алкил-S-) или ненасыщенной (т.е. алкенил-S- и алкинил-S-) группе, соединенной с родительской молекулярной частью через атом серы. Примеры тиоалкоксильных частей включают, но не ограничиваются ими, метилтио, этилтио, пропилтио, изопропилтио, н-бутилтио и т.п.

"Ациламино" относится к группе ацил-NH-, где ацил является таким, как описано выше. "Ароиламино" относится к группе ароил-NH-, где ароил является таким, как описано выше.

Термин "карбонил" относится к группе  $-C(=O)-$  и может включать альдегидную группу, соответствующую общей формуле  $R-C(=O)H$ .

Термин "карбоксил" относится к группе  $-COOH$ . Такие группы называют в настоящем описании частью "карбоновой кислоты".

Термин "циано" относится к группе  $-C\equiv N$ .

Термины "гало", "галогенид" или "галоген", как используют в рамках изобретения,

относятся к группам фтора, хлора, брома и йода. Кроме того, подразумевается, что термины, такие как "галогеналкил", включают моногалогеналкил и полигалогеналкил. Например, подразумевается, что термин "галоген(C<sub>1-4</sub>)алкил" включает, но не ограничивается ими, трифторметил, 2,2,2-трифторэтил, 4-хлорбутил, 3-бромпропил и т.п.

Термин "гидроксил" относится к группе -ОН.

Термин "гидроксиалкил" относится к алкильной группе, замещенной группой-ОН.

Термин "меркапто" относится к группе -SH.

Термин "оксо", как используют в рамках изобретения, означает атом кислорода, который связан двойной связью с атомом углерода или с другим элементом.

Термин "нитро" относится к группе -NO<sub>2</sub>.

Термин "тио" относится к соединению, описанному в настоящем описании выше, где атом углерода или кислорода заменен атомом серы.

Термин "сульфат" относится к группе -SO<sub>4</sub>.

Термин тиогидроксил или тиол, как используют в рамках изобретения, относится к группе формулы -SH.

Более конкретно, термин "сульфид" относится к соединению, имеющему группу формулы -SR.

Термин "сульфон" относится к соединению, имеющему сульфонильную группу -S(O<sub>2</sub>)R.

Термин "сульфоксид" относится к соединению, имеющему сульфинильную группу -S(O)R.

Термин "уреидо" относится к группе мочевины формулы -NH-CO-NH<sub>2</sub>.

На протяжении описания и формулы изобретения, данная химическая формула или название охватывают все таутомеры, конгенеры и оптические и стереоизомеры, а также рацемические смеси, когда такие изомеры и смеси существуют.

Определенные соединения по настоящему изобретению могут иметь асимметричные атомы углерода (оптические или хиральные центры) или двойные связи; энантимеры, рацематы, диастереомеры, таутомеры, геометрические изомеры, стереоизомерные формы, которые могут быть определены с точки зрения абсолютной стереохимии как (R) или (S) или, как D или L для аминокислот, и объем настоящего изобретения охватывает индивидуальные изомеры. Подразумевается, что настоящее изобретение включает соединения в рацемической, скалемической и оптически чистой формах. Оптически активные (R)- и (S)-, или D- и L-изомеры могут быть получены с использованием хиральных синтонов или хиральных реагентов или разделены с использованием общепринятых способов. Когда соединения, описанные в настоящем описании, содержат олефиновые связи или другие центры геометрической симметрии, и если нет иных указаний, подразумевается, что соединения включают геометрические как E-, так и Z-изомеры.

Если нет иных указаний, также подразумевается, что структуры, приведенные в настоящем описании, включают все стереохимические формы структуры; т.е.

конфигурации R и S для каждого асимметричного центра. Таким образом, в объем изобретения входят единичные стереохимические изомеры, а также энантиомерные и диастереомерные смеси соединений по настоящему изобретению.

Специалисту в данной области будет понятно, что определенные соединения по настоящему изобретению могут существовать в таутомерных формах, все такие таутомерные формы соединений входят в объем настоящего изобретения. Термин "таутомер", как используют в рамках изобретения, относится к одному из двух или более структурных изомеров, которые существуют в равновесии и которые без труда конвертируются из одной изомерной формы в другую.

Если нет иных указаний, также подразумевается, что структуры, представленные в настоящем описании, включают соединения, которые отличаются только присутствием одного или нескольких изотопно обогащенных атомов. Например, в объем настоящего изобретения входят соединения, имеющие структуры, представленные в настоящем описании, с заменой водорода дейтерием или тритием или с заменой углерода  $^{13}\text{C}$ - или  $^{14}\text{C}$ -обогащенным углеродом.

Соединения по настоящему изобретению также могут содержать неприродные доли атомных изотопов в одном или нескольких из атомов, которые составляют такие соединения. Например, соединения могут быть радиоактивно мечены радиоактивными изотопами, например, такими как тритий ( $^3\text{H}$ ), йод-125 ( $^{125}\text{I}$ ) или углерод-14 ( $^{14}\text{C}$ ). В объем настоящего изобретения входят все изотопные варианты соединений по настоящему изобретению, как радиоактивные, так и не радиоактивные.

Определенные соединения по настоящему изобретению могут существовать в несольватированных формах, а также в сольватированных формах, в том числе в гидратированных формах. Как правило, сольватированные формы являются эквивалентными несольватированным формам и охватываются объемом настоящего изобретения. Определенные соединения по настоящему изобретению могут существовать в множестве кристаллических или аморфных форм. Как правило, все физические формы являются эквивалентными для применений, предусматриваемых настоящим изобретением, и предусматривается, что они входят в объем настоящего изобретения.

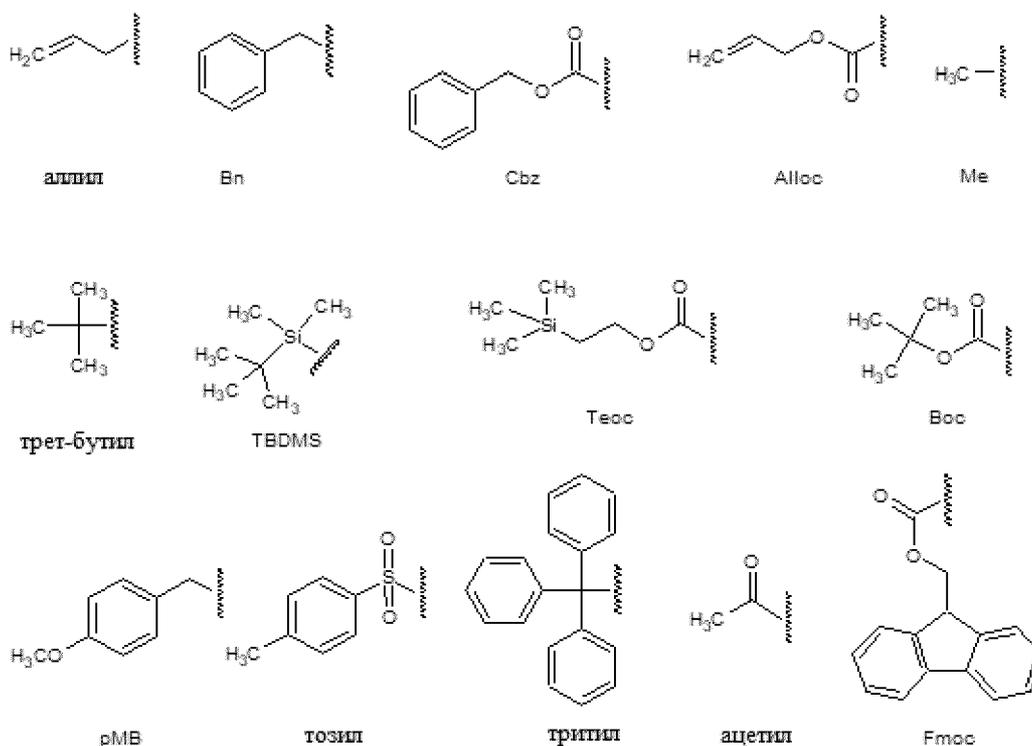
Термин "защитная группа" относится к химическим частям, которые блокируют некоторые или все реактивные части соединения и препятствует участию таких частей в химических реакциях до тех пор, пока защитная группа не будет удалена, например, к частям, приведенным и описанным в T. W. Greene, P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd ed. John Wiley & Sons (1999). Может быть преимущественным, когда используют различные защитные группы, чтобы различные (отличающиеся) защитные группы были удалены различными способами. Защитные группы, которые отщепляются в полностью различающихся условиях реакции, позволяют дифференциальное удаление таких защитных групп. Например, защитные группы могут быть удалены посредством кислотного, основного гидролиза и гидрогенолиза. Группы, такие как тритил, диметокситритил, ацеталь и трет-бутилдиметилсилил, являются неустойчивыми к

действию кислот и могут использоваться для защиты карбокси- и гидроксид-реактивных частей в присутствии аминогрупп, защищенных посредством групп Cbz, которые могут быть удалены посредством гидрогенолиза, и групп Fmoc, которые являются неустойчивыми к действию оснований. Реактивные части карбоновых кислот и гидроксиды могут быть блокированы неустойчивыми к действию оснований группами, такими как, но не ограничиваясь ими, метил, этил и ацетил, в присутствии аминов, блокированных неустойчивыми к действию кислот группами, такими как трет-бутилкарбамат, или карбаматами, которые являются устойчивыми как к действию кислот, так и к действию оснований, но поддающимся гидролитическому удалению.

Реактивные части карбоновых кислот и гидроксиды также могут быть блокированы поддающимися гидролитическому удалению защитными группами, такими как бензильная группа, в то время как аминогруппы, способные к образованию водородных связей с кислотами, могут быть блокированы неустойчивыми к действию оснований группами, такими как Fmoc. Реактивные части карбоновых кислот могут быть блокированы поддающимися окислительному удалению защитными группами, такими как 2,4-диметоксибензил, в то время как совместно присутствующие аминогруппы могут быть блокированы посредством неустойчивых к действию фторидов силилкарбаматов.

Аллильные блокирующие группы являются пригодными в присутствии неустойчивых к действию кислот и оснований защитных групп, поскольку они являются стабильными, а затем могут быть удалены с использованием металлических или рН-кислотных катализаторов. Например, защитная группа аллил-блокированной карбоновой кислоты может быть удалена посредством катализируемой палладием(O) реакции в присутствии неустойчивых к действию кислот трет-бутилкарбаматных защитных групп или неустойчивых к действию оснований ацетатных защитных групп для аминогрупп. Другой формой защитной группы является смола, с которой может быть связано соединение или промежуточное соединение. До тех пор, пока остаток связан со смолой, эта функциональная группа блокирована и не может реагировать. После освобождения от смолы функциональная группа является доступной для реакции.

Типичные блокирующие/защитные группы включают, но не ограничиваются ими, следующие части: *p*-метоксибензилкарбонил (Moc или MeOZ), 3,4-диметоксибензил (DMPM), Troc (трихлорэтилхлорформат), (4-нитрофенил)сульфонил (нозил) и нитрофенилсульфонил (Nps), и



Согласно устоявшейся традиции патентного права форма единственного числа относятся к "одному или нескольким", когда они используются в настоящем описании и в том числе в формуле изобретения. Таким образом, например, указание на "индивидуума" включает множество индивидуумов, если контекст явно не указывает на обратное (например, множество индивидуумов), и т.д.

На протяжении настоящего описания и формулы изобретения термины "содержать", "содержит" и "содержащий" используются в неисключающем значении, за исключением случаев, когда контекстом требуется иное. Аналогично, термин "включать" и его грамматические варианты является неограничивающим, так что перечисление положений в перечне не исключает других подобных положений, которые могут быть заменены или добавлены к перечисленным положениям.

Для целей настоящего описания и прилагаемой формулы изобретения, если нет иных указаний, все числа, выражающие величины, размеры, измерения, соотношения, формы, составы, параметры, проценты, параметры, количества, характеристики и другие числовые величины, используемые в описании и формуле изобретения, следует понимать как модифицированные во всех случаях термином "приблизительно", даже несмотря на то, что термин "приблизительно" может не присутствовать явно с величиной, количеством или диапазоном. Таким образом, если нет иных указаний, числовые параметры, указанные в приведенном ниже описании и прилагаемой формуле изобретения, не являются и не должны быть точными, а могут быть приблизительными и/или при желании большими или меньшими, отражая допуски, факторы преобразования, округление, погрешности измерения и т.п., и другие факторы, известные специалистам в данной области в зависимости от желаемых свойств, которых намереваются достигнуть для настоящего изобретения. Например, термин "приблизительно" при указании на величину может

охватывать колебания в некоторых вариантах осуществления  $\pm 100\%$  в некоторых вариантах осуществления  $\pm 50\%$ , в некоторых вариантах осуществления  $\pm 20\%$ , в некоторых вариантах осуществления  $\pm 10\%$ , в некоторых вариантах осуществления  $\pm 5\%$ , в некоторых вариантах осуществления  $\pm 1\%$ , в некоторых вариантах осуществления  $\pm 0,5\%$ , и в некоторых вариантах осуществления  $\pm 0,1\%$  от указанного количества, поскольку такие колебания являются пригодными для проведения описанных способов или использования описанных композиций.

Кроме того, следует понимать, что термин "приблизительно", когда его используют применительно к одному или нескольким числам и числовым диапазонам, относится ко всем таким числам в диапазоне и модифицирует этот диапазон расширением границ выше и ниже указанных числовых величин. Перечисление числовых величин посредством конечных точек включает все числа, например, целые числа, включая их части, относящиеся к этому диапазону (например, перечисление от 1 до 5 включает 1, 2, 3, 4 и 5, а также их дробные части, например, 1,5, 2,25, 3,75, 4,1 и т.п.) и любой диапазон в этом диапазоне.

#### ПРИМЕРЫ

Приведенные ниже примеры включены для обеспечения руководства для специалиста в данной области по применению на практике репрезентативных вариантов осуществления описанного в настоящем описании изобретения. Ввиду настоящего изобретения и общего уровня знаний в данной области, специалистам в данной области будет понятно, что следующие примеры предназначены только для иллюстрации, и что можно использовать многочисленные замены, модификации и изменения без отклонения от объема описанного в настоящем описании изобретения. Описание синтеза и конкретные примеры, которые приведены ниже, предназначены только для целей иллюстрации, и их не следует истолковывать как ограничивающие каким образом получение соединений по изобретению другими способами.

#### ПРИМЕР 1

##### Стабильность пролекарств в гомогенате кожи мышцы и плазме

Стабильность в гомогенате кожи мышцы определяли с использованием промытой кожи мышцы, разбавленной в 10 раз в 0,1 М калий-фосфатном буфере и гомогенизированной с использованием гомогенизатора тканей, или плазмы мышцей CD1. Для оценки стабильности интактного пролекарства к 1-мл аликвоте гомогената кожи или плазмы добавляли пролекарство до конечной анализируемой концентрации 20 мкМ. Гомогенат кожи после добавления и образцы плазмы инкубировали в орбитальном устройстве для встряхивания при 37°C в течение 1 ч, после чего реакционные смеси гасили в трех экземплярах тремя объемами ацетонитрила, содержавшего внутренний стандарт (IS; лозартан: 0,5 мкМ). Образцы перемешивали путем встряхивания в течение 30 с и центрифугировали при 10000×g в течение 10 мин при 4°C. Пятьдесят микролитров супернатанта разбавляли 50 мкл воды и переносили в 250-мкл флакон из полипропилена, закрытый тефлоновой крышкой. Высвобождение итаконовой кислоты или метилитаконата определяли посредством жидкостной хроматографии с tandemной масс-спектрометрией

(LC-MS/MS).

#### ПРИМЕР 2

##### Фармакокинетика у мышей

Самцов мышей CD1 (25-30 г) получали от Harlan и поддерживали на 12-ч цикле свет-темнота с доступом к пище и воде без ограничений. IS-100-142, МК939 и МК941 вводили в молярной эквивалентной дозе 10 мг/кг монометилитаконата посредством желудочного зонда. Взятие образцов крови проводили через 0,25 и 1 ч после дозирования (n=3 на момент времени). Мышей умерщвляли посредством диоксида углерода в конкретные моменты времени после введения лекарственного средства, проводили взятие образцов крови (~0,8 мл) в гепаринизированные микропробирки, посредством пункции сердца. Образцы крови центрифугировали при температуре 4°C при 3000×g в течение 10 мин. Образцы плазмы (~300 мкл) собирали в полипропиленовые пробирки и хранили при -80°C до биоанализа. Калибровочные стандарты получали с использованием плазмы наивных мышей, в которую был добавлен монометилитаконат. Стандарты монометилитаконата и образцы экстрагировали из плазмы посредством одностадийной преципитации с белком с использованием метанола (100% об./об.), содержавшего внутренний стандарт метилсукцинат (5 мкМ). Аликвоту супернатанта (100 мкл) разбавляли водой (100 мкл) и переносили в 250-мкл полипропиленовый флакон, закрытый тефлоновой крышкой, и анализировали посредством LC-MS/MS.

#### ПРИМЕР 3

##### Обработка кератиноцитов человека пролекарствами итаконата

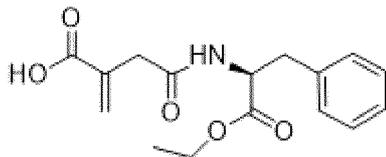
Изоляты неонатальных эпидермальных кератиноцитов человека (NHEK) из крайней плоти новорожденных высевали с плотностью 100000 клеток на лунку и поддерживали в KGM, дополненной факторами роста (KGM-GOLD Bullet kit, #192060). Пролекарства разбавляли в DMSO. NHEK предварительно обрабатывали либо носителем (0,1% DMSO), либо пролекарством. Через 2 суток NHEK обрабатывали посредством 50 мкг/мкл поли(I:C) в течение 24 часов.

#### ПРИМЕР 4

##### Выделение РНК и количественная ПЦР в реальном времени

Тотальную РНК выделяли и очищали из культивируемых NHEK с использованием набора RNeasy Mini Kit (Qiagen, Valencia, CA, #74106). После оценки чистоты и концентрации РНК с использованием спектрофотометра УФ и видимой области NanoDrop 2000, РНК преобразовывали в кДНК с использованием набора для обратной транскрипции и случайных гексамерных праймеров (Applied Biosystems, #4368814). Экспрессию мРНК определяли посредством кОТ-ПЦР с использованием ген-специфических зондов на основе флуорофоров TaqMan и универсальной основной смеси (Applied Biosystems, #4366072). Реакции кОТ-ПЦР преобразовывали в мультиплексные с использованием зондов для генов-мишеней и эталонного гена (RPLP0). Затем количественно определяли относительные кратные изменения мРНК с использованием способа  $\Delta\Delta Ct$ .

#### ПРИМЕР 5

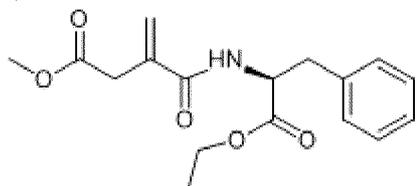
Репрезентативные соединения**(S)-4-((1-этокси-1-оксо-3-фенилпропан-2-ил)амино)-2-метилен-4-оксобутановая кислота (IS-100-127)**

Итаконовый ангидрид (50 мг, 0,45 ммоль) растворяли в безводном THF (5 мл) и твердом карбонате калия (0,19 г, 1,34 ммоль), а затем добавляли гидрохлорид этилового эфира L-фенилаланина (0,1 г, 0,45 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Затем летучие вещества выпаривали, остаток перерастворяли в DCM (30 мл) и экстрагировали 1 М водным раствором HCl (10 мл) и рассолом (10 мл). Органическую фазу сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, летучие вещества выпаривали и остаток подвергали конечной очистке обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением 100 мг (73%) желаемого соединения в качестве бесцветного полутвердого вещества.

<sup>1</sup>H-ЯМР (401 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ<sub>H</sub> 1,25 (т, J=7,1 Гц, 3H), 3,13 (дд, J=13,9, 5,9 Гц, 2H), 3,28 (с, 2H), 4,18 (кв, J=7,2 Гц, 2H), 4,86 (дт, J=7,8, 6,0 Гц, 1H), 5,90 (с, 1H), 6,46 (с, 1H), 6,65 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,06-7,38 (м, 5H), 9,98 (с, 1H).

ESI MS: 304,1 ([M - H]<sup>+</sup>).

HRMS (ESI): вычислено для C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>O<sub>5</sub>N 304,11905. Найдено: 304,11910.

**Метил (S)-3-((1-этокси-1-оксо-3-фенилпропан-2-ил)карбамоил)бут-3-еноат (IS-100-128)**

β-метилитаконат (50 мг, 0,35 ммоль) и НАТУ (0,13 г, 0,34 ммоль) растворяли в безводном DMF (3 мл), добавляли N,N-диизопропилэтиламин (0,12 мл, 0,69 ммоль) и смесь перемешивали в течение 5 минут при комнатной температуре. Добавляли гидрохлорид этилового эфира L-фенилаланина (80 мг, 0,35 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Затем летучие вещества выпаривали, остаток перерастворяли в DCM (30 мл) и экстрагировали 1 М водным раствором HCl (10 мл) и рассолом (10 мл). Органическую фазу сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, летучие вещества выпаривали и остаток подвергали колоночной флэш-хроматографии (Silicagel 60 размера 70-230, растворитель: циклогексан/этилацетат 2:1) с получением 100 мг (90%) соединения IS-100-128 в виде бесцветного полутвердого вещества.

<sup>1</sup>H-ЯМР (401 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ<sub>H</sub> 1,27 (т, J=7,1 Гц, 3H), 3,19 (дд, J=5,7, 4,6 Гц, 2H), 3,37 (д, J=1,1 Гц, 2H), 3,69 (с, 3H), 4,20 (кв, J=7,1 Гц, 2H), 4,90 (дт, J=7,6, 5,7 Гц, 1H), 5,50 (т, J=1,2 Гц, 1H), 5,74 (с, 1H), 6,60 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,09-7,19 (м, 2H), 7,21-7,36 (м, 3H).

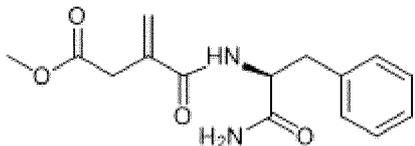
<sup>13</sup>C-ЯМР (101 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>C</sub> 12,76, 36,46, 36,53, 50,77, 52,04, 60,20, 120,63, 125,72,

127,13, 128,06, 134,53, 136,59, 165,52, 169,86, 170,01.

ESI MS: 342,1 ( $[M+Na]^+$ ).

HRMS (ESI): вычислено для  $C_{17}H_{22}O_5N$  320,14925. Найдено: 320,14892.

**Метил (S)-3-((1-амино-1-оксо-3-фенилпропан-2-ил)карбамоил)бут-3-еноат (IS-100-129)**



$\beta$ -метилитаконат (70 мг, 0,49 ммоль) и НАТУ (0,18 г, 0,49 ммоль) растворяли в безводном DMF (5 мл), добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (0,17 мл, 0,97 ммоль) и смесь перемешивали в течение 5 минут при комнатной температуре. Добавляли гидрохлорид амида *L*-фенилаланина (97 мг, 0,49 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Затем летучие вещества выпаривали, остаток перерастворяли в DCM (30 мл) и экстрагировали 1 М водным раствором HCl (10 мл) и рассолом (10 мл). Органическую фазу сушили над  $Na_2SO_4$ , летучие вещества выпаривали и остаток подвергали колоночной флэш-хроматографии (Silicagel 60 размера 70-230, растворитель: дихлорметан/метанол 20:1) с получением 120 мг (85%) соединения IS-100-129 в виде бесцветного полутвердого вещества.

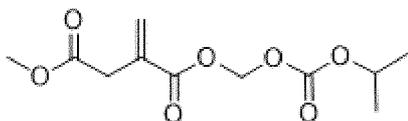
$^1H$ -ЯМР (401 МГц,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta_H$  3,14-3,31 (м, 3H), 3,46-3,56 (м, 1H), 3,68 (с, 3H), 4,77 (дт,  $J=8,0, 6,8$  Гц, 1H), 5,43 (с, 1H), 5,57-5,63 (м, 1H), 5,67 (с, 1H), 6,38 (с, 1H), 6,67 (д,  $J=8,0$  Гц, 1H), 7,21-7,38 (м, 5H).

$^{13}C$ -ЯМР (101 МГц,  $CDCl_3$ ):  $\delta_C$  37,45, 38,05, 52,24, 54,01, 121,42, 127,11, 128,76, 129,32, 136,60, 138,22, 167,87, 171,74, 173,19.

ESI MS: 313,1 ( $[M+Na]^+$ ).

HRMS (ESI): вычислено для  $C_{15}H_{18}O_4N_2Na$  313,11588. Найдено: 313,11545.

**1-(((изопропоксикарбонил)окси)метил)-4-метил-2-метиленсукцинат (IS-100-142)**



$\beta$ -метилитаконат (0,2 г, 1,39 ммоль), хлорметилизопропилкарбонат (0,22 мл, 1,66 ммоль) и карбонат калия (0,29 г, 2,08 ммоль) растворяли в безводном MeCN (5 мл) и смесь перемешивали в течение 16 часов при комнатной температуре. Добавляли EtOAc (60 мл) и смесь промывали рассолом (20 мл). Органическую фазу сушили над  $Na_2SO_4$ , летучие вещества выпаривали и остаток подвергали колоночной флэш-хроматографии (Silicagel 60 размера 70-230, растворитель: циклогексан/этилацетат 5:1) с получением 90 мг (25%) соединения IS-100-142 в виде бесцветного масла.

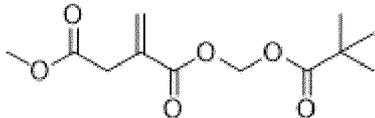
$^1H$ -ЯМР (401 МГц,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta_H$  1,34 (д,  $J=6,3$  Гц, 6H), 3,38 (с, 2H), 3,72 (с, 3H), 4,86-5,02 (м, 1H), 5,82-5,88 (м, 3H), 6,46 (с, 1H).

$^{13}\text{C}$ -ЯМР (101 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{C}}$  21,64, 37,20, 52,12, 73,10, 82,20, 130,50, 132,76, 153,29, 164,52, 170,77.

ESI MS: 283,1 ( $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ).

HRMS (ESI): вычислено для  $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{O}_7\text{Na}$  283,07882. Найдено: 283,07855.

**4-метил-1-((пивалоилокси)метил)-2-метиленсукцинат (IS-100-143)**



$\beta$ -метилитаконат (0,2 г, 1,39 ммоль), хлорметилпивалат (0,26 мл, 1,8 ммоль), йодид натрия (50 мг, 0,33 ммоль) и карбонат калия (0,29 г, 2,08 ммоль) растворяли в безводном MeCN (5 мл) и смесь перемешивали в течение 16 часов при 40°C. Добавляли EtOAc (60 мл) и смесь промывали рассолом (20 мл). Органическую фазу сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , летучие вещества выпаривали и остаток подвергали колоночной флэш-хроматографии (Silicagel 60 размера 70-230, растворитель: циклогексан/этилацетат 5:1) с получением 0,33 г (92%) соединения IS-100-143 в виде бесцветного масла.

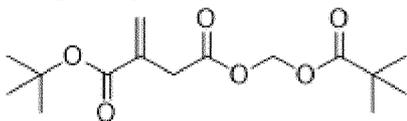
$^1\text{H}$ -ЯМР (401 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta_{\text{H}}$  1,20 (с, 9H), 3,34 (с, 2H), 3,68 (с, 3H), 5,79 (д,  $J=1,1$  Гц, 1H), 5,82 (с, 2H), 6,39 (с, 1H).

$^{13}\text{C}$ -ЯМР (101 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{C}}$  26,95, 37,38, 38,90, 52,21, 79,91, 130,30, 133,06, 164,82, 170,90, 177,19.

ESI MS: 281,1 ( $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ).

HRMS (ESI): вычислено для  $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{O}_6\text{Na}$  281,09956. Найдено: 281,09921.

**1-(трет-бутил)-4-((пивалоилокси)метил)-2-метиленсукцинат (IS-100-146)**



3-(трет-бутоксикарбонил)бут-3-еновую кислоту (0,2 г, 1,07 ммоль), хлорметилпивалат (0,2 мл, 1,4 ммоль), йодид натрия (30 мг, 0,21 ммоль) и карбонат калия (0,22 г, 1,61 ммоль) растворяли в безводном MeCN (4 мл) и смесь перемешивали в течение 16 часов при 45°C. Добавляли EtOAc (60 мл) и смесь промывали рассолом (20 мл). Органическую фазу сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , летучие вещества выпаривали и остаток подвергали колоночной флэш-хроматографии (Silicagel 60 размера 70-230, растворитель: циклогексан/этилацетат 6:1) с получением 0,23 г (71%) соединения IS-100-143 в виде бесцветного масла.

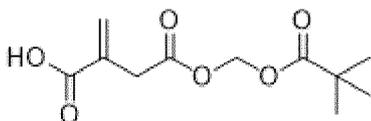
$^1\text{H}$ -ЯМР (401 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta_{\text{H}}$  1,21 (с, 9H), 1,48 (с, 9H), 3,33 (д,  $J=1,2$  Гц, 2H), 5,63 (д,  $J=1,2$  Гц, 1H), 5,76 (с, 2H), 6,25 (д,  $J=1,0$  Гц, 1H).

$^{13}\text{C}$ -ЯМР (101 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{C}}$  27,00, 28,10, 37,72, 38,90, 79,88, 81,44, 127,92, 134,86, 165,13, 169,79, 177,23.

ESI MS: 323,2 ( $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ).

HR ESI MS: вычислено для  $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{O}_6\text{Na}$  323,14651. Найдено: 323,14622.

**2-метилен-4-оксо-4-((пивалоилокси)метокси)бутановая кислота (IS-100-147)**



1-(трет-бутил)4-((пивалоилокси)метил)-2-метиленсукцинат (0,14 г, 0,47 ммоль) растворяли в безводном DCM (0,5 мл) с трифторуксусной кислотой (4 мл) и смесь перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. Летучие вещества выпаривали и остаток растворяли в DCM (3×15 мл) и упаривали три раза с получением 0,11 г (97%) соединения IS-100-147 в виде бесцветного масла.

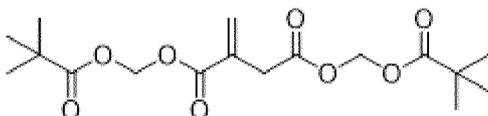
$^1\text{H}$ -ЯМР (401 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta_{\text{H}}$  1,21 (с, 9H), 3,37 (с, 2H), 5,77 (с, 2H), 5,87 (с, 1H), 6,49 (с, 1H), 11,12 (с, 1H).

$^{13}\text{C}$ -ЯМР (101 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{C}}$  26,81, 36,97, 38,76, 79,66, 131,36, 132,54, 169,22, 171,11, 177,13.

ESI MS: 267,1 ( $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ).

HRMS (ESI): вычислено для  $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{O}_6\text{Na}$  267,08391. Найдено: 267,08375.

#### Бис((пивалоилокси)метил)-2-метиленсукцинат (IS-100-148)



Итаконовую кислоту (0,2 г, 1,53 ммоль), хлорметилпивалат (0,55 мл, 3,84 ммоль), йодид натрия (50 мг, 0,3 ммоль) и карбонат калия (0,64 г, 4,60 ммоль) растворяли в безводном MeCN (5 мл) и смесь перемешивали в течение 16 часов при 45°C. EtOAc (60 мл) добавляли и смесь промывали рассолом (20 мл). Органическую фазу сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , летучие вещества выпаривали и остаток подвергали колоночной флэш-хроматографии (Silicagel 60 размера 70-230, растворитель: циклогексан/этилацетат 5:1) с получением 0,20 г (36%) соединения IS-100-148 в виде бесцветного масла.

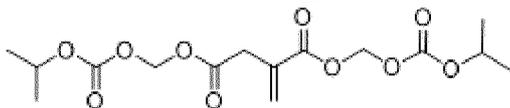
$^1\text{H}$ -ЯМР (401 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta_{\text{H}}$  1,20 (с, 18H), 3,38 (д,  $J=1,0$  Гц, 2H), 5,74 (с, 2H), 5,82 (с, 3H), 6,41 (с, 1H).

$^{13}\text{C}$ -ЯМР (101 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{C}}$  26,83, 26,84, 37,12, 38,75, 38,78, 79,70, 79,82, 130,52, 132,33, 164,45, 169,12, 177,07.

ESI MS: 381,2 ( $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ).

HRMS (ESI): вычислено для  $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{O}_8\text{Na}$  381,15199. Найдено: 381,15158.

#### Бис(((изопропоксикарбонил)окси)метил)-2-метиленсукцинат (IS-100-149)



Итаконовую кислоту (0,2 г, 1,53 ммоль), хлорметилизопропилкарбонат (0,51 мл, 3,84 ммоль), йодид натрия (50 мг, 0,3 ммоль) и карбонат калия (0,64 г, 4,60 ммоль) растворяли в безводном MeCN (5 мл) и смесь перемешивали в течение 16 часов при 45°C. Добавляли EtOAc (60 мл) и смесь промывали рассолом (20 мл). Органическую фазу сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , летучие вещества выпаривали и остаток подвергали колоночной флэш-

хроматографии (Silicagel 60 размера 70-230, растворитель: циклогексан/этилацетат 5:1) с получением 80 мг (14%) соединения IS-100-149 в виде бесцветного масла.

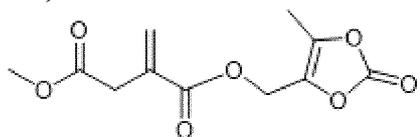
$^1\text{H}$ -ЯМР (401 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta_{\text{H}}$  1,31 (д,  $J=6,3$  Гц, 12H), 3,41 (с, 2H), 4,82-4,98 (м, 2H), 5,75 (с, 2H), 5,82 (с, 2H), 5,85 (с, 1H), 6,46 (с, 1H).

$^{13}\text{C}$ -ЯМР (101 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{C}}$  21,63, 36,95, 73,13, 82,00, 82,22, 131,05, 131,99, 153,26, 153,29, 164,28, 168,95.

ESI MS: 385,1 ( $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ).

HRMS (ESI): вычислено для  $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_{10}\text{Na}$  385,11052. Найдено: 385,11069.

**4-метил-1-((5-метил-2-оксо-1,3-диоксол-4-ил)метил-2-метиленсукцинат (LTP1025)**



$\beta$ -метилитаконат (200 мг, 1,39 ммоль) растворяли в безводном MeCN (5 мл), добавляли  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (384 мг, 2,78 ммоль, 2 экв.) и NaI (416 мг, 2,78 ммоль, 2 экв.) и полученную смесь нагревали при  $40^\circ\text{C}$  в течение 10 минут в инертных условиях. Наконец добавляли (4-хлорметил)-5-метил-1,3-диоксол-2-он (412 мг, 303 мкл, 2,78 ммоль, 2 экв.) и смесь нагревали при  $40^\circ\text{C}$  в течение 48 ч. MeCN выпаривали, добавляли EtOAc (50 мл) и органическую фазу промывали 10%  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$  (50 мл), дистиллированной  $\text{H}_2\text{O}$  (50 мл) и насыщенным раствором NaCl ( $2 \times 50$  мл). Органическую фазу сушили над  $\text{MgSO}_4$ , летучие вещества выпаривали и остаток подвергали колоночной флэш-хроматографии (Silicagel 60 размера 70-230, растворитель: циклогексан/EtOAc, 2:1) с получением 320 мг (90%) соединения LTP1025 в виде светло-желтого масла.

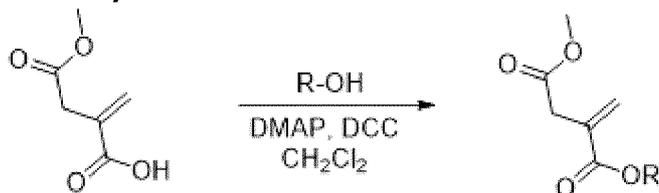
$^1\text{H}$ -ЯМР (401 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{H}}$  2,15 (с, 3H), 3,31 (с, 2H), 3,65 (с, 3H), 4,89 (с, 2H), 5,75 (с, 1H), 6,33 (с, 1H).

$^{13}\text{C}$ -ЯМР (101 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{C}}$  9,36, 37,36, 52,12, 54,28, 129,98, 132,99, 133,36, 140,30, 152,11, 165,51, 170,91.

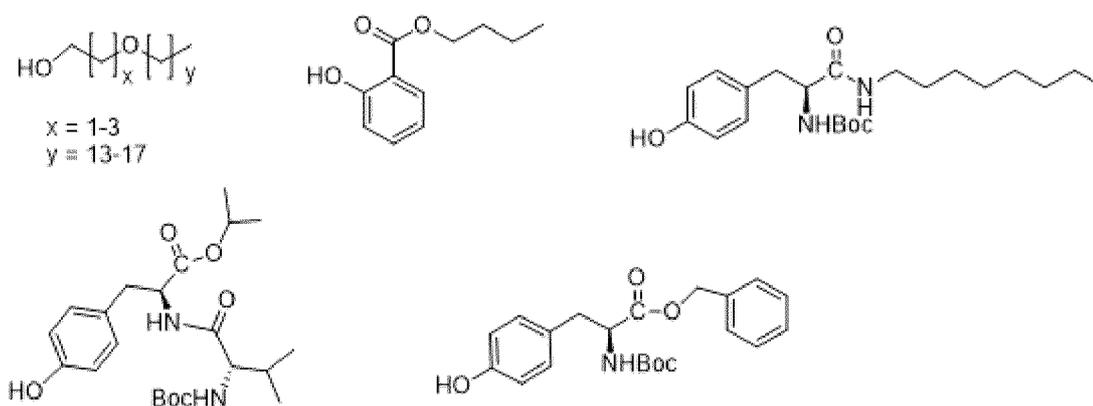
ESI MS: 279,1 ( $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ).

HRMS (ESI): вычислено для  $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{O}_7\text{Na}$  279,04752. Найдено: 279,04757.

**Алкил- $\beta$ -метилитаконаты**



R= алкил, арил, алкил салицилил, Вос-тирозилалкиламид, Вос-тирозиловый сложный эфир, (ди)пептид с концевым тирозиловым сложным эфиром, (ди)пептид с концевым тирозиловым алкиламидом



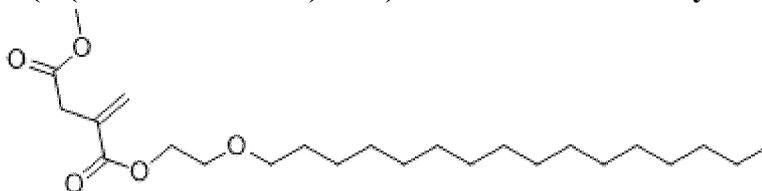
Примеры R-OH для алкил β-метилитаконов включают, но не ограничиваются ими:

Основную методику выполняли в соответствии с модифицированным способом, описанным в Boschert, D.; Schneider-Chaabane, A.; Himmelsbach, A.; Eickenscheidt, A.; Lienkamp, K. Synthesis и Биоактивность of Polymer-Based Интеруещ Mimics of Antimicrobial Peptides (SMAMPs) Made from Asymmetrically Disubstituted Itaconates. *Chem. Eur. J.* 2018, 24, 8217-8227.

L-тирозилалкиламида синтезировали в соответствии с McKenna, C. E.; Kashemirov, B. A.; Krylov, I. S.; Zakharova, V. M. Method to improve antiviral activity of nucleotide analogue drugs. US9550803 B2, Jan. 24, 2017; и Hidaka, K.; Gohda, K.; Teno, N.; Wanaka, K.; Tsuda, Y. Active site-directed plasmin inhibitors: Extension on the P2 residue. *Bioorg. Med. Chem.* 2016, 24, 545-553.

β-метилитаконат (1 ммоль) растворяли в сухом дихлорметане (3 мл). Добавляли соответствующее гидроксипроизводное (1,2 ммоль) и DMAP (1,5 ммоль) и раствор охлаждали до 0°C. Капельно добавляли раствор DCC (1,5 ммоль) в дихлорметане (2 мл) в атмосфере азота, и всю смесь перемешивали в течение 1 ч при 0°C, а затем в течение ночи при комнатной температуре. Смесь фильтровали, раствор экстрагировали 10% водным KHSO<sub>4</sub> (3×5 мл) и насыщенным NaHCO<sub>3</sub> (5 мл). Органическую фазу сушили над сульфатом натрия, упаривали и остаток подвергали хроматографии на колонке с силикагелем в системе, описанной ниже.

### 1-(2-(гексадецилокси)этил)-4-метил 2-метиленсукцинат (МК-933)



Хроматография в системе циклогексан-этилацетат (80:15). Выход: 253 мг (61%) бесцветной жидкости.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, м.д.) δ: 0,88 (т, 3H,  $J_{\text{CH}_3, \text{CH}_2}=7,1$ , CH<sub>3</sub> (18')), 1,38-1,20 (м, 26H, 13 x CH<sub>2</sub> (5'-17')), 1,57 (м, 2H, CH<sub>2</sub> (4')), 3,35 (д, 2H,  $J_{2, \text{CH}}=1,1$ , CH<sub>2</sub> (2)), 3,46 (т, 2H,  $J_{3', 4'}=6,7$ , OCH<sub>2</sub> (3')), 3,65 (м, 2H, OCH<sub>2</sub> (2')), 3,69 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4,30 (м, 2H, OCH<sub>2</sub> (1')), 5,73 (кв, 1H,  $J_{\text{gem}}=J_{\text{H}, 2}=1,1$ , =CH<sub>a</sub>), 6,37 (м, 1H, =CH<sub>b</sub>).

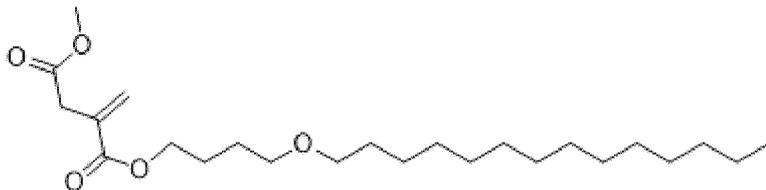
<sup>13</sup>C-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, м.д.) δ: 14,11 (C-18'), 22,68 (C-17'), 26,05 (C-5'), 29,35, 29,46, 29,61

и 29,68 (C-4', C-6' - C-15'), 31,91 (C-16'), 37,48 (C-2), 52,03 (OCH<sub>3</sub>), 64,29 (C-1'), 68,39 (C-2'), 71,46 (C-3'), 128,74 (=C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>), 133,64 (C-3), 166,08 (C-4), 171,11 (C-1).

CI MS: 413,3 (MH)<sup>+</sup> (60).

HRMS (CI): для C<sub>24</sub>H<sub>45</sub>O<sub>5</sub> (MH)<sup>+</sup> вычислено: 413,3267; найдено: 413,3264.

#### 4-метил-1-(4-(тетрадецилокси)бутил)-2-метиленсукцинат (МК-937)



Хроматография в системе циклогексан-этилацетат (7:1). Выход: 259 мг (63%) бесцветной жидкости.

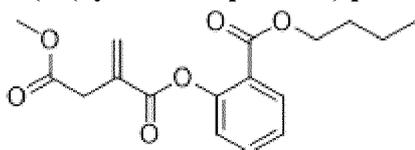
<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, м.д.) δ: 0,87 (т, 3H, J<sub>CH<sub>3</sub>,CH<sub>2</sub></sub>=7,1, CH<sub>3</sub> (18')), 1,37-1,20 (м, 22H, 11 x CH<sub>2</sub> (7'-17')), 1,55 (м, 2H, CH<sub>2</sub> (6')), 1,64 (м, 2H, CH<sub>2</sub> (3')), 1,74 (м, 2H, CH<sub>2</sub> (2')), 3,33 (д, 2H, J<sub>2,-CH</sub>=1,1, CH<sub>2</sub> (2)), 3,38 (т, 2H, J<sub>5',6'</sub>=6,7, OCH<sub>2</sub> (5')), 3,42 (т, 2H, J<sub>4',3'</sub>=6,4, OCH<sub>2</sub> (4')), 3,69 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4,18 (т, 2H, J<sub>1',2'</sub>=6,6, OCH<sub>2</sub> (1')), 5,70 (кв, 1H, J<sub>gem</sub>=J<sub>Ha,2</sub>=1,1, =CH<sub>a</sub>), 6,32 (м, 1H, =CH<sub>b</sub>).

<sup>13</sup>C-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, м.д.) δ: 14,10 (C-18'), 22,67 (C-17'), 25,46 (C-2'), 26,17 и 26,21 (C-3', C-7'), 29,34, 29,49, 29,60, 29,65 и 29,73 (C-6' и C-8' - C-15'), 31,90 (C-16'), 37,53 (C-2), 52,01 (OCH<sub>3</sub>), 64,93 (C-1'), 70,10 (C-4'), 71,05 (C-5'), 128,36 (=C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>), 133,89 (C-3), 166,11 (C-4), 171,15 (C-1).

CI MS: 412,3 (M)<sup>+</sup> (6).

HRMS (CI): для C<sub>24</sub>H<sub>44</sub>O<sub>5</sub> (M)<sup>+</sup> вычислено: 412,3189; найдено: 412,3187.

#### 1-(2-(бутоксикарбонил)фенил)-4-метил 2-метиленсукцинат (МК-939)



Хроматография в системе циклогексан-этилацетат (6:1). Выход: 230 мг (72%) бесцветной жидкости.

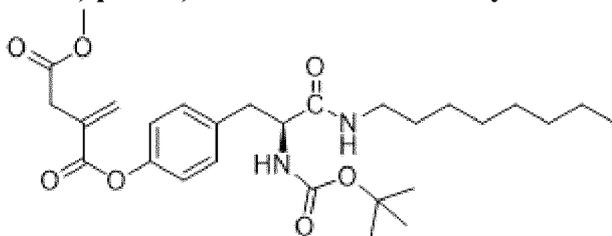
<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, м.д.) δ: 0,94 (т, 3H, CH<sub>3</sub> (4')), 1,42 (м, 2H, CH<sub>2</sub> (3')), 1,67 (м, 2H, CH<sub>2</sub> (2')), 3,48 (д, 2H, J<sub>CH<sub>2</sub>,H</sub>=1,1, CH<sub>2</sub>-C=O), 3,73 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4,25 (т, 2H, J<sub>1',2'</sub>=6,7, OCH<sub>2</sub> (1')), 5,94 (кв, 1H, J<sub>gem</sub>=J<sub>Ha, CH<sub>2</sub></sub>=1,1, =CH<sub>a</sub>), 6,62 (м, 1H, =CH<sub>b</sub>), 7,14 (ддд, 1H, J<sub>3,4</sub>=8,1, J<sub>3,5</sub>=1,2, J<sub>3,6</sub>=0,6, H-3), 7,32 (ддд, 1H, J<sub>5,6</sub>=7,9, J<sub>5,4</sub>=7,4, J<sub>5,3</sub>=1,2, H-5), 7,56 (ддд, 1H, J<sub>4,3</sub>=8,1, J<sub>4,5</sub>=7,4, J<sub>4,6</sub>=1,7, H-4), 8,02 (ддд, 1H, J<sub>6,5</sub>=7,9, J<sub>6,4</sub>=1,7, J<sub>6,3</sub>=0,3, H-6).

<sup>13</sup>C-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, м.д.) δ: 13,70 (C-4'), 19,16 (C-3'), 30,60 (C-2'), 37,43 (C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>C=O), 52,09 (OCH<sub>3</sub>), 65,05 (C-1'), 123,70 (C-1), 123,80 (C-3), 126,06 (C-5), 130,41 (=C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>), 131,74 (C-6), 133,18 (C=CH<sub>2</sub>), 133,64 (C-4), 150,43 (C-2), 164,52 (COO<sub>2</sub>Bu), 164,70 (COO<sub>2</sub>Ph), 170,95 (COOMe).

ESI MS: 343,1 (M+Na)<sup>+</sup> (100).

HRMS (ESI): для C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>O<sub>6</sub>Na (M+Na)<sup>+</sup> вычислено: 343,11521; найдено: 343,11487.

**(S)-1-(4-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-(октиламино)-3-оксопропил)фенил)-4-метил-2-метиленсукцинат (МК-940)**



Хроматография в системе циклогексан-этилацетат (2:1), за которой следует дополнительная хроматография в системе 1,5% MeOH в CHCl<sub>3</sub>. Выход: 325 мг (63%) белого аморфного твердого вещества.

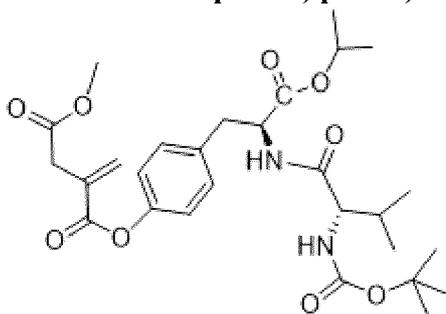
<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, м.д.) δ: 0,86 (т, 3H,  $J_{\text{CH}_3, \text{CH}_2}=7,1$ , CH<sub>3</sub> (11')), 1,14-1,31 (м, 10H, 5 x CH<sub>2</sub> (6'-10')), 1,36 (м, 2H, CH<sub>2</sub> (5')), 1,41 (с, 9H, CH<sub>3</sub> (*t*-Bu)), 3,02 и 3,06 (м, 2H, CH<sub>2</sub> (тирозин)), 3,14 (м, 2H, CH<sub>2</sub> (4')), 3,44 (с, 2H,  $\underline{\text{CH}_2}\text{-C=O}$ ), 3,71 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4,25 (м, 1H,  $\underline{\text{CH}}\text{-NH}$  (2')), 5,09 (ушир. с, 1H, 2'-NH), 5,83 (ушир. с, 1H, 3'-NH), 5,88 (м, 1H, =CH<sub>a</sub>), 6,53 (с, 1H, =CH<sub>b</sub>), 7,04 (д, 2H,  $J_{2,3}=8,4$ , H-2 (аром.)), 7,21 (д, 2H,  $J_{3,2}=8,4$ , H-3 (аром.)).

<sup>13</sup>C-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, м.д.) δ: 14,04 (C-11'), 22,58 (C-10'), 26,75 (C-6'), 28,24 ( $\underline{\text{CH}_3}$  (*t*-Bu)), 29,10, 29,13 и 29,32 (C-5', C-7', C-8'), 31,74 (C-9'), 37,48 ( $\underline{\text{CH}_2}\text{C=O}$ ), 37,91 (C-1'), 39,49 (C-4'), 52,11 (OCH<sub>3</sub>), 55,90 (C-2'), 80,16 ( $\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$ ), 121,59 (C-2), 130,08 (=CH<sub>2</sub>), 130,29 (C-3), 133,36 ( $\underline{\text{C}}=\text{CH}_2$ ), 134,51 (C-4), 149,61 (C-1), 155,38 (NH- $\underline{\text{COO}}$ ), 164,60 ( $\underline{\text{COO}}\text{Ph}$ ), 170,75 и 170,91 (C-3', CH<sub>3</sub>O- $\underline{\text{C}}=\text{O}$ ).

ESI MS: 1059,6 (2M+Na)<sup>+</sup> (10), 541,3 (M+Na)<sup>+</sup> (100).

HRMS (ESI): для C<sub>28</sub>H<sub>42</sub>O<sub>7</sub>N<sub>2</sub>Na (M+Na)<sup>+</sup> вычислено: 541,28842; найдено: 541,28735.

**1-(4-((S)-2-((S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-метилбутанамидо)-3-изопропокси-3-оксопропил)фенил)-4-метил-2-метиленсукцинат (МК-942)**



Хроматография в системе циклогексан-ацетон (4:1). Выход: 420 мг (77%) белого твердого вещества.

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMSO-*d*<sub>6</sub>, м.д.) δ: 0,77-0,80 (м, 6H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1,05 и 1,13 (2 x д, 6H,  $J_{\text{CH}_3, \text{CH}}=6,3$ , OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1,37 (с, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1,85 (м, 1H,  $\underline{\text{CH}}(\text{CH}_3)_2$ ), 2,94 (дд, 1H,  $J_{3'a,2'}=8,5$ ,  $J_{\text{gem}}=13,9$ , H-3'a), 3,00 (дд, 1H,  $J_{3'b,2'}=6,4$ ,  $J_{\text{gem}}=13,9$ , H-3'b), 3,50 (с, 2H,  $\underline{\text{CH}_2}\text{-COOMe}$ ), 3,62 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,80 (дд, 1H,  $J_{2'', \text{NH}}=9,2$ ,  $J_{2'', 3''}=7,1$ , H-2''), 4,42 (м, 1H, H-2'), 4,81 (септ, 1H,  $J_{\text{CH}, \text{CH}_3}=6,3$ , OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 6,02 и 6,42 (2 x д, 2H,  $J_{\text{gem}}=1,1$ , =CH<sub>2</sub>), 6,60 (д, 1H,  $J_{\text{NH}, 2''}=9,2$ , NH-2''), 7,00 (м, 2H, H-аром. (2)), 7,28 (м, 2H, H-аром. (3)), 8,29 (д,  $J_{\text{NH}, 2'}=7,5$ , NH-2').

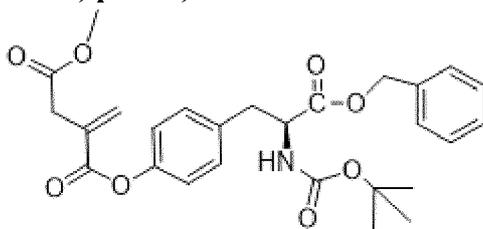
<sup>13</sup>C-ЯМР (DMSO-*d*<sub>6</sub>, м.д.) δ: 18,39 и 19,35 (C-4'), 21,54 и 21,69 (O-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 28,38

(C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 30,73 (C-3''), 36,24 (C-3'), 37,16 (CH<sub>2</sub>-COOMe), 52,01 (OCH<sub>3</sub>), 53,70 (C-2'), 59,61 (C-2''), 68,23 (O-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 78,16 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 121,43 (C-2), 130,47 (C-3), 130,88 (=CH<sub>2</sub>), 133,59 (C=CH<sub>2</sub>), 135,00 (C-4), 149,24 (C-1), 155,50 (NH-COO), 164,61 (COO-Ph), 170,96 и 171,02 (C-1', COOMe), 171,63 (C-1'').

ESI MS: 571,3 (M+Na)<sup>+</sup> (100), 549,3 (MH)<sup>+</sup> (2).

HRMS (ESI): для C<sub>28</sub>H<sub>40</sub>O<sub>9</sub>N<sub>2</sub>Na (M+Na)<sup>+</sup> вычислено: 571,26260; найдено: 571,26247.

**(S)-1-(4-(3-(бензилокси)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-оксопропил)фенил) 4-метил 2-метиленсукцинат (МК-943)**



Хроматография в системе циклогексан-ацетон (4:1). Выход: 439 мг (88%) бесцветного сиропа.

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMSO-*d*<sub>6</sub>, м.д.) δ: 1,32 (с, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 2,90 (дд, 1H, *J*<sub>3'a,2</sub>=10,0, *J*<sub>gem</sub>=13,8, H-3'a), 3,02 (дд, 1H, *J*<sub>3'b,2</sub>=5,4, *J*<sub>gem</sub>=13,8, H-3'b), 3,51 (с, 2H, CH<sub>2</sub>-COOMe), 3,63 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4,21 (ддд, 1H, *J*<sub>2',3'</sub>=10,0 и 5,4, *J*<sub>2',NH</sub>=8,0, (H-2')), 5,10 (с, 2H, O-CH<sub>2</sub>Ph), 6,04 и 6,43 (2 х д, 2H, *J*<sub>gem</sub>=1,1, =CH<sub>2</sub>), 7,02 (м, 2H, H-2 (аром.)), 7,27-7,37 (м, 7H, H-3, H-2'', H-3'', H-4'' (аром.)), 7,41 (ушир. д, 1H, *J*<sub>NH, CH</sub>=8,0, NH).

<sup>13</sup>C-ЯМР (DMSO-*d*<sub>6</sub>, м.д.) δ: 28,33 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 35,85 (C-3'), 37,18 (CH<sub>2</sub>-COOMe), 52,04 (OCH<sub>3</sub>), 55,60 (C-2'), 66,17 (O-CH<sub>2</sub>Ph), 78,60 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 121,51 (C-2), 128,05 (C-2''), 128,24 (C-4''), 128,59 (C-3''), 130,46 (C-3), 130,95 (=CH<sub>2</sub>), 133,59 (C=CH<sub>2</sub>), 135,48 (C-4), 136,06 (C-1''), 149,21 (C-1), 155,68 (NH-CO), 164,68 (COO-C(1)), 171,04 (COO-Me), 172,19 (C-1').

ESI MS: 1017,5 (2M+Na)<sup>+</sup> (15), 520,2 (M+Na)<sup>+</sup> (100).

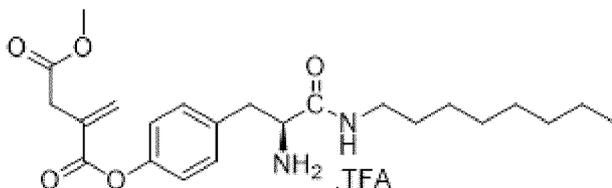
HRMS (ESI): для C<sub>27</sub>H<sub>31</sub>O<sub>8</sub>NNa (M+Na)<sup>+</sup> вычислено: 520,19419; найдено: 520,19394.

**Удаление трет-бутоксикарбонильной (Boc) защитной группы. Общая методика.**

Смесь дихлорметана и трифторуксусной кислоты (1:1, 16 мл) добавляли к соответствующему производному Boc (0,8 ммоль). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин и упаривали. Остаток подвергали кристаллизации (МК-944) или хроматографии на колонке с силикагелем (100 мл) в системе, описанной ниже, а затем проводили очистку обращенно-фазовой ВЭЖХ и лиофилизацию (соединения МК-941, МК-945).

Были синтезированы следующие соединения:

**(S)-1-(4-(2-амино-3-(октиламино)-3-оксопропил)фенил)-4-метил 2-метиленсукцинат, соль трифторуксусной кислоты (МК-941)** 2-



Хроматография в системе этилацетат-метанол (15:2) дала 183 мг (43%) желтоватой пены, которую подвергали конечной очистке обращенно-фазовой ВЭЖХ (градиент от 20 до 60%  $\text{CH}_3\text{CN}$  в 0,1%  $\text{TFA}/\text{H}_2\text{O}$  в течение 40 мин, время удержания 36,8 мин). Выход: 124 мг (29%) белого твердого вещества.

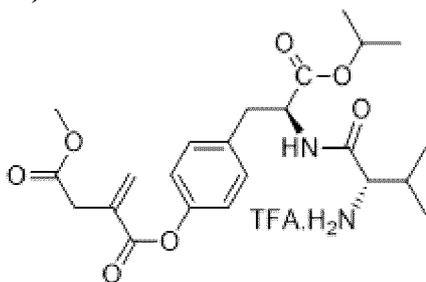
$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{DMSO}-d_6$ , м.д.)  $\delta$ : 0,85 (т, 3H,  $J_{\text{CH}_3, \text{CH}_2}=7,0$ ,  $\text{CH}_3$ ), 1,11-1,32 (м, 12H, 6 x  $\text{CH}_2$  ( $2''-7''$ )), 2,94 (м, 1H,  $\text{NH}-\text{CH}_a$ ), 3,00 (м, 2H,  $\text{Ph}-\text{CH}_2$ ), 3,11 (м, 1H,  $\text{NH}-\text{CH}_b$ ), 3,51 (с, 2H,  $\text{CH}_2\text{COOMe}$ ), 3,63 (с, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3,91 (м, 1H,  $\text{CH}-\text{NH}_3^+$ ), 6,05 и 6,42 (2 x д,  $J_{\text{gem}}=1,1$ ,  $=\text{CH}_2$ ), 7,08 (м, 2H, H-2 (аром.)), 7,26 (м, 2H, H-3 (аром.)), 8,22 (ушир. с, 3H,  $\text{NH}_3^+$ ), 8,31 (ушир. т 1H,  $J_{\text{NH}, 1''}=5,6$ , NH).

$^{13}\text{C}$ -ЯМР ( $\text{DMSO}-d_6$ , м.д.)  $\delta$ : 14,44 ( $\text{CH}_3$  ( $8''$ )), 22,57 ( $\text{CH}_2$  ( $7''$ )), 26,76 ( $\text{CH}_2$  ( $3''$ )), 29,07, 29,13 и 29,15 ( $\text{CH}_2$  ( $2'', 4'', 5''$ )), 31,73 ( $\text{CH}_2$  ( $6''$ )), 36,93 ( $\text{Ph}-\text{CH}_2$ ), 37,37 ( $\text{CH}_2\text{COOMe}$ ), 39,12 ( $\text{NH}-\text{CH}_2$ ), 52,26 ( $\text{OCH}_3$ ), 53,96 ( $\text{CH}-\text{NH}_3^+$ ), 122,04 (C-2 (аром.)), 131,05 (C-3 (аром.)), 131,21 ( $=\text{CH}_2$ ), 133,12 (C-4 (аром.)), 133,80 ( $\text{C}=\text{CH}_2$ ), 149,98 (C-1 (аром.)), 164,80 (COO), 167,89 ( $\text{NH}-\text{C}=\text{O}$ ), 171,26 ( $\text{COOMe}$ ).

ESI MS: 441,2 ( $\text{M}+\text{Na}$ )<sup>+</sup> (100), 419,3 ( $\text{MH}$ )<sup>+</sup> (35).

HRMS (ESI): для  $\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{O}_5\text{N}_2\text{Na}$  ( $\text{M}+\text{Na}$ )<sup>+</sup> вычислено: 441,23599; найдено: 441,23569. Для  $\text{C}_{23}\text{H}_{35}\text{O}_5\text{N}_2$  ( $\text{MH}$ )<sup>+</sup> вычислено: 419,25405; найдено: 419,25385.

**1-(4-((S)-2-((S)-2-амино-3-метилбутанамидо)-3-изопропокси-3-оксопропил)фенил)-4-метил-2-метиленсукцинат, соль трифторуксусной кислоты (МК-944)**



Кристаллизация из этилацетата с добавлением диэтилового эфира. Выход: 324 мг (72%) белых кристаллов.

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{DMSO}-d_6$ , м.д.)  $\delta$ : 0,93 и 0,97 (2 x д, 6H,  $J_{\text{CH}_3, \text{CH}}=6,9$ ,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 1,07 и 1,15 (2 x д, 6H,  $J_{\text{CH}_3, \text{CH}}=6,2$ ,  $\text{O}-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 2,13 (м, 1H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 2,99 (дд, 1H,  $J_{3'a, 2'}=8,3$ ,  $J_{\text{gem}}=14,1$ , H-3'a), 3,04 (дд, 1H,  $J_{3'b, 2'}=6,3$ ,  $J_{\text{gem}}=14,1$ , H-3'b), 3,51 (с, 2H,  $\text{CH}_2-\text{COOMe}$ ), 3,63 (с, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3,65 (д, 1H,  $J_{2'', 3''}=5,1$ , H-2''), 4,50 (м, 1H, H-2'), 4,85 (септ, 1H,  $J_{\text{CH}, \text{CH}_3}=6,2$ ,  $\text{O}-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 6,04 и 6,43 (2 x м, 2H,  $=\text{CH}_2$ ), 7,05 (м, 2H, H-2), 7,32 (м, 2H, H-3), 8,09 (ушир. с, 3H,  $\text{NH}_3^+$ ), 8,90 (д, 1H,  $J_{\text{NH}, 2'}=7,0$ , NH).

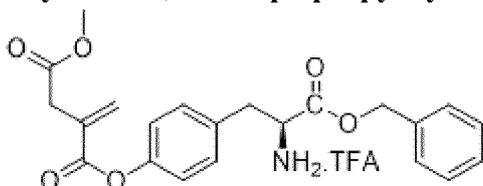
$^{13}\text{C}$ -ЯМР ( $\text{DMSO}-d_6$ , м.д.)  $\delta$ : 17,44 и 18,56 (C-4''), 21,52 и 21,69 ( $\text{O}-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 30,10

(C-3'), 36,03 (C-3'), 37,16 ( $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-COOMe}$ ), 52,03 ( $\text{OCH}_3$ ), 54,27 (C-2'), 57,24 (C-2''), 68,66 ( $\text{O-CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 121,66 (C-2), 130,53 (C-3), 131,04 ( $=\underline{\text{C}}\text{H}_2$ ), 133,54 ( $\underline{\text{C}}=\text{CH}_2$ ), 134,68 (C-4), 149,41 (C-1), 164,71 ( $\underline{\text{C}}\text{OO-Ph}$ ), 168,41 ( $\text{NH-}\underline{\text{C}}\text{O}$ ), 170,56 ( $\underline{\text{C}}\text{OO-}i\text{Pr}$ ), 171,07 ( $\underline{\text{C}}\text{OOMe}$ ).

ESI MS: 471,2 ( $\text{M}+\text{Na}$ )<sup>+</sup> (58), 449,2 ( $\text{MH}$ )<sup>+</sup> (100).

HRMS (ESI): для  $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{O}_7\text{N}_2\text{Na}$  ( $\text{M}+\text{Na}$ )<sup>+</sup> вычислено: 471,21017; найдено: 471,20999.  
Для  $\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{O}_7\text{N}_2$  ( $\text{MH}$ )<sup>+</sup> вычислено: 449,22823; найдено: 449,22815.

**(S)-1-(4-(2-амино-3-(бензилокси)-3-оксипропил)фенил)-4-метил-2-метиленисукцинат, соль трифторуксусной кислоты (МК-945)**



Хроматография в системе дихлорметан-метанол (50:2) дала 270 мг (68%) желтоватого сиропа, который подвергали конечной очистке посредством обращенно-фазовой ВЭЖХ (градиент от 15 до 50%  $\text{CH}_3\text{CN}$  в 0,1% TFA/  $\text{H}_2\text{O}$  в течение 40 мин, время удержания 37,1 мин). Выход: 85 мг (21%) тягучего полутвердого вещества.

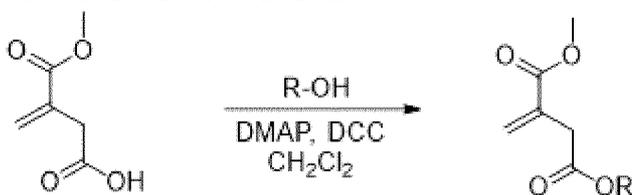
<sup>1</sup>H-ЯМР ( $\text{DMSO-}d_6$ , м.д.)  $\delta$ : 3,08 (дд, 1H,  $J_{3'a,2'}=7,7$ ,  $J_{\text{gem}}=14,1$ , H-3'a), 3,16 (дд, 1H,  $J_{3'b,2'}=6,0$ ,  $J_{\text{gem}}=14,1$ , H-3'b), 3,53 (с, 2H,  $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-COOMe}$ ), 3,63 (с, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4,40 (дд, 1H,  $J_{2',3'}=7,6$  и 6,1, H-2'), 5,13 и 5,17 (2 х д, 2H,  $J_{\text{gem}}=12,3$ ,  $\text{O-}\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{Ph}$ ), 6,06 и 6,45 (2 х д, 2H,  $J_{\text{gem}}=1,1$ ,  $=\text{CH}_2$ ), 7,05 (м, 2H, H-2 (аром.)), 7,24 (м, 2H, H-3 (аром.)), 7,26 (м, 2H, H-2''), 7,34-7,38 (м, 3H, H-3'', H-4'' (аром.)), 8,58 (ушир. с, 3H,  $\text{NH}_3^+$ ).

<sup>13</sup>C-ЯМР ( $\text{DMSO-}d_6$ , м.д.)  $\delta$ : 35,68 (C-3'), 37,21 ( $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-COOMe}$ ), 52,07 ( $\text{OCH}_3$ ), 53,35 (C-2'), 67,44 ( $\text{O-}\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{Ph}$ ), 121,97 (C-2), 128,05 (C-2''), 128,67-128,69 (C-2'', C-3'', C-4''), 130,87 (C-3), 131,13 ( $=\underline{\text{C}}\text{H}_2$ ), 132,48 (C-4), 133,56 ( $\underline{\text{C}}=\text{CH}_2$ ), 135,02 (C-1''), 149,86 (C-1), 164,62 ( $\text{CH}_2\text{-}\underline{\text{C}}\text{OO}$ ), 169,20 ( $\underline{\text{C}}\text{OO-Bn}$ ), 171,11 ( $\underline{\text{C}}\text{OO-Me}$ ),

ESI MS: 420,1 ( $\text{M}+\text{Na}$ )<sup>+</sup> (38), 398,2 ( $\text{MH}$ )<sup>+</sup> (100).

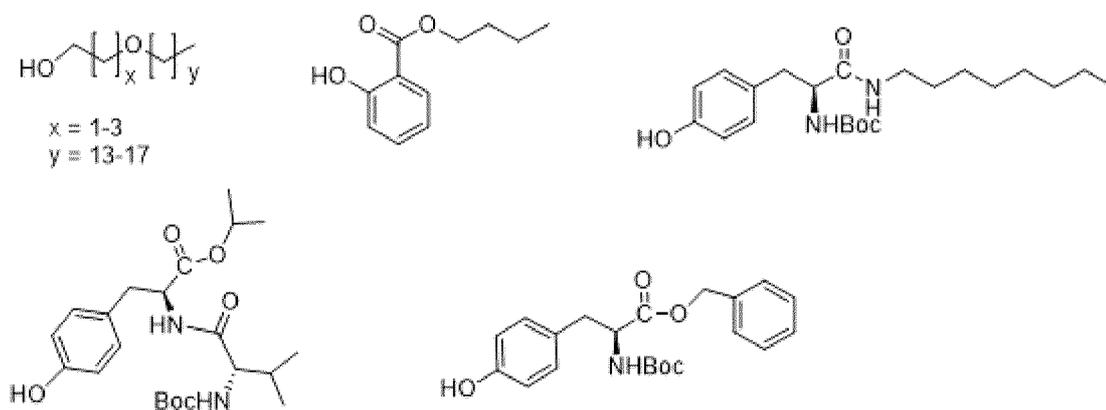
HRMS (ESI): для  $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{O}_6\text{NNa}$  ( $\text{M}+\text{Na}$ )<sup>+</sup> вычислено: 420,14176; найдено: 420,14120.  
Для  $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{O}_6\text{N}$  ( $\text{MH}$ )<sup>+</sup> вычислено: 398,15981; найдено: 398,15939.

**Алкил  $\alpha$ -метилитаконаты**



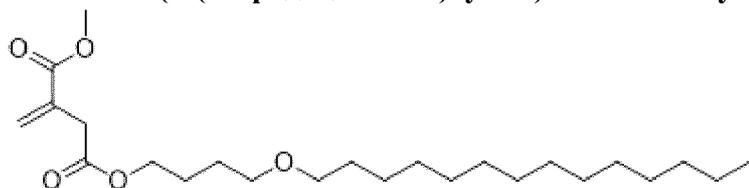
R=алкил, арил, алкил, салицилил, Вос-тирозилалкиламид, Вос-тирозиловый сложный эфир, (ди)пептид с концевым тирозиловым сложным эфиром, (ди)пептид с концевым тирозилалкиламидом

Примеры R-OH для алкил  $\alpha$ -метилитаконатов включают, но не ограничиваются ими:



$\alpha$ -метилитаконат (1 ммоль) растворяли в сухом дихлорметане (3 мл). Добавляли соответствующее гидроксипроизводное (1,2 ммоль) и DMAP (1,5 ммоль) и раствор охлаждали до 0°C. Капельно добавляли раствор DCC (1,5 ммоль) в дихлорметане (2 мл) в атмосфере азота, и всю смесь перемешивали в течение 1 ч при 0°C, а затем в течение ночи при комнатной температуре. Смесь фильтровали, раствор экстрагировали 10% водным раствором  $\text{KHSO}_4$  (3  $\times$  5 мл) и насыщенным  $\text{NaHCO}_3$  (5 мл). Органическую фазу сушили над натрий сульфат, упаривали и остаток подвергали хроматографии на колонке с силикагелем в системе, описанной ниже.

#### 1-метил-4-(4-(тетрадецилокси)бутил)-2-метиленсукцинат (МК-956)



Хроматография в системе циклогексан-этилацетат (10:1). Выход: 244 мг (59%) бесцветной жидкости.

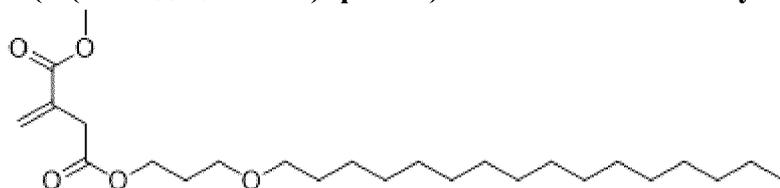
$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , м.д.)  $\delta$ : 0,87 (т, 3H,  $J_{\text{CH}_3, \text{CH}_2}=7,0$ ,  $\text{CH}_3$  (14)), 1,24-1,33 (м, 22H, 11  $\times$   $\text{CH}_2$  (3-13)), 1,54 (м, 2H,  $\text{CH}_2$  (2)), 1,62 (м, 2H,  $\text{COO}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 1,69 (м, 2H,  $\text{COO}-\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 3,33 (д, 2H,  $J_{\text{CH}_2, \text{C}=\text{CH}_2}=1,2$ ,  $\text{CH}_2-\text{COO}$ ), 3,38 (т, 2H,  $J_{1,2}=6,7$ ,  $\text{CH}_2$  (1)), 3,41 (т, 2H,  $J_{\text{CH}_2, \text{CH}_2}=6,4$ ,  $\text{COO}-(\text{CH}_2)_3\text{CH}_2\text{O}$ ), 3,76 (с, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4,12 (т, 2H,  $J_{\text{CH}_2, \text{CH}_2}=6,5$ ,  $\text{COO}-\text{CH}_2$ ), 5,70 (кв, 1H,  $J_{\text{Ha}, \text{CH}_2}=J_{\text{gem}} 1,1$ ,  $=\text{CH}_a$ ), 6,32 (д, 1H,  $J_{\text{gem}} 1,1$ ,  $=\text{CH}_b$ ).

$^{13}\text{C}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , м.д.)  $\delta$ : 14,11 (C-14), 22,67 (C-13), 25,42 ( $\text{COO}-\text{CH}_2-\text{CH}_2$ ), 26,14 и 26,17 (C-3,  $\text{COO}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 29,34-29,73 (м, C-2, C-4 - C-11), 31,91 (C-12), 37,75 ( $\text{CH}_2\text{COO}$ ), 52,10 ( $\text{OCH}_3$ ), 64,81 ( $\text{COO}-\text{CH}_2$ ), 70,10 ( $\text{COO}-(\text{CH}_2)_3\text{CH}_2\text{O}$ ), 71,05 (C-1), 128,44 ( $\text{C}=\text{CH}_2$ ), 133,75 ( $\text{C}=\text{CH}_2$ ), 166,65 ( $\text{COO}-\text{CH}_3$ ), 170,72 ( $\text{CH}_2-\text{COO}$ ).

ESI MS: 847,6 ( $2\text{M}+\text{Na}$ )<sup>+</sup> (10), 435,3 ( $\text{M}+\text{Na}$ )<sup>+</sup> (100).

HRMS (ESI): для  $\text{C}_{24}\text{H}_{44}\text{O}_5\text{Na}$  ( $\text{M}+\text{Na}$ )<sup>+</sup> вычислено: 435,30810; найдено: 435,30841.

#### 4-(3-(гексадецилокси)пропил)-1-метил-2-метиленсукцинат (МК-957)



Хроматография в системе циклогексан-этилацетат (80:15). Выход: 120 мг (28%) бесцветной жидкости.

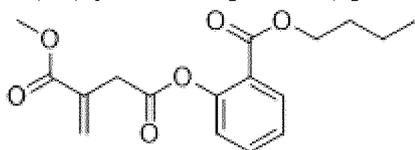
$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , м.д.)  $\delta$ : 0,87 (т, 3H,  $J_{\text{CH}_3, \text{CH}_2}=7,0$ ,  $\text{CH}_3$  (16)), 1,23-1,33 (м, 26 H, 13 x  $\text{CH}_2$  (3-15)), 1,54 (м, 2H,  $\text{CH}_2$  (2)), 1,88 (р, 2H,  $\text{OCH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{O}$ ), 3,33 (д, 2H,  $J_{\text{CH}_2, \text{C}=\text{CH}_2}=1,2$ ,  $\text{CH}_2\text{-COO}$ ), 3,38 (т, 2H,  $J_{1,2}=6,7$ ,  $\text{OCH}_2$  (1)), 3,45 (т, 2H,  $J_{\text{CH}_2, \text{CH}_2}=6,3$ ,  $\text{COO-(CH}_2)_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 3,76 (с, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4,19 (т, 2H,  $J_{\text{CH}_2, \text{CH}_2}=6,5$ ,  $\text{COO-CH}_2$ ), 5,70 (кв, 1H,  $J_{\text{Ha}, \text{CH}_2}=J_{\text{gem}} 1,1$ ,  $=\text{CH}_a$ ), 6,32 (д, 1H,  $J_{\text{gem}} 1,1$ ,  $=\text{CH}_b$ ).

$^{13}\text{C}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , м.д.)  $\delta$ : 14,10 (C-16), 22,67 (C-15), 26,14 (C-3), 28,98 ( $\text{OCH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{O}$ ), 29,34-29,69 (м, C-2, C-4 - C-13), 31,91 (C-14), 37,72 ( $\text{CH}_2\text{COO}$ ), 52,10 ( $\text{OCH}_3$ ), 62,27 ( $\text{COO-CH}_2$ ), 66,99 ( $\text{COO-(CH}_2)_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 71,16 (C-1), 128,44 ( $\text{C}=\text{CH}_2$ ), 133,73 ( $\text{C}=\text{CH}_2$ ), 166,63 ( $\text{COO-CH}_3$ ), 170,64 ( $\text{CH}_2\text{-COO}$ ).

ESI MS: 875,7 ( $2\text{M}+\text{Na}$ ) $^+$  (5), 449,3 ( $\text{M}+\text{Na}$ ) $^+$  (100).

HRMS (ESI): для  $\text{C}_{25}\text{H}_{46}\text{O}_5\text{Na}$  ( $\text{M}+\text{Na}$ ) $^+$  вычислено: 449,32375; найдено: 449,32382.

#### 4-(2-(бутоксикарбонил)фенил)-1-метил-2-метиленсукцинат (МК-961)



Хроматография в системе циклогексан-этилацетат (6:1). Выход: 63 мг (20%) бесцветной жидкости.

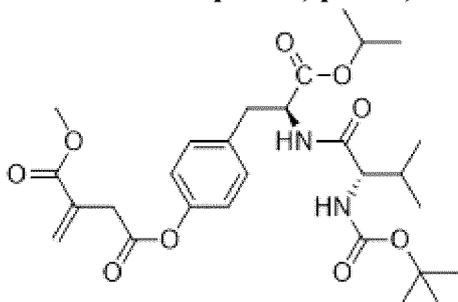
$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , м.д.)  $\delta$ : 0,97 (т, 3H,  $J_{\text{CH}_3, \text{CH}_2}=7,4$ ,  $\text{CH}_3$  (4')), 1,45 (м, 2H,  $\text{CH}_2$  (3')), 1,72 (м, 2H,  $\text{CH}_2$  (2')), 3,67 (д, 2H,  $J_{\text{CH}_2, \text{C}=\text{CH}_2}=1,1$ ,  $\text{CH}_2\text{-C=O}$ ), 3,81 (с, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4,27 (т, 2H,  $J_{1',2'}=6,7$ ,  $\text{OCH}_2$  (1')), 5,89 (кв, 1H,  $J_{\text{gem}}=J_{\text{Ha}, \text{CH}_2}=1,1$ ,  $=\text{CH}_a$ ), 6,42 (д, 1H,  $J_{\text{gem}}=1,1$ ,  $=\text{CH}_b$ ), 7,11 (дддд, 1H,  $J_{3,4}=8,1$ ,  $J_{3,5}=1,1$ , H-3), 7,30 (м, 1H, H-5), 7,54 (ддд, 1H,  $J_{4,3}=8,2$ ,  $J_{4,5}=7,4$ ,  $J_{4,6}=1,7$ , H-4), 8,00 (дд, 1H,  $J_{6,5}=7,9$ ,  $J_{6,4}=1,7$ , H-6).

$^{13}\text{C}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , м.д.)  $\delta$ : 13,74 (C-4'), 19,20 (C-3'), 30,68 (C-2'), 37,50 ( $\text{CH}_2\text{C=O}$ ), 52,20 ( $\text{OCH}_3$ ), 64,97 (C-1'), 123,43 (C-1), 123,79 (C-3), 126,04 (C-5), 129,30 ( $=\text{CH}_2$ ), 131,59 (C-6), 133,19 ( $\text{C}=\text{CH}_2$ ), 133,67 (C-4), 150,56 (C-2), 164,38 ( $\text{COOBu}$ ), 166,59 ( $\text{COOCH}_3$ ), 169,37 ( $\text{CH}_2\text{-COO}$ ).

ESI MS: 343,1 ( $\text{M}+\text{Na}$ ) $^+$  (100).

HRMS (ESI): для  $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{O}_6\text{Na}$  ( $\text{M}+\text{Na}$ ) $^+$  вычислено: 343,11521; найдено: 343,11532.

#### 4-(4-((S)-2-((S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-метилбутанамидо)-3-изопропокси-3-оксопропил)фенил)-1-метил-2-метиленсукцинат (МК-962)



Хроматография в системе циклогексан-ацетон (4:1). Выход: 255 мг (47%) белого твердого вещества.

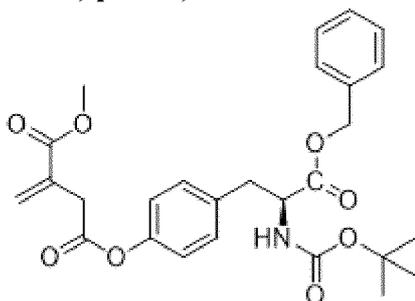
$^1\text{H}$ -ЯМР (DMSO- $d_6$ , м.д.)  $\delta$ : 0,77-0,79 (м, 6H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 1,04 и 1,12 (2 x д, 6H,  $J_{\text{CH}_3, \text{CH}}=6,2$ ,  $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ ), 1,37 (с, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 1,85 (м, 1H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 2,93 (дд, 1H,  $J_{3'a, 2'}=8,5$ ,  $J_{\text{gem}}=14,0$ , H-3'a), 2,99 (дд, 1H,  $J_{3'b, 2'}=6,6$ ,  $J_{\text{gem}}=14,0$ , H-3'b), 3,62 (с, 2H,  $\text{CH}_2\text{-COOMe}$ ), 3,72 (с, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3,80 (м, 1H, H-2'), 4,42 (кв, 1H,  $J_{2', 3'}=J_{2', \text{NH}}=7,4$ , H-2'), 4,81 (септ, 1H,  $J_{\text{CH}, \text{CH}_3}=6,2$ ,  $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ ), 5,96 и 6,28 (2 x с, 2H,  $=\text{CH}_2$ ), 6,57 (д, 1H,  $J_{\text{NH}, 2'}=9,2$ ,  $\text{NH-2}'$ ), 6,97 (м, 2H, H-аром. (2)), 7,26 (м, 2H, H-аром. (3)), 8,26 (д,  $J_{\text{NH}, 2'}=7,4$ ,  $\text{NH-2}'$ ).

$^{13}\text{C}$ -ЯМР (DMSO- $d_6$ , м.д.)  $\delta$ : 18,35 и 19,31 (C-4'), 21,50 и 21,65 (O- $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 28,36 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 30,71 (C-3'), 36,24 (C-3'), 37,38 ( $\text{CH}_2\text{-COOMe}$ ), 52,29 ( $\text{OCH}_3$ ), 53,66 (C-2'), 59,61 (C-2'), 68,19 (O- $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 78,16 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 121,42 (C-2), 129,66 ( $=\text{CH}_2$ ), 130,41 (C-3), 133,62 ( $\text{C}=\text{CH}_2$ ), 134,89 (C-4), 149,24 (C-1), 155,48 (NH- $\text{COO}$ ), 166,27 ( $\text{COO-Me}$ ), 169,38 ( $\text{COO-Ph}$ ), 170,94 (C-1'), 171,59 (C-1').

ESI MS: 571,3 (M+Na) $^+$  (100).

HRMS (ESI): для  $\text{C}_{28}\text{H}_{40}\text{O}_9\text{N}_2\text{Na}$  (M+Na) $^+$  вычислено: 571,26260; найдено: 571,26280.

**(S)-4-(4-(3-(бензилокси)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-оксопропил)фенил)-1-метил-2-метиленсукцинат (МК-963)**



Хроматография в системе циклогексан-ацетон (4:1). Выход: 223 мг (45%) аморфного твердого вещества.

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , м.д.)  $\delta$ : 1,41 (с, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 3,04 (дд, 1H,  $J_{3'a, 2'}=6,0$ ,  $J_{\text{gem}}=14,0$ , H-3'a), 3,09 (дд, 1H,  $J_{3'b, 2'}=6,0$ ,  $J_{\text{gem}}=13,9$ , H-3'b), 3,56 (д, 2H,  $J_{\text{CH}_2, \text{C}=\text{CH}_2}=1,1$ ,  $\text{CH}_2\text{-COOMe}$ ), 3,80 (с, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4,60 (м, 1H,  $\text{CH-NH}$ ), 4,99 (д,  $J_{\text{NH}, \text{CH}}=8,3$ , NH), 5,09 и 5,17 (2 x д, 2H,  $J_{\text{gem}}=12,2$ , O- $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 5,82 (кв, 1H,  $J_{\text{CH}_2, =\text{CH}_a}=J_{\text{gem}}=1,1$ ,  $=\text{CH}_a$ ), 6,40 (д, 1H,  $J_{\text{gem}}=0,8$ ,  $=\text{CH}_b$ ), 6,95 (м, 2H, H-2 (аром.)), 7,02 (м, 2H, H-3 (аром.)), 7,28-7,38 (м, 5H, H-2', H-3', H-4' (аром.)).

$^{13}\text{C}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , м.д.)  $\delta$ : 28,25 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 37,51 (C-3'), 37,86 ( $\text{CH}_2\text{-COOMe}$ ), 52,23 ( $\text{OCH}_3$ ), 54,31 (C-2'), 67,15 (O- $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 79,97 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 121,40 (C-2), 128,48 (C-4'), 128,58 и 128,60 (C-2', C-3'), 129,00 ( $=\text{CH}_2$ ), 130,28 (C-3), 133,29 ( $\text{C}=\text{CH}_2$ ), 133,50 (C-4), 135,06 (C-1'), 149,61 (C-1), 155,02 (NH- $\text{CO}$ ), 166,47 ( $\text{COO-Me}$ ), 169,07 ( $\text{CH}_2\text{-COO}$ ), 171,51 (C-1').

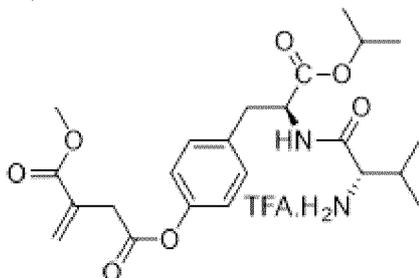
ESI MS: 1017,7 (2M+Na) $^+$  (3), 520,3 (M+Na) $^+$  (100).

HRMS (ESI): для  $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{O}_8\text{NNa}$  (M+Na) $^+$  вычислено: 520,19419; найдено: 520,19324. Для  $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{O}_8\text{N}$  (MH) $^+$  вычислено: 498,21224; найдено: 498,21161.

**Удаление трет-бутоксикарбонильной (Boc) защитной группы. Общая методика.**

Смесь дихлорметана и трифторуксусной кислоты (1:1, 16 мл) добавляли к соответствующему производному Вос (0,8 ммоль). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин и упаривали. Остаток использовали, как описано ниже.

**4-(4-((S)-2-((S)-2-амино-3-метилбутанамидо)-3-изопропокси-3-оксопропил)фенил)-1-метил-2-метиленсукцинат, соль трифторуксусной кислоты (МК-964)**



Остаток кристаллизовали из смеси этилацетата и диэтилового эфира. Выход: 340 мг (75%) белых кристаллов.

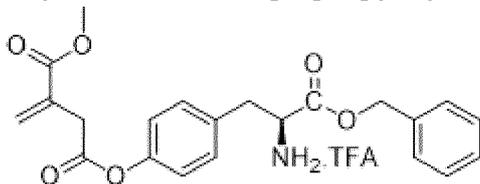
$^1\text{H}$ -ЯМР (DMSO- $d_6$ , м.д.)  $\delta$ : 0,93 и 0,97 (2 x д, 6H,  $\text{CH}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$ ), 1,06 и 1,14 (2 x д, 6H,  $J_{\text{CH}_3, \text{CH}}=6,2$ , O- $\underline{\text{C}}\text{H}(\text{C}\underline{\text{H}}_3)_2$ ), 2,12 (септ д, 1H,  $J_{3'', 4''}=6,9$ ,  $J_{3'', 2''}=5,0$ , H-3''), 2,98 (дд, 1H,  $J_{3'a, 2'}=8,2$ ,  $J_{\text{gem}}=14,2$ , H-3'a), 3,03 (дд, 1H,  $J_{3'b, 2'}=6,6$ ,  $J_{\text{gem}}=14,2$ , H-3'b), 3,64 (м, 2H,  $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-COOMe}$ ), 3,65 (д, 1H,  $J_{2', 3'}=5,1$ , H-2'), 3,73 (с, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4,49 (м, 1H, H-2'), 4,84 (септ, 1H,  $J_{\text{CH}, \text{CH}_3}=6,2$ , O- $\underline{\text{C}}\text{H}(\text{C}\underline{\text{H}}_3)_2$ ), 5,96 (кв, 1H,  $J_{\text{CH}_2=\text{CHa}}=J_{\text{gem}}=1,2$ , = $\text{CH}_a$ ), 6,28 (д, 1H,  $J_{\text{gem}}=1,2$ , = $\text{CH}_b$ ), 7,02 (м, 2H, H-2), 7,31 (м, 2H, H-3), 8,09 (ушир. с, 3H,  $\text{NH}_3^+$ ), 8,89 (д, 1H,  $J_{\text{NH}, 2'}=7,0$ , NH).

$^{13}\text{C}$ -ЯМР (DMSO- $d_6$ , м.д.)  $\delta$ : 17,43 и 18,51 (C-4'), 21,47 и 21,65 (O- $\underline{\text{C}}\text{H}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$ ), 30,07 (C-3''), 36,03 (C-3'), 37,40 ( $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-COOMe}$ ), 52,32 ( $\text{OCH}_3$ ), 54,23 (C-2'), 57,23 (C-2''), 68,60 (O- $\underline{\text{C}}\text{H}(\text{C}\underline{\text{H}}_3)_2$ ), 121,62 (C-2), 129,72 (=C-2), 130,47 (C-3), 133,60 ( $\underline{\text{C}}=\text{CH}_2$ ), 134,56 (C-4), 149,40 (C-1), 166,30 ( $\underline{\text{C}}\text{OO-Me}$ ), 168,37 (NH- $\underline{\text{C}}\text{O}$ ), 169,51 ( $\text{CH}_2\text{-}\underline{\text{C}}\text{OO}$ ), 170,53 ( $\underline{\text{C}}\text{OO-}i\text{Pr}$ ).

ESI MS: 471,2 ( $\text{M}+\text{Na}$ ) $^+$  (20), 449,2 ( $\text{MH}$ ) $^+$  (100).

HRMS (ESI): для  $\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{O}_7\text{N}_2$  ( $\text{MH}$ ) $^+$  вычислено: 449,22823; найдено: 449,22745.

**(S)-4-(4-(2-амино-3-(бензилокси)-3-оксопропил)фенил)-1-метил-2-метиленсукцинат, соль трифторуксусной кислоты (МК-965)**



Остаток подвергали хроматографии на колонке с силикагелем (60 мл) в градиенте циклогексан-ацетон (от 1:1 до 1:4), а затем в системе хлороформ-метанол (1:1) с получением 380 мг (93%) белой клейкой пены.

$^1\text{H}$ -ЯМР (DMSO- $d_6$ , м.д.)  $\delta$ : 3,07 (дд, 1H,  $J_{3'a, 2'}=7,5$ ,  $J_{\text{gem}}=14,1$ , H-3'a), 3,15 (дд, 1H,  $J_{3'b, 2'}=6,1$ ,  $J_{\text{gem}}=14,1$ , H-3'b), 3,66 (д, 2H,  $J_{\text{CH}_2, \text{C}=\text{CH}_2}=1,2$ ,  $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-COOMe}$ ), 3,73 (с, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4,37 (дд, 1H,  $J_{2', 3'}=7,6$  и 6,1, H-2'), 5,13 и 5,17 (2 x д, 2H,  $J_{\text{gem}}=12,3$ , O- $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{Ph}$ ), 5,98 (кв, 1H,  $J_{\text{gem}}=J_{\text{CH}_2=\text{CHa}}=1,2$ , = $\text{CH}_a$ ), 6,30 (д, 1H,  $J_{\text{gem}}=1,2$ , = $\text{CH}_b$ ), 7,02 (м, 2H, H-2 (аром.)), 7,22 (м, 2H,

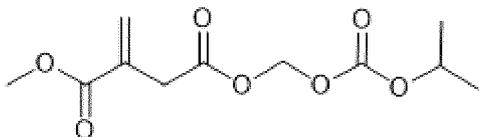
H-3 (аром.), 7,26 (м, 2H, H-2'' (аром.)), 7,34-7,37 (м, 3H, H-3'', H-4'' (аром.)), 8,48 (ушир. с, 3H, NH<sub>3</sub><sup>+</sup>).

<sup>13</sup>C-ЯМР (DMSO-*d*<sub>6</sub>, м.д.) δ: 35,71 (C-3'), 34,73 (CH<sub>2</sub>-COOMe), 52,33 (OCH<sub>3</sub>), 53,35 (C-2'), 67,35 (O-CH<sub>2</sub>Ph), 121,88 (C-2), 128,60 (C-2'', C-3''), 128,63 (C-4''), 129,72 (C=CH<sub>2</sub>), 130,80 (C-3'), 132,42 (C-4), 133,62 (C=CH<sub>2</sub>), 135,01 (C-1''), 149,82 (C-1), 166,32 (COO-Me), 169,25 (COO-Bn), 169,40 (CH<sub>2</sub>-COO).

ESI MS: 420,1 (M+Na)<sup>+</sup> (15), 398,2 (MH)<sup>+</sup> (100).

HRMS (ESI): для C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>O<sub>6</sub>NNa (M+Na)<sup>+</sup> вычислено: 420,14176; найдено: 420,14105. Для C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>O<sub>6</sub>N (MH)<sup>+</sup> вычислено: 398,15981; найдено: 398,15930.

**4-(((изопропоксикарбонил)окси)метил)-1-метил-2-метиленсукцинат (IS-101-088) (21)**



α-метилитаконат (0,2 г, 1,39 ммоль), хлорметилизопропилкарбонат (0,22 мл, 1,66 ммоль), йодид натрия (50 мг, 0,33 ммоль) и карбонат калия (0,29 г, 2,08 ммоль) растворяли в безводном MeCN (5 мл) и смесь перемешивали в течение 16 часов при 50°C. Добавляли EtOAc (60 мл) и смесь промывали рассолом (20 мл). Органическую фазу сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, летучие вещества выпаривали и остаток подвергали колоночной флэш-хроматографии (Silicagel 60 размера 70-230, растворитель: циклогексан/этилацетат 5:1) с получением 0,34 г (93%) соединения IS-101-088 (21) в виде бесцветного масла.

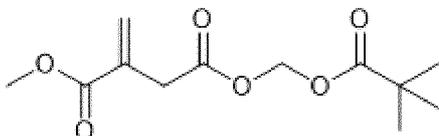
<sup>1</sup>H-ЯМР (401 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>H</sub> 1,31 (д, J=6,2 Гц, 6H), 3,37-3,43 (м, 2H), 3,76 (д, J=0,6 Гц, 3H), 4,85-4,97 (м, 1H), 5,72-5,78 (м, 3H), 6,36 (д, J=0,8 Гц, 1H).

<sup>13</sup>C-ЯМР (101 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>C</sub> 21,6, 21,7, 37,3, 52,2, 73,1, 81,9, 129,2, 132,9, 153,3, 166,3, 169,2.

ESI MS: 283,1 ([M+Na]<sup>+</sup>).

HRMS (ESI): Вычислено для C<sub>11</sub>H<sub>16</sub>O<sub>7</sub>Na 283,07882. Найдено: 283,07925.

**1-метил-4-(((пивалоилокси)метил)-2-метиленсукцинат (IS-101-089) (23)**



α-метилитаконат (0,2 г, 1,39 ммоль), хлорметилпивалат (0,26 мл, 1,8 ммоль), йодид натрия (50 мг, 0,33 ммоль) и карбонат калия (0,29 г, 2,08 ммоль) растворяли в безводном MeCN (5 мл) и смесь перемешивали в течение 16 часов при 40°C. Добавляли EtOAc (60 мл) и смесь промывали рассолом (20 мл). Органическую фазу сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, летучие вещества выпаривали и остаток подвергали колоночной флэш-хроматографии (Silicagel 60 размера 70-230, растворитель: циклогексан/этилацетат 5:1) с получением 0,33 г (92%) соединения IS-101-089 (23) в виде бесцветного масла.

<sup>1</sup>H-ЯМР (401 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>H</sub> 1,21 (с, 9H), 3,38 (д, J=1,2 Гц, 2H), 3,76 (с, 3H), 5,74 (д,

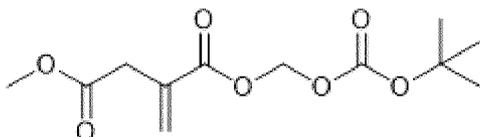
$J=1,1$  Гц, 1H), 5,76 (с, 2H), 6,35 (д,  $J=0,8$  Гц, 1H).

$^{13}\text{C}$ -ЯМР (101 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{C}}$  26,9, 37,4, 38,8, 52,2, 79,7, 129,0, 133,0, 166,3, 169,4, 177,1.

ESI MS: 281,1 ( $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ).

HRMS (ESI): вычислено для  $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{O}_6\text{Na}$  281,09956. Найдено: 281,09993.

**1-(((трет-бутоксикарбонил)окси)метил)-4-метил-2-метиленсукцинат (IS-102-081)**



$\beta$ -метилитаконат (1,00 г, 6,94 ммоль), трет-бутил(хлорметил)карбонат (1,27 г, 7,60 ммоль), йодид натрия (0,20 г, 1,33 ммоль) и карбонат калия (1,44 г, 10,4 ммоль) растворяли в безводном MeCN (20 мл) и смесь перемешивали в течение 16 часов при 50°C. Затем летучие вещества выпаривали, остаток растворяли в EtOAc (60 мл) и смесь промывали насыщенным раствором тиосульфата натрия (20 мл) и рассолом (70 мл). Органическую фазу сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , летучие вещества выпаривали и остаток подвергали колоночной флэш-хроматографии (Silicagel 60 размера 70-230, растворитель: циклогексан/этилацетат 5:1) с получением 1,65 г (87%) соединения IS-102-081 в виде бесцветного масла.

$^1\text{H}$ -ЯМР (401 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{H}}$  1,49 (с, 9H), 3,34 (с, 2H), 3,68 (с, 3H), 5,78 (с, 2H), 5,81 (с, 1H), 6,42 (с, 1H).

$^{13}\text{C}$ -ЯМР (101 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{C}}$  27,7, 37,3, 52,2, 82,0, 83,7, 130,5, 133,0, 152,0, 164,7, 170,9.

ESI MS: 297,1 ( $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ).

HRMS (ESI): Вычислено для  $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{O}_7\text{Na}$  297,09447. Найдено: 297,09465.

**Схема 1.** Нумерация структур для обозначения в ЯМР (алкил  $\beta$ -метилитаконаты)



ацетонитрила, содержавшего внутренний стандарт (IS; лозартан: 0,5 мкМ). Образцы перемешивали путем встряхивания и центрифугировали при 16000g в течение 5 мин при 4°C. Пятьдесят микролитров супернатанта разбавляли 50 мкл воды и переносили в 250-мкл полипропиленовый флакон, закрытый тefлоновой крышкой. Проводили мониторинг исчезновения пролекарства с течением времени с использованием жидкостной хроматографии масс-спектрометрии (LC-MS). Результаты для репрезентативных описанных в настоящем описании пролекарств представлены на фиг.1. Высвобождение активного монометилитаконата (в плазме) из репрезентативных пролекарств представлено на фиг.2. Высвобождение активной итаконовой кислоты (в плазме) из репрезентативных пролекарств представлено на фиг.3.

### ССЫЛКИ

Все публикации, патентные заявки, патенты и другие ссылки, упомянутые в описании, отражают уровень специалистов в области, к которой относится настоящее изобретение. Все публикации, патентные заявки, патенты и другие ссылки включены в настоящее описание в качестве ссылок, как если каждая индивидуальная публикация, патентная заявка, патент и другая ссылка были конкретно и индивидуально указаны как включенные в качестве ссылок. Будет понятно, что, хотя ряд патентных заявок, патентов и других ссылок упоминаются в настоящем описании, такие ссылки не подразумевают допущения, что какой-либо из этих документов составляет часть общих знаний в данной области.

Публикация международной патентной заявки PCT № WO2017142855, Artyomov et al., Immunomodulatory Agents and Methods of Use Thereof, опубликованная 24 августа 2017 года;

Публикация международной патентной заявки PCT № WO2019036509, Artyomov et al., Methods and Compositions for the Treatment of Diseases Associated with Cancer, Inflammation, or Immune Response, опубликованной 21 февраля 2019 года;

O'Neill, L.A.J. and Artyomov, M.N., Itaconate: the poster child of metabolic reprogramming in macrophage function, *Nature Reviews: Immunology*, 19, 273-281 (2019).

Boschert, D.; Schneider-Chaabane, A.; Himmelsbach, A.; Eickenscheidt, A.; Lienkamp, K. Synthesis and Bioactivity of Polymer-Based Synthetic Mimics of Antimicrobial Peptides (SMAMPs) Made from Asymmetrically Disubstituted Itaconates. *Chem. Eur. J.* 2018, 24, 8217-8227.

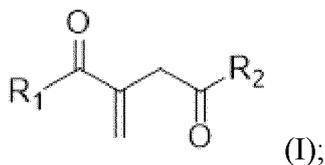
McKenna, C. E.; Kashemirov, B. A.; Krylov, I. S.; Zakharova, V. M. Method to improve antiviral activity of nucleotide analogue drugs. US9550803 B2, Jan. 24, 2017.

Hidaka, K.; Gohda, K.; Teno, N.; Wanaka, K.; Tsuda, Y. Active site-directed plasmin inhibitors: Extension on the P2 residue. *Bioorg. Med. Chem.* 2016, 24, 545-553.

Хотя описанное выше изобретение описано подробно посредством иллюстрации и примеров для ясности понимания, специалистам в данной области будет понятно, что определенные изменения и модификации можно применять на практике в пределах объема прилагаемой формулы изобретения.

### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

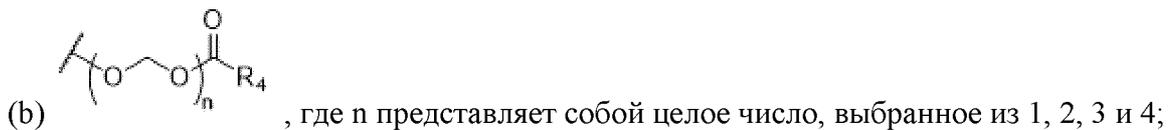
1. Соединение формулы (I):



где:

$R_1$  и  $R_2$  могут быть одинаковыми или могут различаться, и каждый из них независимо выбран из одного или нескольких из следующих, или их комбинаций:

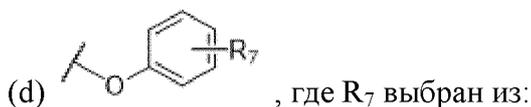
(a)  $-OR_3$ , где  $R_3$  представляет собой H или  $C_1$ - $C_6$  прямой или разветвленный незамещенный или замещенный алкил;



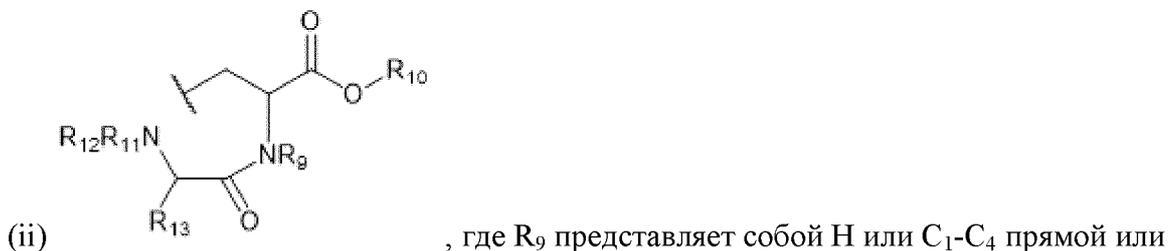
$R_4$  представляет собой  $C_1$ - $C_6$  прямой или разветвленный незамещенный или замещенный алкил или  $-OR_5$ , где  $R_5$  представляет собой  $C_1$ - $C_6$  прямой или разветвленный незамещенный или замещенный алкил;



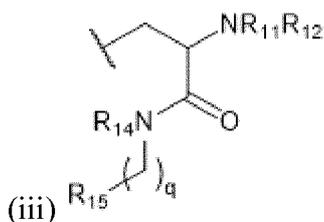
и 4; p представляет собой целое число, выбранное из 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 и 20; и  $R_6$  представляет собой  $C_1$ - $C_6$  прямой или разветвленный незамещенный или замещенный алкил;



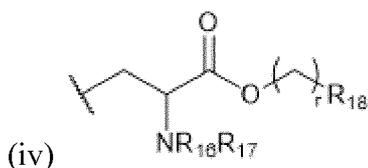
(i)  $-C(=O)-O-R_8$ , где  $R_8$  представляет собой  $C_1$ - $C_6$  прямой или разветвленный незамещенный или замещенный алкил;



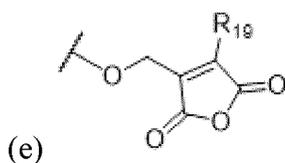
и разветвленный незамещенный или замещенный алкил;  $R_{10}$  представляет собой  $C_1$ - $C_6$  прямой или разветвленный незамещенный или замещенный алкил; каждый из  $R_{11}$  и  $R_{12}$  независимо представляет собой H или защитную группу; и  $R_{13}$  представляет собой  $C_1$ - $C_6$  прямой или разветвленный незамещенный или замещенный алкил;



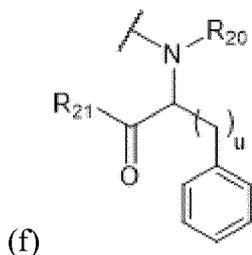
(iii) , где  $q$  представляет собой целое число, выбранное из 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 и 10; каждый из  $R_{11}$  и  $R_{12}$  независимо представляет собой H или защитную группу;  $R_{14}$  представляет собой H или  $C_1$ - $C_4$  прямой или разветвленный незамещенный или замещенный алкил; и  $R_{15}$  представляет собой  $C_1$ - $C_6$  прямой или разветвленный незамещенный или замещенный алкил; и



(iv) , где каждый из  $R_{16}$  и  $R_{17}$  независимо выбран из H,  $C_1$ - $C_4$  прямого или разветвленного незамещенного или замещенного алкила и защитной группы;  $R_{18}$  представляет собой арил;



(e) , где  $R_{19}$  представляет собой  $C_1$ - $C_4$  прямой или разветвленный незамещенный или замещенный алкил;



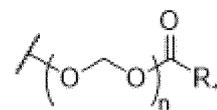
(f) , где  $u$  представляет собой целое число, выбранное из 1, 2, 3 и 4;  $R_{20}$  представляет собой H или  $C_1$ - $C_4$  прямой или разветвленный незамещенный или замещенный алкил; и  $R_{21}$  представляет собой  $-OR_{22}$ , где  $R_{22}$  представляет собой  $C_1$ - $C_6$  прямой или разветвленный незамещенный или замещенный алкил или  $-NR_{23}R_{24}$ , где каждый из  $R_{23}$  и  $R_{24}$  независимо представляет собой H или  $C_1$ - $C_4$  прямой или разветвленный незамещенный или замещенный алкил;

при условии, что оба из  $R_1$  и  $R_2$  не могут представлять собой  $-OH$  или представлять собой  $-OR_3$  одновременно;

и его фармацевтически приемлемые соли.

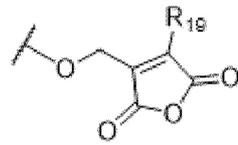
2. Соединение по п. 1, где:

(a)  $R_1$  представляет собой  $-OR_3$ , и  $R_2$  выбран из  $-OR_3$ ,

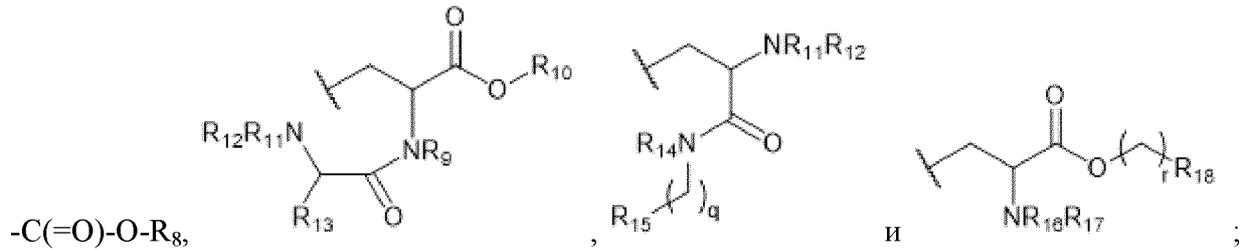
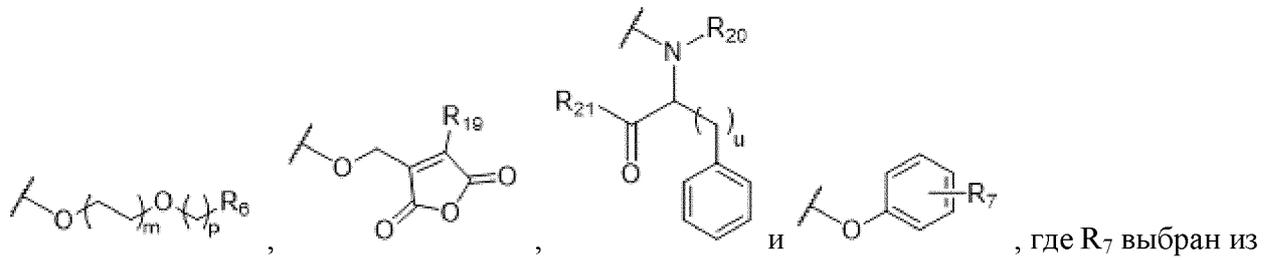
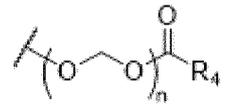




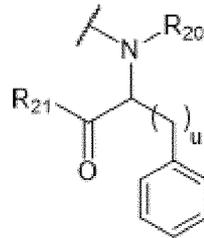
(d)  $R_1$  представляет собой



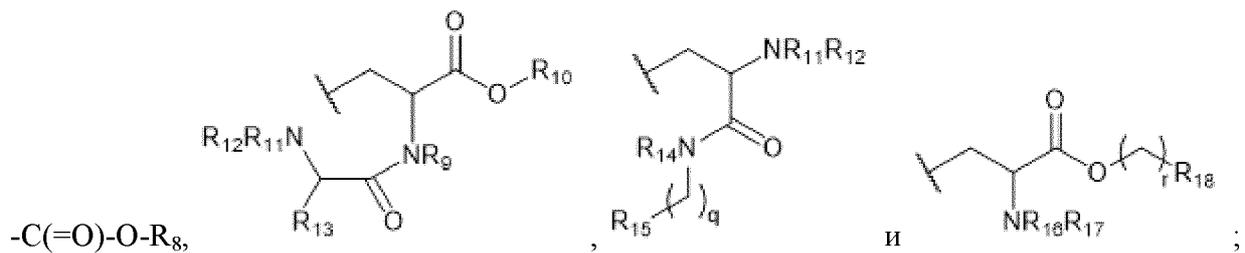
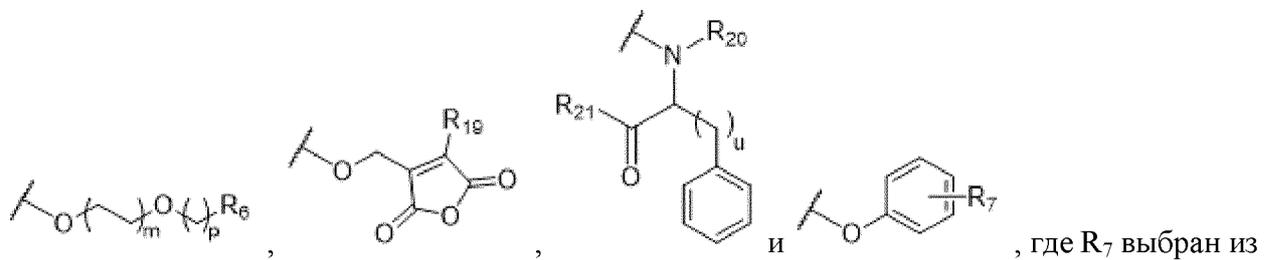
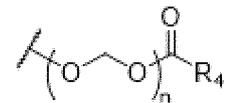
и  $R_2$  выбран из  $-OR_3$ ,



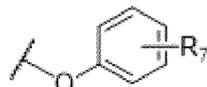
(e)  $R_1$  представляет собой



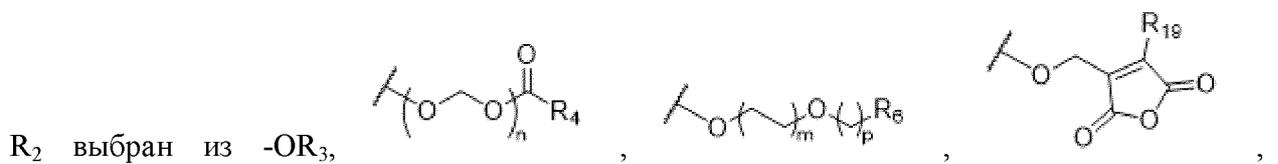
и  $R_2$  выбран из  $-OR_3$ ,

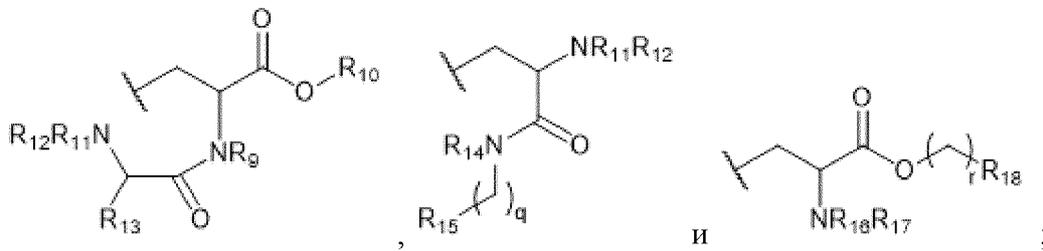
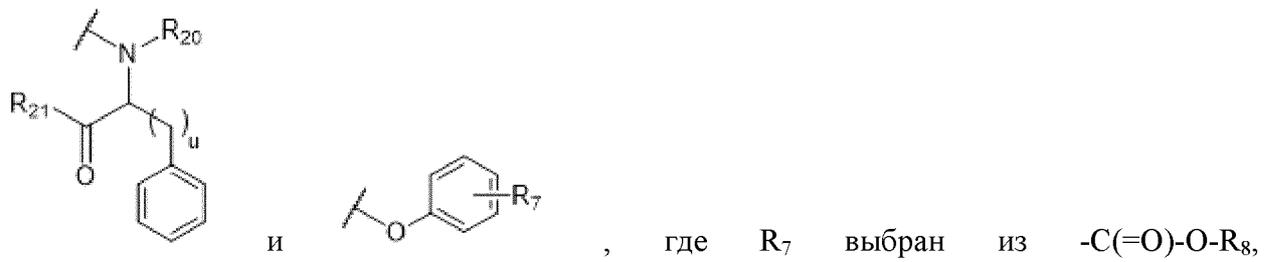


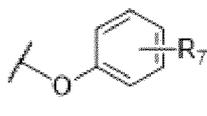
(f)  $R_1$  представляет собой

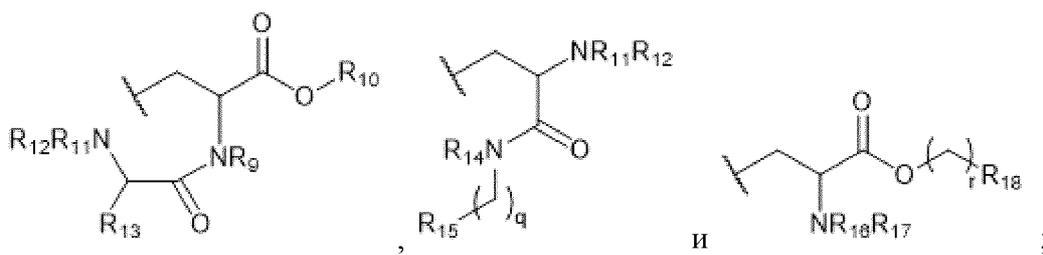
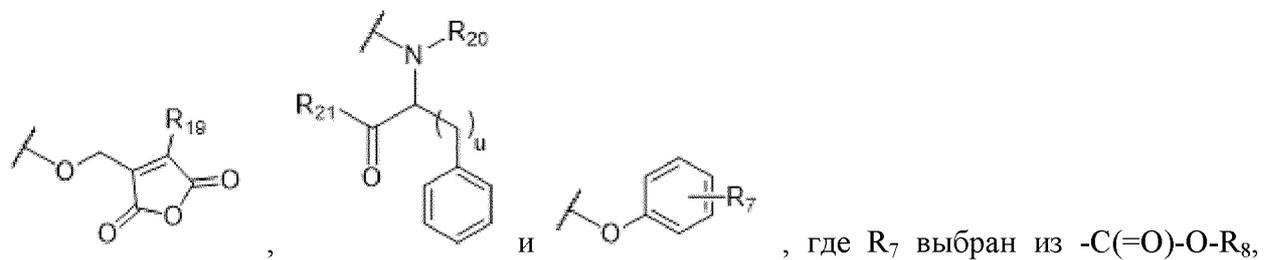
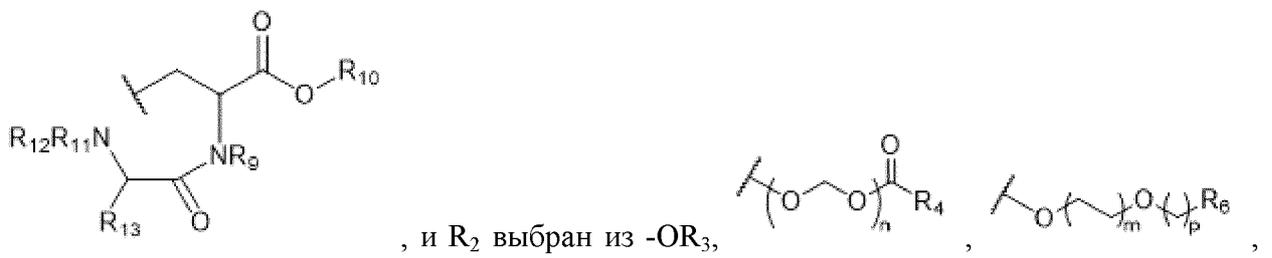


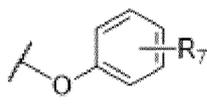
, где  $R_7$  представляет собой  $-C(=O)-O-R_8$  и

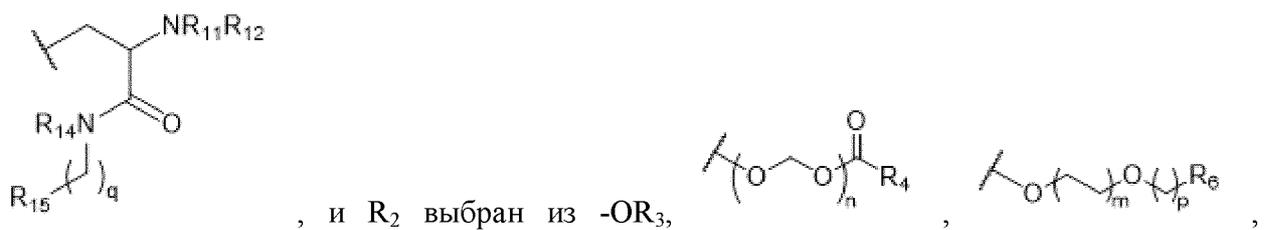


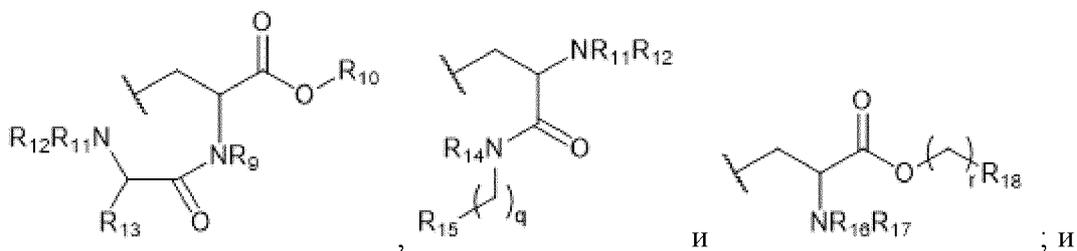
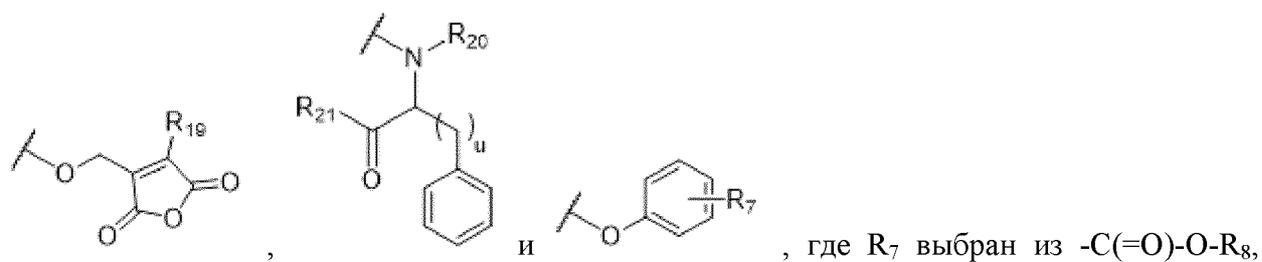


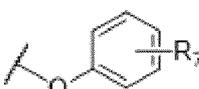
(g) R<sub>1</sub> представляет собой , где R<sub>7</sub> представляет собой

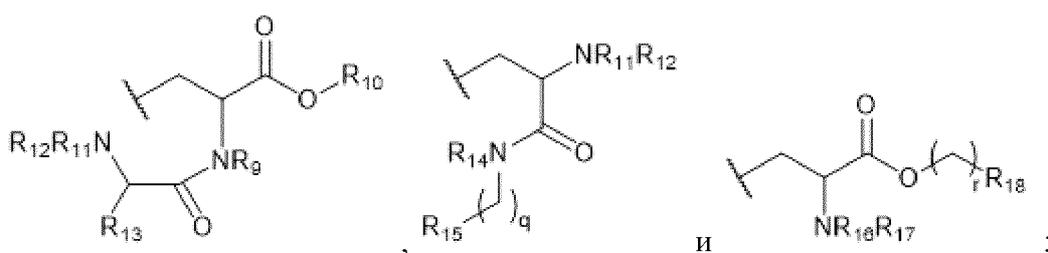
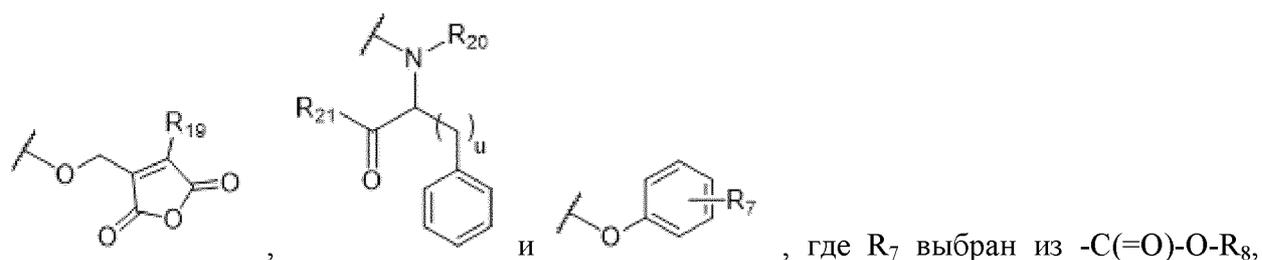
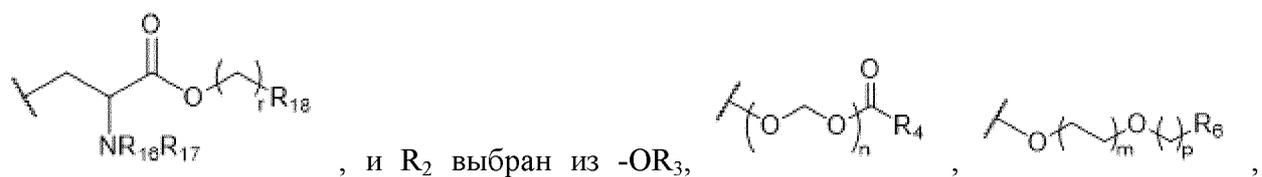


(h) R<sub>1</sub> представляет собой , где R<sub>7</sub> представляет собой





(i)  $R_1$  представляет собой , где  $R_7$  представляет собой

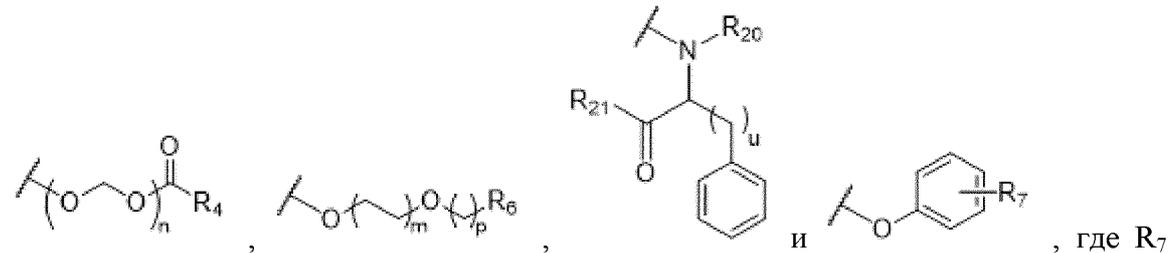


при условии, что  $R_1$  и  $R_2$  не могут оба представлять собой  $-OH$  или оба представлять собой  $-OR_3$  одновременно;

и его фармацевтически приемлемые соли.

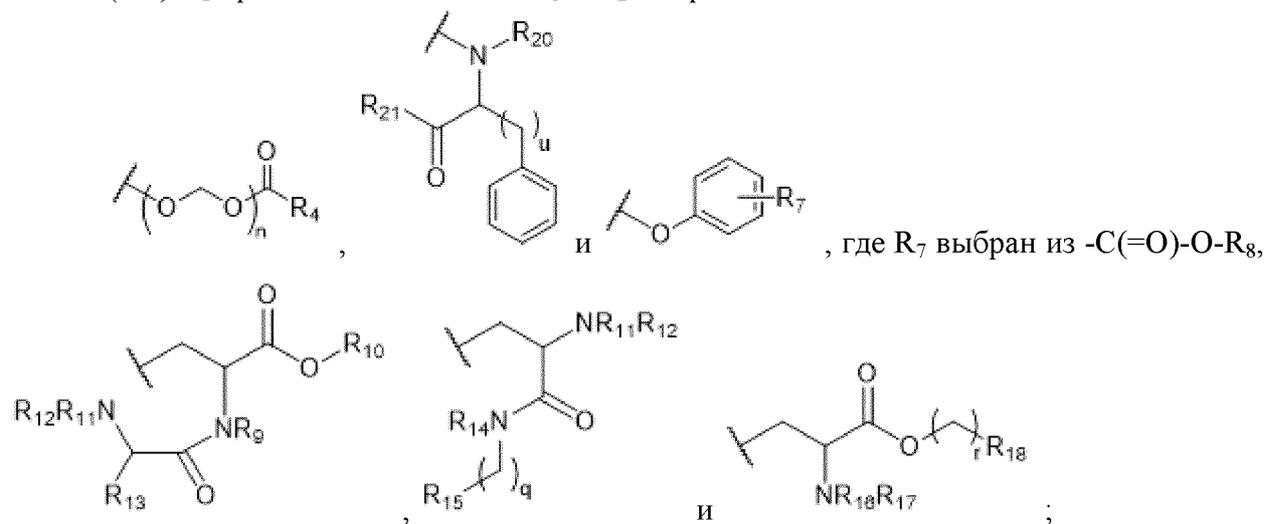
3. Соединение по п. 1, где:

(a-i)  $R_1$  представляет собой  $-OH$  и  $R_2$  выбран из:

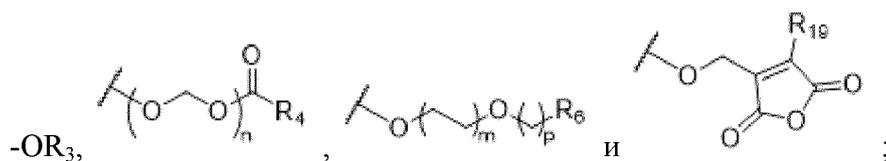


представляет собой  $-C(=O)-O-R_8$ ;

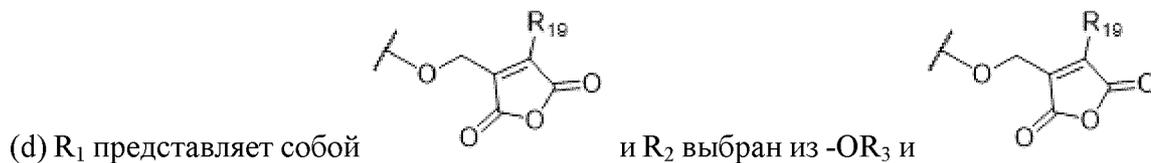
(a-ii)  $R_1$  представляет собой  $-OR_3$  и  $R_2$  выбран из:



(b)  $R_1$  представляет собой и  $R_2$  выбран из:

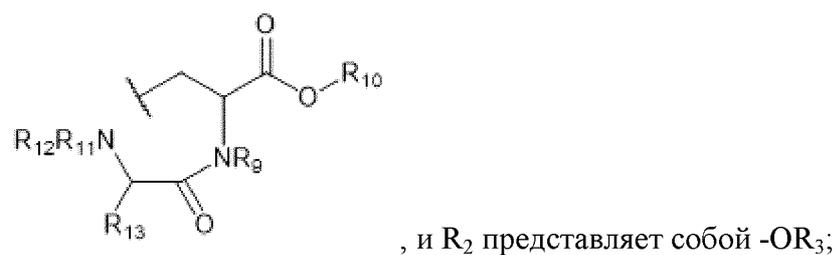


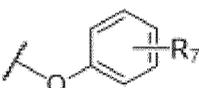
(c)  $R_1$  представляет собой и  $R_2$  представляет собой  $-OR_3$ ;

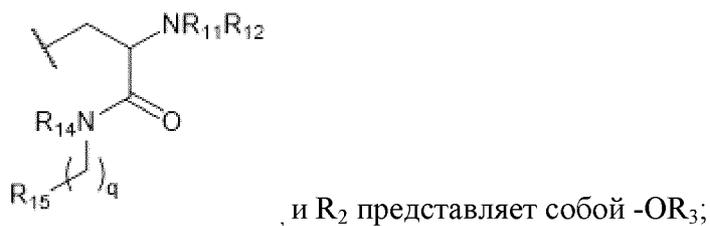


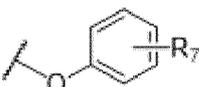
(e)  $R_1$  представляет собой , где  $R_7$  представляет собой  $-C(=O)-O-R_8$ , и  $R_2$  представляет собой  $-OR_3$ ;

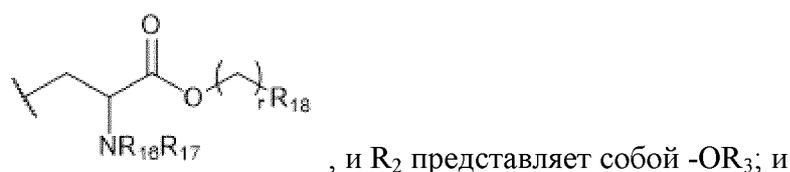
(f)  $R_1$  представляет собой , где  $R_7$  представляет собой

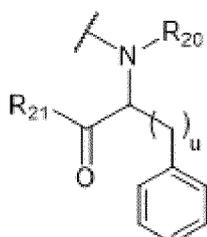


(g)  $R_1$  представляет собой , где  $R_7$  представляет собой



(h)  $R_1$  представляет собой , где  $R_7$  представляет собой



(i)  $R_1$  представляет собой  и  $R_2$  представляет собой  $-OR_3$ .

4. Соединение по любому из пп.1-3, где каждый из  $R_3, R_4, R_5, R_6, R_8, R_9, R_{10}, R_{13}, R_{15}$  и  $R_{22}$  независимо выбран из метила, этила, н-пропила, изопропила, н-бутила, втор-бутила, изобутила, трет-бутила, пентила, изопентила, неопентила, н-гексила, 2-метилпентана, 3-метилпентана, 2,2-диметилбутана и 2,3-диметилбутана.

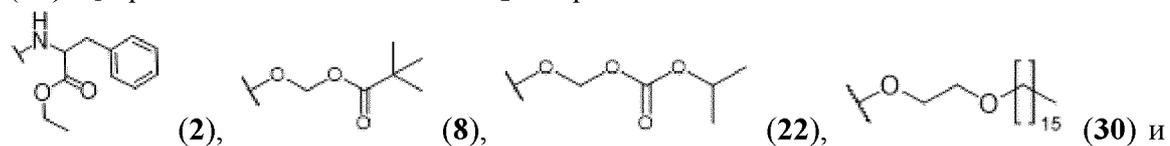
5. Соединение по любому из пп.1-4, где каждый из  $R_9, R_{14}, R_{16}, R_{17}, R_{19}, R_{20}, R_{23}$  и  $R_{24}$  независимо выбран из метила, этила, н-пропила, изопропила, н-бутила, втор-бутила, изобутила и трет-бутила.

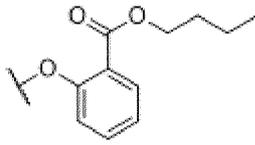
6. Соединение по любому из пп.1-5, где защитная группа выбрана из трет-бутоксикарбонила (boc), карбобензилокси (Cbz), п-метоксибензилкарбонила (Moz или MeOZ), 9-флуоренилметилоксикарбонильной (Fmoc) группы, бензила (Bn), п-метоксибензила (PMB), 3,4-диметоксибензила (DMPM), тозила (Ts), Тroc (трихлорэтилхлорформиат), (4-нитрофенил)сульфонил (нозил) и нитрофенилсульфенила (Nps).

7. Соединение по любому из пп.1-6, где  $R_{18}$  выбран из фенила.

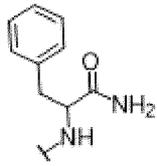
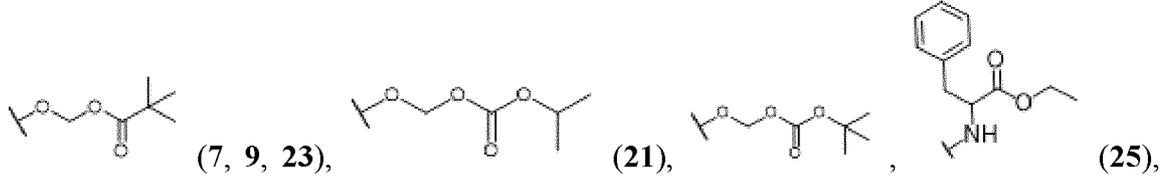
8. Соединение по любому из пп.1-7, где:

(a-i)  $R_1$  представляет собой  $-OH$  и  $R_2$  выбран из:

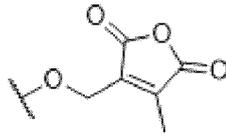




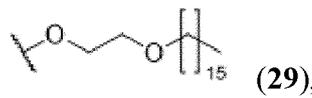
(33);

(a-ii)  $R_1$  выбран из  $-OCH_3$ ,  $-OCH(CH_3)_2$  и  $-OC(CH_3)_3$ , и  $R_2$  выбран из:

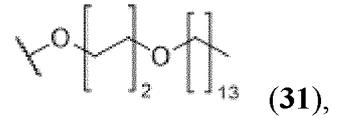
(26),



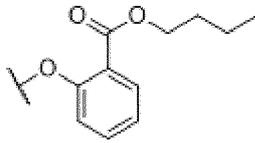
(28),



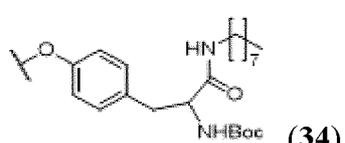
(29),



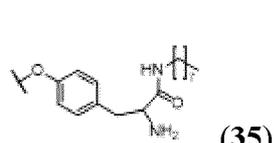
(31),



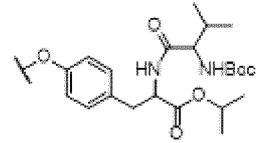
(32),



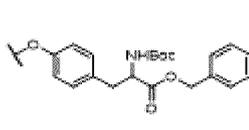
(34),



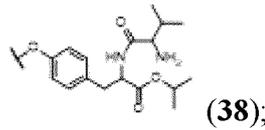
(35),



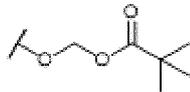
(36),



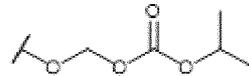
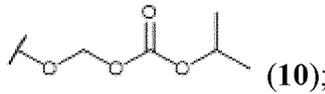
(37) и



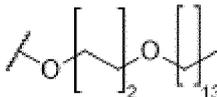
(38);

(b)  $R_1$  представляет собой

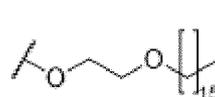
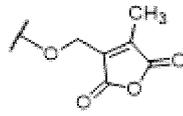
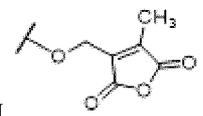
или

и  $R_2$  представляетсобой  $-OCH_3$  (5, 6) или

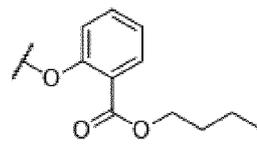
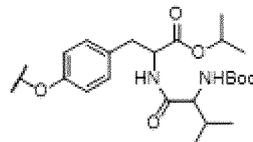
(10);

(c)  $R_1$  представляет собой

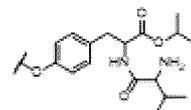
или

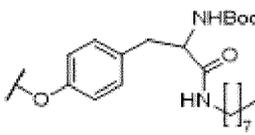
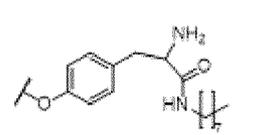
и  $R_2$  представляетсобой  $-OCH_3$  (12, 13);(d)  $R_1$  представляет собойи  $R_2$  выбран из:  $-OCH_3$  (11) и

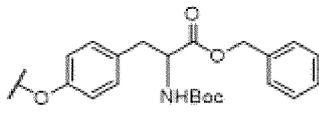
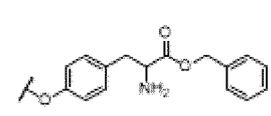
(27);

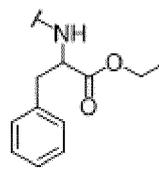
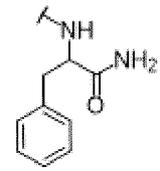
(e)  $R_1$  представляет собойи  $R_2$  представляет собой  $-OCH_3$  (14);(f)  $R_1$  представляет собой

или

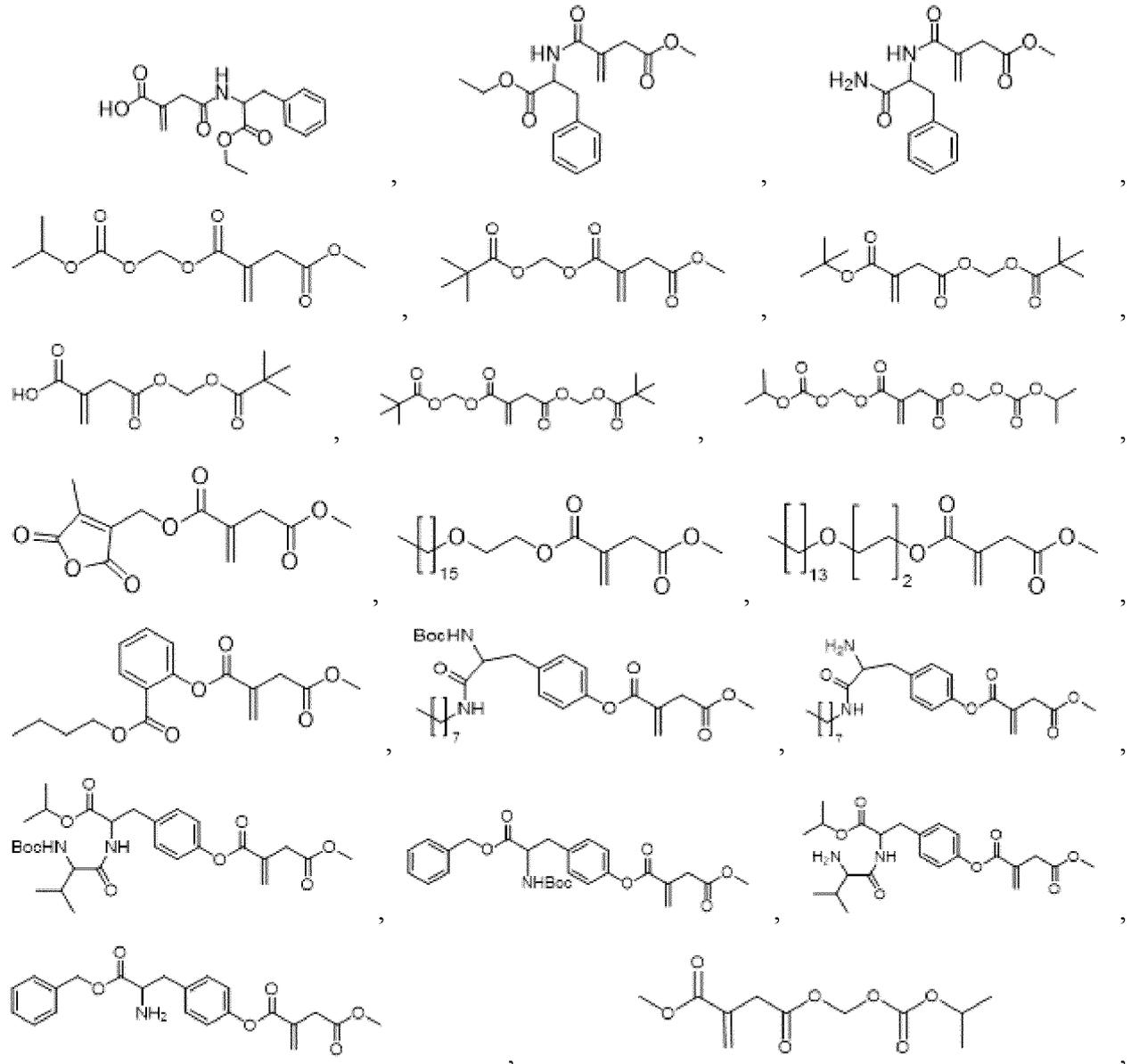
и  $R_2$  представляетсобой  $-OCH_3$  (17, 19);

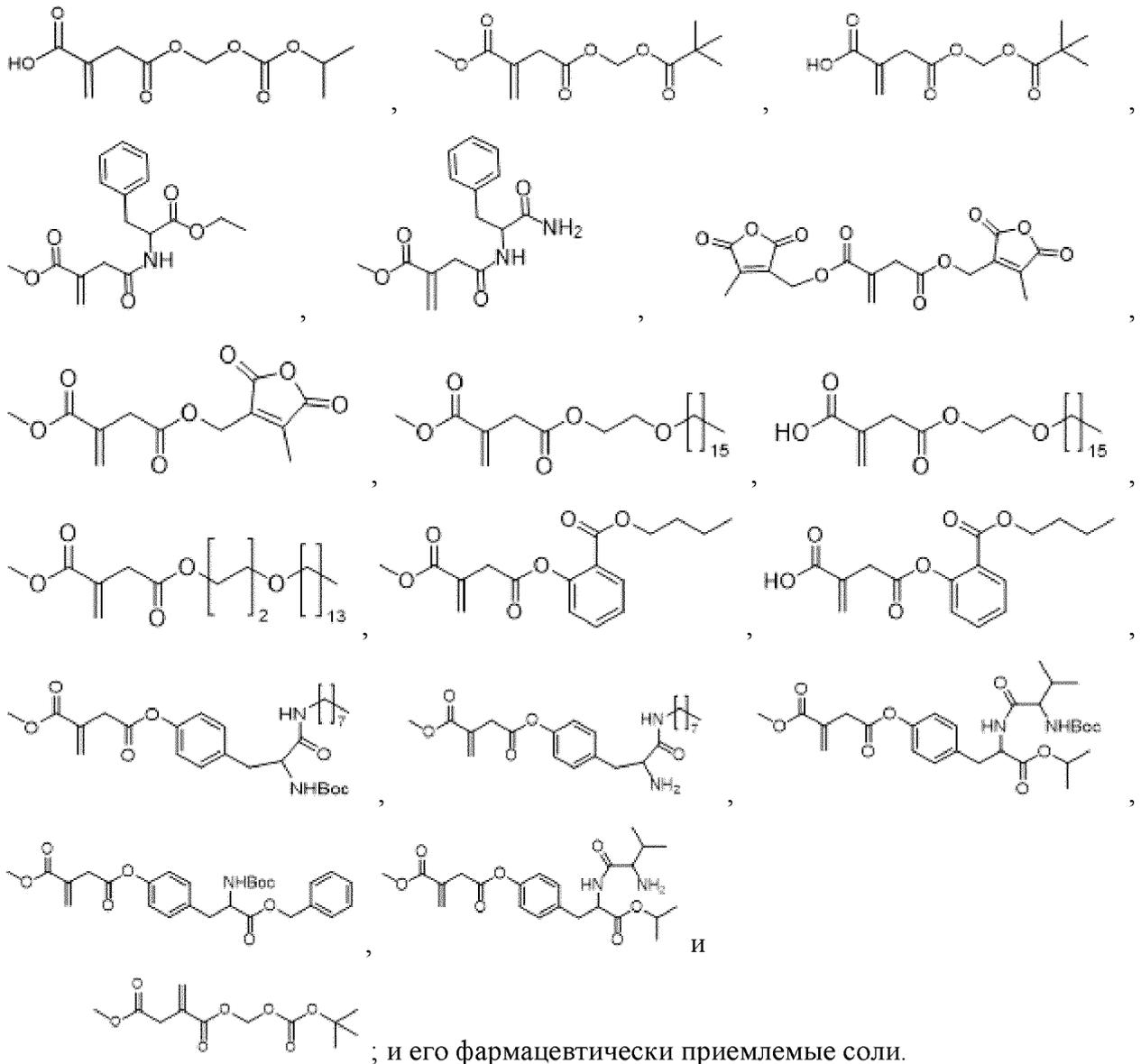
(g) R<sub>1</sub> представляет собой  или  и R<sub>2</sub> представляет собой -OCH<sub>3</sub> (15, 16);

(h) R<sub>1</sub> представляет собой  или  и R<sub>2</sub> представляет собой -OCH<sub>3</sub> (18, 20); и

(i) R<sub>1</sub> представляет собой  или  и R<sub>2</sub> представляет собой -OCH<sub>3</sub> (3, 4).

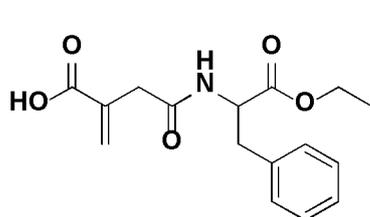
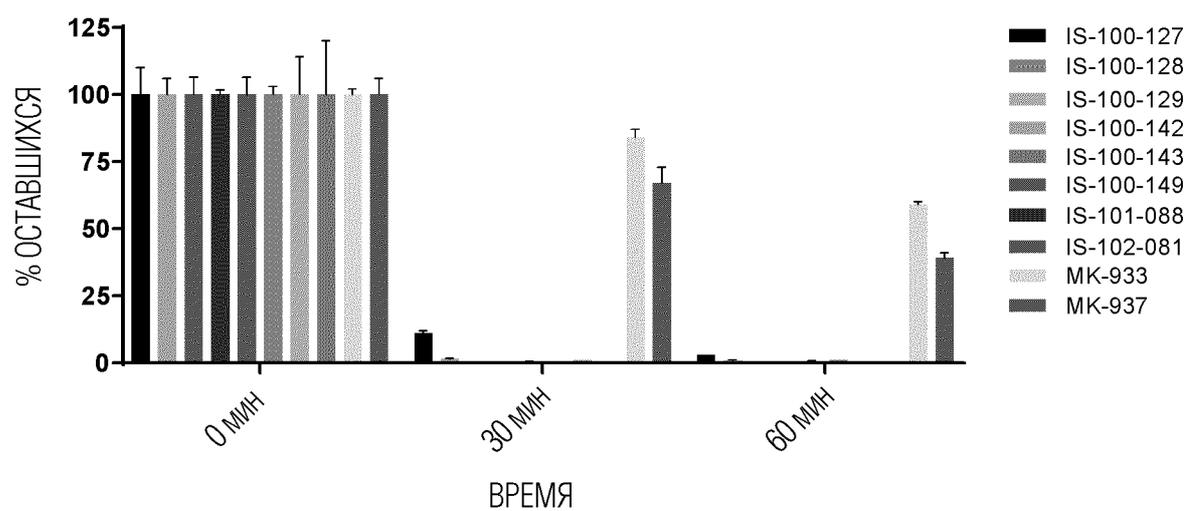
9. Соединение по любому из пп.1-8, где соединение формулы (I) выбрано из:



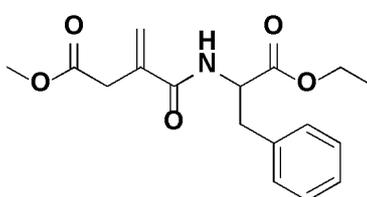


10. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп.1-9 и фармацевтически приемлемый эксципиент.

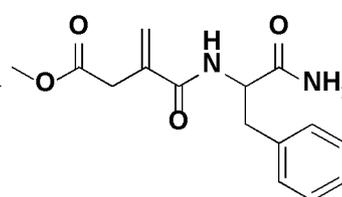
11. Способ лечения заболевания, нарушения или состояния, ассоциированного с воспалением, причем способ включает введение индивидууму, нуждающемуся в лечении, соединения по любому из пп.1-9 или композиция по п.10.



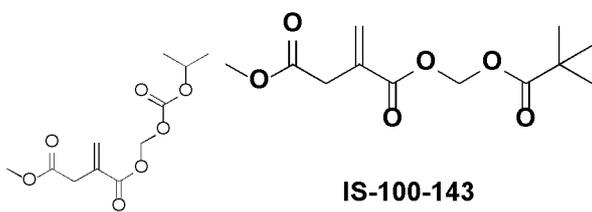
IS-100-127



IS-100-128

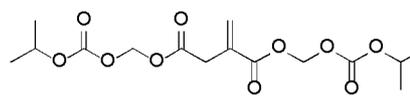


IS-100-129

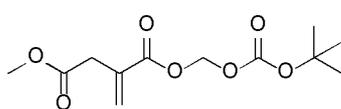


IS-100-142

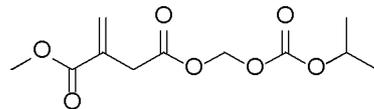
IS-100-143



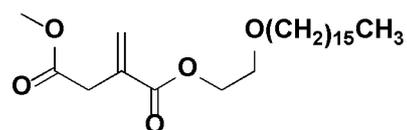
IS-100-149



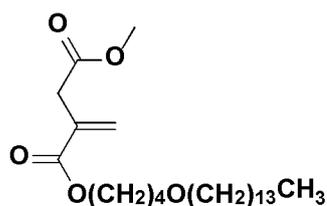
IS-102-081



IS-101-088 (21)



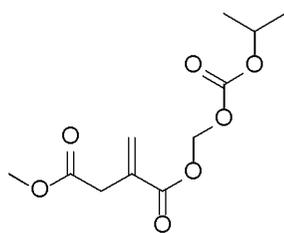
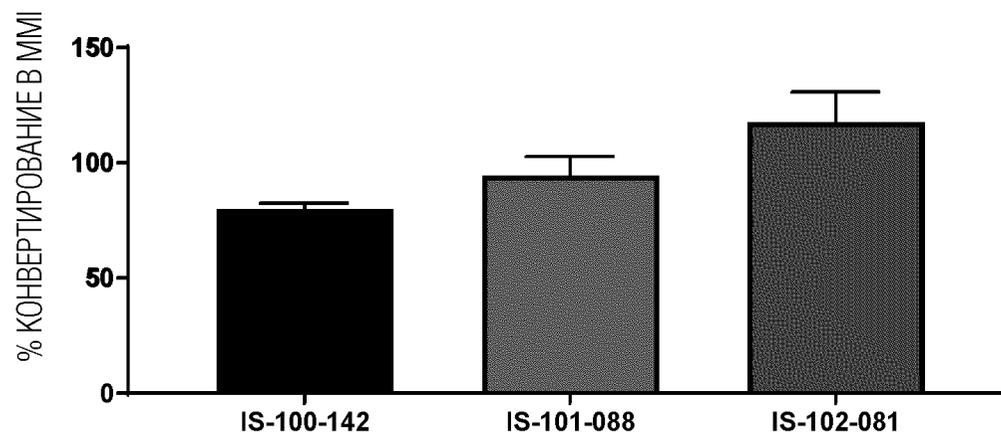
МК-933



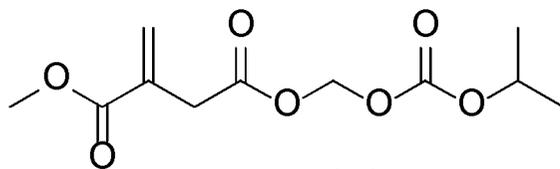
МК-937

ФИГ. 1

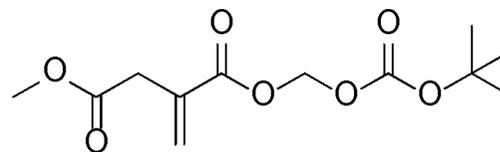
МОНОМЕНИЛИТАКОНАТ



IS-100-142

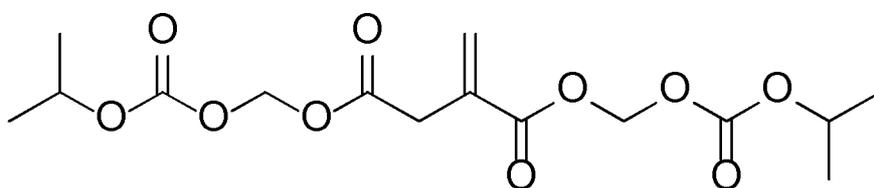
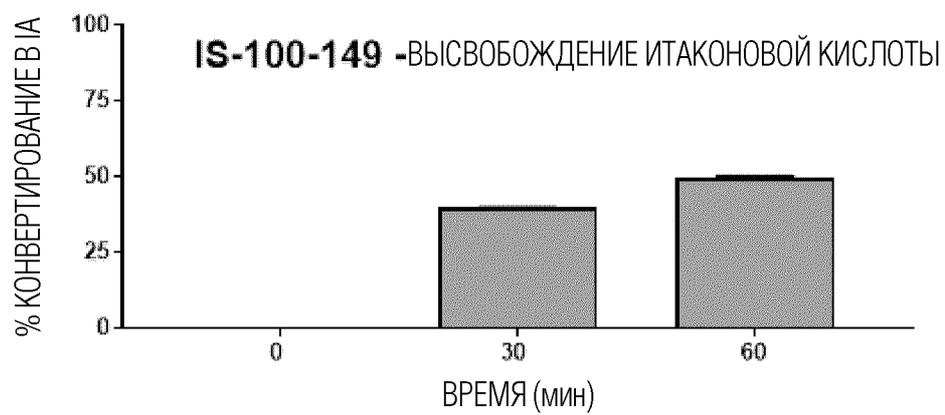


IS-101-088 (21)



IS-102-081

ФИГ. 2



IS-100-149

ФИГ. 3