



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

C07C 33/02 (2006.01)

C07C 43/178 (2006.01)

C07C 69/007 (2006.01)

C07C 69/24 (2006.01)

C07C 69/40 (2006.01)

C07C 69/587 (2006.01)

C07C 69/96 (2006.01)

C07C 309/67 (2006.01)

C07C 323/14 (2006.01)

C07F 9/113 (2006.01)

A61K 31/045 (2006.01)

A61K 31/075 (2006.01)

A61K 31/10 (2006.01)

A61K 31/22 (2006.01)

A61P 3/00 (2006.01)

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2009120534/04, 01.11.2007

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
01.11.2007

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:

01.11.2006 US 60/855,733

01.11.2006 SE 0602310-5

03.11.2006 US 60/856,267

03.11.2006 US 60/856,268

03.11.2006 US 60/856,269

(см. прод.)

(43) Дата публикации заявки: 10.12.2010 Бюл. № 34

(45) Опубликовано: 10.03.2014 Бюл. № 7

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: V. Magriotti et al. *Synthesis and In Vivo Anti-Inflammatory Activity of Long-Chain 2-Amino-alcohols*. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2003, 13, 375-377. R. Bonjouklian et al. *Studies of the Antitumor Activity of (2-Alkoxyalkyl)- and (2-Alkoxyalkenyl)phosphocholines*. *Journal of Medicinal Chemistry*, 1986, 29(12), 2472-2477. P.E. Pfeffer (см. прод.)

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на национальной фазе: 01.06.2009

(86) Заявка РСТ:

IB 2007/004588 (01.11.2007)

(87) Публикация заявки РСТ:

WO 2008/132552 (06.11.2008)

Адрес для переписки:

129090, Москва, ул. Большая Спасская, 25,  
стр. 3, ООО "Юридическая фирма  
"Городисский и Партнеры"

(72) Автор(ы):

ХОЛЬМЕЙДЕ Анне Кристин (NO),  
РОСМАН Йенни (SE)

(73) Патентообладатель(и):

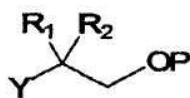
ПРОНОВА БИОФАРМА НОРГЕ АС (NO)

## (54) НОВЫЕ ЛИПИДНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ

(57) Реферат:

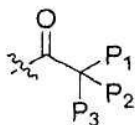
Настоящее изобретение относится к

вариантам соединения формулы (I):

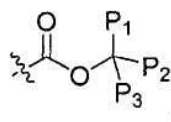
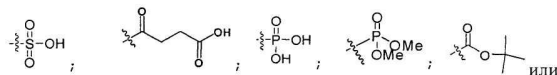


(I), где

R<sub>1</sub> представляет собой атом водорода; R<sub>2</sub> представляет собой низшую алкильную группу; Р представляет собой Н;



где Р<sub>1</sub>, Р<sub>2</sub> и Р<sub>3</sub> являются одинаковыми или разными и выбраны из атома водорода, низшей алкильной группы и С<sub>14</sub>-С<sub>22</sub> алкенильной группы, замещенной низшей алкильной группой;



где Р<sub>1</sub> представляет собой

алкенильную группу, а каждый из Р<sub>2</sub> и Р<sub>3</sub> представляет собой атом водорода; и Y является С<sub>14</sub>-С<sub>22</sub> алкенильной группой, по меньшей мере, с одной двойной связью, имеющей Z-конфигурацию и имеющей первую двойную связь у третьей углерод-углеродной связи от омега (ω)-конца углеродной цепи, обладающего способностью снижать уровень триглицеридов и холестерина, к фармацевтической и липидной композициям на основе заявленных соединений, а также к применению (варианты) предложенных соединений. 9 н. и 23 з.п. ф-лы, 6 схем.

(30) (продолжение): 03.11.2006 SE 0602352-7;

(56) (продолжение):

et al. a Anions of Carboxylic Acids. V. A Simple High Yield Presentation of α-Alkylhydracrylic Acids and α-Alkylacrylic Acids. The Journal of Organic Chemistry, 1972, 37(8), 1256-1258. T. Kinsho et al. Synthesis of 3-Deoxy Analogs of Sphingolipids. Agricultural and Biological Chemistry, 1989, 53(10), 2785-2790. R. van der Linde et al. Synthesis of 2-substituted cis-8,cis-11,cis-14-eicosatrienoic acids, precursors for 2-substituted prostaglandins. Recueil, 1975, 94(12), 257-261. U. Eichelberger et al. Synthesis of analogues of the 2-O-alkyl glycerate part of the moenomycins. Tetrahedron, 2002, 58(3), 545-559. A. Berger et al. Structural Requirements of Sphingosylphosphocholine and Sphingosine-1-phosphate for Stimulation of Activator Protein-1 Activity. Molecular Pharmacology, 1996, 50, 451-457. D.A. van Dorp, Essential fatty acids and prostaglandins. Acta Biologica et Medica Germanica, 1976, 35(8/9), 1041-1049. US 4647685 A, 03.03.1987. US 4132719 A, 02.01.1979. SU 523073 A, 20.04.1977. H.P. Kaufmann et al. Zur Kenntnis der Fettaldehyde IV: Darstellung mehrfach ungesättigter Fettaldehyde. Fette, Seifen, Anstrichmittel, 1958, 60(12), 1125-1132. T. Kato et al. Abnormal Catabolites of Unsaturated Fatty Acids by In Vitro Reaction of Crude Enzyme from Infected Higher Plants. Chemistry Letters, 1994, 4, 761-762. S.C. Sinha et al. Total Synthesis of (+)-Aspicilin. The Naked Carbon Skeleton Strategy vs the Bioorganic Approach. J. Org. Chem., 1997, 62(2), 377-386. H.K. Mangold, Syntheses of Unsaturated Fatty Aldehydes. J. Org. Chem., 1959, 24(3), 405-407. L. Granlund et al. Effects of structural changes of fatty acids on lipid accumulation in adipocytes and primary hepatocytes. Biochimica et Biophysica Acta, 2005, 1687(1-3), 23-30. WO 2004071504 A1, 26.08.2004. Машковский М.Д. Лекарственные средства. - М.: Медицина, 1993, ч.1, с.8. Машковский М.Д. Лекарственные средства. 2001, т.1, с.11-12.



FEDERAL SERVICE  
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(19) **RU** (11) **2 509 071** (13) **C2**

(51) Int. Cl.

*C07C 33/02* (2006.01)  
*C07C 43/178* (2006.01)  
*C07C 69/007* (2006.01)  
*C07C 69/24* (2006.01)  
*C07C 69/40* (2006.01)  
*C07C 69/587* (2006.01)  
*C07C 69/96* (2006.01)  
*C07C 309/67* (2006.01)  
*C07C 323/14* (2006.01)  
*C07F 9/113* (2006.01)

*A61K 31/045* (2006.01)  
*A61K 31/075* (2006.01)  
*A61K 31/10* (2006.01)  
*A61K 31/22* (2006.01)  
*A61P 3/00* (2006.01)

## (12) ABSTRACT OF INVENTION

(21)(22) Application: **2009120534/04**, **01.11.2007**

(24) Effective date for property rights:  
**01.11.2007**

Priority:

(30) Convention priority:

**01.11.2006 US 60/855,733**  
**01.11.2006 SE 0602310-5**  
**03.11.2006 US 60/856,267**  
**03.11.2006 US 60/856,268**  
**03.11.2006 US 60/856,269**  
(to be continued)

(43) Application published: **10.12.2010 Bull. 34**

(45) Date of publication: **10.03.2014 Bull. 7**

(85) Commencement of national phase: **01.06.2009**

(86) PCT application:  
**IB 2007/004588 (01.11.2007)**

(87) PCT publication:  
**WO 2008/132552 (06.11.2008)**

Mail address:

**129090, Moskva, ul. Bol'shaja Spasskaja, 25, str.**  
**3, OOO "Juridicheskaja firma "Gorodisskij i**  
**Partnery"**

(72) Inventor(s):

**KhOL'MEIDE Anne Kristin (NO),**  
**ROSMAN Jenni (SE)**

(73) Proprietor(s):

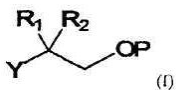
**PRONOVA BIOFARMA NORGE AS (NO)**

## (54) NOVEL LIPID COMPOUNDS

(57) Abstract:

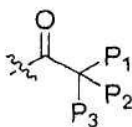
FIELD: chemistry.

SUBSTANCE: invention relates to versions of a compound of formula



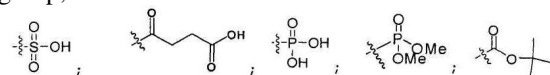
where

$R_1$  is a hydrogen atom;  $R_2$  is a lower alkyl group; P is H;

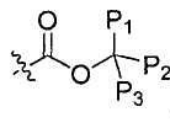


identical or different and are selected from a hydrogen atom, a lower alkyl group and a  $C_{14}$ -

$C_{22}$  alkenyl group substituted with a lower alkyl group;



or



where  $P_1$  is an alkenyl group,

and each of  $P_2$  and  $P_3$  is a hydrogen atom; and Y is a  $C_{14}$ - $C_{22}$  alkenyl group with at least one double bond having a Z-configuration, and having a first double bond at the third carbon-carbon bond from the omega ( $\omega$ )-end of the carbon chain, capable of lowering the

level of triglycerides and cholesterol, a pharmaceutical or lipid composition based on the disclosed compounds, as well as use (versions) of the

disclosed compounds.

EFFECT: high efficiency of using compounds.  
32 cl, 6 dwg

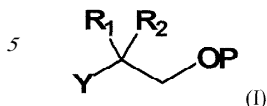
(30) Priority: **03.11.2006 SE 0602352-7;**

**RU 2 5 0 9 0 7 1 C 2**

**RU 2 5 0 9 0 7 1 C 2**

Область изобретения

Настоящее изобретение относится к омега-3 липидным соединениям общей формулы (I):



где R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, Р и Y определены в описании.

Изобретение также относится к фармацевтическим композициям и липидным композициям, содержащим такие соединения, и к таким соединениям для применения в качестве лекарственных средств, в частности, для лечения сердечно-сосудистых и метаболических заболеваний.

Предпосылки создания изобретения

15 Пищевые полиненасыщенные жирные кислоты (PUFA)(ПНЖК) влияют на многообразные физиологические процессы, оказывая воздействие на нормальное состояние здоровья и на хронические заболевания, как например, регуляция уровней липидов плазмы, сердечно-сосудистые и иммунные функции, действие инсулина, и развитие нейронов и зрительная функция. Прием внутрь ПНЖК (обычно в виде 20 сложных эфиров, например, в виде глицеридов или фосфолипидов) будет приводить к их распределению практически в каждой клетке организма, воздействуя на состав и функцию мембраны, синтез эйкозаноидов, передачу сигнала в клетке и регуляцию экспрессии генов. Колебания в распределении различных жирных кислот/липидов в различных тканях, в дополнение к специфическому относительно клетки липидному 25 метаболизму, а также экспрессия регулируемых жирными кислотами факторов транскрипции, вероятно, играют важную роль в установлении того, как клетки реагируют на изменения состава ПНЖК. (Benatti, P. et al, J. Am. Coll. Nutr. 2004, 23, 281). ПНЖК или их метаболиты, как было показано, модулируют транскрипцию генов путем взаимодействия с несколькими ядерными рецепторами. Существуют 30 активируемые пролифератором пероксисом рецепторы (PPARs), печеночный ядерный фактор-4 (HNF-4), X-рецептор печени (LXR) и рецептор 9-цис-ретиноевой кислоты (ретиноевый X-рецептор, RXR). Обработка ПНЖК также может способствовать регуляции относительного количества многих факторов транскрипции в ядре, 35 включая SREBP, NFκB, c/EBPβ и HIF-1α. Указанные эффекты не обусловлены прямым связыванием жирной кислоты с фактором транскрипции, а скорее включаются механизмы, которые оказывают влияние на содержание факторов транскрипции в ядре. Регуляция транскрипции генов посредством ПНЖК оказывает сильные 40 воздействия на клеточный и тканевый метаболизм и создает возможность вероятного объяснения вовлечения взаимодействий нутриент-ген в возникновение и предотвращение или ослабление заболеваний, таких как ожирение, диабет, сердечно-сосудистые нарушения, иммуновоспалительные заболевания и злокачественные заболевания (Wahle, J., et al., Proceedings of the Nutrition Society, 2003, 349). Было 45 показано, что рыбий жир, богатый омега-3 полиненасыщенными жирными кислотами, эйкозапентаеновой кислотой (EPA) и докозагексаеновой кислотой (DHA), снижает риск сердечно-сосудистых заболеваний, отчасти, путем снижения концентрации триглицеридов в крови. Указанный благоприятный эффект является результатом, главным образом, комбинированного действия процессов ингибирования липогенеза 50 путем уменьшения SREBP-1 и стимуляции окисления жирных кислот путем активации PPAR-α в печени.

Вследствие их ограниченной устойчивости in vivo и отсутствия их биологической

специфичности, ПНЖК не достигли широкого применения в качестве терапевтических средств. Химические модификации n-3 полиненасыщенных жирных кислот были осуществлены несколькими исследовательскими группами с целью изменения или

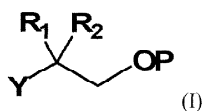
увеличения их метаболических эффектов. Например, гиполипидемические эффекты EPA были усилены путем введения метила или этила в  $\alpha$ -положение этилового эфира (EE) EPA. (Vaagenes et al. Biochemical Pharm. 1999, 58, 1133). Указанные соединения также снижают уровни свободных жирных кислот плазмы крови, в то время как соединения EPA EE не имеют такого эффекта.

В последней работе, опубликованной L. Larsen (Larsen, L. Et al., Lipids, 2005, 40, 49), авторы показали, что  $\alpha$ -метильные производные EPA и DHA повышали активацию ядерного рецептора PPAR $\alpha$  и, тем самым, экспрессию L-FABP по сравнению с EPA/DHA. Авторы полагают, что замедленный катаболизм указанных  $\alpha$ -метильных производных ПНЖК вносит вклад в повышение их воздействия.

Сущность изобретения

Одной целью настоящего изобретения является предоставление омега-3 липидных соединений, обладающих фармацевтической активностью.

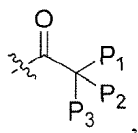
Данная цель достигается омега-3 липидным соединением формулы (I):



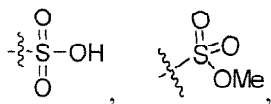
где

$R_1$  и  $R_2$  являются одинаковыми или разными и выбраны из атома водорода, гидроксигруппы, алкильной группы, атома галогена, алкоксигруппы, ацилоксигруппы, ацильной группы, алкенильной группы, алкинильной группы, арильной группы, алкилтиогруппы, алкоксикарбонильной группы, карбоксигруппы, алкилсульфинильной группы, алкилсульфонильной группы, аминогруппы и алкиламиногруппы;

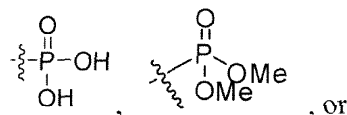
$P$  представляет собой атом водорода,



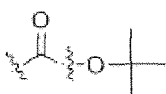
где  $P_1$ ,  $P_2$  и  $P_3$  выбраны из атома водорода, алкильной группы и  $C_{14}$ - $C_{22}$  алкенильной группы, где алкильная и алкенильная группы, необязательно, замещены гидроксигруппой



или



и



; and

Y является C<sub>14</sub>-C<sub>22</sub> алкенильной группой, по меньшей мере, с одной двойной связью, имеющей E- и/или Z-конфигурацию;

или его фармацевтически приемлемым комплексом, сольватом, солью или пролекарством, при условии что R<sub>1</sub> и R<sub>2</sub> не являются одновременно атомом водорода.

В частности, настоящее изобретение относится к омега-3 липидным соединениям формулы (I), где

- Y является C<sub>16</sub>-C<sub>22</sub> алкенилом с 2-6 двойными связями;
- Y является C<sub>16</sub>-C<sub>20</sub> алкенилом с 2-6 двойными связями, прерываемыми метиленовой группой, в Z-конфигурации;
- Y является C<sub>20</sub> алкенилом с 6 двойными связями, прерываемыми метиленовой группой, в Z-конфигурации;
- Y является C<sub>20</sub> алкенилом с 5 двойными связями, прерываемыми метиленовой группой, в Z-конфигурации;
- Y является C<sub>16</sub>-C<sub>20</sub> алкенилом с 3-5 двойными связями;
- Y является C<sub>16</sub>-C<sub>20</sub> алкенилом с 3-5 двойными связями, прерываемыми метиленовой группой, в Z-конфигурации;
- Y является C<sub>18</sub> алкенилом с 5 двойными связями, прерываемыми метиленовой группой, в Z-конфигурации;
- Y является C<sub>16</sub> алкенилом с 3 двойными связями в Z-конфигурации; или
- Y является C<sub>16</sub> алкенилом с 3 двойными связями, прерываемыми метиленовой группой, в Z-конфигурации.

Точнее, настоящее изобретение относится к омега-3 липидному соединению, выбранному из группы, состоящей из:

- (все-Z)-4,7,10,13,16,19-докозагексаен-1-ола,
- (все-Z)-5,8,11,14,17-эйкозапентаен-1-ола,
- (все-Z)-9,12,15-октадекатриен-1-ола,
- (все-Z)-7,10,13,16,19-докозапентаен-1-ола,
- (все-Z)-11,14,17-эйкозатриен-1-ола,
- (4E, 8Z, 11Z, 14Z, 17Z)-эйкозапентаен-1-ола,
- (5E, 8Z, 11Z, 14Z, 17Z)-эйкозапентаен-1-ола, и
- (4E, 7Z, 10Z, 13Z, 16Z, 19Z)-докозагексаен-1-ола,

или к его фармацевтически приемлемому комплексу, сольвату, соли или пролекарству,

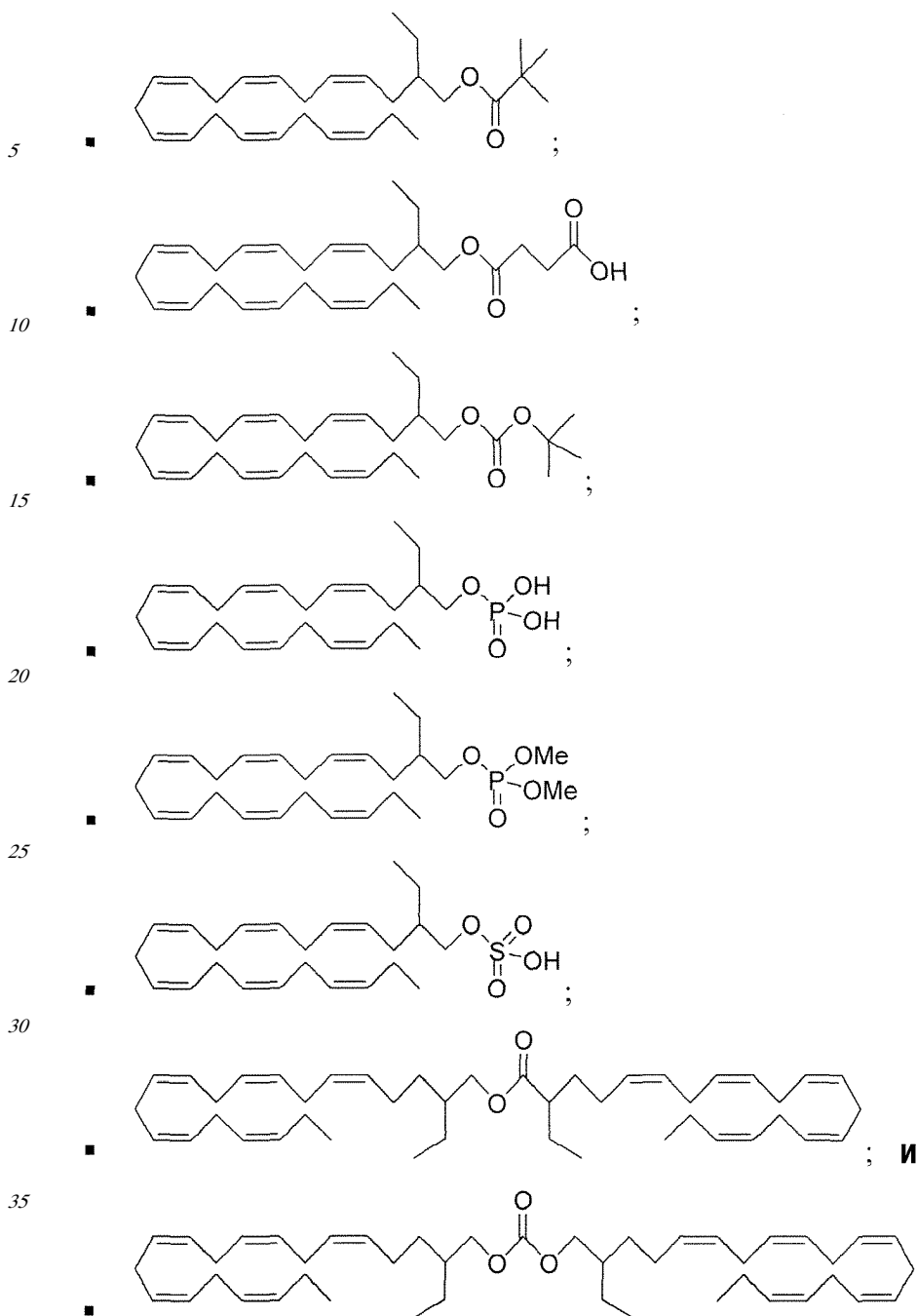
где указанное выше омега-3 липидное соединение замещено у углерода 2, считая от гидроксильной функциональной группы, по меньшей мере, одним заместителем, выбранным из:

атома водорода, гидроксигруппы, алкильной группы, атома галогена, алкоксигруппы, ацилоксигруппы, ацильной группы, алкенильной группы, алкинильной группы, арильной группы, алкилтиогруппы, алкоксикарбонильной группы, карбоксигруппы, алкилсульфинильной группы, алкилсульфонильной группы, аминоксигруппы и алкиламиноксигруппы;

при условии, что:

- R<sub>1</sub> и R<sub>2</sub> не являются одновременно атомом водорода.

В характерных вариантах осуществления изобретения, омега-3 липидное соединение выбрано из:



40 В соединении согласно изобретению, указанная выше алкильная группа может быть выбрана из метила, этила, н-пропила, изопропила, н-бутила, изобутила, втор-бутила и н-гексила; указанным выше атомом галогена может быть фтор; указанная выше алкоксигруппа может быть выбрана из метокси, этокси, пропокси, изопропокси, втор-бутокси, фенокси, бензилокси,  $\text{OCH}_2\text{CF}_3$  и  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ;

45 алкенильная группа может быть выбрана из аллила, 2-бутенила и 3-гексенила; указанная выше алкинильная группа может быть выбрана из пропаргила, 2-бутинила и 3-гексенила; указанная выше арильная группа может быть выбрана из бензильной группы и замещенной бензильной группы; указанная выше алкилтиогруппа может

50 быть выбрана из метилтио, этилтио, изопропилтио и фенилтио; указанная выше алкоксикарбонильная группа может быть выбрана из метоксикарбонила, этоксикарбонила, пропоксикарбонила и бутоксикарбонила; указанная выше алкилсульфинильная группа может быть выбрана из метансульфинила,

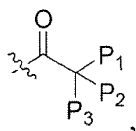


этансульфинила и изопропансульфинила; указанная выше алкилсульфонильная группа может быть выбрана из метансульфонила, этансульфонила и изопропансульфонила; и указанная выше алкиламиногруппа может быть выбрана из метиламино, диметиламино, этиламино и диэтиламино.

В частности,  $R_1$  и  $R_2$  могут быть выбраны из атома водорода; алкильной группы, например,  $C_1$ - $C_7$  алкильной группы; алкоксигруппы, например,  $C_1$ - $C_7$  алкоксигруппы; алкилтиогруппы, например,  $C_1$ - $C_7$  алкилтиогруппы; аминогруппы, алкиламиногруппы, например,  $C_1$ - $C_7$  алкиламиногруппы, алкоксикарбонильной группы, например,  $C_1$ - $C_7$  алкоксикарбонильной группы, и карбоксигруппы.

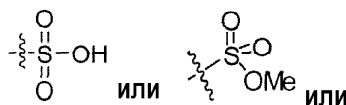
Например, указанной выше  $C_1$ - $C_7$  алкильной группой может быть метил, этил или пропил; указанной выше  $C_1$ - $C_7$  алкоксигруппой может быть метокси, этокси или пропокси; указанной выше  $C_1$ - $C_7$  алкилтиогруппой может быть метилтио, этилтио или пропилтио; указанной выше  $C_1$ - $C_7$  алкиламиногруппой может быть этиламино или диэтиламино.

Согласно настоящему изобретению,  $P$  представляет собой атом водорода, или  $P$  представляет собой

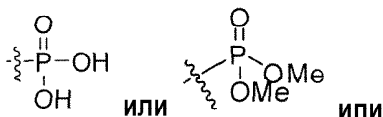


где  $P_1$ ,  $P_2$  и  $P_3$  выбраны из атома водорода, алкильной группы и  $C_{14}$ - $C_{22}$  алкенильной группы, где алкильная и алкенильная группы, необязательно, замещены гидроксигруппой, или

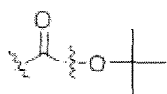
$P$  представляет собой



$P$  представляет собой



$P$  представляет собой



Примерами соединений согласно изобретению являются такие, у которых  $P$  представляет собой водород, и  $Y$  является  $C_{20}$  алкенилом с 6 двойными связями, прерываемыми метиленовой группой, имеющими  $Z$ -конфигурацию, где:

одной из групп  $R_1$  и  $R_2$  является метил, и другой является атом водорода;  
одной из групп  $R_1$  и  $R_2$  является этил, и другой является атом водорода;  
одной из групп  $R_1$  и  $R_2$  является пропил, и другой является атом водорода;  
одной из групп  $R_1$  и  $R_2$  является метокси, и другой является атом водорода;  
одной из групп  $R_1$  и  $R_2$  является этокси, и другой является атом водорода;  
одной из групп  $R_1$  и  $R_2$  является пропокси, и другой является атом водорода;  
одной из групп  $R_1$  и  $R_2$  является тиометил, и другой является атом водорода;  
одной из групп  $R_1$  и  $R_2$  является тиоэтил, и другой является атом водорода;



одной из групп  $R_1$  и  $R_2$  является бензил, и другой является атом водорода;  
 одной из групп  $R_1$  и  $R_2$  является диэтиламино, и другой является атом водорода; или  
 одной из групп  $R_1$  и  $R_2$  является амино, и другой является атом водорода.

В омега-3 липидном соединении формулы (I) согласно настоящему изобретению,  $R_1$  и  $R_2$  могут быть одинаковыми или различными. Когда указанные группы являются различными, соединения формулы (I) могут существовать в стереоизомерных формах. Следует отметить, что изобретение охватывает все оптические изомеры соединений формулы (I) и их смеси, включая рацематы. Поэтому, настоящее изобретение включает, где  $R_x$  отличается от  $R_2$ , соединения формулы (I), которые являются рацемическими или энантимерно чистыми, либо в виде (S)-, либо в виде (R)-энантиомера.

Настоящее изобретение также относится к омега-3 соединению формулы (I) для применения в качестве лекарственного средства или для диагностических целей, например, для позитрон-эмиссионной томографии (PET). Кроме того, соединения и композиции согласно настоящему изобретению могут быть использованы в качестве косметических продуктов, в частности, в качестве местного препарата для кожи. Такие препараты могут быть использованы для различных целей, включая лечение псориаза.

Кроме того, настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей омега-3 липидное соединение формулы (I). Фармацевтическая композиция может, содержать фармацевтически приемлемый носитель, эксципиент или разбавитель или любую их комбинацию, и подходящим образом может быть составлена для перорального введения, например, в виде капсулы, пакета-саше, в твердом виде или в виде порошка. Подходящей суточной дозировкой соединения формулы (I) является от 1 мг до 10 г указанного выше соединения; от 50 мг до 1 г указанного выше соединения или от 50 мг до 200 мг указанного выше соединения.

Настоящее изобретение также относится к липидной композиции, содержащей омега-3 липидное соединение формулы (I). Подходящим является, когда омега-3 липидное соединение присутствует в концентрации, составляющей по меньшей мере, 60% масс. или, по меньшей мере, 80% масс. липидной композиции. Липидная композиция также может включать омега-3 жирные спирты или их пролекарства, выбранные из (все-Z)-5,8,11,14,17-эйкозапентаен-1-ола (EPA), (все-Z)-4,7,10,13,16,19-докозагексаен-1-ола (DHA), (все-Z)-6,9,12,15,18-генэйкозапентаен-1-ола (HFA) и/или (все-Z)-7,10,13,16,19-докозапентаен-1-ола (DPA) или их производных, т.е. представленных в виде их альфа-замещенных производных, и/или фармацевтически приемлемый антиоксидант, например, токоферол.

Кроме того, изобретение относится к применению омега-3 липидного соединения формулы (I) для получения лекарственного средства для:

- активации или модуляции, по меньшей мере, одной из изоформ рецептора (PPAR) человека, активируемого пролифератором пероксисом, где указанный активируемый пролифератором пероксисом рецептор (PPAR) является активируемым пролифератором пероксисом рецептором (PPAR) $\alpha$  и/или  $\gamma$ .
- лечения и/или предотвращения периферической инсулинорезистентности и/или состояния диабета.
- снижения уровня инсулина плазмы крови, глюкозы в крови и/или триглицеридов в сыворотке.
- лечения и/или предотвращения диабета 2 типа.
- предотвращения и/или лечения повышенных уровней триглицеридов, уровней LDL-

холестерина (ЛПНП) и/или VLDL-холестерина (ЛПОНП).

- предотвращения и/или лечения гиперлипидемического состояния, например, гипертриглицеридемии (HTG).

- увеличения уровней HDL (ЛПВП) в сыворотке человека.

- лечения и/или предотвращения ожирения или состояния избыточной массы тела.

- уменьшения массы тела и/или предотвращения прибавления массы тела.

- лечения и/или предотвращения заболевания жировой инфильтрации печени, например, неалкогольной жировой инфильтрации печени (NAFLD).

- лечения инсулинорезистентности, гиперлипидемии и/или ожирения или состояния избыточной массы тела.

- получения лекарственного средства для лечения и/или предотвращения воспалительного заболевания или состояния.

Изобретение также относится к способам лечения и/или предотвращения перечисленных выше состояний, включающим введение млекопитающему, нуждающемуся в этом, по необходимости фармацевтически активного количества соединения формулы (I).

Кроме того, настоящее изобретение охватывает способы получения омега-3 липидных соединений формулы (I).

Подробное описание изобретения

Исследование показывает, что введение заместителя в  $\alpha$ -положение полиненасыщенных жирных кислот увеличивает их аффинность к ядерным рецепторам и, в частности, к рецепторам PPAR. Поскольку PPAR являются ключевыми регуляторами активности гомеостаза и воспаления, большинство исследований было направлено на разработку синтетических лигандов рецепторов PPAR.

Функциональная группа карбоновой кислоты ПНЖК является важной для связывания с мишенью в PPAR, но данная ионизируемая группа может мешать лекарственному средству пересекать клеточные мембраны стенки кишечника. В связи с этим, функциональные группы карбоновых кислот в лекарственных средствах часто защищены в виде сложного эфира. Менее полярная сложноэфирная группа может пересекать мембраны жировых клеток, и в свое время в кровотоке она может быть гидролизована до свободной кислоты эстеразами в крови.

Также возможно, что ферменты плазмы не гидролизуют указанные сложные эфиры достаточно быстро, и что превращение сложного эфира в свободную кислоту, главным образом, происходит последовательно в печени. Такой же эффект наблюдается для этиловых эфиров полиненасыщенных жирных кислот, которые гидролизуются до свободной кислоты *in vivo*.

Поскольку 2-замещенные производные полиненасыщенных жирных кислот имеют потенциал для применения их в терапевтических целях, соединения согласно настоящему изобретению являются новыми пролекарствами  $\alpha$ -замещенных жирных кислот. Указанные пролекарства могут иметь улучшенное терапевтическое действие, повышенную биодоступность и способность пересекать клеточную мембрану.

Каждый подтип рецептора PPAR проявляет определенную картину экспрессии и перекрытия, кроме определенных биологических активностей. В то время как PPAR- $\alpha$  и PPAR- $\gamma$ , главным образом, присутствуют в печени и в жировой ткани, соответственно, PPAR- $\delta$  широко экспрессирована. Вследствие различного распределения подтипов рецептора PPAR, лекарственные средства, нацеливающиеся на указанные рецепторы, должны нацеливаться на ткань, где желаемый рецептор экспрессируется. Варьирование функциональной группы в добавление к

варьированию длины цепи и числа двойных связей может придать соединениям настоящего изобретения свойство тканевой специфичности.

Характерные варианты осуществления изобретения включают омега-3 полиненасыщенные спирты или их пролекарства, которые замещены в положении 2. Кроме того, липидная композиция, содержащая омега-3 соединения согласно изобретению, может снизить уровни триглицеридов и холестерина, и в то же время повысить уровни HDL (ЛПВП). Фармацевтический продукт согласно изобретению также может оказать эффективное действие на воспалительные заболевания, развитие нервной системы и зрительные функции.

#### Номенклатура и терминология

Жирные кислоты являются углеводородами с прямой цепью, имеющие карбоксильную (COOH) группу у одного конца ( $\alpha$ ) и (обычно) метильную группу у другого ( $\omega$ )-конца. Жирные кислоты названы по положению первой двойной связи от  $\omega$ -конца. Термин  $\omega$ -3 (омега-3) означает, что первая двойная связь присутствует как третья углерод-углеродная связь от концевой  $\text{CH}_3$ -группы ( $\omega$ ) углеродной цепи. Однако согласно химической номенклатуре, нумерация атомов углерода начинается от  $\alpha$ -конца.



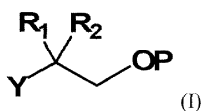
Согласно настоящему изобретению, карбоксильная группа заменена на новую функциональную группу в виде спирта или его пролекарства.

Как используют в описании, выражение “двойные связи, прерываемые метиленовой группой” относится к случаю, когда метиленовая группа расположена между двумя отдельными двойными связями в углеродной цепи омега-3 липидного соединения.

В данном описании, термины “2-замещенный”, замещенный в положении 2 и “замещенный у углерода 2, считая от функциональной группы омега-3 липидного соединения” относятся к замещению у атома углерода, обозначенного 2 в соответствии с упомянутой выше нумерацией углеродной цепи. Альтернативно, такое замещение может быть названо “2-замещение”.

В данном описании, термин “омега-3 липидное соединение” (соответствующий  $\omega$ -3 или n-3) относится к липидному соединению, имеющему первую двойную связь у третьей углерод-углеродной связи от  $\omega$ -конца углеродной цепи, как определено выше.

Основной идеей настоящего изобретения является омега-3 липидное соединение формулы (I):

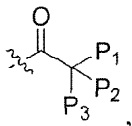


где

$R_1$  и  $R_2$  являются одинаковыми или разными и выбраны из атома водорода, гидроксигруппы, алкильной группы, атома галогена, алкоксигруппы, ацилоксигруппы, ацильной группы, алкенильной группы, алкинильной группы, арильной группы, алкилтиогруппы, алкоксикарбонильной группы, карбоксигруппы, алкилсульфинильной группы, алкилсульфонильной группы, аминогруппы и алкиламиногруппы;

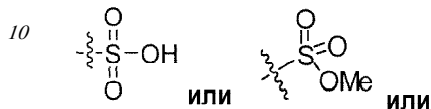
$P$  представляет собой атом водорода, или

$P$  представляет собой

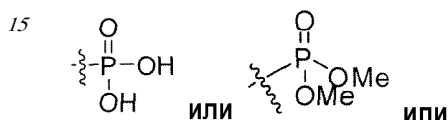


5 где  $P_1$ ,  $P_2$  и  $P_3$  выбраны из атома водорода, алкильной группы и  $C_{14}$ - $C_{22}$  алкенильной группы, где алкильная и алкенильная группы, необязательно, замещены гидроксигруппой, или

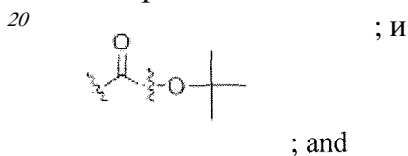
$P$  представляет собой



$P$  представляет собой



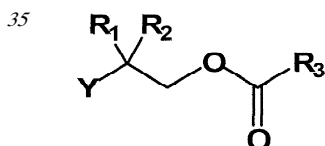
$P$  представляет собой



25  $Y$  является  $C_{14}$ - $C_{22}$  алкенильной группой, по меньшей мере, с одной двойной связью, имеющей E- и/или Z-конфигурацию;

или его фармацевтически приемлемый комплекс, сольват, соль или пролекарство, при условии, что  $R_1$  и  $R_2$  не являются одновременно атомом водорода.

30 Полученное соединение является 2-замещенным омега-3 липидным соединением, т.е. омега-3 липидным соединением, замещенным в положении 2 у углеродного атома углеродной цепи, считая от карбонильного конца. Точнее, полученное соединение является 2-замещенным полиненасыщенным омега-3 спиртом или его пролекарством. Типично, пролекарства относятся к омега-3 липидным соединениям формулы (II):



(II)

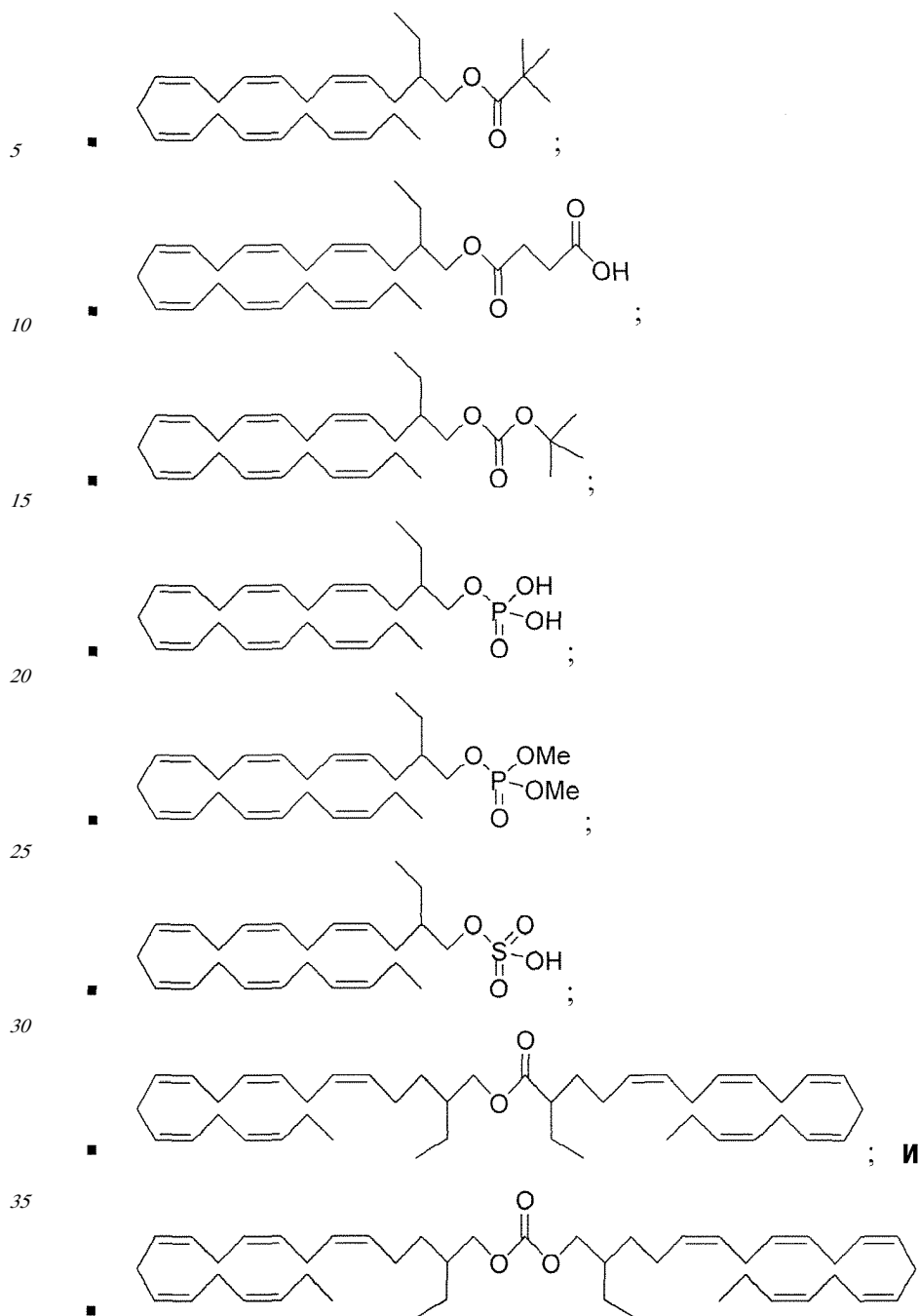
где

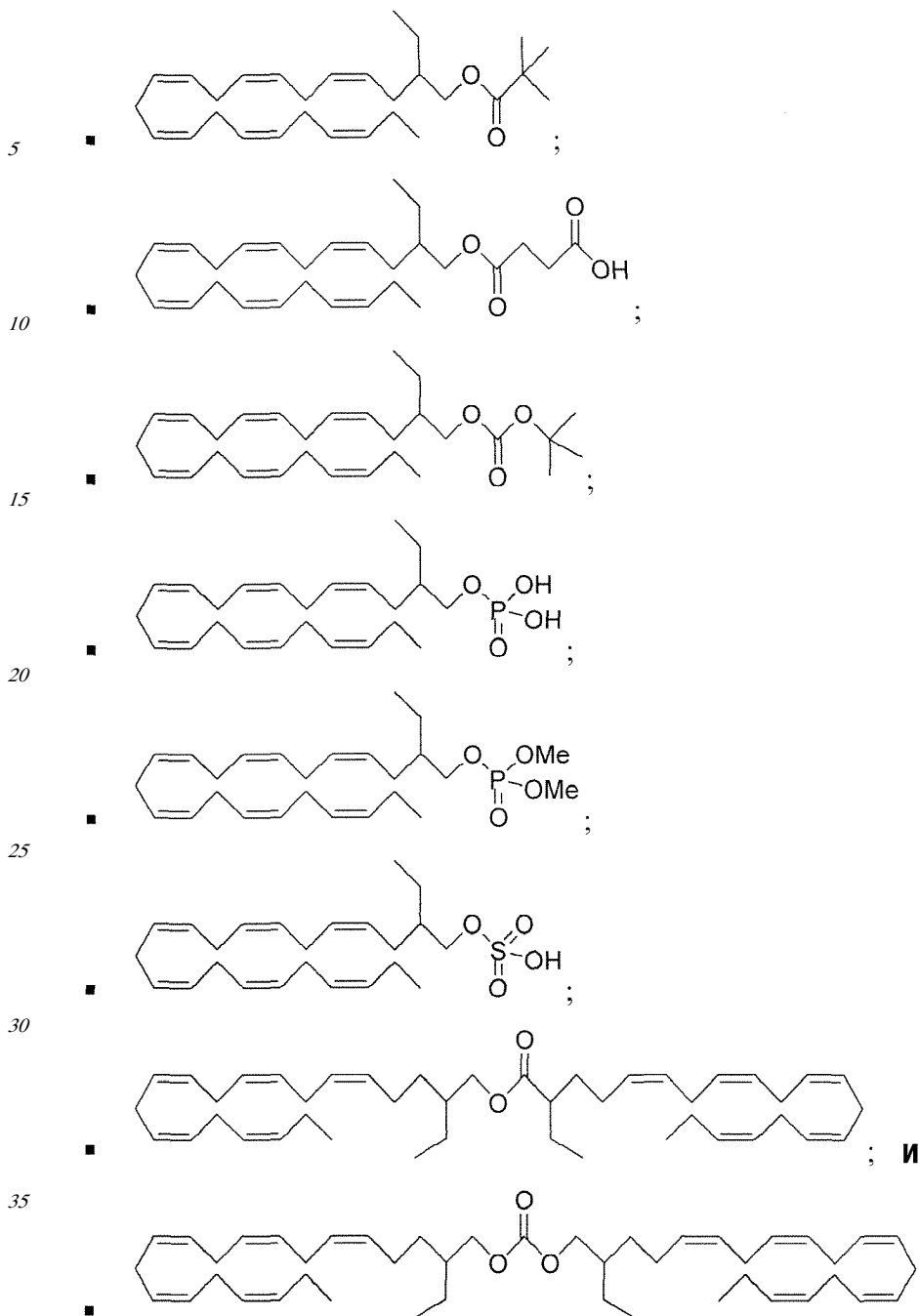
-  $R_3$  является  $C_1$ - $C_6$  алкилом.

Другие характерные пролекарства включают:

45

50





Другие характерные варианты осуществления изобретения включают следующие  
омега-3 производные, замещенные в положении 2:

- (все-Z)-4,7,10,13,16,19-докозагексаен-1-ол,
- (все-Z)-5,8,11,14,17-эйкозапентаен-1-ол,
- (все-Z)-9,12,15-октадекатриен-1-ол,
- (все-Z)-6,9,12,15-октадекатетраен-1-ол,
- (все-Z)-7,10,13,16,19-докозапентаен-1-ол,
- (все-Z)-11,14,17-эйкозатриен-1-ол,
- (все-Z)-6,9,12,15,18,21-тетракозагексаен-1-ол,
- (4E, 8Z, 11Z, 14Z, 17Z)-эйкозапентаен-1-ол,
- (5E, 8Z, 11Z, 14Z, 17Z)-эйкозапентаен-1-ол,
- (все-Z)-8,11,14,17-эйкозатетраен-1-ол, и
- (4E, 7Z, 10Z, 13Z, 16Z, 19Z)-докозагексаен-1-ол.



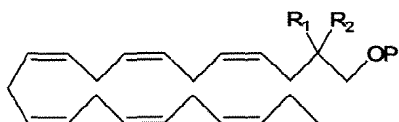
Среди возможных заместителей, перечисленных выше относительно  $R_1$  и  $R_2$ , низшие алкильные группы, в частности, метильные и этильные группы, являются предпочтительными вариантами осуществления изобретения. Другими характерными заместителями являются такие заместители, как низшие алкоксигруппы или низшие алкилтиогруппы, например, имеющие 1-3 атома углерода. Замещение либо  $R_1$ , либо  $R_2$  любым одним из указанных выше заместителей, в то время как другой является водородом, как полагают, приводит к самому эффективному результату.

Характерные омега-3 полиненасыщенные липиды, которые могут быть замещены в положении 2, включают (все-Z)-4,7,10,13,16,19-докозагексаен-1-ол, (все-Z)-5,8,11,14,17-эйкозапентаен-1-ол, (все-Z)-7,10,13,16,19-докозапентаен-1-ол и (все-Z)-9,12,15-октадекатриен-1-ол. Подходящие заместители включают атом водорода и низшие алкильные группы, предпочтительно имеющие 1-3 атома углерода и более предпочтительно 2-3 атома углерода.

Омега-3 липидные соединения, т.е. замещенные омега-3 спирты и их потенциальные пролекарства разделены на следующие категории А-Н:

#### Категория А

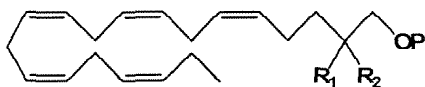
(все-Z)-4,7,10,13,16,19-докозагексаен-1-ол, или его пролекарство, замещенный в положении 2, считая от функциональной группы:



$Y=C_{20}$  алкенил с 6 двойными связями, прерываемыми метиленовой группой, в Z-конфигурации.

#### Категория В

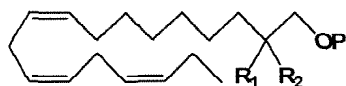
(все-Z)-5,8,11,14,17-эйкозапентаен-1-ол, или его пролекарство, замещенный в положении 2, считая от функциональной группы:



$Y=C_{18}$  алкенил с 5 двойными связями, прерываемыми метиленовой группой, в Z-конфигурации.

#### Категория С

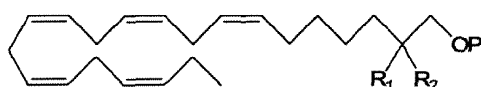
(все-Z)-9,12,15-октадекатриен-1-ол или его пролекарство, замещенный в положении 2, считая от функциональной группы:



$Y=C_{16}$  алкенил с 3 двойными связями, прерываемыми метиленовой группой, в Z-конфигурации.

#### Категория D

(все-Z)-7,10,13,16,19-докозапентаен-1-ол, или его пролекарство, замещенный в положении 2, считая от функциональной группы:

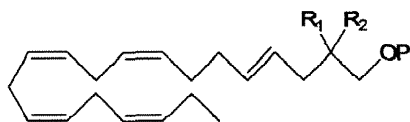


$Y=C_{20}$  алкенил с 5 двойными связями, прерываемыми метиленовой группой, в Z-

конфигурации.

Категория Е

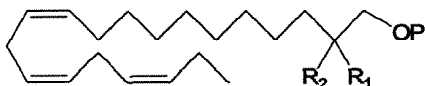
(4E, 8Z, 11Z, 14Z, 17Z)-эйкозапентаен-1-ол, или его пролекарство, замещенный в положении 2, считая от функциональной группы:



$Y=C_{18}$  алкенил с 5 двойными связями.

Категория F

(все-Z)-11,14,17-эйкозатриен-1-ол или его пролекарство, замещенный в положении 2, считая от функциональной группы:



$Y=C_{18}$  алкенил с 3 двойными связями, прерываемыми метиленовой группой, в Z-конфигурации.

Категория G

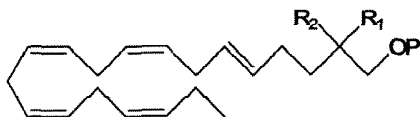
(4E, 7Z, 10Z, 13Z, 16Z, 19Z)-докозагексаен-1-ол или его пролекарство, замещенный в положении 2, считая от функциональной группы:



$Y=C_{20}$  алкенил с 6 двойными связями.

Категория H

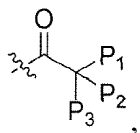
(5E, 8Z, 11Z, 14Z, 17Z)-эйкозапентаен-1-ол или его пролекарство, замещенный в положении 2, считая от функциональной группы:



$Y=C_{18}$  алкенил с 5 двойными связями, где P является  $-CH_2COOH$ .

Категория I

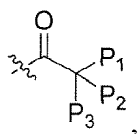
$\alpha$ -Замещенные омега-3 липидные соединения, где P представляет собой:



где  $P_1$ ,  $P_2$  и  $P_3$  каждый является атомом водорода, и где  $R_1$ ,  $R_2$  и  $Y$  определены выше в описании.

Категория J

$\alpha$ -Замещенные омега-3 липидные соединения, где P представляет собой:

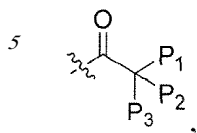


где  $P_1$ ,  $P_2$  и  $P_3$  каждый является метильной группой, и где  $R_1$ ,  $R_2$  и  $Y$  определены в

описании выше.

#### Категория К

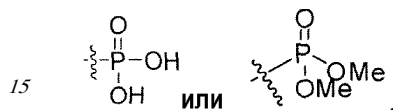
$\alpha$ -Замещенные омега-3 липидные соединения, где Р представляет собой:



где Р<sub>1</sub> является этильной группой, замещенной гидроксигруппой, Р<sub>2</sub> и Р<sub>3</sub> каждый является атомом водорода, и где R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> и Y определены выше в описании.

#### Категория L

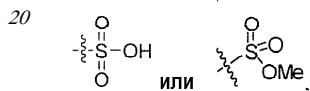
$\alpha$ -Замещенные омега-3 липидные соединения, где Р представляет собой:



где R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> и Y определены в описании выше.

#### Категория М

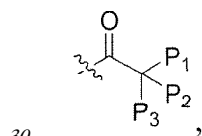
$\alpha$ -Замещенные омега-3 липидные соединения, где Р представляет собой:



где R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> и Y определены в описании выше.

#### Категория N

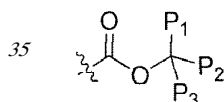
$\alpha$ -Замещенные омега-3 липидные соединения, где Р представляет собой:



где Р<sub>1</sub>, Р<sub>2</sub> и Р<sub>3</sub> каждый является метильной группой.

#### Категория О

$\alpha$ -Замещенные омега-3 липидные соединения, где Р представляет собой:



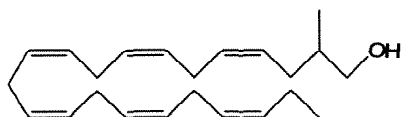
где Р<sub>1</sub> является алкенильной группой, и Р<sub>2</sub> и Р<sub>3</sub> каждый является атомом водорода, и где R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> и Y определены в описании выше.

#### Категория А - примеры (1)-(8):

Для всех примеров (1)-(8):

Р является водородом.

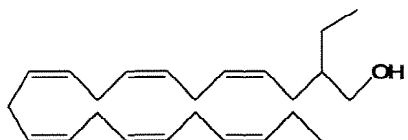
Y является C<sub>20</sub> алкенилом с 6 двойными связями, прерываемыми метиленовой группой



(все-Z)-2-метил-4,7,10,13,16,19-докозагексаен-1-ол (1)

R<sub>1</sub> = метил и R<sub>2</sub> = атом водорода, или

R<sub>2</sub> = метил и R<sub>1</sub> = атом водорода

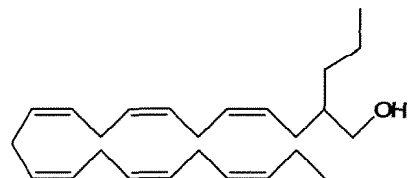


5

(все-Z)-2-этил-4,7,10,13,16,19-докозагексаен-1-ол (2)

$R_1$  = этил и  $R_2$  = атом водорода, или

$R_2$  = этил и  $R_1$  = атом водорода

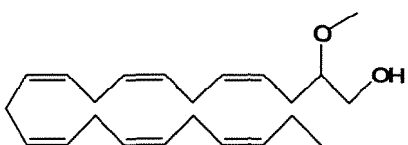


10

(все-Z)-2-пропил-4,7,10,13,16,19-докозагексаен-1-ол (3)

$R_1$  = пропил и  $R_2$  = атом водорода, или

$R_2$  = пропил и  $R_1$  = атом водорода



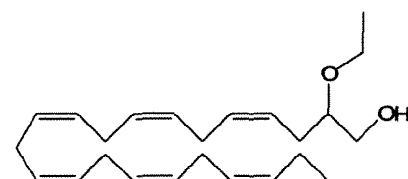
20

(все-Z)-2-метокси-4,7,10,13,16,19-докозагексаен-1-ол (4)

$R_1$  = метокси и  $R_2$  = атом водорода, или

$R_2$  = метокси и  $R_1$  = атом водорода

25



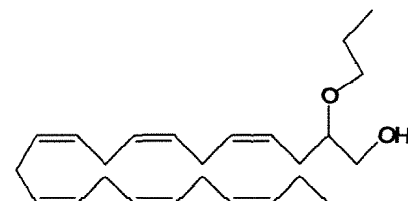
30

(все-Z)-2-этоксис-4,7,10,13,16,19-докозагексаен-1-ол (5)

$R_1$  = этокси и  $R_2$  = атом водорода, или

$R_2$  = этокси и  $R_1$  = атом водорода

35



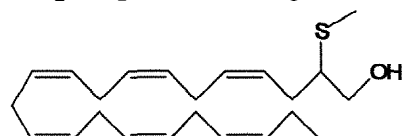
40

(все-Z)-2-пропоксис-4,7,10,13,16,19-докозагексаен-1-ол (6)

$R_1$  = пропоксис и  $R_2$  = атом водорода, или

$R_2$  = пропоксис и  $R_1$  = атом водорода

45

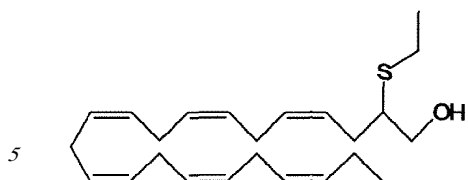


50

(все-Z)-2-тиометил-4,7,10,13,16,19-докозагексаен-1-ол (7)

$R_1$  = тиометил и  $R_2$  = атом водорода, или

$R_2$  = тиометил и  $R_1$  = атом водорода



(все-Z)-2-тиоэтил-4,7,10,13,16,19-докозагексаен-1-ол (8)

$R_1$  = тиоэтил и  $R_2$  = атом водорода, или

$R_2$  = тиоэтил и  $R_1$  = атом водорода

10 Категория В - примеры (9)-(17):

Для всех примеров (9)-(17):

$R$  = атом водорода

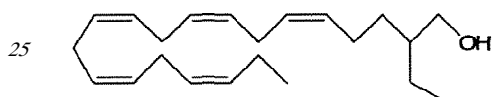
15  $Y = C_{18}$  алкенил с 5 двойными связями, прерываемыми метиленовой группой, в Z-конфигурации.



20 (все-Z)-2-метил-5,8,11,14,17-эйкозапентаен-1-ол (9)

$R_1$  = метил и  $R_2$  = атом водорода, или

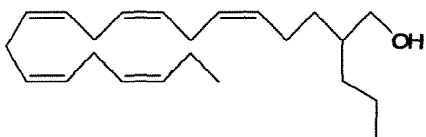
$R_2$  = метил и  $R_1$  = атом водорода



(все-Z)-2-этил-5,8,11,14,17-эйкозапентаен-1-ол (10)

$R_1$  = этил и  $R_2$  = атом водорода, или

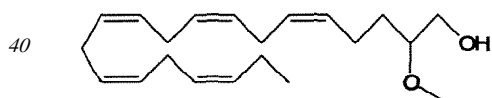
30  $R_2$  = этил и  $R_1$  = атом водорода



35 (все-Z)-2-пропил-5,8,11,14,17-эйкозапентаен-1-ол (11)

$R_1$  = пропил и  $R_2$  = атом водорода, или

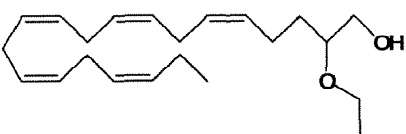
$R_2$  = пропил и  $R_1$  = атом водорода



(все-Z)-2-метил-5,8,11,14,17-эйкозапентаен-1-ол (12)

$R_1$  = метокси и  $R_2$  = атом водорода, или

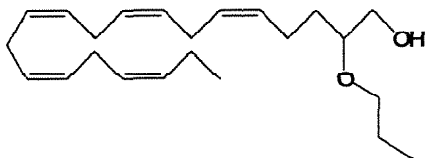
45  $R_2$  = метокси и  $R_1$  = атом водорода



50 (все-Z)-2-этокси-5,8,11,14,17-эйкозапентаен-1-ол (13)

$R_1$  = этокси и  $R_2$  = атом водорода, или

$R_2$  = этокси и  $R_1$  = атом водорода

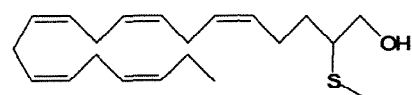


5

(все-Z)-2-пропокси-5,8,11,14,17-эйкозапентаен-1-ол (14)

$R_1$  = пропокси и  $R_2$  = атом водорода, или

$R_2$  = пропокси и  $R_1$  = атом водорода

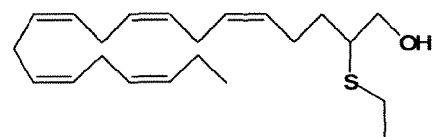


10

(все-Z)-2-тиометил-5,8,11,14,17-эйкозапентаен-1-ол (15)

$R_1$  = метилтио и  $R_2$  = атом водорода, или

$R_2$  = метилтио и  $R_1$  = атом водорода

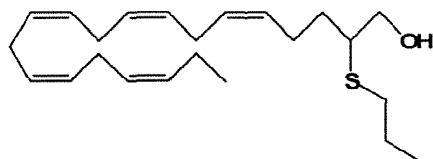


20

(все-Z)-2-тиоэтил-5,8,11,14,17-эйкозапентаен-1-ол (16)

$R_1$  = этилтио и  $R_2$  = атом водорода, или

$R_2$  = этилтио и  $R_1$  = атом водорода



25

(все-Z)-2-тиопропил-5,8,11,14,17-эйкозапентаен-1-ол (17)

$R_1$  = пропилтио и  $R_2$  = атом водорода, или

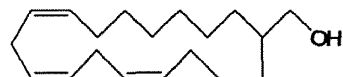
$R_2$  = пропилтио и  $R_1$  = атом водорода

Категория С - примеры (18)-(26):

Для всех примеров (18)-(26):

$R$  = атом водорода

$Y = C_{16}$  алкенил с 3 двойными связями, прерываемыми метиленовой группой, в Z-конфигурации

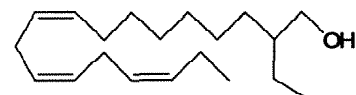


40

(все-Z)-2-метил-9,12,15-октадекатриен-1-ол (18)

$R_1$  = метил и  $R_2$  = атом водорода, или

$R_2$  = метил и  $R_1$  = атом водорода



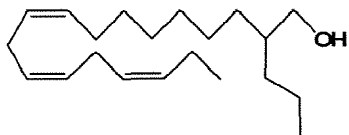
45

(все-Z)-2-этил-9,12,15-октадекатриен-1-ол (19)

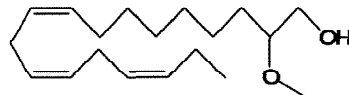
$R_1$  = этил и  $R_2$  = атом водорода, или

$R_2$  = этил и  $R_1$  = атом водорода

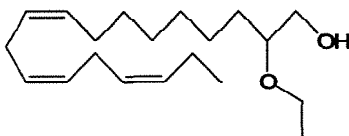
50



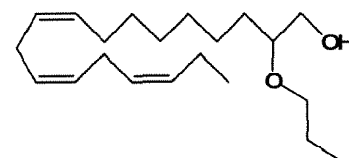
- 5 (все-Z)-2-пропил-9,12,15-октадекатриен-1-ол (20)  
 $R_1$  = пропил и  $R_2$  = атом водорода, или  
 $R_2$  = пропил и  $R_1$  = атом водорода



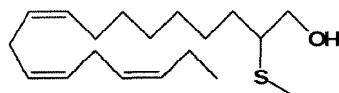
- 10 (все-Z)-2-метокси-9,12,15-октадекатриен-1-ол (21)  
 $R_1$  = метокси и  $R_2$  = атом водорода, или  
15  $R_2$  = метокси и  $R_1$  = атом водорода



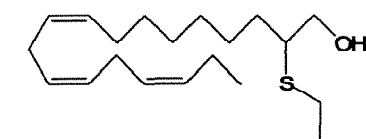
- 20 (все-Z)-2-этоксид-9,12,15-октадекатриен-1-ол (22)  
 $R_1$  = этокси и  $R_2$  = атом водорода, или  
 $R_2$  = этокси и  $R_1$  = атом водорода



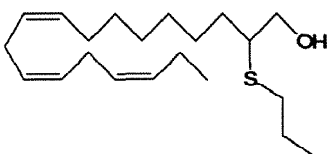
- 25 (все-Z)-2-пропоксид-9,12,15-октадекатриен-1-ол (23)  
 $R_1$  = пропоксид и  $R_2$  = атом водорода, или  
30  $R_2$  = пропоксид и  $R_1$  = атом водорода



- 35 (все-Z)-2-тиометил-9,12,15-октадекатриен-1-ол (24)  
 $R_1$  = метилтио и  $R_2$  = атом водорода, или  
 $R_2$  = метилтио и  $R_1$  = атом водорода



- 40 (все-Z)-2-тиоэтил-9,12,15-октадекатриен-1-ол (25)  
 $R_1$  = этилтио и  $R_2$  = атом водорода, или  
45  $R_2$  = этилтио и  $R_1$  = атом водорода



- 50 (все-Z)-2-тиопропил-9,12,15-октадекатриен-1-ол (26)  
 $R_1$  = пропилтио и  $R_2$  = атом водорода, или

$R_2$  = пропилтио и  $R_1$  = атом водорода

Категория D - примеры (27)-(35):

Для всех примеров (27)-(35):

$R$  = атом водорода

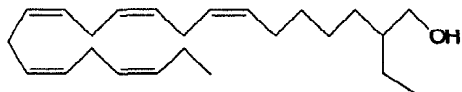
$Y=C_{20}$  алкенил с 5 двойными связями, прерываемыми метиленовой группой, в Z-конфигурации



(все-Z)-2-метил-7,10,13,16,19-докозапентаен-1-ол (27)

$R_1$  = метил и  $R_2$  = атом водорода, или

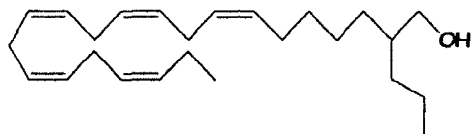
$R_2$  = метил и  $R_1$  = атом водорода



(все-Z)-2-этил-7,10,13,16,19-докозапентаен-1-ол (28)

$R_1$  = этил и  $R_2$  = атом водорода, или

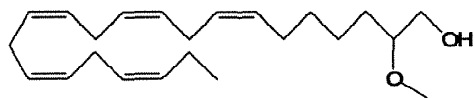
$R_2$  = этил и  $R_1$  = атом водорода



(все-Z)-2-пропил-7,10,13,16,19-докозапентаен-1-ол (29)

$R_1$  = пропил и  $R_2$  = атом водорода, или

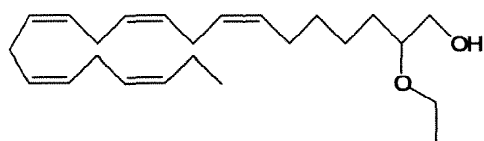
$R_2$  = пропил и  $R_1$  = атом водорода



(все-Z)-2-метокси-7,10,13,16,19-докозапентаен-1-ол (30)

$R_1$  = метокси и  $R_2$  = атом водорода, или

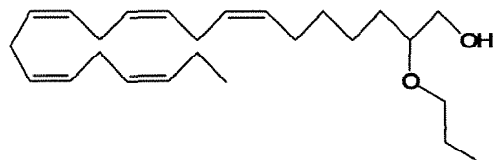
$R_2$  = метокси и  $R_1$  = атом водорода



(все-Z)-2-этокси-7,10,13,16,19-докозапентаен-1-ол (31)

$R_1$  = этокси и  $R_2$  = атом водорода, или

$R_2$  = этокси и  $R_1$  = атом водорода

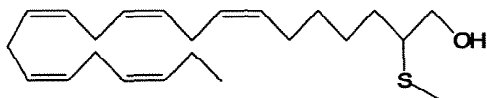


(все-Z)-2-пропокси-7,10,13,16,19-докозапентаен-1-ол (32)

$R_1$  = пропокси и  $R_2$  = атом водорода, или

$R_2$  = пропокси и  $R_1$  = атом водорода

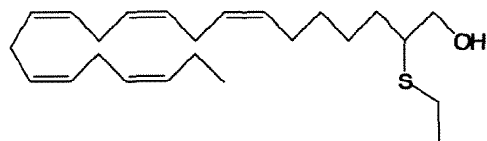




(все-Z)-2-тиометил-7,10,13,16,19-докозапентаен-1-ол (33)

$R_1$  = метилтио и  $R_2$  = атом водорода, или

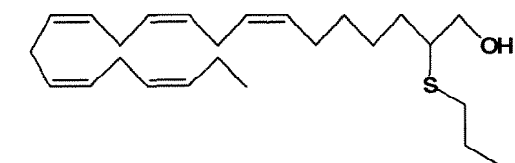
$R_2$  = метилтио и  $R_1$  = атом водорода



(все-Z)-2-тиоэтил-7,10,13,16,19-докозапентаен-1-ол (34)

$R_1$  = этилтио и  $R_2$  = атом водорода, или

$R_2$  = этилтио и  $R_1$  = атом водорода



(все-Z)-2-тиопропил-7,10,13,16,19-докозапентаен-1-ол (35)

$R_1$  = пропилтио и  $R_2$  = атом водорода, или

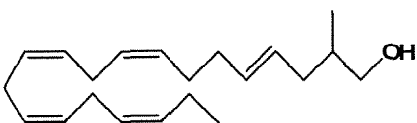
$R_2$  = пропилтио и  $R_1$  = атом водорода

Категория Е - примеры (36)-(44):

Для всех примеров (36)-(44):

$Y = C_{18}$  алкенил с 5 двойными связями

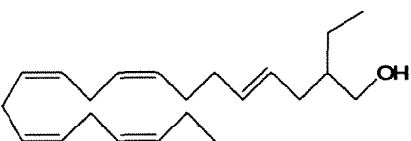
$P$  = атом водорода



(4E, 8Z, 11Z, 14Z, 17Z)-2-метилэйкозапентаен-1-ол (36)

$R_1$  = метил и  $R_2$  = атом водорода, или

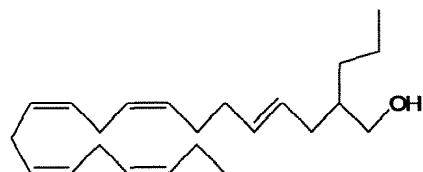
$R_2$  = метил и  $R_1$  = атом водорода



(4E, 8Z, 11Z, 14Z, 17Z)-2-этилэйкозапентаен-1-ол (37)

$R_1$  = этил и  $R_2$  = атом водорода, или

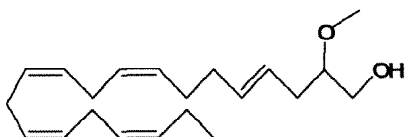
$R_2$  = этил и  $R_1$  = атом водорода



(4E, 8Z, 11Z, 14Z, 17Z)-2-пропилэйкозапентаен-1-ол (38)

$R_1$  = пропил и  $R_2$  = атом водорода, или

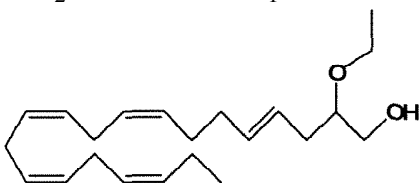
$R_2$  = пропил и  $R_1$  = атом водорода



5 (4E, 8Z, 11Z, 14Z, 17Z)-2-метоксиэйкозапентаен-1-ол (39)

$R_1$  = метокси и  $R_2$  = атом водорода, или

$R_2$  = метокси и  $R_1$  = атом водорода



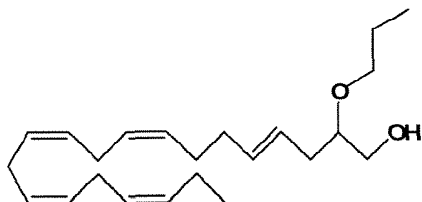
10

(4E, 8Z, 11Z, 14Z, 17Z)-2-этоксиикозапентаен-1-ол (40)

15

$R_1$  = этокси и  $R_2$  = атом водорода, или

$R_2$  = этокси и  $R_1$  = атом водорода



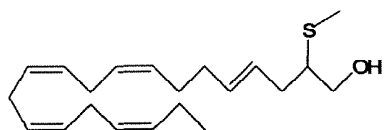
20

(4E, 8Z, 11Z, 14Z, 17Z)-2-пропоксиэйкозапентаен-1-ол (41)

25

$R_1$  = пропокси и  $R_2$  = атом водорода, или

$R_2$  = пропокси и  $R_1$  = атом водорода

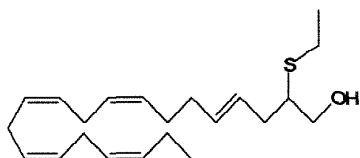


30

(4E, 8Z, 11Z, 14Z, 17Z)-2-тиометилэйкозапентаен-1-ол (42)

$R_1$  = метилтио и  $R_2$  = атом водорода, или

$R_2$  = метилтио и  $R_1$  = атом водорода



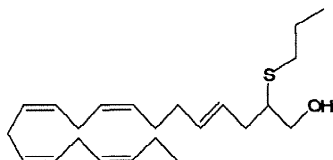
35

(4E, 8Z, 11Z, 14Z, 17Z)-2-тиоэтилэйкозапентаен-1-ол (43)

40

$R_1$  = этилтио и  $R_2$  = атом водорода, или

$R_2$  = этилтио и  $R_1$  = атом водорода



45

(4E, 8Z, 11Z, 14Z, 17Z)-2-тиопропилэйкозапентаен-1-ол (44)

50

$R_1$  = пропилтио и  $R_2$  = атом водорода, или

$R_2$  = пропилтио и  $R_1$  = атом водорода

Категория F - примеры (45)-(54):

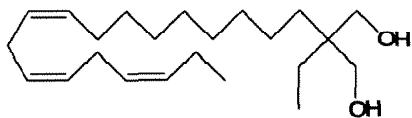
Для всех примеров:

$Y=C_{18}$  алкенил с 3 двойными связями, прерываемыми метиленовой группой, в Z-

конфигурации

P = атом водорода

5



(все-Z)-2-этил,2-гидроксиметил-11,14,17-эйкозатриен-1-ол (45)

$R_1$  = этил и  $R_2$  = гидроксигруппа, или

10

$R_2$  = гидроксигруппа и  $R_1$  = этил



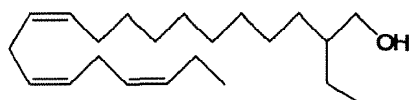
(все-Z)-2-метил-11,14,17-эйкозатриен-1-ол (46)

15

$R_1$  = метил и  $R_2$  = атом водорода, или

$R_2$  = метил и  $R_1$  = атом водорода

20

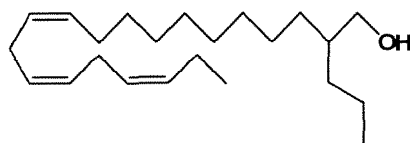


(все-Z)-2-этил-11,14,17-эйкозатриен-1-ол (47)

$R_1$  = этил и  $R_2$  = атом водорода, или

$R_2$  = этил и  $R_1$  = атом водорода

25



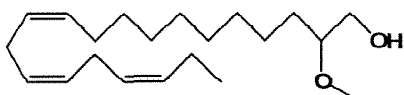
30

(все-Z)-2-пропил-11,14,17-эйкозатриен-1-ол (48)

$R_1$  = пропил и  $R_2$  = атом водорода, или

$R_2$  = метил и  $R_1$  = атом водорода

35

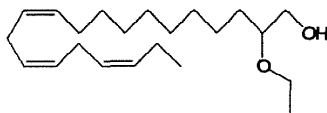


(все-Z)-2-метокси-11,14,17-эйкозатриен-1-ол (49)

$R_1$  = метокси и  $R_2$  = атом водорода, или

$R_2$  = метокси и  $R_1$  = атом водорода

40



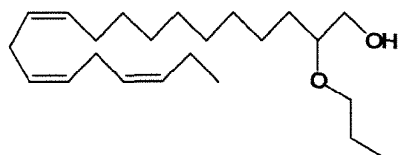
(все-Z)-2-этокси-11,14,17-эйкозатриен-1-ол (50)

45

$R_1$  = этокси и  $R_2$  = атом водорода, или

$R_2$  = этокси и  $R_1$  = атом водорода

50

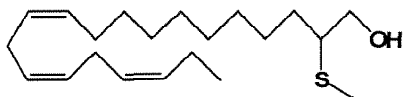


(все-Z)-2-пропокси-11,14,17-эйкозатриен-1-ол (51)

$R_1$  = пропокси и  $R_2$  = атом водорода, или

$R_2$  = пропокси и  $R_1$  = атом водорода

5

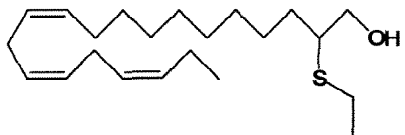


(все-Z)-2-тиометил-11,14,17-эйкозатриен-1-ол (52)

$R_1$  = метилтио и  $R_2$  = атом водорода, или

$R_2$  = метилтио и  $R_1$  = атом водорода

10

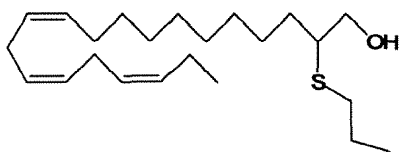


(все-Z)-2-тиоэтил-11,14,17-эйкозатриен-1-ол (53)

$R_1$  = этилтио и  $R_2$  = атом водорода, или

$R_2$  = этилтио и  $R_1$  = атом водорода

15



(все-Z)-2-тиопропил-11,14,17-эйкозатриен-1-ол (54)

$R_1$  = пропилтио и  $R_2$  = атом водорода, или

$R_2$  = пропилтио и  $R_1$  = атом водорода

25

Категория G - примеры (55)-(63):

Для всех примеров (55)-(63):

$Y = C_{20}$  алкенил с 6 двойными связями

$P$  = атом водорода

30

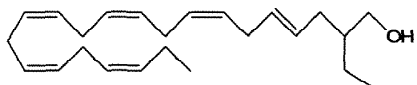


(4E, 7Z, 10Z, 13Z, 16Z, 19Z)-2-метилдокозагексаен-1-ол (55)

$R_1$  = метил и  $R_2$  = атом водорода, или

$R_2$  = метил и  $R_1$  = атом водорода

35

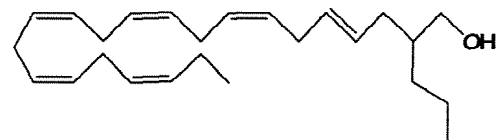


(4E, 7Z, 10Z, 13Z, 16Z, 19Z)-2-этилдокозагексаен-1-ол (56)

$R_1$  = этил и  $R_2$  = атом водорода, или

$R_2$  = этил и  $R_1$  = атом водорода

40

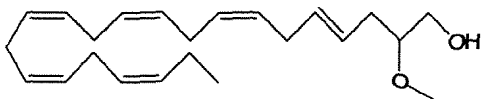


(4E, 7Z, 10Z, 13Z, 16Z, 19Z)-2-пропилдокозагексаен-1-ол (57)

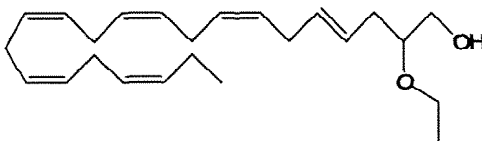
$R_1$  = пропил и  $R_2$  = атом водорода, или

$R_2$  = пропил и  $R_1$  = атом водорода

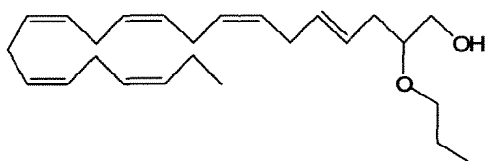
50



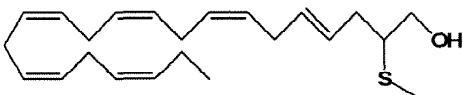
- 5 (4E, 7Z, 10Z, 13Z, 16Z, 19Z)-2-метоксидокозагексаен-1-ол (58)  
 $R_1$  = метокси и  $R_2$  = атом водорода, или  
 $R_2$  = метокси и  $R_1$  = атом водорода



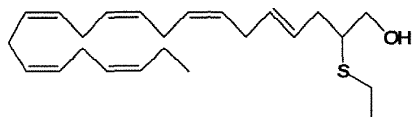
- 10 (4E, 7Z, 10Z, 13Z, 16Z, 19Z)-2-этоксидокозагексаен-1-ол (59)  
 $R_1$  = этокси и  $R_2$  = атом водорода, или  
15  $R_2$  = этокси и  $R_1$  = атом водорода



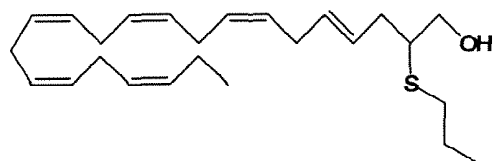
- 20 (4E, 7Z, 10Z, 13Z, 16Z, 19Z)-2-пропоксидокозагексаен-1-ол (60)  
 $R_1$  = пропокси и  $R_2$  = атом водорода, или  
 $R_2$  = пропокси и  $R_1$  = атом водорода



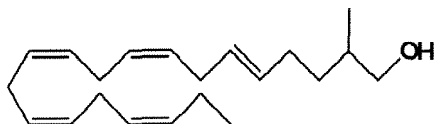
- 25 (4E, 7Z, 10Z, 13Z, 16Z, 19Z)-2-тиометилдокозагексаен-1-ол (61)  
 $R_1$  = метилтио и  $R_2$  = атом водорода, или  
30  $R_2$  = метилтио и  $R_1$  = атом водорода



- 35 (4E, 7Z, 10Z, 13Z, 16Z, 19Z)-2-тиоэтилдокозагексаен-1-ол (62)  
 $R_1$  = этилтио и  $R_2$  = атом водорода, или  
 $R_2$  = этилтио и  $R_1$  = атом водорода



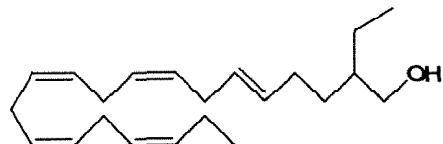
- 40 (4E, 7Z, 10Z, 13Z, 16Z, 19Z)-2-тиопропилдокозагексаен-1-ол (63)  
 $R_1$  = пропилтио и  $R_2$  = атом водорода, или  
 $R_2$  = пропилтио и  $R_1$  = атом водорода  
45 Категория Н - примеры (64)-(66):  
Для всех примеров (64)-(66):  
50  $Y = C_{18}$  алкенил с 5 двойными связями  
 $P$  = атом водорода



5 (5E, 8Z, 11Z, 14Z, 17Z)-2-метилэйкозапентаен-1-ол (64)

$R_1$  = метил и  $R_2$  = атом водорода, или

$R_2$  = метил и  $R_1$  = атом водорода



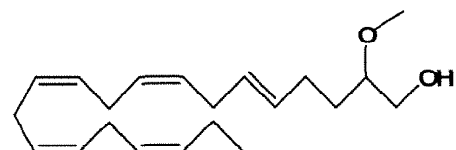
10

(5E, 8Z, 11Z, 14Z, 17Z)-2-этилэйкозапентаен-1-ол (65)

15

$R_1$  = этил и  $R_2$  = атом водорода, или

$R_2$  = этил и  $R_1$  = атом водорода



20

(5E, 8Z, 11Z, 14Z, 17Z)-2-этоксйэйкозапентаен-1-ол (66)

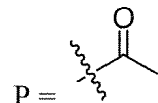
$R_1$  = этокси и  $R_2$  = атом водорода, или

$R_2$  = этокси и  $R_1$  = атом водорода

25

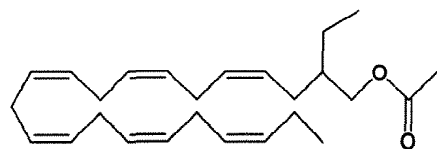
Категория I - примеры (67)-(69):

Для всех примеров (67)-(69):



30

P =



35

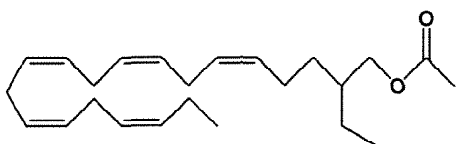
(все-Z)-2-этил-4,7,10,13,16,19-докозагексаен-1-ол-ацетат (67)

Y является  $C_{20}$  алкенилом с 6 двойными связями, прерываемыми метиленовой группой,

$R_1$  = этил и  $R_2$  = атом водорода, или

40

$R_2$  = этил и  $R_1$  = атом водорода



45

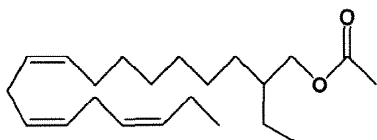
(все-Z)-2-этил-5,8,11,14,17-эйкозапентаен-1-ол-ацетат (68)

$Y=C_{18}$  алкенил с 5 двойными связями, прерываемыми метиленовой группой, в Z-конфигурации

$R_1$  = этил и  $R_2$  = атом водорода, или

50

$R_2$  = этил и  $R_1$  = атом водорода



5 (все-Z)-2-этил-9,12,15-октадекатриен-1-ол-ацетат (69)

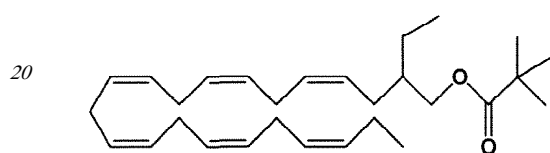
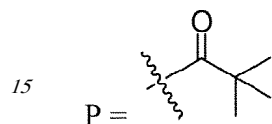
$Y=C_{16}$  алкенил с 3 двойными связями, прерываемыми метиленовой группой, в Z-конфигурации

$R_1$  = этил и  $R_2$  = атом водорода, или

10  $R_2$  = этил и  $R_1$  = атом водорода

Категория J - примеры (70)-(72):

Для всех примеров (70)-(72):

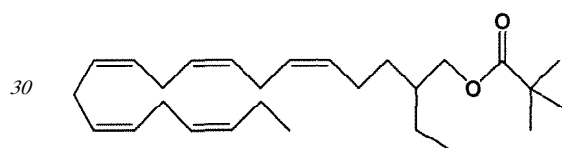


(все-Z)-2-этил-4,7,10,13,16,19-докозагексаен-1-ол-пивалоат (70)

25  $Y=C_{20}$  алкенил с 6 двойными связями, прерываемыми метиленовой группой,

$R_1$  = этил и  $R_2$  = атом водорода, или

$R_2$  = этил и  $R_1$  = атом водорода

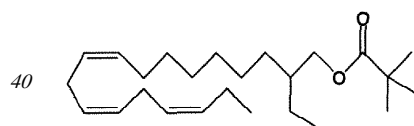


(все-Z)-2-этил-5,8,11,14,17-эйкозапентаен-1-ол-пивалоат (71)

35  $Y=C_{18}$  алкенил с 5 двойными связями, прерываемыми метиленовой группой, в Z-конфигурации

$R_1$  = этил и  $R_2$  = атом водорода, или

$R_2$  = этил и  $R_1$  = атом водорода



(все-Z)-2-этил-9,12,15-октадекатриен-1-ол-пивалоат (72)

45  $Y=C_{16}$  алкенил с 3 двойными связями, прерываемыми метиленовой группой, в Z-конфигурации

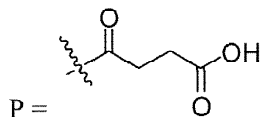
$R_1$  = этил и  $R_2$  = атом водорода, или

$R_2$  = этил и  $R_1$  = атом водорода

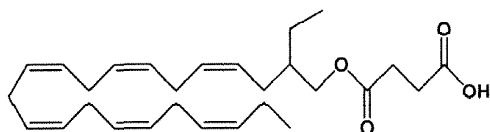
Категория K - примеры (73)-(75):

Для всех примеров (73)-(75):

50



5



10

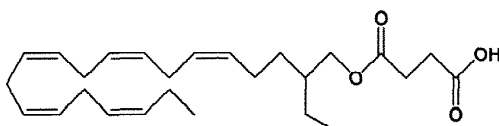
(все-Z)-2-этил-4,7,10,13,16,19-докозагексаен-1-ол-гемисукцинат (73)

Y=C<sub>20</sub> алкенил с 6 двойными связями, прерываемыми метиленовой группой,

R<sub>1</sub> = этил и R<sub>2</sub> = атом водорода, или

R<sub>2</sub> = этил и R<sub>1</sub> = атом водорода

15



20

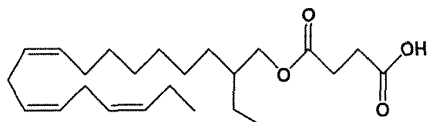
(все-Z)-2-этил-5,8,11,14,17-эйкозапентаен-1-ол-гемисукцинат (74)

Y=C<sub>18</sub> алкенил с 5 двойными связями, прерываемыми метиленовой группой, в Z-конфигурации

R<sub>1</sub> = этил и R<sub>2</sub> = атом водорода, или

R<sub>2</sub> = этил и R<sub>1</sub> = атом водорода

25



30

(все-Z)-2-этил-9,12,15-октадекатриен-1-ол-гемисукцинат (75)

Y=C<sub>16</sub> алкенил с 3 двойными связями, прерываемыми метиленовой группой, в Z-конфигурации

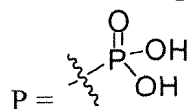
R<sub>1</sub> = этил и R<sub>2</sub> = атом водорода, или

R<sub>2</sub> = этил и R<sub>1</sub> = атом водорода

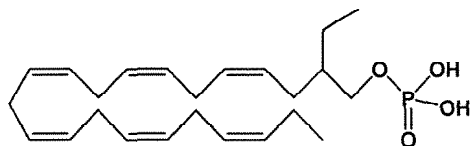
35

Категория L - примеры (76)-(78):

Для всех примеров (76)-(78):



40



45

(все-Z)-2-этил-4,7,10,13,16,19-докозагексаен-1-ол-фосфонат (76)

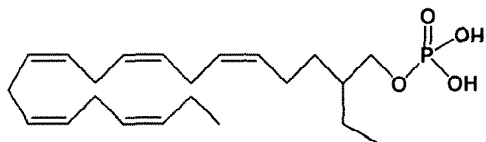
Y=C<sub>20</sub> алкенил с 6 двойными связями, прерываемыми метиленовой группой,

R<sub>1</sub> = этил и R<sub>2</sub> = атом водорода, или

50

R<sub>2</sub> = этил и R<sub>1</sub> = атом водорода



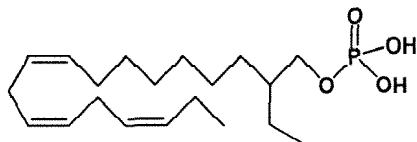


5 (все-Z)-2-этил-5,8,11,14,17-эйкозапентаен-1-ол-фосфонат (77)

$Y=C_{18}$  алкенил с 5 двойными связями, прерываемыми метиленовой группой, в Z-конфигурации

$R_1$  = этил и  $R_2$  = атом водорода, или

10  $R_2$  = этил и  $R_1$  = атом водорода



15 (все-Z)-2-этил-9,12,15-октадекатриен-1-ол-фосфонат (78)

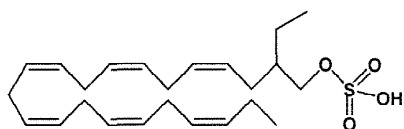
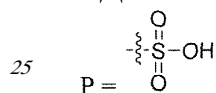
$Y=C_{16}$  алкенил с 3 двойными связями, прерываемыми метиленовой группой, в Z-конфигурации

$R_1$  = этил и  $R_2$  = атом водорода, или

20  $R_2$  = этил и  $R_1$  = атом водорода

Категория М - примеры (79)-(81):

Для всех примеров (79)-(81):

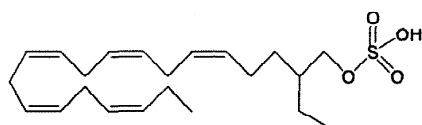


30 (все-Z)-2-этил-4,7,10,13,16,19-докозагексаен-1-ол-сульфонат (79)

$Y=C_{20}$  алкенил с 6 двойными связями, прерываемыми метиленовой группой,

35  $R_1$  = этил и  $R_2$  = атом водорода, или

$R_2$  = этил и  $R_1$  = атом водорода

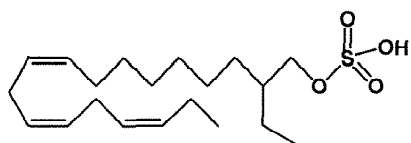


40 (все-Z)-2-этил-5,8,11,14,17-эйкозапентаен-1-ол-сульфонат (80)

$Y=C_{18}$  алкенил с 5 двойными связями, прерываемыми метиленовой группой, в Z-конфигурации

45  $R_1$  = этил и  $R_2$  = атом водорода, или

$R_2$  = этил и  $R_1$  = атом водорода



50 (все-Z)-2-этил-9,12,15-октадекатриен-1-ол-сульфонат (81)

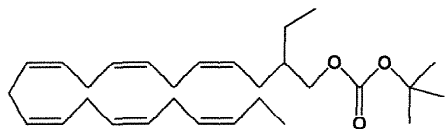
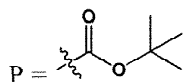
$Y=C_{16}$  алкенил с 3 двойными связями, прерываемыми метиленовой группой, в Z-конфигурации

$R_1$  = этил и  $R_2$  = атом водорода, или

$R_2$  = этил и  $R_1$  = атом водорода

Категория N - примеры (82)-(84):

Для всех примеров (82)-(84):

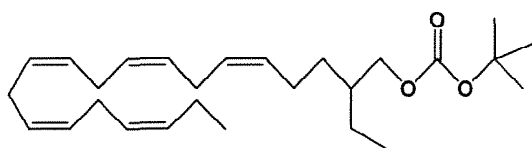


(все-Z)-2-этил-4,7,10,13,16,19-докозагексаен-1-ол-трет-бутилкарбонат (82)

$Y=C_{20}$  алкенил с 6 двойными связями, прерываемыми метиленовой группой,

$R_1$  = этил и  $R_2$  = атом водорода, или

$R_2$  = этил и  $R_1$  = атом водорода



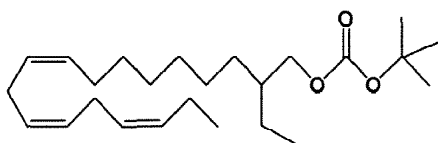
(все-Z)-2-этил-5,8,11,14,17-эйкозапентаен-1-ол-трет-бутилкарбонат (83)

$Y=C_{18}$  алкенил с 5 двойными связями, прерываемыми метиленовой группой, в Z-

конфигурации

$R_1$  = этил и  $R_2$  = атом водорода, или

$R_2$  = этил и  $R_1$  = атом водорода



(все-Z)-2-этил-9,12,15-октадекатриен-1-ол-трет-бутилкарбонат (84)

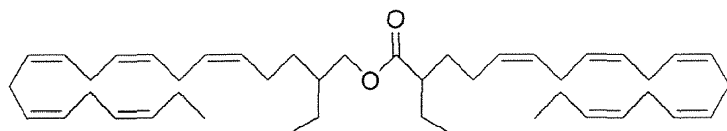
$Y=C_{16}$  алкенил с 3 двойными связями, прерываемыми метиленовой группой, в Z-

конфигурации

$R_1$  = этил и  $R_2$  = атом водорода, или

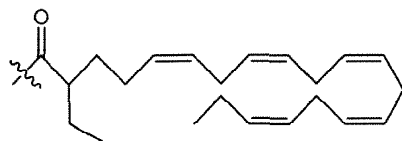
$R_2$  = этил и  $R_1$  = атом водорода

Категория O - примеры (85)-(86):



(все-Z)-2-этил-5,8,11,14,17-эйкозапентаен-1-ол (все-Z)-2-этил-5,8,11,14,17-

эйкозапентаеноат (85)

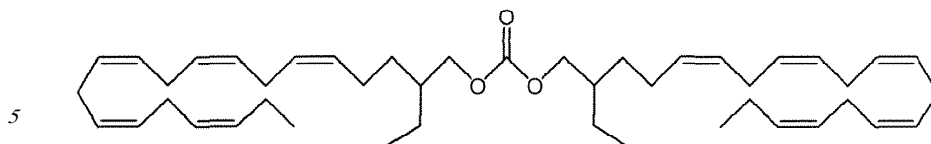


$Y=C_{18}$  алкенил с 5 двойными связями, прерываемыми метиленовой группой, в Z-

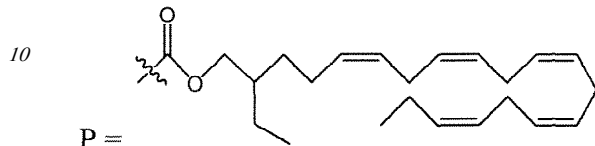
конфигурации

$R_1$  = этил и  $R_2$  = атом водорода, или

$R_2$  = этил и  $R_1$  = атом водорода



(все-Z)-2-этил-5,8,11,14,17-эйкозапентаен-1-ол (все-Z)-2-этил-5,8,11,14,17-эйкозапентаенилкарбонат (86)



$Y = C_{18}$  алкенил с 5 двойными связями, прерываемыми метиленовой группой, в Z-конфигурации

$R_1$  = этил и  $R_2$  = атом водорода, или

$R_2$  = этил и  $R_1$  = атом водорода

Способы получения соединений согласно изобретению

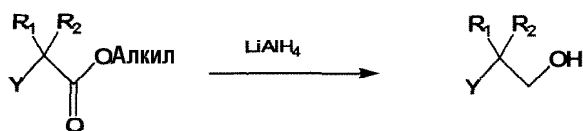
Способ (общий)

20 Все спирты согласно изобретению могут быть получены из их соответствующих карбоновых кислот или сложных эфиров в условиях восстановления.

2-замещенные омега-3 полиненасыщенные сложные эфиры или карбоновые кислоты могут быть восстановлены до их соответствующих спиртов путем

25 использования реагента, который переносит гидрид к карбонильному соединению. Примерами таких восстанавливающих реагентов являются: литийалюминийгидриды, такие как  $LiAlH_4$ ,  $LiAlH_2(OCH_2CH_2OCH_3)_3$ ,  $LiAlH[OC(CH_3)_3]_3$  или боргидриды, такие как:  $LiBH_4$ ,  $Ca(BH_4)_2$ . Подходящие растворители включают диэтиловый эфир или ТГФ, которые обычно используют в данной реакции восстановления в безводных условиях.

30 Схема (I)



Кроме того, синтез 2-замещенного этил (все-Z)-4,7,10,13,16,19-докозагексаеноата описан в патентной заявке IB2006/001155.

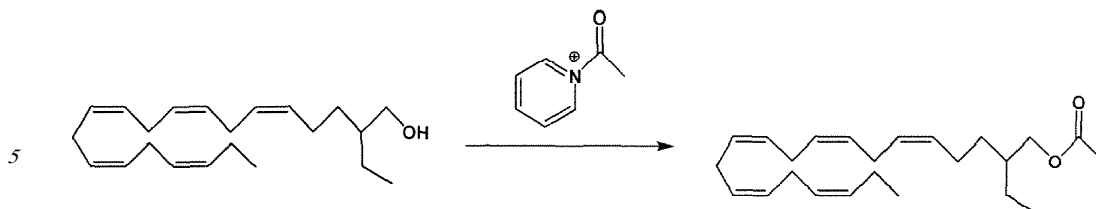
Способ II: Получение сложных эфиров омега-3 полиненасыщенных спиртов

40 Самыми общими способами синтеза сложных эфиров являются способы посредством реакции спиртов с хлорангидридом или другими активированными производными карбоновой кислоты. Обычно в способах получения часто используют пиридин в качестве катализатора, когда имеет место взаимодействие спирта с хлорангидридом. 4-диметиламинопиридин (DMAP) также является приемлемым

45 вариантом в качестве катализатора в данной реакции. Также возможно использовать реакцию этерификации Фишера, в которой спирт взаимодействует с карбоновой кислотой в присутствии кислотного катализатора.

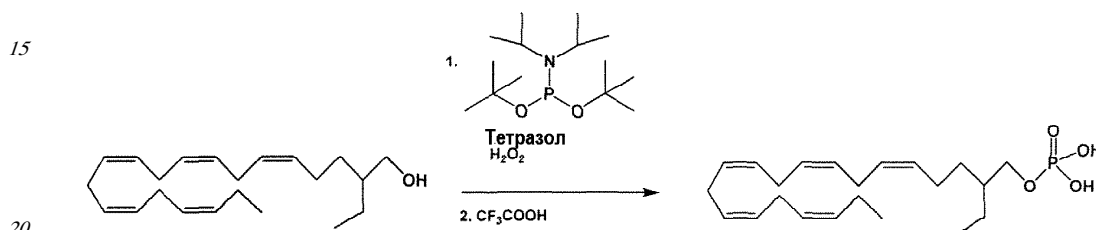
Схема (II) иллюстрирует пример получения пролекарств омега-3 полиненасыщенных спиртов.

50 Схема (II)



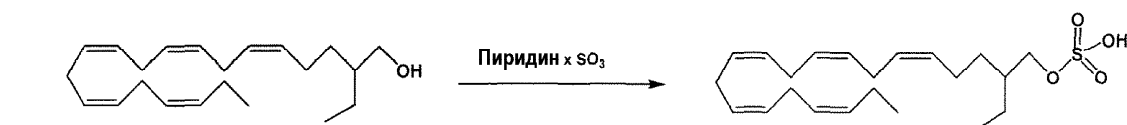
Способ III: Получение фосфонатов омега-3 полиненасыщенных спиртов  
 Фосфонаты, защищенные трет-бутилом, могут быть получены путем  
 10 взаимодействия спиртов с ди-трет-бутил-дизопропилфосфорамидитом и перекисью  
 водорода в присутствии тетразола. Удаление защитной группы с помощью  
 трифторуксусной кислоты приводит к фосфонатам (схема III).

Схема (III)



Способ IV: Получение сульфонов омега-3 полиненасыщенных спиртов  
 Сульфонаты могут быть получены путем взаимодействия спиртов с пиридином  
 25  $\times$   $\text{SO}_3$ , как показано на схеме (IV).

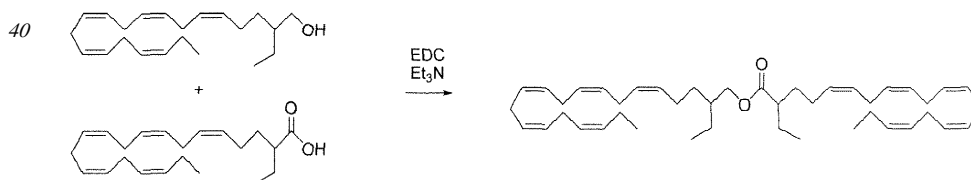
Схема (IV)



Способ V: Получение омега-3 полиненасыщенных сложных эфиров омега-3  
 полиненасыщенных спиртов

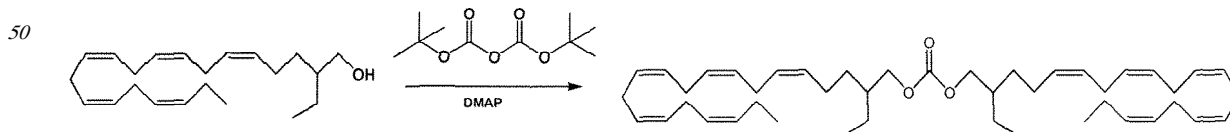
Общий способ включает взаимодействие одного эквивалента полиненасыщенной  
 жирной кислоты с одним эквивалентом полиненасыщенного спирта в  
 присутствии EDC (хлоргидрат 1-этил-3-[3-диметиламинопропил]карбодиимида) или  
 35 другого активатора карбоновых кислот, и основания (подобного триэтиламину или  
 диизопропилэтиламину) в соответствующем растворителе. Пример показан на  
 схеме (V).

Схема (V)



Карбонаты могут быть получены путем взаимодействия спирта с ди-трет-  
 50 бутидикарбонатом (Вос-О-Вос) в присутствии основания (подобного DMAP), как  
 показано на схеме (VI).

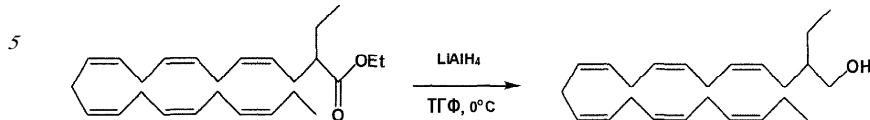
Схема (VI)



## Протоколы синтеза

Получение 2-этил-4,7,10,13,16,19-докозагексаен-1-ола (липидное соединение 2):

Этил 2-этил-4,7,10,13,16,19-докозагексаеноат



(PRB-2, 0,81 г, 2,11 ммоль) в 5 мл сухого ТГФ добавляли к перемешиваемой суспензии ЛАН (0,084 г, 2,21 ммоль) в 15 мл сухого ТГФ, температуру которой поддерживали при 0°C. Образовавшийся раствор перемешивали при 0°C в инертной атмосфере в течение 30 минут, добавляли 10% NH<sub>4</sub>Cl (20 мл) и фильтровали через невысокий слой целита. Слой промывали водой (20 мл) и гептаном (20 мл), и слои разделяли. Водную фазу экстрагировали гептаном (20 мл), и объединенный органический слой промывали насыщенным раствором соли (20 мл) и сушили (MgSO<sub>4</sub>). Очисткой флэш-хроматографией (гептан: EtOAc 9:1) получали 0,33 г (46%) указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла; <sup>1</sup>H ЯМР (200 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 0,86-0,98 (м, 6H), 1,26-1,54 (м, 3H), 1,98-2,17 (м, 4H), 2,76-2,90 (м, 10H), 3,51 (д, 2H), 5,27-5,48 (м, 12H); <sup>13</sup>C-ЯМР (50 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 11,29, 14,18, 20,47, 23,33, 25,46, 25,54, 25,57, 25,58, 25,60, 28,41, 42,50, 65,05, 126,94, 127,78, 128,01, 128,02, 128,07, 128,11, 128,17, 128,20, 128,48, 128,99, 131,93; МС (электрораспыление): 365,3 [M+Na].

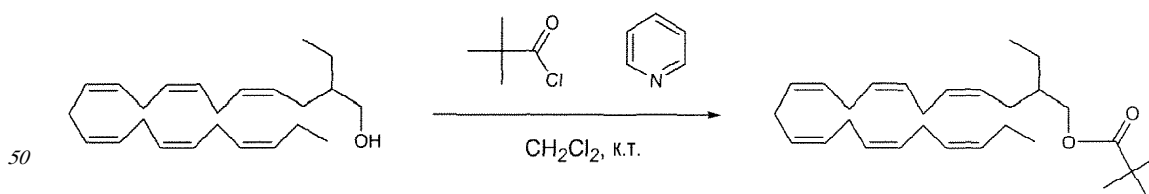
(все-Z)-2-этил-4,7,10,13,16,19-докозагексаен-1-ол-ацетат



Ацетилхлорид (5,64 мл, 65,6 ммоль) добавляли по каплям к перемешиваемой смеси (все-Z)-2-этил-4,7,10,13,16,19-докозагексаен-1-ола (20,4 г, 59,6 ммоль) и пиридина (46 мкл, 0,6 ммоль) в сухом ТГФ (200 мл) при 0°C. Смесь оставляли при комнатной температуре и перемешивали в течение ночи. Реакцию гасили насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub> (120 мл), и образовавшуюся смесь экстрагировали гептаном (200 мл). Органический слой промывали водой (120 мл) и сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). Очистка флэш-хроматографией на силикагеле с элюцией смесью гептан/EtOAc 100:2,5-95:3-95:5 привела к 18 г (79%) указанного в заголовке соединения в виде желтого масла.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 0,90 (т, 3H, J=7,4 Гц), 0,95 (т, 3H, J=7,5 Гц), 1,35 (кв, 2H, J=7,2 Гц), 1,64 (кв, 1H, J=6,4 Гц), 2,02 (с, 3H), 2,05-2,11 (м, 4H), 2,74-2,84 (м, 10H), 3,96 (д, 2H, J=5,9 Гц), 5,26-5,42 (м, 12H); <sup>13</sup>C-ЯМР (75 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 11,2, 14,2, 20,5, 20,9, 23,6, 25,5, 25,6, 28,4, 39,3, 66,4, 127,0, 127,4, 127,8, 128,0, 128,1, 128,17, 128,19, 128,2, 128,5, 129,4, 132,0, 171,2 (4 - сигналы невидимы); МС (электрораспыление): 407,3 [M+Na].

(все-Z)-2-этил-4,7,10,13,16,19-докозагексаен-1-ол-пивалоат



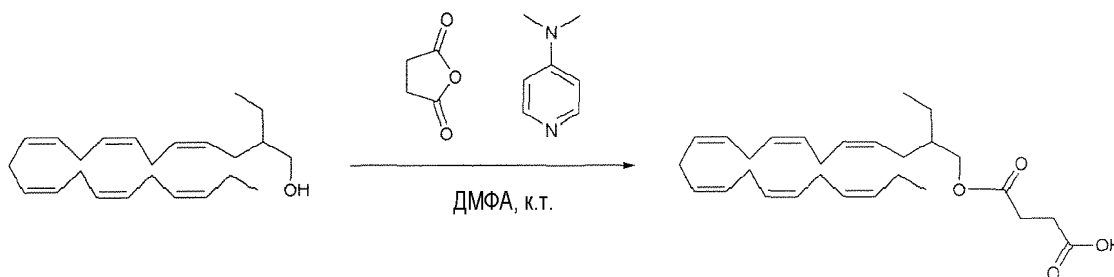
Пивалоилхлорид (71 мкл, 0,58 ммоль) добавляли к смеси (все-Z)-2-этил-4,7,10,13,16,19-докозагексаен-1-ола (200 мг, 0,59 ммоль) и пиридина (0,05 мл, 0,62

ммоль) в сухом  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 мл), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере  $\text{N}_2$  в течение 42 часов. Реакционную смесь разбавляли диэтиловым эфиром (50 мл), промывали водой (20 мл) и насыщенным раствором соли (20 мл), сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) и упаривали в вакууме. Флэш-хроматографией на силикагеле с элюцией смесью гептан-гептан:EtOAc (100:1) получали 195 мг (79%) указанного в заголовке соединения в виде бесцветной жидкости.

$^1\text{H}$  ЯМР (200 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0,87-0,95 (м, 6H), 1,18 (с, 9H), 1,33-1,44 (м, 2H), 1,58-1,73 (м, 1H), 1,99-2,13 (м, 4H), 2,78-2,83 (м, 10H), 3,96 (д,  $J=5,6$  Гц, 2H), 5,23-5,48 (м, 12H);

МС (электрораспыление): 449  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .

(все-Z)-2-этил-4,7,10,13,16,19-докозагексаен-1-ол-гемисукцинат

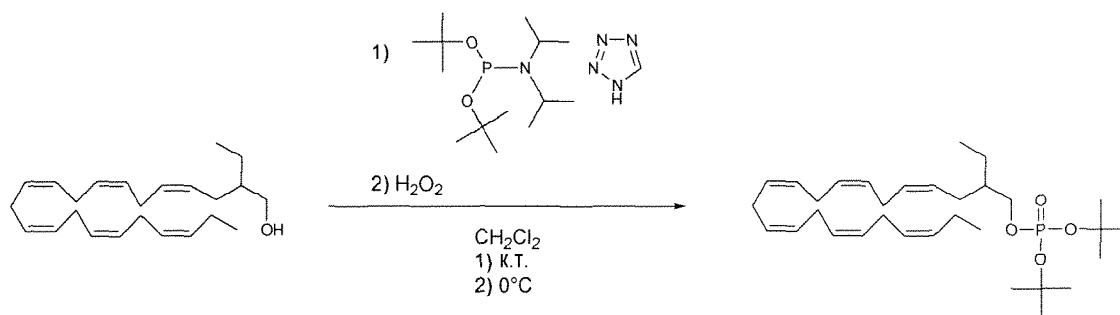


Смесь (все-Z)-2-этил-4,7,10,13,16,19-докозагексаен-1-ола (200 мг, 0,59 ммоль), ангидрида янтарной кислоты (65,9 мг, 0,66 ммоль) и DMAP (71,6 мг, 0,59 ммоль) в сухом ДМФА (2 мл) перемешивали при комнатной температуре в атмосфере  $\text{N}_2$  в течение 18 часов. Реакционную смесь разбавляли диэтиловым эфиром (50 мл), промывали 1 М  $\text{HCl}$  (20 мл) и насыщенным раствором соли (20 мл), сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) и упаривали в вакууме. Флэш-хроматографией на силикагеле с элюцией смесью гептан:EtOAc (95:5)-(4:1)-(1:1) получали 89 мг (34%) указанного в заголовке соединения в виде желтой жидкости.

$^1\text{H}$  ЯМР (200 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0,86-0,99 (м, 6H), 1,24-1,39 (м, 2H), 1,62-1,68 (м, 1H), 2,02-2,13 (м, 4H), 2,62-2,83 (м, 4H), 2,71-2,83 (м, 10H), 4,01 (д,  $J=5,8$  Гц, 2H), 5,22-5,48 (м, 12H); МС (электрораспыление): 465  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , 441  $[\text{M}-\text{H}]^-$ .

(все-Z)-2-этил-4,7,10,13,16,19-докозагексаен-1-ол-фосфонат

Стадия 1: (все-Z)-2-этил-4,7,10,13,16,19-докозагексаен-1-ол-ди-трет-бутилфосфонат

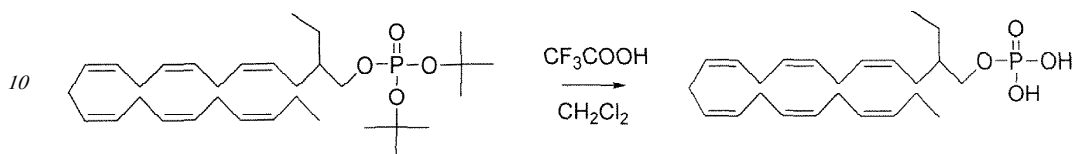


Раствор тетразола в  $\text{CH}_3\text{CN}$  (0,45 М, 9,2 мл, 4,14 ммоль) добавляли к раствору (все-Z)-2-этил-4,7,10,13,16,19-докозагексаен-1-ола (428 мг, 1,25 ммоль) и ди-трет-бутил-диизопропилфосфорамидита (0,635 мл, 2,01 ммоль) в сухом  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (30 мл). Через 130 минут перемешивания при комнатной температуре в атмосфере  $\text{N}_2$ , смесь охлаждали до  $0^\circ\text{C}$ , и 50%  $\text{H}_2\text{O}_2$  (150 мкл) добавляли. Смесь перемешивали в течение 2 часов при  $0^\circ\text{C}$ , разбавляли  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100 мл) и промывали 10%  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  (30 мл  $\times$  2), водой (30 мл), насыщенным раствором  $\text{NaHCO}_3$  (30 мл  $\times$  2) и насыщенным раствором соли (30 мл), сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) и упаривали в вакууме. Флэш-хроматографией на силикагеле с

элюцией смесью гептан-гептан:EtOAc (95:5)-(9:1) получали 139 мг (21%) указанного в заголовке соединения в виде бесцветной жидкости.

$^1\text{H}$  ЯМР (200 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0,86-0,99 (м, 6H), 1,24-1,42 (м, 2H), 1,46 (с, 18H), 1,54-1,65 (м, 1H), 1,99-2,14 (м, 4H), 2,79-2,83 (м, 10H), 3,85 (т,  $J=5,6$ , 2H), 5,23-5,5,42 (м, 12H);  
 МС (электрораспыление): 557  $[\text{M}+\text{Na}]^+$

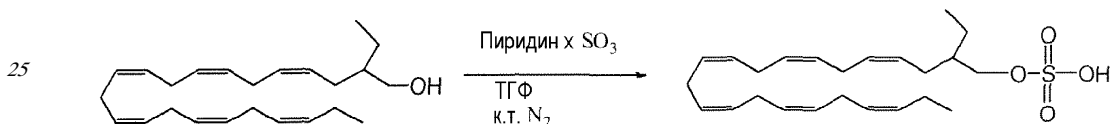
Стадия 2: (все-Z)-2-этил-4,7,10,13,16,19-докозагексаен-1-ол-фосфонат



К раствору ди-трет-бутилфосфоната (все-Z)-2-этил-4,7,10,13,16,19-докозагексаен-1-ола (133 мг, 0,25 ммоль) в сухом  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (25 мл) добавляли  $\text{CF}_3\text{COOH}$  (0,26 мл, 3,40 ммоль). Смесь перемешивали в течение 4 часов и упаривали в вакууме. К остатку добавляли  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 мл), и смесь упаривали в вакууме, получая 102 мг (97%) указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H}$  ЯМР (200 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0,86-0,99 (м, 6H), 1,31-1,45 (м, 2H), 1,62-1,68 (м, 1H), 2,02-2,10 (м, 4H), 2,79-2,83 (м, 10H), 3,97 (т,  $J=5,3$  Гц, 2H), 5,23-5,48 (м, 12H), 8,91 (ушир.с, 2H); МС (электрораспыление): 421  $[\text{M}-\text{H}]^-$ .

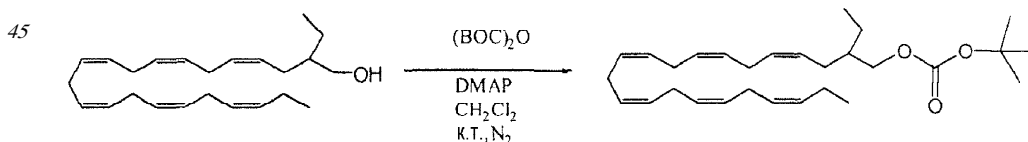
(все-Z)-2-этил-4,7,10,13,16,19-докозагексаен-1-ол-сульфонат



Пиридин  $\times$   $\text{SO}_3$  (45%  $\text{SO}_3$ , 0,19 г, 1,16 ммоль) добавляли к раствору (все-Z)-2-этил-4,7,10,13,16,19-докозагексаен-1-ола (0,20 г, 0,58 ммоль) в сухом ТГФ (10 мл). Смесь перемешивали при температуре окружающей среды в инертной атмосфере в течение 18 часов и распределяли между 1 М  $\text{HCl}$  (20 мл) и диэтиловым эфиром (20 мл). Водную фазу экстрагировали диэтиловым эфиром (20 мл), объединенные органические экстракты промывали насыщенным раствором соли (20 мл), сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) и упаривали в вакууме. Сырое масло очищали флэш-хроматографией на короткой колонке с силикагелем (EtOAc, затем 10%  $\text{MeOH}$  в EtOAc) и получали 0,12 г (50%) указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества бледно-желтого цвета.

$^1\text{H}$  ЯМР (200 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0,86 (т, 3H), 0,94 (т, 3H), 1,23-1,37 (м, 2H), 1,60-1,75 (м, 1H), 1,97-2,11 (м, 4H), 2,70-2,87 (м, 10H), 4,00 (д, 2H), 5,21-5,45 (м, 12H); МС (электрораспыление): 421,2  $[\text{M}-\text{H}]^-$ .

(все-Z)-2-этил-4,7,10,13,16,19-докозагексаен-1-ол-трет-бутилкарбонат



Ди-трет-бутидикарбонат (0,80 г, 3,65 ммоль) добавляли к раствору (все-Z)-2-этил-4,7,10,13,16,19-докозагексаен-1-ола (0,25 г, 0,73 ммоль) и DMAP (0,089 г, 0,73 ммоль) в сухом  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 мл) в инертной атмосфере. Смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение трех часов. Затем, смесь разбавляли

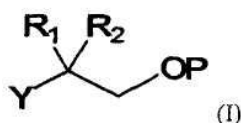
CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 мл), промывали водой (2×15 мл) и насыщенным раствором соли (15 мл), сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и концентрировали в вакууме. Сырое масло очищали флэш-хроматографией на силикагеле (гептан:EtOAc 98:2), затем флэш-хроматографией с обращенной фазой на силикагеле-C<sub>8</sub> (H<sub>2</sub>O, затем H<sub>2</sub>O:CH<sub>3</sub>CN 50:50) с

получением 0,016 г (5%) указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла.  
<sup>1</sup>H ЯМР (200 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 0,89 (т, 3H), 0,95 (т, 3H), 1,32-1,40 (м, 2H), 1,46 (с, 9H), 1,60-1,80 (м, 1H), 2,02-2,14 (м, 4H), 2,76-2,85 (м, 10H), 3,95 (д, 2H), 5,23-5,48 (м, 12H); МС (электрораспыление): 465,3 [M+Na].

Изобретение не ограничивается приведенными вариантами осуществления изобретения и примерами.

### Формула изобретения

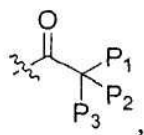
1. Соединение формулы (I):



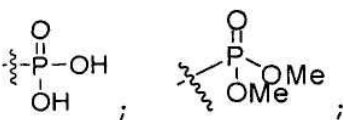
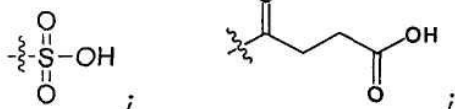
где R<sub>1</sub> представляет собой атом водорода;

R<sub>2</sub> представляет собой низшую алкильную группу;

P представляет собой H;



где P<sub>1</sub>, P<sub>2</sub> и P<sub>3</sub> являются одинаковыми или разными и выбраны из атома водорода, низшей алкильной группы и C<sub>14</sub>-C<sub>22</sub> алкенильной группы, замещенной низшей алкильной группой;



где P<sub>1</sub> представляет собой алкенильную группу, а каждый из P<sub>2</sub> и P<sub>3</sub> представляет собой атом водорода; и

Y является C<sub>14</sub>-C<sub>22</sub> алкенильной группой, по меньшей мере, с одной двойной связью, имеющей Z-конфигурацию, и имеющей первую двойную связь у третьей углерод-углеродной связи от омега (ω)-конца углеродной цепи.

2. Соединение по п.1, где Y является C<sub>14</sub>-C<sub>22</sub> алкенилом с 2-6 двойными связями.

3. Соединение по п.1, где Y является C<sub>20</sub> алкенилом с 6 двойными связями, прерываемыми метиленовой группой.

4. Соединение по п.1, где Y является C<sub>18</sub> алкенилом с 5 двойными связями, прерываемыми метиленовой группой.

5. Соединение по п.1, где Y является C<sub>14</sub>-C<sub>20</sub> алкенилом с 3-5 двойными связями.



6. Соединение по п.1, где Y является  $C_{16}$  алкенилом с 5 двойными связями, прерываемыми метиленовой группой.

7. Соединение по п.1, где Y является  $C_{14}$  алкенилом с 3 двойными связями, прерываемыми метиленовой группой.

8. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где указанный  $R_2$  выбран из метила, этила, н-пропила, изопропила, н-бутила, изобутила, втор-бутила и н-гексила.

9. Соединение по п.8, где указанный  $R_2$  выбран из метила, этила, н-пропила.

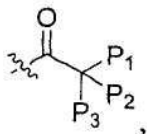
10. Соединение по п.1, где P представляет собой H.

11. Соединение по п.1 в рацемической форме.

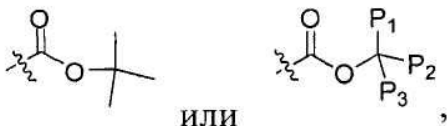
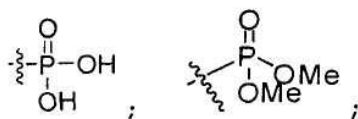
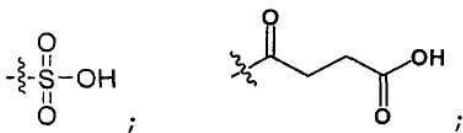
12. Соединение по п.1 в виде его R-стереоизомера.

13. Соединение по п.1 в виде его S-стереоизомера.

14. Соединение по п.1, где P представляет собой:



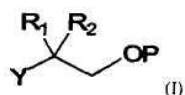
где  $P_1$ ,  $P_2$  и  $P_3$  выбраны из атома водорода, низшей алкильной группы и  $C_{14}$ - $C_{22}$  алкенильной группы, замещенной низшей алкильной группой;



где  $P_1$  представляет собой алкенильную группу, а каждый из  $P_2$  и  $P_3$  представляет собой атом водорода; и

где Y выбирают из  $C_{20}$  алкенила с 6 двойными связями, прерываемыми метиленовой группой, в Z-конфигурации;  $C_{18}$  алкенила с 5 двойными связями, прерываемыми метиленовой группой, в Z-конфигурации, и  $C_{16}$  алкенила с 3 двойными связями, прерываемыми метиленовой группой, в Z-конфигурации, и имеющего первую двойную связь у третьей углерод-углеродной связи от омега( $\omega$ )-конца углеродной цепи, и  $R_1$  является атомом водорода, и  $R_2$  является метильной или этильной группой.

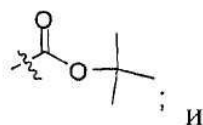
15. Соединение формулы (I)



где  $R_1$  представляет собой атом водорода;

$R_2$  представляет собой низшую алкильную группу;

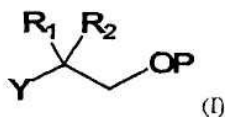
P представляет собой



Y выбирают из  $C_{18}$  алкенильной группы с 5 двойными связями, прерываемыми

метиленовой группой, в Z-конфигурации и C<sub>20</sub> алкенильной группы с 6 двойными связями, прерываемыми метиленовой группой, в Z-конфигурации, и имеющей первую двойную связь у третьей углерод-углеродной связи от омега (ω)-конца углеродной цепи.

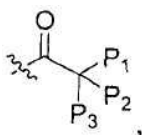
16. Соединение формулы (I):



где R<sub>1</sub> представляет собой атом водорода;

R<sub>2</sub> представляет собой низшую алкильную группу;

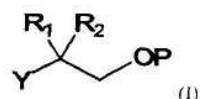
P представляет собой



где P<sub>1</sub>, P<sub>2</sub> и P<sub>3</sub> выбраны из атома водорода, низшей алкильной группы и C<sub>14</sub>-C<sub>22</sub> алкенильной группы, замещенной низшей алкильной группой; и

Y выбирают из C<sub>18</sub> алкенильной группы с 5 двойными связями, прерываемыми метиленовой группой, в Z-конфигурации и C<sub>20</sub> алкенильной группы с 6 двойными связями, прерываемыми метиленовой группой, в Z-конфигурации, и имеющей первую двойную связь у третьей углерод-углеродной связи от омега (ω)-конца углеродной цепи.

17. Соединение формулы (I):



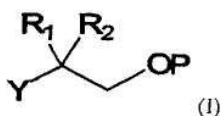
где R<sub>1</sub> представляет собой атом водорода;

R<sub>2</sub> представляет собой низшую алкильную группу;

P представляет собой H; и

Y выбирают из C<sub>18</sub> алкенильной группы с 5 двойными связями, прерываемыми метиленовой группой, в Z-конфигурации и C<sub>20</sub> алкенильной группы с 6 двойными связями, прерываемыми метиленовой группой, в Z-конфигурации, и имеющей первую двойную связь у третьей углерод-углеродной связи от омега (ω)-конца углеродной цепи.

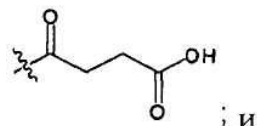
18. Соединение формулы (I):



где R<sub>1</sub> представляет собой атом водорода;

R<sub>2</sub> представляет собой низшую алкильную группу;

P представляет собой



Y выбирают из C<sub>18</sub> алкенильной группы с 5 двойными связями, прерываемыми метиленовой группой, в Z-конфигурации и C<sub>20</sub> алкенильной группы с 6 двойными связями, прерываемыми метиленовой группой, в Z-конфигурации, и имеющей первую двойную связь у третьей углерод-углеродной связи от омега (ω)-конца углеродной цепи.

цепи.

19. Соединение по пп.15-18, где указанный R<sub>2</sub> представляет собой метильную или этильную группу.

20. Фармацевтическая композиция для лечения и/или предотвращения периферической инсулинорезистентности и/или состояния диабета, повышенных уровней триглицеридов и уровней не-HDL-холестерина (не-ЛПВП) (уровней LDL- и/или VLDL-холестерина) (ЛПНП и/или ЛПОНП), гиперлипидемического состояния, такого как гипертриглицеридемии (HTG) и/или гиперлипидемии, ожирения или состояния избыточной массы тела, заболевания жировой инфильтрации печени, такой как неалкогольной жировой инфильтрации печени (NAFLD), для снижения уровней инсулина плазмы крови, глюкозы в крови и/или триглицеридов сыворотки, для увеличения уровней HDL (ЛПВП) сыворотки человека или для снижения массы тела и/или для предотвращения прибавления массы тела, содержащая соединение по любому из пп.1-19.

21. Фармацевтическая композиция по п.20, также содержащая фармацевтически приемлемый носитель, эксципиент или разбавитель или любую их комбинацию.

22. Фармацевтическая композиция по п.20 или 21, составленная для перорального введения.

23. Фармацевтическая композиция по п.22 в виде капсулы, пакета-саше, в твердом виде или в виде порошка.

24. Фармацевтическая композиция по п.20, составленная для получения суточной дозы от 1 мг до 10 г, например от 1 мг до 1 г, например от 1 мг до 500 мг, например от 50 мг до 250 мг указанного выше соединения.

25. Фармацевтическая композиция по п.20 для применения в качестве лекарственного средства.

26. Липидная композиция для лечения и/или предотвращения периферической инсулинорезистентности и/или состояния диабета, повышенных уровней триглицеридов и уровней не-HDL-холестерина (не-ЛПВП) (уровней LDL- и/или VLDL-холестерина) (ЛПНП и/или ЛПОНП), гиперлипидемического состояния, такого как гипертриглицеридемии (HTG) и/или гиперлипидемии, ожирения или состояния избыточной массы тела, заболевания жировой инфильтрации печени, такой как неалкогольной жировой инфильтрации печени (NAFLD), для снижения уровней инсулина плазмы крови, глюкозы в крови и/или триглицеридов сыворотки, для увеличения уровней HDL (ЛПВП) сыворотки человека или для снижения массы тела и/или для предотвращения прибавления массы тела, содержащая, по меньшей мере, 60%, например, по меньшей мере, 70%, например, по меньшей мере, 80 мас.%, липидной композиции соединения по любому из пп.1-19.

27. Липидная композиция по п.26, также содержащая омега-3 полиненасыщенный липид, выбранный из (все-Z)-5,8,11,14,17-эйкозапентаен-1-ола (EPA) и (все-Z)-6,9,12,15,18-генэйкозапентаен-1-ола (HPA).

28. Липидная композиция по любому из пп.26-27, также содержащая фармацевтически приемлемый антиоксидант.

29. Липидная композиция по п.28, где указанным антиоксидантом является токоферол.

30. Липидная композиция по п.26 для применения в качестве лекарственного средства.

31. Применение соединения по любому из пп.1-19 для получения лекарственного средства для лечения и/или предотвращения периферической инсулинорезистентности

и/или состояния диабета, например диабета 2 типа, повышенных уровней триглицеридов и уровней не-HDL-холестерина (не-ЛПВП) (уровней LDL- и/или VLDL-холестерина) (ЛПНП и/или ЛПОНП), гиперлипидемического состояния, например, гипертриглицеридемии (HTG) и/или гиперлипидемии, ожирения или состояния избыточной массы тела или заболевания жировой инфильтрации печени, например, неалкогольной жировой инфильтрации печени (NAFLD).

32. Применение соединения по любому из пп.1-19 для получения лекарственного средства для снижения уровней инсулина плазмы крови, глюкозы в крови и/или триглицеридов сыворотки, для увеличения уровней HDL (ЛПВП) сыворотки человека или для снижения массы тела и/или для предотвращения прибавления массы тела.