

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ(12) **ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ**

(21)(22) Заявка: 2013133788/04, 22.12.2011

Приоритет(ы):

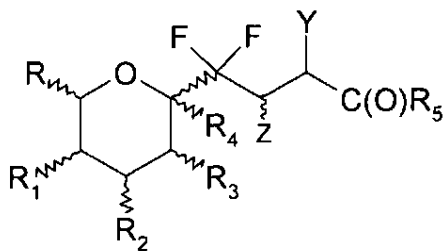
(30) Конвенционный приоритет:
22.12.2010 EP 10306493.7

(43) Дата публикации заявки: 27.01.2015 Бюл. № 3

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 22.07.2013(86) Заявка РСТ:
EP 2011/073822 (22.12.2011)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2012/085221 (28.06.2012)Адрес для переписки:
197101, Санкт-Петербург, а/я 128, "АРС-
ПАТЕНТ"(71) Заявитель(и):
ТФШЕМ (FR)(72) Автор(ы):
**ДЕЛЬЯНКУР-ГОДФРУА Жеральдин (FR),
ФИЙОН Ясент (FR),
МАРТЕН Тибо (FR)**(54) **ПРОИЗВОДНЫЕ ГЛИКО-CF₂-СЕРИНА И ГЛИКО-CF₂-ТРЕОНИНА**

(57) Формула изобретения

1. Соединение, имеющее формулу (I):



(I)

или его фармацевтически приемлемая соль, таутомер, стереоизомер или смесь стереоизомеров в любом соотношении, в частности смесь энантиомеров, и конкретно рацемическая смесь,

в котором:

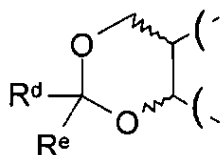
- Y представляет собой группу CN, NO₂, NR₆R₇ или CH₂NR₆R₇,- Z представляет собой H или CH₃,- R представляет собой атом водорода или фтора, или группу CH₃, CH₂F,CH₂OSiR^{a1}R^{b1}R^{c1}, CH₂OR₈, CH₂OC(O)R₉, CH₂OCO₂R₁₀, CH₂OC(O)NR₁₁R₁₂, CH₂OP(O)
(OR₁₃)₂ или CH₂OSO₃R₁₄,

- R₁ и R₂ представляют собой независимо друг от друга атом фтора или группу OSiR^{a2}R^{b2}R^{c2}, OR₁₅, OC(O)R₁₆, OCO₂R₁₇, OC(O)NR₁₈R₁₉, OP(O)(OR₂₀)₂ или OSO₃R₂₁,

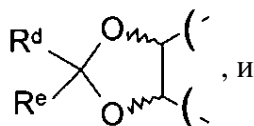
- R₃ представляет собой атом фтора или группу OSiR^{a3}R^{b3}R^{c3}, OR₂₂, OC(O)R₂₃, OCO₂R₂₄, OCONR₂₅R₂₆, OP(O)(OR₂₇)₂, OSO₃R₂₈, N₃, фталимидил, NR₂₉R₃₀, NR₃₁C(O)R₃₂, NR₃₃C(O)OR₃₄, N(C(O)R₃₅)C(O)R₃₆, N(C(O)R₃₇)C(O)OR₃₈ и N(C(O)OR₃₉)C(O)OR₄₀,

- R₄ представляет собой атом водорода или галогена или группу OSiR^{a4}R^{b4}R^{c4}, OR₄₁, OC(O)R₄₂, OCO₂R₄₃, OCONR₄₄R₄₅, OP(O)(OR₄₆)₂ или OSO₃R₄₇,

либо R и R₁, вместе с несущими их атомами углерода образуют циклический ацеталь, имеющий следующую формулу:



и/или (R₁ и R₂), (R₂ и R₃) и/или (R₃ и R₄) вместе с несущими их атомами углерода образуют циклический ацеталь, имеющий следующую формулу:



- R₅ представляет собой атом водорода или галогена или группу R₄₈, OR₄₉ или NR₅₀R₅₁,

где:

- R₆ представляет собой:

- атом водорода,
- (C₁-C₆)алкильную, (C₂-C₆)алкенильную, (C₂-C₆)алкинильную, (C₃-C₇)циклоалкильную, 5-7-членную гетероциклоалкильную, арильную, гетероарильную, арил-(C₁-C₆)алкильную, гетероарил-(C₁-C₆)алкильную, (C₁-C₆)-алкиларильную или (C₁-C₆)-алкил-гетероарильную группу, которая возможно замещена одной или более группами, выбранными из атома галогена, OH, COOH и CHO,

- группу C(O)R₅₂ или

- группу C(O)OR₅₃,

- R₇ представляет собой:

- атом водорода,

-(C₁-C₆)алкильную, (C₂-C₆)алкенильную, (C₂-C₆)алкинильную, (C₃-C₇)циклоалкильную, 5-7-членную гетероциклоалкильную, арильную, гетероарильную, арил-(C₁-C₆)алкильную, гетероарил-(C₁-C₆)алкильную, (C₁-C₆)-алкиларильную или (C₁-C₆)-алкил-гетероарильную группу, которая возможно замещена одной или более группами, выбранными из атома галогена, OH, COOH и CHO,

- группу C(O)R₅₂,

- группу C(O)OR₅₃ или

- N-защитную группу,

- R_e, R₁₅, R₂₂ и R₄₁ представляют собой независимо друг от друга атом водорода, O-защитную группу или (C₁-C₆)алкильную, (C₂-C₆)алкенильную, (C₂-C₆)алкинильную,

(C₃-C₇)циклоалкильную, 5-7-членную гетероциклоалкильную, арильную, гетероарильную, арил-(C₁-C₆)алкильную, гетероарил-(C₁-C₆)алкильную, (C₁-C₆)-алкиларильную, (C₁-C₆)-алкил-гетероарильную, сахаридную или полисахаридную группу, которая возможно замещена одной или более группами, выбранными из атома галогена, OH, COOH и CHO,

- R₉, R₁₀, R₁₆, R₁₇, R₂₃, R₂₄, R₃₂, R₃₄-R₄₀, R₄₂, R₄₃, R₄₈, R₅₂ и R₅₃ представляют собой независимо друг от друга (C₁-C₆)алкильную, (C₂-C₆)алкенильную, (C₂-C₆)алкинильную, (C₃-C₇)циклоалкильную, 5-7-членную гетероциклоалкильную, арильную, гетероарильную, арил-(C₁-C₆)алкильную, гетероарил-(C₁-C₆)алкильную, (C₁-C₆)-алкиларильную или (C₁-C₆)-алкил-гетероарильную группу, которая возможно замещена одной или более группами, выбранными из атома галогена, OH, COOH и CHO,

- R₁₁, R₁₂, R₁₈, R₁₉, R₂₅, R₂₆, R₂₉-R₃₁, R₃₃, R₄₄, R₄₅, R₅₀ и R₅₁ представляют собой независимо друг от друга атом водорода или (C₁-C₆)алкильную, (C₂-C₆)алкенильную, (C₂-C₆)алкинильную, арильную, гетероарильную, арил-(C₁-C₆)алкильную, гетероарил-(C₁-C₆)алкильную, (C₁-C₆)-алкиларильную или (C₂-C₆)-алкил-гетероарильную группу, которая возможно замещена одной или более группами, выбранными из атома галогена, OH, COOH и CHO,

- R₁₃, R₁₄, R₂₀, R₂₁, R₂₇, R₂₈, R₄₆ и R₄₇ представляют собой независимо друг от друга атом водорода или (C₁-C₆)алкильную группу,

- R₄₉ представляет собой:

- атом водорода,

-(C₁-C₆)алкильную, (C₂-C₆)алкенильную, (C₂-C₆)алкинильную,

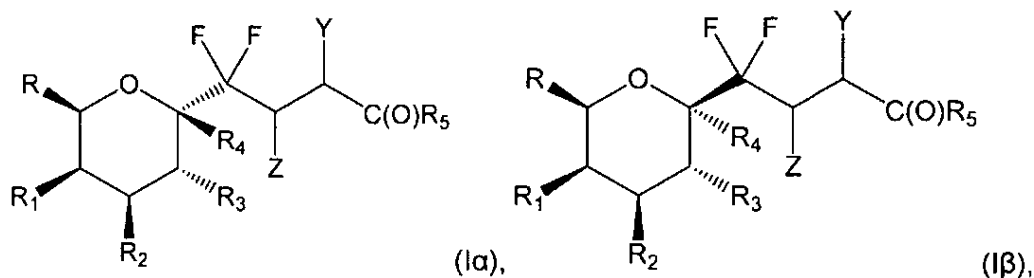
(C₃-C₇)циклоалкильную, 5-7-членную гетероциклоалкильную, арильную, гетероарильную, арил-(C₁-C₆)алкильную, гетероарил-(C₁-C₆)алкильную, (C₂-C₆)-алкиларильную или (C₁-C₆)-алкил-гетероарильную группу, которая возможно замещена одной или более группами, выбранными из атома галогена, OH, COOH и CHO, или

- O-защитную группу,

- R^{a1}-R^{a4}, R^{b1}-R^{b4} и R^{c1}-R^{c4} представляют собой независимо друг от друга (C₁-C₆)алкильную, арильную или арил-(C₁-C₆)алкильную группу, и

- R^d и R^e представляют собой независимо друг от друга атом водорода или (C₁-C₆)алкильную группу.

2. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что оно соответствует соединениям, имеющим формулы (Iα) или (Iβ):



в которых R, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, Z и Y являются такими, как определено в п. 1.

3. Соединение по п.1, отличающееся тем, что R представляет собой группу CH₂OR₈; R₁ и R₂ представляют собой независимо друг от друга группу OR₁₅; и R₃ представляет собой группу OR₂₂ или NR₃₁C(O)R₃₂, где R₈, R₁₅ и R₂₂ предпочтительно представляют

собой атом водорода или О-защитную группу, R₃₁ предпочтительно представляет собой атом водорода, и R₃₂ представляет собой (C₁-C₆)алкильную группу.

4. Соединение по п.1, отличающееся тем, что R₄ представляет собой атом водорода или группу OR₄₁, в которой R₄₁ предпочтительно представляет собой атом водорода или О-защитную группу.

5. Соединение по п.1, отличающееся тем, что Y представляет собой группу NR₆R₇ или CH₂NR₆R₇, в которых R₆ и R₇ являются такими, как определено в п. 1, и, в частности, в которых R₆ представляет собой атом водорода или (C₁-C₆)алкильную группу, а R₇ представляет собой:

- атом водорода,
- (C₁-C₆)алкильную, арильную или арил-(C₁-C₆)алкильную группу,
- группу C(O)R₅₂, в которой R₅₂ является таким, как определено выше, и представляет собой, в частности, (C₁-C₆)алкильную, арильную или арил-(C₁-C₆)алкильную группу,
- группу C(O)OR₅₃, в которой R₅₃ является таким, как определено выше, и представляет собой, в частности, (C₁-C₆)алкильную, арильную или арил-(C₁-C₆)алкильную группу, или
- N-защитную группу.

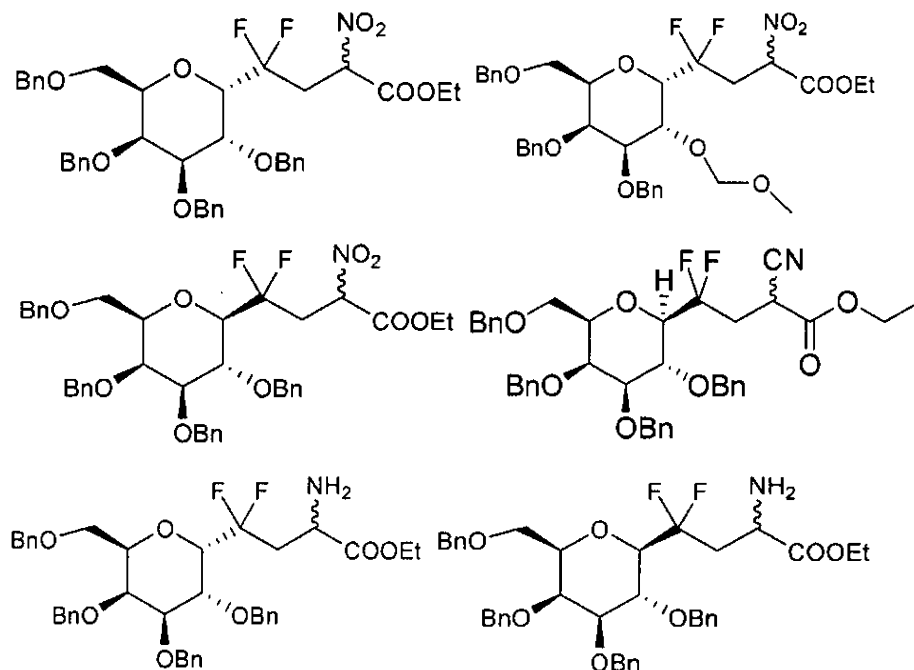
6. Соединение по п.1, отличающееся тем, что R₅ представляет собой предпочтительно группу OR₄₉, в которой R₄₉ является таким, как определено в п. 1, и предпочтительно представляет собой атом водорода, (C₁-C₆)алкильную группу или О-защитную группу.

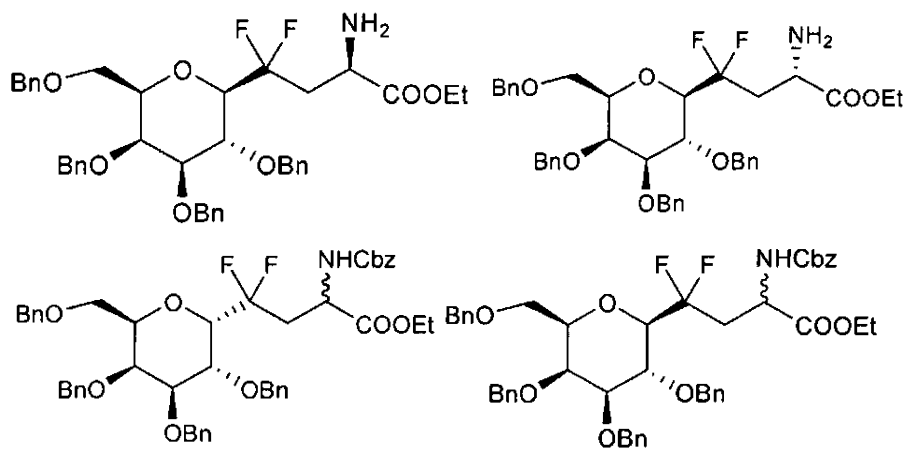
7. Соединение по п.1, отличающееся тем, что Y представляет собой группу NR₆R₇ или CH₂NR₆R₇, и R₅ представляет собой группу OR₄₉, причем:

R₆ и R₇ каждый представляет собой атом водорода, и R₄₉ представляет собой О-защитную группу, такую как (C₁-C₆)алкильная группа, или

R₄₉ и R₆ каждый представляет собой атом водорода, и R₇ представляет собой N-защитную группу.

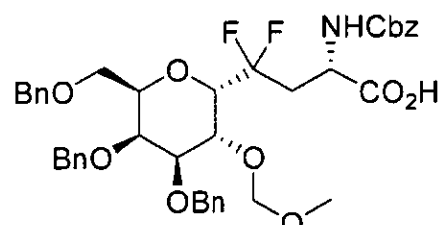
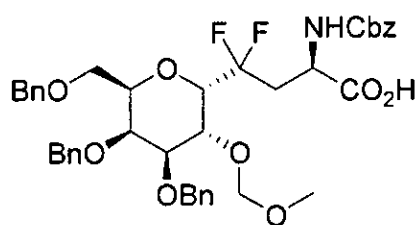
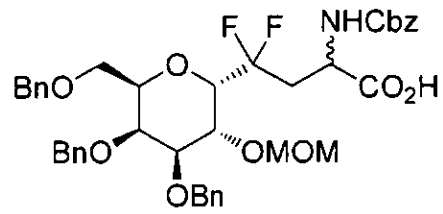
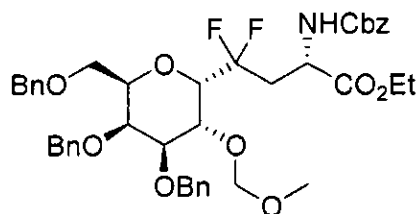
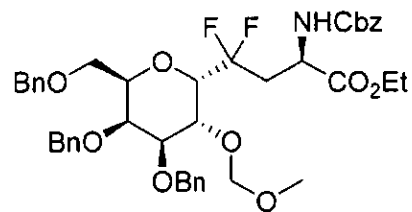
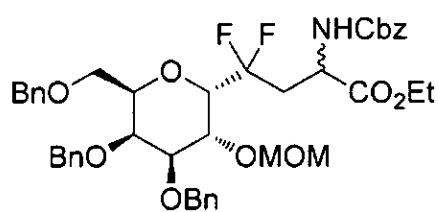
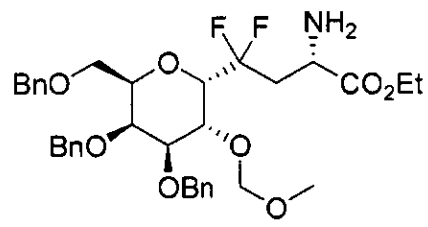
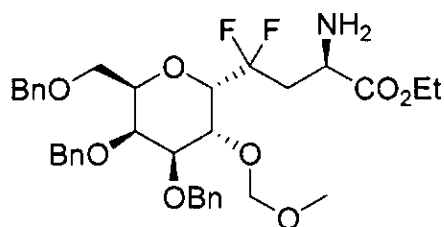
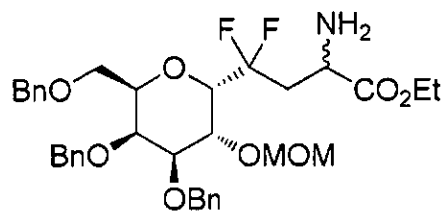
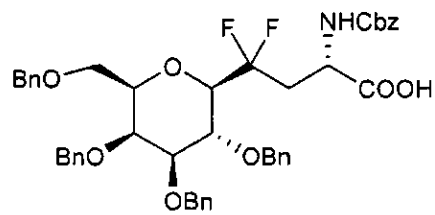
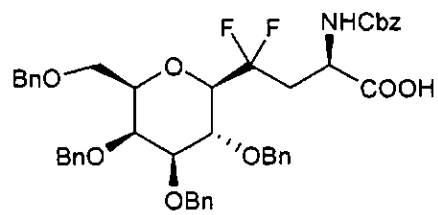
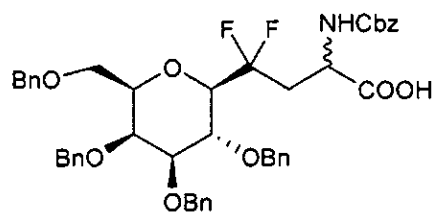
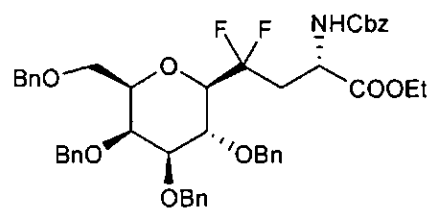
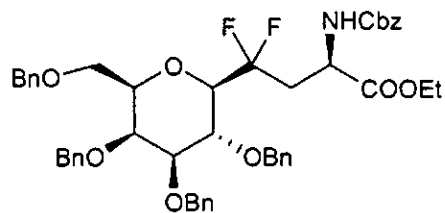
8. Соединение по п.1, выбранное из следующих соединений:

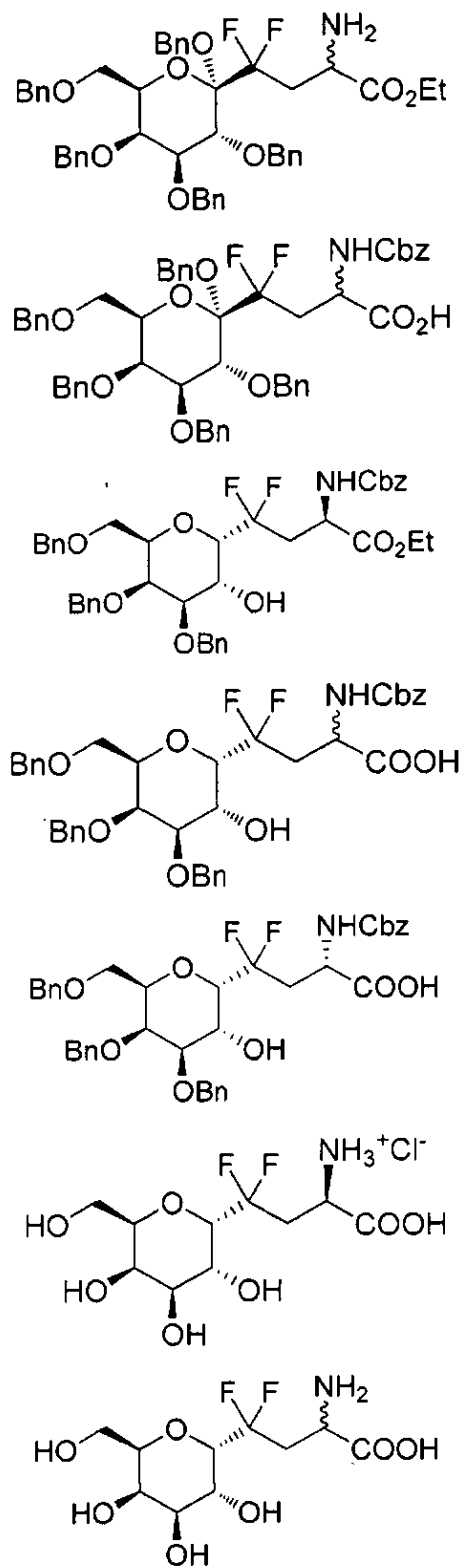
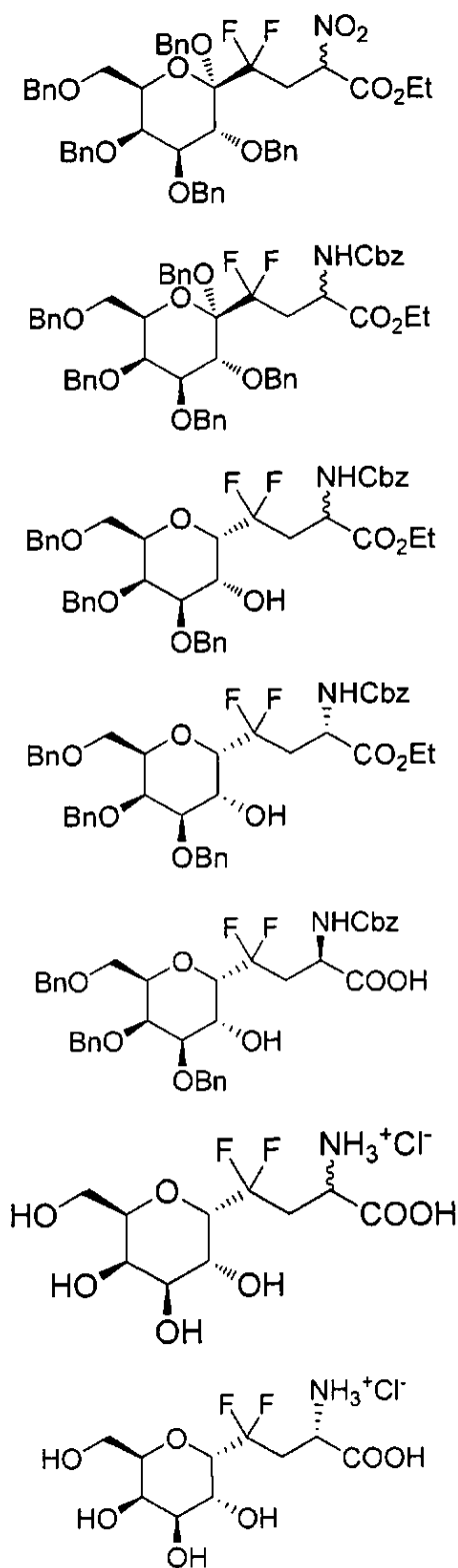


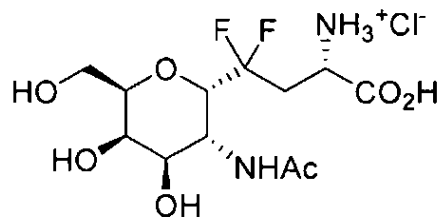
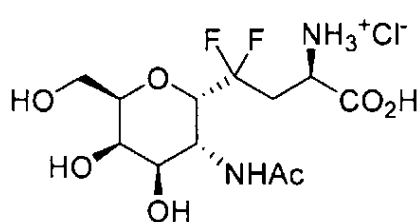
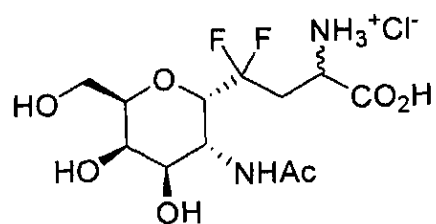
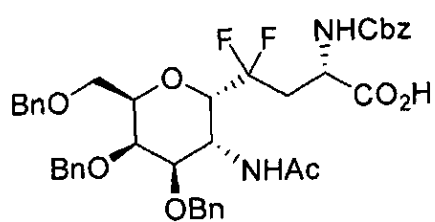
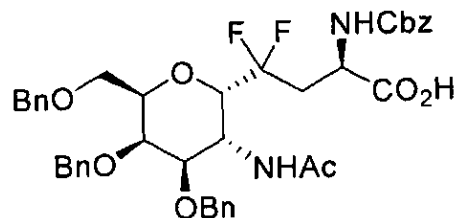
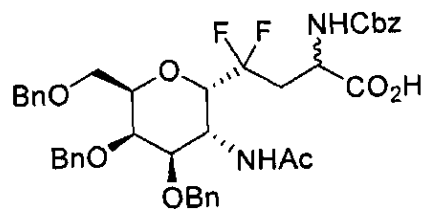
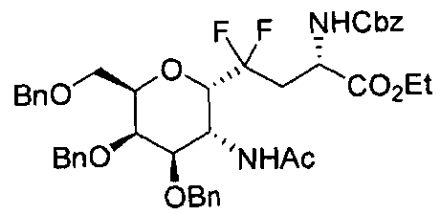
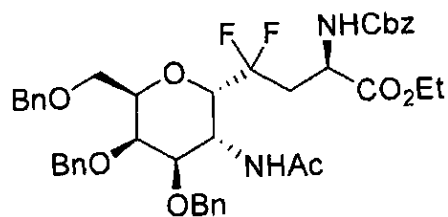
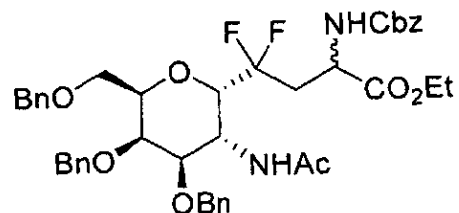
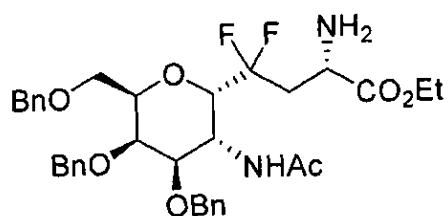
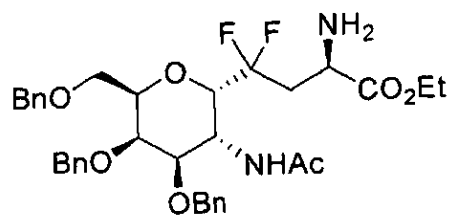
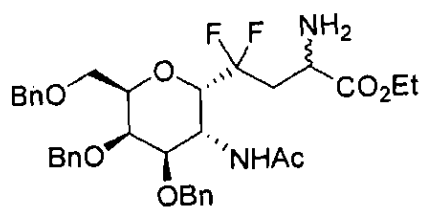
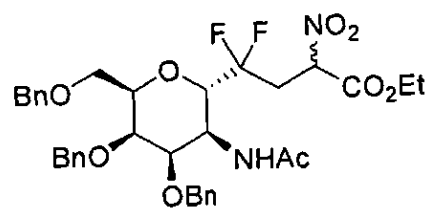
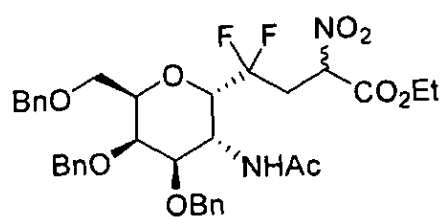
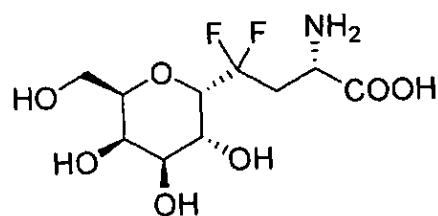
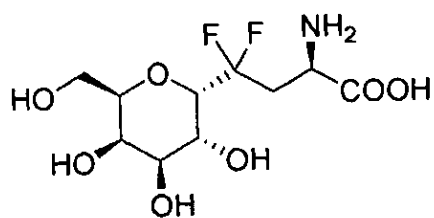


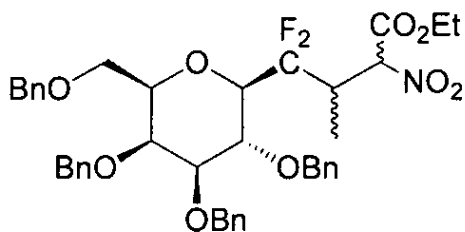
R U 2 0 1 3 1 3 3 7 8 8 A

A 8 8 7 3 3 1 3 1 0 2 R U



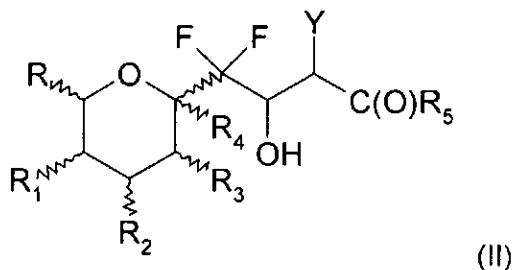




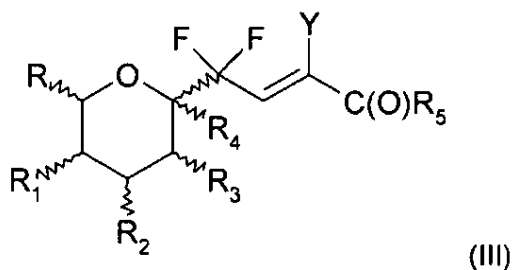


9. Способ получения соединения, имеющего формулу (I), по любому из пп. 1-8, в котором $Z=H$, включающему следующие последовательные стадии:

а) дегидратацию соединения, имеющего формулу (II):



в котором $R, R_1, R_2, R_3, R_4, R_5$ и Y являются такими, как определено в п.1 с получением соединения, имеющего формулу (III):

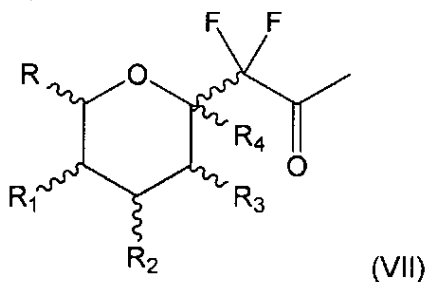


в котором $R, R_1, R_2, R_3, R_4, R_5$ и Y являются такими, как определено в п. 1, и

б) гидрогенизацию соединения, имеющего формулу (III), полученного на предшествующей стадии, с получением соединения, имеющего формулу (I), в котором $Z=H$.

10. Способ получения соединения, имеющего формулу (I), по любому из пп. 1-8, в котором $Z=CH_3$, включающему следующие последовательные стадии:

и) взаимодействие соединения, имеющего формулу (VII):

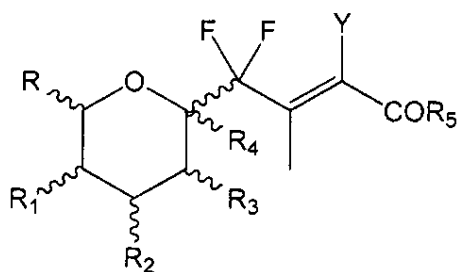


в котором R, R_1, R_2, R_3 и R_4 являются такими, как определено в п. 1, с соединением, имеющим формулу (V):

$Y-CH_2-COR_5$ (V)

в котором R_5 является таким, как определено в п. 1, и $Y=NO_2$ или CN ,

с получением соединения, имеющего формулу (VIII):



(VIII)

в котором R, R₁, R₂, R₃, R₄ и R₅ являются такими, как определено в п. 1, и Y=NO₂ или CN,

ii) необязательно восстановление соединения, имеющего формулу (VIII), полученного на предшествующей стадии i), с получением соединения, имеющего формулу (I), в котором Z=CH₃ и Y=NO₂ или CN,

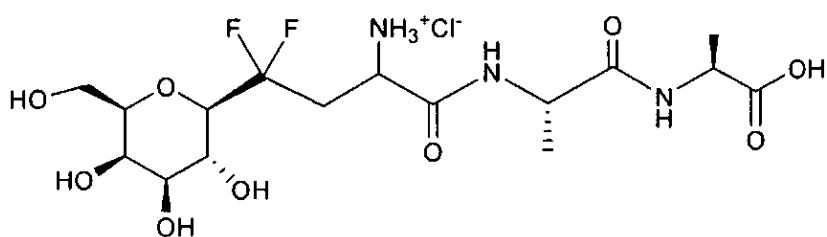
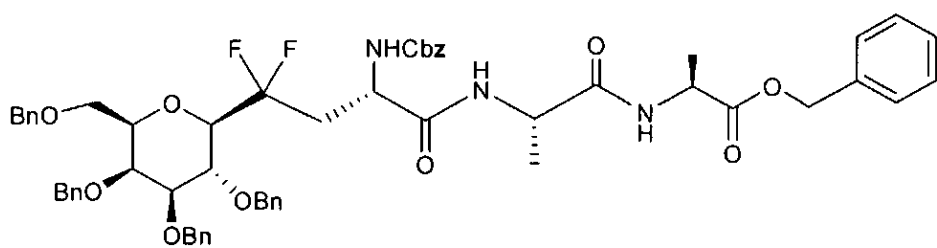
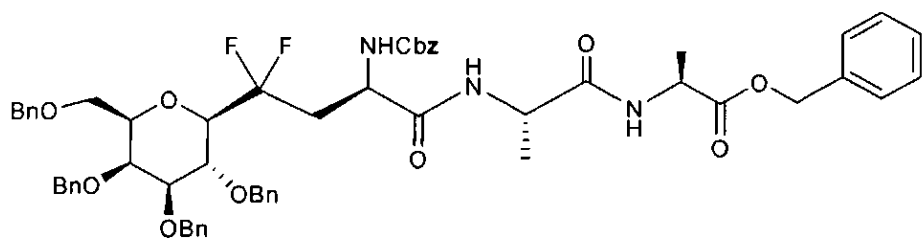
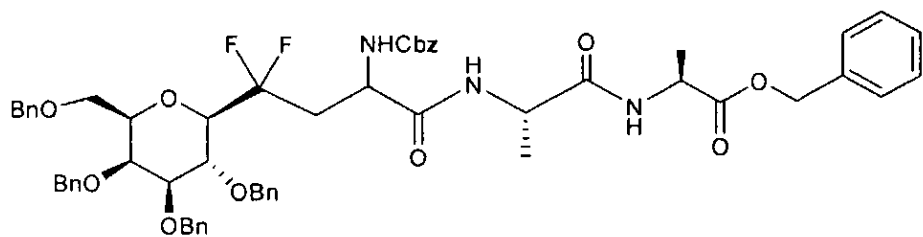
iii) необязательно восстановление функциональной группы NO₂ или CN соединения, имеющего формулу (I), полученного на предшествующей стадии ii), с получением соединения, имеющего формулу (I), в котором Z=CH₃ и Y=NH₂ или CH₂NH₂, и

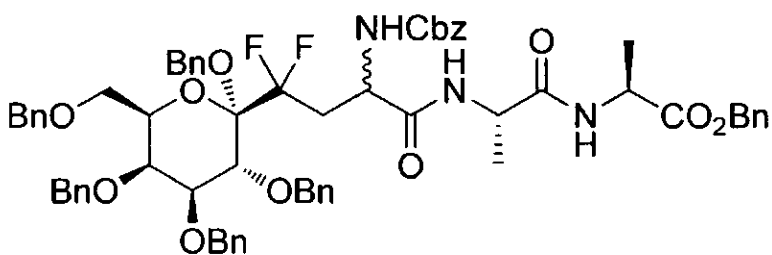
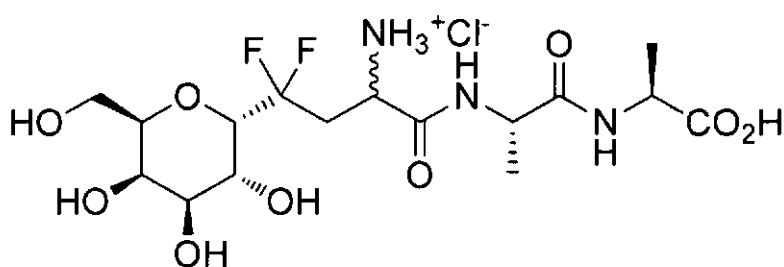
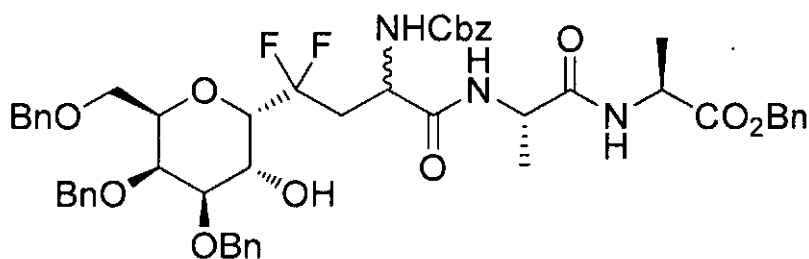
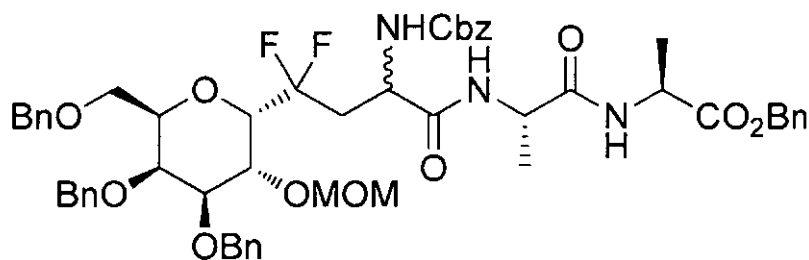
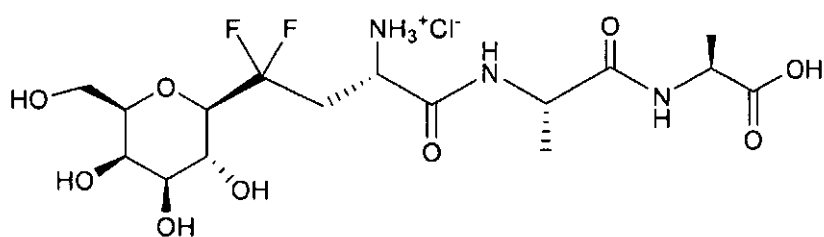
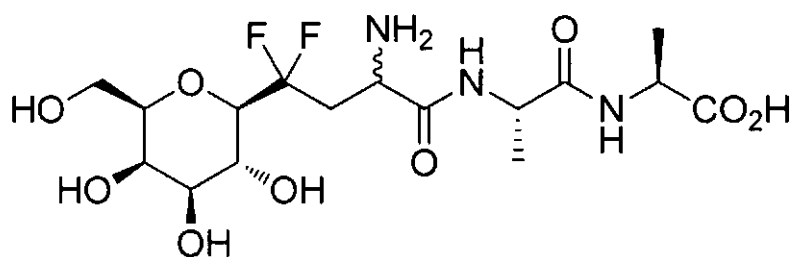
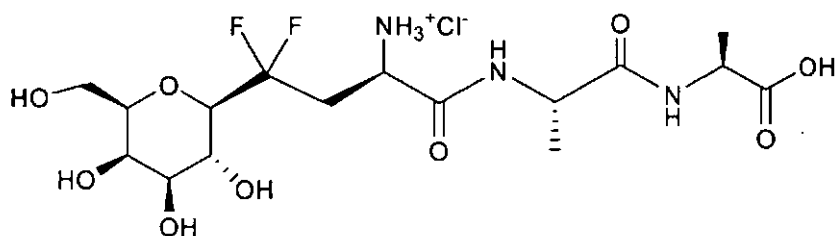
iv) необязательно замещение функциональной группы amino соединения, имеющего формулу (I), полученного на предшествующей стадии iii), с получением соединения, имеющего формулу (I), в котором Z=CH₃ и Y=NR₆R₇ или CH₂NR₆R₇, где по меньшей мере R₆ или R₇ представляет собой не атом водорода.

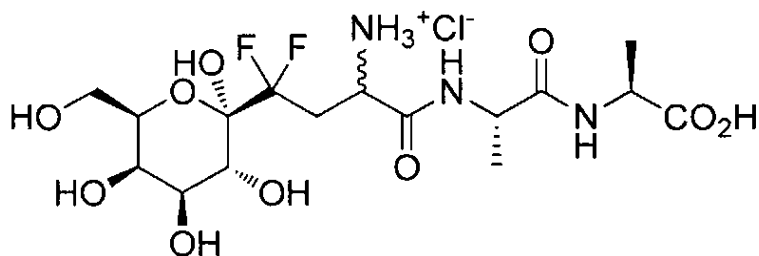
11. Применение соединения, имеющего формулу (I), по п. 1, в котором Y=NH₂ или CH₂NH₂ и/или R₅=OH, и, в частности соединения, имеющего формулу (I), по п. 7, при синтезе пептида вместо аминокислоты, такой как серии или треонин.

12. Пептид имеющий формулу (VI), в котором по меньшей мере одна аминокислота, такая как серии или треонин, заменена соединением, имеющим формулу (I), по п. 1, в котором Y=NHR₇ или CH₂NHR₇, и, в частности, NHR₇, и/или R₅=OH, причем в данном пептиде группа Y и/или группа R₅ связана с аминокислотой пептида посредством пептидной связи.

13. Пептид по п. 12, выбранный из следующих соединений:







14. Пептид (VI) по п. 12, для применения в качестве лекарственного средства.

15. Пептид (VI) по п. 12, для применения в качестве лекарственного средства, предназначенного для лечения или предупреждения вирусных, бактериальных или воспалительных заболеваний, или применяемый в качестве противораковой вакцины.

16. Пептид (VI) по п. 15, для применения в качестве противораковой вакцины, отличающийся тем, что соединение, имеющее формулу (I), включенное в данный пептид, является миметиком антигена Tn.

17. Применение соединения, имеющего формулу (I), по любому из пп. 1-8 в качестве миметика антигена Tn.

18. Фармацевтическая или косметическая композиция, содержащая по меньшей мере один пептид (VI) по п. 12 и фармацевтически приемлемый носитель, например: гаптен, белок, химический каркас или матрикс-носитель.

19. Применение пептида (VI) по п. 12 при защите биологических материалов, таких как клетки, ткани или органы, в частности, при температуре, составляющей ниже 37°C, например, при температуре, составляющей ниже 0°C.

20. Косметическое применение пептида (VI) по п. 12.

21. Косметическое применение по п. 20 в областях применения, относящихся к предотвращению старения.