

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202391922 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.10.16

(51) Int. Cl. *C07F 9/165* (2006.01)
A61K 31/6615 (2006.01)
A61P 19/00 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2022.01.31

(54) ЗАМЕЩЕННЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ СОЕДИНЕНИЙ IP4-4,6

(31) 21382075.6

(32) 2021.01.29

(33) EP

(86) PCT/EP2022/052164

(87) WO 2022/162206 2022.08.04

(71) Заявитель:
САНИФИТ ТЕРАПЬЮТИКС, С.А.
(ES)

(72) Изобретатель:

Перес Феррер Мариа Дель Мар,
Феррер Рейнес Микель Давид,
Бассисси Мохамад Фирас, Сальседо
Рока Каролина, Серра Комас Карме,
Катена Руиц Хуан Лоренсо, Льебария
Сольдевила Амадеу, Ортега Кастро
Хоакин, Перельо Бестард Хоан (ES)

(74) Представитель:
Махлина М.Г. (RU)

(57) В настоящем изобретении предложены замещенные производные соединений IP4-4,6, способы их синтеза и их применение. В некоторых аспектах производное IP4-4,6 представляет собой соединение формулы I, где R₁, R₃, R₇ и R₁₁ представляют собой OPO₃²⁻, а R₅ и R₉ выбраны из группы, состоящей из -O(алкил)_nX, -O(алкил)_ySu(алкил₂)_y-Z, -O(алкил)_yA(алкил)_y-Z' и их тиофосфатных аналогов. Также предложены способы, фармацевтические композиции и составы, способы применения, изделия и наборы для лечения заболеваний и состояний, таких как патологические заболевания и состояния, связанные с кристаллизацией.

A1

202391922

202391922

A1

ЗАМЕЩЕННЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ СОЕДИНЕНИЙ IP4-4,6

Область техники

[1] Настоящее изобретение относится к замещенным производным соединений IP4-4,6, способам их синтеза и их применению.

Уровень техники

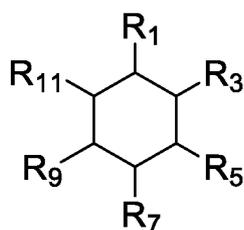
[2] Инозитол гексафосфат (фитиновая кислота, IP6, InsP6, инозитол гексафосфат или мио-инозитол-1 2,3,4,5,6-гексафосфат) представляет собой уникальное природное вещество, содержащееся в семенах растений. Это основная форма фосфора, содержащаяся в съедобных растениях, таких как зерновые, орехи и бобовые.

[3] IP6 является мощным ингибитором кристаллизации солей кальция (Grases F, *et al.*, *Anticancer Res.* 1999; 19:3717-3722). Поскольку он представляет собой молекулу с шестью фосфатными группами, она демонстрирует высокое сродство к ионам двухвалентных и трехвалентных металлов, таких как кальций. Это свойство позволяет IP6 предотвращать развитие патологических кальцификатов, таких как почечный литиаз (Conte A, *et al.*, *Arch. Esp. Urol.* 1999; 52:305-310) или кальцификации сердечно-сосудистой системы (Grases F, *et al.*, *Front. Biosci.* 2006; 11:136-42), среди других. Это свойство также позволяет ему хелатировать ионы кальция в таких средах, как кишечный тракт, где он может предотвращать или лечить инфекции *Clostridium difficile* (Kreimeyer I, *et al.*, *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 2011; 383(3):253-262).

[4] Было описано несколько производных IP6 (например, с заменой фосфатных групп на сульфат, тиосульфат или водорастворимые биополимеры, такие как полиэтиленгликоль (ПЭГ)), которые можно использовать для лечения заболеваний и состояний, связанных с патологической кристаллизацией, или других таких заболеваний, как бактериальные инфекции. См., например, WO2017098047, WO2017098033. Однако в данной области все еще существует потребность в новых и улучшенных производных инозитол фосфата (например, с различной степенью способности ингибировать кристаллизацию, растворимостью или устойчивостью к разложению), которые можно применять в медицине для лечения патологических нарушений кальцификации и других состояний.

Краткое описание сущности изобретения

[5] В настоящем изобретении описано соединение общей формулы I:



I

его фармацевтически приемлемая соль или их комбинация, где R_1 , R_3 , R_7 и R_{11} независимо представляют собой $OP(O)_3^{2-}$; R_5 и R_9 представляют собой замещающие группы, каждая из которых соответствует формуле $-O(\text{Алкил})_nX$, где n представляет собой целое число от 1 до 20, где концевая группа X выбрана из группы, состоящей из $-H$, $-OR$, $-NRR'$, $-COOR$, $-CONRR'$, $-NHCOR$, $-NHCOOR$, $-OCONR$, $-NHSO_2R$, $-NHCONRR'$, галогена, $-CF_3$, карбоцикла (насыщенного или ненасыщенного) и гетероцикла (насыщенного или ненасыщенного), и где R и R' представляют собой H или алкильную группу.

[6] В некоторых аспектах R_1 , R_3 , R_7 и R_{11} независимо представляют собой $OP(O)_3^{2-}$; R_5 и R_9 представляют собой замещающие группы, каждая из которых соответствует формуле $-O(\text{Алкил})_yCu(\text{Алкил})_y-Z$, где y представляет собой целое число от 0 до 10, где Cu представляет собой циклический линкер, где концевая группа Z выбрана из группы состоящий из алкила, $-COR$, $-OR$, $-NRR'$, $-COOR$, $-CONRR'$, $-NHCOR$, $-NHCOOR$, $-OCONR$, $-NHSO_2R$, $-NHCONRR'$, галогена и $-CF_3$, и где R и R' представляют собой H или алкильную группу.

[7] В некоторых аспектах R_1 , R_3 , R_7 и R_{11} независимо представляют собой $OP(O)_3^{2-}$; R_5 и R_9 представляют собой замещающие группы, каждая из которых соответствует формуле $-O(\text{Алкил})_yA(\text{Алкил})_y-Z'$, где y представляет собой целое число от 0 до 10, где A представляет собой линкер, выбранный из группы, состоящей из $-CONR-$, $-NHCOO-$, $-NHSO_2$, $-NHCONR-$ и $-OCONR$, $-NHCO-$, где терминальная группа Z' выбрана из группы, состоящей из $-OR$, $-NRR'$, $-COOR$, $-CONRR'$, $-NHCOR$, $-NHCOOR$, $-OCONR$, $-NHSO_2R$, $-NHCONRR'$, карбоцикла (насыщенного или ненасыщенного), гетероцикла (насыщенного или ненасыщенного), и где R и R' представляют собой H или алкильную группу.

[8] В некоторых аспектах по меньшей мере один из R_1 , R_3 , R_7 или R_{11} соединения формулы I представляет собой тиофосфатную ($-OPSO_2^{2-}$) группу.

[9] В некоторых аспектах группы заместителей R_5 и R_9 соединения формулы I идентичны. В некоторых аспектах группы заместителей R_5 и R_9 соединения формулы I различаются.

[10] В некоторых аспектах алкильный фрагмент в замещающих группах R₅ и R₉ включает по меньшей мере одну двойную или тройную углеродную связь, т.е., образуя алкенильную и алкинильную цепь, соответственно. В некоторых аспектах алкенильные цепи в замещающих группах R₅ и R₉ идентичны. В некоторых аспектах алкенильные цепи в замещающих группах R₅ и R₉ различаются. В некоторых аспектах алкинильные цепи в замещающих группах R₅ и R₉ идентичны. В некоторых аспектах алкинильные цепи в замещающих группах R₅ и R₉ различаются. В некоторых аспектах алкильный фрагмент в замещающих группах R₅ и R₉ включает по меньшей мере одну двойную углеродную связь и по меньшей мере одну тройную углеродную связь, образуя комбинацию алкенильной и алкинильной цепи. В некоторых аспектах комбинация алкенильной и алкинильной цепей в замещающих группах R₅ и R₉ идентична. В некоторых аспектах комбинация алкенильной и алкинильной цепей в замещающих группах R₅ и R₉ различается.

[11] В некоторых аспектах соединение формулы I выбрано из группы, состоящей из Соединений 1–53.

[12] В некоторых аспектах фармацевтически приемлемая соль представляет собой натриевую соль. В некоторых аспектах натриевая соль представляет собой тетранатриевую соль, пентанатриевую соль, гексанатриевую соль, гептанатриевую соль, октанатриевую соль, нонанатриевую соль или деканатриевую соль. В некоторых аспектах натриевая соль представляет собой тетранатриевую соль, пентанатриевую соль, гексанатриевую соль, гептанатриевую соль или октанатриевую соль. В некоторых аспектах натриевая соль представляет собой гексанатриевую соль, октанатриевую соль, нонанатриевую соль или деканатриевую соль.

[13] В настоящем изобретении также предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы I, раскрытое выше, и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

[14] Также предложен способ ингибирования образования или роста солей/кристаллов кальция (например, фосфатов кальция, гидроксиапатита (НАР)) у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту эффективного количества соединения формулы I или фармацевтической композиции, раскрытой в настоящем документе.

[15] Кроме того, в настоящем изобретении предложен способ лечения или предотвращения заболевания или состояния, связанного с патологической кристаллизацией, у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту эффективного количества соединения формулы I или фармацевтической композиции, раскрытой в настоящем документе.

[16] Также предложен способ ингибирования прогрессирующей кристаллизации у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту эффективного количества соединения формулы I или фармацевтической композиции, раскрытой в настоящем документе.

[17] В настоящем изобретении также предложен способ восстановления или увеличения перфузии крови у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту эффективного количества соединения формулы I или фармацевтической композиции, раскрытой в настоящем документе.

[18] В некоторых аспектах субъектом является человек. В некоторых аспектах введение является местным, энтеральным или парентеральным. В некоторых аспектах парентеральное введение является внутривенным. Некоторые аспекты относятся к внутривенному введению путем болюсной инъекции или инфузии.

[19] В настоящем изобретении также предложен набор или изделие, включающее по меньшей мере одно соединение формулы I или фармацевтическую композицию, содержащую соединение формулы I, и инструкции по введению в соответствии с любым описанным в настоящем документе способом. В некоторых аспектах набор или изделие может также содержать по меньшей мере одно соединение, выбранное из группы, состоящей из соединений, перечисленных в Таблице 1.

[20] В некоторых аспектах в настоящем изобретении дополнительно предложен способ получения соединения формулы I (например, от Соединения 1 до Соединения 53), который включает применение по меньшей мере одного соединения, выбранного из группы, состоящей из соединений, перечисленных в Таблице 1.

Краткое описание чертежей

[21] **Фиг. 1** представляет собой упрощенное схематическое изображение физико-химического механизма действия замещенных производных IP4-4,6 по настоящему изобретению, ингибирующих кристаллизацию гидроксиапатита (НАР) и, таким образом, подходящих для терапии заболеваний, опосредованных НАР-кристаллизацией.

[22] На **фиг. 2А** и **фиг. 2В** представлены репрезентативные структуры замещенных производных соединений IP4-4,6 семейства А (например, соединения 1–30 и соединения 52–53).

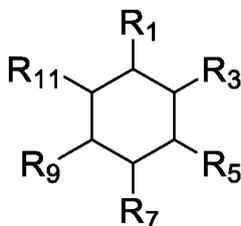
[23] На **фиг. 3А** и **фиг. 3В** представлены репрезентативные структуры замещенных производных соединений IP4-4,6 семейства В (например, соединения 31-44).

[24] На **фиг. 4** представлены репрезентативные структуры замещенных производных соединений IP4-4,6 семейства С (например, соединения 45-49).

- [25] На фиг. 5 представлены репрезентативные структуры замещенных производных соединений IP4-4,6 семейства D (например, соединения 50-51).
- [26] На фиг. 6 схематически представлена схема синтеза 1.
- [27] На фиг. 7 схематически представлена схема синтеза 2.
- [28] На фиг. 8 схематически представлена схема синтеза 3.
- [29] На фиг. 9 схематически представлена схема синтеза 4.
- [30] На фиг. 10 схематически представлена схема синтеза 5.

Подробное описание изобретения

[31] В настоящем изобретении предложены замещенные производные соединений IP4-4,6, способы их синтеза и их применение. В некоторых аспектах замещенное производное соединений IP4-4,6 представляет собой соединение общей формулы I:



I

его фармацевтически приемлемая соль или его комбинация, где R₁, R₃, R₇ и R₁₁ представляют собой OPO₃²⁻ или OPSO₂²⁻, и R₅ и R₉ являются идентичными. В некоторых аспектах R₅ и R₉ не являются идентичными. В некоторых аспектах производное IP4-4,6 представляет собой натриевую соль. В некоторых аспектах производное IP4-4,6 представляет собой тетранатриевую соль, пентанатриевую соль, гексанатриевую соль, гептанатриевую соль, октанатриевую соль, нонанатриевую соль или деканатриевую соль. В некоторых аспектах производное IP4-4,6 представляет собой тетранатриевую соль, пентанатриевую соль, гексанатриевую соль, гептанатриевую соль или октанатриевую соль. В некоторых аспектах производное IP4-4,6 представляет собой гексанатриевую соль, октанатриевую соль, нонанатриевую соль или деканатриевую соль. В некоторых аспектах производное IP4-4,6 представляет собой октанатриевую соль.

[32] Также предложены способы, фармацевтические композиции и составы, способы применения, изделия и наборы для лечения заболеваний и состояний, таких как патологические заболевания и состояния, связанные с кристаллизацией.

[33] Для того чтобы настоящее изобретение было более понятным, ниже приведены определения некоторых терминов. При использовании в настоящей заявке, за исключением

случаев, непосредственно предусмотренных в настоящем документе, каждый из следующих терминов имеет значение, изложенное ниже. Дополнительные определения изложены по всему тексту заявки.

I. Определения

[34] Настоящее изобретение включает аспекты, в которых ровно один член группы присутствует, используется или иным образом имеет отношение к данному продукту или процессу. Настоящее изобретение включает аспекты, в которых более одного или все члены группы присутствуют, используются или иным образом имеют отношение к данному продукту или процессу.

[35] Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в настоящем документе, имеют то же значение, которое обычно понимается специалистом в области, к которой относится данное изобретение. Например, Concise Dictionary of Biomedicine and Molecular Biology, Juo, Pei-Show, 2nd Ed., 2002, CRC Press; The Dictionary of Cell and Molecular Biology, 3rd Ed., 1999, Academic Press; и the Oxford Dictionary of Biochemistry and Molecular Biology, Revised, 2000, Oxford University Press, предоставляют специалистам общий словарь многих терминов, используемых в настоящем изобретении.

[36] Единицы измерения, префиксы и символы обозначаются в форме, принятой Международной системой единиц измерения (SI). Числовые диапазоны включают числа, определяющие диапазон. Когда указан диапазон значений, следует понимать, что каждое промежуточное целое значение и каждая его дробь между указанными верхним и нижним пределами этого диапазона также конкретно раскрыты вместе с каждым поддиапазоном между такими значениями. Верхний и нижний пределы любого диапазона могут быть независимо включены в него или исключаться из него, и каждый диапазон, в который включен любой из пределов, ни один из них или оба, также включен в настоящее изобретение.

[37] Если значение указано явно, следует понимать, что значения, которые обозначают примерно то же количество или сумму, что и указанное значение, также входят в объем изобретения. Если раскрыта комбинация, каждая подкомбинация элементов этой комбинации также конкретно раскрыта и находится в объеме настоящего изобретения. И наоборот, когда различные элементы или группы элементов раскрыты индивидуально, также раскрыты их комбинации. Если какой-либо элемент настоящего изобретения раскрыт как имеющий множество альтернатив, в настоящем документе также раскрыты примеры этого изобретения, в которых каждая альтернатива исключена отдельно или в любой комбинации с другими альтернативами; при этом такие исключения могут иметь более

одного элемента изобретения, и в настоящем документе раскрыты все комбинации элементов, имеющих такие исключения.

[38] *Примерно*: Термин «примерно», используемый в настоящем документе для обозначения значения или композиции, находится в пределах допустимого диапазона ошибок для конкретного значения или композиции, определенных специалистом в данной области техники, который будет частично зависеть от того, как измерены или определены значение или композиция, т. е. ограничения измерительной системы. Например, «примерно» может означать в пределах 1 или более 1 стандартного отклонения на практике в данной области техники. В качестве альтернативы «примерно» может означать диапазон до 20%. Более того, особенно в отношении биологических систем или процессов, эти термины могут означать величину до порядка или до 5-кратного значения.

[39] Если в заявке и формуле изобретения указаны конкретные значения или композиции, если не указано иное, следует предполагать, что значение «примерно» находится в пределах допустимого диапазона ошибок для этого конкретного значения или композиции. Когда термин «примерно» используется в сочетании с числовым диапазоном, он изменяет этот диапазон, расширяя границы выше и ниже установленных числовых значений. Таким образом, «примерно 10-20» означает «от примерно 10 до примерно 20». В общем, термин «примерно» может изменять числовое значение выше и ниже указанного значения с отклонением, *например*, на 10 процентов, в большую или меньшую сторону (выше или ниже).

[40] *И/или*: Термин «и/или», используемый в настоящем документе, следует понимать как конкретное изобретение каждого из двух указанных признаков или компонентов с другим или без него. Таким образом, термин «и/или», используемый в настоящем документе в такой фразе, как «А и/или В», включает «А и В», «А или В», «А» (один) и «В» (один). Аналогично, термин «и/или», используемый в такой фразе, как «А, В и/или С», охватывает каждый из следующих аспектов: А, В и С; А, В или С; А или С; А или В; В или С; А и С; А и В; В и С; А (один); В (один); и С (один).

[41] *Приблизительно*: Используемый в настоящем документе термин «приблизительно» применительно к одному или более представляющим интерес значениям относится к значению, которое аналогично установленному эталонному значению. В некоторых аспектах термин «приблизительно» относится к диапазону значений, которые попадают в пределы 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1% или менее в любом направлении (больше или меньше) заявленного эталонного значения, если не указано иное или иным образом не очевидно из контекста (за исключением случаев, когда такое число превышает 100% возможного значения).

[42] *Включающий*: Понятно, что везде, где аспекты описаны в настоящем документе с помощью термина «содержащий», в противном случае также предусмотрены аналогичные аспекты, описанные в терминах «состоящий из» и/или «состоящий по существу из».

[43] *Соединение*: Подразумевается, что термин «соединение», используемый в настоящем документе, включает любые и все свободные основания, изомеры и изотопы изображенной структуры. Используемый в настоящем документе термин «изомер» означает любой геометрический изомер, таутомер, цвиттер-ион, стереоизомер, энантиомер или диастереомер соединения. Соединения могут включать один или более хиральных центров и/или двойных связей и, таким образом, могут существовать в виде стереоизомеров, таких как изомеры с двойной связью (т.е. геометрические E/Z-изомеры) или диастереомеры (например, энантиомеры (т.е. (+) или (-)) или цис/транс-изомеры). Настоящее изобретение охватывает любые и все изомеры соединений, описанных в настоящем документе, включая стереомерно чистые формы (например, геометрически чистые, энантиомерно чистые или диастереомерно чистые) и энантиомерные и стереоизомерные смеси (например, рацематы). Энантиомерные и стереомерные смеси соединений и способы их разделения на составляющие энантиомеры или стереоизомеры хорошо известны. Соединение, соль или комплекс настоящего изобретения можно получить в комбинации с молекулами растворителя или воды с образованием сольватов и гидратов обычными способами. В некоторых аспектах термин «соединение» используется для обозначения замещенного производного IP4-4,6 по настоящему изобретению.

[44] *Эффективное количество*: Используемый в настоящем документе термин «эффективное количество» терапевтического агента, в отношении (i) замещенного производного IP4-4,6 по настоящему изобретению, (ii) любой лекарственной формы, фармацевтической композиции или состава, раскрытых в настоящем документе, содержащих по меньшей мере одно замещенное производное IP4-4,6 по настоящему изобретению или (iii) комбинации замещенного производного IP4-4,6 по настоящему изобретению с одним или более дополнительными терапевтическими агентами), представляет собой такое количество, которое является достаточным для оказания благоприятных или желаемых результатов. В некоторых аспектах благоприятными или желаемыми результатами являются, например, клинические результаты, и, как таковое, «эффективное количество» зависит от контекста, в котором оно применяется. Термин «эффективное количество» можно использовать взаимозаменяемо с терминами «эффективная доза», «терапевтически эффективное количество» или «терапевтически эффективная доза».

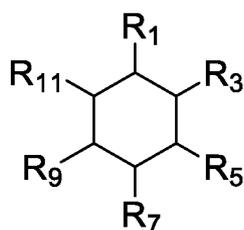
[45] Термин «эффективное количество» относится к конкретному применению замещенного производного IP4-4,6. Например, когда замещенное производное IP4-4,6 используют для ингибирования образования или роста соли/кристалла кальция (например, фосфата кальция, НАР), эффективным количеством будет количество замещенного производного IP4-4,6, способное достичь желаемого эффекта (например, снижение кристаллизации/образования НАР в сыворотке или плазме крови).

[46] *Энтеральное введение:* В настоящем документе термин «энтеральное введение» и родственный ему термин «энтерально» относятся к любому введению замещенного производного IP4-4,6 по настоящему изобретению или фармацевтической композиции, содержащей указанное производное, через желудочно-кишечный тракт. Энтеральное введение включает, помимо прочего, пероральный, сублингвальный и ректальный способы введения.

[47] *Профилактика:* В настоящем документе термин «профилактика» относится к мерам, принимаемым для поддержания здоровья и предотвращения или задержки начала заболевания или состояния или для смягчения его степени и/или тяжести симптомов. Таким образом, профилактическое применение раскрытого в настоящем документе терапевтического агента, например, (i) замещенного производного IP4-4,6 по настоящему изобретению, или (ii) их комбинации, или (iii) любой лекарственной формы, содержащей по меньшей мере одно замещенное производное IP4-4,6 по настоящему изобретению, или (iv) любого состава, содержащего по меньшей мере одно замещенное производное IP4-4,6 по настоящему изобретению, или (v) комбинации замещенного производного IP4-4,6 по настоящему изобретению с одним или более дополнительными терапевтическими агентами соответствует количеству, достаточному для достижения благоприятных или желаемых результатов.

[48] *Диапазоны:* Как описано в настоящем документе, любой диапазон концентраций, процентный диапазон, диапазон соотношений или диапазон целых чисел следует понимать как включающий значение любого целого числа в указанном диапазоне и, при необходимости, его доли (например, одну десятую и одну сотую целого числа), если не указано другое.

[49] *Замещенные производные IP4-4,6 по настоящему изобретению:* Используемый в настоящем документе термин «замещенное производное IP4-4,6 по настоящему изобретению» и его грамматические варианты относятся к соединению формулы I:



I

где R₁, R₃, R₇ и R₁₁ представляют собой OPO₃²⁻ или OPSO₂²⁻, и R₅ и R₉ могут быть или не быть идентичными, и где заместители R₅ и R₉ представляют собой заместители, раскрытые в семействах соединений А, В, С и D, описанных подробно ниже, и их соли (например, их фармацевтически приемлемые соли). В некоторых аспектах термин «замещенное производное IP4-4,6 по настоящему изобретению» охватывает Соединения 1–53, любую их соль (например, натриевую соль) и любую их комбинацию. В некоторых аспектах термин замещенное производное IP4-4,6 по настоящему изобретению охватывает соединение формулы I, которое является промежуточным продуктом в синтезе соединений 1-53, например, соединение, выбранное из группы, состоящей из соединений, перечисленных в Таблице 1: любую их соль (например, натриевую соль) и любую их комбинацию. В некоторых аспектах термин замещенное производное IP4-4,6 по настоящему изобретению охватывает соединение формулы I, которое является соединением 1-53, и соединение, выбранное из группы, состоящей из соединений, перечисленных в Таблице 1: любую их соль (например, натриевую соль) и любую их комбинацию.

[50] *Группа, состоящая из Соединений 1-53:* В контексте настоящего изобретения ссылки на "группу, состоящую из Соединений 1-53", относятся к группе соединений, которые содержат Соединения 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52 и 53. В некоторых аспектах группа, состоящая из Соединения 1–53, также включает их комбинации. В некоторых аспектах комбинация соединений из группы, состоящей из Соединений 1-53, может содержать 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более соединений из группы, состоящей из Соединений 1-53.

[51] *Группа, состоящая из соединений, перечисленных в Таблице 1:* В контексте настоящего изобретения ссылки на «группу, состоящую из соединений, перечисленных в Таблице 1», относятся к группе промежуточных соединений, используемых, например, для синтеза замещенного производного IP4-4,6 по настоящему изобретению (например, соединения, выбранного из группы, состоящей из Соединений 1–53), т.е. промежуточных соединений от II-1 по II-27, промежуточных соединений от III-1 по III-47, промежуточных

соединений от IV-1 по IV-48, промежуточных соединений от VI'-1 по IV'-2, промежуточного соединения V-1, промежуточного соединения VI-1, промежуточных соединений от VII-1 по VII-2, промежуточных соединений от VIII-1 по VIII-5, промежуточных соединений от IX-1 по IX-5, промежуточных соединений от X-1 по X-3, промежуточных соединений от XI-1 по XI-2, промежуточных соединений от XII-1 по XII-2 и промежуточных соединений от XIII-1 до XIII-3. В некоторых аспектах группа, состоящая из соединений, перечисленных в Таблице 1, также включает их комбинации. В некоторых аспектах комбинация соединений из группы, состоящей из соединений, перечисленных в Таблице 1, может содержать 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более соединений из группы, состоящей из соединений, перечисленных в Таблице 1.

[52] *Парентеральное введение*: Используемый в настоящем документе термин «парентеральное введение» и связанный с ним термин «парентерально» относятся к введению замещенного производного IP4-4,6 по настоящему изобретению, характеризующемуся физическим повреждением ткани субъекта, и введению производного через указанное повреждение в ткани. Парентеральное введение включает, помимо прочего, введение замещенного производного IP4-4,6 по настоящему изобретению (например, соединения, выбранного из группы, состоящей из Соединения 1-53) или фармацевтической композиции, содержащей производное, путем введения производного или композиции, например, через хирургический разрез или через проникающую в ткань рану нехирургического происхождения. В частности, парентеральное введение включает, помимо прочего, эпидуральный, внутриартериальный, внутрикожный, интратекальный, внутримышечный, внутрибрюшинный путь, внутригрудинную инъекцию, внутрисосудистый, внутривенный путь, внутривенную инфузию, спинальный, подкожный и подкожный-депо пути введения.

[53] *Субъект*: Под «субъектом», или «индивидуумом», или «животным», или «пациентом», или «млекопитающим» подразумевается любой субъект, в частности субъект-млекопитающее, для которого необходимы диагноз, прогноз или терапия. Субъекты-млекопитающие включают, помимо прочего, людей, домашних животных, сельскохозяйственных животных, животных зоопарков, спортивных животных, домашних животных, таких как собаки, кошки, морские свинки, кролики, крысы, мыши, лошади, крупный рогатый скот, коровы; приматы, такие как обезьяны, мартышки, орангутанги и шимпанзе; псовые, такие как собаки и волки; кошачьи, такие как кошки, львы и тигры; непарнокопытные, такие как лошади, ослы и зебры; медведи, животные, употребляемые в пищу, такие как коровы, свиньи и овцы; копытные, такие как олени и жирафы; грызуны, такие как мыши, крысы, хомяки и морские свинки; и так далее. В некоторых аспектах

млекопитающее представляет собой человека. В других аспектах субъектом является пациент-человек. В конкретном аспекте субъектом является пациент-человек с патологической кристаллизацией или с риском возникновения патологической кристаллизации.

[54] *По существу:* Используемый в настоящем документе термин «по существу» относится к качественному условию проявления полной или почти полной степени или степени представляющей интерес характеристики или свойства. Специалисту в области биологии понятно, что биологические и химические явления редко, если вообще когда-либо, доходят до завершения и/или достигают до завершенности или получают или избегают абсолютного результата. Поэтому термин «по существу» используется в настоящем документе, чтобы отразить потенциальное отсутствие полноты, присущее многим биологическим и химическим явлениям.

[55] *Терапевтический агент:* Используемый в настоящем документе термин «терапевтический агент» используется в широком смысле и включает композицию, содержащую замещенное производное IP4-4,6 по настоящему изобретению, которое может обеспечить значительную терапевтическую пользу субъекту, нуждающемуся в этом. В некоторых аспектах субъект, нуждающийся в этом, представляет собой субъект, страдающий или подверженный риску развития заболевания или состояния, связанного с патологической кристаллизацией (например, кристаллизацией фосфата кальция или НАР). Таким образом, в общем, терапевтический агент согласно настоящему изобретению может представлять собой замещенное производное IP4-4,6 по настоящему изобретению, отдельно или в комбинации с одним или более дополнительными терапевтическими агентами, которое вводят в количестве, достаточном для оказания благоприятного воздействия или желаемых результатов.

[56] Термин «терапевтический агент» также включает профилактические, диагностические или визуализирующие агенты, содержащие замещенное производное IP4-4,6 по настоящему изобретению, где вводят терапевтический агент (т.е. местно, энтерально или парентерально). Терапевтические агенты по настоящему изобретению включают агенты, которые ингибируют образование или рост солей/кристаллов кальция (например, фосфатов кальция, НАР) и/или могут облегчить и/или предотвратить любой симптом, связанный с патологической кристаллизацией.

[57] *Местное введение:* Используемый в настоящем документе термин «местное введение» и связанный с ним термин «местно» относятся к любому введению замещенного производного IP4-4,6 по настоящему изобретению или фармацевтической композиции, содержащей указанное производное, путем применения производного или композиции к

конкретному месту на теле или внутри него, например, на коже или слизистых оболочках. Местное введение включает, помимо прочего, ушной, кожный, назальный, чрескожный, уретральный, вагинальный и уретральный пути введения.

[58] *Лечить, лечение, терапия*: Используемые в настоящем документе термины «лечить» или «лечение» или «терапия» относятся к частичному или полному облегчению, купированию, улучшению, снятию, задержке начала, подавлению прогрессирования, уменьшению тяжести, уменьшению частоты возникновения одного или более симптомов или особенности заболевания или любой их комбинации.

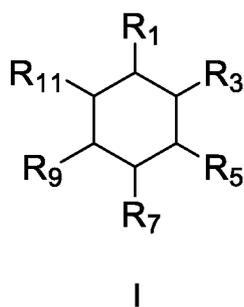
[59] Лечение, включающее замещенное производное IP4-4,6 по настоящему изобретению, можно назначать субъекту, у которого нет признаков заболевания, расстройства и/или состояния, и/или субъекту, который демонстрирует только ранние проявления признаков заболевания, расстройства и/или состояния с целью, например, (i) снижения риска развития патологии, связанной с заболеванием, расстройством и/или состоянием, (ii) задержки начала заболевания, расстройства, и/или состояния, или патологии, связанной с указанным заболеванием, расстройством и/или состоянием, или (iii) смягчение симптомов и/или последствий заболевания, расстройства и/или состояния или патологии, связанной с указанным заболеванием, расстройством и/или состоянием.

[60] Таким образом, в целом термин «лечение» относится к противодействию эффектам, вызванным в результате заболевания или патологического состояния, представляющего интерес, у субъекта, включая (i) ингибирование заболевания или патологического состояния, другими словами, замедление или остановку его развития или прогрессирования; (ii) облегчение заболевания или патологического состояния, другими словами, регресс указанного заболевания или патологического состояния или его симптомов; (iii) стабилизацию заболевания или патологического состояния и (iv) любую их комбинацию.

[61] *МКГ, МКМ, МКЛ*: В настоящем документе термины «МКГ», «МКМ» и «МКЛ» используются взаимозаменяемо с «МКГ», «МКМ» и «МКЛ» соответственно.

II. Замещенные производные соединений IP4-4,6

[62] В настоящем изобретении предложены замещенные производные соединений IP4-4,6, способы их синтеза и их применение. В некоторых аспектах замещенное производное соединений IP4-4,6 представляет собой соединение общей формулы I:



причем R_1 , R_3 , R_7 и R_{11} независимо представляют собой OPO_3^{2-} или $OPSO_2^{2-}$, и R_5 и R_9 представляют собой замещающие группы. В некоторых аспектах R_5 и R_9 представляют собой идентичные замещающие группы. В некоторых аспектах R_5 и R_9 не являются идентичными замещающими группами. В некоторых аспектах замещенное производное IP4-4,6 по настоящему изобретению представляет собой приемлемую соль (например, фармацевтически приемлемую соль) или ее комбинацию соединения формулы I.

[63] В некоторых аспектах не все отрицательные заряды в производном IP4-4,6 по настоящему изобретению компенсируются зарядами положительно заряженных ионов. Соответственно, производное IP4-4,6 по настоящему изобретению может представлять собой, например, тетраионную соль (например, тетранатриевую соль), пентаионную соль (например, пентанатриевую соль), гексаионную соль (например, гексанатриевую соль), гептаионную соль (например, гептанатриевую соль), октаионную соль (например, октанатриевую соль), нонаионную соль (например, нонанатриевую соль) или декаионную соль (например, деканатриевую соль). В некоторых аспектах наличие дополнительных отрицательно заряженных групп в замещенных производных IP4-4,6 может приводить к образованию комплексов с дополнительными ионами. В некоторых аспектах производное IP4-4,6 согласно настоящему изобретению представляет собой натриевую соль. В некоторых аспектах производное IP4-4,6 представляет собой тетранатриевую соль, пентанатриевую соль, гексанатриевую соль, гептанатриевую соль, октанатриевую соль, нонанатриевую соль или деканатриевую соль. В некоторых аспектах производное IP4-4,6 представляет собой тетранатриевую соль, пентанатриевую соль, гексанатриевую соль, гептанатриевую соль или октанатриевую соль. В некоторых аспектах производное IP4-4,6 представляет собой гексанатриевую соль, октанатриевую соль, нонанатриевую соль или деканатриевую соль. Предполагается, что формула I и остальные формулы, представленные в изобретении, охватывают любые изомеры охваченных ими соединений.

[64] Термин «алкенил» или «алкенильная цепь» в контексте настоящего изобретения относится к линейной или разветвленной алкильной цепи (например, содержащей от 2 до 10 атомов углерода), содержащей одну или более двойных связей, как замещенных, так и

незамещенных. Примеры включают, среди прочего, этенил, 1-пропенил, 2-пропенил, изопропенил-1-бутенил, 2-бутенил, 3-бутенил и 1,3-бутадиенил.

[65] Термин «алкил» или «алкильная цепь» в контексте настоящего изобретения относится к насыщенному углеводородному фрагменту, который может быть линейным, разветвленным, циклическим или циклическим с линейными или разветвленными боковыми цепями. Термин алкил включает частично ненасыщенные углеводороды, такие как пропенил. Примерами являются метил, этил, n- или изобутил, n- или циклогексил. Термин «алкил» может распространяться на алкильные группы, связанные или связанные мостиком посредством гетероатомов. Гетероатомами в контексте настоящего изобретения являются азот (N), сера (S), кислород (O) и галоген.

[66] Термин «алкинил» или «алкинильная цепь» в контексте настоящего изобретения относится к линейной или разветвленной алкильной цепи (например, содержащей от 2 до 10 атомов углерода), содержащей одну или более тройных связей, как замещенных, так и незамещенных. Примеры включают, среди прочего, этинил, пропилил, 1-бутинил и 3-бутинил.

[67] «Аминная функциональная группа» или «аминогруппа» представляет собой группу NRR' , где R и R' выбраны независимо, например, из водорода (-H) и алкильной группы, такой как $\text{C}_1\text{-C}_n$ алкил, где n представляет собой и целое число от 0 до 20.

[68] «Гидрокси-функциональная группа» или «гидроксигруппа» представляет собой OH.

[69] «Функциональная группа карбоновой кислоты» или «группа карбоновой кислоты» представляет собой COOH или ее анион COO^- .

[70] «Амид карбоксильной кислоты» представляет собой CONRR' или NCOR , где R и R' выбраны независимо, например, из водорода (-H) и алкильной группы, такой как $\text{C}_1\text{-C}_n$ алкил, где n представляет собой целое число от 0 до 20.

[71] «Карбоцикл» относится к 3-10-членному карбоциклическому кольцу, которое может быть насыщенным, частично ненасыщенным или ароматическим и которое связано с остальной частью молекулы через любой доступный атом C. Термин включает карбоциклические кольца, замещенные одним или более гетероатомами (например, N, O, атомом галогена).

[72] «Гетероцикл» относится к 3-10-членному циклическому кольцу, содержащему по меньшей мере один гетероатом, выбранный из N, O и S, который может быть насыщенным, частично ненасыщенным или ароматическим и который связан с остальной частью молекулы через любой доступный атом C или атом N. Этот термин включает гетероциклические кольца, замещенные одним или более атомами галогена.

[73] Примеры карбоциклов и гетероциклов включают, среди прочих, фенил, нафтил, тиенил, фурил, пирролил, тиазолил, изотиазолил, имидазолил, пиразолил, 1,2,3-триазолил, 1,2,4-триазолил, тетразолил, 1,3,4-тиадиазолил, 1,2,4-тиадиазолил, пиридил, пиразинил, пиримидинил, пиридазинил, бензимидазолил, бензофуранил, изобензофуранил, индолил, изоиндолил, бензотиофенил, бензотиазолил, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, азетидинил и азиридинил.

[74] Группа «галоген» относится к фтору, хлору, бромю или йоду.

[75] Термин "OPO₃²⁻" в контексте настоящего изобретения также в равной степени относится к OPO₃H⁻ и OPO₃H₂.

[76] В некоторых аспектах замещенные производные IP4-4,6 по настоящему изобретению или промежуточные соединения, раскрытые в настоящем документе, могут быть обнаружены и/или количественно определены с использованием способов, раскрытых в US9612250. См. также US8377909, US8778912 и US20070066574.

[77] Замещенные производные IP4-4,6 по настоящему изобретению могут присутствовать в любой форме, обычно используемой в фармацевтической технологии. Конкретные аспекты включают, помимо прочего, соль натрия, соль магния, соль калия, соль аммония, свободную кислоту или смесь предыдущих форм. Другие фармацевтически приемлемые соли известны специалистам в данной области техники и могут быть получены ранее описанными способами (Haynes M, *et al.*, J. Pharmaceutical Sci. 2005; 94:2111-2120).

[78] В некоторых аспектах R₁, R₃, R₇ и R₁₁ независимо представляют собой фосфат (-OPO₃²⁻), а R₅/R₉ соответствует формуле -O(Алкил)_nX (т.е. R₅/R₉ представляет собой алкильную цепь с разветвлением или без него), где n представляет собой целое число от 1 до 20, где концевая группа X выбрана из группы, состоящей из -H, -OR, -NRR', -COOR, -CONRR', -NHCOR, -NHCOOR, -OCONR, -NHSO₂R, -NHCONRR', галогена, -CF₃, карбоцикла (насыщенного или ненасыщенного) и гетероцикла (насыщенного или ненасыщенного), и где R и R' представляют собой H или алкильную группу. В настоящем изобретении это семейство замещенных производных IP4-4,6 обозначено как **Семейство А**.

[79] В некоторых аспектах R₁, R₃, R₇ и R₁₁ независимо представляют собой фосфат (-OPO₃²⁻), а R₅/R₉ соответствует формуле -O(Alkyl)_yCy(Alkyl)_z-Z (т.е. R₅/R₉ содержит две алкильные цепи, соединенные циклическим линкером, расположенным между двумя алкильными цепями), где каждый алкил содержит у углеродных единиц (например, CH₂), где y представляет собой целое число от 0 до 10, где дистальная алкильная цепь содержит концевую группу Z, выбранную из группы, состоящей из алкила, -COR, -OR, -NRR', -COOR, -CONRR', -NHCOR, -NHCOOR, -OCONR, -NHSO₂R, -NHCONRR', галогена и -CF₃, и где R

и R' представляют собой H или алкильную группу. В настоящем изобретении это семейство замещенных производных IP4-4,6 обозначено как **Семейство В**.

[80] В некоторых аспектах R₁, R₃, R₇ и R₁₁ независимо представляют собой фосфат (-OPO₃²⁻), а R₅/R₉ соответствует формуле -O(Алкил)_уА(Алкил)_у-Z' (т.е. две алкильные цепи, соединенные линкером А, вставленным между двумя алкильными цепями), где каждая алкильная цепь содержит у углеродных единиц (например, CH₂), где у представляет собой целое число от 0 до 10, где линкер А выбран из группы, состоящей из -CONR-, -NHCOO-, -NHCO-, -NHCONR-, -NHCO- и -OCONR-, где дистальная алкильная цепь содержит концевую группу Z', выбранную из группы, состоящей из -OR-, -NRR', -COOR-, -CONRR', -NHCOOR-, -NHCOOR-, -OCONR-, -NHCOOR-, -NHCONRR', карбоцикла (насыщенного или ненасыщенного), гетероцикла (насыщенного или ненасыщенного), и где R и R' представляют собой H или алкильную группу. В настоящем изобретении это семейство замещенных производных IP4-4,6 обозначено как **Семейство С**.

[81] В некоторых аспектах замещенное производное IP4-4,6 семейства D представляет собой аналог соединения семейства А, В или С, в котором по меньшей мере один из R₁, R₃, R₇ или R₁₁ представляет собой тиофосфат (-OPSO₂²⁻). В настоящем изобретении это семейство замещенных производных IP4-4,6 обозначено как **Семейство D**.

[82] В некоторых аспектах замещенных производных IP4-4,6 семейства D, один из R₁, R₃, R₇ или R₁₁ в соединении семейства А, В или С представляет собой тиофосфат (-OPSO₂²⁻). В некоторых аспектах замещенных производных IP4-4,6 семейства D, два из R₁, R₃, R₇ или R₁₁ в соединении семейства А, В или С представляют собой тиофосфат (-OPSO₂²⁻). В некоторых аспектах замещенных производных IP4-4,6 семейства D, три из R₁, R₃, R₇ или R₁₁ в соединении семейства А, В или С представляют собой тиофосфат (-OPSO₂²⁻). В некоторых аспектах замещенных производных IP4-4,6 семейства D, R₁, R₃, R₇ или R₁₁ в соединении семейства А, В или С представляют собой тиофосфат (-OPSO₂²⁻).

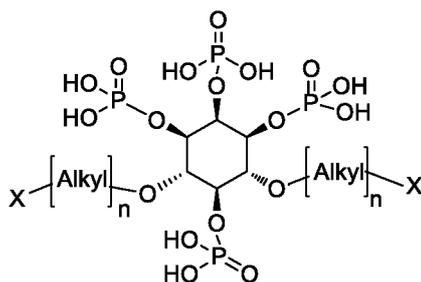
[83] В некоторых аспектах замещенных производных IP4-4,6 семейства D, соединение семейства D содержит только тиофосфат (-OPSO₂²⁻) в положении R₁. В некоторых аспектах замещенных производных IP4-4,6 семейства D, соединение семейства D содержит только тиофосфат (-OPSO₂²⁻) в положении R₃. В некоторых аспектах замещенных производных IP4-4,6 семейства D, соединение семейства D содержит только тиофосфат (-OPSO₂²⁻) в положении R₇. В некоторых аспектах замещенных производных IP4-4,6 семейства D, соединение семейства D содержит только тиофосфат (-OPSO₂²⁻) в положении R₁₁. В некоторых аспектах замещенных производных IP4-4,6 семейства D, соединение семейства D содержит только тиофосфат (-OPSO₂²⁻) в положениях R₁, R₃, R₇ и R₁₁. В некоторых аспектах замещенных производных IP4-4,6 семейства D, соединение семейства D содержит

и R₇; R₁, R₃, и R₁₁; R₃, R₇, и R₁₁; или R₁, R₇, и R₁₁ представляют собой (-OPSO₂²⁻). В некоторых аспектах замещенное производное IP4-4,6 по настоящему изобретению содержит или состоит из аналога Соединения 48, причем R₁, R₃, R₇ или R₁₁; R₁, R₃, R₇, и R₁₁; R₁ и R₃; R₁ и R₇; R₁ и R₁₁; R₃ и R₇; R₃ и R₁₁; R₇ и R₁₁; R₁, R₃, и R₇; R₁, R₃, и R₁₁; R₃, R₇, и R₁₁; или R₁, R₇, и R₁₁ представляют собой (-OPSO₂²⁻). В некоторых аспектах замещенное производное IP4-4,6 по настоящему изобретению содержит или состоит из аналога Соединения 49, причем R₁, R₃, R₇ или R₁₁; R₁, R₃, R₇, и R₁₁; R₁ и R₃; R₁ и R₇; R₁ и R₁₁; R₃ и R₇; R₃ и R₁₁; R₇ и R₁₁; R₁, R₃, и R₇; R₁, R₃, и R₁₁; R₃, R₇, и R₁₁; или R₁, R₇, и R₁₁ представляют собой (-OPSO₂²⁻). В некоторых аспектах замещенное производное IP4-4,6 по настоящему изобретению содержит или состоит из аналога Соединения 50, причем R₁, R₃, R₇ или R₁₁; R₁, R₃, R₇, и R₁₁; R₁ и R₃; R₁ и R₇; R₁ и R₁₁; R₃ и R₇; R₃ и R₁₁; R₇ и R₁₁; R₁, R₃, и R₇; R₁, R₃, и R₁₁; R₃, R₇, и R₁₁; или R₁, R₇, и R₁₁ представляют собой (-OPSO₂²⁻). В некоторых аспектах замещенное производное IP4-4,6 по настоящему изобретению содержит или состоит из аналога Соединения 51, причем R₁, R₃, R₇ или R₁₁; R₁, R₃, R₇, и R₁₁; R₁ и R₃; R₁ и R₇; R₁ и R₁₁; R₃ и R₇; R₃ и R₁₁; R₇ и R₁₁; R₁, R₃, и R₇; R₁, R₃, и R₁₁; R₃, R₇, и R₁₁; или R₁, R₇, и R₁₁ представляют собой (-OPSO₂²⁻). В некоторых аспектах замещенное производное IP4-4,6 по настоящему изобретению содержит или состоит из аналога Соединения 52, причем R₁, R₃, R₇ или R₁₁; R₁, R₃, R₇, и R₁₁; R₁ и R₃; R₁ и R₇; R₁ и R₁₁; R₃ и R₇; R₃ и R₁₁; R₇ и R₁₁; R₁, R₃, и R₇; R₁, R₃, и R₁₁; R₃, R₇, и R₁₁; или R₁, R₇, и R₁₁ представляют собой (-OPSO₂²⁻). В некоторых аспектах замещенное производное IP4-4,6 по настоящему изобретению содержит или состоит из аналога Соединения 53, причем R₁, R₃, R₇ или R₁₁; R₁, R₃, R₇, и R₁₁; R₁ и R₃; R₁ и R₇; R₁ и R₁₁; R₃ и R₇; R₃ и R₁₁; R₇ и R₁₁; R₁, R₃, и R₇; R₁, R₃, и R₁₁; R₃, R₇, и R₁₁; или R₁, R₇, и R₁₁ представляют собой (-OPSO₂²⁻).

[88] В некоторых аспектах алкильный фрагмент в замещающих группах R₅ и R₉ замещенного производного IP4-4,6 по настоящему изобретению включает по меньшей мере одну двойную или тройную углеродную связь, т.е., образуя алкенильную и алкинильную цепь, соответственно. В некоторых аспектах алкенильные цепи в замещающих группах R₅ и R₉ идентичны. В некоторых аспектах алкенильные цепи в замещающих группах R₅ и R₉ различаются. В некоторых аспектах алкинильные цепи в замещающих группах R₅ и R₉ идентичны. В некоторых аспектах алкинильные цепи в замещающих группах R₅ и R₉ различаются. В некоторых аспектах алкильный фрагмент в замещающих группах R₅ и R₉ включает по меньшей мере одну двойную углеродную связь и по меньшей мере одну тройную углеродную связь, образуя комбинацию алкенильной и алкинильной цепи. В некоторых аспектах комбинация алкенильной и алкинильной цепей в замещающих группах R₅ и R₉ идентична. В некоторых аспектах комбинация алкенильной и алкинильной цепей в замещающих группах R₅ и R₉ различается. В некоторых аспектах замещенное производное

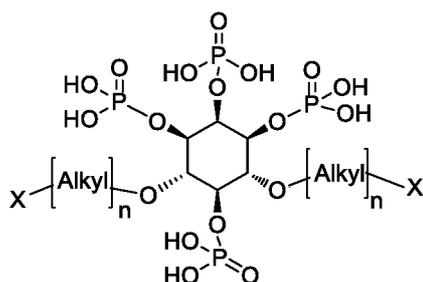
IP4-4,6 по настоящему изобретению, включающее по меньшей мере одну двойную или тройную углеродную связь в алкильном фрагменте замещающих групп R₃ или R₉, представляет собой соединение Семейства А. В некоторых аспектах соединение Семейства А, содержащее по меньшей мере одну двойную или тройную углеродную связь, представляет собой Соединение 1-30 и Соединение 52.

[89] В некоторых аспектах замещенное производное IP4-4,6 по настоящему изобретению содержит или состоит из соединения следующей формулы:



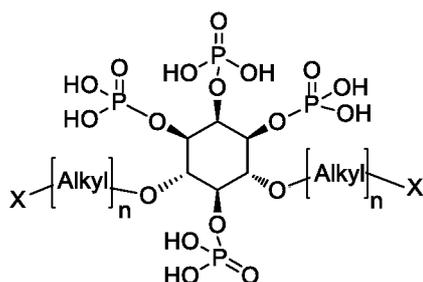
где n представляет собой целое число от 1 до 20, Алкил представляет собой CH_2 , и X представляет собой $-\text{H}$. В некоторых аспектах, n представляет собой 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20. В некоторых аспектах производное IP4-4,6 представляет собой натриевую соль. В некоторых аспектах производное IP4-4,6 представляет собой тетранатриевую соль, пентанатриевую соль, гексанатриевую соль, гептанатриевую соль, октанатриевую соль, нонанатриевую соль или деканатриевую соль. В некоторых аспектах производное IP4-4,6 представляет собой тетранатриевую соль, пентанатриевую соль, гексанатриевую соль, гептанатриевую соль или октанатриевую соль. В некоторых аспектах производное IP4-4,6 представляет собой гексанатриевую соль, октанатриевую соль, нонанатриевую соль или деканатриевую соль. В некоторых аспектах производное IP4-4,6 представляет собой октанатриевую соль. В некоторых аспектах n равно 5, алкил представляет собой CH_2 , и X представляет собой $-\text{H}$ (Соединение 1). В некоторых аспектах n равно 10, алкил представляет собой CH_2 , и X представляет собой $-\text{H}$ (Соединение 2). В некоторых аспектах n равно 14, алкил представляет собой CH_2 , и X представляет собой $-\text{H}$ (Соединение 3). В некоторых аспектах n равно 3, алкил представляет собой CH_2 , и X представляет собой $-\text{H}$ (Соединение 4). В некоторых аспектах n равно 7, алкил представляет собой CH_2 , и X представляет собой $-\text{H}$ (Соединение 5).

[90] В некоторых аспектах замещенное производное IP4-4,6 по настоящему изобретению содержит или состоит из соединения следующей формулы:



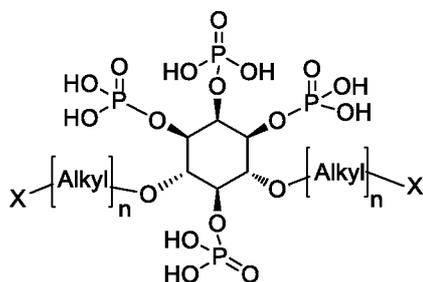
где n представляет собой целое число от 1 до 20, алкил представляет собой CH_2 , и X выбран из группы, состоящей из $-\text{OH}$ и $-\text{OMe}$. В некоторых аспектах производное IP4-4,6 представляет собой натриевую соль. В некоторых аспектах производное IP4-4,6 представляет собой тетранатриевую соль, пентанатриевую соль, гексанатриевую соль, гептанатриевую соль, октанатриевую соль, нонанатриевую соль или деканатриевую соль. В некоторых аспектах производное IP4-4,6 представляет собой тетранатриевую соль, пентанатриевую соль, гексанатриевую соль, гептанатриевую соль или октанатриевую соль. В некоторых аспектах производное IP4-4,6 представляет собой гексанатриевую соль, октанатриевую соль, нонанатриевую соль или деканатриевую соль. В некоторых аспектах производное IP4-4,6 представляет собой октанатриевую соль. В некоторых аспектах, n представляет собой 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20. В некоторых аспектах n равно 5, алкил представляет собой CH_2 , и X представляет собой $-\text{OH}$ (Соединение 6). В некоторых аспектах n равно 10, алкил представляет собой CH_2 , и X представляет собой $-\text{OH}$ (Соединение 7). В некоторых аспектах n равно 14, алкил представляет собой CH_2 , и X представляет собой $-\text{OH}$ (Соединение 8). В некоторых аспектах n равно 5, алкил представляет собой CH_2 , и X представляет собой $-\text{OMe}$ (Соединение 9). В некоторых аспектах n равно 3, алкил представляет собой CH_2 , и X представляет собой $-\text{OMe}$ (Соединение 10). В некоторых аспектах n равно 7, алкил представляет собой CH_2 , и X представляет собой $-\text{OMe}$ (Соединение 11). В некоторых аспектах n равно 9, алкил представляет собой CH_2 , и X представляет собой $-\text{OMe}$ (Соединение 12). В некоторых аспектах n равно 19, алкил представляет собой CH_2 , и X представляет собой $-\text{OMe}$ (Соединение 20).

[91] В некоторых аспектах замещенное производное IP4-4,6 по настоящему изобретению содержит или состоит из соединения следующей формулы:



где n представляет собой целое число от 1 до 20, алкил представляет собой CH_2 , и X представляет собой аминогруппу. В некоторых аспектах, n представляет собой 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20. В некоторых аспектах производное IP4-4,6 представляет собой натриевую соль. В некоторых аспектах производное IP4-4,6 представляет собой тетранатриевую соль, пентанатриевую соль, гексанатриевую соль, гептанатриевую соль, октанатриевую соль, нонанатриевую соль или деканатриевую соль. В некоторых аспектах производное IP4-4,6 представляет собой тетранатриевую соль, пентанатриевую соль, гексанатриевую соль, гептанатриевую соль или октанатриевую соль. В некоторых аспектах производное IP4-4,6 представляет собой гексанатриевую соль, октанатриевую соль, нонанатриевую соль или деканатриевую соль. В некоторых аспектах производное IP4-4,6 представляет собой гексанатриевую соль. В некоторых аспектах n равно 3, алкил представляет собой CH_2 , и X представляет собой $-\text{NH}_2$ (Соединение 13). В некоторых аспектах n равно 5, алкил представляет собой CH_2 , и X представляет собой $-\text{NH}_2$ (Соединение 14). В некоторых аспектах n равно 10, и X , алкил представляет собой CH_2 , представляет собой $-\text{NH}_2$ (Соединение 15).

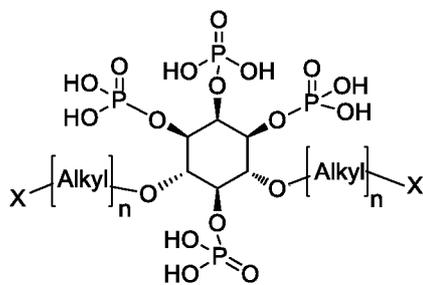
[92] В некоторых аспектах замещенное производное IP4-4,6 по настоящему изобретению содержит или состоит из соединения следующей формулы:



где n представляет собой целое число от 1 до 20, алкил представляет собой CH_2 , и X представляет собой пиразол или триазол. В некоторых аспектах, n представляет собой 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20. В некоторых аспектах производное IP4-4,6 представляет собой натриевую соль. В некоторых аспектах производное IP4-4,6

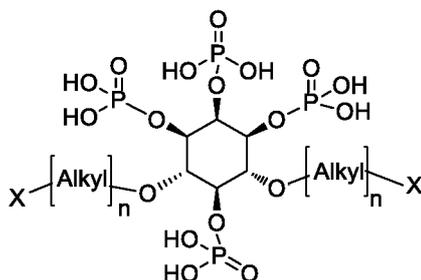
представляет собой тетранатриевую соль, пентанатриевую соль, гексанатриевую соль, гептанатриевую соль, октанатриевую соль, нонанатриевую соль или деканатриевую соль. В некоторых аспектах производное IP4-4,6 представляет собой тетранатриевую соль, пентанатриевую соль, гексанатриевую соль, гептанатриевую соль или октанатриевую соль. В некоторых аспектах производное IP4-4,6 представляет собой гексанатриевую соль, октанатриевую соль, нонанатриевую соль или деканатриевую соль. В некоторых аспектах производное IP4-4,6 представляет собой октанатриевую соль. В некоторых аспектах n равно 5, алкил представляет собой CH_2 , и X представляет собой пиразол (Соединение 16). В некоторых аспектах n равно 5, алкил представляет собой CH_2 , и X представляет собой триазол (Соединение 17).

[93] В некоторых аспектах замещенное производное IP4-4,6 по настоящему изобретению содержит или состоит из соединения следующей формулы:



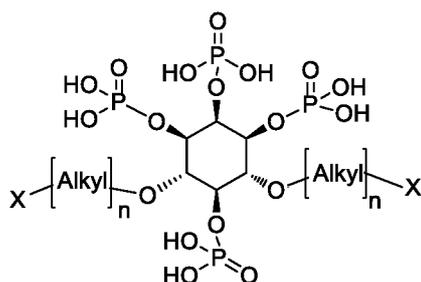
где n представляет собой целое число от 1 до 20, алкил представляет собой CH_2 , и X представляет собой $-\text{COOH}$. В некоторых аспектах, n представляет собой 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20. В некоторых аспектах производное IP4-4,6 представляет собой натриевую соль. В некоторых аспектах производное IP4-4,6 представляет собой тетранатриевую соль, пентанатриевую соль, гексанатриевую соль, гептанатриевую соль, октанатриевую соль, нонанатриевую соль или деканатриевую соль. В некоторых аспектах производное IP4-4,6 представляет собой тетранатриевую соль, пентанатриевую соль, гексанатриевую соль, гептанатриевую соль или октанатриевую соль. В некоторых аспектах производное IP4-4,6 представляет собой гексанатриевую соль, октанатриевую соль, нонанатриевую соль или деканатриевую соль. В некоторых аспектах производное IP4-4,6 представляет собой октанатриевую соль или деканатриевую соль. В некоторых аспектах n равно 5, алкил представляет собой CH_2 , и X представляет собой $-\text{COOH}$ (Соединение 18). В некоторых аспектах n равно 10, алкил представляет собой CH_2 , и X представляет собой $-\text{COOH}$ (Соединение 19). В некоторых аспектах n равно 3, алкил представляет собой CH_2 , и X представляет собой $-\text{COOH}$ (Соединение 52).

[94] В некоторых аспектах замещенное производное IP4-4,6 по настоящему изобретению содержит или состоит из соединения следующей формулы:



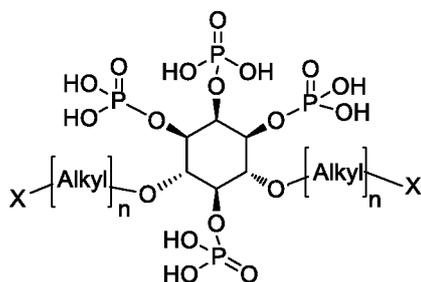
где n представляет собой целое число от 1 до 20, алкил представляет собой CH_2 , и X представляет собой $-\text{CONRR}'$, $-\text{NHCOR}$, $-\text{NHCOOR}$, $-\text{NHCONRR}'$ или $-\text{CF}_3$. В некоторых аспектах, n представляет собой 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20. В некоторых аспектах производное IP4-4,6 представляет собой натриевую соль. В некоторых аспектах производное IP4-4,6 представляет собой тетранатриевую соль, пентанатриевую соль, гексанатриевую соль, гептанатриевую соль, октанатриевую соль, нонанатриевую соль или деканатриевую соль. В некоторых аспектах производное IP4-4,6 представляет собой тетранатриевую соль, пентанатриевую соль, гексанатриевую соль, гептанатриевую соль или октанатриевую соль. В некоторых аспектах производное IP4-4,6 представляет собой гексанатриевую соль, октанатриевую соль, нонанатриевую соль или деканатриевую соль. В некоторых аспектах производное IP4-4,6 представляет собой октанатриевую соль. В некоторых аспектах n равно 3, алкил представляет собой CH_2 , и X представляет собой $-\text{CF}_3$ (Соединение 22). В некоторых аспектах n равно 5, алкил представляет собой CH_2 , и X представляет собой $-\text{CF}_3$ (Соединение 23). В некоторых аспектах n равно 3, алкил представляет собой CH_2 , и X представляет собой $-\text{NHCOOMe}$ (Соединение 24). В некоторых аспектах n равно 5, алкил представляет собой CH_2 , и X представляет собой $-\text{NHCOOMe}$ (Соединение 25). В некоторых аспектах n равно 3, алкил представляет собой CH_2 , и X представляет собой $-\text{CONH}_2$ (Соединение 26). В некоторых аспектах n равно 5, алкил представляет собой CH_2 , и X представляет собой $-\text{NHCOMe}$ (Соединение 27). В некоторых аспектах n равно 5, алкил представляет собой CH_2 , и X представляет собой $-\text{NHCONHPr}$ (Соединение 30).

[95] В некоторых аспектах замещенное производное IP4-4,6 по настоящему изобретению содержит или состоит из соединения следующей формулы:



где n представляет собой целое число от 1 до 20, алкил представляет собой CH_2 , и X представляет собой циклопропан или циклопентан. В некоторых аспектах, n представляет собой 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20. В некоторых аспектах производное IP4-4,6 представляет собой натриевую соль. В некоторых аспектах производное IP4-4,6 представляет собой тетранатриевую соль, пентанатриевую соль, гексанатриевую соль, гептанатриевую соль, октанатриевую соль, нонанатриевую соль или деканатриевую соль. В некоторых аспектах производное IP4-4,6 представляет собой тетранатриевую соль, пентанатриевую соль, гексанатриевую соль, гептанатриевую соль или октанатриевую соль. В некоторых аспектах производное IP4-4,6 представляет собой гексанатриевую соль, октанатриевую соль, нонанатриевую соль или деканатриевую соль. В некоторых аспектах производное IP4-4,6 представляет собой октанатриевую соль. В некоторых аспектах n равно 2, алкил представляет собой CH_2 , и X представляет собой циклопропан (Соединение 28). В некоторых аспектах n равно 2, алкил представляет собой CH_2 , и X представляет собой циклопентан (Соединение 29).

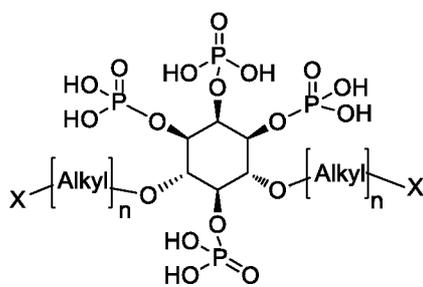
[96] В некоторых аспектах замещенное производное IP4-4,6 по настоящему изобретению содержит или состоит из соединения следующей формулы:



где n представляет собой целое число от 1 до 20, Алкил представляет собой разветвленную цепь, и X представляет собой $-\text{H}$. В некоторых аспектах, n представляет собой 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20. В некоторых аспектах производное IP4-4,6 представляет собой натриевую соль. В некоторых аспектах производное IP4-4,6

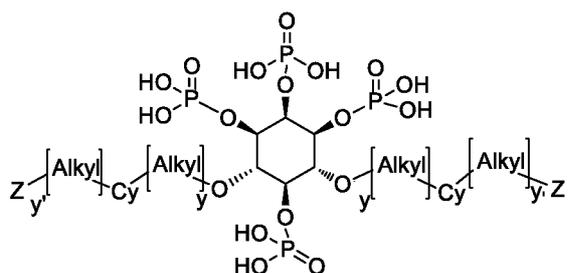
представляет собой тетранатриевую соль, пентанатриевую соль, гексанатриевую соль, гептанатриевую соль, октанатриевую соль, нонанатриевую соль или деканатриевую соль. В некоторых аспектах производное IP4-4,6 представляет собой тетранатриевую соль, пентанатриевую соль, гексанатриевую соль, гептанатриевую соль или октанатриевую соль. В некоторых аспектах производное IP4-4,6 представляет собой гексанатриевую соль, октанатриевую соль, нонанатриевую соль или деканатриевую соль. В некоторых аспектах производное IP4-4,6 представляет собой октанатриевую соль. В некоторых аспектах замещенное производное IP4-4,6 по настоящему изобретению содержит или состоит из Соединения 21, как показано на **Фиг. 2В**.

[97] В некоторых аспектах замещенное производное IP4-4,6 по настоящему изобретению содержит или состоит из соединения следующей формулы:



где n представляет собой целое число от 1 до 20, Алкил представляет собой алкильную цепь, и X представляет собой -H. В некоторых аспектах, n представляет собой 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20. В некоторых аспектах производное IP4-4,6 представляет собой натриевую соль. В некоторых аспектах производное IP4-4,6 представляет собой тетранатриевую соль, пентанатриевую соль, гексанатриевую соль, гептанатриевую соль, октанатриевую соль, нонанатриевую соль или деканатриевую соль. В некоторых аспектах производное IP4-4,6 представляет собой тетранатриевую соль, пентанатриевую соль, гексанатриевую соль, гептанатриевую соль или октанатриевую соль. В некоторых аспектах производное IP4-4,6 представляет собой гексанатриевую соль, октанатриевую соль, нонанатриевую соль или деканатриевую соль. В некоторых аспектах производное IP4-4,6 представляет собой октанатриевую соль. В некоторых аспектах замещенное производное IP4-4,6 по настоящему изобретению содержит или состоит из Соединения 53, как показано на **Фиг. 2В**.

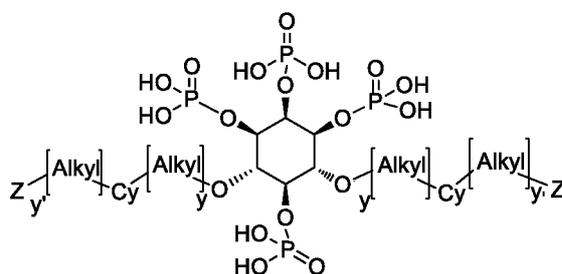
[98] В некоторых аспектах замещенное производное IP4-4,6 по настоящему изобретению содержит или состоит из соединения следующей формулы:



где y и y' представляют собой целое число от 0 до 10, Алкил представляет собой CH_2 , Cy выбран из группы, состоящей из пиперазина, триазола-1 и триазола-2, а Z выбран из группы, состоящей из $-COOH$, $-OMe$ и $-COCH_3$. См. **Фиг. 3А**. В некоторых аспектах производное IP4-4,6 представляет собой натриевую соль. В некоторых аспектах производное IP4-4,6 представляет собой тетранатриевую соль, пентанатриевую соль, гексанатриевую соль, гептанатриевую соль, октанатриевую соль, нонанатриевую соль или деканатриевую соль. В некоторых аспектах производное IP4-4,6 представляет собой тетранатриевую соль, пентанатриевую соль, гексанатриевую соль, гептанатриевую соль или октанатриевую соль. В некоторых аспектах производное IP4-4,6 представляет собой гексанатриевую соль, октанатриевую соль, нонанатриевую соль или деканатриевую соль. В некоторых аспектах производное IP4-4,6 представляет собой октанатриевую соль или нонанатриевую соль. В некоторых аспектах y или y' представляют собой 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10. В некоторых аспектах y представляет собой 1, y' представляет собой 2, Алкил представляет собой CH_2 , Cy представляет собой триазол-2, и Z представляет собой $-COOH$ (Соединение 31). В некоторых аспектах y представляет собой 1, y' представляет собой 3, Алкил представляет собой CH_2 , Cy представляет собой триазол-2, и Z представляет собой $-OMe$ (Соединение 32). В некоторых аспектах y представляет собой 1, y' представляет собой 6, Алкил представляет собой CH_2 , Cy представляет собой триазол-2, и Z представляет собой $-OMe$ (Соединение 33). В некоторых аспектах y представляет собой 2, y' представляет собой 0, Алкил представляет собой CH_2 , Cy представляет собой пиперазин, и Z представляет собой $-COCH_3$ (Соединение 34). В некоторых аспектах y представляет собой 3, y' представляет собой 2, Алкил представляет собой CH_2 , Cy представляет собой триазол-2, и Z представляет собой $-COOH$ (Соединение 35). В некоторых аспектах y представляет собой 3, y' представляет собой 1, Алкил представляет собой CH_2 , Cy представляет собой триазол-1, и Z представляет собой $-OMe$ (Соединение 36). В некоторых аспектах y представляет собой 4, y' представляет собой 1, Алкил представляет собой CH_2 , Cy представляет собой триазол-1, и Z представляет собой $-OMe$ (Соединение 37). В некоторых аспектах y представляет собой 5, y' представляет собой 1, Алкил представляет собой CH_2 , Cy

представляет собой триазол-1, и Z представляет собой -OMe (Соединение 38). В некоторых аспектах у представляет собой 6, у' представляет собой 1, Алкил представляет собой CH₂, Су представляет собой триазол-1, и Z представляет собой -OMe (Соединение 39). В некоторых аспектах у представляет собой 6, у' представляет собой 0, Алкил представляет собой CH₂, Су представляет собой триазол-1, и Z представляет собой -COOH (Соединение 40). В некоторых аспектах у представляет собой 6, у' представляет собой 1/0, Алкил представляет собой CH₂, Су представляет собой триазол-1, и Z представляет собой -OMe/-COOH (Соединение 41).

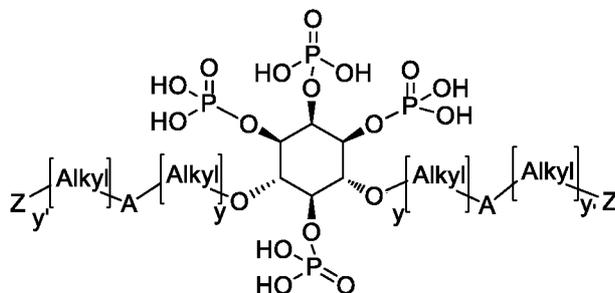
[99] В некоторых аспектах замещенное производное IP4-4,6 по настоящему изобретению содержит или состоит из соединения следующей формулы:



где у и у' представляют собой целое число от 0 до 10, Алкил представляет собой CH₂, Су выбран из группы, состоящей из 1,3-замещенного фенила и 1,4-замещенного фенила, а Z выбран из группы, состоящей из -Me, -OMe и -CF₃. См. **Фиг. 3В**. В некоторых аспектах производное IP4-4,6 представляет собой натриевую соль. В некоторых аспектах производное IP4-4,6 представляет собой тетранатриевую соль, пентанатриевую соль, гексанатриевую соль, гептанатриевую соль, октанатриевую соль, нонанатриевую соль или деканатриевую соль. В некоторых аспектах производное IP4-4,6 представляет собой тетранатриевую соль, пентанатриевую соль, гексанатриевую соль, гептанатриевую соль или октанатриевую соль. В некоторых аспектах производное IP4-4,6 представляет собой гексанатриевую соль, октанатриевую соль, нонанатриевую соль или деканатриевую соль. В некоторых аспектах производное IP4-4,6 представляет собой октанатриевую соль. В некоторых аспектах у или у' представляют собой 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10. В некоторых аспектах у представляет собой 3, у' представляет собой 0, Алкил представляет собой CH₂, Су представляет собой 1,4-замещенный фенил, и Z представляет собой -Me (Соединение 42). В некоторых аспектах у представляет собой 3, у' представляет собой 0, Алкил представляет собой CH₂, Су представляет собой 1,4-замещенный фенил, и Z представляет собой -OMe (Соединение 43). В некоторых аспектах у представляет собой 3, у' представляет

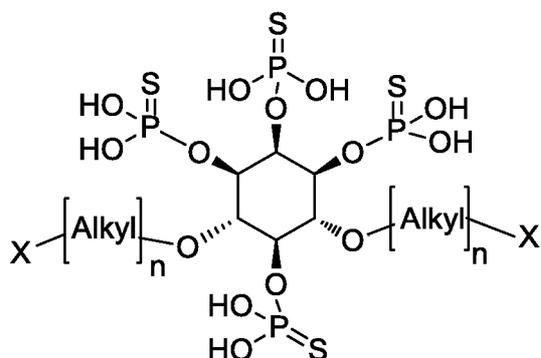
собой 0, Алкил представляет собой CH_2 , Су представляет собой 1,3-замещенный фенил, и Z представляет собой $-\text{CF}_3$ (Соединение 44).

[100] В некоторых аспектах замещенное производное IP4-4,6 по настоящему изобретению содержит или состоит из соединения следующей формулы:



где y и y' представляют собой целое число от 0 до 10, Алкил представляет собой CH_2 , A выбран из группы, состоящей из $-\text{NHCO}$ и $-\text{NHCONH}$, а Z выбран из группы, состоящей из $-\text{COOH}$, фенила, циклопентила и тиофенила. В некоторых аспектах производное IP4-4,6 представляет собой натриевую соль. В некоторых аспектах производное IP4-4,6 представляет собой тетранатриевую соль, пентанатриевую соль, гексанатриевую соль, гептанатриевую соль, октанатриевую соль, нонанатриевую соль или деканатриевую соль. В некоторых аспектах производное IP4-4,6 представляет собой тетранатриевую соль, пентанатриевую соль, гексанатриевую соль, гептанатриевую соль или октанатриевую соль. В некоторых аспектах производное IP4-4,6 представляет собой гексанатриевую соль, октанатриевую соль, нонанатриевую соль или деканатриевую соль. В некоторых аспектах производное IP4-4,6 представляет собой октанатриевую соль или деканатриевую соль. В некоторых аспектах y или y' представляют собой 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10. В некоторых аспектах y представляет собой 3, y' представляет собой 3, Алкил представляет собой CH_2 , A представляет собой $-\text{NHCO}$, и Z представляет собой $-\text{COOH}$ (Соединение 45). В некоторых аспектах y представляет собой 3, y' представляет собой 0, Алкил представляет собой CH_2 , A представляет собой $-\text{NHCONH}$, и Z представляет собой фенил (Соединение 46). В некоторых аспектах y представляет собой 3, y' представляет собой 0, Алкил представляет собой CH_2 , A представляет собой $-\text{NHCONH}$, и Z представляет собой циклопентил (Соединение 47). В некоторых аспектах y представляет собой 5, y' представляет собой 0, Алкил представляет собой CH_2 , A представляет собой $-\text{NHCO}$, и Z представляет собой фенил (Соединение 48). В некоторых аспектах y представляет собой 5, y' представляет собой 0, Алкил представляет собой CH_2 , A представляет собой $-\text{NHCO}$, и Z представляет собой тиофенил (Соединение 49).

[101] В некоторых аспектах замещенное производное IP4-4,6 по настоящему изобретению содержит или состоит из соединения следующей формулы:



где n представляет собой целое число от 1 до 20, алкил представляет собой CH_2 , и X выбран из группы, состоящей из -H и -OMe. В некоторых аспектах, n представляет собой 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20. В некоторых аспектах производное IP4-4,6 представляет собой натриевую соль. В некоторых аспектах производное IP4-4,6 представляет собой тетранатриевую соль, пентанатриевую соль, гексанатриевую соль, гептанатриевую соль, октанатриевую соль, нонанатриевую соль или деканатриевую соль. В некоторых аспектах производное IP4-4,6 представляет собой тетранатриевую соль, пентанатриевую соль, гексанатриевую соль, гептанатриевую соль или октанатриевую соль. В некоторых аспектах производное IP4-4,6 представляет собой гексанатриевую соль, октанатриевую соль, нонанатриевую соль или деканатриевую соль. В некоторых аспектах производное IP4-4,6 представляет собой октанатриевую соль. В некоторых аспектах n представляет собой 5, Алкил представляет собой CH_2 и X представляет собой -H (Соединение 50). В некоторых аспектах n представляет собой 5, Алкил представляет собой CH_2 и X представляет собой -OMe (Соединение 51).

[102] Производные IP4-4,6 по настоящему изобретению раскрыты в мио-форме. Однако изобретение также подразумевает охват всех других изомеров инозитолового каркаса, таких как сцилло, муко, 1D-хиро, 1L-хиро, нео, алло, эпи и цис-аналоги производных IP4-4,6 изобретения.

[103] В настоящем изобретении также предложены химические промежуточные соединения, полезные при получении замещенного производного IP4-4,6 по настоящему изобретению (например, от Соединения 1 до Соединения 53). В некоторых аспектах такими промежуточными соединениями являются соединения, перечисленные в Таблице 1. Промежуточное соединение, раскрытое в настоящем документе, можно превратить в замещенное IP4-4,6 производное настоящего изобретения с использованием описанных в

настоящем документе методик. Таким образом, в настоящем изобретении предложены способы получения замещенного производного IP4-4,6 по настоящему изобретению (например, соединения, выбранного из группы, состоящей из соединений 1-53), включающие применение промежуточного соединения, выбранного из группы, состоящей из соединений, перечисленных в Таблице 1. В настоящем изобретении также предложены способы получения раскрытых в настоящем документе промежуточных соединений. Соответственно, в настоящем изобретении предложены способы получения промежуточных соединений, выбранных из группы, состоящей из соединений, перечисленных в Таблице 1, для получения замещенных производных IP4-4,6 по настоящему изобретению (например, соединения, выбранного из группы, состоящей из соединений 1-53).

Таблица 1
Промежуточные соединения

Формула	Промежуточное соединение
II-1	4,6- <i>O</i> -бис(5-(Бензилокси)пентил)-2- <i>O</i> - <i>трет</i> -бутилдиметилсилил-1,3,5- <i>O</i> -метилидин- <i>мио</i> -инозитол
II-2	4,6- <i>O</i> -бис(10-(Бензилокси)децил)-2- <i>O</i> - <i>трет</i> -бутилдиметилсилил-1,3,5- <i>O</i> -метилидин- <i>мио</i> -инозитол
II-3	4,6- <i>O</i> -бис(14-(Бензилокси)тетрадецил)-2- <i>O</i> - <i>трет</i> -бутилдиметилсилил-1,3,5- <i>O</i> -метилидин- <i>мио</i> -инозитол
II-4	2- <i>O</i> - <i>трет</i> -Бутилдиметилсилил-4,6- <i>O</i> -бис(3-метоксипропил)-1,3,5- <i>O</i> -метилидин- <i>мио</i> -инозитол
II-5	2- <i>O</i> - <i>трет</i> -Бутилдиметилсилил-4,6- <i>O</i> -бис(5-метоксипентил)-1,3,5- <i>O</i> -метилидин- <i>мио</i> -инозитол
II-6	2- <i>O</i> - <i>трет</i> -Бутилдиметилсилил-4,6- <i>O</i> -бис(9-метоксинонил)-1,3,5- <i>O</i> -метилидин- <i>мио</i> -инозитол
II-7	2- <i>O</i> - <i>трет</i> -Бутилдиметилсилил-4,6- <i>O</i> -бис(7-метоксигептил)-1,3,5- <i>O</i> -метилидин- <i>мио</i> -инозитол
II-8	2- <i>O</i> - <i>трет</i> -Бутилдиметилсилил-1,3,5- <i>O</i> -метилидин-4,6- <i>O</i> -дипропил- <i>мио</i> -инозитол
II-9	2- <i>O</i> - <i>трет</i> -Бутилдиметилсилил-1,3,5- <i>O</i> -метилидин-4,6- <i>O</i> -дипентил- <i>мио</i> -инозитол
II-10	2- <i>O</i> - <i>трет</i> -Бутилдиметилсилил-4,6- <i>O</i> -дигептил-1,3,5- <i>O</i> -метилидин- <i>мио</i> -инозитол

- II-11 2-*O*-трет-Бутилдиметилсилил-4,6-*O*-дидецил-1,3,5-*O*-метилидин-мио-инозитол
- II-12 2-*O*-трет-Бутилдиметилсилил-1,3,5-*O*-метилидин-4,6-*O*-ди(тетрадецил)-мио-инозитол
- II-13 2-*O*-трет-Бутилдиметилсилил-4,6-*O*-бис(5-этоксикарбонилпентил)-1,3,5-*O*-метилидин-мио-инозитол
- II-14 2-*O*-трет-Бутилдиметилсилил-4,6-*O*-бис(10-этоксикарбонилдецил)-1,3,5-*O*-метилидин-мио-инозитол
- II-15 2-*O*-трет-Бутилдиметилсилил-1,3,5-*O*-метилидин-4,6-*O*-бис(5-(1*H*-пиразол-1ил)пентил)-мио-инозитол
- II-16 2-*O*-трет-Бутилдиметилсилил-1,3,5-*O*-метилидин-4,6-*O*-бис(5-(1*H*-1,2,4-триазол-1ил)пентил)-мио-инозитол
- II-17 4,6-*O*-бис(2-(4-Ацетилпиперазин-1ил)этил)-2-*O*-трет-бутилдиметилсилил-1,3,5-*O*-метилидин-мио-инозитол
- II-18 2-*O*-трет-Бутилдиметилсилил-1,3,5-*O*-метилидин-4,6-*O*-бис(4,4,4-трифторбутил)-мио-инозитол
- II-19 2-*O*-трет-Бутилдиметилсилил-1,3,5-*O*-метилидин-4,6-*O*-бис(6,6,6-трифторгексил)-мио-инозитол
- II-20 2-*O*-трет-Бутилдиметилсилил-1,3,5-*O*-метилидин-4,6-*O*-бис(4-метилпентил)-мио-инозитол
- II-21 2-*O*-трет-Бутилдиметилсилил-4,6-*O*-бис(19-метоксинонадец-10-ин-1ил)-1,3,5-*O*-метилидин-мио-инозитол
- II-22 2-*O*-трет-Бутилдиметилсилил-4,6-*O*-бис(2-циклопропилэти)-1,3,5-*O*-метилидин-мио-инозитол
- II-23 2-*O*-трет-Бутилдиметилсилил-4,6-*O*-бис(2-циклопентилэти)-1,3,5-*O*-метилидин-мио-инозитол
- II-24 2-*O*-трет-Бутилдиметилсилил-4,6-*O*-бис(3-(4-метоксифенил)пропил)-1,3,5-*O*-метилидин-мио-инозитол
- II-25 2-*O*-трет-Бутилдиметилсилил-1,3,5-*O*-метилидин-4,6-*O*-бис(3-(3-(трифторметил)фенил)пропил)-мио-инозитол
- II-26 2-*O*-трет-Бутилдиметилсилил-1,3,5-*O*-метилидин-4,6-*O*-бис(3-(*n*-толил)пропил)-мио-инозитол
- II-27 2-*O*-трет-Бутилдиметилсилил-4,6-*O*-бис(3-метоксикарбонилпропил)-1,3,5-*O*-метилидин-мио-инозитол
- III-1 4,6-*O*-бис(5-(Бензилокси)пентил)-мио-инозитол

- III-2 4,6-*O*-бис(5-Метоксипентил)-*мио*-инозитол
- III-3 4,6-*O*-бис(10-(Бензилокси)децил)-*мио*-инозитол
- III-4 4,6-*O*-бис(14-(Бензилокси)тетрадецил)-*мио*-инозитол
- III-5 4,6-*O*-бис(5-Этоксикарбонилпентил)-*мио*-инозитол
- III-6 4,6-*O*-бис(10-Этоксикарбонилдецил)-*мио*-инозитол
- III-7 4,6-*O*-бис(2-циклопропилэти)-*мио*-инозитол
- III-8 4,6-*O*-бис(2-циклопентилэти)-*мио*-инозитол
- III-9 4,6-*O*-бис(5-(1*H*-Пиразол-1ил)пентил)-*мио*-инозитол
- III-10 4,6-*O*-бис(5-(1*H*-1,2,4-Триазол-1ил)пентил)-*мио*-инозитол
- III-11 4,6-*O*-бис(2-(4-Ацетилпиперазин-1ил)этил)-*мио*-инозитол
- III-12 4,6-*O*-бис(3-Метоксипропил)-*мио*-инозитол
- III-13 4,6-*O*-бис(7-Метоксигептил)-*мио*-инозитол
- III-14 4,6-*O*-бис(9-Метоксинонил)-*мио*-инозитол
- III-15 4,6-*O*-Дипропил-*мио*-инозитол
- III-16 4,6-*O*-Дипентил-*мио*-инозитол
- III-17 4,6-*O*-Дигептил-*мио*-инозитол
- III-18 4,6-*O*-Дидецил-*мио*-инозитол
- III-19 4,6-*O*-Ди(тетрадецил)-*мио*-инозитол
- III-20 4,6-*O*-бис((1-(2-(Бензилоксикарбонил)этил)-1*H*-1,2,3-триазол-4ил)метил)-*мио*-инозитол
- III-21 4,6-*O*-бис(3-(4-(2-(Бензилоксикарбонил)этил)-1*H*-1,2,3-триазол-1ил)пропил)-*мио*-инозитол
- III-22 4,6-*O*-бис(3-(4-(Метоксиметил)-1*H*-1,2,3-триазол-1ил)пропил)-*мио*-инозитол
- III-23 4,6-*O*-бис(4-(4-(Метоксиметил)-1*H*-1,2,3-триазол-1ил)бутил)-*мио*-инозитол
- III-24 4,6-*O*-бис(5-(4-(Метоксиметил)-1*H*-1,2,3-триазол-1ил)пентил)-*мио*-инозитол
- III-25 4,6-*O*-бис(6-(4-(Метоксиметил)-1*H*-1,2,3-триазол-1ил)гексил)-*мио*-инозитол
- III-26 4,6-*O*-бис((1-(3-Метоксипропил)-1*H*-1,2,3-триазол-4ил)метил)-*мио*-инозитол
- III-27 4,6-*O*-бис((1-(6-Метоксигексил)-1*H*-1,2,3-триазол-4ил)метил)-*мио*-инозитол
- III-28 4,6-*O*-бис((3-(4-Этилоксикарбонилбутанамидо)пропил))-*мио*-инозитол
- III-29 4,6-*O*-бис(3-(4-метоксифенил)пропил)-*мио*-инозитол
- III-30 4,6-*O*-бис(3-(3-(трифторметил)фенил)пропил)-*мио*-инозитол
- III-31 4,6-*O*-бис(3-(*p*-толил)пропил)-*мио*-инозитол
- III-32 4,6-*O*-бис(4,4,4-трифторбутил)-*мио*-инозитол

- III-33 4,6-*O*-бис(6,6,6-трифторгексил)-*мио*-инозитол
- III-34 4,6-*O*-бис(4-метилпентил)-*мио*-инозитол
- III-35 4,6-*O*-бис(19-метоксинонадец-10-ин-1ил)-*мио*-инозитол
- III-36 4,6-*O*-бис(3-(3-фенилуреидо)пропил)-*мио*-инозитол
- III-37 4,6-*O*-бис(3-(3-циклопентилуреидо)пропил)-*мио*-инозитол
- III-38 4,6-*O*-бис(3-((метоксикарбонил)амино)пропил)-*мио*-инозитол
- III-39 4,6-*O*-бис(5-ацетамидопентил)-*мио*-инозитол
- III-40 4,6-*O*-бис(5-бензамидопентил)-*мио*-инозитол
- III-41 4,6-*O*-бис(5-(тиофен-2-карбоксамидо)пентил)-*мио*-инозитол
- III-42 4,6-*O*-(6-(4-(метоксикарбонил)-1*H*-1,2,3-триазол-1ил)гексил)-*мио*-инозитол
- III-43 4-*O*-(6-(4-(метоксикарбонил)-1*H*-1,2,3-триазол-1ил)гексил)-6-*O*-(6-(4-(Метоксиметил)-1*H*-1,2,3-триазол-1ил)гексил)-*мио*-инозитол
- III-44 4,6-*O*-бис(4-амино-4-оксобутил)-*мио*-инозитол
- III-45 4,6-*O*-бис(5-(3-пропилуреидо)пентил)-*мио*-инозитол
- III-46 4,6-*O*-бис(5-((метоксикарбонил)амино)пентил)-*мио*-инозитол
- III-47 4,6-*O*-бис(3-Метоксикарбонилпропил)-*мио*-инозитол
- IV-1 4,6-*O*-бис(10-(Бензилокси)децил)-1,2,3,5-*O*-тетраakis(3-оксидо-1,5-дигидробензо[*e*][1,3,2]диоксафосфепин-3ил)-*мио*-инозитол
- IV-2 4,6-*O*-бис(14-(Бензилокси)тетрадецил)-1,2,3,5-*O*-тетраakis(3-оксидо-1,5-дигидробензо[*e*][1,3,2]диоксафосфепин-3ил)-*мио*-инозитол
- IV-3 4,6-*O*-бис(3-Метоксипропил)-1,2,3,5-*O*-тетраakis(3-оксидо-1,5-дигидробензо[*e*][1,3,2]диоксафосфепин-3ил)-*мио*-инозитол
- IV-4 4,6-*O*-бис(5-Метоксипентил)-1,2,3,5-*O*-тетраakis(3-оксидо-1,5-дигидробензо[*e*][1,3,2]диоксафосфепин-3ил)-*мио*-инозитол
- IV-5 4,6-*O*-бис(7-Метоксигептил)-1,2,3,5-*O*-тетраakis(3-оксидо-1,5-дигидробензо[*e*][1,3,2]диоксафосфепин-3ил)-*мио*-инозитол
- IV-6 4,6-*O*-бис(7-Метоксинонил)-1,2,3,5-*O*-тетраakis(3-оксидо-1,5-дигидробензо[*e*][1,3,2]диоксафосфепин-3ил)-*мио*-инозитол
- IV-7 1,2,3,5-*O*-тетраakis(3-Оксидо-1,5-дигидробензо[*e*][1,3,2]диоксафосфепин-3ил)-4,6-*O*-дипропил-*мио*-инозитол
- IV-8 1,2,3,5-*O*-тетраakis(3-Оксидо-1,5-дигидробензо[*e*][1,3,2]диоксафосфепин-3ил)-4,6-*O*-дипентил-*мио*-инозитол
- IV-9 4,6-*O*-Дигептил-1,2,3,5-*O*-тетраakis(3-оксидо-1,5-дигидробензо[*e*][1,3,2]диоксафосфепин-3ил)-*мио*-инозитол
- IV-10 4,6-*O*-Дидецил-1,2,3,5-*O*-тетраakis(3-оксидо-1,5-

- дигидробензо[*e*][1,3,2]диоксафосфепин-3ил)-*мио*-инозитол
- IV-11 1,2,3,5-*O*-тетракис(3-Оксида-1,5-дигидробензо[*e*][1,3,2]диоксафосфепин-3ил)-4,6-*O*-ди(тетрадецил)-*мио*-инозитол
- IV-12 4,6-*O*-бис(5-Этоксикарбонилпентил)-1,2,3,5-*O*-тетракис(3-оксида-1,5-дигидробензо[*e*][1,3,2]диоксафосфепин-3ил)-*мио*-инозитол
- IV-13 4,6-*O*-бис(10-Этоксикарбонилдецил)-1,2,3,5-*O*-тетракис(3-оксида-1,5-дигидробензо[*e*][1,3,2]диоксафосфепин-3ил)-*мио*-инозитол
- IV-14 1,2,3,5-*O*-тетракис(3-Оксида-1,5-дигидробензо[*e*][1,3,2]диоксафосфепин-3ил)-4,6-*O*-бис(5-(1*H*-пиразол-1ил)пентил)-*мио*-инозитол
- IV-15 1,2,3,5-*O*-тетракис(3-Оксида-1,5-дигидробензо[*e*][1,3,2]диоксафосфепин-3ил)-4,6-*O*-бис(5-(1*H*-1,2,4-триазол-1ил)пентил)-*мио*-инозитол
- IV-16 4,6-*O*-бис((1-(2-(Бензилоксикарбонил)этил)-1*H*-1,2,3-триазол-4ил)метил)-1,2,3,5-*O*-тетракис(3-оксида-1,5-дигидробензо[*e*][1,3,2]диоксафосфепин-3ил)-*мио*-инозитол
- IV-17 4,6-*O*-бис((1-(3-Метоксипропил)-1*H*-1,2,3-триазол-4ил)метил)-1,2,3,5-*O*-тетракис(3-оксида-1,5-дигидробензо[*e*][1,3,2]диоксафосфепин-3ил)-*мио*-инозитол
- IV-18 4,6-*O*-бис((1-(6-Метоксигексил)-1*H*-1,2,3-триазол-4ил)метил)-1,2,3,5-*O*-тетракис(3-оксида-1,5-дигидробензо[*e*][1,3,2]диоксафосфепин-3ил)-*мио*-инозитол
- IV-19 4,6-*O*-бис(3-(4-(2-(Бензилоксикарбонил)этил)-1*H*-1,2,3-триазол-1ил)пропил)-1,2,3,5-*O*-тетракис(3-оксида-1,5-дигидробензо[*e*][1,3,2]диоксафосфепин-3ил)-*мио*-инозитол
- IV-20 4,6-*O*-бис(3-(4-(Метоксиметил)-1*H*-1,2,3-триазол-1ил)пропил)-1,2,3,5-*O*-тетракис(3-оксида-1,5-дигидробензо[*e*][1,3,2]диоксафосфепин-3ил)-*мио*-инозитол
- IV-21 4,6-*O*-бис(4-(4-(Метоксиметил)-1*H*-1,2,3-триазол-1ил)бутил)-1,2,3,5-*O*-тетракис(3-оксида-1,5-дигидробензо[*e*][1,3,2]диоксафосфепин-3ил)-*мио*-инозитол
- IV-22 4,6-*O*-бис(5-(4-(Метоксиметил)-1*H*-1,2,3-триазол-1ил)пентил)-1,2,3,5-*O*-тетракис(3-оксида-1,5-дигидробензо[*e*][1,3,2]диоксафосфепин-3ил)-*мио*-инозитол
- IV-23 4,6-*O*-бис(6-(4-(Метоксиметил)-1*H*-1,2,3-триазол-1ил)гексил)-1,2,3,5-*O*-тетракис(3-оксида-1,5-дигидробензо[*e*][1,3,2]диоксафосфепин-3ил)-*мио*-инозитол

- IV-24 4,6-*O*-бис(2-(4-Ацетилпиперазин-1ил)этил)-1,2,3,5-*O*-тетраakis(3-оксидо-1,5-дигидробензо[*e*][1,3,2]диоксафосфепин-3ил)-*мио*-инозитол
- IV-25 4,6-*O*-бис((3-(4-Этилоксикарбонилбутанамидо)пропил))-1,2,3,5-*O*-тетраakis(3-оксидо-1,5-дигидробензо[*e*][1,3,2]диоксафосфепин-3ил)-*мио*-инозитол
- IV-26 4,6-*O*-бис(5-(Бензилокси)пентил)-1,2,3,5-*O*-тетраakis(3-оксидо-1,5-дигидробензо[*e*][1,3,2]диоксафосфепин-3ил)-*мио*-инозитол
- IV-27 4,6-*O*-бис(2-циклопропилэтил)-1,2,3,5-*O*-тетраakis(3-оксидо-1,5-дигидробензо[*e*][1,3,2]диоксафосфепин-3ил)-*мио*-инозитол
- IV-28 4,6-*O*-бис(2-циклопентилэтил)-1,2,3,5-*O*-тетраakis(3-оксидо-1,5-дигидробензо[*e*][1,3,2]диоксафосфепин-3ил)-*мио*-инозитол
- IV-29 4,6-*O*-бис(3-(4-метоксифенил)пропил)-1,2,3,5-*O*-тетраakis(3-оксидо-1,5-дигидробензо[*e*][1,3,2]диоксафосфепин-3ил)-*мио*-инозитол
- IV-30 1,2,3,5-*O*-тетраakis(3-оксидо-1,5-дигидробензо[*e*][1,3,2]диоксафосфепин-3ил)-4,6-*O*-бис(3-(3-(трифторметил)фенил)пропил)-*мио*-инозитол
- IV-31 1,2,3,5-*O*-тетраakis(3-оксидо-1,5-дигидробензо[*e*][1,3,2]диоксафосфепин-3ил)-4,6-*O*-бис(3-(*n*-толил)пропил)-*мио*-инозитол
- IV-32 1,2,3,5-*O*-тетраakis(3-оксидо-1,5-дигидробензо[*e*][1,3,2]диоксафосфепин-3ил)-4,6-*O*-бис(4,4,4-трифторбутил)-*мио*-инозитол
- IV-33 1,2,3,5-*O*-тетраakis(3-оксидо-1,5-дигидробензо[*e*][1,3,2]диоксафосфепин-3ил)-4,6-*O*-бис(6,6,6-трифторгексил)-*мио*-инозитол
- IV-34 4,6-*O*-бис(4-Метилпентил)-1,2,3,5-*O*-тетраakis(3-оксидо-1,5-дигидробензо[*e*][1,3,2]диоксафосфепин-3ил)-*мио*-инозитол
- IV-35 4,6-*O*-бис(19-Метоксинонадец-10-ин-1ил)-1,2,3,5-*O*-тетраakis(3-оксидо-1,5-дигидробензо[*e*][1,3,2]диоксафосфепин-3ил)-*мио*-инозитол
- IV-36 1,2,3,5-*O*-тетраakis(3-оксидо-1,5-дигидробензо[*e*][1,3,2]диоксафосфепин-3ил)-4,6-*O*-бис(3-(3-фенилуреидо)пропил)-*мио*-инозитол
- IV-37 4,6-*O*-бис(3-(3-циклопентилуреидо)пропил)-1,2,3,5-*O*-тетраakis(3-оксидо-1,5-дигидробензо[*e*][1,3,2]диоксафосфепин-3ил)-*мио*-инозитол
- IV-38 4,6-*O*-бис(3-((метоксикарбонил)амино)пропил)-1,2,3,5-*O*-тетраakis(3-оксидо-1,5-дигидробензо[*e*][1,3,2]диоксафосфепин-3ил)-*мио*-инозитол
- IV-39 4,6-*O*-бис(5-ацетамидопентил)-1,2,3,5-*O*-тетраakis(3-оксидо-1,5-дигидробензо[*e*][1,3,2]диоксафосфепин-3ил)-*мио*-инозитол
- IV-40 4,6-*O*-бис(5-бензамидопентил)-1,2,3,5-*O*-тетраakis(3-оксидо-1,5-дигидробензо[*e*][1,3,2]диоксафосфепин-3ил)-*мио*-инозитол

- IV-41 1,2,3,5-*O*-тетраakis(3-оксидо-1,5-дигидробензо[*e*][1,3,2]диоксафосфепин-3ил)-4,6-*O*-бис(5-(тиофен-2-карбоксамидо)пентил)-*мио*-инозитол
- IV-42 4,6-*O*-(6-(4-(метоксикарбонил)-1*H*-1,2,3-триазол-1ил)гексил)-1,2,3,5-*O*-тетраakis(3-оксидо-1,5-дигидробензо[*e*][1,3,2]диоксафосфепин-3ил)-*мио*-инозитол
- IV-43 4-*O*-(6-(4-(метоксикарбонил)-1*H*-1,2,3-триазол-1ил)гексил)-6-*O*-(6-(4-(Метоксиметил)-1*H*-1,2,3-триазол-1ил)гексил)-1,2,3,5-*O*-тетраakis(3-оксидо-1,5-дигидробензо[*e*][1,3,2]диоксафосфепин-3ил)-*мио*-инозитол
- IV-44 4,6-*O*-бис(4-амино-4-оксобутил)-1,2,3,5-*O*-тетраakis(3-оксидо-1,5-дигидробензо[*e*][1,3,2]диоксафосфепин-3ил)-*мио*-инозитол
- IV-45 1,2,3,5-*O*-тетраakis(3-оксидо-1,5-дигидробензо[*e*][1,3,2]диоксафосфепин-3ил)-4,6-*O*-бис(5-(3-пропилуреидо)пентил)-*мио*-инозитол
- IV-46 4,6-*O*-бис(5-((метоксикарбонил)амино)пентил)-1,2,3,5-*O*-тетраakis(3-оксидо-1,5-дигидробензо[*e*][1,3,2]диоксафосфепин-3ил)-*мио*-инозитол
- IV-47 4,6-*O*-бис(3-метоксикарбонилпропил)-1,2,3,5-*O*-тетраakis(3-оксидо-1,5-дигидробензо[*e*][1,3,2]диоксафосфепин-3ил)-*мио*-инозитол
- IV-48 4,6-*O*-Дипропаргил-1,2,3,5-*O*-тетраakis(3-оксидо-1,5-дигидробензо[*e*][1,3,2]диоксафосфепин-3ил)-*мио*-инозитол
- IV'-1 4,6-*O*-дипентил-1,2,3,5-*O*-тетраakis(3-сульфидо-1,5-дигидробензо[*e*][1,3,2]диоксафосфепин-3ил)-*мио*-инозитол
- IV'-2 4,6-*O*-бис(5-Метоксипентил)-1,2,3,5-*O*-тетраakis(3-сульфидо-1,5-дигидробензо[*e*][1,3,2]диоксафосфепин-3ил)-*мио*-инозитол
- V-1 2-*O*-*трет*-Бутилдиметилсилил-1,3,5-*O*-метилидин-4,6-*O*-дипропаргил-*мио*-инозитол
- VI-1 4,6-*O*-Дипропаргил-*мио*-инозитол
- VII-1 4,6-*O*-бис((1-(3-(Тозилокси)пропил)-1*H*-1,2,3-триазол-4ил)метил)-*мио*-инозитол
- VII-2 4,6-*O*-бис((1-(6-(Тозилокси)гексил)-1*H*-1,2,3-триазол-4ил)метил)-*мио*-инозитол
- VIII-1 4,6-*O*-бис(3-Азидопропил)-2-*O*-*трет*-бутилдиметилсилил-1,3,5-*O*-метилидин-*мио*-инозитол
- VIII-2 4,6-*O*-бис(5-Азидопентил)-2-*O*-*трет*-бутилдиметилсилил-1,3,5-*O*-метилидин-*мио*-инозитол
- VIII-3 4,6-*O*-бис(10-Азидодецил)-2-*O*-*трет*-бутилдиметилсилил-1,3,5-*O*-метилидин-*мио*-инозитол

- VIII-4 4,6-*O*-бис(4-Азидобутил)-2-*O*-*трет*-бутилдиметилсилил-1,3,5-*O*-метилидин-*мио*-инозитол
- VIII-5 4,6-*O*-бис(6-Азидогексил)-2-*O*-*трет*-бутилдиметилсилил-1,3,5-*O*-метилидин-*мио*-инозитол
- IX-1 4,6-*O*-бис(4-Азидобутил)-*мио*-инозитол
- IX-2 4,6-*O*-бис(6-Азидогексил)-*мио*-инозитол
- IX-3 4,6-*O*-бис(3-Азидопропил)-*мио*-инозитол
- IX-4 4,6-*O*-бис(5-Азидопентил)-*мио*-инозитол
- IX-5 4,6-*O*-бис(10-Азидодецил)-*мио*-инозитол
- X-1 4,6-*O*-бис(3-Азидопропил)-1,2,3,5-*O*-тетракис(3-оксидо-1,5-дигидробензо[*e*][1,3,2]диоксафосфепин-3ил)-*мио*-инозитол
- X-2 4,6-*O*-бис(5-Азидопентил)-1,2,3,5-*O*-тетракис(3-оксидо-1,5-дигидробензо[*e*][1,3,2]диоксафосфепин-3ил)-*мио*-инозитол
- X-3 4,6-*O*-бис(10-Азидодецил)-1,2,3,5-*O*-тетракис(3-оксидо-1,5-дигидробензо[*e*][1,3,2]диоксафосфепин-3ил)-*мио*-инозитол
- XI-1 4,6-*O*-бис(3-Аминопропил)-2-*O*-*трет*-бутилдиметилсилил-1,3,5-*O*-метилидин-*мио*-инозитол
- XI-2 4,6-*O*-бис(5-Аминопентил)-2-*O*-*трет*-бутилдиметилсилил-1,3,5-*O*-метилидин-*мио*-инозитол
- XII-1 4,6-*O*-бис(3-Аминопропил)-*мио*-инозитол·2ТФУ
- XII-2 4,6-*O*-бис(5-Аминопентил)-2-*O*-*трет*-бутилдиметилсилил-1,3,5-*O*-метилидин-*мио*-инозитол
- XIII-1 4,6-*O*-бис(5-ацетамидопентил)-2-*O*-*трет*-бутилдиметилсилил-1,3,5-*O*-метилидин -*мио*-инозитол
- XIII-2 4,6-*O*-бис(5-бензамидопентил)-2-*O*-*трет*-бутилдиметилсилил-1,3,5-*O*-метилидин-*мио*-инозитол
- XIII-3 2-*O*-*трет*-бутилдиметилсилил-4,6-*O*-бис(5-((метоксикарбонил)амино)пентил)-1,3,5-*O*-метилидин-*мио*-инозитол

[104] Замещенные производные IP4-4,6 по настоящему изобретению и промежуточные соединения для их синтеза могут быть синтезированы с использованием описанных в настоящем документе способов, а также других процессов, известных в области органической химии. В некоторых аспектах способы включают, помимо прочего, общие методики, показанные на схемах синтеза 1, 2, 3 и 4, описанных в настоящем документе. Таким образом, в некоторых аспектах в настоящем изобретении предложен способ

производства замещенного производного IP4-4,6 по настоящему изобретению, включающий применение Схемы синтеза 1, раскрытой ниже. В некоторых аспектах в настоящем изобретении предложен способ производства замещенного производного IP4-4,6 по настоящему изобретению, включающий применение Схемы синтеза 2, раскрытой ниже. В некоторых аспектах в настоящем изобретении предложен способ производства замещенного производного IP4-4,6 по настоящему изобретению, включающий применение Схемы синтеза 3, раскрытой ниже. В некоторых аспектах в настоящем изобретении предложен способ производства замещенного производного IP4-4,6 по настоящему изобретению, включающий применение Схемы синтеза 4, раскрытой ниже.

[105] В некоторых аспектах в настоящем изобретении предложен способ производства промежуточного соединения для синтеза замещенного производного IP4-4,6 по настоящему изобретению (например, соединения, выбранного из группы, состоящей из Соединения 1–53), включающий применение Схемы синтеза 1, раскрытой ниже. В некоторых аспектах в настоящем изобретении предложен способ производства промежуточного соединения для синтеза замещенного производного IP4-4,6 по настоящему изобретению (например, соединения, выбранного из группы, состоящей из Соединения 1–53), включающий применение Схемы синтеза 1, раскрытой ниже. В некоторых аспектах в настоящем изобретении предложен способ производства промежуточного соединения для синтеза замещенного производного IP4-4,6 по настоящему изобретению (например, соединения, выбранного из группы, состоящей из Соединения 1–53), включающий применение Схемы синтеза 1, раскрытой ниже. В некоторых аспектах в настоящем изобретении предложен способ производства промежуточного соединения для синтеза замещенного производного IP4-4,6 по настоящему изобретению (например, соединения, выбранного из группы, состоящей из Соединения 1–53), включающий применение Схемы синтеза 1, раскрытой ниже.

[106] **Схема 1:** Замещенные производные IP4-4,6 по настоящему изобретению могут быть получены, например, путем снятия защиты с промежуточных соединений формулы **IV** (например, промежуточных соединений от IV-1 до IV-48) и промежуточных соединений формулы **IV'** (например, промежуточных соединений от IV'-1 до IV'-2). См. Схему 1, **Фиг. 6.** «Защитная группа» или PG может представлять собой, помимо прочего, бензил, левулинилбензил, *трет*-бутил, о-ксиленил (например, путем объединения 2 PG в одном и том же фосфате), 9-флуоренилметил, цианэтил и другие подходящие защитные группы в каждом случае. Промежуточные соединения формулы **IV** (например, промежуточные соединения от IV-1 до IV-48) могут быть получены, например, путем фосфорилирования промежуточного соединения формулы **III** в соответствии с методиками, описанными в

литературе, например, путем реакции с производным фосфоамида и последующим окислением окислителем (например, *m*-CPBA, H₂O₂, *t*BuOOH). Промежуточные соединения формулы IV' (например, промежуточные соединения от IV'-1 до IV'-2) могут быть получены, например, путем тиофосфорилирования промежуточного соединения формулы III в соответствии с методиками, описанными в данной области техники, например, путем реакции с производным фосфоамида и последующего тиоокисления серой. В то же время промежуточные соединения формулы III (например, промежуточные соединения от III-1 до III-47) могут быть получены, например, гидролизом в кислой среде промежуточных соединений формулы II (например, промежуточных соединений от II-1 до II-27). Наконец, промежуточные соединения формулы II (например, промежуточные соединения от II-1 до II-27) могут быть получены, например, путем алкилирования соединения (2) с помощью алкилирующего агента. Получение (2) ранее было описано в литературе (Martin S, *et al.*, J. Org. Chem. 1994; 59: 4805; Kardivel M, Org. & Biomolecular Chem. 2008; 6(11):1966-72). «Уходящая группа» или LG может представлять собой, помимо прочего, хлорид, бромид, йодид, толуолсульфонил (Ts) или метилсульфонил (Ms).

[107] Схема 2: В качестве альтернативы Схеме 1, например, когда R₅ и R₉ содержат замещенный 1,2,3-триазол, соединения формулы I (т.е. замещенные производные IP4-4,6 по настоящему изобретению) могут быть получены следующим альтернативным путем, описанным на Схеме 2 (Фиг. 7). Таким образом, промежуточные соединения формулы III (например, промежуточные соединения III-20, III-26 и III-27) могут быть получены, например, посредством клик-реакции, используя в качестве исходных материалов промежуточное соединение формулы VI (например, промежуточное соединение VI-1) и алкильный агент. Промежуточные соединения VI (например, промежуточное соединение VI-1) можно получить путем алкилирования и гидролиза промежуточного соединения 2 подходящим реагентом.

[108] Схема 3: В качестве еще одной альтернативы Схеме 1 и Схеме 2, например, когда R₅ и R₉ содержат замещенный 1,2,3-триазол, соединения формулы I (т.е. замещенные производные IP4-4,6 по настоящему изобретению) могут быть получены альтернативным путем, описанным на Схеме 3 (Фиг. 8). В этом случае промежуточные соединения формулы III (например, промежуточные соединения от III-21 до III-25, III-42 и III-43) можно получить, например, посредством клик-реакции, используя в качестве исходных материалов промежуточное соединение формулы IX (например, промежуточные соединения от IX-1 по IX5) и алкиниловый клик-агент. Промежуточное соединение IX можно получить путем алкилирования и гидролиза Соединения 2 азидным алкилирующим агентом. В качестве другой альтернативы Схеме 1, когда R₅ и R₉ содержат аминогруппу,

соединения формулы I (т.е. замещенные производные IP4-4,6 по настоящему изобретению) могут быть получены, как показано на Схеме 3 (Фиг. 8). Таким образом, промежуточные соединения IX (например, промежуточные соединения с IX-1 по IX-5) можно фосфорилировать с получением промежуточных соединений X (например, промежуточные соединения с X-1 по X3), а затем с промежуточных соединений X можно снять защиту с получением соединений формулы I.

[109] **Схема 4:** В качестве дополнительной альтернативы Схеме 1, когда R₅ и R₉ содержат замещенный амид, сульфонамид, карбамат или мочевины, промежуточные соединения III (например, промежуточные соединения III-28, от III-36 до III-41 и от III-44 до III-46) могут быть получены, как показано на Фиг. 9. Таким образом, промежуточные соединения III (например, промежуточные соединения III-28, от III-36 до III-41 и от III-44 до III-46) могут быть получены из промежуточного соединения VIII (например, промежуточные соединения от VIII-1 до VIII-5) посредством восстановления азиды (например, промежуточные соединения от XI-1 до XI-2), последующего снятия защиты (например, промежуточное соединение XII-1) и, наконец, образования амида/сульфонамида/мочевины или карбамата путем реакции промежуточного соединения XII (например, промежуточного соединения XII-1) с подходящим реагентом. В качестве альтернативы, порядок реакции можно изменить, сначала получив амид/сульфонамид/мочевину или карбамат из промежуточного соединения XIII (например, от промежуточного соединения от XIII-1 до XIII-3), а затем путем гидролиза с получением промежуточного соединения III.

[110] Любой алкилирующий агент (включая азид или алкинил), а также реагенты, используемые для образования амида, сульфонамида, мочевины или карбамата, могут быть коммерчески доступны или могут быть получены в результате реакций, хорошо известных в области органической химии. В некоторых аспектах способы включают, помимо прочего, общие процедуры, показанные на Схеме 5 (Фиг. 10).

[111] Типичные замещенные производные IP4-4,6 по настоящему изобретению (например, соединение, выбранное из группы, состоящей из Соединения 1–53) представлены в настоящем документе, и все они находятся в мио-конформации. Однако следует понимать, что любое типичное замещенное производное IP4-4,6 по настоящему изобретению в мио-конформации не ограничивается представленной репрезентативной конформацией. Так, например, Соединения 1–53 и промежуточные соединения, представленные в настоящем документе, также будут включать соответствующие эквиваленты в конформациях сцилло, муко, 1D-хиро, 1L-хиро, нео, алло, эпи и цис. В своей наиболее стабильной конформации изомер мио-инозитола принимает конформацию кресла, которая перемещает максимальное количество гидроксильных групп в экваториальное

положение, где они находятся дальше всего друг от друга. В этой конформации природный мио-изомер имеет структуру, в которой пять из шести гидроксильных групп (первый, третий, четвертый, пятый и шестой) являются экваториальными, тогда как вторая гидроксильная группа является аксиальной.

[112] В настоящем изобретении также предложены способы производства лекарственного средства для лечения патологической кристаллизации, включающие применение промежуточного соединения, выбранного из группы, состоящей из соединений, перечисленных в Таблице 1. Также предложено соединение формулы I (например, выбранное из группы, состоящей из Соединения 1-53) для применения в качестве лекарственного средства. Также предложено применение соединения формулы I (например, выбранного из группы, состоящей из соединения 1-53) для производства лекарственного средства для профилактики или лечения заболевания, связанного с патологической кристаллизацией.

III. Фармацевтические композиции

[113] В настоящем изобретении также предложены фармацевтические композиции для применения в способах профилактики и/или лечения заболеваний и состояний, раскрытых в настоящем документе (например, патологических кальцификатов), где фармацевтическая композиция содержит по меньшей мере одно замещенное производное IP4-4,6 по настоящему изобретению (например, соединение, выбранное из группы, состоящей из Соединения 1-53). В некоторых аспектах фармацевтическая композиция содержит замещенное производное IP4-4,6 по настоящему изобретению (например, соединение, выбранное из группы, состоящей из Соединения 1-53) отдельно или вместе с одним или более фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами или носителями.

[114] Термин «вспомогательное вещество», используемый в настоящем документе, относится к веществу, которое помогает абсорбции элементов фармацевтической композиции, стабилизирует указанные элементы, активирует или помогает в приготовлении композиции. Таким образом, примеры вспомогательных веществ, используемых в парентеральных составах, включают, помимо прочего, противомикробные агенты (например, бензалкония хлорид, метакрезол, тимеросал), соразтворители (например, этанол), буферы, агенты, регулирующие тоничность (например, NaCl) и pH-корректирующие факторы (например, растворы карбоната, цитрата, фосфата).

[115] Как и в случае с вспомогательным веществом, «фармацевтически приемлемый носитель» представляет собой вещество, используемое в композиции для разбавления любого из содержащихся в ней компонентов до определенного объема или массы

(например, 0,9% (масс./об.) водный раствор NaCl). Фармацевтически приемлемый носитель представляет собой инертное вещество или вещество с действием, аналогичным любому из элементов, входящих в состав фармацевтической композиции по настоящему изобретению. Роль указанного носителя состоит в том, чтобы обеспечить включение других элементов, обеспечить лучшее дозирование и введение или придать композиции консистенцию и форму.

[116] Фармацевтические композиции могут содержать от примерно 1% до примерно 95% активного ингредиента. В некоторых аспектах, например, фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут содержать от примерно 20% до примерно 90% активного ингредиента (т.е. замещенного производного IP4-4,6 по настоящему изобретению или их комбинации, отдельно или в комбинации, например, с одним или более дополнительными терапевтическими агентами).

[117] Составы фармацевтической композиции, подходящей для парентерального введения, содержат активный ингредиент, например, замещенное производное IP4-4,6 по настоящему изобретению (например, соединение, выбранное из группы, состоящей из Соединения 1-53), объединенное с фармацевтически приемлемым носителем, таким как стерильная вода или стерильный изотонический физиологический раствор (например, 0,9% (масс./об.) водный раствор NaCl). Такие составы могут быть приготовлены, упакованы или проданы в форме, подходящей для болюсного введения или для непрерывного введения. Составы для инъекций могут быть приготовлены, упакованы или проданы в стандартной лекарственной форме, например, в ампулах или в многодозовых контейнерах, содержащих консервант. Составы для парентерального введения включают, но не ограничиваются ими, суспензии, растворы, эмульсии в масляных или водных носителях, пасты и имплантируемые составы с замедленным высвобождением или биоразлагаемые составы. Такие составы могут дополнительно содержать один или более дополнительных ингредиентов, включая, но не ограничиваясь ими, суспендирующие, стабилизирующие или диспергирующие агенты.

[118] В некоторых аспектах в составе для парентерального введения активный ингредиент, например, замещенное производное IP4-4,6 по настоящему изобретению (например, соединение, выбранное из группы, состоящей из Соединения 1-53), предоставляется в сухой (т.е. порошковой или гранулированной) форме для разведения подходящим носителем (например, стерильной апиrogenной водой) перед парентеральным введением восстановленной композиции.

[119] Фармацевтические композиции могут быть приготовлены, упакованы или проданы в форме стерильной водной или масляной суспензии или раствора для инъекций. Эта

суспензия или раствор могут быть приготовлены в соответствии с известным уровнем техники и могут содержать, помимо активного ингредиента (например, инозитолфосфата согласно настоящему изобретению), дополнительные ингредиенты, такие как диспергирующие агенты, смачивающие агенты или суспендирующие агенты, описанные в настоящем документе. Такие стерильные составы для инъекций могут быть приготовлены с использованием нетоксичного парентерально приемлемого разбавителя или растворителя, такого как, например, вода или 1,3-бутандиол. Другие приемлемые разбавители и растворители включают, но не ограничиваются ими, раствор Рингера, изотонический раствор хлорида натрия и нелетучие масла, такие как синтетические моно- или диглицериды.

[120] Другие пригодные для введения составы включают те, которые содержат активный ингредиент в микрокристаллической форме, в липосомальном препарате или в качестве компонента биоразлагаемой полимерной системы. Композиции для пролонгированного высвобождения или имплантации могут содержать фармацевтически приемлемые полимерные или гидрофобные материалы, такие как эмульсия, ионообменная смола, умеренно растворимый полимер или умеренно растворимая соль. Композиции и способы приготовления составов для введения замещенных производных IP4-4,6 по настоящему изобретению, включая составы с контролируемым или пролонгированным высвобождением, содержащие указанные активные агенты, описаны в данной области техники. См., например, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 23rd Ed., 2021, Academic Press; US6340475, US6488962, US6451808, US5972389, US5582837 и US5007790; US20030147952, US20030104062, US20030104053, US20030044466, US20030039688 и US20020051820; WO2003035041, WO2003035040, WO2003035029, WO2003035177, WO2003035039, WO2002096404, WO2002032416, WO2001097783, WO2001056544, WO2001032217, WO1998055107, WO1998011879, WO1997047285, WO1993018755 и WO1990011757.

[121] Лекарственные средства согласно настоящему изобретению получают способами, известными в данной области техники, особенно путем обычного смешивания, нанесения покрытия, гранулирования, растворения или лиофилизации.

[122] В настоящем изобретении также предложено соединение или комбинация соединений или фармацевтический состав в соответствии с любым из вышеуказанных аспектов изобретения, в самом широком данном определении или как указано в любом из аспектов, представленных выше, для применения в качестве лекарственного средства.

[123] В настоящем изобретении также предложено соединение или комбинация соединений или фармацевтический состав в соответствии с любым из вышеуказанных

аспектов изобретения, в самом широком данном определении или как указано в любом из аспектов, представленных выше, для применения в для лечения и/или предотвращения заболевания или состояния, раскрытого в настоящем документе.

[124] В настоящем изобретении также предложено соединение или комбинация соединений или фармацевтический состав в соответствии с любым из вышеуказанных аспектов изобретения, в самом широком данном определении или как указано в любом из аспектов, представленных выше, для получения лекарственного средства для предотвращения и/или лечения заболевания или состояния, раскрытого в настоящем документе.

IV. Готовые изделия и наборы

[125] В настоящем изобретении также предложены готовые изделия и наборы. Такие изделия и наборы могут содержать контейнер (например, коробку), содержащий один или более флаконов, содержащих состав, содержащий одно или более замещенных производных IP4-4,6 по настоящему изобретению (например, соединение, выбранное из группы, состоящей из Соединений 1-53) и/или растворителей для их медицинского применения или других применений в соответствии со способами, раскрытыми в настоящем документе.

[126] Набор или готовое изделие, предусмотренное в соответствии с настоящим изобретением, также может содержать брошюры или инструкции, описывающие процесс медицинского введения и дозировки, раскрытые в настоящем документе, или применение замещенных производных IP4-4,6 по настоящему изобретению (например, соединения, выбранного из группы, состоящей из Соединения 1-53), согласно способам, раскрытым в настоящем документе. В некоторых аспектах набор или готовое изделие могут включать несколько флаконов, каждый из которых содержит одну дозу. В других аспектах набор или готовое изделие может содержать один или более флаконов, каждый из которых содержит более одной дозы.

[127] В некоторых аспектах готовое изделие представляет собой пакет, содержащий раствор замещенного производного IP4-4,6 по настоящему изобретению (например, соединения, выбранного из группы, состоящей из Соединения 1-53). В других аспектах готовое изделие представляет собой бутылку (например, стеклянную бутылку или пластиковую бутылку), содержащую раствор замещенного производного IP4-4,6 по настоящему изобретению (например, соединения, выбранного из группы, состоящей из Соединения 1-53). В некоторых аспектах готовое изделие представляет собой пакет, содержащий замещенное производное IP4-4,6 по настоящему изобретению (например,

соединения, выбранного из группы, состоящей из Соединения 1–53) в форме порошка для восстановления в соответствующем растворе. В других аспектах готовое изделие представляет собой бутылку (например, стеклянную бутылку или пластиковую бутылку), содержащую замещенное производное IP4-4,6 по настоящему изобретению (например, соединения, выбранного из группы, состоящей из Соединения 1–53) в форме порошка для восстановления в соответствующем растворе.

[128] Наборы и готовые изделия могут включать инструкции по проведению одного или более введений замещенного производного IP4-4,6 по настоящему изобретению (например, соединения, выбранного из группы, состоящей из Соединения 1–53) согласно способам и дозировкам, раскрытым в настоящем документе.

[129] Инструкции, включенные в наборы и готовые изделия, могут быть прикреплены к упаковочному материалу или включены в виде вкладыша в упаковку. Хотя инструкции обычно представляют собой письменные или печатные материалы, они не ограничиваются ими. Предполагается любой носитель, способный хранить такие инструкции и передавать их конечному пользователю. Такие носители включают, помимо прочего, электронные носители данных (например, магнитные диски, ленты, картриджи, чипы), оптические носители (например, CD-ROM) и т.п. Используемый в настоящем документе термин «инструкции» может включать адрес интернет-сайта, на котором представлены инструкции.

V. Применение замещенных производных IP4-4,6 формулы I

[130] В настоящем изобретении предложены способы применения замещенных производных IP4-4,6 по настоящему изобретению (например, соединения, выбранного из группы, состоящей из Соединения 1–53) для лечения заболеваний и состояний. В некоторых аспектах раскрытое в настоящем документе медицинское применение относится к способности замещенных производных IP4-4,6 по настоящему изобретению (например, соединения, выбранного из группы, состоящей из Соединения 1–53) (i) ингибировать образование или рост солей/кристаллов кальция (например, фосфатов кальция, НАР) и/или (ii) восстановление или увеличение перфузии крови у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту эффективного количества соединения формулы I или фармацевтической композиции, раскрытой в настоящем документе. Соответственно, замещенные производные IP4-4,6 по настоящему изобретению (например, соединение, выбранное из группы, состоящей из Соединения 1-53) можно применять для лечения и предотвращения заболеваний и состояний, связанных с патологической кристаллизацией.

См. Фиг. 1.

[131] В настоящем изобретении предложены способы лечения и/или предотвращения патологической кристаллизации и/или ее последствий у нуждающегося в этом субъекта, включающие введение замещенного производного IP4-4,6 по настоящему изобретению (например, соединения, выбранного из группы, состоящей из Соединений 1-53), где введение замещенного производного IP4-4,6 эффективно лечит и/или предотвращает патологическую кристаллизацию и/или ее последствия у субъекта.

[132] В настоящем изобретении также предложены способы производства лекарственного средства для лечения патологической кристаллизации, включающие применение промежуточного соединения, выбранного из группы, состоящей из соединений, перечисленных в Таблице 1. Также предложено соединение, выбранное из группы, состоящей из Соединений 1-53, для лечения патологических кристаллизаций и/или их последствий у субъекта, нуждающегося в этом.

[133] В некоторых аспектах замещенное производное IP4-4,6 по настоящему изобретению (например, соединение, выбранное из группы, состоящей из Соединений 1-53) можно вводить местно, энтерально или парентерально.

A. Синтез защищенных агентов мио-инозитола, алкилирующих или клик-агентов и активированных кислот

A.1. Синтез защищенных агентов мио-инозитола (1) и (2)

[134] **1,3,5-О-Метилидин-мио-инозитол (1):** Синтез (1) был ранее описан в литературе (Martin S, *et al.*, J. Org. Chem. 1994; 59(17):4805-4820)

[135] **2-О-трет-Бутилдиметилсилил-1,3,5-О-метилидин-мио-инозитол (2):** Синтез (2) был ранее описан в литературе (Kadirvel M, *et al.*, Org. Biomol. Chem. 2008; 6 (11):1966-1972).

A.2. Синтез алкилирующих или клик-агентов

[136] **(((10-Бромдецил)окси)метил)бензол (4):** Синтез (4) был ранее описан в литературе (Hanbali M., *et al.*, Bioorg. Med. Chem. Letters 2006;16(10):2637-2640).

[137] **(((14-Бромтетрадецил)окси)метил)бензол (5):** Синтез (5) был ранее описан в литературе (Hitosugi S, *et al.*, Organic Letters 2014; 16(3):844-847).

[138] **1-Бром-7-метоксигептан (6):** Смесь 1,7-дибромгептана (3,27 мл, 19,38 ммоль) и метоксида натрия 5н. (3,88 мл, 19,38 ммоль) перемешивали в течение 4 ч при 40°C. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали флэш хроматографией (силикагель, гексан (Hex):этилацетат (EtOAc) 10:1) с получением 1,4 г (6)

(34,5%). ^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 3,40 (t, $J = 6,9$ Гц, 2H), 3,36 (t, $J = 6,6$ Гц, 2H), 3,33 (s, 3H), 1,89–1,82 (m, 2H), 1,60–1,53 (m, 2H), 1,47–1,40 (m, 2H), 1,39–1,32 (m, 4H).

[139] 9-Метоксинонил 4-метилбензолсульфонат (7)

[140] Стадия 1: 9-Метоксинонан-1-ол (3): Смесь 9-бромнонан-1-ола (0,5 г, 2,24 ммоль) и метоксида натрия 4N (25 мл, 100 ммоль) перемешивали в течение 18 ч при 40°C. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали флэш хроматографией (силикагель, Гексан:EtOAc 4:1) с получением 324 мг (3) (83% выход). ^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 3,63 (t, $J = 6,6$ Гц, 2H), 3,36 (t, $J = 6,6$ Гц, 2H), 3,33 (s, 3H), 1,59–1,52 (m, 4H), 1,29 (m, 10H).

[141] Стадия 2: 9-Метоксинонил 4-метилбензолсульфонат (7): К раствору (3) (1,5 г, 8,61 ммоль) в дихлорметане (ДХМ, 28,7 мл) добавляли триэтиламин (ТЭА (1,80 мл, 12,91 ммоль) и тозилхлорид (Ts-Cl, 2,13 г, 11,19 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 24 часов при комнатной температуре, затем гасили водой и промывали солевым раствором. Органический слой сушили с применением Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали флэш хроматографией (силикагель, Гексан:EtOAc 4:1) с получением 2,15 г (7) (76%). ^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 7,78 (d, $J = 8,3$ Гц, 2H), 7,34 (d, $J = 8,3$ Гц, 2H), 4,01 (t, $J = 6,5$ Гц, 2H), 3,35 (t, $J = 6,6$ Гц, 2H), 3,32 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 1,61 (dt, $J = 8, 6,6$ Гц, 2H), 1,56–1,51 (m, 2H), 1,32–1,22 (m, 10H).

[142] 3-Азидопропил 4-метилбензолсульфонат (8): К раствору 3-азидопропан-1-ола (1 г, 9,89 ммоль) в ДХМ (0,2M) при 0°C добавляли ТЭА (2,07 мл, 14,84 ммоль) и Ts-Cl (2,26 г, 11,87 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 24 часов при комнатной температуре, затем гасили водой и промывали солевым раствором. Органический слой сушили с применением Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали флэш хроматографией (силикагель, Гексан:EtOAc 4:1) с получением 1,27 г (8) (50%). ^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 7,80 (d, $J = 8,3$ Гц, 2H), 7,36 (dd, $J = 8,3, 0,7$ Гц, 2H), 4,11 (t, $J = 6,3$ Гц, 2H), 3,38 (t, $J = 6,3$ Гц, 2H), 2,46 (s, 3H), 1,89 (p, $J = 6,3$ Гц, 2H).

[143] 5-Азидопентил 4-метилбензолсульфонат (10)

[144] Стадия 1: 5-Азидопентан-1-ол (9): Раствор 5-бромпентан-1-ола (0,10 мл, 0,89 ммоль) и азида натрия (63 мг, 0,98 ммоль) в диметилформамиде (DMFA, 0,2 M) перемешивали в течение 18 ч при 80°C. Затем реакционную смесь гасили водой/EtOAc и промывали солевым раствором (3x). Органический слой сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 57 мг (9) (50%). ^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 3,63 (t, $J = 6,8$ Гц, 2H), 3,26 (t, $J = 6,8$ Гц, 2H), 1,61 (p, $J = 7,2$ Гц, 2H), 1,58 (p, $J = 6,8$ Гц, 2H), 1,52–1,36 (m, 2H).

[145] *Стадия 2: 5-Азидопентил 4-метилбензолсульфонат (10)*: К раствору (9) (54 мг, 0,42 ммоль) в ДХМ (0,2М) при 0°C добавляли ТЭА (87 мкл, 0,63 ммоль) и Ts-Cl (80 мг, 0,42 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 60 ч при комнатной температуре, и затем гасили водой/ДХМ и промывали солевым раствором. Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 92 мг (10) (78%). ВЭЖХ-МС (Условия А): *rt*= 3,00 мин; *m/z*: 284 [M+1]⁺.

[146] 10-Азидодецил 4-метилбензолсульфонат (12)

[147] *Стадия 1: 10-Азидодекан-1-ол (11)*: Раствор 10-бромдекан-1-ола (0,42 мл, 2,11 ммоль) и азид натрия (151 мг, 2,32 ммоль) в ДМФА (0,2 М) перемешивали в течение 18 ч при 80°C. Затем реакционную смесь гасили водой/EtOAc и промывали солевым раствором (3x). Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 388 мг (11) (92%). ¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 3,64 (t, *J* = 6,8 Гц, 2H), 3,25 (t, *J* = 6,8 Гц, 2H), 1,59 (p, *J* = 6,8 Гц, 2H), 1,56 (p, *J* = 6,8 Гц, 2H), 1,44–1,19 (m, 12H).

[148] *Стадия 2: 10-Азидодецил 4-метилбензолсульфонат (12)*: К раствору (11) (388 мг, 1,95 ммоль) в ДХМ (0,2М) при 0°C добавляли TEA (407 мкл, 2,92 ммоль) и Ts-Cl (371 мг, 1,95 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 60 ч при комнатной температуре, затем гасили водой/ДХМ и промывали солевым раствором. Органический слой сушили с применением Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали флэш хроматографией (силикагель Гексан:EtOAc 1:1) с получением 234 мг (12) (34%). ¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 7,79 (d, *J* = 8,1 Гц, 2H), 7,34 (d, *J* = 8,1 Гц, 2H), 4,02 (t, *J* = 6,4 Гц, 2H), 3,25 (t, *J* = 6,8 Гц, 2H), 2,45 (s, 3H), 1,63 (p, *J* = 6,4 Гц, 2H), 1,59 (p, *J* = 6,8 Гц, 2H), 1,35–1,15 (m, 12H).

[149] **1-(5-Бромпентил)-1H-пиразол (13)**: К смеси 1H-пиразола (0,78 г, 11,49 ммоль) и Cs₂CO₃ (3,74 мг, 11,49 ммоль) в ACN (57 мл) добавляли 1,5-дибромпентан (1,56 мл, 11,49 ммоль). Смесь перемешивали в течение 18 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали флэш хроматографией (силикагель, Гексан:EtOAc 1:1) с получением 1,1 г (13) (45%). ВЭЖХ-МС (Условия А): *rt*=3,00 мин; *m/z*: 218, 220 [M+1, M+3]⁺.

[150] **1-(5-Бромпентил)-1H-1,2,4-триазол (14)**: К смеси 1H-1,2,4-триазола (0,79 г, 11,50 ммоль) и Cs₂CO₃ (3,74 мг, 11,50 ммоль) в ACN (57 мл) добавляли 1,5-дибромпентан (1,56 мл, 11,49 ммоль). Смесь перемешивали в течение 18 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали флэш хроматографией на силикагеле, Гексан:EtOAc (1:5) с получением 0,55 г (14) (22%). ВЭЖХ-МС (Условия А): *rt*=2,95 мин; *m/z*: 218, 220 [M, M+2]⁺.

[151] Бензил 3-азидопропаноат (15): К раствору 3-азидопропановой кислоты (1,62 мл, 1,38 ммоль) в ДМФА (1 М) добавляли (бромметил)бензол (4,1 мл, 34,8 ммоль) с последующим добавлением ТЕА (7,3 мл, 52,1 ммоль) по каплям. После перемешивания в течение 1 дня при комнатной температуре смесь концентрировали, разбавляли EtOAc, промывали Na₂CO₃ (1 раз), водой (3 раза) и соевым раствором (1 раз), сушили над Na₂SO₄ и фильтровали. Растворители удаляли в вакууме с получением 2,90 г (15) (81%). ¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 7,46–7,29 (m, 5H), 5,17 (s, 2H), 3,60 (t, *J* = 6,5 Гц, 2H), 2,63 (t, *J* = 6,5 Гц, 2H).

[152] 6-Азидогексил 4-метилбензолсульфонат (17)

[153] Стадия 1: 6-Азидогексан-1-ол (16): Раствор 6-бромгексан-1-ола (428 мкл, 3,27 ммоль) и азида натрия (850 мг, 13,08 ммоль) в ДМФА (0,8 М) перемешивали в течение 18 ч при 80°C. Затем реакцию гасили водой/EtOAc и промывали соевым раствором (3x). Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 470 мг (16) (>99%). ¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 3,65 (t, *J* = 6,8 Гц, 2H), 3,27 (t, *J* = 6,8 Гц, 2H), 1,70–1,56 (m, 4H), 1,40 (m, 4H).

[154] Стадия 2: 6-Азидогексил 4-метилбензолсульфонат (17): При 0°C к раствору (16) (515 мг, 3,60 ммоль) и ТЭА (1,5 мл, 10,79 ммоль) в сухом ДХМ (0,6 М) добавляли *p*-Ts-Cl (720 мг, 3,78 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Его разбавляли EtOAc и промывали 10% водным раствором NaHSO₄. Водную фазу экстрагировали EtOAc (3 раза). Объединенные слои промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃ и сушили над безводным Na₂SO₄. Растворитель удаляли в вакууме, и остаток очищали флэш хроматографией (силикагель Гексан:EtOAc 6:1) с получением 666 мг (17) (62%). ¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 7,79 (d, *J* = 8,0 Гц, 2H), 7,35 (d, *J* = 8,0 Гц, 2H), 4,03 (t, *J* = 6,4 Гц, 2H), 3,23 (t, *J* = 6,8 Гц, 2H), 2,45 (s, 3H), 1,66 (p, *J* = 6,4 Гц, 2H), 1,55 (p, *J* = 6,4 Гц, 2H), 1,41–1,18 (m, 4H).

[155] 4-Азидобутил 4-метилбензолсульфонат (19)

[156] Стадия 1: 4-Азидобутан-1-ол (18): Раствор 4-бромбутан-1-ола (298 мкл, 3,27 ммоль) и азида натрия (850 мг, 13,08 ммоль) в ДМФА (0,8 М) перемешивали в течение 18 ч при 80°C. Затем реакцию гасили водой/EtOAc и промывали соевым раствором (3x). Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 213 мг (18) (56%). ¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 3,69 (t, *J* = 5,9 Гц, 2H), 3,33 (t, *J* = 6,4 Гц, 2H), 1,76–1,59 (m, 4H).

[157] Стадия 2: 4-Азидобутил 4-метилбензолсульфонат (19): При 0°C к раствору (18) (213 мг, 1,85 ммоль) и ТЭА (774 мл, 5,55 ммоль) в сухом ДХМ (0,6 М) добавляли *p*-Ts-Cl (370 мг, 1,94 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной

температуре. Его разбавляли EtOAc и промывали 10% водным раствором NaHCO₃. Водную фазу экстрагировали EtOAc (3 раза). Объединенные слои сушили над безводным Na₂SO₄. Растворитель удаляли в вакууме, и остаток очищали флэш хроматографией (силикагель Гексан:EtOAc 6:1) с получением 271 мг (**19**) (54%). ¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 7,79 (d, *J* = 8 Гц, 2H), 7,36 (d, *J* = 8 Гц, 2H), 4,06 (td, *J* = 6,1, 0,8 Гц, 2H), 3,26 (t, *J* = 6,6 Гц, 2H), 2,46 (s, 3H), 1,81–1,68 (m, 2H), 1,68–1,60 (m, 2H).

[158] 1-(4-(2-Хлорэтил)пиперазин-1-ил)этанон (20): К раствору 1-(4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил)этанола (1,74 г, 10,10 ммоль) в ДХМ (0,2М) при 0°C добавляли ТЭА (2,1 мл, 15,15 ммоль) и Ts-Cl (2,31 г, 12,12 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 72 ч при комнатной температуре и концентрировали в вакууме. Остаток очищали флэш хроматографией (силикагель, ДХМ:MeOH 95:5) с получением 1,28 г (**20**) (66%). ВЭЖХ-МС (Условия А): *t*_R = 0,24 мин; *m/z*: 191, 193 [M, M+2]⁺.

[159] 2-Циклопропилэтил 4-метилбензолсульфонат (21): К раствору 2-циклопентанола (3 мл, 34,0 ммоль) в ДХМ (85 мл) добавляли ТЭА (7,10 мл, 50,9 ммоль) и Ts-Cl (7,77 г, 40,8 ммоль), и полученную смесь перемешивали в течение 18 ч. К реакционной смеси добавляли воду и экстрагировали ДХМ (2 раза). Объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили над NaSO₄ и концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (Гекс-EtOAc, 4:1) с получением 6,23 г (76%) (**21**). ¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 7,78 (d, *J* = 8,2 Гц, 2H), 7,32 (d, *J* = 8,2 Гц, 2H), 4,06 (t, *J* = 6,8 Гц, 2H), 2,43 (s, 3H), 1,51 (q, *J* = 6,8 Гц, 2H), 0,63 (m, 1H), 0,38 (ddd, *J* = 8, 6, 4 Гц, 2H), -0,01 (dt, *J* = 6, 4 Гц, 2H).

[160] 2-Циклопентилэтил 4-метилбензолсульфонат (22): К раствору 2-циклопентанола (1,09 мл, 8,76 ммоль) в ДХМ (22 мл) добавляли ТЭА (1,83 мл, 13,1 ммоль) и Ts-Cl (2,00 г, 10,5 ммоль), и полученную смесь перемешивали в течение 18 ч. К реакционной смеси добавляли воду и экстрагировали ДХМ (2 раза). Объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили над NaSO₄ и концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (Гекс-EtOAc, 4:1) с получением 1,53 г (65%) (**22**). ¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 7,81 (d, *J* = 8 Гц, 2H), 7,37 (d, *J* = 8 Гц, 2H), 4,06 (t, *J* = 6,7 Гц, 2H), 2,47 (s, 3H), 1,89–1,76 (m, 1H), 1,76–1,43 (m, 8H), 1,10–0,99 (m, 2H).

[161] 3-(4-Метоксифенил)пропил 4-метилбензолсульфонат (23): К раствору 3-(4-метоксифенил)пропан-1-ола (0,96 мл, 6,02 ммоль) в ДХМ (15 мл) добавляли ТЭА (1,26 мл, 9,02 ммоль) и Ts-Cl (1,38 г, 7,22 ммоль), и полученную смесь перемешивали в течение 18 ч. К реакционной смеси добавляли воду и экстрагировали ДХМ (2 раза). Объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили над NaSO₄ и концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (Гекс-EtOAc, 4:1) с

получением 1,59 г (82%) (**23**). ^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 7,81 (d, $J = 8$ Гц, 2H), 7,37 (d, $J = 8$ Гц, 2H), 7,00 (d, $J = 8,6$ Гц, 2H), 6,80 (d, $J = 8,6$ Гц, 2H), 4,04 (t, $J = 6$ Гц, 2H), 3,80 (s, 3H), 2,61 (dd, $J = 8,2, 6,8$ Гц, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,03–1,86 (ddt, $J = 8,2, 6,8, 6$ Гц, 2H).

[162] **3-(3-(Трифторметил)фенил)пропил 4-метилбензолсульфонат (24)**: К раствору 3-(3-(трифторметил)фенил)пропан-1-ола (0,91 мл, 4,90 ммоль) в ДХМ (12 мл) добавляли ТЭА (1,02 мл, 7,35 ммоль) и Ts-Cl (1,12 г, 5,88 ммоль), и полученную смесь перемешивали в течение 18 ч. К реакционной смеси добавляли воду и экстрагировали ДХМ (2 раза). Объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили над NaSO_4 и концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (Hex-EtOAc, 4:1) с получением 1,53 г (87%) (**24**). ^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 7,63 (d, $J = 8,5$ Гц, 2H), 7,28 (d, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,21-7,16 (m, 2H), 7,19 (d, $J = 8,5$ Гц, 2H), 7,12 (, $J = 7,8$ Гц, 1H), 3,88 (t, $J = 6,2$ Гц, 2H), 2,56 (dd, 8,0, 7,6 Гц, 2H), 2,29 (s, 3H), 1,81 (ddt, $J = 8,0, 7,6, 6,2$ Гц, 2H).

[163] **3-(*p*-Толил)пропил 4-метилбензолсульфонат (25)**: К раствору 3-(*p*-толил)пропан-1-ола (1 г, 6,66 ммоль) в ДХМ (17 мл) добавляли ТЭА (1,39 мл, 9,99 ммоль) и Ts-Cl (1,52 г, 7,99 ммоль), и полученную смесь перемешивали в течение 18 ч. К реакционной смеси добавляли воду и экстрагировали ДХМ (2 раза). Объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили над NaSO_4 и концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (Hex-EtOAc, 4:1) с получением 1,85 г (87%) (**25**). ^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 7,81 (d, $J = 8,0$ Гц, 2H), 7,37 (d, $J = 8,0$ Гц, 2H), 7,07 (d, $J = 8,0$ Гц, 2H), 6,98 (d, $J = 8,0$ Гц, 2H), 4,05 (t, $J = 6,4$ Гц, 2H), 2,62 (t, $J = 7,5$ Гц, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 1,95 (tt, $J = 7,5, 6,4$ Гц, 2H).

[164] **19-Метоксинодец-10-ин-1-ил 4-метилбензолсульфонат (31)**

[165] *Стадия 1: 2-((9-Бромноил)окси)тетрагидро-2H-пиран (26)*: К раствору 9-бромноан-1-ола (6,17 г, 27,6 ммоль) и 2,3-дигидро-2H-пирана (3,78 мл, 23 ммоль) добавляли *p*-TSA, (105 мг, 0,55 ммоль). Смесь перемешивали в течение 18 ч при комнатной температуре. Смесь разбавляли 1 н. Na_2CO_3 , экстрагировали этиловым эфиром (2 раза), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали, и растворители удаляли в вакууме. Фильтрат концентрировали и очищали колоночной хроматографией (от 0 до 5% EtOAc в гексане) с получением 6,31 г (74%) (**26**). ^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 4,56 (dd, $J = 4,3, 2,7$ Гц, 1H), 3,85 (td, $J = 7,5, 3,8$ Гц, 1H), 3,71 (dt, $J = 9,6, 6,9$ Гц, 1H), 3,52–3,32 (m, 4H), 1,88-1,24 (m, 20H).

[166] *Стадия 2: Дец-9-ин-1-ил метансульфонат (27)*: К перемешанному раствору дец-9-ин-1-ола (3,45 мл, 19,5 ммоль) в ТГФ (56 мл) по каплям добавляли ТЭА (3,52 мл, 25,3 ммоль) и метансульфонилхлорид (1,97 мл, 25,3 ммоль) при 0°C в атмосфере азота.

Реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение 18 ч при комнатной температуре. Растворитель упаривали; к реакционной смеси добавляли воду, и затем экстрагировали ДХМ. Органический слой сушили над Na_2SO_4 , упаривали при пониженном давлении с получением 4,45 г (98%) (**27**). ВЭЖХ-МС (Условия А): $t_r = 3,58$ мин.

[167] *Стадия 3: 10-Метоксидец-1-ин (28)*: К перемешанному раствору метоксида натрия 5М в MeOH добавляли (**27**) (4,45 г, 19,1 ммоль) и оставляли перемешиваться при 45°C в течение 18 ч. Затем, суспензию растворяли в воде и экстрагировали Et_2O (2х). Органический слой сушили над Na_2SO_4 и упаривали досуха. Очищенный продукт очищали колоночной хроматографией (5% EtOAc в гексане) с получением (**28**) (2,58 г, 80%). ^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 3,34 (t, $J = 5,2$ Гц, 2H), 3,31 (s, 3H), 2,16 (td, $J = 7,2, 2,1$ Гц, 2H), 1,91 (t, $J = 3,2$ Гц, 1H), 1,53-1,48 (m, 4H), 1,40-1,27 (m, 8H).

[168] *Стадия 4: 2-((19-Метоксинонадец-10-ин-1-ил)окси)тетрагидро-2H-тиран (29)*: К раствору (**28**) (4 г, 23,8 ммоль) в 30 мл ТГФ и 25 мл НМРА, охлажденному до -40°C медленно добавляли *n*-BuLi (15,5 мл, 24,8 ммоль) с последующим перемешиванием при той же температуре в течение 30 минут, и последующим перемешиванием при 0°C в течение 30 минут. После охлаждения до -20°C медленно добавляли раствор (**26**) (6,09 г, 19,81 ммоль) в 25 мл НМРА. После перемешивания при той же температуре в течение 10 минут температуру повышали до комнатной температуры. Перемешивание осуществляли при той же температуре в течение 18 часов. При охлаждении льдом (при 4°C) добавляли 10% водный раствор HCl и экстрагировали *t*BuMeO (3х). Эфирный слой промывали насыщенным раствором соли и сушили над безводным MgSO_4 . После фильтрации растворитель отгоняли при пониженном давлении с получением желтого масла. Остаток очищали колоночной хроматографией EtOAc/Гексан (1:20) с получением (**29**) (2,36 г, 30%). ^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 4,55 (dd, $J = 4,4, 2,8$ Гц, 1H), 3,86-3,74 (m, 1H) 3,70 (dt, $J = 9,6, 6,8$ Гц, 1H), 3,52-3,46 (m, 1H), 3,39-3,33 (m, 3H), 3,31 (s, 3H), 2,11 (td, $J = 7,2, 2,1$ Гц, 2H), 1,86-1,78 (m, 1H), 1,74-1,65 (m, 1H), 1,53-1,26 (m, 31H), 0,86-0,83 (m, 1H).

[169] *Стадия 5: 19-Метоксинонадец-10-ин-1-ол (30)*: К раствору (**29**) (2,36 г, 6 ммоль) в MeOH (10 мл) по частям добавляли *p*-TSA (68 мг, 0,36 ммоль). Полученный раствор 60°C в течение 16 ч, и затем концентрировали *in vacuo*. Остаток растворяли в насыщ. водн. NaHCO_3 и экстрагировали *t*BuMeO (2 раза). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором и сушили Na_2SO_4 . Дополнительной очистки не требуется, выход 1,32 г (71%) (**30**). ^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 3,62 (t, $J = 6,6$ Гц, 2H), 3,34 (t, $J = 6,7$ Гц, 2H), 3,31 (s, 3H), 2,15-2,09 (m, 4H), 1,54 (m, 6H), 1,50-1,40 (m, 5H), 1,40-1,22 (m, 16H).

[170] *Стадия 6: 19-Метоксинонадец-10-ин-1-ил 4-метилбензолсульфонат (31):* К раствору (30) (1,32 г, 4,25 ммоль) в ТГФ (8,5 мл) добавляли Ts-Cl (973 мг, 5,10 ммоль) и NaOH 5М (1,020 мл, 5,10 ммоль), и полученную смесь перемешивали в течение 18 ч. К реакционной смеси добавляли воду и экстрагировали *t*BuMeO (2 раза). Объединенный органический слой промывали водой, соевым раствором, сушили над NaSO₄ и концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (Hex-EtOAc, 6:1) с получением 1,69 г (86%) (31). ¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 7,65 (d, *J* = 8,2 Гц, 2H), 7,20 (d, *J* = 8,2 Гц, 2H), 3,87 (t, *J* = 6,5 Гц, 2H), 3,22 (t, *J* = 6,7 Гц, 2H), 3,18 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,00-1,96 (m, 4H), 1,52-1,45 (m, 2H), 1,44–1,38 (m, 2H), 1,34-1,27 (m, 4H), 1,27–1,05 (m, 18H).

А.3. Синтез активированной кислоты

[171] **Бензил (2,5-диоксопирролидин-1-ил) глутарат (32):** К раствору 5-(бензилокси)-5-оксопентановой кислоты (285 мг, 1,28 ммоль) и (2,5-диоксопирролидин-1-ил) карбоната (600 мг, 2,34 ммоль) в ДХМ (0,05 М) добавляли ТЭА (357 мкл, 2,56 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 24 часов при комнатной температуре, затем гасили водой и промывали соевым раствором. Органический слой сушили с применением Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали флэш хроматографией (силикагель, Гексан:EtOAc 1:1) с получением 254 мг (32) (64%). ВЭЖХ-МС (Условия В): *rt*=2,55 мин; *m/z*: 320 [M+1]⁺, 342 [M+23]⁺.

[172] **2,5-Диоксопирролидин-1-ил тиофен-2-карбоксилат (33):** К раствору тиофен-2-карбоновой кислоты (300 мг, 2,34 ммоль) и ди(*N*-сукцинимидил)карбоната (600 мг, 2,34 ммоль) в ДХМ (4 мл) добавляли ТЭА (653 мкл, 4,68 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. К реакционной смеси добавляли воду и экстрагировали ДХМ (2 раза). Объединенный органический слой промывали соевым раствором, сушили над NaSO₄ и концентрировали в вакууме. Остаток использовали без дальнейшей очистки. ¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 8,06 (dd, *J* = 4,8, 0,8 Гц, 1H), 7,80 (dd, *J* = 4,8, 0,8 Гц, 1H), 7,23 (dd, *J* = 4,8 Гц, 1H), 2,88 (br, 4H).

В. Общие методики

В.1. Методики алкилирования

[173] *Методика А:* К раствору (2) (1 экв.) в ДМФА (0,2 М) при 0°C добавляли NaN (2,15 экв.). Когда добавление было завершено, смесь перемешивали в течение 5 минут при комнатной температуре. Наконец, добавляли алкилирующий агент. Реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение ночи, затем гасили водой и экстрагировали EtOAc.

Органический слой сушили с применением Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель) с получением чистых соединений.

[174] *Методика В:* К раствору **(2)** (1 экв.) в ДМФА (0,2 М) при 0°C добавляли LiH. Когда добавление было завершено, смесь перемешивали в течение 5 минут при комнатной температуре. Наконец, добавляли алкилирующий агент. Реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение различных промежутков времени и при температуре в зависимости от алкилирующего агента, затем гасили водой и экстрагировали EtOAc. Органический слой сушили с применением Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель) с получением чистых соединений.

В.2. Методики гидролиза

[175] *Методика С:* Промежуточное соединение **(II)**, **(V)**, **(VIII)**, **(XI)** или **(XIII)** (1 экв.) растворяли в смеси метанол/вода/ДХМ/трифторуксусная кислота (3:1:1:1, 0,1 М), и раствор перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Наконец, растворитель и избыток ТФУ удаляли в вакууме, получая желаемые соединения.

[176] *Методика D:* Промежуточное соединение **(II)**, **(V)**, **(VIII)**, **(XI)** или **(XIII)** (1 экв.) растворяли в смеси метанол/вода/ДХМ/трифторуксусная кислота (3:1:1:1, 0,1 М), и раствор перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Затем растворитель и избыток ТФУ удаляли в вакууме. Наконец, остаток растворяли в метаноле (MeOH), обрабатывали смолой IRA-400 до тех пор, пока pH не стал основным, фильтровали, и растворитель удаляли в вакууме, получая желаемые соединения.

[177] *Методика E:* К раствору промежуточных соединений **(II)**, **(V)**, **(VIII)**, **(XI)** или **(XIII)** (1 экв.) в ТГФ ($c=0,1$ М) добавляли раствор 0,1 М TBAF в ТГФ (1,2 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 18 ч при комнатной температуре, гасили водой и экстрагировали EtOAc. Органический слой сушили с применением Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в смеси MeOH/вода/ДХМ/ТФУ (3:1:1:1, 0,1 М), и раствор перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Затем растворитель и избыток ТФУ удаляли в вакууме. Наконец, остаток растворяли в метаноле (MeOH), обрабатывали смолой IRA-400 до тех пор, пока pH не стал основным, фильтровали, и растворитель удаляли в вакууме, получая желаемые соединения.

[178] *Методика F:* Промежуточное соединение **(II)**, **(V)**, **(VIII)**, **(XI)** или **(XIII)** (1 экв.) растворяли в смеси ДХМ/ТФУ (4:1, 0,14 М), и раствор перемешивали при комнатной температуре 1ч. Затем добавляли воду (конечная концентрация 0,1 М), и реакционную

смесь перемешивали при комнатной температуре 18 ч. Наконец, слои разделяли? и водный слой концентрировали в вакууме с получением желаемого соединения.

[179] *Методика S*: Промежуточное соединение (II), (V), (VIII), (XI) или (XIII) (1 экв.) растворяли в смеси MeOH/HCl 1н. (10:1, 0,1 М) и раствор перемешивали при 60°C в течение ночи. Наконец, растворитель и избыток HCl удаляли в вакууме, получая желаемые соединения.

V.3. Методики клик-реакций

[180] *Методика K*: К суспензии промежуточного соединения (VI) (1 экв.) и CuI (0,03 экв.) в ДХМ (0,1 М) добавляли раствор азидного реагента (2 экв.), DIPEA (0,07 экв.) и AcOH (0,07 экв.) в ДХМ/MeOH (1М). Реакционную смесь перемешивали при 35°C в течение 20 ч в инертной атмосфере и концентрировали в вакууме с получением желаемого соединения.

[181] *Методика L*: К раствору промежуточных соединений (VI) (1 экв.), CuSO₄·5H₂O (0,4 экв.) и аскорбата натрия (0,6 экв.) в воде (0,07М) добавляли раствор азидного реагента (2 экв.) в ТГФ (0,35 М). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 ч в инертной атмосфере, фильтровали через целит и концентрировали в вакууме. Остаток обрабатывали водой/ДХМ. Затем органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением желаемого соединения.

[182] *Методика M*: К раствору промежуточного соединения (IX) (1 экв.), CuSO₄·5H₂O (0,4 экв.) и аскорбата натрия (0,6 экв.) в воде (0,07 М) добавляли раствор алкинильного реагента (2 экв.) в ТГФ (0,35 М). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч в инертной атмосфере, фильтровали через целит и концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в MeOH, обрабатывали смолой IRA-400 до тех пор, пока pH не стал основным, фильтровали, и растворитель удаляли в вакууме, получая желаемые соединения.

V.4. Методика трансформации групп

[183] *Методика N*: Смесь Промежуточного соединения (VII) (1 экв.) и метоксида натрия 25% (3 экв.) в MeOH (0,1 М) перемешивали в течение 18 ч при 40°C. Реакционную смесь разбавляли в смеси вода/ДХМ, органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением желаемого соединения.

V.5. Методика восстановления азиды

[184] *Методика Q*: К раствору промежуточных соединений (VIII) (1 экв.) в смеси ТГФ/вода (9:1, 0,08М) добавляли DIPEA (3 экв.) и PPh₃ (2,6 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч при 60°C, затем гасили водой и промывали солевым раствором.

Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением желаемого соединения.

В.6. Методика образования амида

[185] *Методика Р*: К раствору промежуточных соединений (XI) или (XII) (1 экв.) в ДМФА (0,1 М) добавляли ТЭА (4 экв.) и активированную кислоту (2 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч при комнатной температуре и концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в MeOH, обрабатывали смолой IRA-400 до тех пор, пока pH не стал основным, фильтровали, и растворитель удаляли в вакууме. Наконец, остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель) с получением чистых соединений.

В.7. Методика образования мочевины

[186] *Методика Н*: Промежуточное соединение (XI) или (XII) (1 экв.) растворяли в MeOH и обрабатывали смолой IRA-400 до основного pH, фильтровали, и растворитель удаляли под вакуумом. Остаток растворяли в EtOH (0,1 М), и добавляли изоцианатный реагент (2 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 24 ч при 60°C и концентрировали в вакууме с получением чистых соединений.

В.8. Методика образования карбамата

[187] *Методика V*: Промежуточное соединение (XI) или (XII) (1 экв.) растворяли в MeOH и обрабатывали смолой IRA-400 до основного pH. Затем раствор фильтровали, и растворитель удаляли под вакуумом. Остаток растворяли в MeOH (1 М), и добавляли диметилкарбонат (40 экв.), тетрабутиламмония бромид (0,1 экв.) и L-пролин (0,1 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 48 ч при 60°C и концентрировали. Остаток обрабатывали водой и ДХМ, и водный слой концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в MeOH, обрабатывали смолой DOWEX до кислого pH. Затем раствор фильтровали, и растворитель удаляли под вакуумом с получением желаемого соединения.

В.9. Методики фосфорилирования или тиофосфорилирования

[188] *Методика G*: Промежуточное соединение (III), (VI-1) или (IX) (1 экв.) растворяли в ДХМ (0,02 М), и добавляли раствор тетразола в ACN (0,43 М) (10-14,4 экв.). Смесь перемешивали 30 мин при комнатной температуре. Затем добавляли *N,N*-диэтил-1,5-дигидробензо[*e*][1,3,2]-диоксафосфепин-3-амин (5-7,2 экв.), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Наконец, реакционную смесь охлаждали до 0°C, и добавляли раствор трет-бутилгидропероксида в гексане (5,5 М) (15-19,2 экв.). Раствор

доводили до комнатной и перемешивали в течение 1 ч. Смесь промывали разбавленным сульфитом натрия и экстрагировали ДХМ. Органический слой сушили с применением Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель) или кристаллизацией с получением чистых соединений.

[189] *Методика Т:* Промежуточное соединение (III) или (IX) (1 экв.) растворяли в ДХМ (0,02 М), и добавляли раствор тетразола в ACN (0,43 М) (10-14,4 экв.). Смесь перемешивали 30 мин при комнатной температуре. Затем добавляли *N,N*-диэтил-1,5-дигидробензо[*e*][1,3,2]-диоксафосфепин-3-амин (5-7,2 экв.), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Наконец, добавляли пиридин (40 экв.) и серу (40 экв.), и раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов. Смесь промывали разбавленным сульфитом натрия и экстрагировали ДХМ. Органический слой сушили с применением Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель) или кристаллизацией с получением чистых соединений.

В.10. Методики снятия защиты с фосфата и тиофосфата

[190] *Методика I:* Фосфорилированное соединение (IV) или (X) растворяли в смеси ТГФ/MeOH/вода (3:1:1, 0,01 М) с последующим добавлением избытка гидроксида палладия на угле. Смесь помещали в атмосферу водорода и перемешивали 2 дня при комнатной температуре. Затем смесь продували азотом, фильтровали и концентрировали. Соединение доводили до pH 9-10 добавлением разбавленного водного раствора NaOH (1 н.), и остаток очищали на колонке с сефадексом (PD-10, G-25-M), элюируя водой. Все фракции лиофилизировали и анализировали с помощью ^1H -RMN. Фракции, содержащие продукт, дополнительно очищали в картридже с обращенной фазой (картридж Sep-Pak® C18, 1 г, Waters Corp., Милфорд, Массачусетс, США) путем элюирования водой. Все фракции лиофилизировали и анализировали с помощью ^1H -RMN.

[191] *Методика J:* Фосфорилированное соединение (IV) или (X) растворяли в смеси ТГФ/MeOH/вода (3:1:1, 0,01 М) с последующим добавлением избытка гидроксида палладия на угле. Смесь помещали в атмосферу водорода и перемешивали 2 дня при комнатной температуре. Затем смесь продували азотом, фильтровали и концентрировали. Соединение доводили до pH 10 добавлением разбавленного водного раствора NaOH (1 н.), и раствор перемешивали в течение 24-48 часов. Наконец, раствор очищали на колонке с сефадексом (PD-10, G-25-M), элюируя водой. Все фракции лиофилизировали и анализировали с помощью ^1H -RMN. Фракции, содержащие продукт, дополнительно очищали в картридже с обращенной фазой (картридж Sep-Pak® C18, 1 г, Waters Corp., Милфорд, Массачусетс,

США) путем элюирования водой. Все фракции лиофилизировали и анализировали с помощью $^1\text{H-NMR}$.

[192] *Методика U*: Фосфорилированное или тиофосфорилированное соединение (**IV**), (**IV'**) или (**X**) обрабатывали тиофенолом (40 экв.), м-крезолом (40 экв.) в ТФУ (0,045 М). Затем медленно добавляли TBMSBr (40 экв.), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч, гасили водой, и экстрагировали ДХМ (3х). Водный слой концентрировали в вакууме. Остаток доводили до pH 9-10 добавлением воды и разбавленного водного раствора NaOH (1 н.), и соединение очищали на колонке с сефадексом (PD-10, G-25-M), элюируя водой. Все фракции лиофилизировали и анализировали с помощью $^1\text{H-NMR}$. Фракции, содержащие продукт, дополнительно очищали в картридже с обращенной фазой (картридж Sep-Pak® C18, 1 г, Waters Corp., Милфорд, Массачусетс, США) путем элюирования водой. Все фракции лиофилизировали и анализировали с помощью $^1\text{H-NMR}$.

С. Синтез промежуточных соединений II-XIII

С.1. Промежуточные соединения II

[193] **4,6-О-бис(5-(Бензилокси)пентил)-2-О-трет-бутилдиметилсилил-1,3,5-О-метилиндин-мио-инозитол (II-1)**: Согласно общей методике алкилирования А из 1,04 мл (3 экв.) (((5-бромпентил)окси)метил)бензола получали 202 мг (**II-1**) (18,3%). ВЭЖХ-МС (Условия А): $t_r=6,30$ мин; m/z : 657 $[\text{M}+1]^+$, 679 $[\text{M}+23]^+$.

[194] **4,6-О-бис(10-(Бензилокси)децил)-2-О-трет-бутилдиметилсилил-1,3,5-О-метилиндин-мио-инозитол (II-2)**: Согласно общей методике алкилирования А из 408 мг (2 экв., в 2 мл ДМФА) (**4**) получали 75 мг (**II-2**) (16%). ^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 7,39–7,25 (m, 10H), 5,53 (d, $J = 1,2$ Гц, 1H), 4,50 (s, 4H), 4,36 (dt, $J = 3,6, 1,6$ Гц, 1H), 4,25 (q, $J = 1,6$ Гц, 1H), 4,16 (t, $J = 3,6$ Гц, 2H), 4,10 (dt, $J = 3,6, 1,6$ Гц, 2H), 3,53 (dt, $J = 8,8, 6,4$ Гц, 2H), 3,46 (t, $J = 6,8$ Гц, 4H), 3,50 (dt, $J = 8,8, 6,4$ Гц, 2H), 1,61 (p, $J = 6,8$ Гц, 4H), 1,54–1,48 (m, 4H), 1,44–1,16 (m, 24H), 0,94 (s, 9H), 0,14 (s, 6H).

[195] **4,6-О-бис(14-(Бензилокси)тетрадецил)-2-О-трет-бутилдиметилсилил-1,3,5-О-метилиндин-мио-инозитол (II-3)**: Согласно общей методике алкилирования А из 312 мг (2 экв., в 1,4 мл ДМФА) (**5**) получали 37 мг (**II-3**) (10%). ^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 7,34–7,21 (m, 10H), 5,53 (d, $J = 1,6$ Гц, 1H), 4,50 (s, 4H), 4,36 (h, $J = 1,6$ Гц, 1H), 4,25 (q, $J = 1,6$ Гц, 1H), 4,16 (t, $J = 4$ Гц, 2H), 4,11 (dd, $J = 4, 1,6$ Гц, 2H), 3,54 (dt, 8,8, 6,4 Гц, 2H), 3,56 (t, $J = 6,8$ Гц, 4H), 3,45 (dt, $J = 8,8, 6,4$ Гц, 2H), 1,61 (q, $J = 6,8$ Гц, 4H) 1,56-1,59 (m, 4H), 1,30-1,25 (m, 40H), 0,94 (s, 9H), 0,14 (s, 6H).

[196] **2-О-трет-Бутилдиметилсилил-4,6-О-бис(3-метоксипропил)-1,3,5-О-метилюдин-мио-инозитол (II-4)**: Согласно общей методике алкилирования А из 0,55 мл (5 экв.) 1-бром-3-метоксипропана получали 232 мг (II-4) (52%). ВЭЖХ-МС (Условия А): $t_r=4,58$ мин; m/z : 449 [M+1]⁺, 471 [M+23]⁺.

[197] **2-О-трет-Бутилдиметилсилил-4,6-О-бис(5-метоксипентил)-1,3,5-О-метилюдин-мио-инозитол (II-5)**: Согласно общей методике алкилирования А из 241 мг (2,2 экв., в 3 мл ДМФА) 1-бром-5-метоксипентана получали 21 мг (II-5) (7%). ВЭЖХ-МС (Условия В): $t_r=3,80$ мин; m/z : 505 [M+1]⁺, 527 [M+23]⁺.

[198] **2-О-трет-Бутилдиметилсилил-4,6-О-бис(9-метоксинонил)-1,3,5-О-метилюдин-мио-инозитол (II-6)**: Согласно общей методике алкилирования А из 803 мг (2,5 экв., в 1,2 мл ДМФА) (7) получали 194 мг (II-6) (32%). ¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 5,53 (d, $J=1,2$ Гц, 1H), 4,36 (tt, $J=3,2, 1,6$ Гц, 1H), 4,24 (dd, $J=3,2, 2,4$ Гц, 1H), 4,16 (t, $J=3,6$ Гц, 2H), 4,10 (dt, $J=4, 1,6$ Гц, 2H), 3,53 (dt, $J=8,8, 6,4$ Гц, 2H), 3,44 (dt, $J=8,8, 6,4$ Гц, 2H), 3,36 (t, $J=6,4$ Гц, 4H), 3,33 (s, 6H), 1,59–1,48 (m, 8H), 1,35–1,26 (m, 20H), 0,94 (s, 9H), 0,14 (s, 6H).

[199] **2-О-трет-Бутилдиметилсилил-4,6-О-бис(7-метоксигептил)-1,3,5-О-метилюдин-мио-инозитол (II-7)**: Согласно общей методике алкилирования А из 780 мг (2,5 экв., в 1,5 мл ДМФА) (6) получали 398 мг (II-7) (47,6%). ВЭЖХ-МС (Условия А): $t_r=6,11$ мин; m/z : 561 [M+1]⁺, 583 [M+23]⁺.

[200] **2-О-трет-Бутилдиметилсилил-1,3,5-О-метилюдин-4,6-О-дипропил-мио-инозитол (II-8)**: Согласно общей методике алкилирования А из 481 мкл (5 экв.) 1-йодпропана получали 79,14 мг (II-8) (21%). ¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 5,52 (d, $J=1,4$ Гц, 1H), 4,37 (h, $J=1,6$ Гц, 1H), 4,26 (q, $J=1,6$ Гц, 1H), 4,16 (t, $J=4$ Гц, 2H), 4,11 (dt, $J=4, 1,6$ Гц, 2H), 3,51 (dt, $J=8,8, 6,8$ Гц, 2H), 3,41 (dt, $J=8,8, 6,8$ Гц, 3H), 1,55 (h, $J=6,8$ Гц, 4H), 0,93 (s, 9H), 0,90 (t, $J=6,8$ Гц, 6H), 0,13 (s, 6H).

[201] **2-О-трет-Бутилдиметилсилил-1,3,5-О-метилюдин-4,6-О-дипентил-мио-инозитол (II-9)**: Согласно общей методике алкилирования А из 377 мкл (3 экв.) 1-бромпентана получали 255 мг (II-9) (58%). ВЭЖХ-МС (Условия А): $t_r=6,38$ мин; m/z : 445 [M+1]⁺.

[202] **2-О-трет-Бутилдиметилсилил-4,6-О-дигептил-1,3,5-О-метилюдин-мио-инозитол (II-10)**: Согласно общей методике алкилирования А из 560 мкл (5 экв.) 1-бромгептана получали 250 мг (II-10) (70%). ¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 5,53 (d, $J=1,2$ Гц, 1H), 4,36 (h, $J=1,6$ Гц, 1H), 4,25 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 4,16 (t, $J=4$ Гц, 2H), 4,11 (dt, $J=4, 1,6$ Гц, 2H), 3,54 (dt, $J=8,8, 6,4$ Гц, 2H), 3,44 (dt, $J=8,8, 6,4$ Гц, 2H), 1,57–1,49 (m, 4H), 1,37–1,17 (m, 16H), 0,94 (s, 9H), 0,88 (t, $J=6,8$ Гц, 6H), 0,14 (s, 6H).

[203] **2-О-трет-Бутилдиметилсилил-4,6-О-дидецил-1,3,5-О-метилюдин-мио-инозитол (II-11)**: Согласно общей методике алкилирования А из 511 мкл (3 экв.) 1-бромдекана получали 272,6 мг (II-11) (57%). ¹Н ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 5,53 (d, *J* = 1,2 Гц, 1Н), 4,37 (h, *J* = 1,6 Гц, 1Н), 4,25 (q, *J* = 1,6 Гц, 1Н), 4,16 (t, *J* = 4 Гц, 2Н), 4,11 (dt, *J* = 4,0, 1,6 Гц, 2Н), 3,54 (dt, *J* = 8,8, 6,4 Гц, 2Н), 3,44 (dt, *J* = 8,8, 6,4 Гц, 2Н), 1,55-1,50 (m, 4Н), 1,37-1,22 (m, 28Н), 0,94 (s, 9Н), 0,88 (t, *J* = 7,2 Гц 6Н), 0,14 (s, 6Н).

[204] **2-О-трет-Бутилдиметилсилил-1,3,5-О-метилюдин-4,6-О-ди(тетрадецил)-мио-инозитол (II-12)**: Согласно общей методике алкилирования А из 670 мкл (3 экв.) 1-бромтетрадекана получали 350 мг (II-12) (61%). ¹Н ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 5,53 (d, *J* = 1,6 Гц, 1Н), 4,36 (h, *J* = 1,6 Гц, 1Н), 4,25 (q, *J* = 1,6 Гц, 1Н), 4,16 (t, *J* = 4 Гц, 2Н), 4,11 (dt, *J* = 4, 1,6 Гц, 2Н), 3,54 (dt, *J* = 8,8, 6,4 Гц, 2Н), 3,44 (dt, *J* = 8,8, 6,4 Гц, 2Н), 1,60-1,45 (m, 4Н), 1,32-1,26 (m, 44Н), 0,94 (s, 9Н), 0,88 (t, *J* = 6,8, 6Н), 0,14 (s, 6Н).

[205] **2-О-трет-Бутилдиметилсилил-4,6-О-бис(5-этоксикарбонилпентил)-1,3,5-О-метилюдин-мио-инозитол (II-13)**: Согласно общей методике алкилирования А из 351 мкл этил 6-бромгексаноата (3 экв.) получали 90 мг (II-13) (23%). ВЭЖХ-МС (Условия А): *rt* = 5,46 мин; *m/z*: 589 [M+1]⁺, 611 [M+23]⁺.

[206] **2-О-трет-Бутилдиметилсилил-4,6-О-бис(10-этоксикарбонилдецил)-1,3,5-О-метилюдин-мио-инозитол (II-14)**: Согласно общей методике алкилирования А из 455 мкл этил 11-бромундеcanoата (2,5 экв.) получали 169 мг (II-14) (34%). ¹Н ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 5,50 (d, *J* = 1,6 Гц, 1Н), 4,34 (h, *J* = 1,6 Гц, 1Н), 4,23 (q, *J* = 1,6 Гц, 1Н), 4,15-4,07 (m, 8Н), 3,52 (dt, *J* = 8,8, 6,4 Гц, 2Н), 3,42 (dt, *J* = 8,8, 6,4 Гц, 2Н), 2,26 (t, *J* = 7,2 Гц, 4Н), 1,59 (p, *J* = 7,2 Гц, 4Н), 1,50 (p, *J* = 6,4 Гц, 4Н), 1,37-1,17 (m, 30Н), 0,92 (s, 9Н), 0,12 (s, 6Н).

[207] **2-О-трет-Бутилдиметилсилил-1,3,5-О-метилюдин-4,6-О-бис(5-(1Н-пирозол-1ил)пентил)-мио-инозитол (II-15)**: Согласно общей методике алкилирования А из 450 мг (12) получали 101 мг (II-15) (12%). ВЭЖХ-МС (Условия А): *rt* = 4,56 мин; *m/z*: 578 [M+1]⁺.

[208] **2-О-трет-Бутилдиметилсилил-1,3,5-О-метилюдин-4,6-О-бис(5-(1Н-1,2,4-триазол-1ил)пентил)-мио-инозитол (II-16)**: Согласно общей методике алкилирования А из 500 мг (14) получали 60 мг (II-16) (6%). ВЭЖХ-МС (Условия А): *rt* = 3,70 мин; *m/z*: 579 [M+1]⁺.

[209] **4,6-О-бис(2-(4-Ацетилпиперазин-1ил)этил)-2-О-трет-бутилдиметилсилил-1,3,5-О-метилюдин-мио-инозитол (II-17)**

[210] Стадия 1: рац-4-О-(2-(4-Ацетилпиперазин-1ил)этил)-2-О-трет-бутилдиметилсилил-1,3,5-О-метилюдин-мио-инозитол (34): Согласно общей методике алкилирования А из 700 мг (2,5 экв. в 7,3 мл ДМФА) (20) (2,5 экв., в 7,3 мл ДМФА), получали 460 мг (34) (68%). ВЭЖХ-МС (Условия А): *rt* = 1,90 мин; *m/z*: 459 [M+1]⁺.

[211] Стадия 2: 4,6-*O*-бис(2-(4-Ацетилпиперазин-1ил)этил)-2-*O*-трет-бутилдиметилсилил-1,3,5-*O*-метилюдин-мио-инозитол (II-17): К раствору (34) (279 мг, 0,61 ммоль) в ДМФА (0,2 М) при 0°C добавляли NaN (55,7 мг, 1,39 ммоль). Когда добавление было завершено, смесь перемешивали в течение 5 минут при комнатной температуре. Наконец, добавляли раствор (20) (309 мг, 1,62 ммоль) в ДМФ (3,2 мл). Реакционную смесь нагревали при 90°C, перемешивали в течение ночи и концентрировали в вакууме. Остаток очищали флэш хроматографией (силикагель, ДХМ:МеОН 95:5, 1% NH₃) с получением 89 мг (II-17) (22%). ВЭЖХ-МС (Условия А): *t*_r=1,56 мин; *m/z*: 613 [M+1]⁺.

[212] 2-*O*-трет-Бутилдиметилсилил-1,3,5-*O*-метилюдин-4,6-*O*-бис(4,4,4-трифторбутил)-мио-инозитол (II-18): Согласно общей методике алкилирования В из 4,2 мл (3 экв.) 4-бром-1,1,1-трифторбутана и 934 мг (10 экв.) LiH получали 3,61 г (II-18) (60% выход). ВЭЖХ-МС (Условия А): *t*_r=5,23 мин; *m/z*: 525 [M+1]⁺.

[213] 2-*O*-трет-Бутилдиметилсилил-1,3,5-*O*-метилюдин-4,6-*O*-бис(6,6,6-трифторгексил)-мио-инозитол (II-19): Согласно общей методике алкилирования В из 1,16 г (2,5 экв.) 6-бром-1,1,1-трифторгексана и 43 мг (2,5 экв.) LiH получали 594 мг (II-19) (48%). ВЭЖХ-МС (Условия А): *t*_r=6,87 мин; *m/z*: 573 [M+1]⁺, 595 [M+23]⁺.

[214] 2-*O*-трет-Бутилдиметилсилил-1,3,5-*O*-метилюдин-4,6-*O*-бис(4-метилпентил)-мио-инозитол (II-20): Согласно общей методике алкилирования В из 1 мл (2,5 экв.) 1-бром-4-метилпентана и 58 мг (2,5 экв.) LiH получали 273 мг (II-20) (20%). ВЭЖХ-МС (Условия А): *t*_r=5,77 мин; *m/z*: 581 [M+1]⁺.

2-*O*-трет-Бутилдиметилсилил-4,6-*O*-бис(19-метоксинонадец-10-ин-1ил)-1,3,5-*O*-метилюдин-мио-инозитол (II-21): Согласно общей методике алкилирования А из 2,93 г (2,5 экв.) (31) получали 1,236 г (II-21) (55%). ¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 5,53 (d, *J* = 1,3 Гц, 1H), 4,36 (tt, *J* = 3,6, 1,6 Гц, 1H), 4,25 (q, *J* = 1,6 Гц, 1H), 4,16 (t, *J* = 3,6 Гц, 2H), 4,11-4,09 (m, 2H), 3,53 (dt, *J* = 8,8, 6,4 Гц, 2H), 3,44 (dt, *J* = 8,8, 6,4 Гц, 2H), 3,36 (t, *J* = 6,8 Гц, 4H), 3,33 (s, 6H), 2,19–2,07 (m, 8H), 1,55–1,43 (m, 14H), 1,38–1,26 (m, 38H), 0,94 (s, 9H), 0,14 (s, 6H).

[215] 2-*O*-трет-Бутилдиметилсилил-4,6-*O*-бис(2-циклопропилэтил)-1,3,5-*O*-метилюдин-мио-инозитол (II-22): Согласно общей методике алкилирования В из 6,24 г (2,2 экв.) (21) и 213 мг (2,2 экв.) LiH получали 3,1 г (II-22) (59,6%). ВЭЖХ-МС (Условия А): *t*_r=5,94 мин; 441 [M+1]⁺, 563 [M+23]⁺.

[216] 2-*O*-трет-Бутилдиметилсилил-4,6-*O*-бис(2-циклопентилэтил)-1,3,5-*O*-метилюдин-мио-инозитол (II-23): Согласно общей методике алкилирования В из 1,53 г (2,5 экв.) (22) и 43 мг (2,5 экв.) LiH получали 267 мг (II-23) (23,5%). ВЭЖХ-МС (Условия А): *t*_r= 7,22 мин; 497 [M+1]⁺, 519 [M+23]⁺.

[217] **2-*O*-трет-Бутилдиметилсилил-4,6-*O*-бис(3-(4-метоксифенил)пропил)-1,3,5-*O*-метилидин-мио-инозитол (II-24)**: Согласно общей методике алкилирования В из 1,59 г (2,5 экв.) (23) и 41 мг (2,5 экв.) LiH получали 60 мг (II-24) (5%). ВЭЖХ-МС (Условия А): $t_r=5,80$ мин; 601,5 [M+1]⁺, 623,5 [M+23]⁺.

[218] **2-*O*-трет-Бутилдиметилсилил-1,3,5-*O*-метилидин-4,6-*O*-бис(3-(3-(трифторметил)фенил)пропил)-мио-инозитол (II-25)**: Согласно общей методике алкилирования В из 1,53 г (2,5 экв.) (24) и 35 мг (2,5 экв.) LiH получали 35 мг (II-25) (3%). ВЭЖХ-МС (Условия А): $t_r=6,19$ мин; 677,4 [M+1]⁺, 699,4 [M+23]⁺.

[219] **2-*O*-трет-Бутилдиметилсилил-1,3,5-*O*-метилидин-4,6-*O*-бис(3-(*p*-толил)пропил)-мио-инозитол (II-26)**: Согласно общей методике алкилирования В из 1,85 г (2,5 экв.) (25) и 50 мг (2,5 экв.) LiH получали 261 мг (II-26) (19%). ВЭЖХ-МС (Условия А): $t_r=6,45$ мин; 569,4 [M+1]⁺, 591,4 [M+23]⁺.

[220] **2-*O*-трет-Бутилдиметилсилил-4,6-*O*-бис(3-метоксикарбонилпропил)-1,3,5-*O*-метилидин-мио-инозитол (II-27)**: Согласно общей методике алкилирования В из 2,65 мл (6 экв.) метил 4-бромбутаноата и 288 мг (10 экв.) LiH получали 264 мг (II-27) (15%). ВЭЖХ-МС (Условия А): $t_r=4,52$ мин; 505 [M+1]⁺.

С.2. Промежуточные соединения III

[221] **4,6-*O*-бис(5-(Бензилокси)пентил)-мио-инозитол (III-1)**: Согласно общей методике гидролиза С из 202 мг (II-1) получали 163 мг (III-1) (>99%). ВЭЖХ-МС (Условия А): $t_r=3,59$ мин; m/z : 533 [M+1]⁺.

[222] **4,6-*O*-бис(5-Метоксипентил)-мио-инозитол (III-2)**: Согласно общей методике гидролиза С из 510 мг (II-5) получали 348 мг (III-2) (>99%). ВЭЖХ-МС (Условия А): $t_r=2,69$ мин; m/z : 381 [M+1]⁺, 403 [M+23]⁺.

[223] **4,6-*O*-бис(10-(Бензилокси)децил)-мио-инозитол (III-3)**: Согласно общей методике гидролиза D из 75 мг (II-2) получали 51 мг (III-3) (80%). ¹H ЯМР (400 МГц, Метанол-*d*₄) δ 7,33–7,24 (m, 10H), 4,46 (s, 4H), 3,89 (t, $J=2,4$ Гц, 1H), 3,77 (td, $J=6,8, 2,4$ Гц, 4H), 3,46 (t, $J=6,8$ Гц, 4H) 3,40 (t, $J=8,4$ Гц, 2H), 3,38 (dd, $J=8,4, 2,4$ Гц, 2H), 3,28 (t, $J=8,4$ Гц, 1H), 1,65–1,52 (m, 8H), 1,26–1,27 (m, 24H).

[224] **4,6-*O*-бис(14-(Бензилокси)тетрадецил)-мио-инозитол (III-4)**: Согласно общей методике гидролиза D из 16,5 мг (II-3) получали 14 мг (III-4) (>99%). ¹H ЯМР (400 МГц, Метанол-*d*₄) δ 7,33–7,27 (m, 10H), 4,46 (s, 4H), 3,90 (t, $J=2,4$ Гц, 1H), 3,77 (td, $J=6,6, 2,8$ Гц, 4H), 3,48 (t, $J=6,6$ Гц, 4H), 3,41 (t, $J=9,2$ Гц, 2H), 3,35 (dd, $J=9,2, 2,8$ Гц, 2H), 3,28–3,23 (m, 1H), 1,63–1,56 (m, 8H), 1,45–1,17 (m, 40H).

- [225] **4,6-О-бис(5-Этоксикарбонилпентил)-мио-инозитол (III-5):** Согласно общей методике гидролиза D из 114 мг (II-13) получали 87,7 мг (III-5) (>99%). ВЭЖХ-МС (Условия А): $t_r=2,95$ мин; $m/z: 465 [M+1]^+$.
- [226] **4,6-О-бис(10-Этоксикарбонилдецил)-мио-инозитол (III-6):** Согласно общей методике гидролиза D из 166 мг (II-14) получали 129 мг (III-6) (94%). ВЭЖХ-МС (Условия А): $t_r=4,47$ мин; $m/z: 605 [M+1]^+$.
- [227] **4,6-О-бис(2-Циклопропилэтил)-мио-инозитол (III-7):** Согласно общей методике гидролиза S из 3,10 г (II-22) получали 2,23 г (III-7) (100%). ВЭЖХ-МС (Условия А): $t_r=2,82$ мин; $m/z: 317 [M+1]^+, 339 [M+23]^+$.
- [228] **4,6-О-бис(2-Циклопентилэтил)-мио-инозитол (III-8):** Согласно общей методике гидролиза S из 267 мг (II-23) получали 201 мг (III-8) (>99%). ВЭЖХ-МС (Условия А): $t_r=3,50$ мин; $m/z: 373 [M+1]^+, 395 [M+23]^+$.
- [229] **4,6-О-бис(5-(1H-Пиразол-1ил)пентил)-мио-инозитол (III-9):** Согласно общей методике гидролиза D из 90 мг (II-15) получали 67 мг (III-9) (95%). ВЭЖХ-МС (Условия А): $t_r=2,79$ мин; $m/z: 453 [M+1]^+$.
- [230] **4,6-О-бис(5-(1H-1,2,4-Триазол-1ил)пентил)-мио-инозитол (III-10):** Согласно общей методике гидролиза D из 19 мг (II-16) получали 15 мг (III-10) (>99%). ВЭЖХ-МС (Условия А): $t_r=2,29$ мин; $m/z: 455 [M+1]^+$.
- [231] **4,6-О-бис(2-(4-Ацетилпиперазин-1ил)этил)-мио-инозитол (III-11):** Согласно общей методике гидролиза С из 45 мг (II-17) получали 36 мг (III-11) (>99%). ВЭЖХ-МС (Условия В): $t_r=0,23$ мин; $m/z: 489 [M+1]^+, 511 [M+23]^+$.
- [232] **4,6-О-бис(3-Метоксипропил)-мио-инозитол (III-12):** Согласно общей методике гидролиза Е из 232 мг (II-4) получали 23 мг (III-12) (13%). ВЭЖХ-МС (Условия А): $t_r=1,83$ мин; $m/z: 325 [M+1]^+$.
- [233] **4,6-О-бис(7-Метоксигептил)-мио-инозитол (III-13):** Согласно общей методике гидролиза Е из 389 мг (II-7) получали 321 мг (III-13) (>99%). ВЭЖХ-МС (Условия А): $t_r=3,14$ мин; $m/z: 437[M+1]^+$.
- [234] **4,6-О-бис(9-Метоксинонил)-мио-инозитол (III-14):** Согласно общей методике гидролиза Е из 194 мг (II-6) получали 156 мг (III-14) (>99%). ВЭЖХ-МС (Условия А): $t_r=3,76$ мин; $m/z: 493 [M+1]^+, 515 [M+23]^+$.
- [235] **4,6-О-Дипропил-мио-инозитол (III-15):** Согласно общей методике гидролиза Е из 79 мг (II-8) получали 26,3 мг (III-15) (49%). ВЭЖХ-МС (Условия А): $t_r=1,85$ мин; $m/z: 265 [M+1]^+, 287 [M+23]^+$.

[236] **4,6-*O*-Дипентил-мио-инозитол (III-16)**: Согласно общей методике гидролиза Е из 255 мг (II-9) получали 107 мг (III-16) (59%). ВЭЖХ-МС (Условия А): $t_r = 3,00$ мин; m/z : 321 $[M+1]^+$.

[237] **4,6-*O*-Дигептил-мио-инозитол (III-17)**: Согласно общей методике гидролиза Е из 250 мг (II-10) получали 149 мг (III-17) (77%). ВЭЖХ-МС (Условия А): $t_r = 3,89$ мин; m/z : 377 $[M+1]^+$, 399 $[M+23]^+$.

[238] **4,6-*O*-Дидецил-мио-инозитол (III-18)**: Согласно общей методике гидролиза Е из 272 мг (II-11) получали 185 мг (III-18) (84%). ВЭЖХ-МС (Условия А): $t_r = 5,36$ мин; m/z : 461 $[M+1]^+$.

[239] **4,6-*O*-Ди(тетрадецил)-мио-инозитол (III-19)**: Согласно общей методике гидролиза Е из 360 мг (II-12) получали 212 мг (III-19) (69%). 1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 4,19–4,12 (m, 1H), 3,83 (dt, $J = 9,2, 6,8$ Гц, 2H), 3,65 (dt, $J = 9,2, 6,8$ Гц, 2H), 3,52–3,44 (m, 4H), 3,43–3,36 (m, 1H), 1,59 (p, $J = 6,8$ Гц, 4H), 1,33–1,25 (m, 44H), 0,88 (t, $J = 6,8$ Гц, 6H).

[240] **4,6-*O*-бис((1-(2-(Бензилоксикарбонил)этил)-1*H*-1,2,3-триазол-4ил)метил)-мио-инозитол (III-20)**: Согласно общей методике клик-реакции К из 615 мг (15) получали 983 мг (III-20) (98%). ВЭЖХ-МС (Условия А): $t_r = 3,18$ мин; m/z : 667 $[M+1]^+$.

[241] **4,6-*O*-бис(3-(4-(2-(Бензилоксикарбонил)этил)-1*H*-1,2,3-триазол-1ил)пропил)-мио-инозитол (III-21)**: Согласно общей методике клик-реакции М из 70 мг (IX-3) и 76 мг бензил пент-4-иноата получали 98 мг (III-21) (67%). В данном случае применяли флэш-хроматографию. ВЭЖХ-МС (Условия В): $t_r = 2,37$ мин; m/z : 723 $[M+1]^+$.

[242] **4,6-*O*-бис(3-(4-(Метоксиметил)-1*H*-1,2,3-триазол-1ил)пропил)-мио-инозитол (III-22)**: Согласно общей методике клик-реакции М из 41 мг (IX-3) и 19 мкл 3-метоксипроп-1-ина получали 35 мг (III-22) (61%). ВЭЖХ-МС (Условия А): $t_r = 2,32$ мин; m/z : 487 $[M+1]^+$.

[243] **4,6-*O*-бис(4-(4-(Метоксиметил)-1*H*-1,2,3-триазол-1ил)бутил)-мио-инозитол (III-23)**: Согласно общей методике клик-реакции М из 43 мг (IX-1) и 19 мкл 3-метоксипроп-1-ина получали 13 мг (III-23) (22%). ВЭЖХ-МС (Условия А): $t_r = 2,40$ мин; m/z : 515 $[M+1]^+$.

[244] **4,6-*O*-бис(5-(4-(Метоксиметил)-1*H*-1,2,3-триазол-1ил)пентил)-мио-инозитол (III-24)**: Согласно общей методике клик-реакции М из 58 мг (IX-4) и 12 мкл 3-метоксипроп-1-ина получали 50 мг (III-24) (64%). ВЭЖХ-МС (Условия А): $t_r = 2,48$ мин; m/z : 543 $[M+1]^+$.

[245] **4,6-*O*-бис(6-(4-(Метоксиметил)-1*H*-1,2,3-триазол-1ил)гексил)-мио-инозитол (III-25)**: Согласно общей методике клик-реакции М из 2 г (IX-2) и 1,16 мл 3-метоксипроп-1-ина получали 321 мг (III-25) (12%). ВЭЖХ-МС (Условия А): $t_r = 2,65$ мин; m/z : 571 $[M+1]^+$.
В ходе этой реакции были выделены еще два соединения: 278 мг 4,6-*O*-(6-(4-(метоксикарбонил)-1*H*-1,2,3-триазол-1ил)гексил)-мио-инозитола (III-42, 10%) и 454 мг 4-*O*-(6-(4-(метоксикарбонил)-1*H*-1,2,3-триазол-1ил)гексил)-6-*O*-(6-(4-(метоксиметил)-1*H*-

1,2,3-триазол-1ил)гексил)-*мио*-инозитола (III-43, 17%). III-42: ВЭЖХ-МС (Условия А): $t_r=2,78$ мин; m/z : 599 [M+1]. III-43: ВЭЖХ-МС (Условия А): $t_r=2,70$ мин; m/z : 585 [M+1].

[246] 4,6-*O*-бис((1-(3-Метоксипропил)-1H-1,2,3-триазол-4ил)метил)-*мио*-инозитол (III-26): Согласно общей методике трансформации групп N из 110 мг (VII-1) получали 38 мг (III-26) (54%). ВЭЖХ-МС (Условия А): $t_r=2,42$ мин; m/z : 487 [M+1]⁺

[247] 4,6-*O*-бис((1-(6-Метоксигексил)-1H-1,2,3-триазол-4ил)метил)-*мио*-инозитол (III-27): Согласно общей методике трансформации групп N из 160 мг (VII-2) получали 59 мг (III-27) (55%). ВЭЖХ-МС (Условия А): $t_r=2,88$ мин; m/z : 571 [M+1]⁺

[248] 4,6-*O*-бис((3-(4-Этилоксикарбонилбутанамидо)пропил))-*мио*-инозитол (III-28): Согласно общей методике образования амида Р из 160 мг (XII-1) и 196 мг (32) получали 57 мг (III-28) (34%). ВЭЖХ-МС (Условия В): $t_r=1,45$ мин; m/z : 551 [M+1]⁺, 573 [M+23]⁺.

[249] 4,6-*O*-бис(3-(4-Метоксифенил)пропил)-*мио*-инозитол (III-29): Согласно общей методике гидролиза S из 60 мг (II-24) получали 47 мг (III-29) (>99%). ВЭЖХ-МС (Условия А): $t_r=3,31$ мин; m/z : 477 [M+1]⁺.

[250] 4,6-*O*-бис(3-(3-(Трифторметил)фенил)пропил)-*мио*-инозитол (III-30): Согласно общей методике гидролиза S из 262 мг (II-25) получали 212 мг (III-30) (84%). ВЭЖХ-МС (Условия А): $t_r=3,88$ мин; m/z : 553 [M+1]⁺, 575 [M+23]⁺.

[251] 4,6-*O*-бис(3-(*p*-Толил)пропил)-*мио*-инозитол (III-31): Согласно общей методике гидролиза S из 85 мг (II-26) получали 57 мг (III-31) (85%). ВЭЖХ-МС (Условия А): $t_r=3,88$ мин; m/z : 445 [M+1]⁺, 467 [M+23]⁺.

[252] 4,6-*O*-бис(4,4,4-Трифторбутил)-*мио*-инозитол (III-32): Согласно общей методике гидролиза S из 3,61 г (II-18) получали 2,73 г (III-32) (99%). ВЭЖХ-МС (Условия А): $t_r=3,01$ мин; m/z : 401 [M+1]⁺, 423 [M+23]⁺.

[253] 4,6-*O*-бис(6,6,6-Трифторгексил)-*мио*-инозитол (III-33): Согласно общей методике гидролиза S из 594 мг (II-19) получали 457 мг (III-33) (98%). ВЭЖХ-МС (Условия А): $t_r=3,40$ мин; m/z : 457 [M+1]⁺.

[254] 4,6-*O*-бис(4-Метилпентил)-*мио*-инозитол (III-34): Согласно общей методике гидролиза S из 273 мг (II-20) получали 193 мг (III-34) (96%). ВЭЖХ-МС (Условия А): $t_r=3,40$ мин; m/z : 349 [M+1]⁺.

[255] 4,6-*O*-бис(19-Метоксинодец-10-ин-1ил)-*мио*-инозитол (III-35): Согласно общей методике гидролиза S из 1,2 г (II-21) получали 1,03 г (III-35) (>99%). ВЭЖХ-МС (Условия А): $t_r=7,18$ мин; m/z : 765,6 [M+1]⁺, 787,7 [M+23]⁺.

[256] 4,6-*O*-бис(3-(3-Фенилуреидо)пропил)-*мио*-инозитол (III-36): Согласно общей методике образования мочевины Н из 89 мг (XII-1) и 39 мкл фенил изоцианата получали 90 мг (III-36) (>99%). ВЭЖХ-МС (Условия А): $t_r=2,70$ мин; m/z : 533 [M+1]⁺.

[257] **4,6-*O*-бис(3-(3-Циклопентилуреидо)пропил)-*мио*-инозитол (III-37)**: Согласно общей методике образования мочевины Н из 89 мг (XII-1) и 40,2 □L изоцианатциклопентана получали 80 мг (III-37) (91%). ВЭЖХ-МС (Условия А): *rt*=2,79 мин; *m/z*: 517 [M+1]⁺.

[258] **4,6-*O*-бис(3-((Метоксикарбонил)амино)пропил)-*мио*-инозитол (III-38)**: Согласно общей методике образования карбамата V из 74 мг (XII-1) получали 7 мг (III-38) (12%). ВЭЖХ-МС (Условия В): *rt*=0,25 мин; *m/z*: 411 [M+1]⁺, 433 [M+23]⁺.

[259] **4,6-*O*-бис(5-Ацетамидопентил)-*мио*-инозитол (III-39)**: Согласно общей методике гидролиза S из 93 мг (XIII-1) получали 52 мг III-39) (72%). ВЭЖХ-МС (Условия В): *rt*=0,25 мин; *m/z*: 435 [M+1]⁺, 457 [M+23]⁺.

[260] **4,6-*O*-бис(5-Бензамидопентил)-*мио*-инозитол (III-40)**: Согласно общей методике гидролиза S из 43 мг (XIII-2) получали 35 мг (III-40) (>99%). ВЭЖХ-МС (Условия А): *rt*=2,92 мин; *m/z*: 559 [M+1]⁺.

[261] **4,6-*O*-бис(5-(Тиофен-2-карбоксамидо)пентил)-*мио*-инозитол (III-41)**: Согласно общей методике образования амида Р из 121 мг (XII-2) и 129 мг (33) получали 158 мг (III-41) (97%). ВЭЖХ-МС (Условия В): *rt*=2,14 мин; *m/z*: 571 [M+1]⁺.

[262] **4,6-*O*-бис(4-Амино-4-оксобутил)-*мио*-инозитол (III-44)**: 185 мг (III-47) растворяли в 1 мл аммиака (37% водн.), и раствор перемешивали 24 ч при 60°C. Затем раствор концентрировали в вакууме с получением 98 мг (III-44) (57%). ВЭЖХ-МС (Условия А): *rt*=2,44 мин; *m/z*: 381 [M+1]⁺, 403 [M+23]⁺.

[263] **4,6-*O*-бис(5-(3-Пропилуреидо)пентил)-*мио*-инозитол (III-45)**: Согласно общей методике образования мочевины Н из 89 мг (XII-1) и 50 □L 1-изоцианатпропана получали 120 мг (III-45) (91%). ВЭЖХ-МС (Условия А): *rt*=2,72 мин; *m/z*: 521 [M+1]⁺.

[264] **4,6-*O*-бис(5-((Метоксикарбонил)амино)пентил)-*мио*-инозитол (III-46)**: Согласно общей методике гидролиза S из 54 мг (XIII-3) получали 43 мг (III-46) (>99%). ВЭЖХ-МС (Условия А): *rt*=2,62 мин; *m/z*: 467 [M+1]⁺, 490 [M+23]⁺.

[265] **4,6-*O*-бис(3-Метоксикарбонилпропил)-*мио*-инозитол (III-47)**: Согласно общей методике гидролиза S из 274 мг (II-27) получали 200 мг (III-47) (97%). ¹Н ЯМР (400 МГц, Метанол-d₄) δ 3,79 (br, 1H), 3,74–3,60 (m, 4H), 3,31–3,25 (m, 4H), 3,22 (s, 6H), 2,26–2,19 (m, 4H), 1,76 (p, *J* = 6,8 Гц, 4H).

C.3. Промежуточные соединения IV и IV'

[266] **4,6-*O*-бис(5-(Бензилокси)пентил)-1,2,3,5-*O*-тетраakis(3-оксидо-1,5-дигидробензо[*e*][1,3,2]диоксафосфепин-Зил)-*мио*-инозитол (IV-26)**: Согласно общей

методике фосфорилирования G из 164 мг (III-1) получали 173 мг (IV-26) (44,6%). ВЭЖХ-МС (Условия А): $t_r=4,85$ мин; m/z : 1261 [M+1]⁺.

[267] 4,6-*O*-бис(10-(Бензилокси)децил)-1,2,3,5-*O*-тетраakis(3-оксидо-1,5-дигидробензо[e][1,3,2]диоксафосфепин-Зил)-*мио*-инозитол (IV-1): Согласно общей методике фосфорилирования G из 50 мг (III-3) получали 50 мг (IV-1) (48%). ВЭЖХ-МС (Условия В): $t_r=4,21$ мин; m/z : 1401 [M+1]⁺.

[268] 4,6-*O*-бис(14-(Бензилокси)тетрадецил)-1,2,3,5-*O*-тетраakis(3-оксидо-1,5-дигидробензо[e][1,3,2]диоксафосфепин-Зил)-*мио*-инозитол (IV-2): Согласно общей методике фосфорилирования G из 16 мг (III-4) получали 8 мг (IV-2) (26%).

[269] 4,6-*O*-бис(3-Метоксипропил)-1,2,3,5-*O*-тетраakis(3-оксидо-1,5-дигидробензо[e][1,3,2]диоксафосфепин-Зил)-*мио*-инозитол (IV-3): Согласно общей методике фосфорилирования G из 37 мг (III-12) получали 25 мг (IV-3) (21%). ВЭЖХ-МС (Условия А): $t_r=3,78$ мин; m/z : 1053 [M+1]⁺.

[270] 4,6-*O*-бис(5-Метоксипентил)-1,2,3,5-*O*-тетраakis(3-оксидо-1,5-дигидробензо[e][1,3,2]диоксафосфепин-Зил)-*мио*-инозитол (IV-4): Согласно общей методике фосфорилирования G из 444 мг (III-2) получали 326 мг (IV-4) (25%). ВЭЖХ-МС (Условия А): $t_r=4,03$ мин; m/z : 1109 [M+1]⁺.

[271] 4,6-*O*-бис(7-Метоксигептил)-1,2,3,5-*O*-тетраakis(3-оксидо-1,5-дигидробензо[e][1,3,2]диоксафосфепин-Зил)-*мио*-инозитол (IV-5): Согласно общей методике фосфорилирования G из 365 мг (III-13) получали 191 мг (IV-5) (19,6%). ВЭЖХ-МС (Условия А): $t_r=4,49$ мин; m/z : 1165 [M+1]⁺.

[272] 4,6-*O*-бис(7-Метоксинонил)-1,2,3,5-*O*-тетраakis(3-оксидо-1,5-дигидробензо[e][1,3,2]диоксафосфепин-Зил)-*мио*-инозитол (IV-6): Согласно общей методике фосфорилирования G из 219 мг (III-14) получали 71 мг (IV-6) (13,1%). ВЭЖХ-МС (Условия А): $t_r=4,98$ мин; m/z : 1221,6 [M+1]⁺.

[273] 1,2,3,5-*O*-тетраakis(3-Оксидо-1,5-дигидробензо[e][1,3,2]диоксафосфепин-Зил)-4,6-*O*-дипропил-*мио*-инозитол (IV-7): Согласно общей методике фосфорилирования G из 26,3 мг (III-15) получали 24 мг (IV-7) (24%). ВЭЖХ-МС (Условия А): $t_r=3,99$ мин; m/z : 993 [M+1]⁺.

[274] 1,2,3,5-*O*-тетраakis(3-Оксидо-1,5-дигидробензо[e][1,3,2]диоксафосфепин-Зил)-4,6-*O*-дипентил-*мио*-инозитол (IV-8): Согласно общей методике фосфорилирования G из 105 мг (III-16) получали 143 мг (IV-8) (42%). ВЭЖХ-МС (Условия А): $t_r=4,39$ мин; m/z : 1049[M+1]⁺.

[275] 4,6-*O*-Дигептил-1,2,3,5-*O*-тетраakis(3-оксидо-1,5-дигидробензо[e][1,3,2]диоксафосфепин-Зил)-*мио*-инозитол (IV-9): Согласно общей

методике фосфорилирования G из 150 мг (III-17) получали 244 мг (IV-9) (55%). ВЭЖХ-МС (Условия А): $t_r=5,04$ мин; m/z : 1105[M+1]⁺.

[276] 4,6-*O*-Дидецил-1,2,3,5-*O*-тетраakis(3-оксидо-1,5-дигидробензо[*e*][1,3,2]диоксафосфепин-Зил)-*мио*-инозитол (IV-10): Согласно общей методике фосфорилирования G из 180 мг (III-18) получали 64 мг (IV-10) (14%). ¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 7,35–7,09 (m, 16H), 5,41–4,97 (m, 17H), 4,43 (t, $J = 8,8$ Гц, 2H), 4,37 (dt, $J = 11,2, 4,8$ Гц, 1H), 3,81 (t, $J = 8,8$ Гц, 2H), 3,64 (t, $J = 7,2$ Гц, 4H), 1,54 (p, $J = 7,2$ Гц, 4H), 1,25-1,11 (m, 28H), 0,79 (t, $J = 7,2$ Гц, 6H).

[277] 1,2,3,5-*O*-тетраakis(3-Оксидо-1,5-дигидробензо[*e*][1,3,2]диоксафосфепин-Зил)-4,6-*O*-ди(тетрадецил)-*мио*-инозитол (IV-11) : Согласно общей методике фосфорилирования G из 134 мг (III-19) получали 193 мг (IV-11) (63%). ВЭЖХ-МС (Условия В): $t_r=5,25$ мин; m/z : 1301 [M+1]⁺.

[278] 4,6-*O*-бис(5-Этоксикарбонилпентил)-1,2,3,5-*O*-тетраakis(3-оксидо-1,5-дигидробензо[*e*][1,3,2]диоксафосфепин-Зил)-*мио*-инозитол (IV-12): Согласно общей методике фосфорилирования G из 90 мг (III-5) получали 35,5 мг (IV-12) (15%). ВЭЖХ-МС (Условия А): $t_r=4,31$ мин; m/z : 1193 [M+1]⁺.

[279] 4,6-*O*-бис(10-Этоксикарбонилдецил)-1,2,3,5-*O*-тетраakis(3-оксидо-1,5-дигидробензо[*e*][1,3,2]диоксафосфепин-Зил)-*мио*-инозитол (IV-13): Согласно общей методике фосфорилирования G из 129 мг (III-6) получали 161 мг (IV-13) (57%). ВЭЖХ-МС (Условия А): $t_r=5,38$ мин; m/z : 1333 [M+1]⁺.

[280] 1,2,3,5-*O*-тетраakis(3-Оксидо-1,5-дигидробензо[*e*][1,3,2]диоксафосфепин-Зил)-4,6-*O*-бис(5-(1*H*-пиразол-1ил)пентил)-*мио*-инозитол (IV-14): Согласно общей методике фосфорилирования G из 70 мг (III-9) получали 26 мг (IV-14) (14%). ВЭЖХ-МС (Условия А): $t_r=3,89$ мин; m/z : 1182 [M+1]⁺.

[281] 1,2,3,5-*O*-тетраakis(3-Оксидо-1,5-дигидробензо[*e*][1,3,2]диоксафосфепин-Зил)-4,6-*O*-бис(5-(1*H*-1,2,4-триазол-1ил)пентил)-*мио*-инозитол (IV-15): Согласно общей методике фосфорилирования G из 19 мг (III-10) получали 8,8 мг (IV-15) получали. ВЭЖХ-МС (Условия А): $t_r=3,46$ мин; m/z : 1184 [M+1]⁺.

[282] 4,6-*O*-бис((1-(2-(Бензилоксикарбонил)этил)-1*H*-1,2,3-триазол-4ил)метил)-1,2,3,5-*O*-тетраakis(3-оксидо-1,5-дигидробензо[*e*][1,3,2]диоксафосфепин-Зил)-*мио*-инозитол (IV-16): Согласно общей методике фосфорилирования G из 423 мг (III-20) получали 445 мг (IV-16) (50%). ВЭЖХ-МС (Условия А): $t_r=4,16$ мин; m/z : 1395[M+1]⁺.

[283] 4,6-*O*-бис((1-(3-Метоксипропил)-1*H*-1,2,3-триазол-4ил)метил)-1,2,3,5-*O*-тетраakis(3-оксидо-1,5-дигидробензо[*e*][1,3,2]диоксафосфепин-Зил)-*мио*-инозитол (IV-

17): Согласно общей методике фосфорилирования G из 62 мг (III-26) получали 64 мг (IV-17) (41%). ВЭЖХ-МС (Условия А): $t_r=3,64$ мин; m/z : 1215 $[M+1]^+$.

[284] 4,6-*O*-бис((1-(6-Метоксигексил)-1*H*-1,2,3-триазол-4ил)метил)-1,2,3,5-*O*-тетраakis(3-оксидо-1,5-дигидробензо[*e*][1,3,2]диоксафосфепин-3ил)-*мио*-инозитол (IV-18): Согласно общей методике фосфорилирования G из 59 мг (III-27) получали 15 мг (IV-18) (11%). ВЭЖХ-МС (Условия А): $t_r=3,95$ мин; m/z : 1299 $[M+1]^+$.

[285] 4,6-*O*-бис(3-(4-(2-(Бензилоксикарбонил)этил)-1*H*-1,2,3-триазол-1ил)пропил)-1,2,3,5-*O*-тетраakis(3-оксидо-1,5-дигидробензо[*e*][1,3,2]диоксафосфепин-3ил)-*мио*-инозитол (IV-19): Согласно общей методике фосфорилирования G из 100 мг (III-21) получали 86 мг (IV-19) (43%). ВЭЖХ-МС (Условия В): $t_r=3,18$ мин; m/z : 1451 $[M+1]^+$.

[286] 4,6-*O*-бис(3-(4-(Метоксиметил)-1*H*-1,2,3-триазол-1ил)пропил)-1,2,3,5-*O*-тетраakis(3-оксидо-1,5-дигидробензо[*e*][1,3,2]диоксафосфепин-3ил)-*мио*-инозитол (IV-20): Согласно общей методике фосфорилирования G из 40 мг (III-22) получали 7,2 мг (IV-20) (7%). ВЭЖХ-МС (Условия А): $t_r=3,48$ мин; m/z : 1215 $[M+1]^+$.

[287] 4,6-*O*-бис(4-(4-(Метоксиметил)-1*H*-1,2,3-триазол-1ил)бутил)-1,2,3,5-*O*-тетраakis(3-оксидо-1,5-дигидробензо[*e*][1,3,2]диоксафосфепин-3ил)-*мио*-инозитол (IV-21): Согласно общей методике фосфорилирования G из 20 мг (III-23) получали 11 мг (IV-21) (23%). ВЭЖХ-МС (Условия А): $t_r=3,53$ мин; m/z : 1243 $[M+1]^+$.

[288] 4,6-*O*-бис(5-(4-(Метоксиметил)-1*H*-1,2,3-триазол-1ил)пентил)-1,2,3,5-*O*-тетраakis(3-оксидо-1,5-дигидробензо[*e*][1,3,2]диоксафосфепин-3ил)-*мио*-инозитол (IV-22): Согласно общей методике фосфорилирования G из 54 мг (III-24) получали 9,7 мг (IV-22) (8%). ВЭЖХ-МС (Условия А): $t_r=3,59$ мин; m/z : 1271 $[M+1]^+$.

[289] 4,6-*O*-бис(6-(4-(Метоксиметил)-1*H*-1,2,3-триазол-1ил)гексил)-1,2,3,5-*O*-тетраakis(3-оксидо-1,5-дигидробензо[*e*][1,3,2]диоксафосфепин-3ил)-*мио*-инозитол (IV-23): Согласно общей методике фосфорилирования G из 85 мг (III-25) получали 35,5 мг (IV-23) (18%). ВЭЖХ-МС (Условия А): $t_r=3,66$ мин; m/z : 1299 $[M+1]^+$.

[290] 4,6-*O*-бис(2-(4-Ацетилпиперазин-1ил)этил)-1,2,3,5-*O*-тетраakis(3-оксидо-1,5-дигидробензо[*e*][1,3,2]диоксафосфепин-3ил)-*мио*-инозитол (IV-24): Согласно общей методике фосфорилирования G из 81,5 мг (III-11) получали 16 мг (IV-24) (8%). ВЭЖХ-МС (Условия В): $t_r=1,92$ мин; m/z : 1217 $[M+1]^+$.

[291] 4,6-*O*-бис((3-(4-Этилоксикарбонилбутанамидо)пропил))-1,2,3,5-*O*-тетраakis(3-оксидо-1,5-дигидробензо[*e*][1,3,2]диоксафосфепин-3ил)-*мио*-инозитол (IV-25): Согласно общей методике фосфорилирования G из 57 мг (III-28) получали 28 мг (IV-25) (21%). ВЭЖХ-МС (Условия А): $t_r=2,66$ мин; m/z : 1279 $[M+1]^+$.

- [292] 4,6-*O*-бис(2-Циклопропилэтил)-1,2,3,5-*O*-тетраakis(3-оксидо-1,5-дигидробензо[*e*][1,3,2]диоксафосфепин-Зил)-*мио*-инозитол (IV-27): Согласно общей методике фосфорилирования G из 2,3 г (III-7) получали 3 г (IV-27) (39%). ВЭЖХ-МС (Условия А): $t_r=4,30$ мин; m/z : 1045 [M+1]⁺.
- [293] 4,6-*O*-бис(2-Циклопентилэтил)-1,2,3,5-*O*-тетраakis(3-оксидо-1,5-дигидробензо[*e*][1,3,2]диоксафосфепин-Зил)-*мио*-инозитол (IV-28): Согласно общей методике фосфорилирования G из 200 мг (III-8) получали 164 мг (IV-28) (28%). ВЭЖХ-МС (Условия А): $t_r=4,74$ мин; m/z : 1101 [M+1]⁺.
- [294] 4,6-*O*-бис(3-(4-Метоксифенил)пропил)-1,2,3,5-*O*-тетраakis(3-оксидо-1,5-дигидробензо[*e*][1,3,2]диоксафосфепин-Зил)-*мио*-инозитол (IV-29): Согласно общей методике фосфорилирования G из 60 мг (III-29) получали 36 мг (IV-29) (24%). ВЭЖХ-МС (Условия А): $t_r=4,20$ мин; m/z : 1206 [M+1]⁺.
- [295] 1,2,3,5-*O*-тетраakis(3-Оксидо-1,5-дигидробензо[*e*][1,3,2]диоксафосфепин-Зил)-4,6-*O*-бис(3-(3-(трифторметил)фенил)пропил)-*мио*-инозитол (IV-30): Согласно общей методике фосфорилирования G из 214 мг (III-30) получали 64 мг (IV-30) (13%). ВЭЖХ-МС (Условия А): $t_r=4,83$ мин; m/z : 1281 [M+1]⁺.
- [296] 1,2,3,5-*O*-тетраakis(3-Оксидо-1,5-дигидробензо[*e*][1,3,2]диоксафосфепин-Зил)-4,6-*O*-бис(3-(*n*-толил)пропил)-*мио*-инозитол (IV-31): Согласно общей методике фосфорилирования G из 54,7 мг (III-31) получали 19,1 мг (IV-31) (13%). ВЭЖХ-МС (Условия А): $t_r=4,76$ мин; m/z : 1274 [M+1]⁺.
- [297] 1,2,3,5-*O*-тетраakis(3-Оксидо-1,5-дигидробензо[*e*][1,3,2]диоксафосфепин-Зил)-4,6-*O*-бис(4,4,4-трифторбутил)-*мио*-инозитол (IV-32): Согласно общей методике фосфорилирования G из 1,62 г (III-32) получали 2,34 г (IV-32) (51%). ВЭЖХ-МС (Условия А): $t_r=4,29$ мин; m/z : 1129 [M+1]⁺.
- [298] 1,2,3,5-*O*-тетраakis(3-Оксидо-1,5-дигидробензо[*e*][1,3,2]диоксафосфепин-Зил)-4,6-*O*-бис(6,6,6-трифторгексил)-*мио*-инозитол (IV-33): Согласно общей методике фосфорилирования G из 457 мг (III-33) получали 414 мг (IV-33) (35%). ВЭЖХ-МС (Условия А): $t_r=4,53$ мин; m/z : 1185 [M+1]⁺.
- [299] 4,6-*O*-бис(4-Метилпентил)-1,2,3,5-*O*-тетраakis(3-оксидо-1,5-дигидробензо[*e*][1,3,2]диоксафосфепин-Зил)-*мио*-инозитол (IV-34): Согласно общей методике фосфорилирования G из 457 мг (III-34) получали 168 мг (IV-34) (12%). ВЭЖХ-МС (Условия А): $t_r=4,568$ мин; m/z : 1077 [M+1]⁺.
- [300] 4,6-*O*-бис(19-Метоксинонадец-10-ин-1ил)-1,2,3,5-*O*-тетраakis(3-оксидо-1,5-дигидробензо[*e*][1,3,2]диоксафосфепин-Зил)-*мио*-инозитол (IV-35): Согласно общей

методике фосфорилирования G из 1,03 г (III-35) получали 939 мг (IV-35) (45%). ВЭЖХ-МС (Условия А): $t_r=7,19$ мин; m/z : 1494 [M+1]⁺.

[301] 1,2,3,5-*O*-тетраakis(3-Оксида-1,5-дигидробензо[e][1,3,2]диоксафосфепин-Зил)-4,6-*O*-бис(3-(3-фенилуреидо)пропил)-*мио*-инозитол (IV-36): Согласно общей методике фосфорилирования G из 96 мг (III-36) получали 187 мг (IV-36) (82%). ВЭЖХ-МС (Условия А): $t_r=4,02$ мин; m/z : 1262 [M+1]⁺.

[302] 4,6-*O*-бис(3-(3-Циклопентилуреидо)пропил)-1,2,3,5-*O*-тетраakis(3-оксида-1,5-дигидробензо[e][1,3,2]диоксафосфепин-Зил)-*мио*-инозитол (IV-37): Согласно общей методике фосфорилирования G из 80 мг (III-37) получали 181 мг (IV-37) (94%). ВЭЖХ-МС (Условия А): $t_r=3,83$ мин; m/z : 1245 [M+1]⁺.

[303] 4,6-*O*-бис(3-(Метоксикарбонил)амино)пропил)-1,2,3,5-*O*-тетраakis(3-оксида-1,5-дигидробензо[e][1,3,2]диоксафосфепин-Зил)-*мио*-инозитол (IV-38): Согласно общей методике фосфорилирования G из 10 мг (III-38) получали 3 мг (IV-38) (11%). ВЭЖХ-МС (Условия В): $t_r=2,90$ мин; m/z : 1139 [M+1]⁺.

[304] 4,6-*O*-бис(5-Ацетамидопентил)-1,2,3,5-*O*-тетраakis(3-оксида-1,5-дигидробензо[e][1,3,2]диоксафосфепин-Зил)-*мио*-инозитол (IV-39): Согласно общей методике фосфорилирования G из 52 мг (III-39) получали 110 мг (IV-39) (79%). ВЭЖХ-МС (Условия В): $t_r=2,69$ мин; m/z : 1163 [M+1]⁺.

[305] 4,6-*O*-бис(5-Бензамидопентил)-1,2,3,5-*O*-тетраakis(3-оксида-1,5-дигидробензо[e][1,3,2]диоксафосфепин-Зил)-*мио*-инозитол (IV-40): Согласно общей методике фосфорилирования G из 39 мг (III-40) получали 38 мг (IV-40) (42%). ВЭЖХ-МС (Условия А): $t_r=4,04$ мин; m/z : 1288 [M+1]⁺.

[306] 1,2,3,5-*O*-тетраakis(3-Оксида-1,5-дигидробензо[e][1,3,2]диоксафосфепин-Зил)-4,6-*O*-бис(5-(тиофен-2-карбоксамидо)пентил)-*мио*-инозитол (IV-41): Согласно общей методике фосфорилирования G из 158 мг (III-41) получали 196 мг (IV-41) (54%). ВЭЖХ-МС (Условия В): $t_r=3,13$ мин; m/z : 1299 [M+1]⁺.

[307] 4,6-*O*-(6-(4-(Метоксикарбонил)-1*H*-1,2,3-триазол-1ил)гексил)-1,2,3,5-*O*-тетраakis(3-оксида-1,5-дигидробензо[e][1,3,2]диоксафосфепин-Зил)-*мио*-инозитол (IV-42): Согласно общей методике фосфорилирования G из 278 мг (III-42) получали 34 мг (IV-42) (5,5%). ВЭЖХ-МС (Условия А): $t_r=3,86$ мин; m/z : 1327 [M+1]⁺.

[308] 4-*O*-(6-(4-(Метоксикарбонил)-1*H*-1,2,3-триазол-1ил)гексил)-6-*O*-(6-(4-(метоксиметил)-1*H*-1,2,3-триазол-1ил)гексил)-1,2,3,5-*O*-тетраakis(3-оксида-1,5-дигидробензо[e][1,3,2]диоксафосфепин-Зил)-*мио*-инозитол (IV-43): Согласно общей методике фосфорилирования G из 454 мг (III-43) получали 101 мг (IV-43) (10%). ВЭЖХ-МС (Условия А): $t_r=3,76$ мин; m/z : 1313 [M+1]⁺.

[309] 4,6-*O*-бис(4-Амино-4-оксобутил)-1,2,3,5-*O*-тетраakis(3-оксидо-1,5-дигидробензо[е][1,3,2]диоксафосфепин-Зил)-*мио*-инозитол (IV-44): Согласно общей методике фосфорилирования G из 97,5 мг (III-44) получали 179 мг (IV-44) (59%). ВЭЖХ-МС (Условия А): $t_r=3,29$ мин; $m/z: 1079,5 [M+1]^+$.

[310] 1,2,3,5-*O*-тетраakis(3-Оксидо-1,5-дигидробензо[е][1,3,2]диоксафосфепин-Зил)-4,6-*O*-бис(5-(3-пропилуреидо)пентил)-*мио*-инозитол (IV-45): Согласно общей методике фосфорилирования G из 120 мг (III-45) получали 210 мг (IV-45) (73%). ВЭЖХ-МС (Условия А): $t_r=3,73$ мин; $m/z: 1250,5 [M+1]^+$.

[311] 4,6-*O*-бис(5-((Метоксикарбонил)амино)пентил)-1,2,3,5-*O*-тетраakis(3-оксидо-1,5-дигидробензо[е][1,3,2]диоксафосфепин-Зил)-*мио*-инозитол (IV-46): Согласно общей методике фосфорилирования G из 50 мг (III-46) получали 64 мг (IV-46) (50%). ВЭЖХ-МС (Условия А): $t_r=3,86$ мин; $m/z: 1195 [M+1]^+$.

[312] 4,6-*O*-бис(3-метоксикарбонилпропил)-1,2,3,5-*O*-тетраakis(3-оксидо-1,5-дигидробензо[е][1,3,2]диоксафосфепин-Зил)-*мио*-инозитол (IV-47): Согласно общей методике фосфорилирования G из 70 мг (III-47) получали 40 мг (IV-47) (19%). ВЭЖХ-МС (Условия А): $t_r= 3,77$ мин; $m/z: 1109 [M+1]^+$.

[313] 4,6-*O*-Дипропаргил-1,2,3,5-*O*-тетраakis(3-оксидо-1,5-дигидробензо[е][1,3,2]диоксафосфепин-Зил)-*мио*-инозитол (IV-48): Согласно общей методике фосфорилирования G из 3,92 г (VI-1) получали 4,69 г (IV-48) (32%). ВЭЖХ-МС (Условия А): $t_r= 3,69$ мин; $m/z: 985 [M+1]^+$.

[314] 4,6-*O*-Дипентил-1,2,3,5-*O*-тетраakis(3-сульфидо-1,5-дигидробензо[е][1,3,2]диоксафосфепин-Зил)-*мио*-инозитол (IV'-1): Согласно общей методике тиофосфорилирования T из 64 мг (III-16) получали 28 мг (IV'-1) (13%). ВЭЖХ-МС (Условия А): $t_r=5,94$ мин; $m/z: 1113 [M+1]^+$.

[315] 4,6-*O*-бис(5-Метоксипентил)-1,2,3,5-*O*-тетраakis(3-сульфидо-1,5-дигидробензо[е][1,3,2]диоксафосфепин-Зил)-*мио*-инозитол (IV'-2): Согласно общей методике тиофосфорилирования T из 76 мг (III-2) получали 70 мг (IV'-2) (30%). ВЭЖХ-МС (Условия А): $t_r=5,49$ мин; $m/z: 1173 [M+1]^+$.

С.4. Промежуточные соединения V

[316] 2-*O*-трет-Бутилдиметилсилил-1,3,5-*O*-метилидин-4,6-*O*-дипропаргил-*мио*-инозитол (V-1): Согласно общей методике алкилирования А из 1,0 мл 3-бромпроп-1-ина в толуоле (2,1 экв., 80%) получали 1,2 г (V-1) (>99%). ВЭЖХ-МС (Условия А): $t_r=4,36$ мин; $m/z: 381 [M+1]^+$.

С.5. Промежуточные соединения VII

[317] **4,6-О-Дипропаргил-мио-инозитол (VI-1)**: Согласно общей методике гидролиза D из 1,2 г (V-1) получали 740 мг (VI-1) (92%). ¹H ЯМР (400 МГц, Метанол-*d*₄) δ 4,48 (d, *J* = 2,4 Гц, 4H), 3,89 (t, *J* = 2,8 Гц, 1H), 3,56 (t, *J* = 9,6 Гц, 2H), 3,39 (dd, *J* = 9,6, 2,8 Гц, 2H), 3,33 (d, *J* = 9,6 Гц, 1H), 2,80 (t, *J* = 2,4 Гц, 2H).

С.6. Промежуточные соединения VII

[318] **4,6-О-бис((1-(3-(Тозилоксипропил)-1H-1,2,3-триазол-4ил)метил)-мио-инозитол (VII-1)**: Согласно общей методике клик-реакции L из 100 мг (8) получали 110 мг (VII-1) (73%). ВЭЖХ-МС (Условия А): *rt*=3,30 мин; *m/z*: 767 [M+1]⁺.

[319] **4,6-О-бис((1-(6-(Тозилоксигексил)-1H-1,2,3-триазол-4ил)метил)-мио-инозитол (VII-2)**: Согласно общей методике клик-реакции L из 116 мг (17) получали 162 мг (VII-2) (98%). ВЭЖХ-МС (Условия А): *rt*=3,71 мин.

С.7. Промежуточные соединения VIII

[320] **4,6-О-бис(3-Азидопропил)-2-О-трет-бутилдиметилсилил-1,3,5-О-метиридиин-мио-инозитол (VIII-1)**: Согласно общей методике алкилирования А из 1,27 г (2,1 экв. в 5,9 мл ДМФА) (8) получали 249 мг (VIII-1) (22%). ВЭЖХ-МС (Условия А): *rt*=5,12 мин; *m/z*: 471 [M+1]⁺.

[321] **4,6-О-бис(5-Азидопентил)-2-О-трет-бутилдиметилсилил-1,3,5-О-метиридиин-мио-инозитол (VIII-2)**: Согласно общей методике алкилирования А из 2 г (2,1 экв. в 8,4 мл ДМФА) (10) получали 900 мг (VIII-2) (51%). ВЭЖХ-МС (Условия А): *rt*=5,62 мин; *m/z*: 527 [M+1]⁺, 549 [M+23]⁺.

[322] **4,6-О-бис(10-Азидодецил)-2-О-трет-бутилдиметилсилил-1,3,5-О-метиридиин-мио-инозитол (VIII-3)**: Согласно общей методике алкилирования А из 234 мг (в 2 мл ДМФА, 2,05 экв.) (12) получали 57,5 мг (VIII-3) (27%). ¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 5,52 (d, *J* = 1,6 Гц, 1H), 4,36 (h, *J* = 1,6 Гц, 1H), 4,24 (q, *J* = 1,6 Гц, 1H), 4,16 (t, *J* = 4 Гц, 2H), 4,10 (dt, *J* = 4, 1,6 Гц, 2H), 3,53 (dt, *J* = 8,8, 6,4 Гц, 2H), 3,45 (dt, *J* = 8,8, 6,4 Гц, 2H), 3,25 (t, *J* = 7,0 Гц, 4H), 1,59 (p, *J* = 7,0 Гц, 4H), 1,57–1,46 (m, 4H), 1,38–1,26 (m, 24H), 0,94 (s, 9H), 0,14 (s, 6H).

[323] **4,6-О-бис(4-Азидобутил)-2-О-трет-бутилдиметилсилил-1,3,5-О-метиридиин-мио-инозитол (VIII-4)**: Согласно общей методике алкилирования А из 245 мг (2 экв. в 1,2 мл ДМФА) (19) получали 17 мг (VIII-4) (7%). ВЭЖХ-МС (Условия А): *rt*=5,33 мин; *m/z*: 499 [M+1]⁺, 521 [M+1]⁺.

[324] 4,6-*O*-бис(6-Азидогексил)-2-*O*-трет-бутилдиметилсилил-1,3,5-*O*-метилин-мио-инозитол (VIII-5): Согласно общей методике алкилирования А из 200 мг (2 экв. в 1,6 мл ДМФА) (17) получали 74 мг (VIII-5) (20%). ВЭЖХ-МС (Условия А): $t_r=5,97$ мин; m/z : 555 [M+1]⁺, 577 [M+1]⁺.

С.8. Промежуточные соединения IX

[325] 4,6-*O*-бис(4-Азидобутил)-мио-инозитол (IX-1): Согласно общей методике гидролиза С с небольшой модификацией (водная обработка) из 16,7 мг (VIII-4) получали 8 мг (IX-1) (64%). ВЭЖХ-МС (Условия А): $t_r=2,76$ мин; m/z : 375 [M+1]⁺, 397 [M+23]⁺.

[326] 4,6-*O*-бис(6-Азидогексил)-мио-инозитол (IX-2): Согласно общей методике гидролиза С с небольшой модификацией (водная обработка) из 74,7 мг (VIII-5) получали 40 мг (IX-2) (69%). ВЭЖХ-МС (Условия А): $t_r=3,29$ мин; m/z : 431 [M+1]⁺, 453 [M+23]⁺.

[327] 4,6-*O*-бис(3-Азидопропил)-мио-инозитол (IX-3): Согласно общей методике гидролиза Е из 250 мг (VIII-1) получали 174 мг (IX-3) (94%). ВЭЖХ-МС (Условия А): $t_r=2,45$ мин; m/z : 347 [M+1]⁺, 369 [M+23]⁺.

[328] 4,6-*O*-бис(5-Азидопентил)-мио-инозитол (IX-4): Согласно общей методике гидролиза D из 8,9 мг (VIII-2) получали 6,8 мг (IX-4) (>99%). ВЭЖХ-МС (Условия А): $t_r=3,06$ мин; m/z : 403 [M+1]⁺, 425 [M+23]⁺.

[329] 4,6-*O*-бис(10-Азидодецил)-мио-инозитол (IX-5): Согласно общей методике гидролиза D из 57,5 мг (VIII-3) получали 47 мг (IX-5) (>99%). ¹H ЯМР (400 МГц, Метанол-*d*₄) δ 3,92 (t, $J=2,6$ Гц, 1H), 3,79 (m, 4H), 3,48–3,35 (m, 4H), 3,30–3,25 (m, 5H), 1,64 (p, $J=6,8$ Гц, 4H), 1,61 (p, $J=7,2$ Гц, 4H), 1,45–1,27 (m, 24H).

С.9. Промежуточные соединения X

[330] 4,6-*O*-бис(3-Азидопропил)-1,2,3,5-*O*-тетраakis(3-оксидо-1,5-дигидробензо[*e*][1,3,2]диоксафосфепин-Зил)-мио-инозитол (X-1): Согласно общей методике фосфорилирования G из 305 мг (IX-3) получали 148 мг (X-1) (16%). ВЭЖХ-МС (Условия А): $t_r=4,01$ мин; m/z : 1075 [M+1]⁺.

[331] 4,6-*O*-бис(5-Азидопентил)-1,2,3,5-*O*-тетраakis(3-оксидо-1,5-дигидробензо[*e*][1,3,2]диоксафосфепин-Зил)-мио-инозитол (X-2): Согласно общей методике фосфорилирования G из 300 мг (IX-4) получали 530 мг (X-2) (63%). ВЭЖХ-МС (Условия А): $t_r=4,32$ мин; m/z : 1131 [M+1]⁺.

[332] 4,6-*O*-бис(10-Азидодецил)-1,2,3,5-*O*-тетраakis(3-оксидо-1,5-дигидробензо[*e*][1,3,2]диоксафосфепин-Зил)-мио-инозитол (X-3): Согласно общей

методике фосфорилирования G из 100 мг (IX-5) получали 63 мг (X-3) (27%). ВЭЖХ-МС (Условия В): $t_r=3,86$ мин; m/z : 1271 [M+1]⁺.

C.10. Промежуточные соединения XI

[333] 4,6-*O*-бис(3-Аминопропил)-2-*O*-*трет*-бутилдиметилсилил-1,3,5-*O*-метилидин-мио-инозитол (XI-1): Согласно общей методике восстановления азида Q из 144 мг (VIII-1) получали (XI-1) достаточной чистоты, чтобы продолжать без очистки. ВЭЖХ-МС (Условия В): $t_r=2,43$ мин; m/z : 419 [M+1]⁺, 441 [M+23]⁺.

[334] 4,6-*O*-бис(5-Аминопентил)-2-*O*-*трет*-бутилдиметилсилил-1,3,5-*O*-метилидин-мио-инозитол (XI-2): Согласно общей методике восстановления азида Q из 2,5 г (VIII-2) получали 1,4 г (XI-2) после очистки на колонке (62%). ВЭЖХ-МС (Условия А): $t_r=2,73$ мин; m/z : 475 [M+1]⁺, 493 [M+23]⁺.

C.11. Промежуточные соединения XII

[335] 4,6-*O*-бис(3-Аминопропил)-мио-инозитол·2ТФУ (XII-1): Согласно общей методике гидролиза С с небольшой модификацией (водная обработка) из 128 мг (XI-1) получали 160 мг (XII-1) (>99%). ВЭЖХ-МС (Условия В): $t_r=0,24$ мин; m/z : 295 [M+1]⁺.

[336] 4,6-*O*-бис(5-Аминопентил)-мио-инозитол·2HCl (XII-2): Согласно общей методике гидролиза S из 1,13 г (XI-2) получали 447 мг (XII-2) (54%). ВЭЖХ-МС (Условия В): $t_r=0,25$ мин; m/z : 351 [M+1]⁺.

C.12. Промежуточные соединения XIII

[337] 4,6-*O*-бис(5-Ацетамидопентил)-2-*O*-*трет*-бутилдиметилсилил-1,3,5-*O*-метилидин-мио-инозитол (XIII-1): Согласно общей методике образования амида Р из 115 мг (XI-2) и 38 мкл ацетилхлорида получали 93 мг (XIII-1) (69%). ВЭЖХ-МС (Условия А): $t_r=3,67$ мин; m/z : 559 [M+1]⁺.

[338] 4,6-*O*-бис(5-Бензамидопентил)-2-*O*-*трет*-бутилдиметилсилил-1,3,5-*O*-метилидин-мио-инозитол (XIII-2): Согласно общей методике образования амида Р, из 125 мг (XI-2) и 67 мкл бензоилхлорида получали 57 мг (XIII-2) (32%). ВЭЖХ-МС (Условия В): $t_r=3,56$ мин; m/z : 683 [M+1]⁺.

[339] 2-*O*-*трет*-Бутилдиметилсилил-4,6-*O*-бис(5-((метоксикарбонил)амино)пентил)-1,3,5-*O*-метилидин-мио-инозитол (XIII-3): Согласно общей методике образования карбамата V из 127 мг (XI-2) получали 54 мг (XIII-3) (38%). ВЭЖХ-МС (Условия А): $t_r=4,31$ мин; m/z : 591 [M+1]⁺.

D. Характеризация соединения: аналитические и спектроскопические исследования

D.1. ЯМР

[340] Спектры ЯМР записаны на приборе Agilent VNMRS-400 (^1H при 400,10 МГц и ^{31}P при 162 МГц). В ^1H -ЯМР химические сдвиги выражали в ppm относительно ТМС, а константу взаимодействия (J) в Гц. В ЯМР ^{31}P внутренний стандарт для регистрации спектров ЯМР фосфора не использовали. Обычным внутренним стандартом является фосфорная кислота, но ее не использовали из-за опасений, что она повлияет на ^1H -ЯМР.

D.2. ВЭЖХ-МС

[341] *Условия А:* Высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ) 2795 Alliance Waters Aquity, соединенная с детектором DAD Agilent 1100 и детектором MS Waters ESI triple quadrupole Quattro micro, вводили 10 мкл образца в MeOH. Масс-спектропия (МС), анализируемая с помощью FIA (анализ с инъекцией потока) в сочетании с ортогональным ускоренным времяпролетным масс-спектрометром LCT Premier, с получением данных с помощью ионизации электрораспылением (ESI) в положительном режиме. Спектры были отсканированы в диапазоне от 50 до 1500 Да со значениями каждые 0,2 секунды, а пикам присвоено значение m/z (% от базового пика). Стационарная фаза: ZORBAX Extend-C18 3,5 мкм 2,1 x 50 мм (T^a 35°C).

Таблица 3: Условия А, подвижная фаза

	Подвижная фаза А	Подвижная фаза В:
1	вода + 0,05 муравьиной кислоты	Ацетонитрил + 0,05 муравьиной кислоты

Таблица 4: Условия А, градиент

	Время (мин)	Поток (мл/мин)	А (%)	В (%)	Кривая
1	0,0	0,50	95,0	5,0	5
2	0,50	0,50	95,0	5,0	5
3	5,50	0,50	0,0	100,0	5
4	7,50	0,50	0,0	100,0	5

[342] *Условия В:* ВЭЖХ-МС проводили с использованием высокоэффективной жидкостной хроматографии Thermo Ultimate 3000SD (Thermo Scientific Dionex), соединенной с фотодиодным матричным детектором и масс-спектрометром LTQ XL с ионной ловушкой ESI (Thermo Scientific); вводили от 5 мкл до 20 мкл образца MeOH (с=0,5 мг/мл). Данные масс-спектров анализировали с помощью ионизации электрораспылением в положительном и отрицательном режимах, и пикам присвоено значение m/z (% от базового пика). Стационарная фаза: ZORBAX Extend-C18 3,5 мкм 2,1 x 50 мм (T^a 35°C).

Таблица 5: Условия В, подвижная фаза

	Подвижная фаза А	Подвижная фаза В:
1	вода + 0,05 муравьиной кислоты	Ацетонитрил + 0,05 муравьиной кислоты

Таблица 6: Условия В, градиент

	Время (мин)	Поток (мл/мин)	А (%)	В (%)	Кривая
1	0,0	0,50	95,0	5,0	5
2	0,50	0,50	95,0	5,0	5
3	5,50	0,50	0,0	100,0	5
4	7,50	0,50	0,0	100,0	5

[343] *Условия С:* ВЭЖХ-МС проводили с использованием высокоэффективной жидкостной хроматографии Thermo Ultimate 3000SD (Thermo Scientific Dionex), соединенной с фотодиодным матричным детектором и масс-спектрометром LTQ XL с ионной ловушкой ESI (Thermo Scientific); вводили от 5 мкл до 20 мкл образца MeOH (с=0,5 мг/мл). Данные масс-спектров анализировали с помощью ионизации электрораспылением в положительном и отрицательном режимах, и пикам присвоено значение m/z (% от базового пика). Стационарная фаза: Xbridge BEH Amide 2,5 мкм 4,6 x 150 мм XR.

Таблица 7: Условия С, подвижная фаза

	Подвижная фаза А	Подвижная фаза В:
1	H ₂ O + 0,1% DEA + 40 мМ AcONH ₄	AcN

Таблица 8: Условия С, градиент

	Время (мин)	Поток (мл/мин)	А (%)	В (%)	Крив ая
1	0,0	1,0	5,0	95,0	5
2	10,00	1,0	60,0	40,0	5
3	15,00	1,0	60,0	40,0	5

[344] *Условия D:* ВЭЖХ-МС проводили с использованием высокоэффективной жидкостной хроматографии Thermo Ultimate 3000SD (Thermo Scientific Dionex), соединенной с фотодиодным матричным детектором и масс-спектрометром LTQ XL с ионной ловушкой ESI (Thermo Scientific); вводили от 5 мкл до 20 мкл образца MeOH (с=0,5 мг/мл). Данные масс-спектров анализировали с помощью ионизации электрораспылением в положительном и отрицательном режимах, и пикам присвоено значение m/z (% от базового пика). Стационарная фаза: ZORBAX Extend-C18 3,5 мкм 2,1 x 50 мм (T^a 35°C).

Таблица 9: Условия D, подвижная фаза

	Подвижная фаза А	Подвижная фаза В:
1	H ₂ O + 0,1% DEA + 40 mM AcONH ₄	AcN

Таблица 10: Условия D, градиент

	Время (мин)	Поток (мл/мин)	А (%)	В (%)	Крив ая
1	0,0	0,90	99,0	1,0	5
2	5,00	0,90	99,0	1,0	5
3	7,00	0,90	0,0	100,0	5
4	10,00	0,90	0,0	100,0	5

[345] *Условия E:* ВЭЖХ-МС проводили с использованием высокоэффективной жидкостной хроматографии Thermo Ultimate 3000SD (Thermo Scientific Dionex), соединенной с фотодиодным матричным детектором и масс-спектрометром LTQ XL с ионной ловушкой ESI (Thermo Scientific); вводили от 5 мкл до 20 мкл образца MeOH (с=0,5 мг/мл). Данные масс-спектров анализировали с помощью ионизации электрораспылением в положительном и отрицательном режимах, и пикам присвоено значение m/z (% от базового пика). Стационарная фаза: ZORBAX Extend-C18 3,5 мкм 2,1 x 50 мм (T^a 30°C).

Таблица 11: Условия E, подвижная фаза

	Подвижная фаза А	Подвижная фаза В:
1	0,1% NH ₄ OH (30%) в воде	0,1% NH ₄ OH (30%) в ACN

Таблица 12: Условия E, градиент

	Время (мин)	Поток (мл/мин)	А (%)	В (%)	Кривая
1	0,0	0,60	95,0	5,0	5
2	5,00	0,60	95,0	5,0	5
3	7,00	0,60	0,0	100,0	5
4	10,00	0,60	0,0	100,0	5

Пример 1

Синтез и характеристика 4,6-О-бис(5-гидроксипентил)-мио-инозитол-1,2,3,5-тетраakis(фосфат) октанатриевой соли (Соединение 6)

[346] Согласно общей методике снятия защиты с фосфата I из 100 мг (IV-26) получали 38 мг Соединения 6 (56,5%). ¹H ЯМР (400 МГц, D₂O) δ 4,87-4,80 (m, 1H), 4,55-4-15 (m, 3H), 4,10-3,80 (m, 2H), 3,81-3,71 (m, 4H), 3,45 (t, J = 6,6 Гц, 4H), 1,66–1,55 (m, 8H), 1,40 (p, J = 7,2 Гц, 4H). ³¹P ЯМР (162 МГц, D₂O) δ 4,85, 4,41, 4,21. ВЭЖХ-МС (Условия C): rt=10,06 мин; m/z: 673 [M+1]⁺, 746 [M+1+DEA]⁺, 819 [M+1+2DEA]⁺.

Пример 2

Синтез и характеристика 4,6-О-бис(10-гидроксидецил)-мио-инозитол-1,2,3,5-тетраakis(фосфат) октанатриевой соли (Соединение 7)

[347] Согласно общей методике снятия защиты с фосфата I из 50 мг (IV-1) получали 3,15 мг Соединения 7 (10,9%). ¹H ЯМР (400 МГц, D₂O) δ 5,08-5,01 (m, 1H), 4,10-4,02 (m, 3H), 3,81-3,75 (m, 6H), 3,60 (t, J = 6,6 Гц, 4H), 1,66-1,60 (m, 4H), 1,56–1,52 (m, 4H), 1,30 (br, 24H). ³¹P ЯМР (162 МГц, D₂O) δ 1,57, -0,15, -1,08. ВЭЖХ-МС (Условия C): rt=6,89 мин; m/z: 813 [M+1]⁺, 886 [M+1+DEA]⁺, 959 [M+1+2DEA]⁺.

Пример 3

Синтез и характеристика 4,6-О-бис(14-гидрокситетрадецил)-мио-инозитол-1,2,3,5-тетраakis(фосфат) октанатриевой соли (Соединение 8)

[348] Согласно общей методике снятия защиты с фосфата I из 8,3 мг (**IV-2**) получали 0,6 мг **Соединения 8** (8%). ¹H ЯМР (400 МГц, D₂O) δ 4,25-3,71 (m, 3H), 3,69–3,50 (m, 6H), 3,44 (t, J = 6,7 Гц, 4H), 1,54-1,29 (m, 8H), 1,15 (m, 40H). ВЭЖХ-МС (Условия D): rt=6,8 мин; m/z: 998 [M+1+DEA]⁺, 1071 [M+1+2DEA]⁺.

Пример 4

Синтез и характеристика 4,6-О-бис(3-метоксипропил)-мио-инозитол-1,2,3,5-тетраakis(фосфат) октанатриевой соли (Соединение 10)

[349] Согласно общей методике снятия защиты с фосфата I из 23 мг (**IV-3**) получали 17,7 мг **Соединения 10** (99%). ¹H ЯМР (400 МГц, D₂O) δ 4,35 (br, 4H), 4,14 (br, 2H), 3,82-3,73 (m, 4H), 3,59 (t, J = 6,7 Гц, 4H), 3,36 (s, 6H), 1,90 (q, J = 6,7, Гц, 4H). ³¹P ЯМР (162 МГц, D₂O) δ 3,90 (br). ВЭЖХ-МС (Условия C): rt=9,96 мин; m/z: 718 [M+1+DEA]⁺, 791 [M+1+2DEA]⁺.

Пример 5

Синтез и характеристика 4,6-О-бис(5-метоксипентил)-мио-инозитол-1,2,3,5-тетраakis(фосфат) октанатриевой соли (Соединение 9)

[350] Согласно общей методике снятия защиты с фосфата I из 326 мг (**IV-4**) получали 193 мг **Соединения 9** (75%). ¹H ЯМР (400 МГц, D₂O) δ 4,47-4,36 (m, 3H), 4,31-4,21 (br, 1H) 4,20-4,13 (br, 2H), 3,74–3,66 (m, 4H), 3,50 (t, J = 6,8 Гц, 4H), 3,35 (s, 6H), 1,66-1,54 (m, 8H), 1,38 (p, J = 7,6 Гц, 4H). ³¹P ЯМР (162 МГц, D₂O) δ 7,46 (br), 6,71 (br). ВЭЖХ-МС (Условия C): rt=9,59 мин; m/z: 774 [M+1+DEA]⁺, 847 [M+1+2DEA]⁺.

Пример 6

Синтез и характеристика 4,6-О-бис(7-метоксигептил)-мио-инозитол-1,2,3,5-тетраakis(фосфат) октанатриевой соли (Соединение 11)

[351] Согласно общей методике снятия защиты с фосфата I из 169,5 мг (**IV-5**) получали 29,8 мг **Соединения 11** (22%). ¹H ЯМР (400 МГц, D₂O) δ 4,96 (d, J = 10,6 Гц, 1H), 4,07 (t, J = 9,2 Гц, 3H), 3,82–3,70 (m, 6H), 3,49 (t, J = 6,8 Гц, 4H), 3,34 (s, 6H), 1,63 (q, J = 7 Гц, 4H), 1,59 (q, J = 6,8 Гц, 4H), 1,18 (d, J = 4,5 Гц, 12H). ³¹P ЯМР (162 МГц, D₂O) δ 1,92, -0,04, -1,03. ВЭЖХ-МС (Условия C): rt=8,95 мин; m/z: 757 [M+1]⁺, 830 [M+1+DEA]⁺, 903 [M+1+2DEA]⁺.

Пример 7

Синтез и характеристика 4,6-О-бис(9-метоксинонил)-мио-инозитол-1,2,3,5-тетраakis(фосфат) октанатриевой соли (Соединение 12)

[352] Согласно общей методике снятия защиты с фосфата I из 67 мг (IV-6) получали 7,65 мг **Соединения 12** (14% выход). ^1H ЯМР (400 МГц, D_2O) δ 4,95 (d, $J = 9,8$ Гц, 1H), 4,11-4,02 (m, 3H), 3,89-3,71 (m, 6H), 3,49 (t, $J = 6,8$ Гц, 4H), 3,18 (s, 6H), 1,65-1,55 (m, 8H), 1,31 (br, 20H). ^{31}P ЯМР (162 МГц, D_2O) δ 0,84, -0,36, -1,12. ВЭЖХ-МС (Условия С): $t_{\text{r}}=8,52$ мин; m/z : 813 $[\text{M}+1]^+$, 886 $[\text{M}+1+\text{DEA}]^+$, 959 $[\text{M}+1+2\text{DEA}]^+$.

Пример 8

Синтез и характеристика 4,6-О-дипропил-мио-инозитол-1,2,3,5-тетраakis(фосфат) октанатриевой соли (Соединение 4)

[353] Согласно общей методике снятия защиты с фосфата I из 24 мг (IV-7) получали 3,8 мг **Соединения 4** (20%). ^1H ЯМР (400 МГц, D_2O) δ 4,96 (d, $J = 10,6$ Гц, 1H), 4,20-3,96 (m, 3H), 3,75 (t, $J = 7,2$ Гц, 4H), 3,75-3,71 (m, 2H), 1,63 (секстет, $J = 7,2$ Гц, 4H), 0,90 (t, $J = 7,2$ Гц, 6H). ^{31}P ЯМР (162 МГц, D_2O) δ 1,32, -0,26, -1,18. ВЭЖХ-МС (Условия С): $t_{\text{r}}=10,09$ мин; m/z : 731 $[\text{M}+1+2\text{DEA}]^+$.

Пример 9

Синтез и характеристика 4,6-О-дипентил-мио-инозитол-1,2,3,5-тетраakis(фосфат) октанатриевой соли (Соединение 1)

[354] Согласно общей методике снятия защиты с фосфата I из 143 мг (IV-8) получали 92 мг **Соединения 1** (83%). ^1H ЯМР (400 МГц, D_2O) δ 5,01-4,91 (m, 1H), 4,10-4,00 (m, 3H), 3,84-3,72 (m, 6H), 1,63 (p, $J = 7,2$ Гц, 4H), 1,36-1,27 (m, 8H), 0,88 (p, $J = 7,2$ Гц, 6H). ^{31}P ЯМР (162 МГц, D_2O) δ 1,32, -0,31, -1,13. ВЭЖХ-МС (Условия D): $t_{\text{r}}=6,16$ мин; m/z : 714 $[\text{M}+1]^+$, 787 $[\text{M}+1+\text{DEA}]^+$, 860 $[\text{M}+1+2\text{DEA}]^+$.

Пример 10

Синтез и характеристика 4,6-О-дигептил-мио-инозитол-1,2,3,5-тетраakis(фосфат) октанатриевой соли (Соединение 5)

[355] Согласно общей методике снятия защиты с фосфата I из 244 мг (IV-9) получали 7,8 мг **Соединения 5** (4%). ^1H ЯМР (400 МГц, D_2O) δ 4,10-4,03(s, 3H), 3,81-3,71 (m, 6H), 1,68-1,59 (m, 4H), 1,41-1,18 (m, 16H), 0,87 (t, $J = 7,2$ Гц, 6H). ^{31}P ЯМР (162 МГц, D_2O) δ 1,96, 0,08, -0,89. ВЭЖХ-МС (Условия С): $t_{\text{r}}=8,46$ мин; m/z : 843 $[\text{M}+1+\text{DEA}]^+$, 916 $[\text{M}+1+2\text{DEA}]^+$.

Пример 11

Синтез и характеристика 4,6-О-дидецил-мио-инозитол-1,2,3,5-тетраakis(фосфат) октанатриевой соли (Соединение 2)

[356] Согласно общей методике снятия защиты с фосфата I из 63 мг (**IV-10**) получали 1,6 мг **Соединения 2** (4%). ¹H ЯМР (400 МГц, D₂O) δ 5,02 (d, J = 8 Гц, 1H), 4,15-3,95 (m, 3H), 3,85-3,70 (m, 6H), 1,67-1,60 (m, 4H), 1,35-1,24 (m, 28H), 0,86 (t, J = 6,8 Гц, 6H). ВЭЖХ-МС (Условия D): rt=6,89 мин; m/z: 781 [M+1]⁺, 854 [M+1+DEA]⁺, 927 [M+1+2DEA]⁺, 1000 [M+1+2DEA]⁺.

Пример 12

Синтез и характеристика 4,6-О-ди(тетрадецил)-мио-инозитол-1,2,3,5-тетраakis(фосфат) октанатриевой соли (Соединение 3)

[357] Согласно общей методике снятия защиты с фосфата I, из 1,5 г (**IV-11**) получали 656 мг **Соединения 3** (66,5%). ¹H ЯМР (400 МГц, D₂O) δ 4,96 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 4,14-4,02 (m, 3H), 3,84-3,67 (m, 6H), 1,70-1,58 (m, 4H), 1,34-1,26 (m, 44H), 0,86 (t, J = 6,8 Гц, 6H). ³¹P ЯМР (162 МГц, D₂O) δ 4,01, 3,39, 3,02. ВЭЖХ-МС (Условия D): 966 [M+1]⁺, 1039 [M+1+DEA]⁺, 1111 [M+1+2DEA]⁺.

Пример 13

Синтез и характеристика 4,6-О-бис(3-аминопропил)-мио-инозитол-1,2,3,5-тетраakis(фосфат) октанатриевой соли (Соединение 13)

[358] Согласно общей методике снятия защиты с фосфата I из 45,6 мг (**X-1**) получали 5,6 мг **Соединения 13** (16,7%). ВЭЖХ-МС (Условия C): rt=10,73 мин; m/z: 615 [M+1]⁺, 688 [M+1+DEA]⁺.

Пример 14

Синтез и характеристика 4,6-О-бис(5-аминопентил)-мио-инозитол-1,2,3,5-тетраakis(фосфат) октанатриевой соли (Соединение 14)

[359] Согласно общей методике снятия защиты с фосфата I из 145 мг (**X-2**) получали 11,3 мг **Соединения 14** (10%). ¹H ЯМР (400 МГц, D₂O) δ 4,95 (s, 1H), 4,07-4,05 (m, 3H), 3,94 (m, 2H), 3,84-3,70 (m, 7H), 3,02 (t, J = 6,7 Гц, 2H), 1,79-1,47 (m, 12H). ³¹P ЯМР (162 МГц, D₂O) δ 1,86, 0,46, 0,15. ВЭЖХ-МС (Условия C): rt=10,77 мин; m/z: 671 [M+1]⁺, 744 [M+1+DEA]⁺.

Пример 15

Синтез и характеристика 4,6-О-бис(10-аминодецил)-мио-инозитол-1,2,3,5-тетраakis(фосфат) октанатриевой соли (Соединение 15)

[360] Согласно общей методике снятия защиты с фосфата I из 57,5 мг (**X-3**) получали 0,8 мг **Соединения 15** (2%). ¹H ЯМР (400 МГц, D₂O) δ 4,95 (d, J = 10,3 Гц, 1H), 4,06 (t, J = 9,2

Гц, 3H), 3,89–3,67 (m, 7H), 3,59 (t, $J = 6,8$ Гц, 1H), 2,99 (t, $J = 7,4$ Гц, 2H), 1,76–1,57 (m, 8H), 1,45–1,19 (m, 24H). ^{31}P ЯМР (162 МГц, D_2O) δ 2,04, -0,05, -1,00. ВЭЖХ-МС (Условия D): $t_{\text{r}}=6,48$ мин; m/z : 811 $[\text{M}+1]^+$, 884 $[\text{M}+1+\text{DEA}]^+$, 958 $[\text{M}+1+2\text{DEA}]^+$.

Пример 16

Синтез и характеристика 4,6-О-бис(5-(1Н-пиразол-1ил)пентил)-мио-инозитол-1,2,3,5-тетраakis(фосфат) октанатриевой соли (Соединение 16)

[361] Согласно общей методике снятия защиты с фосфата I из 36,6 мг (IV-14) получали 8,5 мг Соединения 16 (29%). ^1H ЯМР (400 МГц, D_2O) δ 7,64 (d, $J = 2,4$ Гц, 2H), 7,52 (br, 2H), 6,31 (t, $J = 2,4$ Гц, 2H), 4,42 (m, 3H), 4,28–4,14 (m, 3H), 4,13 (t, $J = 7$ Гц, 4H), 3,66 (m, 4H), 1,82 (p, $J = 7,0$ Гц, 4H), 1,67–1,49 (m, 4H), 1,42–1,18 (m, 4H). ^{31}P ЯМР (162 МГц, D_2O) δ 4,91, 4,21. ВЭЖХ-МС (Условия C): $t_{\text{r}}=9,20$ мин; m/z : 773 $[\text{M}+1]^+$, 846 $[\text{M}+1+\text{DEA}]^+$, 919 $[\text{M}+1+2\text{DEA}]^+$.

Пример 17

Синтез и характеристика 4,6-О-бис(5-(1Н-1,2,4-триазол-1ил)пентил)-мио-инозитол-1,2,3,5-тетраakis(фосфат) октанатриевой соли (Соединение 17)

[362] Согласно общей методике снятия защиты с фосфата I из 8,8 мг (IV-15) получали 5,2 мг Соединения 17 (74%). ^1H ЯМР (400 МГц, D_2O) δ 8,46–8,45 (m, 2H), 8,03–8,01 (m, 2H), 4,32 – 4,23 (m, 5H), 4,12–3,88 (m, 3H), 3,85–3,55 (m, 6H), 1,89 (m, 4H), 1,75–1,53 (m, 4H), 1,31 (p, $J = 7,4$ Гц, 4H). ВЭЖХ-МС (Условия C): $t_{\text{r}}= 9,86$ мин; m/z : 776 $[\text{M}+1]^+$, 849 $[\text{M}+1+\text{DEA}]^+$, 922 $[\text{M}+1+2\text{DEA}]^+$.

Пример 18

Синтез и характеристика 4,6-О-бис((1-(2-карбокситил)-1Н-1,2,3-триазол-4ил)метил)-мио-инозитол-1,2,3,5-тетраakis(фосфат) деканатриевой соли (Соединение 31)

[363] Согласно общей методике снятия защиты с фосфата I, из 315 мг (IV-16) получали 72 мг Соединения 31 (39%). ^1H ЯМР (400 МГц, D_2O) δ 8,22 (s, 2H), 5,08 (d, $J = 11,6$ Гц, 2H), 5,10–4,97 (m, 1H), 4,99 (d, $J = 11,6$ Гц, 2H), 4,70 (t, $J = 7,2$ Гц, 4H), 4,26–4,18 (m, 3H), 3,99 (t, $J = 9,5$ Гц, 2H), 2,88 (t, $J = 7,2$ Гц, 4H). ^{31}P ЯМР (162 МГц, D_2O) δ 1,57, 0,29, -1,00. ВЭЖХ-МС (Условия C): $t_{\text{r}}=10,62$ мин; m/z : 807 $[\text{M}+1]^+$, 880 $[\text{M}+1+\text{DEA}]^+$, 953 $[\text{M}+1+2\text{DEA}]^+$.

Пример 19

Синтез и характеристика 4,6-О-бис((1-(3-метоксипропил)-1Н-1,2,3-триазол-4ил)метил)-мио-инозитол-1,2,3,5-тетраakis(фосфат) октанатриевой соли (Соединение 32)

[364] Согласно общей методике снятия защиты с фосфата I из 64 мг (IV-17) получали 22 мг Соединения 32 (43%). ¹H ЯМР (400 МГц, D₂O) δ 8,40-7,75 (br, 2H), 5,06-4,80 (m, 5H), 4,55-4,44 (m, 4H), 4,40-3,82 (m, 5H), 3,43 (q, J = 6,2 Гц, 4H), 3,32 (s, 6H), 2,12-2,10 (m, 4H). ВЭЖХ-МС (Условия С): rt=9,56 мин; m/z: 880 [M+1+DEA]⁺.

Пример 20

Синтез и характеристика 4,6-О-бис((1-(6-метоксигексил)-1Н-1,2,3-триазол-4ил)метил)-мио-инозитол-1,2,3,5-тетраakis(фосфат) октанатриевой соли (Соединение 33)

[365] Согласно общей методике снятия защиты с фосфата I из 15 мг (IV-18) получали 1,8 мг Соединения 33 (15%). ¹H ЯМР (400 МГц, D₂O) δ 8,08 (s, 2H), 4,87 (d, J = 11,6 Гц, 2H), 4,85-4,75 (m, 1H), 4,81 (d, J = 11,6 Гц, 2H), 4,27 (t, J = 7 Гц, 4H), 4,07-3,90 (m, 3H), 3,83-3,73 (m, 2H), 3,30 (t, J = 6,8 Гц, 4H), 3,17 (s, 6H), 1,76 (p, J = 7 Гц, 4H), 1,40 (p, J = 6,8 Гц, 4H), 1,17 (m, 8H). ВЭЖХ-МС (Условия С): rt=8,83 мин; m/z: 891 [M+1]⁺, 964 [M+1+DEA]⁺, 1037 [M+1+2DEA]⁺.

Пример 21

Синтез и характеристика 4,6-О-бис(3-(4-(метоксиметил)-1Н-1,2,3-триазол-1ил)пропил)-мио-инозитол-1,2,3,5-тетраakis(фосфат) октанатриевой соли (Соединение 36)

[366] Согласно общей методике снятия защиты с фосфата I из 7,2 мг (IV-20) получали 1,7 мг Соединения 36 (28%). ¹H ЯМР (400 МГц, D₂O) δ 8,21 (s, 2H), 5,20 (br, 1H), 4,90-4,61 (m, 4H), 4,61 (s, 4H), 4,20-3,92 (m, 5H), 3,83-3,70 (m, 4H), 3,39 (s, 6H), 2,27-2,18 (m, 4H). ВЭЖХ-МС (Условия С): rt=9,73 мин; m/z: 880 [M+1+DEA]⁺.

Пример 22

Синтез и характеристика 4,6-О-бис(4-(4-(метоксиметил)-1Н-1,2,3-триазол-1ил)бутил)-мио-инозитол-1,2,3,5-тетраakis(фосфат) октанатриевой соли (Соединение 37)

[367] Согласно общей методике снятия защиты с фосфата I из 11 мг (IV-21) получали 1,2 мг Соединения 37 (13%). ¹H ЯМР (400 МГц, D₂O) δ 8,08 (s, 2H), 5,20 (br, 1H), 4,61 (s, 4H), 4,55-4,38 (m, 4H), 4,10-3,85 (m, 5H), 3,83-3,70 (m, 4H), 3,39 (s, 6H), 2,05-1,91 (m, 4H), 1,49-1,70 (m, 4H). ВЭЖХ-МС (Условия С): rt=9,59 мин; m/z: 835 [M+1]⁺, 908 [M+1+DEA]⁺.

Пример 23

Синтез и характеристика 4,6-О-бис(5-(4-(метоксиметил)-1Н-1,2,3-триазол-1ил)пентил)-мио-инозитол-1,2,3,5-тетраakis(фосфат) октанатриевой соли (Соединение 38)

[368] Согласно общей методике снятия защиты с фосфата I из 11 мг (IV-22) получали 1,4 мг Соединения 38 (16%). ¹H ЯМР (400 МГц, D₂O) δ 8,07 (s, 2H), 5,05 (br, 1H), 4,61 (s, 4H), 4,45 (t, J = 7,6 Гц, 4H), 4,03 (m, 3H), 3,80-3,70 (m, 6H), 3,39 (s, 6H), 1,93 (p, J = 7,6 Гц, 4H), 1,67 (p, J = 7,6 Гц, 4H), 1,34 (p, J = 7,6 Гц, 4H). ВЭЖХ-МС (Условия С): rt=9,53 мин; m/z: 936 [M+1+DEA]⁺.

Пример 24

Синтез и характеристика 4,6-О-бис(6-(4-(метоксиметил)-1Н-1,2,3-триазол-1ил)гексил)-мио-инозитол-1,2,3,5-тетраakis(фосфат) октанатриевой соли (Соединение 39)

[369] Согласно общей методике снятия защиты с фосфата I из 35,5 мг (IV-23) получали 10 мг Соединения 39 (34%). ¹H ЯМР (400 МГц, D₂O) δ 8,04 (s, 2H), 5,30-5,10 (br, 1H), 4,60 (s, 4H), 4,43 (t, J = 7,1 Гц, 4H), 4,15-3,97 (m, 3H), 3,83-3,68 (m, 6H), 3,39 (s, 6H), 1,96-1,86 (m, 4H), 1,67-1,57 (m, 4H), 1,41-1,24 (m, 8H). ВЭЖХ-МС (Условия С): rt=9,24 мин; m/z: 964 [M+1+DEA]⁺.

Пример 25

Синтез и характеристика 4,6-О-бис(2-(4-ацетилпиперазин-1ил)этил)-мио-инозитол-1,2,3,5-тетраakis(фосфат) октанатриевой соли (Соединение 34)

[370] Согласно общей методике снятия защиты с фосфата I из 16 мг (IV-24) получали 6,2 мг Соединения 34 (48%). ¹H ЯМР (400 МГц, D₂O) δ 5,10-5,03 (m, 1H), 4,35-4,25 (m, 3H), 4,11-3,85 (m, 12H), 3,65-3,55 (m, 6H), 3,33-3,14 (m, 8H), 2,18 (s, 6H). ³¹P ЯМР (162 МГц, D₂O) δ 1,32, 0,86, 0,70, 0,24. ВЭЖХ-МС (Условия С): rt=10,26 мин; m/z: 882 [M+1+DEA]⁺.

Пример 26

Синтез и характеристика 4,6-О-бис((3-(4-карбоксібуганамидо)пропил))-мио-инозитол-1,2,3,5-тетраakis(фосфат) деканатриевой соли (Соединение 45)

[371] Согласно общей методике снятия защиты с фосфата I из 28 мг (IV-25) получали 4,4 мг Соединения 45 (19%). ¹H ЯМР (400 МГц, D₂O) δ 5,29-4,90 (br, 1H), 4,18-3,92 (m, 3H),

3,89-3,77 (m, 4H), 3,73-3,60 (m, 2H), 3,37-3,22 (m, 4H), 2,29-2,17 (m, 8H), 1,87-1,70 (m, 8H). ВЭЖХ-МС (Условия С): $t_r=10,18$ мин; m/z : 916 $[M+1+DEA]^+$, 989 $[M+1+2DEA]^+$.

Пример 27

Синтез и характеристика 4,6-О-бис(5-карбокспентил)-мио-инозитол-1,2,3,5-тетраakis(фосфат) деканатриевой соли (Соединение 18)

[372] Согласно общей методике снятия защиты с фосфата J из 35,5 мг (IV-12) получали 6,8 мг Соединения 18 (23%). 1H ЯМР (400 МГц, D_2O) δ 4,31-4,24 (m, 3H), 4,12-4,08 (m, 1H), 4,01 (br, 2H), 3,58 (dt, $J = 7,6, 7,2$ Гц, 2H), 3,51 (dt, $J = 7,6, 7,2$ Гц, 2H), 2,03 (t, $J = 7,6$, 4H), 1,47 (p, $J = 7,2$ Гц, 4H), 1,42 (p, $J = 7,6$ Гц, 4H), 1,30-1,11 (m, 4H). ^{31}P ЯМР (162 МГц, D_2O) δ 4,86, 4,21. ВЭЖХ-МС (Условия С): $t_r=10,37$ мин; m/z : 802 $[M+1]^+$, 875 $[M+1+DEA]^+$, 948 $[M+1+2DEA]^+$.

Пример 28

Синтез и характеристика 4,6-О-бис(10-карбокседрил)-мио-инозитол-1,2,3,5-тетраakis(фосфат) деканатриевой соли (Соединение 19)

[373] Согласно общей методике снятия защиты с фосфата J из 187 мг (IV-34) получали 34,6 мг Соединения 19 (22,6%). 1H ЯМР (400 МГц, D_2O) δ : 4,49 (d, $J = 12,4$ Гц, 1H), 4,42 (br, 1H), 4,40 (br, 1H), 4,25 (d, $J = 12,4$ Гц, 1H), 4,19 (s, 2H), 3,77-3,58 (m, 4H), 2,16 (t, $J = 7,6$ Гц, 4H), 1,66-1,49 (m, 8H), 1,36-1,25 (m, 24H). ^{31}P ЯМР (162 МГц, D_2O) δ : 4,79, 4,12, 4,00. ВЭЖХ-МС (Условия D): $t_r= 6,26$ мин; m/z : 942 $[M+1]^+$, 1015 $[M+1+DEA]^+$, 1088 $[M+1+2DEA]^+$.

Пример 29

Синтез и характеристика 4,6-О-бис(3-(4-(2-карбоксиитил)-1H-1,2,3-триазол-1ил)пропил)-мио-инозитол-1,2,3,5-тетраakis(фосфат) деканатриевой соли (Соединение 35)

[374] Согласно общей методике снятия защиты с фосфата J из 74 мг (IV-19) получали 11,8 мг Соединения 35 (21%). 1H ЯМР (400 МГц, D_2O) δ 7,89 (s, 2H), 5,28 (br, 1H), 4,66-4,49 (m, 4H), 4,24-3,86 (m, 5H), 3,85-3,55 (m, 4H), 2,94 (t, $J = 7,8$ Гц, 4H), 2,54 (t, $J = 7,8$ Гц, 4H), 2,24-2,15 (m, 4H). ^{31}P ЯМР (162 МГц, D_2O) δ 1,94, 0,53. ВЭЖХ-МС (Условия С): $t_r=10,17$ мин; m/z : 936 $[M+1+DEA]^+$, 1009 $[M+1+2DEA]^+$.

Пример 30

Синтез и характеристика 4,6-О-бис(2-циклопропилэтил)-мио-инозитол-1,2,3,5-тетраakis(фосфат) октанатриевой соли (Соединение 28)

[375] Согласно общей методике снятия защиты с фосфата I из 1,34 г (IV-27) получали 710 мг Соединения 28 (68%). ¹H ЯМР (400 МГц, D₂O) δ 4,51-4,20 (br, 2H), 4,10-3,91 (br, 2H), 3,85-3,63 (br, 5H), 1,46-1,41 (m, 4H), 0,72-0,63 (m, 2H), 0,35-0,31 (m, 4H), 0,00 (q, J = 4,7 Гц, 4H). ³¹P ЯМР (162 МГц, D₂O) δ 3,79-(-0,54) (br). ВЭЖХ-МС (Условия C): rt=9,51 мин; m/z: 637 [M+1]⁺, 710 [M+1+DEA]⁺, 783 [M+1+2DEA]⁺.

Пример 31

Синтез и характеристика 4,6-О-бис(2-циклопентилэтил)-мио-инозитол-1,2,3,5-тетраakis(фосфат) октанатриевой соли (Соединение 29)

[376] Согласно общей методике снятия защиты с фосфата I из 164 мг (IV-28) получали 22 мг Соединения 29 (17%). ¹H ЯМР (400 МГц, D₂O) δ 4,39-4,19 (br, 3H), 4,11-3,95 (br, 2H), 3,65 (q, J = 8 Гц, 2H), 3,59 (q, J = 8 Гц, 2H), 1,76-1,59 (m, 6H), 1,56-1,29 (m, 12H), 1,03-0,97 (m, 4H). ³¹P ЯМР (162 МГц, D₂O) δ 4,99-3,20 (br). ВЭЖХ-МС (Условия C): rt=8,76 мин; m/z: 693 [M+1]⁺, 766 [M+1+DEA]⁺, 839 [M+1+2DEA]⁺.

Пример 32

Синтез и характеристика 4,6-О-бис(3-(4-метоксифенил)пропил)-мио-инозитол-1,2,3,5-тетраakis(фосфат) октанатриевой соли (Соединение 43)

[377] Согласно общей методике снятия защиты с фосфата I, из 36 мг (IV-29) получали 10,8 мг Соединения 43 (37%). ¹H ЯМР (400 МГц, D₂O) δ 7,02 (d, J = 8,4 Гц, 4H), 6,72 (d, J = 8,4 Гц, 4H), 4,41-4,18 (m, 4H), 4,11 (br, 2H), 3,66 (s, 6H), 3,64 (t, J = 7,2 Гц, 4H), 2,47 (t, J = 8,0 Гц, 4H), 1,78-1,63 (m, 4H). ³¹P ЯМР (162 МГц, D₂O) δ 4,29-3,86 (br). ВЭЖХ-МС (Условия C): rt=8,55 мин; m/z: 797 [M+1]⁺, 870 [M+1+DEA]⁺, 943 [M+1+2DEA]⁺.

Пример 33

Синтез и характеристика 4,6-О-бис(3-(3-(трифторметил)фенил)пропил)-мио-инозитол-1,2,3,5-тетраakis(фосфат) октанатриевой соли (Соединение 44)

[378] Согласно общей методике снятия защиты с фосфата I из 64 мг (IV-30) получали 11,9 мг Соединения 44 (23%). ¹H ЯМР (400 МГц, D₂O) δ 7,42-7,25 (m, 8H), 4,30-4,06 (m, 5H), 3,69 (s, 4H), 2,62 (t, J = 8,1 Гц, 4H), 1,87-1,70 (m, 4H). ³¹P ЯМР (162 МГц, D₂O) δ 5,09-2,92 (br). ВЭЖХ-МС (Условия C): rt=7,84 мин; m/z: 873 [M+1]⁺, 946 [M+1+DEA]⁺, 1019 [M+1+2DEA]⁺.

Пример 34

Синтез и характеристика 4,6-О-бис(3-(*p*-толил)пропил)-мио-инозитол-1,2,3,5-тетраakis(фосфат) октанатриевой соли (Соединение 42)

[379] Согласно общей методике снятия защиты с фосфата I из 19 мг (IV-31) получали 1,1 мг Соединения 42 (7%). ¹H ЯМР (400 МГц, D₂O) δ 7,13 (d, *J* = 7,4 Гц, 4H), 7,08 (d, *J* = 7,4 Гц, 4H), 4,02-3,90 (br, 3H), 3,81-3,70 (br, 4H), 3,66-3,57 (br, 2H), 2,57-2,53 (m, 4H), 2,18 (s, 6H), 1,84-1,77 (m, 4H). ВЭЖХ-МС (Условия С): *rt*=8,35 мин; *m/z*: 911 [M+1+2DEA]⁺.

Пример 35

Синтез и характеристика 4,6-О-бис(4,4,4-трифторбутил)-мио-инозитол-1,2,3,5-тетраakis(фосфат) октанатриевой соли (Соединение 22)

[380] Согласно общей методике снятия защиты с фосфата I из 2,32 г (IV-32) получали 820 мг Соединения 22 (44%). ¹H ЯМР (400 МГц, D₂O) δ 4,84 (d, *J* = 10,6 Гц, 1H), 3,97-3,90 (m, 3H), 3,74 (t, *J* = 6,5 Гц, 4H), 3,60 (t, *J* = 9,6 Гц, 2H), 2,28-2,15 (m, 4H), 1,79-1,72 (m, 4H). ³¹P ЯМР (162 МГц, D₂O) δ 1,69, 0,17, -0,92. ВЭЖХ-МС (Условия С): *rt*=8,86 мин; *m/z*: 721 [M+1]⁺, 794 [M+1+DEA]⁺, 867 [M+1+2DEA]⁺.

Пример 36

Синтез и характеристика 4,6-О-бис(6,6,6-трифторгексил)-мио-инозитол-1,2,3,5-тетраakis(фосфат) октанатриевой соли (Соединение 23)

[381] Согласно общей методике снятия защиты с фосфата I из 248 мг (IV-33) получали 45 мг Соединения 23 (22%). ¹H ЯМР (400 МГц, D₂O) δ 4,40-3,78 (m, 5H), 3,69-3,56 (m, 4H), 2,13-2,01 (m, 4H), 1,57-1,43 (m, 8H), 1,35-1,28 (m, 4H). ВЭЖХ-МС (Условия С): *rt*=8,27 мин; *m/z*: 923 [M+1+2DEA]⁺.

Пример 37

Синтез и характеристика 4,6-О-бис(4-метилпентил)-мио-инозитол-1,2,3,5-тетраakis(фосфат) октанатриевой соли (Соединение 21)

[382] Согласно общей методике снятия защиты с фосфата I из 167 мг (IV-34) получали 4,6 мг Соединения 21 (3,5%). ¹H ЯМР (400 МГц, D₂O) δ 4,44-4,34 (m, 2H), 4,25-4,19 (m, 2H), 3,91-3,80 (m, 1H), 3,72-3,50 (m, 4H), 1,68-1,39 (m, 6H), 1,19-1,04 (m, 4H), 0,76 (d, *J* = 6,6 Гц, 12H). ВЭЖХ-МС (Условия С): *rt*=8,74 мин; *m/z*: 742 [M+1+DEA]⁺, 815 [M+1+2DEA]⁺.

Пример 38

Синтез и характеристика 4,6-О-бис(19-метоксинонадец-10-ин-1ил)-мио-инозитол-1,2,3,5-тетраakis(фосфат) октанатриевой соли (Соединение 20)

[383] Согласно общей методике снятия защиты с фосфата I из 410 мг (III-35) получали 4,3 мг Соединения 20 (1,3%). ¹H ЯМР (400 МГц, D₂O) δ 4,50–4,26 (m, 3H), 4,19–4,02 (m, 2H), 3,70–3,47 (m, 4H), 3,38–3,26 (m, 4H), 3,22 (s, 6H), 1,49–1,41 (m, 8H), 1,25–1,16 (m, 60H). ³¹P ЯМР (162 МГц, D₂O) δ 4,04 (bs), 3,73 (bs).

Пример 39

Синтез и характеристика 4,6-О-бис(3-(3-фенилуреидо)пропил)-мио-инозитол-1,2,3,5-тетраakis(фосфат) октанатриевой соли (Соединение 46)

[384] Согласно общей методике снятия защиты с фосфата I из 187 мг (IV-36) получали 6,5 мг Соединения 46 (4,3%). ¹H ЯМР (400 МГц, D₂O) δ 7,27–7,20 (m, 8H), 6,98–6,91 (s, 2H), 4,96–4,78 (m, 1H), 4,03–3,83 (m, 3H), 3,82–3,67 (m, 4H), 3,64–3,45 (m, 2H), 3,27–3,07 (m, 4H), 1,72–1,61 (bs, 4H). ВЭЖХ-МС (Условия С): rt=8,73 мин; m/z: 926 [M+1+DEA]⁺, 999 [M+1+2DEA]⁺.

Пример 40

Синтез и характеристика 4,6-О-бис(3-(3-циклопентилуреидо)пропил)-мио-инозитол-1,2,3,5-тетраakis(фосфат) октанатриевой соли (Соединение 47)

[385] Согласно общей методике снятия защиты с фосфата I из 181 мг (IV-37) получали 26 мг Соединения 47 (17,6%). ¹H ЯМР (400 МГц, D₂O) δ 4,87–4,73 (bs, 1H), 3,78–3,64 (m, 5H), 3,62–3,52 (m, 2H), 3,14–3,02 (m, 4H), 1,80–1,71 (m, 4H), 1,65–1,59 (m, 4H), 1,58–1,51 (m, 4H), 1,46–1,39 (m, 4H), 1,32–1,24 (m, 4H). ВЭЖХ-МС (Условия С): rt=8,98 мин; m/z: 837 [M+1]⁺, 910 [M+1+DEA]⁺, 983 [M+1+2DEA]⁺.

Пример 41

Синтез и характеристика 4,6-О-бис(3-((метоксикарбонил)амино)пропил)-мио-инозитол-1,2,3,5-тетраakis(фосфат) октанатриевой соли (Соединение 24)

[386] Согласно общей методике снятия защиты с фосфата I из 5 мг (IV-38) получали 1,7 мг Соединения 24 (42%). ¹H ЯМР (400 МГц, D₂O) δ 3,94–3,40 (m, 10H), 3,52 (s, 6H), 3,11 (m, 4H), 1,67 (m, 4H). ВЭЖХ-МС (Условия С): rt=9,69 мин; m/z: 804 [M+1+DEA]⁺, 877 [M+1+2DEA]⁺.

Пример 42

Синтез и характеристика 4,6-О-бис(5-ацетамидопентил)-мио-инозитол-1,2,3,5-тетраakis(фосфат) октанатриевой соли (Соединение 27)

[387] Согласно общей методике снятия защиты с фосфата I из 110 мг (IV-39) получали 4,7 мг Соединения 27 (5%). ¹H ЯМР (400 МГц, D₂O) δ 4,05-3,83 (m, 3H), 3,78-3,43 (m, 7H), 3,05 (t, J = 27,7, 6,7 Гц, 4H), 1,86 (s, 6H), 1,58-1,47 (m, 4H), 1,46-1,38 (m, 4H), 1,34-1,18 (m, 4H). ВЭЖХ-МС (Условия С): rt=9,71 мин; m/z: 828 [M+1+DEA]⁺, 901 [M+1+2DEA]⁺.

Пример 43

Синтез и характеристика 4,6-О-бис(5-бензамидопентил)-мио-инозитол-1,2,3,5-тетраakis(фосфат) октанатриевой соли (Соединение 48)

[388] Согласно общей методике снятия защиты с фосфата I из 43 мг (IV-40) получали 15 мг Соединения 48 (43%). ¹H ЯМР (400 МГц, D₂O) δ 7,61-7,55 (m, 4H), 7,47-7,29 (m, 6H), 4,40-4,18 (m, 3H), 4,08-3,88 (m, 2H), 3,61-3,55 (m, 5H), 3,17 (t, J = 7 Гц, 4H), 1,56-1,41 (m, 8H), 1,33-1,23 (m, 4H). ВЭЖХ-МС (Условия С): rt=8,73 мин; m/z: 879 [M+1]⁺, 952 [M+1+DEA]⁺, 1025 [M+1+2DEA]⁺.

Пример 44

Синтез и характеристика 4,6-О-бис(5-(тиофен-2-карбоксамидо)пентил)-мио-инозитол-1,2,3,5-тетраakis(фосфат) октанатриевой соли (Соединение 49)

[389] Согласно общей методике снятия защиты с фосфата U из 196 мг (IV-41) получали 19 мг Соединения 49 (12%). ¹H ЯМР (400 МГц, D₂O) δ 7,68-7,37 (m, 4H), 7,15-6,84 (m, 2H), 4,48-4,03 (m, 5H), 3,56 (t, J = 8,2, 6,7 Гц, 4H), 3,19-3,12 (m, 4H), 1,50-1,37 (m, 8H), 1,25-1,19 (m, 4H). ВЭЖХ-МС (Условия С): rt=8,85 мин; m/z: 964 [M+1+DEA]⁺, 1037 [M+1+2DEA]⁺.

Пример 45

Синтез и характеристика 4,6-О-(6-(4-карбокси-1H-1,2,3-триазол-1ил)гексил)-мио-инозитол-1,2,3,5-тетраakis(фосфат) деканатриевой соли (Соединение 40)

[390] Согласно общей методике снятия защиты с фосфата J из 34 мг (IV-42) получали 9,3 мг Соединения 40 (33%). ¹H ЯМР (400 МГц, D₂O) δ 8,08 (s, 2H), 4,32-4,22 (m, 8H), 4,10-3,96 (m, 2H), 3,65-3,54 (m, 4H), 1,76 (p, J = 7,5 Гц, 4H), 1,54-1,39 (m, 4H), 1,29-1,15 (m, 8H). ³¹P ЯМР (162 МГц, D₂O) δ 4,81-3,21 (bs). ВЭЖХ-МС (Условия С): rt=10,27 мин; m/z: 964 [M+1+DEA]⁺, 1037 [M+1+2DEA]⁺.

Пример 46

Синтез и характеристика 4-О-(6-(4-карбокси-1Н-1,2,3-триазол-1ил)гексил)-6-О-(6-(4-(метоксиметил)-1Н-1,2,3-триазол-1ил)гексил)-мио-инозитол-1,2,3,5-тетраakis(фосфат) нонанатриевой соли (Соединение 41)

[391] Согласно общей методике снятия защиты с фосфата J из 101 мг (IV-43) получали 35 мг Соединения 41 (42%). ¹H ЯМР (400 МГц, D₂O) δ 8,05 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 4,42 (s, 2H), 4,37–4,16 (m, 7H), 4,13–4,08 (m, 1H), 4,05 (s, 2H), 3,62–3,50 (m, 4H), 3,22 (s, 3H), 1,83–1,64 (m, 4H), 1,56–1,33 (m, 4H), 1,29–1,19 (m, 4H), 1,18–1,08 (m, 4H). ³¹P ЯМР (162 МГц, D₂O) δ 4,83, 4,18, 4,10. ВЭЖХ-МС (Условия С): rt=9,65 мин; m/z: 891 [M+1]⁺, 964 [M+1+DEA]⁺, 1037 [M+1+2DEA]⁺.

Пример 47

Синтез и характеристика 4,6-О-бис(4-амино-4-оксобутил)-мио-инозитол-1,2,3,5-тетраakis(фосфат) октанатриевой соли (Соединение 26)

[392] Согласно общей методике снятия защиты с фосфата I из 168 мг (IV-44) получали мг Соединения 26 (25%). ¹H ЯМР (400 МГц, D₂O) δ 4,17–3,39 (m, 10H), 2,48–2,17 (m, 3H), 2,16–2,03 (m, 1H), 1,77 (p, J = 6,8 Гц, 4H). ВЭЖХ-МС (Условия С): rt=10,47 мин; m/z: 744 [M+1+DEA]⁺, 817 [M+1+2DEA]⁺

Пример 48

Синтез и характеристика 4,6-О-бис(5-(3-пропилуреидо)пентил)-мио-инозитол-1,2,3,5-тетраakis(фосфат) октанатриевой соли (Соединение 30)

[393] Согласно общей методике снятия защиты с фосфата I из 210 мг (IV-45) получали 100 мг Соединения 30 (58%). ¹H ЯМР (400 МГц, D₂O) δ 4,41–3,90 (m, 6H), 3,60 (t, J = 6,5 Гц, 4H), 3,04–2,85 (m, 8H), 1,61–1,18 (m, 16H), 0,75 (t, J = 7,4 Гц, 6H). ВЭЖХ-МС (Условия С): rt=9,20 мин; m/z: 841 [M+1]⁺, 914 [M+1+DEA]⁺.

Пример 49

Синтез и характеристика 4,6-О-бис(5-((метоксикарбонил)амино)пентил)-мио-инозитол-1,2,3,5-тетраakis(фосфат) октанатриевой соли (Соединение 25)

[394] Согласно общей методике снятия защиты с фосфата I из 60 мг (IV-46) получали 25 мг Соединения 25 (61% выход). ¹H ЯМР (400 МГц, D₂O) δ 4,37–3,82 (m, 6H), 3,64 (m, 4H), 3,52 (s, 6H), 3,00 (t, J = 7,1 Гц, 4H), 1,64–1,46 (m, 4H), 1,45–1,33 (m, 4H), 1,33–1,17 (m, 4H). ВЭЖХ-МС (Условия С): rt=9,33 мин; m/z: 787 [M+1]⁺, 860 [M+1+DEA]⁺, 932 [M+1+2DEA]⁺.

Пример 50

Синтез и характеристика 4,6-О-дипентил-мио-инозитол-1,2,3,5-тетраakis(тиофосфат) октанатриевой соли (Соединение 50)

[395] Согласно общей методике снятия защиты с фосфата U из 97 мг (IV'-1) получали 2,2 мг Соединения 50 (3%). ¹H ЯМР (400 МГц, D₂O) 4,63-4,55 (m, 2H), 4,52-4,44 (m, 2H), 4,34-4,28 (m, 2H), 3,67 (t, *J* = 7,0 Гц, 4H), 1,59-1,48 (m, 4H), 1,27-1,18 (m, 8H), 0,77 (t, *J* = 6,8 Гц, 6H). ВЭЖХ-МС (Условия С): *t*_r=9,36 мин; *m/z*: 850 [M+1+2DEA]⁺, 923 [M+1+3DEA]⁺.

Пример 51

Синтез и характеристика 4,6-О-бис(5-Метоксипентил)-мио-инозитол-1,2,3,5-тетраakis(тиофосфат) октанатриевой соли (Соединение 51)

[396] Согласно общей методике снятия защиты с фосфата U из 54 мг (IV'-2) получали 2,2 мг Соединения 51 (5%). ¹H ЯМР (400 МГц, D₂O) δ 4,65-4,25 (m, 6H), 3,68 (m, 4H), 3,39 (t, *J* = 6,8 Гц, 4H), 3,23 (s, 6H), 1,60-1,47 (m, 8H), 1,30 (m, 4H). ³¹P ЯМР (162 МГц, D₂O) δ 45,82, 45,22, 44,23. ВЭЖХ-МС (Условия С): *t*_r=9,89 мин; *m/z*: 910 [M+1+2DEA]⁺, 983 [M+1+3DEA]⁺.

Пример 52

Синтез и характеристика 4,6-О-бис(3-карбоксипропил)-мио-инозитол-1,2,3,5-тетраakis(фосфат) деканатриевой соли (Соединение 52)

[397] Согласно общей методике снятия защиты с фосфата J из 40 мг (IV-47) получали 11 мг Соединения 52 (34%). ¹H ЯМР (400 МГц, D₂O) δ 4,31-4,24 (m, 3H), 4,12-4,08 (m, 1H), 4,01 (br, 2H), 3,58 (m, 4H), 2,11 (m, 4H), 1,72 (m, 4H). ВЭЖХ-МС (Условия С): *t*_r= 10,73 мин; *m/z*: 746 [M+1+1DEA]⁺, 819 [M+1+2DEA]⁺.

Пример 53

Синтез и характеристика 4,6-О-Дипропаргил-мио-инозитол-1,2,3,5-тетраakis(фосфат) октанатриевой соли (Соединение 53)

[398] Согласно общей методике снятия защиты с фосфата U из 50 мг (IV-48) получали 10 мг Соединения 53 (35%). ¹H ЯМР (400 МГц, D₂O) δ 4,89-4,81 (m, 1H), 4,43 (d, *J* = 1,9 Гц, 4H), 4,11-3,87 (m, 3H), 3,79-3,60 (m, 2H), 2,77 (t, *J* = 1,9 Гц, 2H). ³¹P ЯМР (162 МГц, D₂O) δ 1,22, 0,47, -0,86. ВЭЖХ-МС (Условия С): *t*_r=10,70 мин; *m/z*: 724 [M+1+2DEA]⁺, 797 [M+1+3DEA]⁺.

Фармакологические анализы

А. Ингибирование кристаллизации фосфата кальция in vitro

[399] In vitro эффективность замещенных производных IP4-4,6 (например, Соединений 1-53) по настоящему изобретению в ингибировании кристаллизации фосфата кальция в образцах плазмы человека оценивали в соответствии с спектрофотометрическим анализом, ранее описанным в данной области техники (Феррер М. и др., Sci Rep 2017; 7:6858, doi:10.1038/s41598-017-07203-x).

[400] Использовали 96-луночный планшет. В плазму добавляли (1 объем замещенных производных IP4-4,6 по изобретению на 19 объемов плазмы) с возрастающими концентрациями производных в диапазоне 0-100 мкМ. Затем плазму центрифугировали при 10000 g при комнатной температуре и затем смешивали со смесью 5 мМ гидрофосфата и 41,67 мМ кальция для достижения конечных концентраций 1,5 мМ фосфата и 12,5 мМ кальция соответственно. Все растворы реагентов фильтровали, и доводили pH до 7,4.

[401] Кристаллизацию фосфата кальция контролировали спектрофотометрически в течение 30 минут при комнатной температуре путем измерения прироста поглощения при 550 нм с использованием спектрофотометра Biotek Powerwave XS Microplate (BioTek Instruments, Inc., Винуски, Вирджиния, США). Планшет инкубировали при комнатной температуре в орбитальном шейкере, и измеряли поглощение каждые 3 минуты.

[402] Кристаллизацию в плазме оценивали на основе измерения крутизны в линейном диапазоне от 6 до 24 минут по графикам увеличения поглощения в зависимости от логарифма времени. Эффективность различных производных мио-инозитолфосфатов в предотвращении образования кристаллов фосфата кальция in vitro оценивали на образцах плазмы человека с использованием наклонов, полученных между 6 и 24 минутами. Ингибирование кристаллизации измеряли путем сравнения наклонов контрольного образца (холостой плазмы) с наклонами образцов, содержащих ингибитор, как показано ниже:

[403]

$$\begin{aligned} & \% \text{Ингибирования кристаллизации} \\ & = \frac{\text{Наклон(холостая плазма)} - \text{Наклон (ингибитор)}}{\text{Наклон (холостая плазма)}} \cdot 100 \end{aligned}$$

[404] См. Таблицу 13.

Таблица 13

Соединение	Семейство	Пример	Относительная эффективность
6	A	1	+++
7	A	2	+
10	A	4	+++
9	A	5	+++
11	A	6	+
12	A	7	+
4	A	8	+++
1	A	9	+++
5	A	10	+++
2	A	11	+
3	A	12	+++
13	A	13	++
14	A	14	+++
15	A	15	+
16	A	16	+++
17	A	17	+
31	B	18	+++
32	B	19	+++
33	B	20	++
36	B	21	++
37	B	22	++
38	B	23	+++
39	B	24	+++
34	B	25	++
45	C	26	+++
18	A	27	+++
19	A	28	+
35	B	29	+++
28	A	30	+++
29	A	31	+++

Соединение	Семейство	Пример	Относительная эффективность
43	В	32	++
44	В	33	+
22	А	35	+++
23	А	36	+
21	А	37	+
20	А	38	+++
46	С	39	++
47	С	40	+++
24	А	41	+
27	А	42	+++
48	С	43	+
49	С	44	++
40	В	45	+++
41	В	46	+++
26	С	47	+++
30	А	48	+++
25	С	49	+++
50	Д	50	+
51	Д	51	+
52	А	52	+++
53	А	53	+++

Обозначение:

+++ - $EC_{50} \leq 5$ мкМ

++ - $5 \text{ мкМ} < EC_{50} \leq 10$ мкМ

+ - $EC_{50} > 10$ мкМ

В. Влияние in vivo на кальцификацию и перфузию крови

[405] Влияние соединений 1, 6, 9, 14, 18, 31 и 39 на перфузию крови и кальцификацию тканей после начала ишемии конечностей тестировали с использованием модели крыс в течение 5 дней. Ишемию конечностей вызывали во всех группах от D1 до D3, за исключением группы плацебо, в которой ишемия не вызывалась. Животным вводили плацебо и составы активного агента от D1 до D5. Наблюдения проводили в нескольких

точках во время лечения от D0 до D5. Всех животных взвешивали каждый день перед лечением.

[406] Использовали семьдесят два самца крысы Sprague Dawley (SD) (Envigo Corp., Huntingdon, GB) массой примерно 150-200 г. Крыс кормили кормом LASQCDiet® Rod14-H (LASvendi GmbH, Soest, DE). Крысы были разделены на 9 групп, по 8 животных в каждой, следующим образом:

[407] Группа 1 – Контроль (плацебо)

[408] Группа 2 - Физиологический солевой раствор

[409] Группа 3 – Соединение 1

[410] Группа 4 – Соединение 6

[411] Группа 5 – Соединение 9

[412] Группа 6 – Соединение 14

[413] Группа 7 – Соединение 18

[414] Группа 8 – Соединение 31

[415] Группа 9 – Соединение 39

[416] Ишемию конечностей индуцировали у крыс групп 2-9 путем подкожного введения 150 000 МЕ/кг витамина D₃ (холекальциферол, Дюфафрал D₃ 1000; Zoetis Inc., Парсиппани, Нью-Джерси, США) в физиологическом растворе (2 мл/кг) каждый день в период с D1 по D3. Крысам 1-й группы витамин D₃ не вводили.

[417] Крысам в группах 1 и 2 ежедневно вводили 2 мл/кг физиологического раствора с D1 по D5 подкожно. Животным групп 3-9 вводили подкожно по 30 мг/кг соединений 1, 6, 9, 14, 18, 31 и 39 соответственно в физиологическом растворе (2 мл/кг) каждый день с D1 по D5.

[418] Функциональный статус конечностей и состояние ишемии оценивали с помощью лазерного доплеровского аппарата для визуализации перфузии PeriCam PSI Normal Resolution (Perimed AB, Järfälla, SE) во всех группах на D0 и D5. Разность перфузии и коэффициент перфузии рассчитывали путем сравнения исходного уровня и показаний D0 или D5 для каждой группы. Кроме того, также рассчитывали коэффициент перфузии крови каждой группы лечения (т.е. групп с 2 по 9) и группы плацебо. См. Таблицу 14.

[419] Всех крыс групп 1-9 умерщвляли на D5 через 30 минут после введения дозы для определения их исходных значений Ca. Животных анестезировали ингаляцией изофлурана. Для измерения содержания кальция собирали всю аорту, сонные артерии, бедренные артерии, сердце и правую почку субъектов. Ткани лиофилизировали в течение 48-72 ч и взвешивали. Затем лиофилизированные ткани расщепляли смесью HNO₃:HClO₄ (1:1) в сухом инкубаторе в течение 2–4 ч при 180°C. Расщепленные ткани впоследствии разводили

сверхчистой водой MilliQ® (MilliporeSigma (Merck KGaA), Берлингтон, Массачусетс, США) до конечного объема 5 мл (т. е. для бедренных артерий и сонных артерий) до 10 мл (т. е. для сердца, почки и аорты). Содержание кальция определяли количественно с помощью оптической эмиссионной спектроскопии с индуктивно связанной плазмой (ICP-OES) с использованием спектрометра Optima 7300 DV ICP-OES System (PerkinElmer, Inc., Уолтем, Массачусетс, США) в соответствии с инструкциями производителя. Также рассчитывали среднее восстановление перфузии крови по сравнению с носителем и плацебо. См. Таблицу 14. Восстановление для плацебо составило 100%. Восстановление перфузии крови рассчитывали с использованием следующего уравнения: $100 - ((BP \text{ для плацебо} - BP \text{ для нового лекарственного средства}) / (BP \text{ для плацебо} - BP \text{ для носителя})) * 100$.

Таблица 14

	1	6	9	14	18	31	39
Ингибирование кальцификации (%) ¹							
Аорта	Выше	Выше	Ниже	Ниже	Ниже	Выше	Выше
Сонная артерия	Ниже						
Бедренная	Выше	Выше	Выше	Выше	Ниже	Выше	Выше
Сердце	Выше						
Почки	Выше						
Восстановление перфузии крови (%) ²	Ниже	Выше	Выше	Выше	Выше	Выше	Выше

¹ Средний процент ингибирования более или менее 25% ингибирования кальцификации. ² Среднее восстановление перфузии крови более или менее 25%.

[420] Следует понимать, что раздел «Подробное описание», а не разделы «Краткое описание сущности изобретения» и «Реферат», предназначен для использования для интерпретации формулы изобретения. Разделы «Краткое описание сущности изобретения» и «Реферат» могут излагать один или более, но не все, примерные варианты осуществления настоящего изобретения, задуманные автором(ами) настоящего изобретения, и, таким образом, не предназначены для какого-либо ограничения настоящего изобретения и прилагаемой формулы изобретения.

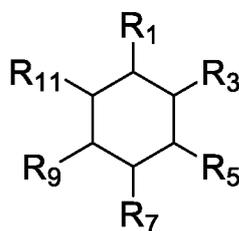
[421] Настоящее изобретение было описано выше с помощью функциональных блоков, иллюстрирующих реализацию заданных функций и их взаимосвязей. Границы этих функциональных блоков определены в настоящем документе произвольно для удобства описания. Альтернативные границы могут быть определены при условии, что указанные функции и их взаимосвязи выполняются надлежащим образом.

[422] Вышеприведенное описание конкретных вариантов осуществления настолько полно раскроет общую природу изобретения, что другие смогут, применяя знания в пределах уровня техники, легко модифицировать и/или адаптировать для различных применений такие конкретные варианты осуществления без ненужных экспериментов, не отступая от общей концепции настоящего изобретения. Таким образом, предполагается, что такие адаптации и модификации находятся в пределах значения и диапазона эквивалентов раскрытых вариантов реализации, основываясь на идеях и руководствах, представленных в настоящем документе. Следует понимать, что фразеология или терминология в настоящем документе предназначена для целей описания, а не ограничения, так что терминология или фразеология настоящего описания должна интерпретироваться квалифицированным специалистом в свете идей и указаний.

[423] Широта и объем настоящего изобретения не должны ограничиваться каким-либо из описанных выше примеров, а должны определяться только в соответствии со следующей формулой изобретения и ее эквивалентами.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение общей формулы I:



I

его фармацевтически приемлемая соль или его комбинация, при этом

(i) R₁, R₃, R₇ и R₁₁ независимо представляют собой OPO₃²⁻; R₅ и R₉ представляют собой замещающие группы, каждая из которых соответствует формуле -O(Алкил)_nX, где n представляет собой целое число от 1 до 20, где концевая группа X выбрана из группы, состоящей из -H, -OR, -NRR', -COOR, -CONRR', -NHCOR, -NHCOOR, -OCONR, -NH₂SO₂R, -NHCONRR', галогена, -CF₃, карбоцикла (насыщенного или ненасыщенного) и гетероцикла (насыщенного или ненасыщенного), и где R и R' представляют собой H или алкильную группу;

(ii) R₁, R₃, R₇ и R₁₁ независимо представляют собой OPO₃²⁻; R₅ и R₉ представляют собой замещающие группы, каждая из которых соответствует формуле -O(Алкил)_ySy(Алкил)_y-Z, где y представляет собой целое число от 0 до 10, где Sy представляет собой циклический линкер, где концевая группа Z выбрана из группы состоящий из алкила, -COR, -OR, -NRR', -COOR, -CONRR', -NHCOR, -NHCOOR, -OCONR, -NH₂SO₂R, -NHCONRR', галогена и -CF₃, и где R и R' представляют собой H или алкильную группу;

(iii) R₁, R₃, R₇ и R₁₁ независимо представляют собой OPO₃²⁻; R₅ и R₉ представляют собой замещающие группы, каждая из которых соответствует формуле -O(Алкил)_yA(Алкил)_y-Z', где y представляет собой целое число от 0 до 10, где A представляет собой линкер, выбранный из группы, состоящей из -CONR-, -NHCOO-, -NH₂SO₂, -NHCONR- -NHCO- и -OCONR, где терминальная группа Z' выбрана из группы, состоящей из -OR, -NRR', -COOR, -CONRR', -NHCOR, -NHCOOR, -OCONR, -NH₂SO₂R, -NHCONRR', карбоцикла (насыщенного или ненасыщенного), гетероцикла (насыщенного или ненасыщенного), и где R и R' представляют собой H или алкильную группу; и

(iv) соединение формулы I представляет собой аналог (i), (ii) или (iii), где по меньшей мере один из R₁, R₃, R₇ или R₁₁ представляет собой тиофосфат (-OPSO₂²⁻).

2. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что R₅ и R₉ представляют собой идентичные замещающие группы.
3. Соединение по любому из пп. 1-2, отличающееся тем, что фармацевтически приемлемая соль представляет собой натриевую соль.
4. Соединение по п. 3, отличающееся тем, что натриевая соль представляет собой тетранатриевую соль, пентанатриевую соль, гексанатриевую соль, гептанатриевую соль, октанатриевую соль, нонанатриевую соль или деканатриевую соль.
5. Соединение по п. 3, отличающееся тем, что натриевая соль представляет собой тетранатриевую соль, пентанатриевую соль, гексанатриевую соль, гептанатриевую соль или октанатриевую соль.
6. Соединение по п. 3, отличающееся тем, что натриевая соль представляет собой гексанатриевую соль, октанатриевую соль, нонанатриевую соль или деканатриевую соль.
7. Соединение по п. 3, отличающееся тем, что натриевая соль представляет собой октанатриевую соль или нонанатриевую соль.
8. Соединение по любому из пп. 1-7, отличающееся тем, что соединение выбрано из группы, состоящей из соединений 1-53 и любой их комбинации.
9. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1-8 и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.
10. Способ ингибирования образования или роста соли/кристаллов кальция у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту эффективного количества соединения формулы I по любому из пп. 1-8 или фармацевтической композиции по п. 9.
11. Способ ингибирования образования или роста соли/кристаллов кальция по п. 10, отличающийся тем, что соль/кристалл кальция представляет собой фосфат кальция.
12. Способ ингибирования образования или роста соли/кристаллов кальция по п. 11, отличающийся тем, что фосфат кальция представляет собой гидроксиапатит.
13. Способ лечения или предотвращения заболевания или состояния, связанного с патологической кристаллизацией, у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту эффективного количества соединения формулы I по любому из пп. 1-8 или фармацевтической композиции по п. 9.
14. Способ ингибирования прогрессирования процесса кристаллизации у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту эффективного количества соединения формулы I по любому из пп. 1-8 или фармацевтической композиции по п. 9.

15. Способ восстановления или увеличения перфузии крови у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту эффективного количества соединения формулы I по любому из пп. 1-8 или фармацевтической композиции по п. 9.

16. Способы по любому из пп. 10-15, отличающиеся тем, что субъектом является человек.

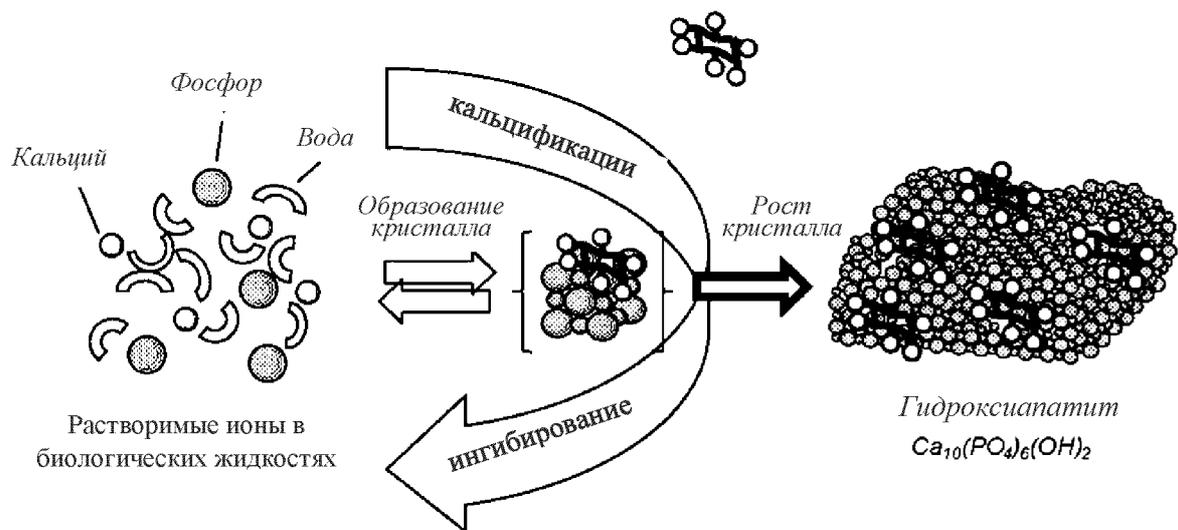
17. Способы по любому из пп. 10-16, отличающиеся тем, что введение является местным, энтеральным или парентеральным.

18. Способы по п. 17, отличающиеся тем, что парентеральное введение является внутривенным или подкожным.

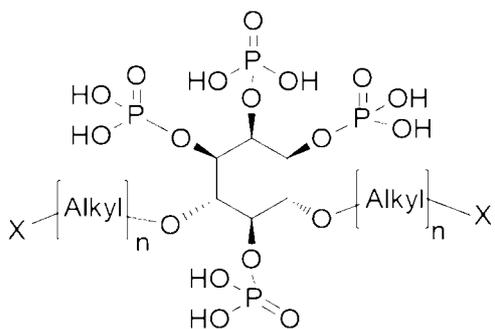
19. Соединение, выбранное из группы, состоящей из соединений, перечисленных в Таблице 1.

20. Набор или готовое изделие, содержащее по меньшей мере одно соединение по любому из пп. 1-8, фармацевтическую композицию по п. 9 или соединение по п. 19.

21. Способ получения соединения формулы I по любому из пп. 1-8, включающий применение по меньшей мере одного соединения по п. 19.



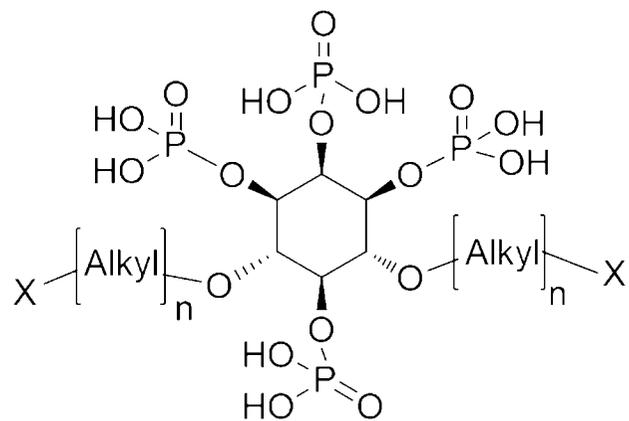
ФИГ. 1



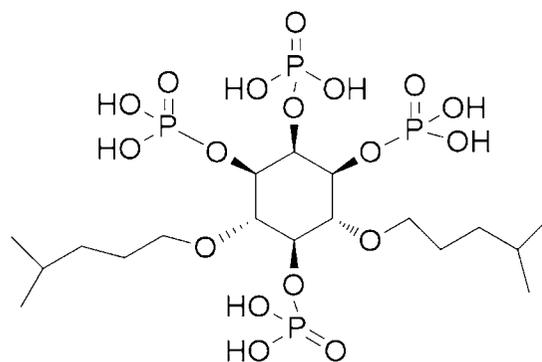
n	X	Акил	Название
5	H	CH ₂	Соединение 1
10	H	CH ₂	Соединение 2
14	H	CH ₂	Соединение 3
3	H	CH ₂	Соединение 4
7	H	CH ₂	Соединение 5
5	-OH	CH ₂	Соединение 6
10	-OH	CH ₂	Соединение 7
14	-OH	CH ₂	Соединение 8
5	OMe	CH ₂	Соединение 9
3	OMe	CH ₂	Соединение 10
7	OMe	CH ₂	Соединение 11
9	OMe	CH ₂	Соединение 12
3	NH ₂	CH ₂	Соединение 13
5	NH ₂	CH ₂	Соединение 14
10	NH ₂	CH ₂	Соединение 15
5	Пиразол	CH ₂	Соединение 16
5	Триазол	CH ₂	Соединение 17
5	COOH	CH ₂	Соединение 18
10	COOH	CH ₂	Соединение 19
19	OMe	CH ₂	Соединение 20
3	COOH	CH ₂	Соединение 52

Семейство А

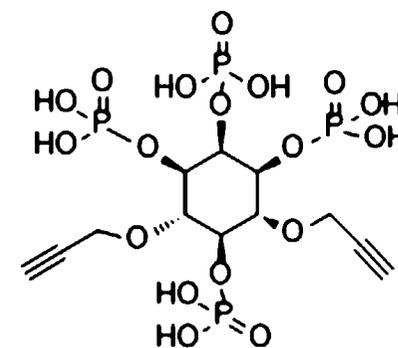
ФИГ. 2А



n	X	Акил	Название
3	-CF ₃	CH ₂	Соединение 22
5	-CF ₃	CH ₂	Соединение 23
3	-NHCOOMe	CH ₂	Соединение 24
5	-NHCOOMe	CH ₂	Соединение 25
3	-CONH ₂	CH ₂	Соединение 26
5	-NHCOMe	CH ₂	Соединение 27
2	CyPr	CH ₂	Соединение 28
2	CyP	CH ₂	Соединение 29
5	-NHCONHPr	CH ₂	Соединение 30



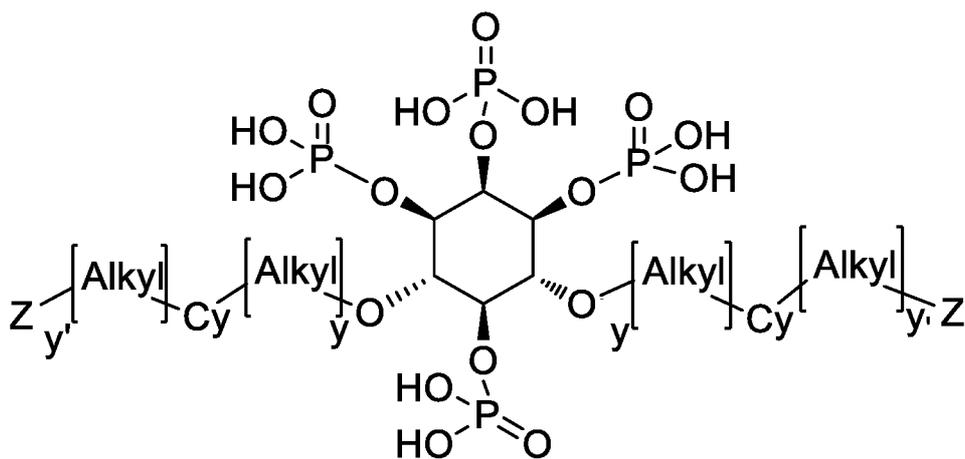
Соединение 21



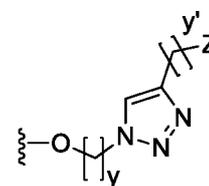
Соединение 53

Семейство А

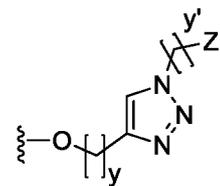
ФИГ. 2В



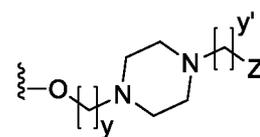
y	Cy	y'	Z	Акил	Название
1	Триазол-2	2	COOH	CH ₂	Соединение 31
1	Триазол-2	3	OMe	CH ₂	Соединение 32
1	Триазол-2	6	OMe	CH ₂	Соединение 33
2	Пиперазин	0	COCH ₃	CH ₂	Соединение 34
3	Триазол-1	2	COOH	CH ₂	Соединение 35
3	Триазол-1	1	OMe	CH ₂	Соединение 36
4	Триазол-1	1	OMe	CH ₂	Соединение 37
5	Триазол-1	1	OMe	CH ₂	Соединение 38
6	Триазол-1	1	OMe	CH ₂	Соединение 39
6	Триазол-1	0	COOH	CH ₂	Соединение 40
6	Триазол-1	1/0	OMe/COOH	CH ₂	Соединение 41



Триазол-1



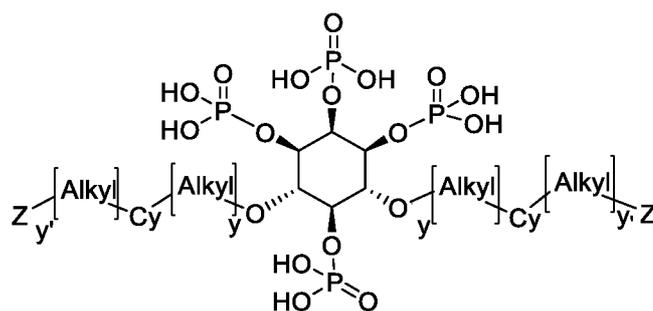
Триазол-2



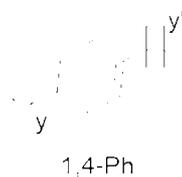
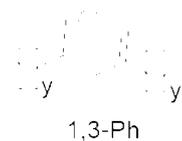
Пиперазин

Семейство В

ФИГ. 3А

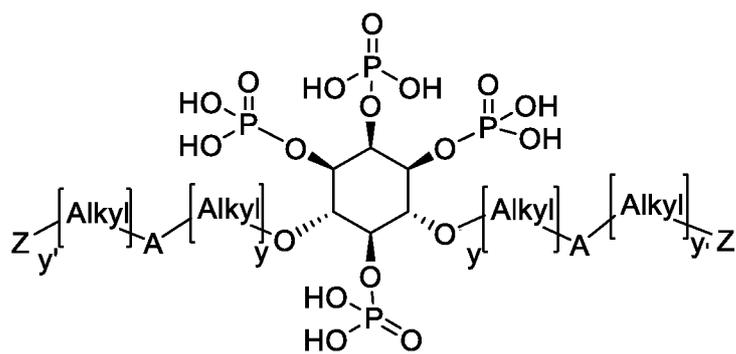


y	Cy	y'	Z	Акил	Название
3	1,4-Ph	0	Me	CH ₂	Соединение 42
3	1,4-Ph	0	OMe	CH ₂	Соединение 43
3	1,4-Ph	0	CF ₃	CH ₂	Соединение 44



Семейство В

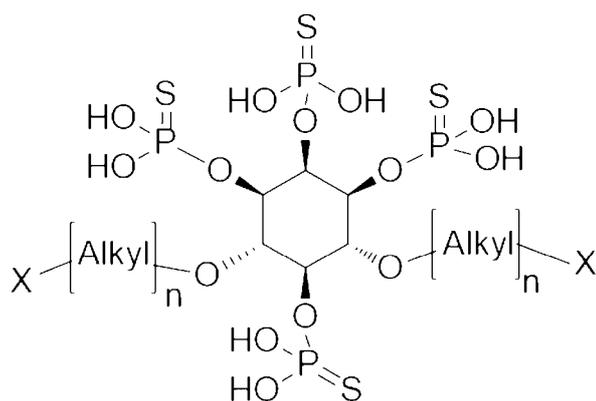
ФИГ. 3В



y	A	y'	Z	Акил	Название
3	NHCO	3	COOH	CH ₂	Соединение 45
3	NHCONH	0	Ph	CH ₂	Соединение 46
3	NHCONH	0	CyP	CH ₂	Соединение 47
5	NHCO	0	Ph	CH ₂	Соединение 48
5	NHCO	0	Тиофен	CH ₂	Соединение 49

Семейство С

ФИГ. 4



n	X	Акил	Название
5	H	CH ₂	Соединение 50
5	OMe	CH ₂	Соединение 51

Семейство D

ФИГ. 5

Защита мио-инозитолом

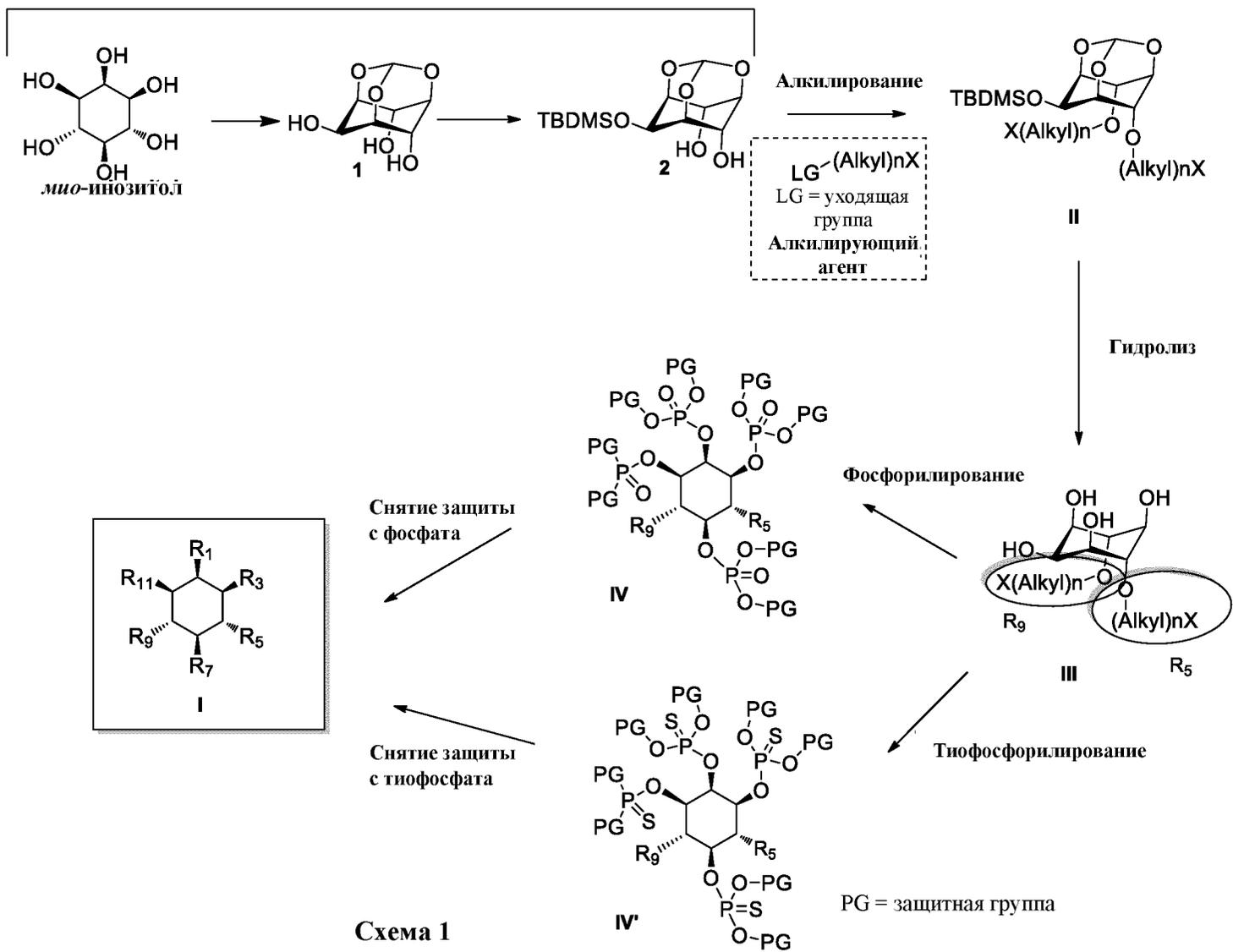


Схема 1

ФИГ. 6

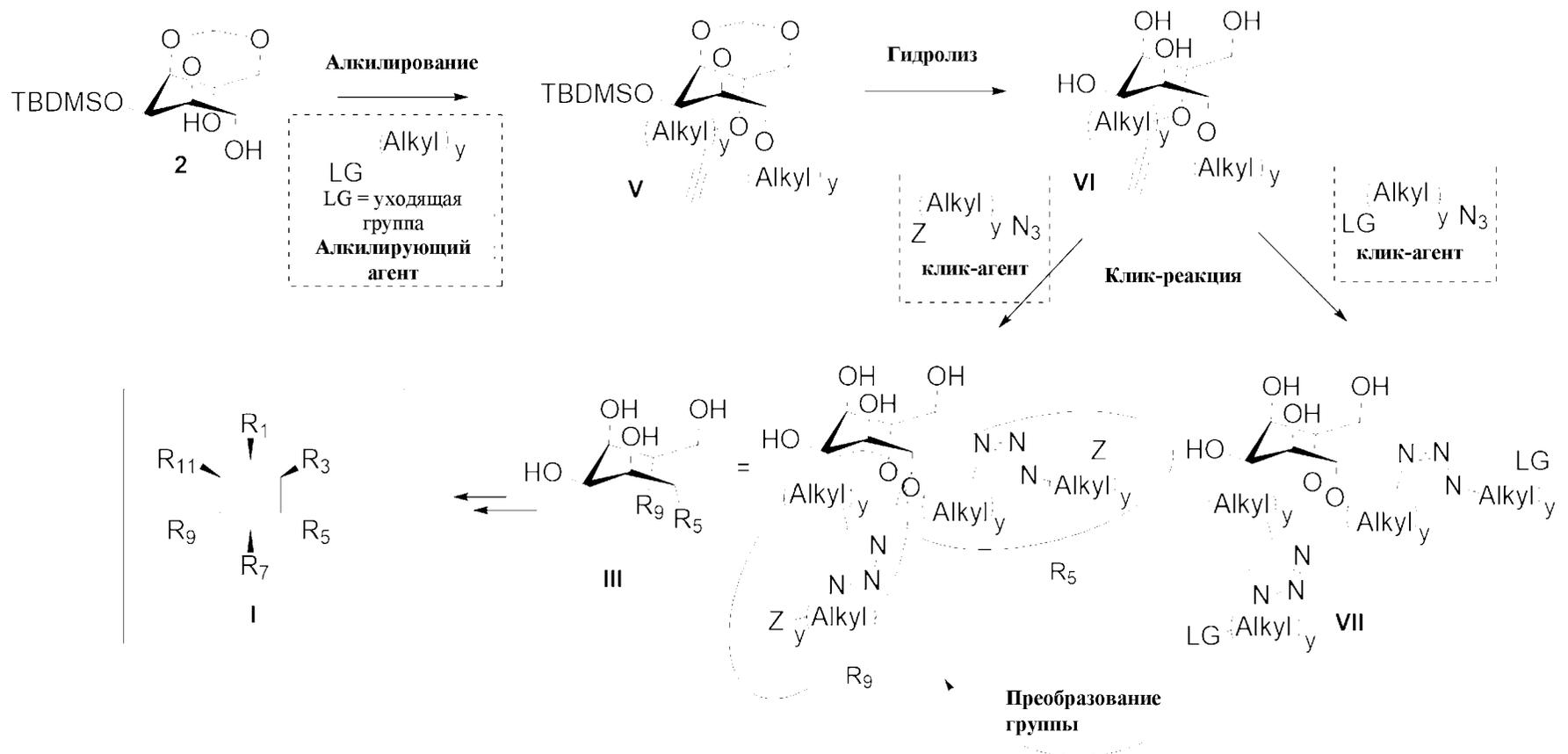


Схема 2

ФИГ. 7

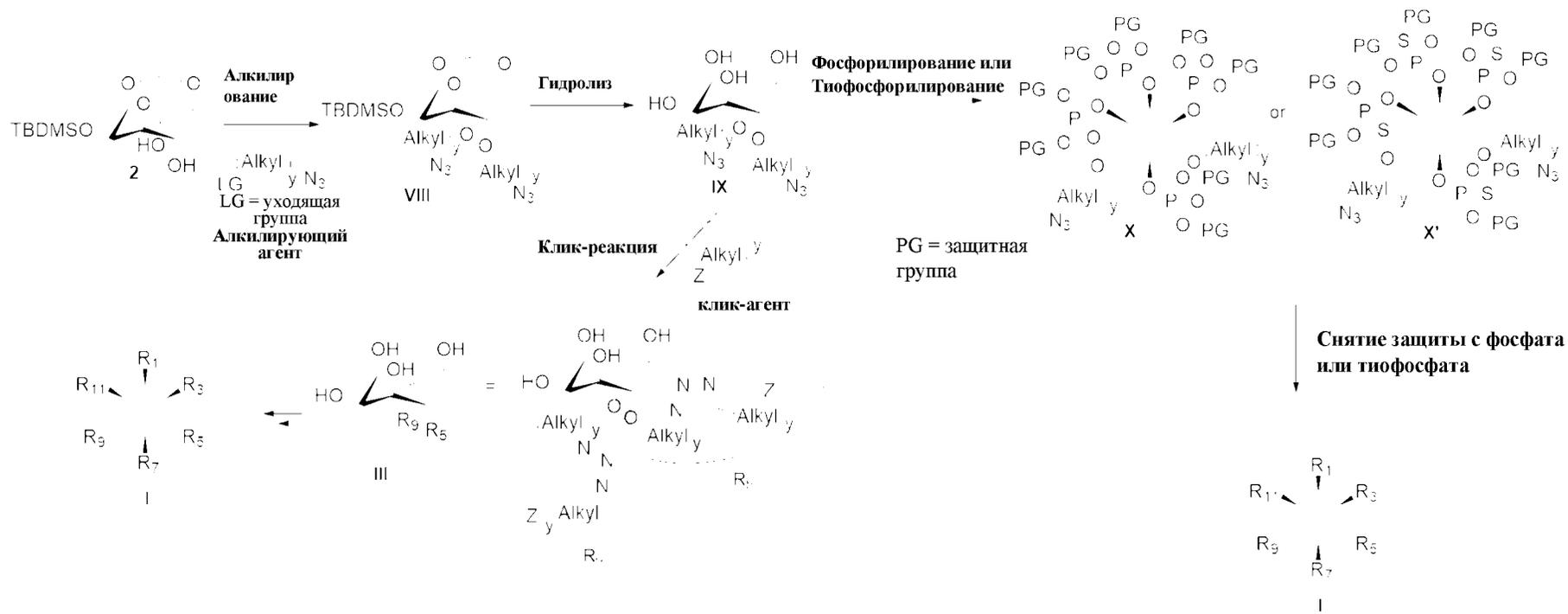


Схема 3

ФИГ. 8

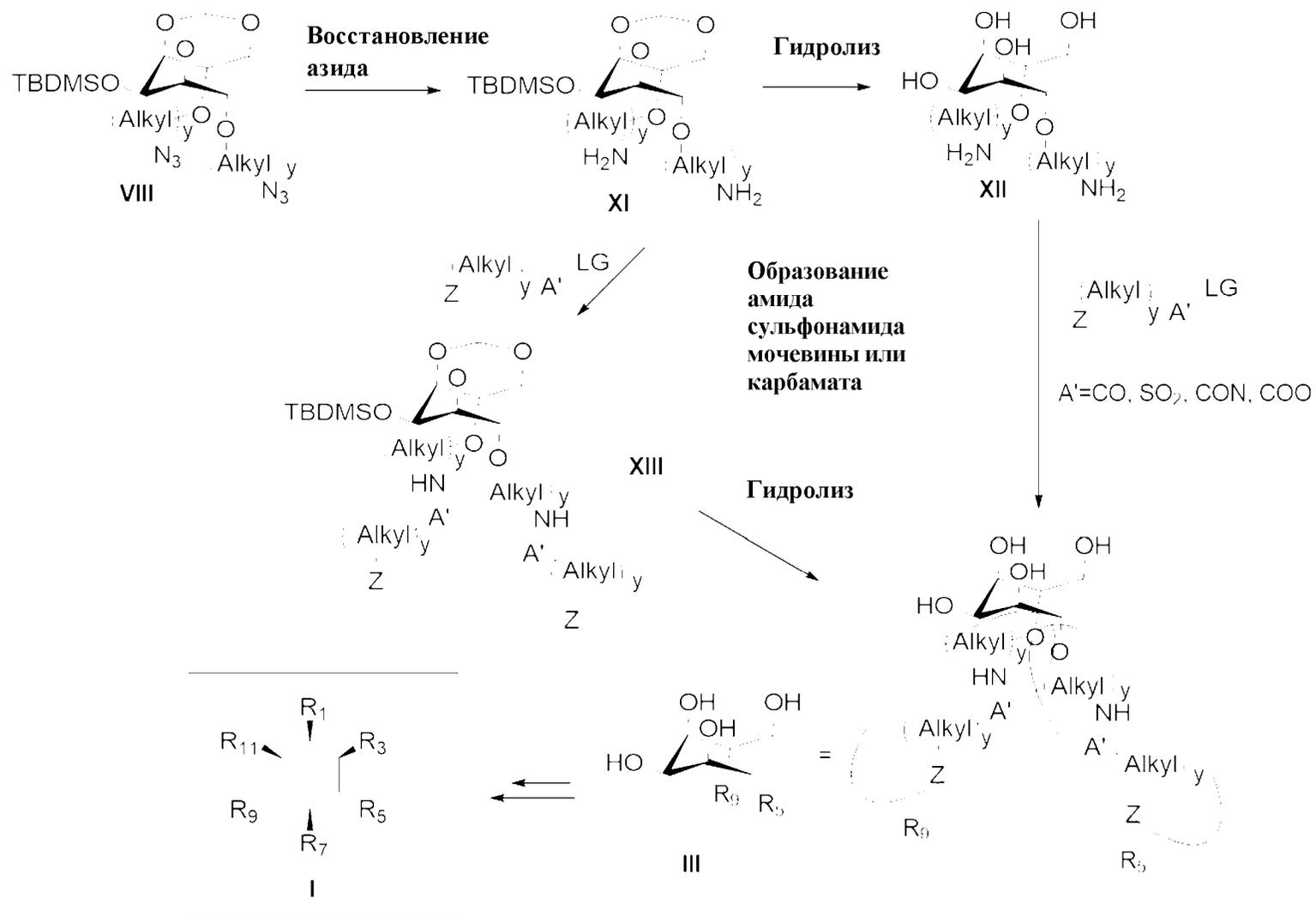


Схема 4

ФИГ. 9

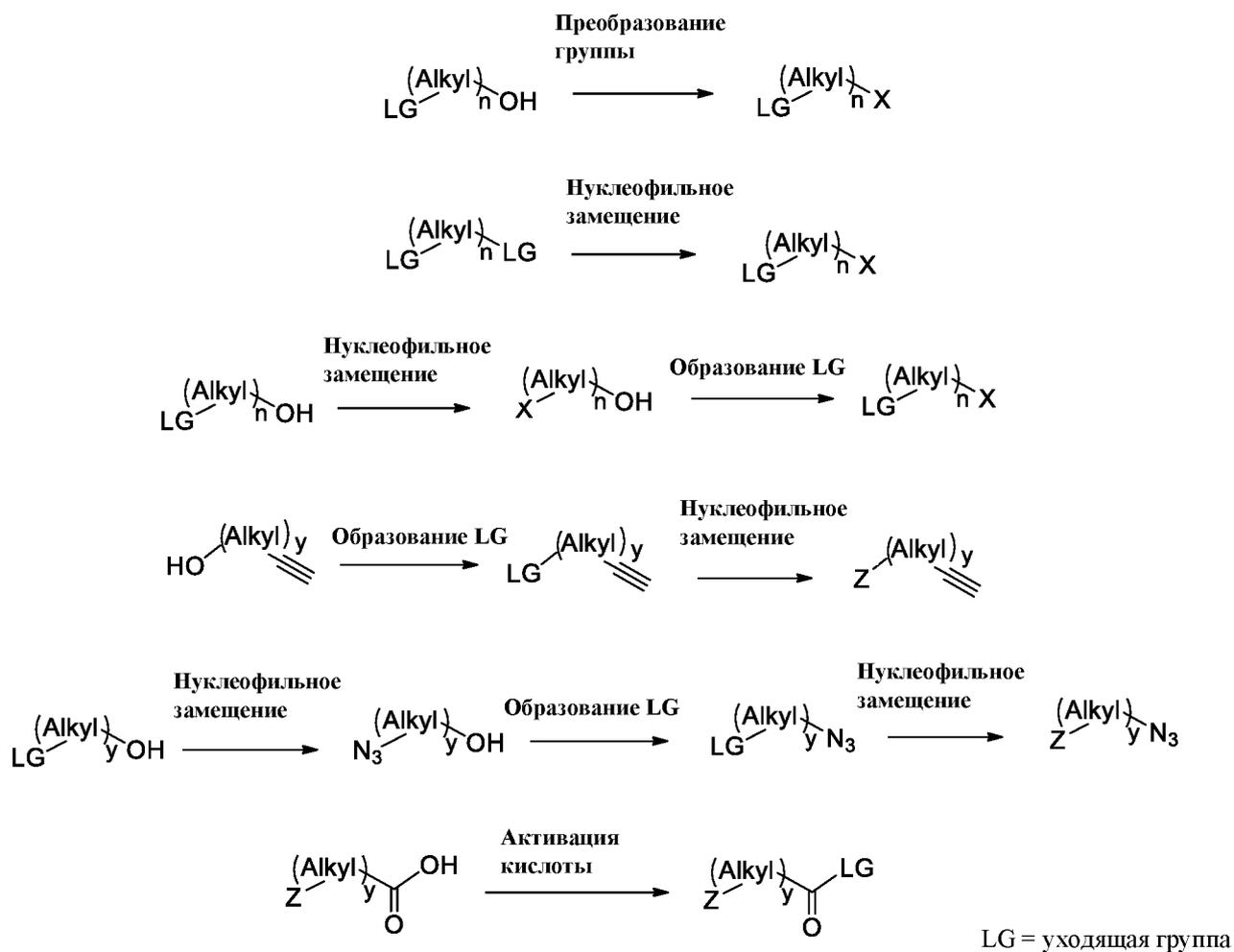


Схема 5

ФИГ. 10