

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 201690276 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2016.10.31

(22) Дата подачи заявки
2009.10.21

(51) Int. Cl. A61K 38/06 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)

(54) КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ С ПРИМЕНЕНИЕМ ПЕПТИД ЭПОКСИКЕТОНОВ

(31) 61/196,945

(32) 2008.10.21

(33) US

(62) 201170592; 2009.10.21

(71) Заявитель:
ОНИКС ТЕРАПЬЮТИКС, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
Кирк Кристофер Дж., Демо Сьюзан Д.,
Беннетт Марк К. (US)

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к комбинированной терапии, при которой один или несколько других терапевтических средств вводят совместно с пептид эпоксикетонами или их фармацевтически приемлемыми солями. Другой аспект изобретения относится к лечению рака с применением пептид эпоксикетона, который вводят в комбинации с другим терапевтическим средством.

A1

201690276

201690276

A1

КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ С ПРИМЕНЕНИЕМ ПЕПТИД ЭПОКСИКЕТОНОВРОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

По настоящей заявке испрашивается приоритет на основании предварительной заявки на патент США № 61/196945, поданной 21 октября 2008 года, содержание которой включено в настоящую заявку с помощью ссылки во всей полноте.

ПРЕДПОСЫЛКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В организмах эукариот, распад белка преимущественно опосредуется убиквитиновым путем, при котором белок, предназначенный для разрушения, связывается с полипептидом убиквитином, состоящим из 76 аминокислотных остатков. После введения этого нацеливающего фрагмента, убиквитинированные белки играют роль субстрата для протеасомы 26S, т.е. мультикаталитической протеазы, которая расщепляет белки на короткие пептиды, за счет проявления трех основных видов своей протеолитической активности. Играя основную роль во внутриклеточном обороте белков, опосредованное протеасомой разрушение играет также ключевую роль во многих процессах, как, например, презентации главного комплекса гистосовместимости (МНС) I класса, апоптозе, делении клеток и активации NF-κB.

Протеасома 20S представляет собой мультикаталитический протеазный комплекс цилиндрической формы с массой 700 кДа, включающий 28 субъединиц, входящих в 4 цикла, играющий важную роль в регулировке клеточного роста, презентации главного комплекса гистосовместимости класса I, апоптозе, процессинге антигенов, активации NF-κB и передаче провоспалительных сигналов. У дрожжей и других эукариот, внешнее кольцо сформировано из 7 различных α-субъединиц, и внутреннее кольцо образовано 7 различными β-субъединицами. α-субъединицы служат сайтами связывания регуляторных комплексов 19S (PA700) и 11S (PA28), а также физической границей для внутренней протеолитической полости, образованной двумя циклами β-субъединиц. Таким образом, считается, что *in vivo* протеасома существует в форме частиц 26S ("26S протеасома"). Эксперименты *in vivo* показали, что ингибирование формы 20S протеасомы может

быть легко скоррелировано с ингибированием 26S протеасомы. Отщепление аминоконцевых пропоследовательностей β -субъединиц при образовании частиц оставляет открытыми аминоконцевые остатки треонина, которые выполняют функцию каталитических нуклеофилов. Таким образом, субъединицы, отвечающие за каталитическую активность протеасомы, обладают нуклеофильными аминоконцевыми остатками, и эти субъединицы принадлежат к семейству гидролаз с N-концевым нуклеофилом (Ntn) (в которых нуклеофильный N-концевой остаток представляет собой, например, Cys, Ser, Thr и другие нуклеофильные фрагменты). Это семейство включает, например, пенициллин G ацилазу (PGA), пенициллин V ацилазу (PVA), глутамин PRPP амидотрансферазу (GAT) и бактериальную гликозиласпарагиназу. Кроме β -субъединиц, экспрессируемых всеми эукариотами, у высших позвоночных имеются также три γ -интерферон-индуцируемые β -субъединицы (LMP7, LMP2 и MECL1), которые присутствуют вместо их обычных аналогов X, Y и Z соответственно, меняя, тем самым, каталитическую активность протеасомы. С помощью различных пептидных субстратов были определены три основных вида протеолитической активности протеасомы 20S эукариот: химотрипсин-подобная активность (CT-L), которая вызывает расщепление после крупных гидрофобных остатков; трипсин-подобная активность (T-L), которая вызывает расщепление после основных остатков; и пептидил-глутамил пептид гидролизующая активность (PGPH), которая приводит к расщеплению после кислотных остатков. Кроме того, протеасоме было приписано два дополнительных, менее характерных вида активности: BrAAP активность, которая вызывает расщепление после аминокислотных остатков с разветвленной цепью; и SNAAP активность, которая приводит к расщеплению после небольших нейтральных аминокислот. Основной вклад в протеолитическую активность протеасомы, по-видимому, вносят различные каталитические сайты, поскольку ингибиторы, точечные мутации в β -субъединицах и замена γ -интерферон-индуцирующих β -субъединиц меняет разные виды активности в различной степени.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Один из аспектов настоящего изобретения относится к

комбинированной терапии, при которой пептид эпоксикетон или его фармацевтически приемлемую соль вводят вместе с одним или несколькими другими терапевтическими средствами, и эта комбинация демонстрирует эффективность, превосходящую эффективность любого из средств при его индивидуальном введении (например, синергический или аддитивный противоопухолевый эффект). Такое комбинированное лечение можно осуществлять путем одновременного, последовательного или раздельного введения индивидуальных компонентов комбинированного лечения.

Другой аспект настоящего изобретения относится к способу лечения рака, включающему введение пептид эпоксикетона вместе с одним или несколькими другими терапевтическими средствами, причем эта комбинация демонстрирует эффективность, превосходящую эффективность любого средства при его индивидуальном введении (например, синергический или аддитивный противоопухолевый эффект). Такое комбинированное лечение можно осуществлять путем одновременного, последовательного или раздельного введения индивидуальных компонентов комбинированного лечения.

Другой аспект настоящего изобретения относится к способу лечения аутоиммунных заболеваний, включающему введение пептид эпоксикетона вместе с одним или несколькими другими терапевтическими средствами, причем эта комбинация демонстрирует эффективность, превосходящую эффективность любого из средств при его индивидуальном введении (например, синергический или аддитивный противоопухолевый эффект). Такое комбинированное лечение можно осуществлять путем одновременного, последовательного или раздельного введения индивидуальных компонентов комбинированного лечения.

В некоторых вариантах осуществления упомянутые один или несколько других терапевтических средств выбирают из ингибитора HDAC, антибиотика, таксана, антипролиферативного/антимитотического алкилирующего агента, координационного комплекса платины, стероида, иммуномодулятора, ингибитора топоизомеразы, ингибитора m-TOR и ингибитора протеинкиназы.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА

На фиг.1 показан график зависимости объема опухоли от времени для мышей, получавших носитель, соединение 1, SAHA или соединение 1 в комбинации с SAHA, после того, как размер опухоли, состоящей из клеток RL, достигал примерно 50 мм³.

На фиг.2А показано расписание введения препаратов для комбинированной терапии с применением доксила и соединения 1.

На фиг.2В показаны результаты исследования токсичности для комбинированной терапии с применением доксила и соединения 1, где доксил вводят в дозировке 10 или 20 мг/кг, и соединение 1 вводят в дозировке 5 мг/кг.

На фиг.3 приведена зависимость размера колоректальной опухоли HT29 от времени при введении носителя, доксила (3 мг/кг), соединения 1 (5 мг/кг) и комбинации соединения 1 и доксила.

На фиг.4 показана зависимость размера немелкоклеточной опухоли легких A549 от времени при введении носителя, доксила (3 мг/кг), соединения 1 (5 мг/кг) и комбинации соединения 1 и доксила.

На фиг.5А показано расписание введения препаратов для комбинированной терапии с применением доцетаксела и соединения 1.

На фиг.5В показаны результаты исследования токсичности для комбинированной терапии с применением доцетаксела и соединения 1, где доцетаксел вводят в дозировке 10 мг/кг, и соединение 1 вводят в дозировке 5 мг/кг.

На фиг.6 показана зависимость размера немелкоклеточной опухоли легких A549 от времени при введении носителя, соединения 1 (5 мг/кг), доцетаксела (5 мг/кг) и комбинации соединения 1 и доцетаксела.

На фиг.7 показана зависимость размера немелкоклеточной опухоли легких A549 от времени при введении носителя, соединения 1 (3 мг/кг), доцетаксела (3 мг/кг) и комбинации соединения 1 и доцетаксела.

На фиг.8А показано расписание введения препаратов для комбинированной терапии с применением SAHA и соединения 1.

На фиг.8В показаны результаты исследования токсичности для комбинированной терапии с применением вориностата и соединения 1, где SANA вводят в дозировке 50 мг/кг, и соединение 1 вводят в дозировке 3 или 5 мг/кг.

На фиг.9 показана зависимость размера лимфомы RL от времени при введении носителя, соединения 1 (3 мг/кг), SANA (50 мг/кг) и комбинации соединения 1 и SANA.

На фиг.10 показана зависимость размера опухоли яичников ES2 от времени при введении носителя, соединения 1 (5 мг/кг), SANA (50 мг/кг) и комбинации соединения 1 и SANA.

На фиг.11 показано действие комбинации соединения 1 и мелфалана на клетки MM1.S.

На фиг.12А показаны предварительные результаты фазы Ib исследования с наращиванием дозы, в котором использовалась комбинация карфилзомиба и леналидомида с дексаметазоном в низкой дозировке, у пациентов с рецидивирующей множественной миеломой. В первых трех группах семнадцать пациентов подходили для оценки реакции и токсичности. Максимальная переносимая доза (MTD) не была достигнута и не сообщалось о серьезных нежелательных явлениях 3 или 4 степени, связанных с препаратами.

На фиг.12В показаны предварительные результаты фазы Ib исследования с наращиванием дозы, в котором использовалась комбинация карфилзомиба и леналидомида с дексаметазоном в низкой дозировке, у пациентов с рецидивирующей множественной миеломой. Реакция носила долговременный характер.

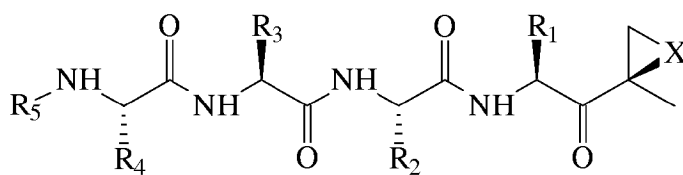
ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В некоторых вариантах осуществления пептид эпоксикетон выбран из соединений, относящихся к любой из групп 1-7. В каждой из описанных ниже групп предполагается, что, конкретные значения для различных переменных фрагментов (например, для R¹ и т.д.) являются одинаковыми в пределах одной группы, но значения для одной группы (например, группы 1) не применимы к другой группе.

Группа 1

В одном из вариантов осуществления пептид эпоксикетон

имеет структурную формулу (1) или представляет собой фармацевтически приемлемую соль такого соединения,



(1)

где X представляет собой кислород, R₁, R₂, R₃ и R₄ независимо выбраны из группы, состоящей из разветвленных или неразветвленных C₁₋₆алкилов, разветвленных или неразветвленных C₁₋₆гидроксиалкилов, или разветвленных или неразветвленных C₁₋₆алкоксиалкилов, арилов и арилзамещенных разветвленных или неразветвленных C₁₋₆алкилов, где указанные группы могут дополнительно включать: амидные связи; амины; карбоновые кислоты и их соли; эфиры карбоновых кислот, в т.ч. C₁₋₅алкиловые эфиры и ариловые эфиры; тиолы и тиоэфиры; и R₅ представляет собой дополнительную цепь аминокислотных остатков, водород, ацетил или защитную группу, например, N-концевую защитную группу, известную в технике пептидного синтеза, в т.ч. трет-бутоксикарбонил (BOC), бензоил (Bz), флуорен-9-илметоксикарбонил (Fmoc), трифенилметил (тритил) и трихлорэтоксикарбонил (Troc) и т.п. Применение различных N-защитных групп, например, бензилоксикарбонильной группы или трет-бутоксикарбонильной группы (BOC), различных сшивающих реагентов, например, дициклогексилкарбодиимида, 1,3-диизопропилкарбодиимида (DIC), 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида (EDC), N-гидроксиазабензотриазола (HATU), карбонилдиимидазола или моногидрата 1-гидроксибензотриазола (HBT) и различных расщепляющих реагентов: например, трифторуксусной кислоты; HCl в диоксане; гидрирования на Pd-C в органических растворителях, например, метаноле или этилацетате; трис(трифторацетата)бора; и цианоген бромида, а также реакции в растворе с выделением и очисткой промежуточных соединений являются хорошо известной классической методологией пептидного синтеза.

В некоторых вариантах осуществления химотрипсин-подобной

активности ингибиторов, R_1 представляет собой разветвленный или неразветвленный C_{1-6} алкил. В некоторых вариантах осуществления химотрипсин-подобной активности ингибиторов, R_1 представляет собой изобутил. В некоторых вариантах осуществления химотрипсин-подобной активности ингибиторов, R_2 представляет собой разветвленный или неразветвленный C_{1-6} алкил или арил. В некоторых вариантах осуществления химотрипсин-подобной активности ингибиторов, R_2 представляет собой фенил, фенилметил или 1-нафтил. В некоторых вариантах осуществления химотрипсин-подобной активности ингибиторов, R_3 представляет собой разветвленный или неразветвленный C_{1-6} алкил или арил. В некоторых вариантах осуществления химотрипсин-подобной активности ингибиторов, R_3 представляет собой изобутил, фенил или 1-нафтил. В некоторых вариантах осуществления химотрипсин-подобной активности ингибиторов, R_4 представляет собой разветвленный или неразветвленный C_{1-6} алкил, арил и арилзамещенный разветвленный или неразветвленный C_{1-6} алкил. В некоторых вариантах осуществления химотрипсин-подобной активности ингибиторов, R_4 представляет собой изобутил, фенил, 1-нафтил, фенилметил или 2-фенилэтил. В некоторых вариантах осуществления химотрипсин-подобной активности ингибиторов, R_5 представляет собой водород, C_{1-6} алканоил, замещенный или незамещенный арил, замещенный или незамещенный гетероарил, где заместители включают галоген, карбонил, нитро, гидроксигруппу, арил и C_{1-5} алкил. В некоторых вариантах осуществления химотрипсин-подобной активности ингибиторов, R_5 представляет собой водород, ацетил, замещенный или незамещенный арил.

В некоторых предпочтительных вариантах осуществления химотрипсин-подобной активности ингибиторов, одновременно, R_1 представляет собой изобутил, R_2 представляет собой фенилметил, R_3 представляет собой изобутил, R_4 представляет собой 2-фенилэтил, и R_5 представляет собой ацетил. Пептид, имеющий указанные заместители, именуется в настоящей заявке пептидом (b).

В некоторых вариантах осуществления PGRH активности ингибиторов, R_1 представляет собой водород, разветвленный или

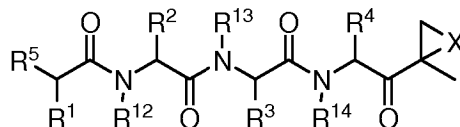
неразветвленный C_{1-6} алкил. В некоторых вариантах осуществления PGRH активности ингибиторов, R_1 представляет собой изобутил. В некоторых вариантах осуществления PGRH активности ингибиторов, R_2 представляет собой водород, разветвленный или неразветвленный C_{1-6} алкил или арил. В некоторых вариантах осуществления PGRH активности ингибиторов, R_2 представляет собой фенил, фенилметил или 1-нафтил. В некоторых вариантах осуществления PGRH активности ингибиторов, R_3 представляет собой водород, разветвленный или неразветвленный C_{1-6} циклический алкилен, связанный с углеродным скелетом R_3 . В некоторых вариантах осуществления PGRH активности ингибиторов, R_3 представляет собой этилен, связанный с амином аминокислотного остатка R_3 , что могло бы быть в случае аминокислоты пролин. В некоторых необязательных вариантах осуществления PGRH активности ингибиторов, R_4 представляет собой водород, разветвленный или неразветвленный C_{1-6} алкил, арил, и арилзамещенный разветвленный или неразветвленный C_{1-6} алкил. В некоторых необязательных вариантах осуществления PGRH активности ингибиторов, R_4 представляет собой водород или изопропил. В некоторых необязательных вариантах осуществления PGRH активности ингибиторов, R_5 представляет собой водород, C_{1-6} алканоил, замещенный или незамещенный арил, замещенный или незамещенный гетероарил, где заместители включают галоген, карбонил, монозамещенные, дизамещенные или незамещенные амино, нитро, гидроксид, арил и C_{1-5} алкил. В некоторых необязательных вариантах осуществления PGRH активности ингибиторов, R_5 представляет собой ацетил, N-ацетил-пиперидинкарбонил, N-диметиламинобензил, изооктаноил или бензоилбензоил.

В некоторых предпочтительных вариантах осуществления PGRH активности ингибиторов, одновременно, R_1 представляет собой изобутил, R_2 представляет собой фенил, R_3 представляет собой этилен, связанный с амином остатка R_3 аминокислотного скелета, R_4 представляет собой водород, и R_5 представляет собой ацетил.

Группа 2

В некоторых вариантах осуществления пептид эпоксикетон имеет структуру формулы (2) или представляет собой

фармацевтически приемлемую соль такого соединения,



(2)

где

каждый А независимо выбран из C=O, C=S и SO₂, предпочтительно C=O; или А необязательно представляет собой ковалентную связь, если соседняя группа представляет собой Z;

L отсутствует или выбран из C=O, C=S и SO₂, предпочтительно L отсутствует или представляет собой C=O;

M отсутствует или представляет собой C₁₋₁₂ алкил, предпочтительно C₁₋₈алкил;

Q отсутствует или выбран из O, NH и N-C₁₋₆алкила, предпочтительно Q отсутствует, представляет собой O или NH, наиболее предпочтительно Q отсутствует или представляет собой O;

X представляет собой O;

Y отсутствует или выбран из O, NH, N-C₁₋₆алкила, S, SO, SO₂, CHOR¹⁰ и CHCO₂R¹⁰;

каждый Z независимо выбран из O, S, NH и N-C₁₋₆алкила, и предпочтительно представляет собой O; или

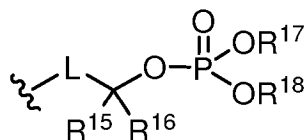
Z необязательно представляет собой ковалентную связь, если соседняя группа представляет собой A;

каждый R¹, R², R³ и R⁴ независимо выбран из необязательно замещенного C₁₋₆алкила, C₁₋₆гидроксиалкила, C₁₋₆алкоксиалкила, арила и C₁₋₆аралкила, причем заместители могут включать, не ограничиваясь этим, один или несколько заместителей из числа амидо, амина, остатков карбоновых кислот (или их солей), сложных эфиров (включая C₁₋₅алкиловые эфиры и ариловые эфиры), тиолов или тиоэфиров;

R⁵ представляет собой N(R⁶)LQR⁷;

R⁶, R¹², R¹³ и R¹⁴ независимо выбраны из водорода, OH, C₁₋₆алкила и группы формулы (3); предпочтительно R⁶ выбран из водорода, OH и C₁₋₆алкила, и R¹², R¹³ и R¹⁴ независимо выбраны из

водорода и C_{1-6} алкила, предпочтительно водорода;



(3)

R^7 выбран из водорода, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкенила, C_{1-6} алкинила, арила, C_{1-6} аралкила, гетероарила, C_{1-6} гетероаралкила, групп R^8ZAZ-C_{1-8} алкил-, $R^{11}Z-C_{1-8}$ алкил-, $(R^8O)(R^9O)P(=O)O-C_{1-8}$ алкил- $ZAZ-C_{1-8}$ алкил-, R^8ZAZ-C_{1-8} алкил- $ZAZ-C_{1-8}$ алкил-, гетероциклилМ $ZAZ-C_{1-8}$ алкил-, $(R^8O)(R^9O)P(=O)O-C_{1-8}$ алкил-, $(R^{10})_2N-C_{1-12}$ алкил-, $(R^{10})_3N^+-C_{1-12}$ алкил-, гетероциклилМ-, карбоциклилМ-, $R^{11}SO_2C_{1-8}$ алкил- и $R^{11}SO_2NH$; предпочтительно C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкенила, C_{1-6} алкинила, арила, C_{1-6} аралкила, гетероарила, C_{1-6} гетероаралкила, групп R^8ZA-C_{1-8} алкил-, $R^{11}Z-C_{1-8}$ алкил-, $(R^8O)(R^9O)P(=O)O-C_{1-8}$ алкил- $ZAZ-C_{1-8}$ алкил-, $(R^8O)(R^9O)P(=O)O-C_{1-8}$ алкил- $Z-C_{1-8}$ алкил-, R^8ZA-C_{1-8} алкил- $ZAZ-C_{1-8}$ алкил-, гетероциклилМ $ZAZ-C_{1-8}$ алкил-, $(R^8O)(R^9O)P(=O)O-C_{1-8}$ алкил-, $(R^{10})_2N-C_{1-8}$ алкил-, $(R^{10})_3N^+-C_{1-8}$ алкил-, гетероциклилМ-, карбоциклилМ-, $R^{11}SO_2C_{1-8}$ алкил- и $R^{11}SO_2NH$, где в каждом случае Z и A независимо отличаются от ковалентной связи; или

R^6 и R^7 совместно представляют собой C_{1-6} алкил-Y- C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкил- $ZAZ-C_{1-6}$ алкил, $ZAZ-C_{1-6}$ алкил- $ZAZ-C_{1-6}$ алкил, $ZAZ-C_{1-6}$ алкил- ZAZ или C_{1-6} алкил-A, тем самым образуя цикл; предпочтительно C_{1-2} алкил-Y- C_{1-2} алкил, C_{1-2} алкил-ZA- C_{1-2} алкил, A- C_{1-2} алкил-ZA- C_{1-2} алкил, A- C_{1-3} алкил-A или C_{1-4} алкил-A, где в каждом случае Z и A независимо отличаются от ковалентной связи;

R^8 и R^9 независимо выбраны из водорода, катиона металла, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкенила, C_{1-6} алкинила, арила, гетероарила, C_{1-6} аралкила и C_{1-6} гетероаралкила, предпочтительно из водорода, катиона металла и C_{1-6} алкила, или R^8 и R^9 совместно представляют собой C_{1-6} алкил, тем самым образуя цикл;

каждый R^{10} независимо выбран из водорода и C_{1-6} алкила, предпочтительно C_{1-6} алкила;

R^{11} независимо выбран из водорода, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкенила, C_{1-6} алкинила, карбоциклила, гетероциклила, арила, гетероарила,

C₁₋₆аралкила и C₁₋₆гетероаралкила;

R¹⁵ и R¹⁶ независимо выбраны из водорода и C₁₋₆алкила, или R¹⁵ и R¹⁶ вместе образуют 3-6-членный карбоцикл или гетероцикл; и

R¹⁷ и R¹⁸ независимо выбраны из водорода, катиона металла, C₁₋₆алкила и C₁₋₆аралкила, или R¹⁷ и R¹⁸ совместно представляют собой C₁₋₆алкил, тем самым образуя цикл;

при условии, что если R⁶, R¹², R¹³ и R¹⁴ представляют собой H или CH₃, и Q отсутствует, LR⁷ не представляет собой водород, незамещенный C₁₋₆алкилC=O, дополнительную цепь аминокислоты, трет-бутоксикарбонил (Boc), бензоил (Bz), флуорен-9-илметоксикарбонил (Fmoc), трифенилметил (тритил), бензилоксикарбонил (Cbz), трихлорэтоксикарбонил (Troc); или замещенный или незамещенный арил или гетероарил; и

во всех случаях присутствия последовательности ZAZ, по меньшей мере один член этой последовательности должен отличаться от ковалентной связи.

В некоторых вариантах осуществления, если R⁶ представляет собой H, L представляет собой C=O, и Q отсутствует, R⁷ не представляет собой водород, C₁₋₆алкил или замещенный или незамещенный арил или гетероарил. В некоторых вариантах осуществления, если R⁶ представляет собой H, и Q отсутствует, R⁷ не представляет собой защитную группу, например, группу, описанную в Greene, T.W. and Wuts, P.G.M., "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, 1999 или в Kociński, P.J., "Protective Groups", Georg Thieme Verlag, 1994.

В некоторых вариантах осуществления группы R¹, R², R³ и R⁴ выбраны из C₁₋₆алкила или C₁₋₆аралкила. В предпочтительных вариантах осуществления R² и R⁴ представляют собой C₁₋₆алкил, и R¹ и R³ представляют собой C₁₋₆аралкил. В наиболее предпочтительном варианте осуществления R² и R⁴ представляют собой изобутил, R¹ представляет собой 2-фенилэтил, и R³ представляет собой фенилметил.

В некоторых вариантах осуществления L и Q отсутствуют, и R⁷ выбран из C₁₋₆алкила, C₁₋₆алкенила, C₁₋₆алкинила, C₁₋₆аралкила и C₁₋₆гетероалкила. В некоторых из этих вариантов осуществления R⁶

представляет собой C_{1-6} алкил, и R^7 выбран из бутила, аллила, пропаргила, фенилметила, 2-пиридила, 3-пиридила и 4-пиридила.

В других вариантах осуществления L представляет собой SO_2 , Q отсутствует, и R^7 выбран из C_{1-6} алкила и арила. В некоторых вариантах осуществления R^7 выбран из метила и фенила.

В некоторых вариантах осуществления L представляет собой $C=O$, и R^7 выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкенила, C_{1-6} алкинила, арила, C_{1-6} аралкила, гетероарила, C_{1-6} гетероаралкила, групп R^8ZA-C_{1-8} алкил-, $R^{11}Z-C_{1-8}$ алкил-, $(R^8O)(R^9O)P(=O)O-C_{1-8}$ алкил-, $(R^8O)(R^9O)P(=O)O-C_{1-8}$ алкил-ZAZ- C_{1-8} алкил-, $(R^8O)(R^9O)P(=O)O-C_{1-8}$ алкил-Z- C_{1-8} алкил-, R^8ZA-C_{1-8} алкил-ZAZ- C_{1-8} алкил-, гетероциклилM-ZAZ- C_{1-8} алкил-, $(R^{10})_2N-C_{1-8}$ алкил-, $(R^{10})_3N^+-C_{1-8}$ алкил-, гетероциклилM-, карбоциклилM-, $R^{11}SO_2C_{1-8}$ алкил- и $R^{11}SO_2NH-$, где в каждом случае присутствия Z и A, они независимо отличаются от ковалентной связи. В некоторых вариантах осуществления L представляет собой $C=O$, Q отсутствует, R^7 представляет собой H.

В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой C_{1-6} алкил, R^7 представляет собой C_{1-6} алкил, Q отсутствует, и L представляет собой $C=O$. В некоторых из этих вариантов осуществления R^7 представляет собой этил, изопропил, 2,2,2-трифторэтил или 2-(метилсульфонил)этил.

В других вариантах осуществления L представляет собой $C=O$, Q отсутствует, и R^7 представляет собой C_{1-6} аралкил. В некоторых из этих вариантов осуществления R^7 выбран из 2-фенилэтила, фенилметила, (4-метоксифенил)метила, (4-хлорфенил)метила и (4-фторфенил)метила.

В других вариантах осуществления L представляет собой $C=O$, Q отсутствует, R^6 представляет собой C_{1-6} алкил, и R^7 представляет собой арил. В некоторых из этих вариантов осуществления R^7 представляет собой замещенный или незамещенный фенил.

В некоторых вариантах осуществления L представляет собой $C=O$, Q отсутствует или представляет собой O, n означает 0 или 1, и R^7 представляет собой $(CH_2)_n$ карбоциклил. В некоторых из этих вариантов осуществления R^7 представляет собой циклопропил или циклогексил.

В некоторых вариантах осуществления L и A представляют

собой $C=O$, Q отсутствует, Z представляет собой O , n означает целое число от 1 до 8 (предпочтительно 1), и R^7 выбран из групп R^8ZA-C_{1-8} алкил-, $R^{11}Z-C_{1-8}$ алкил-, R^8ZA-C_{1-8} алкил- $ZAZ-C_{1-8}$ алкил-, $(R^8O)(R^9O)P(=O)O-C_{1-8}$ алкил- $ZAZ-C_{1-8}$ алкил-, $(R^8O)(R^9O)P(=O)O-C_{1-8}$ алкил- $Z-C_{1-8}$ алкил- и гетероциклил $MZAZ-C_{1-8}$ алкил-, где A в каждом случае независимо отличается от ковалентной связи. В некоторых из этих вариантов осуществления R^7 представляет собой группу гетероциклил $MZAZ-C_{1-8}$ алкил-, где гетероциклил представляет собой замещенный или незамещенный оксодиоксоленил или $N(R^{12})(R^{13})$, где R^{12} и R^{13} совместно представляют собой C_{1-6} алкил- $Y-C_{1-6}$ алкил, предпочтительно C_{1-3} алкил- $Y-C_{1-3}$ алкил, тем самым образуя цикл.

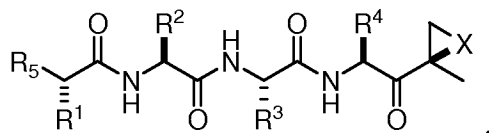
В некоторых предпочтительных вариантах осуществления L представляет собой $C=O$, Q отсутствует, n означает целое число от 1 до 8, и R^7 выбран из групп $(R^8O)(R^9O)P(=O)O-C_{1-8}$ алкил-, $(R^{10})_2NC_{1-8}$ алкил, $(R^{10})_3N^+(CH_2)_n-$ и гетероциклил- $M-$. В некоторых из этих вариантов осуществления R^7 представляет собой $-C_{1-8}$ алкил $N(R^{10})_2$ или $-C_{1-8}$ алкил $N^+(R^{10})_3$, где R^{10} представляет собой C_{1-6} алкил. В некоторых других из этих вариантов осуществления R^7 представляет собой группу гетероциклил- $M-$, где гетероциклил выбран из морфолино, пиперидино, пиперазино и пирролидино.

В некоторых вариантах осуществления L представляет собой $C=O$, R^6 представляет собой C_{1-6} алкил, Q выбран из O и NH , и R^7 выбран из C_{1-6} алкила, циклоалкил- $M-$, C_{1-6} аралкила и C_{1-6} гетероаралкила. В других вариантах осуществления L представляет собой $C=O$, R^6 представляет собой C_{1-6} алкил, Q выбран из O и NH , и R^7 представляет собой C_{1-6} алкил, где C_{1-6} алкил выбран из метила, этила и изопропила. В других вариантах осуществления L представляет собой $C=O$, R^6 представляет собой C_{1-6} алкил, Q выбран из O и NH , и R^7 представляет собой C_{1-6} аралкил, где указанный аралкил представляет собой фенилметил. В других вариантах осуществления L представляет собой $C=O$, R^6 представляет собой C_{1-6} алкил, Q выбран из O и NH , и R^7 представляет собой C_{1-6} гетероаралкил, где указанный гетероаралкил представляет собой (4-пиридил)метил.

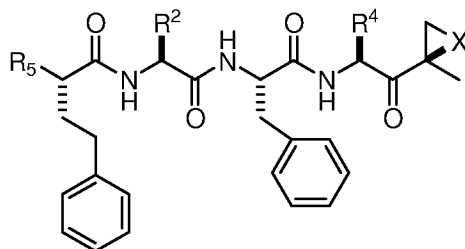
В некоторых вариантах осуществления L отсутствует или представляет собой $C=O$, и R^6 и R^7 вместе представляют собой C_{1-}

$\text{C}_{1-6}\text{алкил}-\text{Y}-\text{C}_{1-6}\text{алкил}$, $\text{C}_{1-6}\text{алкил}-\text{ZA}-\text{C}_{1-6}\text{алкил}$ или $\text{C}_{1-6}\text{алкил}-\text{A}$, тем самым образуя цикл, причем в каждом случае Z и A независимо отличаются от ковалентной связи,, тем самым образуя цикл. В некоторых предпочтительных вариантах осуществления L представляет собой C=O, Q и Y отсутствуют, и R^6 и R^7 вместе образуют $\text{C}_{1-3}\text{алкил}-\text{Y}-\text{C}_{1-3}\text{алкил}$. В другом предпочтительном варианте осуществления L и Q отсутствуют, и R^6 и R^7 вместе образуют $\text{C}_{1-3}\text{алкил}-\text{Y}-\text{C}_{1-3}\text{алкил}$. В другом предпочтительном варианте осуществления L представляет собой C=O, Q отсутствует, Y выбран из NH и $\text{N}-\text{C}_{1-6}\text{алкила}$, и R^6 и R^7 вместе образуют $\text{C}_{1-3}\text{алкил}-\text{Y}-\text{C}_{1-3}\text{алкил}$. В другом предпочтительном варианте осуществления L представляет собой C=O, Y отсутствует, и R^6 и R^7 вместе образуют $\text{C}_{1-3}\text{алкил}-\text{Y}-\text{C}_{1-3}\text{алкил}$. В другом предпочтительном варианте осуществления L и A представляют собой C=O, и R^6 и R^7 вместе образуют $\text{C}_{1-2}\text{алкил}-\text{ZA}-\text{C}_{1-2}\text{алкил}$. В другом предпочтительном варианте осуществления L и A представляют собой C=O, и R^6 и R^7 вместе образуют $\text{C}_{2-3}\text{алкил}-\text{A}$.

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (2) имеет следующую стереохимию:



В предпочтительных вариантах осуществления пептид эпоксикетон имеет структуру формулы (4) или представляет собой фармацевтически приемлемую соль соединения этой формулы



(4)

где

каждый A независимо выбран из C=O, C=S и SO₂, предпочтительно C=O; или A необязательно представляет собой ковалентную связь, если соседняя группа представляет собой Z;

L отсутствует или выбран из C=O, C=S и SO₂, предпочтительно L отсутствует или представляет собой C=O;

M отсутствует или представляет собой C₁₋₁₂алкил, предпочтительно C₁₋₈алкил;

Q отсутствует или выбран из O, NH и N-C₁₋₆алкила, предпочтительно Q отсутствует или представляет собой O или NH, наиболее предпочтительно Q отсутствует или представляет собой O;

X представляет собой O;

Y отсутствует или выбран из O, NH, N-C₁₋₆алкила, S, SO, SO₂, CHOR¹⁰ и CHCO₂R¹⁰;

каждый Z независимо выбран из O, S, NH и N-C₁₋₆алкила, и предпочтительно представляет собой O; или

Z необязательно представляет собой ковалентную связь, если соседняя группа представляет собой A;

каждый R² и R⁴ независимо выбран из необязательно замещенного C₁₋₆алкила, C₁₋₆гидроксиалкила, C₁₋₆алкоксиалкила, арила и C₁₋₆аралкила, причем заместители могут включать, не ограничиваясь этим, один или несколько фрагментов из числа амидо, amino, остатков карбоновых кислот (или их солей), сложных эфиров (включая C₁₋₅алкиловые эфиры и ариловые эфиры), тиолов или тиоэфиров;

R⁵ представляет собой N(R⁶)LQR⁷;

R⁶ выбран из водорода, OH и C₁₋₆алкила, предпочтительно C₁₋₆алкила;

R⁷ выбран из водорода, C₁₋₆алкила, C₁₋₆алкенила, C₁₋₆алкинила, арила, C₁₋₆аралкила, гетероарила, C₁₋₆гетероаралкила, групп R⁸ZAZ-C₁₋₈алкил-, R¹¹Z-C₁₋₈алкил-, (R⁸O)(R⁹O)P(=O)O-C₁₋₈алкил-ZAZ-C₁₋₈алкил-, R⁸ZAZ-C₁₋₈алкил-ZAZ-C₁₋₈алкил-, гетероциклилMZAZ-C₁₋₈алкил-, (R⁸O)(R⁹O)P(=O)O-C₁₋₈алкил-, (R¹⁰)₂N-C₁₋₁₂алкил-, (R¹⁰)₃N⁺-C₁₋₁₂алкил-, гетероциклилM-, карбоциклилM-, R¹¹SO₂C₁₋₈алкил- и R¹¹SO₂NH; предпочтительно C₁₋₆алкила, C₁₋₆алкенила, C₁₋₆алкинила, арила, C₁₋₆аралкила, гетероарила, C₁₋₆гетероаралкила, групп R⁸ZA-C₁₋₈алкил-, R¹¹Z-C₁₋₈алкил-, (R⁸O)(R⁹O)P(=O)O-C₁₋₈алкил-ZAZ-C₁₋₈алкил-, (R⁸O)(R⁹O)P(=O)O-C₁₋₈алкил-Z-C₁₋₈алкил-, R⁸ZA-C₁₋₈алкил-ZAZ-C₁₋₈алкил-, гетероциклилMZAZ-C₁₋₈алкил-,

$(R^8O)(R^9O)P(=O)O-C_{1-8}$ алкил-, $(R^{10})_2N-C_{1-12}$ алкил-, $(R^{10})_3N^+-C_{1-8}$ алкил-, гетероциклилМ-, карбоциклилМ-, $R^{11}SO_2C_{1-8}$ алкил- и $R^{11}SO_2NH$, где в каждом случае Z и A независимо отличаются от ковалентной связи; или

R^6 и R^7 совместно представляют собой C_{1-6} алкил-Y- C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкил-ZAZ- C_{1-6} алкил, ZAZ- C_{1-6} алкил-ZAZ- C_{1-6} алкил, ZAZ- C_{1-6} алкил-ZAZ или C_{1-6} алкил-A, тем самым образуя цикл; предпочтительно C_{1-2} алкил-Y- C_{1-2} алкил, C_{1-2} алкил-ZA- C_{1-2} алкил, A- C_{1-2} алкил-ZA- C_{1-2} алкил, A- C_{1-3} алкил-A или C_{1-4} алкил-A, где в каждом случае Z и A независимо отличаются от ковалентной связи;

R^8 и R^9 независимо выбраны из водорода, катиона металла, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкенила, C_{1-6} алкинила, арила, гетероарила, C_{1-6} аралкила и C_{1-6} гетероаралкила, предпочтительно из водорода, катиона металла и C_{1-6} алкила, или R^8 и R^9 совместно представляют собой C_{1-6} алкил, тем самым образуя цикл;

каждый R^{10} независимо выбран из водорода и C_{1-6} алкила, предпочтительно C_{1-6} алкила; и

R^{11} независимо выбран из водорода, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкенила, C_{1-6} алкинила, карбоциклила, гетероциклила, арила, гетероарила, C_{1-6} аралкила и C_{1-6} гетероаралкила,

при условии, что если R^6 представляет собой H или CH_3 , и Q отсутствует, LR^7 не представляет собой водород, незамещенный C_{1-6} алкилC=O, дополнительную цепь аминокислоты, трет-бутоксикарбонил (Boc), бензоил (Bz), флуорен-9-илметоксикарбонил (Fmoc), трифенилметил (тритил), бензилоксикарбонил (Cbz), трихлорэтоксикарбонил (Troc); или замещенный или незамещенный арил или гетероарил; и

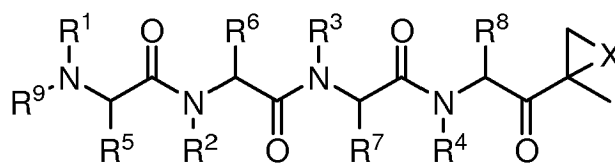
во всех случаях присутствия последовательности ZAZ, по меньшей мере один член этой последовательности должен отличаться от ковалентной связи.

В некоторых вариантах осуществления L представляет собой C=O, Q отсутствует, R^6 представляет собой H, и R^2 и R^4 выбраны из C_{1-6} алкила и C_{1-6} аралкила. В предпочтительных вариантах осуществления этой группы, R^2 и R^4 представляют собой C_{1-6} алкил. В наиболее предпочтительном из этих вариантов осуществления R^2 и R^4 представляют собой изобутил.

В некоторых вариантах осуществления L представляет собой C=O, Q отсутствует, R⁶ представляет собой H, R² и R⁴ представляют собой изобутил и R⁷ представляет собой гетероцикл-М-, где гетероцикл представляет собой азотсодержащий гетероцикл, например, пиперазино (включая N-(низший алкил)пиперазино), морфолино и пиперидино. В предпочтительных вариантах осуществления этой группы, М представляет собой CH₂.

Группа 3

В некоторых вариантах осуществления пептид эпоксикетон по настоящему изобретению имеет структуру формулы (5) или представляет собой фармацевтически приемлемую соль такого соединения.

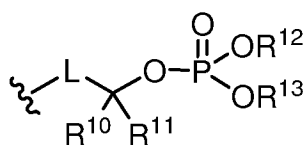


(5)

где

X представляет собой O;

R¹, R², R³ и R⁴ независимо выбраны из водорода и группы формулы (6), при условии, что по меньшей мере один из R¹, R², R³ и R⁴ представляет собой группу формулы (6);



(6)

R³, R⁶, R⁷ и R⁸ независимо выбраны из необязательно замещенного C₁₋₆алкила, C₁₋₆гидроксиалкила, C₁₋₆алкоксиалкила, арила и C₁₋₆аралкила, где заместители могут включать, не ограничиваясь этим, амид, амин, карбоновую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль, эфир карбоновой кислоты, тиол и тиоэфир;

R⁹ представляет собой дополнительную цепь аминокислоты, водород, C₁₋₆ацил, защитную группу, арил или гетероарил, где

заместители могут включать галоген, карбонил, нитро, гидроксильный, арил и C_{1-5} алкил;

R^{10} и R^{11} независимо выбраны из водорода и C_{1-6} алкила, или R^{10} и R^{11} вместе образуют 3-6-членный карбо- или гетероцикл;

R^{12} и R^{13} независимо выбраны из водорода, катиона металла, C_{1-6} алкила и C_{1-6} аралкила, или R^{12} и R^{13} вместе представляют собой C_{1-6} алкил, тем самым образуя цикл; и

L отсутствует или выбран из $-CO_2$ или $-C(=S)O$.

Подходящие N-концевые защитные группы, известные в технике пептидного синтеза, включают трет-бутоксикарбонил (Boc), бензоил (Bz), флуорен-9-илметоксикарбонил (Fmoc), трифенилметил (тритил) и трихлорэтоксикарбонил (Troc) и т.п. Применение различных N-защитных групп, например, бензилоксикарбонильной группы или трет-бутоксикарбонильной группы (Boc), различных сшивающих реагентов, например, дициклогексилкарбодиимида (DCC), 1,3-диизопропилкарбодиимида (DIC), 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида (EDC), N-гидроксиазабензотриазола (HATU), карбонилдиимидазола или моногидрата 1-гидроксибензотриазола (HOBT) и различных расщепляющих реагентов: например, трифторуксусной кислоты (TFA, ТФА); HCl в диоксане; гидрирования на Pd-C в органических растворителях (например, в метаноле или этилацетате); трис(трифторацетата)бора; и цианоген бромида, а также реакции в растворе с выделением и очисткой промежуточных соединений, хорошо известны в технике пептидного синтеза и равным образом применимы к получению описываемых соединений.

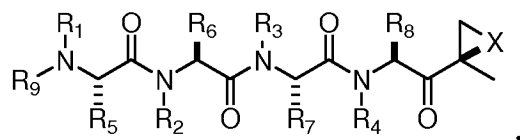
В некоторых вариантах осуществления любые два из R^1 , R^2 , R^3 и R^4 представляют собой водород, и любые два из числа R^1 , R^2 , R^3 и R^4 имеют структуру формулы (6). В предпочтительных вариантах осуществления любые три из R^1 , R^2 , R^3 и R^4 представляют собой водород, и любой оставшийся из R^1 , R^2 , R^3 и R^4 имеет структуру формулы (6). В некоторых предпочтительных вариантах осуществления R^1 имеет структуру формулы (6), и R^2 , R^3 и R^4 представляют собой водород.

В некоторых вариантах осуществления R^5 , R^6 , R^7 и R^8 представляют собой C_{1-6} алкил или C_{1-6} аралкил. В предпочтительных

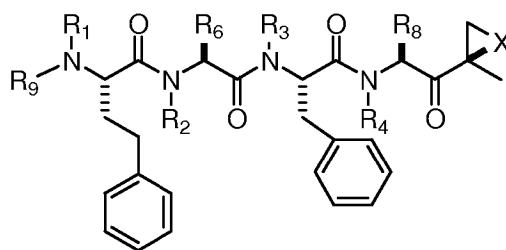
вариантах осуществления R^6 и R^8 представляют собой C_{1-6} алкил, и R^5 и R^7 представляют собой C_{1-6} аралкил. В наиболее предпочтительных вариантах осуществления R^6 и R^8 представляют собой изобутил, R^5 представляет собой 2-фенилэтил, и R^7 представляет собой фенилметил. В некоторых вариантах осуществления R^9 выбран из водорода, C_{1-6} ацила или защитной группы. В предпочтительных вариантах осуществления R^9 представляет собой водород или ацетил. В наиболее предпочтительном варианте осуществления R^9 представляет собой ацетил.

В некоторых вариантах осуществления R^{10} и R^{11} выбраны из водорода и C_{1-6} алкила. В предпочтительном варианте осуществления R^{10} представляет собой водород, и R^{11} представляет собой C_{1-6} алкил. В более предпочтительном варианте осуществления R^{10} представляет собой водород, и R^{11} представляет собой метил. В другом предпочтительном варианте осуществления оба R^{10} и R^{11} представляют собой водород. В некоторых вариантах осуществления R^{12} и R^{13} представляют собой C_{1-6} алкил, катион металла или C_{1-6} аралкил. В некоторых предпочтительных вариантах осуществления R^{12} и R^{13} выбраны из бензила, трет-бутила и катиона натрия. В более предпочтительных вариантах осуществления оба R^{12} и R^{13} представляют собой бензил или трет-бутил. В наиболее предпочтительном варианте осуществления по меньшей мере один из R^{12} и R^{13} представляет собой катион натрия.

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (5) имеет следующую стереохимию:



В предпочтительных вариантах осуществления пептид эпоксикетон по настоящему изобретению имеет структуру формулы (7) или представляет собой фармацевтически приемлемую соль такого соединения,



(7)

где

X представляет собой O;

R^1 , R^2 , R^3 и R^4 независимо выбраны из водорода и группы формулы (6), при условии, что по меньшей мере один из R^1 , R^2 , R^3 и R^4 представляет собой группу формулы (6);

R^6 и R^8 независимо выбраны из необязательно замещенного C_{1-6} алкила, C_{1-6} гидроксиалкила, C_{1-6} алкоксиалкила, арила и C_{1-6} аралкила, где заместители могут включать, не ограничиваясь этим, амид, амин, карбоновую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль, эфир карбоновой кислоты, тиол и тиоэфир;

R^9 представляет собой дополнительную цепь аминокислоты, водород, ацил, защитную группу, арил или гетероарил, где заместители могут включать галоген, карбонил, нитро, гидроксильный, арил и C_{1-5} алкил. Подходящие N-концевые защитные группы, известные в технике пептидного синтеза, включают трет-бутоксикарбонил (Boc), бензоил (Bz), флуорен-9-илметоксикарбонил (Fmoc), трифенилметил (тритил) и трихлорэтоксикарбонил (Troc) и т.п.; и

в некоторых вариантах осуществления любые два из R^1 , R^2 , R^3 и R^4 представляют собой водород, и любые два из R^1 , R^2 , R^3 и R^4 имеют структуру формулы (6). В предпочтительных вариантах осуществления любые три из R^1 , R^2 , R^3 и R^4 представляют собой водород, и любой оставшийся R^1 , R^2 , R^3 и R^4 имеет структуру формулы (6). В некоторых предпочтительных вариантах осуществления R^1 имеет структуру формулы (6), и R^2 , R^3 и R^4 представляют собой водород.

В некоторых вариантах осуществления R^6 и R^8 представляют собой C_{1-6} алкил или C_{1-6} аралкил. В предпочтительных вариантах осуществления R^6 и R^8 представляют собой C_{1-6} алкил. В наиболее

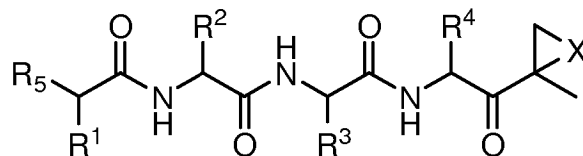
предпочтительных вариантах осуществления R^6 и R^8 представляют собой изобутил. В некоторых вариантах осуществления R^9 выбран из водорода, C_{1-6} ацила или защитной группы. В предпочтительных вариантах осуществления R^9 представляет собой водород или ацетил. В наиболее предпочтительном варианте осуществления R^9 представляет собой ацетил.

В некоторых вариантах осуществления R^{10} и R^{11} выбраны из водорода и C_{1-6} алкила. В предпочтительном варианте осуществления R^{10} представляет собой водород, и R^{11} представляет собой C_{1-6} алкил. В еще одном предпочтительном варианте осуществления R^{10} представляет собой водород, и R^{11} представляет собой метил. В другом предпочтительном варианте осуществления оба R^{10} и R^{11} представляют собой водород. В некоторых вариантах осуществления R^{12} и R^{13} представляют собой C_{1-6} алкил, катион металла или C_{1-6} аралкил. В некоторых предпочтительных вариантах осуществления R^{12} и R^{13} выбраны из бензила, трет-бутила и катиона натрия. В более предпочтительных вариантах осуществления оба R^{12} и R^{13} представляют собой бензил или трет-бутил. В наиболее предпочтительном варианте осуществления по меньшей мере один из R^{12} и R^{13} представляет собой катион натрия.

В некоторых вариантах осуществления R^6 и R^8 представляют собой C_{1-6} алкил. В предпочтительных вариантах осуществления R^6 и R^8 представляют собой изобутил. В предпочтительных вариантах осуществления R^9 представляет собой водород или ацетил. В наиболее предпочтительных вариантах осуществления R^9 представляет собой ацетил. В предпочтительном варианте осуществления R^{10} представляет собой водород, и R^{11} представляет собой метил. В другом предпочтительном варианте осуществления оба R^{10} и R^{11} представляют собой водород. В некоторых вариантах осуществления R^{12} и R^{13} представляют собой C_{1-6} алкил, катион металла или C_{1-6} аралкил. В некоторых предпочтительных вариантах осуществления R^{12} и R^{13} выбраны из бензила, трет-бутила и катиона натрия. В более предпочтительных вариантах осуществления оба R^{12} и R^{13} представляют собой бензил или трет-бутил. В наиболее предпочтительном варианте осуществления по меньшей мере один из R^{12} и R^{13} представляет собой катион натрия.

Группа 4

В некоторых вариантах осуществления пептид эпоксикетон по настоящему изобретению имеет структуру формулы (8) или представляет собой фармацевтически приемлемую соль такого соединения



(8)

где

каждый А независимо выбран из C=O, C=S и SO₂, предпочтительно C=O;

каждый В независимо выбран из C=O, C=S и SO₂, предпочтительно C=O;

D отсутствует или представляет собой C₁₋₈алкил;

G выбран из O, NH и N-C₁₋₆алкила;

K отсутствует или выбран из C=O, C=S и SO₂, предпочтительно K отсутствует или представляет собой C=O;

L отсутствует или выбран из C=O, C=S и SO₂, предпочтительно L отсутствует или представляет собой C=O;

M отсутствует или представляет собой C₁₋₈алкил;

Q отсутствует или выбран из O, NH и N-C₁₋₆алкила, предпочтительно Q отсутствует или представляет собой O или NH, наиболее предпочтительно Q отсутствует;

X представляет собой O;

V в каждом случае независимо отсутствует или выбран из O, S, NH и N-C₁₋₆алкила, предпочтительно V отсутствует или представляет собой O;

W отсутствует или независимо выбран из O, S, NH и N-C₁₋₆алкила, предпочтительно O;

Y отсутствует или выбран из O, NH, N-C₁₋₆алкила, S, SO, SO₂, CHOR¹⁰ и CHCO₂R¹⁰;

каждый Z независимо выбран из O, S, NH и N-C₁₋₆алкила, предпочтительно O;

каждый R¹, R², R³ и R⁴ независимо выбран из C₁₋₆алкила, C₁₋

$_6$ гидроксиалкила, C_{1-6} алкоксиалкила, арила, C_{1-6} аралкила и $R^{14}DVKOC_{1-3}$ алкила-, где по меньшей мере один из R^1 и R^3 представляет собой $R^{14}DVKOC_{1-3}$ алкил-;

R^5 представляет собой $N(R^6)LQR^7$;

R^6 выбран из водорода, OH и C_{1-6} алкила, предпочтительно C_{1-6} алкила;

R^7 представляет собой дополнительную цепь аминокислоты, водород, защитную группу, арил или гетероарил, где любой из указанных заместителей необязательно замещен галогеном, карбонилем, нитро, гидроксигруппой, арилом, C_{1-5} алкилом; или R^7 выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкенила, C_{1-6} алкинила, C_{1-6} аралкила, C_{1-6} гетероаралкила, групп R^8ZA-C_{1-8} алкил-, $R^{11}Z-C_{1-8}$ алкил-, $(R^8O)(R^9O)P(=O)O-C_{1-8}$ алкил- $ZAZ-C_{1-8}$ алкил-, $(R^8O)(R^9O)P(=O)O-C_{1-8}$ алкил- $Z-C_{1-8}$ алкил-, R^8ZA-C_{1-8} алкил- $ZAZ-C_{1-8}$ алкил-, гетероциклил $MZAZ-C_{1-8}$ алкил-, $(R^8O)(R^9O)P(=O)O-C_{1-8}$ алкил-, $(R^{10})_2N-C_{1-8}$ алкил-, $(R^{10})_3N^+-C_{1-8}$ алкил-, гетероциклил M -, карбоциклил M -, $R^{11}SO_2C_{1-8}$ алкил- и $R^{11}SO_2NH$; или

R^6 и R^7 совместно представляют собой C_{1-6} алкил- $Y-C_{1-6}$ алкил, C_{1-6} алкил- $ZA-C_{1-6}$ алкил, $A-C_{1-6}$ алкил- $ZA-C_{1-6}$ алкил, $A-C_{1-6}$ алкил- A или C_{1-6} алкил- A , предпочтительно C_{1-2} алкил- $Y-C_{1-2}$ алкил, C_{1-2} алкил- $ZA-C_{1-2}$ алкил, $A-C_{1-2}$ алкил- $ZA-C_{1-2}$ алкил, $A-C_{1-3}$ алкил- A или C_{1-4} алкил- A , тем самым образуя цикл, предпочтительно R^6 представляет собой водород, и R^7 представляет собой C_{1-6} алкил;

R^8 и R^9 независимо выбраны из водорода, катиона металла, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкенила, C_{1-6} алкинила, арила, гетероарила, C_{1-6} аралкила и C_{1-6} гетероаралкила, предпочтительно из водорода, катиона металла и C_{1-6} алкила, или R^8 и R^9 совместно представляют собой C_{1-6} алкил, тем самым образуя цикл;

каждый R^{10} независимо выбран из водорода и C_{1-6} алкила, предпочтительно C_{1-6} алкила;

каждый из R^{11} независимо выбран из водорода, OR^{10} , C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкенила, C_{1-6} алкинила, карбоциклила, гетероциклила, арила, гетероарила, C_{1-6} аралкила и C_{1-6} гетероаралкила;

R^{14} выбран из водорода, $(R^{15}O)(R^{16}O)P(=O)W$ -, $R^{15}GB$ -, гетероциклила, $(R^{17})_2N$ -, $(R^{17})_3N^+$ -, $R^{17}SO_2GBG$ - или $R^{15}GBC_{1-8}$ алкила-, где C_{1-8} алкильный фрагмент необязательно замещен OH, C_{1-8} алкилW

(необязательно замещенным галогеном, предпочтительно фтором), арилом, гетероарилом, карбоциклилом, гетероциклилом и C_{1-6} аралкилом, причем предпочтительно, чтобы по меньшей мере в одном случае R^{14} не представлял собой водород;

R^{15} и R^{16} независимо выбраны из водорода, катиона металла, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкенила, C_{1-6} алкинила, арила, гетероарила, C_{1-6} аралкила и C_{1-6} гетероаралкила, предпочтительно из водорода, катиона металла и C_{1-6} алкила, или R^{15} и R^{16} вместе представляют собой C_{1-6} алкил, тем самым образуя цикл; и

каждый R^{17} независимо выбран из водорода, OR^{10} , C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкенила, C_{1-6} алкинила, карбоциклила, гетероциклила, арила, гетероарила, C_{1-6} аралкила и C_{1-6} гетероаралкила;

при условии, что если R^6 представляет собой H, L представляет собой C=O, и Q отсутствует, R^7 не представляет собой водород, C_{1-6} алкил или замещенный или незамещенный арил или гетероарил; и

D, G, V, K и W выбраны таким образом, что в молекуле отсутствуют связи O-O, N-O, S-N или S-O.

Подходящие N-концевые защитные группы, известные в технике пептидного синтеза, включают трет-бутоксикарбонил (Boc), бензоил (Bz), флуорен-9-илметоксикарбонил (Fmoc), трифенилметил (тритил) и трихлорэтоксикарбонил (Troc) и т.п. Применение различных N-защитных групп, например, бензилоксикарбонильной группы или трет-бутоксикарбонильной группы (Boc), различных сшивающих реагентов, например, дициклогексилкарбодиимида (DCC), 1,3-диизопропилкарбодиимида (DIC), 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида (EDC), N-гидроксиазабензотриазола (HATU), карбонилдиимидазола или моногидрата 1-гидроксибензотриазола (HOBT) и различных расщепляющих реагентов: например, трифторуксусной кислоты (TFA, TFA); HCl в диоксане; гидрирования на Pd-C в органических растворителях (например, в метаноле или этилацетате); трис(трифторацетата)бора; и цианоген бромида, а также реакции в растворе с выделением и очисткой промежуточных соединений, хорошо известны в технике пептидного синтеза и применимы также к получению описываемых соединений.

В некоторых вариантах осуществления каждый R^1 , R^2 , R^3 и R^4

независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} гидроксиалкила, C_{1-6} алкоксиалкила, арила, C_{1-6} аралкила и $R^{14}DVKOC_{1-3}$ алкила-, где по меньшей мере один из R^1 и R^3 представляет собой $R^{14}DVKOC_{1-3}$ алкил-. В предпочтительных вариантах осуществления один из R^1 и R^3 представляет собой C_{1-6} аралкил, другой представляет собой $R^{14}DVKOC_{1-3}$ алкил-, и R^2 и R^4 независимо представляют собой C_{1-6} алкил. В наиболее предпочтительном варианте осуществления один из R^1 и R^3 представляет собой 2-фенилэтил или фенилметил и другой представляет собой $R^{14}DVKONH_2$ - или $R^{14}DVKOC(CH_3)CH_2$ -, и оба R^2 и R^4 представляют собой изобутил.

В некоторых вариантах осуществления каждый из R^{11} независимо выбран из водорода, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкенила, C_{1-6} алкинила, карбоциклила, гетероциклила, арила, гетероарила, C_{1-6} аралкила и C_{1-6} гетероаралкила.

В некоторых вариантах осуществления каждый из R^{17} независимо выбран из водорода, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкенила, C_{1-6} алкинила, карбоциклила, гетероциклила, арила, гетероарила, C_{1-6} аралкила и C_{1-6} гетероаралкила.

В некоторых вариантах осуществления L и Q отсутствуют, и R^7 выбран из водорода, дополнительной цепи аминокислоты, C_{1-6} ацила, защитной группы, арила, гетероарила, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкенила, C_{1-6} алкинила, C_{1-6} аралкила и C_{1-6} гетероаралкила. В некоторых из этих вариантов осуществления R^6 представляет собой C_{1-6} алкил, и R^7 выбран из бутила, аллила, пропаргила, фенилметила, 2-пиридила, 3-пиридила и 4-пиридила.

В других вариантах осуществления L представляет собой SO_2 , Q отсутствует, и R^7 выбран из C_{1-6} алкила и арила. В некоторых подобных вариантах осуществления R^7 выбран из метила и фенила.

В некоторых вариантах осуществления L представляет собой $C=O$, и R^7 выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкенила, C_{1-6} алкинила, арила, C_{1-6} аралкила, гетероарила, C_{1-6} гетероаралкила, групп R^8ZA-C_{1-8} алкил-, $R^{11}Z-C_{1-8}$ алкил-, $(R^8O)(R^9O)P(=O)O-C_{1-8}$ алкил-, $(R^8O)(R^9O)P(=O)O-C_{1-8}$ алкил-ZAZ- C_{1-8} алкил-, $(R^8O)(R^9O)P(=O)O-C_{1-8}$ алкил-Z- C_{1-8} алкил-, R^8ZA-C_{1-8} алкил-ZAZ- C_{1-8} алкил-, гетероциклилM-ZAZ- C_{1-8} алкил-, $(R^{10})_2N-C_{1-8}$ алкил-, $(R^{10})_3N^+-C_{1-8}$ алкил-, гетероциклилM-, карбоциклилM-, $R^{11}SO_2C_{1-8}$ алкил- и $R^{11}SO_2NH$ -. В

некоторых вариантах осуществления L представляет собой C=O, Q отсутствует, и R⁷ представляет собой H.

В некоторых вариантах осуществления R⁶ представляет собой C₁₋₆алкил, R⁷ представляет собой C₁₋₆алкил, Q отсутствует, и L представляет собой C=O. В некоторых из этих вариантов осуществления R⁷ представляет собой этил, изопропил, 2,2,2-трифторэтил или 2-(метилсульфонил)этил.

В других вариантах осуществления L представляет собой C=O, Q отсутствует, и R⁷ представляет собой C₁₋₆аралкил. В некоторых из этих вариантов осуществления R⁷ выбран из 2-фенилэтила, фенилметила, (4-метоксифенил)метила, (4-хлорфенил)метила и (4-фторфенил)метила.

В других вариантах осуществления L представляет собой C=O, Q отсутствует, R⁶ представляет собой C₁₋₆алкил, и R⁷ представляет собой арил. В некоторых из этих вариантов осуществления R⁷ представляет собой замещенный или незамещенный фенил.

В некоторых вариантах осуществления L представляет собой C=O, Q отсутствует или представляет собой O, и R⁷ представляет собой -(CH₂)_nкарбоцикл. В некоторых из этих вариантов осуществления R⁷ представляет собой циклопропил или циклогексил.

В некоторых вариантах осуществления L и A представляют собой C=O, Q отсутствует, Z представляет собой O, и R⁷ выбран из групп R⁸ZA-C₁₋₈алкил-, R¹¹Z-C₁₋₈алкил-, R⁸ZA-C₁₋₈алкил-ZAZ-C₁₋₈алкил-, (R⁸O) (R⁹O) P(=O)O-C₁₋₈алкил-ZAZ-C₁₋₈алкил-, (R⁸O) (R⁹O) P(=O)O-C₁₋₈алкил-Z-C₁₋₈алкил- и гетероциклилMZA-C₁₋₈алкил-. В некоторых вариантах осуществления R⁷ представляет собой гетероциклилMZA-C₁₋₈алкил, в котором гетероциклил представляет собой замещенный или незамещенный оксодиоксоленил или N(R¹²) (R¹³), где R¹² и R¹³ вместе представляют собой C₁₋₆алкил-Y-C₁₋₆алкил, предпочтительно C₁₋₃алкил-Y-C₁₋₃алкил, тем самым образуя цикл.

В некоторых предпочтительных вариантах осуществления L представляет собой C=O, Q отсутствует, и R⁷ выбран из групп (R⁸O) (R⁹O) P(=O)O-C₁₋₈алкил-, (R¹⁰)₂NC₁₋₈алкил-, (R¹⁰)₃N⁺(CH₂)_n- и гетероциклил-M-. В некоторых из этих вариантов осуществления R⁷

представляет собой $-C_{1-8}\text{алкил}N(R^{10})_2$ или $-C_{1-8}\text{алкил}N^+(R^{10})_3$, где R^{10} представляет собой $C_{1-6}\text{алкил}$. В некоторых других подобных вариантах осуществления R^7 представляет собой группу гетероциклил-М-, где гетероциклил выбран из морфолино, пиперидино, пиперазино и пирролидино.

В некоторых вариантах осуществления L представляет собой $C=O$, R^6 представляет собой $C_{1-6}\text{алкил}$, Q выбран из O и NH, и R^7 выбран из $C_{1-6}\text{алкила}$, циклоалкила-М, $C_{1-6}\text{аралкила}$ и $C_{1-6}\text{гетероаралкила}$. В других вариантах осуществления L представляет собой $C=O$, R^6 представляет собой $C_{1-6}\text{алкил}$, Q выбран из O и NH, и R^7 представляет собой $C_{1-6}\text{алкил}$, где $C_{1-6}\text{алкил}$ выбран из метила, этила и изопропила. В других вариантах осуществления L представляет собой $C=O$, R^6 представляет собой $C_{1-6}\text{алкил}$, Q выбран из O и NH, и R^7 представляет собой $C_{1-6}\text{аралкил}$, где аралкил представляет собой фенилметил. В других вариантах осуществления L представляет собой $C=O$, R^6 представляет собой $C_{1-6}\text{алкил}$, Q выбран из O и NH, и R^7 представляет собой $C_{1-6}\text{гетероаралкил}$, где гетероаралкил представляет собой (4-пиридил)метил.

В некоторых вариантах осуществления L отсутствует или представляет собой $C=O$, и R^6 и R^7 вместе представляют собой $C_{1-6}\text{алкил}-Y-C_{1-6}\text{алкил}$, $C_{1-6}\text{алкил}-ZA-C_{1-6}\text{алкил}$ или $C_{1-6}\text{алкил}-A$, тем самым образуя цикл. В некоторых предпочтительных вариантах осуществления L представляет собой $C=O$, Q и Y отсутствуют, и R^6 и R^7 вместе представляют собой $C_{1-3}\text{алкил}-Y-C_{1-3}\text{алкил}$. В другом предпочтительном варианте осуществления L и Q отсутствуют, и R^6 и R^7 вместе представляют собой $C_{1-3}\text{алкил}-Y-C_{1-3}\text{алкил}$. В следующем предпочтительном варианте осуществления L представляет собой $C=O$, Q отсутствует, Y выбран из NH и $N-C_{1-6}\text{алкила}$, и R^6 и R^7 вместе представляют собой $C_{1-3}\text{алкил}-Y-C_{1-3}\text{алкил}$. В еще одном предпочтительном варианте осуществления L представляет собой $C=O$, Y отсутствует, и R^6 и R^7 вместе представляют собой $C_{1-3}\text{алкил}-Y-C_{1-3}\text{алкил}$. В другом предпочтительном варианте осуществления L и A представляют собой $C=O$, и R^6 и R^7 вместе представляют собой $C_{1-2}\text{алкил}-ZA-C_{1-2}\text{алкил}$. В еще одном предпочтительном варианте осуществления L и A представляют

собой $C=O$, и R^6 и R^7 вместе представляют собой C_{2-3} алкил-А.

В некоторых вариантах осуществления R^{14} представляет собой $(R^{15}O)(R^{16}O)P(=O)W-$. В некоторых из этих вариантов осуществления D, V, K и W отсутствуют. В других подобных вариантах осуществления V и K отсутствуют, D представляет собой C_{1-8} алкил, и W представляет собой O. В других подобных вариантах осуществления D представляет собой C_{1-8} алкил, K представляет собой $C=O$, и V и W представляют собой O.

В некоторых вариантах осуществления R^{14} представляет собой $R^{15}GB-$. В предпочтительных вариантах осуществления В представляет собой $C=O$, G представляет собой O, D представляет собой C_{1-8} алкил, V представляет собой O, и K представляет собой $C=O$.

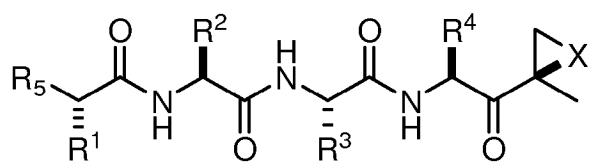
В некоторых вариантах осуществления R^{14} представляет собой гетероцикл. В предпочтительных таких вариантах осуществления D представляет собой C_{1-8} алкил. В некоторых подобных вариантах осуществления V представляет собой O, K представляет собой $C=O$, и гетероцикл представляет собой оксодиоксоленил. В других подобных вариантах осуществления V отсутствует, K отсутствует или представляет собой $C=O$, и гетероцикл представляет собой $N(R^{18})(R^{19})$, где R^{18} и R^{19} вместе представляют собой J-T-J, J-WB-J или B-J-T-J, где T отсутствует или выбран из O, NR^{17} , S, SO, SO_2 , $CHOR^{17}$, $CHCO_2R^{15}$, $C=O$, CF_2 и CHF , и J отсутствует или представляет собой C_{1-3} алкил.

В некоторых вариантах осуществления R^{14} представляет собой $(R^{17})_2N-$ или $(R^{17})_3N^+-$, и предпочтительно V отсутствует. В предпочтительных подобных вариантах осуществления D представляет собой C_{1-8} алкил, и K отсутствует или представляет собой $C=O$. В некоторых вариантах осуществления, где V отсутствует, и R^{14} представляет собой $(R^{17})_2N-$, D отсутствует, K отсутствует или представляет собой $C=O$, предпочтительно K представляет собой $C=O$.

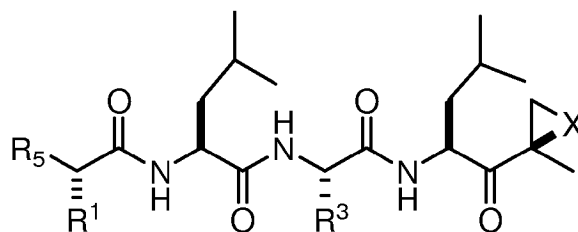
В некоторых вариантах осуществления R^{14} представляет собой $R^{17}SO_2GBG-$. В предпочтительных подобных вариантах осуществления В представляет собой $C=O$, D, V и K отсутствуют, и G представляет собой NH или NC_{1-6} алкил.

В некоторых вариантах осуществления R^{14} представляет собой $R^{15}GBC_{1-8}$ алкил-. В предпочтительных вариантах осуществления В представляет собой $C=O$, G представляет собой O, и C_{1-8} алкильный фрагмент необязательно замещен OH, C_{1-8} алкилом (необязательно замещенным галогеном, предпочтительно фтором), группой C_{1-8} алкилW, арилом, гетероарилом, карбоциклилом, гетероциклилом и C_{1-6} аралкилом. В некоторых подобных вариантах осуществления C_{1-8} алкильный фрагмент представляет собой незамещенный, моно- или дизамещенный C_1 алкил.

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (8) имеет следующую стереохимию:



В некоторых предпочтительных вариантах осуществления пептид эпоксикетон по настоящему изобретению имеет структуру формулы (9) или представляет собой фармацевтически приемлемую соль такого соединения.



(9)

где

каждый A независимо выбран из $C=O$, $C=S$ и SO_2 , предпочтительно $C=O$;

каждый B независимо выбран из $C=O$, $C=S$ и SO_2 , предпочтительно $C=O$;

D отсутствует или представляет собой C_{1-8} алкил;

G выбран из O, NH и $N-C_{1-6}$ алкила;

K отсутствует или выбран из $C=O$, $C=S$ и SO_2 , предпочтительно K отсутствует или представляет собой $C=O$;

L отсутствует или выбран из $C=O$, $C=S$ и SO_2 , предпочтительно L отсутствует или представляет собой $C=O$;

М отсутствует или представляет собой C_{1-8} алкил;

Q отсутствует или выбран из O, NH и $N-C_{1-6}$ алкила, предпочтительно Q отсутствует, представляет собой O или NH, наиболее предпочтительно Q отсутствует или представляет собой O;

X представляет собой O;

каждый V независимо отсутствует или выбран из O, S, NH и $N-C_{1-6}$ алкила, предпочтительно V отсутствует или представляет собой O;

W отсутствует или независимо выбран из O, S, NH и $N-C_{1-6}$ алкила, предпочтительно O;

Y отсутствует или выбран из O, NH, $N-C_{1-6}$ алкила, S, SO, SO_2 , $CHOR^{10}$ и $CHCO_2R^{10}$;

каждый Z независимо выбран из O, S, NH и $N-C_{1-6}$ алкила, предпочтительно O;

каждый R^1 и R^3 независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} гидроксиалкила, C_{1-6} алкоксиалкила, арила, C_{1-6} аралкила и $R^{14}DVKOC_{1-3}$ алкила-, где по меньшей мере один из R^1 и R^3 представляет собой $R^{14}DVKOC_{1-3}$ алкил-;

R^5 представляет собой $N(R^6)LQR^7$;

R^6 выбран из водорода, OH и C_{1-6} алкила, предпочтительно C_{1-6} алкила;

R^7 представляет собой дополнительную цепь аминокислоты, водород, защитную группу, арил или гетероарил, где любой из указанных заместителей необязательно замещен галогеном, карбонилем, нитро, гидроксильной, арилом, C_{1-5} алкилом; или R^7 выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкенила, C_{1-6} алкинила, C_{1-6} аралкила, C_{1-6} гетероаралкила, групп R^8ZA-C_{1-8} алкил-, $R^{11}Z-C_{1-8}$ алкил-, $(R^8O)(R^9O)P(=O)O-C_{1-8}$ алкил-ZAZ- C_{1-8} алкил-, $(R^8O)(R^9O)P(=O)O-C_{1-8}$ алкил-Z- C_{1-8} алкил-, R^8ZA-C_{1-8} алкил-ZAZ- C_{1-8} алкил-, гетероциклилM-ZAZ- C_{1-8} алкил-, $(R^8O)(R^9O)P(=O)O-C_{1-8}$ алкил-, $(R^{10})_2N-C_{1-8}$ алкил-, $(R^{10})_3N^+-C_{1-8}$ алкил-, гетероциклилM-, карбоциклилM-, $R^{11}SO_2C_{1-8}$ алкил- и $R^{11}SO_2NH$; или

R^6 и R^7 совместно представляют собой C_{1-6} алкил-Y- C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкил-ZA- C_{1-6} алкил, A- C_{1-6} алкил-ZA- C_{1-6} алкил, A- C_{1-6} алкил-A или C_{1-6} алкил-A, предпочтительно C_{1-2} алкил-Y- C_{1-2} алкил, C_{1-2} алкил-ZA- C_{1-2}

$_2$ алкил, А- C_{1-2} алкил-ЗА- C_{1-2} алкил, А- C_{1-3} алкил-А или C_{1-4} алкил-А, тем самым образуя цикл;

R^8 и R^9 независимо выбраны из водорода, катиона металла, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкенила, C_{1-6} алкинила, арила, гетероарила, C_{1-6} аралкила и C_{1-6} гетероаралкила, предпочтительно из водорода, катиона металла и C_{1-6} алкила, или R^8 и R^9 совместно представляют собой C_{1-6} алкил, тем самым образуя цикл;

каждый R^{10} независимо выбран из водорода и C_{1-6} алкила, предпочтительно C_{1-6} алкила; и

каждый R^{11} независимо выбран из водорода, OR^{10} , C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкенила, C_{1-6} алкинила, карбоциклила, гетероциклила, арила, гетероарила, C_{1-6} аралкила и C_{1-6} гетероаралкила;

R^{14} выбран из водорода, $(R^{15}O)(R^{16}O)P(=O)W-$, $R^{15}GB-$, гетероциклила, $(R^{17})_2N-$, $(R^{17})_3N^+-$, $R^{17}SO_2GBG-$ или $R^{15}GBC_{1-8}$ алкила-, где C_{1-8} алкильный фрагмент необязательно замещен ОН, C_{1-8} алкилW (необязательно замещенным галогеном, предпочтительно фтором), арилом, гетероарилом, карбоциклилом, гетероциклилом и C_{1-6} аралкилом, причем предпочтительно, чтобы по меньшей мере в одном случае R^{14} не представлял собой водород;

R^{15} и R^{16} независимо выбраны из водорода, катиона металла, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкенила, C_{1-6} алкинила, арила, гетероарила, C_{1-6} аралкила и C_{1-6} гетероаралкила, предпочтительно из водорода, катиона металла и C_{1-6} алкила, или R^{15} и R^{16} вместе представляют собой C_{1-6} алкил, тем самым образуя цикл;

каждый R^{17} независимо выбран из водорода, OR^{10} , C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкенила, C_{1-6} алкинила, карбоциклила, гетероциклила, арила, гетероарила, C_{1-6} аралкила и C_{1-6} гетероаралкила;

при условии, что если R^6 представляет собой Н, L представляет собой C=O и Q отсутствует, R^7 не представляет собой водород, C_{1-6} алкил или замещенный или незамещенный арил или гетероарил; и

D, G, V, K и W выбраны таким образом, что в молекуле отсутствуют связи O-O, N-O, S-N или S-O.

В некоторых вариантах осуществления каждый R^1 и R^3 независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} гидроксиалкила, C_{1-6} алкоксиалкила, арила, C_{1-6} аралкила и $R^{14}DVKOC_{1-3}$ алкила-, где по

меньшей мере один из R^1 и R^3 представляет собой $R^{14}DVKOC_{1-3}$ алкил-. В предпочтительных вариантах осуществления один из R^1 и R^3 представляет собой C_{1-6} аралкил и другой представляет собой $R^{14}DVKOC_{1-3}$ алкил-. В наиболее предпочтительном варианте осуществления один из R^1 и R^3 представляет собой 2-фенилэтил или фенилметил, и другой представляет собой $R^{14}DVKCH_2-$ или $R^{14}DVKO(CH_3)CH-$.

В некоторых вариантах осуществления каждый R^{11} независимо выбран из водорода, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкенила, C_{1-6} алкинила, карбоциклила, гетероциклила, арила, гетероарила, C_{1-6} аралкила и C_{1-6} гетероаралкила.

В некоторых вариантах осуществления каждый R^{17} независимо выбран из водорода, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкенила, C_{1-6} алкинила, карбоциклила, гетероциклила, арила, гетероарила, C_{1-6} аралкила и C_{1-6} гетероаралкила.

В некоторых вариантах осуществления L и Q отсутствуют, и R^7 выбран из водорода, дополнительной цепи аминокислоты, C_{1-6} ацила, защитной группы, арила, гетероарила, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкенила, C_{1-6} алкинила, C_{1-6} аралкила и C_{1-6} гетероаралкила. В некоторых из этих вариантов осуществления R^6 представляет собой C_{1-6} алкил, и R^7 выбран из бутила, аллила, пропаргила, фенилметила, 2-пиридила, 3-пиридила и 4-пиридила.

В других вариантах осуществления L представляет собой SO_2 , Q отсутствует, и R^7 выбран из C_{1-6} алкила и арила. В некоторых из этих вариантов осуществления R^7 выбран из метила и фенила.

В некоторых вариантах осуществления L представляет собой $C=O$, и R^7 выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкенила, C_{1-6} алкинила, арила, C_{1-6} аралкила, гетероарила, C_{1-6} гетероаралкила, групп R^8ZA-C_{1-8} алкил-, $R^{11}Z-C_{1-8}$ алкил-, $(R^8O)(R^9O)P(=O)O-C_{1-8}$ алкил-, $(R^8O)(R^9O)P(=O)O-C_{1-8}$ алкил-ZAZ- C_{1-8} алкил-, $(R^8O)(R^9O)P(=O)O-C_{1-8}$ алкил-Z- C_{1-8} алкил-, R^8ZA-C_{1-8} алкил-ZAZ- C_{1-8} алкил-, гетероциклилMZAZ- C_{1-8} алкил, $(R^{10})_2N-C_{1-8}$ алкил-, $(R^{10})_3N^+-C_{1-8}$ алкил-, гетероциклилM-, карбоциклилM-, $R^{11}SO_2C_{1-8}$ алкил- и $R^{11}SO_2NH-$. В некоторых вариантах осуществления L представляет собой $C=O$, Q отсутствует, и R^7 представляет собой H.

В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой

C_{1-6} алкил, R^7 представляет собой C_{1-6} алкил, Q отсутствует, и L представляет собой $C=O$. В некоторых из этих вариантов осуществления R^7 представляет собой этил, изопропил, 2,2,2-трифторэтил или 2-(метилсульфонил)этил.

В других вариантах осуществления L представляет собой $C=O$, Q отсутствует, и R^7 представляет собой C_{1-6} аралкил. В некоторых из этих вариантов осуществления R^7 выбран из 2-фенилэтила, фенилметила, (4-метоксифенил)метила, (4-хлорфенил)метила и (4-фторфенил)метила.

В других вариантах осуществления L представляет собой $C=O$, Q отсутствует, R^6 представляет собой C_{1-6} алкил, и R^7 представляет собой арил. В некоторых из этих вариантов осуществления R^7 представляет собой замещенный или незамещенный фенил.

В некоторых вариантах осуществления L представляет собой $C=O$, Q отсутствует или представляет собой O , и R^7 представляет собой $-(CH_2)_n$ карбоциклил. В некоторых из этих вариантов осуществления R^7 представляет собой циклопропил или циклогексил.

В некоторых вариантах осуществления L и A представляют собой $C=O$, Q отсутствует, Z представляет собой O , и R^7 выбран из групп R^8ZA-C_{1-8} алкил-, $R^{11}Z-C_{1-8}$ алкил-, R^8ZA-C_{1-8} алкил- $ZAZ-C_{1-8}$ алкил-, $(R^8O)(R^9O)P(=O)O-C_{1-8}$ алкил- $ZAZ-C_{1-8}$ алкил-, $(R^8O)(R^9O)P(=O)O-C_{1-8}$ алкил- $Z-C_{1-8}$ алкил- и гетероциклил $MZAZ-C_{1-8}$ алкил. В некоторых подобных вариантах осуществления R^7 представляет собой гетероциклил $MZAZ-C_{1-8}$ алкил-, в котором гетероциклил представляет собой замещенный или незамещенный оксодиоксоленил или $N(R^{12})(R^{13})$, где R^{12} и R^{13} вместе представляют собой C_{1-6} алкил- $Y-C_{1-6}$ алкил, предпочтительно C_{1-3} алкил- $Y-C_{1-3}$ алкил, тем самым образуя цикл.

В некоторых предпочтительных вариантах осуществления L представляет собой $C=O$, Q отсутствует, и R^7 выбран из групп $(R^8O)(R^9O)P(=O)O-C_{1-8}$ алкил-, $(R^{10})_2N-C_{1-8}$ алкил-, $(R^{10})_3N^+(CH_2)_n-$ и гетероциклил- $M-$. В некоторых из этих вариантов осуществления R^7 представляет собой $-C_{1-8}$ алкил $N(R^{10})_2$ или $-C_{1-8}$ алкил $N^+(R^{10})_3$, где R^{10} представляет собой C_{1-6} алкил. В некоторых других подобных вариантах осуществления R^7 представляет собой группу

гетероциклилМ-, где гетероциклил выбран из морфолино, пиперидино, пиперазино и пирролидино.

В некоторых вариантах осуществления L представляет собой C=O, R⁶ представляет собой C₁₋₆алкил, Q выбран из O и NH, и R⁷ выбран из C₁₋₆алкила, циклоалкил-М, C₁₋₆аралкила и C₁₋₆гетероаралкила. В других вариантах осуществления L представляет собой C=O, R⁶ представляет собой C₁₋₆алкил, Q выбран из O и NH, и R⁷ представляет собой C₁₋₆алкил, где C₁₋₆алкил выбран из метила, этила и изопропила. В других вариантах осуществления L представляет собой C=O, R⁶ представляет собой C₁₋₆алкил, Q выбран из O и NH, и R⁷ представляет собой C₁₋₆аралкил, где аралкил представляет собой фенилметил. В других вариантах осуществления L представляет собой C=O, R⁶ представляет собой C₁₋₆алкил, Q выбран из O и NH, и R⁷ представляет собой C₁₋₆гетероаралкил, где гетероаралкил представляет собой (4-пиридил)метил.

В некоторых вариантах осуществления L отсутствует или представляет собой C=O, и R⁶ и R⁷ вместе представляют собой C₁₋₆алкил-Y-C₁₋₆алкил, C₁₋₆алкил-ZA-C₁₋₆алкил или C₁₋₆алкил-A, тем самым образуя цикл. В некоторых предпочтительных вариантах осуществления L представляет собой C=O, Q и Y отсутствуют, и R⁶ и R⁷ вместе представляют собой C₁₋₃алкил-Y-C₁₋₃алкил. В другом предпочтительном варианте осуществления L и Q отсутствуют, и R⁶ и R⁷ вместе представляют собой C₁₋₃алкил-Y-C₁₋₃алкил. В следующем предпочтительном варианте осуществления L представляет собой C=O, Q отсутствует, Y выбран из NH и N-C₁₋₆алкила, и R⁶ и R⁷ вместе представляют собой C₁₋₃алкил-Y-C₁₋₃алкил. В еще одном предпочтительном варианте осуществления L представляет собой C=O, Y отсутствует, и R⁶ и R⁷ вместе представляют собой C₁₋₃алкил-Y-C₁₋₃алкил. В другом предпочтительном варианте осуществления L и A представляют собой C=O, и R⁶ и R⁷ вместе представляют собой C₁₋₂алкил-ZA-C₁₋₂алкил. В еще одном предпочтительном варианте осуществления L и A представляют собой C=O, и R⁶ и R⁷ вместе представляют собой C₂₋₃алкил-A.

В некоторых вариантах осуществления R¹⁴ представляет собой (R¹⁵O) (R¹⁶O) P(=O) W-. В некоторых из этих вариантов осуществления

D, V, K и W отсутствуют. В других подобных вариантах осуществления V и K отсутствуют, D представляет собой C_{1-8} алкил, и W представляет собой O. В других подобных вариантах осуществления D представляет собой C_{1-8} алкил, K представляет собой C=O, и V и W представляют собой O.

В некоторых вариантах осуществления R^{14} представляет собой $R^{15}GB-$. В предпочтительных вариантах осуществления V представляет собой C=O, G представляет собой O, D представляет собой C_{1-8} алкил, V представляет собой O, и K представляет собой C=O.

В некоторых вариантах осуществления R^{14} представляет собой гетероциклил. В предпочтительных подобных вариантах осуществления D представляет собой C_{1-8} алкил. В некоторых из этих вариантов осуществления V представляет собой O, K представляет собой C=O, и гетероциклил представляет собой оксодиоксоленил. В других подобных вариантах осуществления V отсутствует, K отсутствует или представляет собой C=O, и гетероциклил представляет собой $N(R^{18})(R^{19})$, где R^{18} и R^{19} вместе представляют собой J-T-J, J-WB-J или B-J-T-J, где T отсутствует или выбран из O, NR^{17} , S, SO, SO_2 , $CHOR^{17}$, $CHCO_2R^{15}$, C=O, CF_2 и CHF, и J отсутствует или представляет собой C_{1-3} алкил.

В некоторых вариантах осуществления R^{14} представляет собой $(R^{17})_2N-$ или $(R^{17})_3N^+$, и предпочтительно V отсутствует. В предпочтительных подобных вариантах осуществления D представляет собой C_{1-8} алкил, и K отсутствует или представляет собой C=O. В некоторых вариантах осуществления, где V отсутствует, и R^{14} представляет собой $(R^{17})_2N-$, D отсутствует, K отсутствует или представляет собой C=O, предпочтительно K представляет собой C=O.

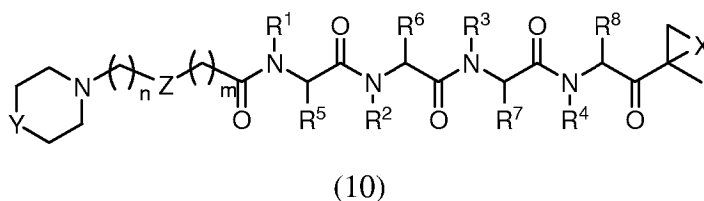
В некоторых вариантах осуществления R^{14} представляет собой $R^{17}SO_2GBG-$. В предпочтительных подобных вариантах осуществления V представляет собой C=O, D, V и K отсутствуют, и G представляет собой NH или NC_{1-6} алкил.

В некоторых вариантах осуществления R^{14} представляет собой $R^{15}GBC_{1-8}$ алкил-. В предпочтительных вариантах осуществления V представляет собой C=O, G представляет собой O, и C_{1-8} алкильный

фрагмент необязательно замещен OH, C₁₋₈алкилом (необязательно замещенным галогеном, предпочтительно фтором), группой C₁₋₈алкилW, арилом, гетероарилом, карбоциклилом, гетероциклилом и C₁₋₆аралкилом. В некоторых подобных вариантах осуществления C₁₋₈алкильный фрагмент представляет собой незамещенный, моно- или дизамещенный C₁алкил.

Группа 5

В некоторых вариантах осуществления пептид эпоксикетон по настоящему изобретению имеет структуру формулы (10) или представляет собой фармацевтически приемлемую соль такого соединения,



где

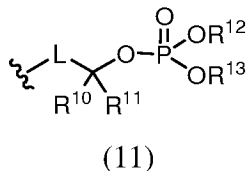
L отсутствует или выбран из -CO₂ или -C(=S)O;

X представляет собой O;

Y представляет собой NH, N-алкил, O или C(R⁹)₂, предпочтительно N-алкил, O или C(R⁹)₂;

Z представляет собой O или C(R⁹)₂, предпочтительно C(R⁹)₂;

R¹, R², R³ и R⁴ независимо выбраны из водорода и группы формулы (11), предпочтительно все R¹, R², R³ и R⁴ являются одинаковыми, более предпочтительно все R¹, R², R³ и R⁴ представляют собой водород;



каждый R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ и R⁹ независимо выбран из водорода и необязательно замещенного C₁₋₆алкила, C₁₋₆гидроксиалкила, C₁₋₆алкоксиалкила, арила и C₁₋₆аралкила, где заместители могут включать, не ограничиваясь этим, алкил, амид, амин, карбоновую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль, эфир карбоновой кислоты, тиол и тиоэфир, предпочтительно R⁵, R⁶, R⁷ и R⁸ независимо выбраны из C₁₋₆алкила, C₁₋₆гидроксиалкила и C₁₋

аралкила, и каждый из R^9 представляет собой водород, более предпочтительно R^6 и R^8 независимо представляют собой C_{1-6} алкил, R^5 и R^7 независимо представляют собой C_{1-6} аралкил и каждый из R^9 представляет собой водород;

R^{10} и R^{11} независимо выбраны из водорода и C_{1-6} алкила, или R^{10} и R^{11} вместе образуют 3-6-членный карбоцикл или гетероцикл;

R^{12} и R^{13} независимо выбраны из водорода, катиона металла, C_{1-6} алкила и C_{1-6} аралкила, или R^{12} и R^{13} вместе представляют собой C_{1-6} алкил, тем самым образуя цикл;

m означает целое число от 0 до 2; и

n означает целое число от 0 до 2, предпочтительно 0 или 1.

В некоторых вариантах осуществления все R^1 , R^2 , R^3 и R^4 являются одинаковыми, предпочтительно все R^1 , R^2 , R^3 и R^4 представляют собой водород. В некоторых из этих вариантов осуществления R^5 , R^6 , R^7 и R^8 независимо выбраны из C_{1-6} алкила, C_{1-6} гидроксиалкила и C_{1-6} аралкила, более предпочтительно R^6 и R^8 независимо представляют собой C_{1-6} алкил, и R^5 и R^7 независимо представляют собой C_{1-6} аралкил.

В некоторых предпочтительных вариантах осуществления все R^1 , R^2 , R^3 и R^4 представляют собой водород, оба R^6 и R^8 представляют собой изобутил, R^5 представляет собой фенилэтил, и R^7 представляет собой фенилметил.

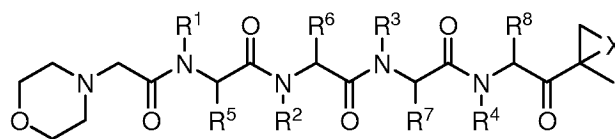
В некоторых вариантах осуществления R^5 , R^6 , R^7 и R^8 независимо выбраны из водорода и необязательно замещенного C_{1-6} алкила, C_{1-6} гидроксиалкила, C_{1-6} алкоксиалкила, арила и C_{1-6} аралкила, где заместители могут включать, не ограничиваясь этим, алкил, амид, амин, карбоновую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль, эфир карбоновой кислоты, тиол или тиоэфир. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один из R^5 и R^7 представляет собой C_{1-6} аралкил, замещенный алкилом, более предпочтительно замещенный пергалогеналкилом. В некоторых из этих вариантах осуществления R^7 представляет собой C_{1-6} аралкил, замещенный трифторметилом.

В некоторых вариантах осуществления Y выбран из N -алкила, O и CH_2 . В некоторых из этих вариантов осуществления Z представляет собой CH_2 , и оба коэффициента m и n равны 0. В

некоторых из этих вариантов осуществления Z представляет собой CH_2 , m означает 0, и n означает 2 или 3. В еще одной альтернативной группе подобных вариантов осуществления Z представляет собой O, m означает 1, и n означает 2.

Группа 6

В некоторых вариантах осуществления пептид эпоксикетон по настоящему изобретению имеет структуру формулы (12) или представляет собой фармацевтически приемлемую соль такого соединения,



(12)

где

X представляет собой O;

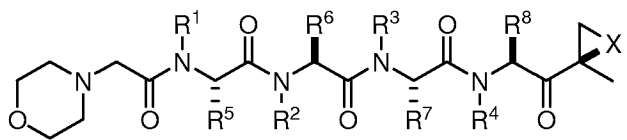
R^1 , R^2 , R^3 и R^4 независимо выбраны из водорода и группы формулы (11), предпочтительно все R^1 , R^2 , R^3 и R^4 являются одинаковыми, более предпочтительно все R^1 , R^2 , R^3 и R^4 представляют собой водород; и

R^5 , R^6 , R^7 и R^8 независимо выбраны из водорода и необязательно замещенного C_{1-6} алкила, C_{1-6} гидроксиалкила, C_{1-6} алкоксиалкила, арила и C_{1-6} аралкила, где заместители могут включать, не ограничиваясь перечисленным, амид, амин, карбоновую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль, эфир карбоновой кислоты, тиол и тиоэфир, предпочтительно R^5 , R^6 , R^7 и R^8 независимо выбраны из C_{1-6} алкила, C_{1-6} гидроксиалкила и C_{1-6} аралкила, более предпочтительно R^6 и R^8 независимо представляют собой C_{1-6} алкил, и R^5 и R^7 независимо представляют собой C_{1-6} аралкил.

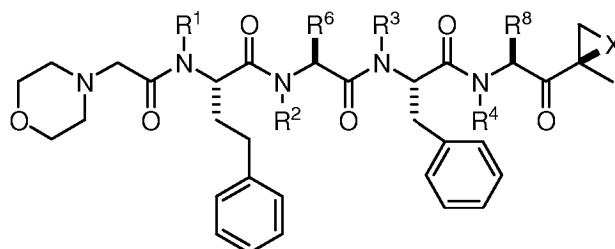
В некоторых вариантах осуществления все R^1 , R^2 , R^3 и R^4 являются одинаковыми, предпочтительно все R^1 , R^2 , R^3 и R^4 представляют собой водород. В некоторых подобных вариантах осуществления R^5 , R^6 , R^7 и R^8 независимо выбраны из C_{1-6} алкила, C_{1-6} гидроксиалкила и C_{1-6} аралкила, более предпочтительно R^6 и R^8 независимо представляют собой C_{1-6} алкил, и R^5 и R^7 независимо представляют собой C_{1-6} аралкил.

В некоторых предпочтительных вариантах осуществления все R^1 , R^2 , R^3 и R^4 представляют собой водород, оба R^6 и R^8 представляют собой изобутил, R^5 представляет собой фенилэтил, и R^7 представляет собой фенилметил.

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (12) имеет следующую стереохимию:



В некоторых предпочтительных вариантах осуществления пептид эпоксикетон по настоящему изобретению имеет структуру формулы (13) или представляет собой фармацевтически приемлемую соль такого соединения.



(13)

где

X представляет собой O;

R^1 , R^2 , R^3 и R^4 независимо выбраны из водорода и группы формулы (11), предпочтительно все R^1 , R^2 , R^3 и R^4 являются одинаковыми, более предпочтительно все R^1 , R^2 , R^3 и R^4 представляют собой водород; и

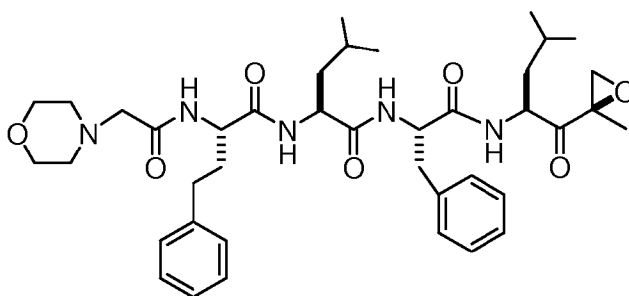
R^6 и R^8 независимо выбраны из водорода и необязательно замещенного C_{1-6} алкила, C_{1-6} гидроксиалкила, C_{1-6} алкоксиалкила, арила и C_{1-6} аралкила, где заместители могут включать, не ограничиваясь перечисленным, амид, амин, карбоновую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль, эфир карбоновой кислоты, тиол и тиоэфир, предпочтительно R^6 и R^8 независимо выбраны из C_{1-6} алкила, C_{1-6} гидроксиалкила и C_{1-6} аралкила, более предпочтительно R^6 и R^8 независимо представляют собой C_{1-6} алкил.

В некоторых вариантах осуществления все R^1 , R^2 , R^3 и R^4 являются одинаковыми, предпочтительно все R^1 , R^2 , R^3 и R^4

представляют собой водород. В некоторых подобных вариантах осуществления R^6 и R^8 независимо выбраны из C_{1-6} алкила, C_{1-6} гидроксиалкила и C_{1-6} аралкила, более предпочтительно R^6 и R^8 независимо представляют собой C_{1-6} алкил.

В некоторых предпочтительных вариантах осуществления все R^1 , R^2 , R^3 и R^4 представляют собой водород, и оба R^6 и R^8 представляют собой изобутил.

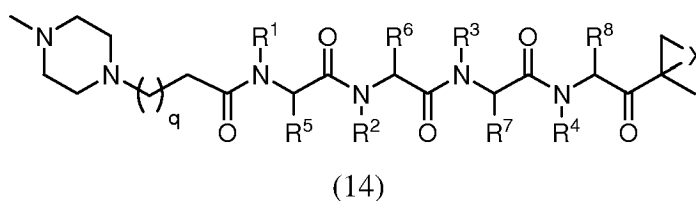
В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (13) имеет следующую структуру



Соединение 1.

Группа 7

В некоторых вариантах осуществления пептид эпоксикетон по настоящему изобретению имеет структуру формулы (14) или представляет собой фармацевтически приемлемую соль такого соединения



где

X представляет собой O;

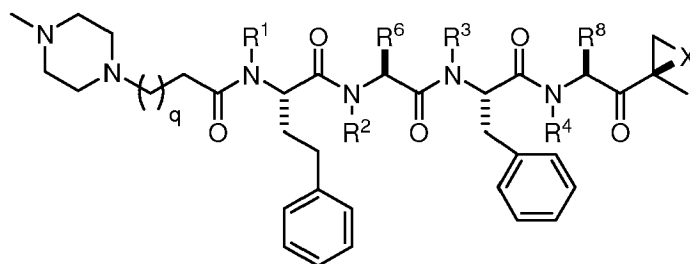
R^1 , R^2 , R^3 и R^4 независимо выбраны из водорода и группы формулы (11), предпочтительно все R^1 , R^2 , R^3 и R^4 являются одинаковыми, более предпочтительно все R^1 , R^2 , R^3 и R^4 представляют собой водород;

R^5 , R^6 , R^7 и R^8 независимо выбраны из водорода и необязательно замещенного C_{1-6} алкила, C_{1-6} гидроксиалкила, C_{1-6} алкоксиалкила, арила и C_{1-6} аралкила, где заместители могут включать, не ограничиваясь перечисленным, амид, амин, карбоновую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль, эфир

карбоновой кислоты, тиол и тиоэфир, предпочтительно R^5 , R^6 , R^7 и R^8 независимо выбраны из C_{1-6} алкила, C_{1-6} гидроксиалкила и C_{1-6} аралкила, более предпочтительно R^6 и R^8 независимо представляют собой C_{1-6} алкил, и R^5 и R^7 независимо представляют собой C_{1-6} аралкил; и

q означает целое число от 0 до 3.

В некоторых предпочтительных вариантах осуществления пептид эпоксикетон по настоящему изобретению имеет структуру формулы (15) или представляет собой фармацевтически приемлемую соль такого соединения,



(15)

где

X представляет собой O ;

R^1 , R^2 , R^3 и R^4 независимо выбраны из водорода и группы формулы (11), предпочтительно все R^1 , R^2 , R^3 и R^4 являются одинаковыми, более предпочтительно все R^1 , R^2 , R^3 и R^4 представляют собой водород;

R^6 и R^8 независимо выбраны из водорода и необязательно замещенного C_{1-6} алкила, C_{1-6} гидроксиалкила, C_{1-6} алкоксиалкила, арила и C_{1-6} аралкила, где заместители могут включать, не ограничиваясь перечисленным, амид, амин, карбоновую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль, эфир карбоновой кислоты, тиол и тиоэфир, предпочтительно R^6 и R^8 независимо выбраны из C_{1-6} алкила, C_{1-6} гидроксиалкила и C_{1-6} аралкила, более предпочтительно R^6 и R^8 независимо представляют собой C_{1-6} алкил; и

q означает целое число от 0 до 3.

В некоторых вариантах осуществления все R^1 , R^2 , R^3 и R^4 являются одинаковыми, предпочтительно все R^1 , R^2 , R^3 и R^4 представляют собой водород. В некоторых подобных вариантах

осуществления R^6 и R^8 независимо выбраны из C_{1-6} алкила, C_{1-6} гидроксиалкила и C_{1-6} аралкила, более предпочтительно R^6 и R^8 независимо представляют собой C_{1-6} алкил.

В некоторых предпочтительных вариантах осуществления все R^1 , R^2 , R^3 и R^4 представляют собой водород, и оба R^6 и R^8 представляют собой изобутил.

Термин « C_{x-y} алкил» относится к замещенным или незамещенным насыщенным углеводородным группам, включая алкильные группы с линейной или разветвленной цепью от x до y атомов углерода, в т.ч. галогеналкильные группы, например, трифторметил и 2,2,2-трифторэтил и т.д. Термин « C_0 алкил» указывает на водород, если группа находится в концевом положении, и на химическую связь, при нахождении внутри цепи. Термины « C_{2-y} алкенил» и « C_{2-y} алкинил» относятся к замещенным или незамещенным ненасыщенным алифатическим группам, длина которых и возможные заместители аналогичны описанным выше алкилам, но которые содержат по меньшей мере одну двойную или тройную связь соответственно.

Термин «алкокси» относится к алкильной группе, к которой присоединен атом кислорода. Типовые «алкоксигруппы» включают метокси, этокси, пропокси, трет-бутокси и т.п. Термин «простой эфир» относится к двум остаткам углеводородов, ковалентно связанных с кислородом. Соответственно, заместитель алкила, который превращает этот алкил в эфир, представляет собой алкокси или имеет сходство с алкокси.

Термин « C_{1-6} алкоксиалкил» относится к C_{1-6} алкильной группе, замещенной алкоксигруппой, в результате чего образуется остаток простого эфира.

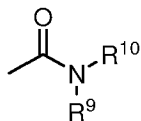
Термин « C_{1-6} аралкил» в настоящем описании относится к C_{1-6} алкильной группе, замещенной арильной группой.

Термины «амин» и «амино» широко употребляются в технике и относятся как к незамещенным, так и к замещенным аминам и их солям, например, к фрагментам, которые могут быть представлены следующими общими формулами:



где каждый из R^9 , R^{10} и $R^{10'}$ независимо представляет собой водород, алкил, алкенил, группу $-(CH_2)_m-R^8$, или R^9 и R^{10} совместно с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероцикл, в состав которого входят от 4 до 8 атомов; R^8 представляет собой арил, циклоалкил, циклоалкенил, гетероциклил или полициклил; и m означает ноль или целое число от 1 до 8. В предпочтительных вариантах осуществления только один из R^9 или R^{10} может представлять собой карбонил, например, R^9 , R^{10} и атом азота в совокупности не образуют имид. В еще более предпочтительных вариантах осуществления каждый из R^9 и R^{10} (и необязательно $R^{10'}$) независимо представляет собой водород, алкил, алкенил или группу $-(CH_2)_m-R^8$. В некоторых вариантах осуществления аминогруппа является основной, т.е. протонированная форма имеет $pK_a \geq 7,00$.

Термины «амид» и «амидо» широко употребляются в технике для обозначения аминозамещенного карбонила и охватывают фрагменты, которые могут быть представлены общей формулой:



где R^9 , R^{10} соответствуют данным выше определениям. Предпочтительные варианты амидов не должны включать имидазы, которые могут быть нестабильными.

Термин «арил» в настоящем описании охватывает 5-, 6- и 7-членные замещенные или незамещенные моноциклические ароматические группы, в которых все циклические атомы являются атомами углерода. Термин «арил» охватывает также полициклические системы, содержащие два или несколько циклов, где два или более атома углерода являются общими для двух соседних циклов, и где по меньшей мере один из циклов является ароматическим, а другие циклы могут быть, например, циклоалкилами, циклоалкенилами, циклоалкинилами, арилами, гетероарилами и/или гетероциклилами. Арильные группы включают бензол, нафталин, фенантрен, фенол, анилин и т.п.

Термины «карбоцикл» и «карбоциклил» в настоящем описании относятся к неароматическим замещенным или незамещенным циклам,

в которых все атомы цикла являются атомами углерода. Термины «карбоцикл» и «карбоциклил» включают также полициклические системы, в которых имеется два или несколько циклов, где два или более атомов углерода являются общими для двух соседних циклов, и где по меньшей мере один из циклов представляет собой карбоцикл, тогда как другие циклы, могут быть, например, циклоалкилами, циклоалкенилами, циклоалкинилами, арилами, гетероариллами и/или гетероциклилами.

Термин «карбонил» широко известен в технике и охватывает такие фрагменты, которые могут быть представлены следующими общими формулами:



где X представляет собой связь или атом кислорода или серы, и R^{11} представляет собой водород, алкил, алкенил, $-(\text{CH}_2)_m-$, R^8 или фармацевтически приемлемую соль, $\text{R}^{11'}$ представляет собой водород, алкил, алкенил или $-(\text{CH}_2)_m-\text{R}^8$, где m и R^8 соответствуют данному выше определению. Если X представляет собой кислород, и R^{11} или $\text{R}^{11'}$ не представляет собой водород, формула отображает «сложный эфир». Если X представляет собой кислород, и R^{11} представляет собой водород, формула отображает «карбоновую кислоту».

В настоящем описании «фермент» может являться любой частично или полностью белковой молекулой, которая способствует каталитическому протеканию химической реакции. Эти ферменты могут являться нативными ферментами, слитыми ферментами, проферментами, апоферментами, денатурированными ферментами, фарнезилированными ферментами, убиквитинированными ферментами, ферментами, ацилированными жирными кислотами, геранил-геранилированными ферментами, GPI-связанными ферментами, липид-связанными ферментами, пренилированными ферментами, природными или искусственными мутантными ферментами, ферментами с модификациями боковых цепей или основной цепи, ферментами с лидерными последовательностями и ферментами, образовавшими комплекс с небелковыми веществами, например, протеогликанами,

протеолипосомами. Ферменты можно получать различными путями, включая природную экспрессию, промотируемую экспрессию, клонирование, пептидный синтез в растворе и на твердой фазе и подобные способы, известные специалистам в данной области техники.

Термин «C₁₋₆гетероаралкил» в настоящем описании относится к C₁₋₆алкильной группе, замещенной гетероарильной группой.

Термин «гетероарил» включает замещенные или незамещенные ароматические 5-7-членные циклические структуры, более предпочтительно 5-6-членные циклы, структура которых включает от одного до четырех гетероатомов. Кроме того, термин «гетероарил» охватывает полициклические системы, включающие два или несколько циклов, в которых два или несколько атомов углерода являются общими для двух соседних циклов, причем хотя бы один из циклов является гетероароматическим, где другие циклы в системе могут быть, например, циклоалкилами, циклоалкенилами, циклоалкинилами, арилами, гетероарилами и/или гетероциклами. Гетероарильные группы включают, например, пиррол, фуран, тиофен, имидазол, изоксазол, оксазол, тиазол, триазол, пиразол, пиридин, пиразин, пиридазин, пиримидин и т.п.

Термин «гетероатом» в настоящем описании означает атом любого элемента, отличного от углерода или водорода. Предпочтительными гетероатомами являются азот, кислород, фосфор и сера.

Термины «гетероциклил» или «гетероциклическая группа» относятся к замещенным или незамещенным неароматическим 3-10-членным циклам, более предпочтительно 3-7-членным циклам, структура которых включает от одного до четырех гетероатомов. Термины «гетероциклил» или «гетероциклическая группа» охватывают также полициклические системы, включающие два или несколько циклов, в которых два или несколько атомов углерода являются общими для двух соседних циклов, где по меньшей мере один из компонентов системы является гетероциклом, а другие циклы в системе могут являться циклоалкилами, циклоалкенилами, циклоалкинилами, арилами, гетероарилами и/или гетероциклами. Гетероциклильные группы включают, например, тетрагидрофуран,

пиперидин, пиперазин, пирролидин, морфолин, лактоны, лактамы и т.п.

Термин «C₁₋₆гетероциклоалкил» в настоящем описании относится к C₁₋₆алкильной группе, замещенной гетероциклильной группой.

Термин «C₁₋₆гидроксиалкил» относится к C₁₋₆алкильной группе, замещенной гидроксигруппой.

Термин «ингибитор» в настоящей заявке предназначен для описания соединения, которое блокирует или уменьшает активность фермента (например, ингибирование протеолитического расщепления стандартных флуорогенных пептидных субстратов). Ингибитор может вызывать конкурентное, бесконкурентное или неконкурентное ингибирование. Ингибитор может связываться обратимо или необратимо, и, следовательно, этот термин охватывает соединения, которые являются суицидными субстратами фермента. Ингибитор может вызывать изменения одного или нескольких участков в пределах или вблизи от активных сайтов фермента, или он может вызывать конформационные изменения на любом участке молекулы фермента.

Термин «пептид» в настоящем описании включает не только стандартную амидную связь со стандартными α -заместителями, но и обычно используемые пептидомиметики, другие модифицированные связи, не встречающиеся в природе боковые цепи и модификации боковых цепей, которые подробно описаны ниже.

Термины «полициклил» или «полициклический» относятся к двум или нескольким циклам (например, циклоалкилам, циклоалкенилам, циклоалкинилам, арилам, гетероарилам и/или гетероциклилам), в которых два или несколько атомов углерода являются общими для двух соседних циклов, например, эти циклы являются «конденсированными циклами». Каждый из циклов полицикла может быть замещенным или незамещенным.

Термины «профилактика» или «предупреждение» приняты в технике, и, при их использовании в связи с болезненным состоянием, например, местным рецидивом (например, боли), заболеванием, например, раком, комплексом синдромов, например, сердечной недостаточностью, или любым другим медицинским

состоянием, эти термины хорошо понятны специалистам в данной области и включают введение композиции, которая уменьшает частоту появления или замедляет возникновение симптомов медицинского состояния у субъекта, по сравнению с субъектом, не получавшим эту композицию. Так, профилактика рака включает, например, сокращение частоты выявляемых случаев роста опухоли в группе пациентов, получающих профилактическое лечение, по сравнению с контрольной группой, не получающей лечения, и/или отсрочку появления выявляемого роста раковых опухолей в группе, получавшей лечение, по сравнению с контрольной группой, не получавшей лечения, например, в статистически и/или клинически значимом количестве. Профилактика инфекции включает, например, сокращение числа диагнозов данной инфекции в группе, получавшей профилактическое лечение, по сравнению с контрольной группой, не получавшей профилактического лечения, и/или отсрочку появления симптомов инфекции в группе, получавшей профилактическое лечение, по сравнению с контрольной группой, не получавшей лечения. Профилактика боли включает, например, уменьшение силы болевых ощущений или, в качестве альтернативы, отсрочку появления ощущения боли, у субъектов группы, получавшей профилактическое лечение, по сравнению с контрольной группой, не получавшей лечения.

Термин «пролекарство» охватывает соединения, которые в физиологических условиях превращаются в терапевтически активные средства. Обычная методика получения пролекарств заключается во включении в молекулу определенных фрагментов, которые отщепляются при гидролизе в физиологических условиях с образованием желаемой молекулы. В других вариантах осуществления пролекарство претерпевает превращение за счет действия ферментов в организме животного реципиента.

Термин «профилактическое или терапевтическое» лечение принят в данной области техники и включает введение субъекту одной или нескольких композиций по настоящему изобретению. Если введение осуществлялось до клинических проявлений нежелательного состояния (например, заболевания или другого нежелательного состояния у животного реципиента), то лечение

является профилактическим (т.е. лечение предохраняет реципиента от развития нежелательного состояния), в то же время, если введение происходит после проявления нежелательного состояния, то лечение является терапевтическим (т.е. оно предназначено для уменьшения, облегчения или стабилизации существующего нежелательного состояния или его побочных эффектов).

Подразумевается, что термин «протеасома» в настоящем описании включает иммуно- и конститутивные протеасомы.

Термин «замещенный» относится к фрагментам, имеющим заместители, которые заменяют водород у одного или нескольких атомов углерода молекулярного скелета. Следует понимать, что термины «замещение» или «замещенный какой-либо группой» включают подразумеваемое условие, что такое замещение согласуется с допустимой валентностью замещенного атома и заместителя, и что замещение приводит к устойчивому соединению, например такому, которое не претерпевает самопроизвольного превращения за счет перегруппировки, циклизации, элиминирования и т.д. В настоящем описании считается, что термин «замещенный» охватывает все допустимые заместители органических соединений. В широком аспекте, допустимые заместители включают ациклические и циклические разветвленные и неразветвленные, карбоциклические и гетероциклические, ароматические и неароматические заместители органических соединений. В подходящих органических соединениях может быть один или несколько допустимых заместителей, и они могут быть одинаковыми или различными. Для целей настоящего изобретения, гетероатомы органических соединений, описанных в настоящей заявке, например, азот, могут иметь водородные заместители и/или любые допустимые заместители, которые соответствуют валентностям гетероатомов. Заместители могут включать, например, галоген, гидроксил, карбонил (например, карбоксил, алкоксикарбонил, формил или ацил), тиокарбонил (например, тиоэфир, тиацетат или тиоформиат), алкоксил, фосфорил, фосфат, фосфонат, фосфинат, амино, амидо, амидин, имин, циано, нитро, азидо, сульфгидрил, алкилтио, сульфат, сульфонат, сульфоамид, сульфонамидо, сульфонил, гетероциклил, аралкил или ароматический или

гетероароматический фрагмент. Специалисты в данной области техники поймут, что заместители, присоединенные к углеводородной цепи, в соответствующих случаях сами могут быть замещенными.

«Терапевтически эффективное количество» соединения, применительно к способу лечения по настоящему изобретению, относится к количеству соединения (соединений) в препарате, которые, при введении в качестве составной части желаемой схемы лечения (млекопитающим, предпочтительно человеку) облегчают симптомы, улучшают состояние или замедляют наступление болезненных состояний, согласно клинически приемлемым стандартам для подвергаемого лечению расстройства или состояния, или косметической цели, например, при разумном соотношении польза риск, применением к любому медицинскому лечению.

Термин «тиозфир» относится к определенной ранее алкильной группе, к которой присоединен атом серы. В предпочтительном варианте осуществления «тиозфир» представлен группой -S-алкил. Типовые тиозфирные группы включают метилтио, этилтио и т.п.

В настоящем описании термин «лечение» включает обращение развития, уменьшение или купирование симптомов, клинических признаков и лежащей в их основе патологии, для улучшения или стабилизации состояния субъекта.

Комбинированная терапия

В некоторых вариантах осуществления другое терапевтическое средство представляет собой ингибитор HDAC (например, трихостатин А, депсипептид, апицидин, А-161906, скриптаид, PXD-101, СНАР, масляную кислоту, депудецин, оксамфлатин, фенилбутират, вальпроевую кислоту, SANA (вориностат), MS275 (N-(2-аминофенил)-4-[N-(пиридин-3-илметоксикарбонил) аминометил]-бензамид), LAQ824/LBN589, CI994 и MGCD0103). В некоторых из этих вариантов осуществления другое средство представляет собой SANA (субероиланилид гидроксамовой кислоты).

В некоторых вариантах осуществления другое терапевтическое средство представляет собой антибиотик (например, дактиномицин (актиномицин D), даунорубицин, доксорубицин и идарубицин). В

некоторых из этих вариантов осуществления другое терапевтическое средство включает доксорубицин. В некоторых подобных вариантах осуществления другое терапевтическое средство является доксилом.

В некоторых вариантах осуществления другое терапевтическое средство представляет собой таксан (например, паклитаксел и доцетаксел).

В некоторых вариантах осуществления другое терапевтическое средство представляет собой антипролиферативное/антимитотическое средство, например, азотистый иприт (например, меклоретамин, ифосфамид, циклофосфамид и его аналоги, мелфалан и хлорамбуцил). В некоторых из этих вариантов осуществления другое терапевтическое средство является циклофосфамидом или мелфаланом.

В некоторых вариантах осуществления другое терапевтическое средство является координационным комплексом платины (например, цисплатином или карбоплатином). В некоторых из этих вариантов осуществления другое терапевтическое средство является карбоплатином.

В некоторых вариантах осуществления другое терапевтическое средство является стероидом (например, гидрокортизоном, дексаметазоном, метилпреднизолоном и преднизолоном). В некоторых из этих вариантов осуществления другое терапевтическое средство является дексаметазоном.

В некоторых вариантах осуществления другое терапевтическое средство представляет собой иммуномодулятор (например, талидомид, СС-4047 (актимид) и леналидомид (ревлимид)). В некоторых из этих вариантов осуществления другое терапевтическое средство является леналидомидом.

В некоторых вариантах осуществления другое терапевтическое средство представляет собой ингибитор топоизомеразы (например, иринотекан, топотекан, камптотекин, ламелларин D и этопозид).

В некоторых вариантах осуществления другое терапевтическое средство представляет собой ингибитор m-TOR (например, СС1-779, AP23573 и RAD-001).

В некоторых вариантах осуществления другое терапевтическое средство представляет собой ингибитор протеинкиназы (например, сорафениб, иматиниб, дасатиниб, сунитиниб, пазопаниб и нилотиниб). В некоторых из этих вариантов осуществления ингибитор протеинкиназы является сорафенибом.

Введение пептид эпоксикетона может предшествовать введению другого терапевтического средства или следовать за ним, с интервалами от нескольких минут до нескольких дней. В некоторых из таких вариантов осуществления пептид эпоксикетон и другое терапевтическое средство могут вводиться в течение примерно 1 минуты, примерно 5 минут, примерно 10 минут, примерно 30 минут, примерно 60 минут, примерно 2 часов, примерно 4 часов, примерно 6 часов, примерно 8 часов, примерно 10 часов, примерно 12 часов, примерно 18 часов, примерно 24 часов, примерно 36 часов или даже примерно 48 часов или более один после другого. Предпочтительно введение пептид эпоксикетона и другого терапевтического средства должно осуществляться в течение примерно 1 минуты, примерно 5 минут, примерно 30 минут или даже примерно 60 минут один после другого.

В некоторых вариантах осуществления пептид эпоксикетон и другое терапевтическое средство могут вводиться по различным расписаниям (например, пептид эпоксикетон можно вводить один раз в день, тогда как другое терапевтическое средство можно вводить лишь один раз в три недели), так чтобы в некоторых ситуациях введение пептид эпоксикетона и другого терапевтического средства происходило в интервале примерно 60 минут один после другого, тогда как в других случаях введение пептид эпоксикетона и другого терапевтического средства происходило в течение нескольких дней или даже недель один после другого.

В настоящем описании термин «схема лечения» означает заранее определенное расписание применения одного или нескольких терапевтических средств для лечения рака. Соответственно, если терапевтическое средство вводят «отдельно», схема лечения не включает применение другого терапевтического агента для лечения рака.

В некоторых вариантах осуществления комбинации, описанные в настоящей заявке, могут иметь синергическую природу, т.е. терапевтическое действие комбинации пептид эпоксикетона и другого терапевтического средства (средств) превышает сумму эффектов отдельных компонентов.

В некоторых вариантах осуществления комбинации, описанные в настоящей заявке, могут иметь аддитивную природу, т.е. терапевтическое действие комбинации пептид эпоскикетона и другого терапевтического средства (средств) превышает действие каждого индивидуального средства (т.е. терапевтическое действие является суммой эффектов отдельных компонентов).

Описанные в настоящей заявке соединения можно вводить в различных формах, в зависимости от заболевания, лечение которого осуществляется, а также возраста, состояния и массы тела пациента, что хорошо известно в технике. Например, если соединения предполагается вводить перорально, их можно включать в состав таблеток, капсул, гранул, порошков или сиропов; или с целью парентерального введения их можно включить в состав препаратов для инъекции (внутривенной, внутримышечной или подкожной) или препаратов для капельной инфузии. Эти составы можно получать обычными способами и, если это желательно, действующий ингредиент можно смешать с любой обычной добавкой или наполнителем, например, связующим веществом, дезинтегрирующим агентом, смазывающим средством, корригирующим веществом, солюбилизующим средством, суспендирующим средством, эмульгирующим агентом, средством для формирования покрытия, циклодекстрином и/или буфером. Дозировка должна меняться в зависимости от симптомов, возраста и массы тела пациента, природы и тяжести расстройства, которое предполагается лечить или предупреждать, пути введения или лекарственной формы. Количество действующего ингредиента, которое можно смешать с носителем для получения единицы дозированной лекарственной формы, как правило должно являться таким количеством соединения, которое вызывает терапевтический эффект.

В одном из вариантов осуществления настоящее изобретение

относится к фармацевтической композиции, которая включает частично нерастворимый ингибитор протеасомы, циклодекстрин и, необязательно, буфер. Такие фармацевтические композиции, как правило, включают фармацевтически эффективное количество ингибитора протеасомы, которое, например, облегчает проявления рака при введении пациенту.

В некоторых вариантах осуществления пептид эпоксикетон и другой терапевтический агент могут иметь одну и ту же форму (например, оба средства могут вводиться в форме таблеток или оба средства можно вводить внутривенно), тогда как в некоторых альтернативных вариантах осуществления пептид эпоксикетон и другой терапевтический агент могут иметь различные формы (например, одно средство можно вводить в форме таблеток, тогда как другое вводится внутривенно).

Точное время введения и/или количество композиции, которые позволят добиться наилучших результатов с точки зрения эффективности лечения данного пациента, будут зависеть от активности, фармакокинетики и биодоступности конкретного соединения, физиологического состояния пациента (включая его возраст, пол, тип и стадию заболевания, общее физическое состояние, чувствительность к данной дозировке и тип медикаментозного лечения), пути введения и т.д. Однако приведенные выше указания можно использовать как основу для точного подбора лечения, например, определения оптимального времени введения и/или количества вводимого препарата, что потребует проведения лишь рутинной экспериментальной работы, заключающейся в наблюдении за субъектом и подборе дозировки и/или времени введения.

Фраза «фармацевтически приемлемый» применяется в настоящем описании для обозначения таких лигандов, материалов, композиций и/или дозированных форм, которые в рамках обоснованного суждения медицины подходят для применения в контакте с тканями людей и животных, не проявляя слишком сильного токсического действия, не вызывая раздражения, аллергической реакции или других проблем или осложнений, и соответствуют разумному соотношению польза/риск.

Фраза «фармацевтически приемлемый носитель» в настоящей заявке означает фармацевтически приемлемый материал, композицию или носитель, например, жидкий или твердый наполнитель, разбавитель, эксципиент, растворитель или инкапсулирующий материал. Каждый носитель должен быть «приемлемым» в смысле совместимости с другими ингредиентами состава и отсутствия вреда для пациента. Некоторые материалы, которые могут применяться в качестве фармацевтически приемлемых носителей, включают: (1) сахара, например, лактозу, глюкозу и сахарозу; (2) крахмалы, например, кукурузный крахмал, картофельный крахмал, и замещенный или незамещенный β -циклодекстрин; (3) целлюлозу и ее производные, например, натрий карбоксиметилцеллюлозу, этилцеллюлозу и ацетат целлюлозы; (4) порошкообразный трагакант; (5) солод; (6) желатин; (7) тальк; (8) различные наполнители, например, масло какао и воски для суппозиторий; (9) различные масла, например, арахисовое масло, масло хлопчатника, сафлоровое масло, кунжутное масло, оливковое масло, кукурузное масло и соевое масло; (10) гликоли, например, пропиленгликоль; (11) полиолы, например, глицерин, сорбит, маннит и полиэтиленгликоль; (12) сложные эфиры, например, этилолеат и этиллаурат; (13) агар-агар; (14) буферирующие средства, например, гидроксид магния и гидроксид алюминия; (15) альгиновую кислоту; (16) апирогенную воду; (17) изотонический солевой раствор; (18) раствор Рингера; (19) этиловый спирт; (20) фосфатные буферные растворы; и (21) другие нетоксичные совместимые вещества, применяемые в фармацевтических составах. В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции по настоящему изобретению являются апирогенными, т.е. не вызывают значительного повышения температуры при введении пациенту.

Термин «фармацевтически приемлемая соль» относится к сравнительно нетоксичным кислотно-аддитивным солям ингибиторов по настоящему изобретению, образованным органическими и неорганическими кислотами. Эти соли можно получать *in situ* при окончательном выделении и очистке ингибитора (ингибиторов), или в результате отдельной реакции очищенного ингибитора

(ингибиторов) в форме свободного основания с подходящей органической или неорганической кислотой, с выделением полученной при этом соли. Типовые примеры солей включают гидробромиды, гидрохлориды, сульфаты, бисульфаты, фосфаты, нитраты, ацетаты, валераты, олеаты, пальмитаты, стеараты, лаураты, бензоаты, лактаты, фосфаты, тозилаты, цитраты, малеаты, фумараты, сукцинаты, тартраты, нафтилалаты, мезилаты, глюкогептонаты, лактобионаты, лаурилфосфонаты, соли аминокислот и т.п. (смотрите, например, Berge et al. (1977) "Pharmaceutical Salts", J. Pharm. Sci. 66: 1-19).

В других случаях ингибиторы, применимые в способах по настоящему изобретению, могут включать одну или несколько кислотных функциональных групп, и, таким образом, способны образовывать фармацевтически приемлемые соли с фармацевтически приемлемыми основаниями. Термин «фармацевтически приемлемые соли» в этих случаях относится к сравнительно нетоксичным аддитивным солям ингибиторов по настоящему изобретению, образованным неорганическими и органическими основаниями. Эти соли аналогично можно получать *in situ* во время завершающего выделения и очистки ингибитора (ингибиторов), или в результате отдельной реакции очищенного ингибитора (ингибиторов) в форме свободной кислоты с подходящим основанием, например, гидроксидом, карбонатом или бикарбонатом, или фармацевтически приемлемым катионом металла, с аммиаком или фармацевтически приемлемым органическим первичным, вторичным или третичным амином. Типовые примеры солей щелочных или щелочноземельных металлов включают соли лития, натрия, калия, кальция, магния, алюминия и т.п. Типовые примеры органических аминов, применимых для получения основно-аддитивных солей, включают этиламин, диэтиламин, этилендиамин, этаноламин, диэтанолламин, пиперазин и т.п. (смотрите, например, Berge et al., выше).

Смачивающие агенты, эмульгаторы и смазывающие вещества, например, лаурилсульфат натрия и стеарат магния, а также красящие средства, средства, способствующие высвобождению, вещества, образующие покрытия, подсластители, вкусоароматические средства и отдушки, консерванты и

антиоксиданты, также могут входить в состав композиции.

Примеры фармацевтически приемлемых антиоксидантов включают: (1) водорастворимые антиоксиданты, например, аскорбиновую кислоту, гидрохлорид цистеина, бисульфат натрия, метабисульфит натрия, сульфит натрия и т.п.; (2) маслорастворимые антиоксиданты, например, аскорбилпальмитат, бутилированный гидроксианизол (ВНА), бутилированный гидрокситолуол (ВНТ), лецитин, пропилгаллат, альфа-токоферол и т.п.; и (3) агенты, образующие хелатные комплексы с металлами, например, лимонную кислоту, этилендиамин тетрауксусную кислоту (ЭДТА), сорбит, винную кислоту, фосфорную кислоту и т.п.

Составы, подходящие для перорального введения, могут иметь форму капсул, крахмальных капсул, пилюль, таблеток, лекарственных леденцов (с применением ароматизированной основы, как правило, сахарозы, гуммиарабика или трагаканта), порошков, гранул или раствора или суспензии в водной или неводной жидкой среде, или жидких эмульсий масло-в-воде или вода-в-масле, или эликсира или сиропа, или пастилок (с применением инертной матрицы, например, желатина и глицерина или сахарозы и гуммиарабика) и/или полоскания для рта и т.п., где каждая из перечисленных лекарственных форм содержит заранее определенное количество ингибитора (ингибиторов) по настоящему изобретению в качестве действующего ингредиента. Композицию можно вводить также в форме болюса, электролита или пасты.

В твердых дозированных формах для перорального введения (капсулах, таблетках, пилюлях, драже, порошках, гранулах и т.п.) действующий ингредиент смешан с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми носителями, например, цитратом натрия или дикальцийфосфатом и/или любым из следующих компонентов: (1) наполнителями или разбавителями, например, крахмалами, циклодекстринами, лактозой, сахарозой, глюкозой, маннитом и/или кремниевой кислотой; (2) связующими веществами, например, карбоксиметилцеллюлозой, альгинатами, желатином, поливинилпирролидоном, сахарозой и/или гуммиарабиком; (3) увлажнителями, например, глицерином; (4) дезинтегрирующими средствами, например, агар-агаром, карбонатом кальция,

крахмалом картофеля или маниока, альгиновой кислотой, некоторыми силикатами и карбонатом натрия; (5) агентами, замедляющими растворение, такими как парафин; (6) ускорителями абсорбции, например, четвертичными аммониевыми соединениями; (7) смачивающими агентами, например, цетиловым спиртом или моностеаратом глицерина; (8) абсорбентами, например, каолином и бентонитовой глиной; (9) смазывающими средствами, например, тальком, стератом кальция, стеаратом магния твердыми полиэтиленгликолями, лаурилсульфатом натрия и их смесями; и (10) красителями. В случае капсул, таблеток и пилюль фармацевтические композиции могут также включать буферирующие средства. Твердые композиции подобного типа могут также применяться в качестве наполнителей в мягких и твердых желатиновых капсулах, с использованием таких эксципиентов, как лактоза и молочные сахара, а также высокомолекулярные полиэтиленгликоли и т.п.

Таблетки можно изготавливать прессованием или формованием, необязательно с одним или несколькими вспомогательными ингредиентами. Прессованные таблетки можно получить, используя связующее вещество (например, желатин или гидроксипропилметилцеллюлозу), смазывающее средство, инертный разбавитель, консервант, дезинтегрирующее средство (например, крахмал гликолят натрия или поперечно сшитую натрий карбоксиметилцеллюлозу), поверхностно-активное вещество или диспергирующее средство. Формованные таблетки можно изготовить путем формования в подходящем агрегате смеси порошкообразного ингибитора (ингибиторов), смоченных инертным жидким разбавителем.

Таблетки и другие твердые дозированные формы, например, драже, капсулы, пилюли и гранулы, могут быть необязательно снабжены насечками, или покрытиями и оболочками, например, кишечными покрытиями и другими видами покрытий, хорошо известными в технике изготовления фармацевтических препаратов. Кроме того, упомянутым лекарственным формам можно придать такой состав, чтобы обеспечить медленное или регулируемое высвобождение входящего в них действующего ингредиента,

например, добавлением гидроксипропилметилцеллюлозы в различных пропорциях, для обеспечения желаемого профиля высвобождения, а также применяя другие полимерные матрицы, липосомы и/или микросферы. Препараты можно подвергнуть стерилизации, например, фильтрованием через фильтры, удерживающие бактерии, или введением стерилизующих агентов в форму твердых стерильных композиций, которые можно растворить в стерильной воде или некоторых других стерильных средах, подходящих для инъекций, непосредственно перед введением. Эти композиции могут также необязательно содержать средства для придания непрозрачности и могут иметь такой состав, чтобы высвобождать действующий ингредиент (ингредиенты) только или преимущественно в определенной части желудочно-кишечного тракта, необязательно с задержкой. Примеры подходящих для применения композиций включения охватывают полимерные вещества и воски. В подходящих случаях, действующий ингредиент может также находиться в микроинкапсулированной форме, вместе с одним или несколькими из описанных выше эксципиентов.

Жидкие дозированные формы для перорального введения включают фармацевтически приемлемые эмульсии, микроэмульсии, растворы, суспензии, сиропы и эликсиры. Помимо действующего ингредиента, жидкие дозированные формы могут содержать инертные разбавители, обычно применяемые в технике, как, например, воду или другие растворители, солюбилизующие средства и эмульгаторы, например, этиловый спирт, изопропиловый спирт, этилкарбонат, этилацетат, бензиловый спирт, бензилбензоат, пропиленгликоль, 1,3-бутиленгликоль, масла (в частности, хлопковое масло, арахисовое масло, кукурузное масло, масло проростков, оливковое масло, касторовое масло и кунжутное масло), глицерин, тетрагидрофуриловый спирт, полиэтиленгликоли и эфиры сорбитана и жирных кислот, а также смеси перечисленных веществ.

Помимо инертных разбавителей, пероральные композиции могут также включать адъюванты, например, смачивающие средства, эмульгирующие и суспендирующие средства, подсластители, вкусоароматические добавки, красители, отдушки и консервирующие

средства.

Кроме действующего ингибитора (ингибиторов) по настоящему изобретению суспензии могут содержать суспендирующие средства, например, этоксилированные изостеариловые спирты, сложные эфиры полиоксиэтилен сорбита и сорбитана, микрокристаллическую целлюлозу, метагидроксид алюминия, бентонит, агар-агар и трагакант, а также их смеси.

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению, подходящие для парентерального введения, включают один или несколько ингибиторов в комбинации с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми стерильными водными или неводными растворами, дисперсиями, суспензиями или эмульсиями, или стерильными порошками, которые могут быть превращены в стерильные растворы и дисперсии для инъекций непосредственно перед применением, и могут содержать антиоксиданты, буферы, бактериостатические средства, растворимые вещества, придающие составу изотоничность с кровью предполагаемого реципиента, суспендирующие агенты или загустители.

Примеры подходящих водных или неводных носителей, которые могут применяться в фармацевтических композициях по настоящему изобретению, включают воду, этанол, полиолы (например, глицерин, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль и т.п.) и их подходящие смеси, растительные масла, например, оливковое масло, и подходящие для инъекций органические эфиры, например, этилолеат. В случае дисперсий необходимую текучесть можно поддерживать, например, применением покрывающих материалов, таких как, лецитин, за счет сохранения требуемого размера частиц, а также с помощью поверхностно-активных веществ.

Эти композиции могут также содержать адъюванты, например, консерванты, смачивающие средства, эмульгирующие средства и диспергирующие средства. Прекращение деятельности микроорганизмов можно обеспечить включением в состав различных антибактериальных и противогрибковых средств, например, парабенов, хлорбутанола, фенолсорбиновой кислоты и т.п. Кроме того, может быть желательно ввести в композицию средства, регулирующие тоничность, например, сахара, хлорид натрия и т.п.

Кроме того, пролонгированной абсорбции инъекционной фармацевтической формы можно добиться включением в ее состав агентов, которые замедляют абсорбцию, например, моностеарата алюминия и желатина.

В некоторых случаях для продления действия лекарственного средства, желательно замедлить его абсорбцию при подкожной или внутримышечной инъекции. Замедление абсорбции при парентеральном введении лекарственной формы достигается, например, растворением или суспендированием лекарственного средства в масляном носителе.

Предназначенные для инъекций формы пролонгированного действия получают микроинкапсулированием ингибитора (ингибиторов) в матрице из биоразрушаемых полимеров, например, полилактида-полигликолида. В зависимости от относительного количества лекарственного средства и полимера, а также природы конкретного применяемого полимера, можно регулировать скорость высвобождения лекарственного средства. Примеры других биоразрушаемых полимеров включают поли(ортоэфир) и поли(ангидриды). Инъекционные составы пролонгированного действия получают также путем включения лекарственного средства в липосомы или микроэмульсии, которые совместимы с тканями организма.

Фразы «парентеральное введение» и «введенный парентерально» в настоящем описании означают способ введения, отличный от энтерального и местного введения, обычно с помощью инъекции, и этот термин охватывает, не ограничиваясь перечисленным, внутривенные, внутримышечные, внутриартериальные, интратекальные, интракапсулярные, внутриглазные, внутрисердечные, внутрикожные, интраперитонеальные, транстрахеальные, подкожные, субкутикулярные, интраартикулярные, подкапсулярные, субарахноидальные, интраспинальные и интрастернальные инъекции и инфузии.

Фразы «системное введение», «введенный системно», «периферическое введение» и «введенный периферически» в настоящем описании означают введение лиганда, лекарственного

средства или другого материала иначе, чем непосредственно в центральную нервную систему, с тем, чтобы указанный материал поступал в систему пациента и, следовательно, подвергался метаболизму и другим подобным процессам, например, приведенные фразы относятся к подкожному введению.

Введение пациенту терапевтических композиций по настоящему изобретению должно осуществляться в соответствии с общими протоколами введения химиотерапевтических средств, с учетом токсичности, в случае ее наличия. Предполагается, что при необходимости можно было бы повторить цикл лечения. Кроме того, имеется в виду, что различные стандартные способы лечения или вспомогательная противораковая терапия, а также хирургическое вмешательство, могут применяться в комбинации с описанным мышьяксодействующим средством.

Независимо от выбранного пути введения ингибитор (ингибиторы) по настоящему изобретению, который может применяться в виде соответствующим образом гидратированной формы, и/или фармацевтические композиции по настоящему изобретению, включают в состав фармацевтически приемлемых дозированных форм с применением стандартных методик, известных специалистам в данной области техники.

Фактическое содержание действующих ингредиентов в фармацевтических композициях по настоящему изобретению можно менять, с тем, чтобы получить количество действующего ингредиента, композицию и форму введения, которые позволят добиться желаемой терапевтической реакции у данного пациента, но без токсического действия на его организм.

Помещенные ниже по тексту примеры приведены для более полной иллюстрации предпочтительных вариантов осуществления настоящего изобретения. Эти примеры никоим образом не следует истолковывать, как ограничение объема изобретения, который определен приложенной формулой изобретения.

Применение соединений

Упорядоченное разрушение белков имеет решающее значение для поддержания нормальной деятельности клетки, и протеасома участвует в процессе разрушения белка. Протеасома контролирует

уровни белков, которые важны для развития клеточного цикла и апоптоза, в нормальных и злокачественных клетках; например, циклинов, каспаз, BCL2 и nF-kB (Kumatori et al., Proc. Natl. Acad. Sci USA (1990) 87: 7071-7075; Almond et al., Leukemia (2002) 16: 433-443). Поэтому неудивительно, что ингибирование активности протеасомы можно трансформировать в способ лечения различных болезненных состояний, например, злокачественных, незлокачественных и аутоиммунных заболеваний, в зависимости от клеток, вовлеченных в развитие заболевания.

Химиотерапевтические средства и лекарственные средства, применяемые для лечения заболеваний, при которых целесообразно уничтожение аномальных клеток, например, аутоиммунных заболеваний, таких как рассеянный склероз и ревматоидный артрит, а также рака. Хотя механизм действия каждой группы химиотерапевтических средств может отличаться, их действие, как правило, направлено на нарушение способности клеток к пролиферации.

В соответствии с настоящим изобретением, пептид эпоксикетон или его фармацевтически приемлемая соль в комбинации с одним или несколькими другими терапевтическими средствами, могут применяться при лечении широкого спектра раковых заболеваний и аутоиммунных заболеваний.

В настоящей заявке термины «рак» или «раковое заболевание» включают, не ограничиваясь этим, переносимые кровью или солидные опухоли. Термин «рак» относится к заболеваниям крови, костей, органов, кожных тканей и сосудистой системы, включая, но не ограничиваясь этим, рак мочевого пузыря, крови, костей, мозга, груди, шейки матки, грудной клетки, ободочной кишки, эндометрия, пищевода, глаз, головы, почек, печени, легких, лимфатических узлов, полости рта, шейного отдела, яичников, поджелудочной железы, простаты, прямой кишки, почек, кожи, желудка, яичек, гортани и матки. Конкретные разновидности рака включают, не ограничиваясь этим, лейкемию (острую лимфоцитарную лейкемию (ALL), острую миелогенную лейкемию (AML), хроническую лимфоцитарную лейкемию (CLL), хроническую миелогенную лейкемию (CML), волосато-клеточную лейкемию), новообразования зрелых В-

клеток (лимфому из малых лимфоцитов, В-клеточную пролимфоцитарную лейкемию, лимфоплазматическую лимфому (например, макроглобулинемию Вальденстрема), лимфому из клеток краевой зоны селезенки, миелому клеток плазмы, плазмацитому, заболевания, вызванные отложением моноклонального иммуноглобулина, болезни тяжелых цепей, экстранодальную лимфому из В-клеток краевой зоны (лимфому MALT), нодальную лимфому из клеток краевой зоны (NMZL), фолликулярную лимфому, лимфому из клеток мантийной зоны, диффузную В-клеточную лимфому, медиастинальную (тимическую) В-крупноклеточную лимфому, внутрисосудистую В-крупноклеточную лимфому, первичную эффузионную лимфому и лимфому/лейкемию Беркитта), новообразования зрелых Т-клеток и природных клеток-киллеров (NK) (Т-клеточную пролимфоцитарную лейкемию, Т-клеточную крупноклеточную гранулярную лимфоцитарную лейкемию, агрессивную NK-клеточную лейкемию, Т-клеточную лейкемию/лимфому взрослых, экстранодальную NK/Т-клеточную лимфому, Т-клеточную лимфому с энтеропатией, печеночно-селезеночную Т-клеточную лимфому, бластную NK-клеточную лимфому, грибовидный микоз (синдром Сезари), первичную анапластическую крупноклеточную лимфому кожи, лимфоматоидный папулез, ангиоимунобластную Т-клеточную лимфому, неспецифическую периферическую Т-клеточную лимфому и анапластическую крупноклеточную лимфому), Ходжкинские лимфомы (вариант с нодулярным склерозом, смешанно-клеточный вариант, вариант с большим количеством лимфоцитов, вариант с истощением или без истощения лимфоидной ткани, вариант с преобладанием нодулярных лимфоцитов), миелому (множественную миелому, индолентную миелому, вялотекущую миелому), хроническую миелопролиферативную болезнь (CMPD) (например, хроническую миелогенную лейкемию, хроническую нейтрофильную лейкемию, хроническую эозинофильную лейкемию, истинную полицитемию, хронический идиопатический миелофиброз, эссенциальную тромбоцитемию и случаи хронической миелопролиферативной болезни, не поддающиеся классификации), миелодиспластические/миелопролиферативные заболевания (например, хроническую миелоцитарную лейкемию, атипическую

хроническую миелоидную лейкемию, юношескую миеломоноцитарную лейкемию и миелодиспластические/миелопролиферативные заболевания, не поддающиеся классификации), миелодиспластические синдромы (MDS) (например, рефрактерную анемию, рефрактерную анемию с кольцевыми сидеробластами, рефрактерную цитопению с мультилинеарной дисплазией, рефрактерную анемию с избытком бластов, случаи миелодиспластического синдрома, не поддающиеся классификации, и миелодиспластический синдром, связанный с изолированной аномалией del(5q) хромосомы), лимфопролиферативные расстройства, связанные с иммунодефицитом, новообразования гистиоцитов и дендритных клеток, мастоцитоз (например, кожный мастоцитоз, вялотекущий системный мастоцитоз (ISM), системный мастоцитоз с ассоциированным клональным гематологическим заболеванием, не связанным с линией мастоцитов (SM-AHNMD), агрессивный системный мастоцитоз (ASM), базофильную лейкемию (MCL), мастоцитому (MCS) и мастоцитому нежной локализации), хондросаркому, саркому Эвинга, фибросаркому, злокачественную гигантоклеточную опухоль, миеломную костную болезнь, остеосаркому, рак груди (гормонозависимый, гормоннезависимый), гинекологические раковые заболевания (рак шейки матки, эндометрия, фаллопиевых труб, трофобластическую болезнь беременных, рак яичников, брюшной полости, матки, влагалища и вульвы), базальноклеточную карциному (BCC), плоскоклеточную карциному (SCC), злокачественную меланому, взрывающую дерматофибросаркому, карциному клеток Меркеля, саркому Капоши, астроцитому, пилочитарную астроцитому, дисэмбриопластическую нейроэпителиальную опухоль, олигодендроглиомы, эпендимому, мультиформную глиобластому, смешанные глиомы, олигоастроцитомы, медуллобластому, ретинобластому, нейробластому, герминому, тератому, злокачественную мезотелиому (перитонеальную мезотелиому, перикардальную мезотелиому, плевральную мезотелиому), гастро-энтеро-панкреатическую или гастроэнтеропанкреатическую нейроэндокринную опухоль (GEP-NET), карциноид, панкреатическую эндокринную опухоль (PET), колоректальную аденокарциному, колоректальную карциному,

агрессивную нейроэндокринную опухоль, слизеобразующую лейомиосаркому аденокарциному, перстневидно-клеточную аденокарциному, гепатоклеточную карциному, холангиокарциному, гепатобластому, гемангиому, аденому печени, фокальную нодулярную гиперплазию (нодулярную регенеративную гиперплазию, гамартому), немелкоклеточную карциному легких (NSCLC) (плоскоклеточную карциному легких, аденокарциному, крупноклеточную карциному легких), мелкоклеточную карциному легких, карциному щитовидной железы, рак простаты (гормон-рефрактерный, андроген-независимый, андроген-зависимый, гормон-нечувствительный) и саркомы мягких тканей (фибросаркому, злокачественную фиброзную гистиоцитому, дерматофибросаркому, липосаркому, рабдомиосаркому, лейомиосаркому, гемангиосаркому, синовиальную саркому, злокачественную опухоль оболочки периферических нервов/нейрофибросаркому, экстраклеточную остеосаркому).

Термин «аутоиммунное заболевание» в настоящей заявке означает заболевание или расстройство, возникающее из-за реакции организма на свои собственные ткани и направленное против них. Примеры аутоиммунных заболеваний или расстройств включают, не ограничиваясь этим, воспалительные реакции, например, воспалительные заболевания кожи, в т.ч. псориаз и дерматит (например, атопический дерматит); системную склеродермию и склероз; реакции, связанные с воспалительным заболеванием кишечника (например, болезнь Крона и язвенный колит); синдром расстройства дыхания (включая синдром расстройства дыхания у взрослых; ARDS); дерматит; менингит; энцефалит; увеит; колит; гломерулонефрит; аллергические состояния, например, экзему и астму и другие состояния, включающие инфильтрацию Т-клеток и хронические воспалительные реакции; атеросклероз; недостаточность адгезии лейкоцитов; ревматоидный артрит; системную красную волчанку (SLE); сахарный диабет (например, сахарный диабет типа I или инсулинозависимый сахарный диабет); рассеянный склероз; синдром Рейно; аутоиммунный тиреоидит; аллергический энцефаломиелит; синдром Шегрена; юношеский диабет; и иммунные реакции, связанные с

немедленной и замедленной аллергией, опосредованной цитокинами и Т-лимфоцитами, обычно проявляющиеся при туберкулезе, саркоидозе, полимиозите, гранулематозе и васкулите; злокачественную анемию (болезнь Аддисона); заболевания, включающие диapedез лейкоцитов; воспалительные расстройства центральной нервной системы (ЦНС); синдром множественного поражения органов; гемолитическую анемию (включая, но не ограничиваясь этим, криоглобулинемию или Кумбс-позитивную анемию); миастению gravis; заболевания, опосредованные комплексом антиген-антитело; болезнь Гудпасчера; антифосфолипидный синдром; аллергический неврит; болезнь Грейвса; миастенический синдром Ламберта-Итона; буллезный пемфигоид; пемфигус (пузырчатку); аутоиммунные полиэндокринопатии; болезнь Рейтера; синдром мышечной скованности; болезнь Бехчета; гигантоклеточный артериит; сложный иммунный нефрит; IgA нефропатию; IgM полиневропатию; иммунную тромбоцитопеническую пурпуру (ITP) или аутоиммунную тромбоцитопению.

В некоторых вариантах осуществления раковое заболевание представляет собой гематологическое раковое заболевание, выбранное из лимфомы из клеток мантийной зоны, диффузной В-клеточной лимфомы (DLBCL), Т-клеточных лимфом или лейкозий (например, кожной Т-клеточной лимфомы (CTCL), некожной периферической Т-клеточной лимфомы, лимфомы, ассоциированной с Т-клеточным лимфотропным вирусом человека (HTLV), Т-клеточной лейкозии/лимфомы взрослых (ATLL)), острой лимфоцитарной лейкозии, острой миелогенной лейкозии (например, острой моноцитарной лейкозии и острой промиелоцитарной лейкозии), хронической лимфоцитарной лейкозии (например, хронической В-клеточной лейкозии), хронической миелогенной лейкозии, болезни Ходжкина, неходжкинской лимфомы (например, лимфомы Беркитта), миеломы, множественной миеломы и миелодиспластического синдрома. В некоторых вариантах осуществления раковое заболевание выбрано из множественной миеломы и лимфомы.

В некоторых вариантах осуществления раковое заболевание представляет собой солидную опухоль, нейробластому или

меланому, выбранную из мезотелиомы, нейробластомы мозга, ретинобластомы, глиомы, опухоли Вильмса, рака костей и сарком мягких тканей, раковых опухолей головы и шейного отдела (например, ротовой полости, гортани и пищевода), урогенитальных раковых заболеваний (например, простаты, мочевого пузыря, почек, матки, яичников, яичек, прямой и ободочной кишки), рака легких (например, мелкоклеточной карциномы и немелкоклеточной карциномы легких, включая плоскоклеточную карциному и аденокарциному), рака груди, рака поджелудочной железы, базальноклеточной карциномы, метастатической карциномы кожи, плоскоклеточной карциномы (как язвенного, так и папиллярного типа), рака желудка, рака мозга, рака печени, рака надпочечников, рака почек, рака щитовидной железы, медуллярной карциномы, остеосаркомы, саркомы мягких тканей, саркомы Эвинга, саркомы ретикулярных клеток и саркомы Капоши. В некоторых вариантах осуществления раковое заболевание выбрано из рака яичников (например, аденокарциномы яичников), немелкоклеточного рака легких и колоректального рака.

Кроме того, раковые заболевания включают педиатрические формы всех упомянутых выше раковых заболеваний. Кроме того, в настоящем изобретении разработан способ лечения фармакорезистентных опухолей. В некоторых вариантах осуществления фармакорезистентная опухоль является множественной миеломой.

Под термином «фармакорезистентный» подразумевается состояние, которое демонстрируют врожденную устойчивость или приобретенную устойчивость. Под «врожденной устойчивостью» подразумевается характеристический профиль экспрессии в раковых клетках ключевых генов важных сигнальных путей, включая, но не ограничиваясь этим, апоптоз, прогрессию клеток и репарацию ДНК, которые способствуют более быстрому росту раковых клеток, по сравнению с их нормальными аналогами. Под «приобретенной устойчивостью» понимаются многофакторные явления, происходящие при образовании и прогрессии опухоли, которые могут влиять на восприимчивость опухолевых клеток к лекарственным средствам. Приобретенная устойчивость может быть следствием нескольких

механизмов, например, но не ограничиваясь этим, изменения мишеней для лекарственных средств, ухудшения аккумуляции лекарственного средства, изменения распределения лекарства внутри клетки, ослабления взаимодействия лекарство-мишень, усиления реакции детоксификации, нарушения регуляции клеточного цикла, увеличения репарации поврежденных ДНК и снижения апоптотической реакции. Несколько указанных механизмов могут действовать одновременно и/или могут взаимодействовать друг с другом. Их активация и/или инактивация может происходить вследствие генетических или эпигенетических явлений или в присутствии онковирусных белков. Приобретенная устойчивость может возникать в отношении отдельных лекарственных препаратов, но может также проявляться более широко, в отношении большого числа различных лекарственных препаратов с различными химическими структурами и различными механизмами действия. Эта форма устойчивости именуется мультилекарственной устойчивостью.

Другой аспект настоящего изобретения относится к применению одного или нескольких химиотерапевтических средств и раскрытых в настоящем изобретении композиций, ингибирующих протеасому, для лечения нейродегенеративных заболеваний и состояний, включая, но не ограничиваясь этим, инсульт, ишемическое поражение нервной системы, травму нервной системы (например, ударное повреждение мозга, травму спинного мозга и травматическое повреждение нервной системы), рассеянный склероз и другие иммунно-опосредованные невропатии (например, синдром Джулиана-Барре и его варианты, острую моторную аксональную невропатию, острую воспалительную демиелинизирующую полиневропатию и синдром Фишера), комплекс ВИЧ/СПИД-деменция, аксономию, диабетическую невропатию, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, болезнь Гентингтона, рассеянный склероз, бактериальный, паразитарный, грибковый и вирусный менингит, энцефалит, сосудистую деменцию, мультиинфарктную деменцию, деменцию с тельцами Леви, деменцию лобной доли мозга, например болезнь Пика, подкорковые деменции (например, болезнь Гентингтона или прогрессирующий супрануклеарный паралич), синдромы очаговой атрофии коры головного мозга (например,

первичную афазию), метаболически-токсические деменции (например, хронический гипотиреозидизм или дефицит витамина B12) и деменции, вызванные инфекциями (например, сифилисом или хроническим менингитом).

ПРИМЕРЫ

Пример 1

У мышей с иммунной недостаточностью (BNX, Charles River Laboratories) вызывали развитие опухоли путем подкожного введения клеток человеческой лимфомы RL (1×10^7 /мышь) в правый бок в общем объеме 0,1 мл фосфатного буферного солевого раствора (PBS). Когда опухоли достигали размера примерно 50 мм^3 (что показано стрелкой на фиг.1), мышей случайным образом разбивали по группам (9 мышей в группе). Соединение 1 вводили внутривенно (IV) в 10% растворе (масса/объем) сульфобутиловый эфир-бета-циклодекстрина в водном 10 мМ цитратном буфере pH 3,5. Введение осуществляли в 1 и 2 дни каждой недели. Препарат SANA готовили в 100% ДМСО и вводили интраперитонеально (IP) в дни 1-5 каждой недели. ***= $P < 0,001$ (соединение 1+SANA по сравнению с носителем) по результатам двухфакторного ANOVA и апостериорных сравнений Бонферрони.

Пример 2

Клеточные линии и реагенты: линии клеток лимфомы человека (RL), немелкоклеточной опухоли легких (A549) и опухоли кишечника (HT-29) приобретали у ATCC (Manassas, VA). Ингибитор HDAC - вориностат - приобретали у Cayman Chemical (Ann Arbor, MI). Доцетаксел приобретали у Sigma Chemicals (Ann Arbor, MI). Препарат Doxil приобретали в местной аптечной сети.

Исследование токсичности: самкам мышей BNX в возрасте 4-6 недель вводили химиотерапевтические средства различных классов в форме монотерапии или в комбинации с карфилзомибом. Двухнедельное исследование токсичности проводили с использованием дозировок и расписания введения, которые отражены в сопроводительной информации к соответствующим фигурам. Токсичность измеряли по потере массы тела три раза в неделю.

Исследования ксенотрансплантатов: развитие опухолей

вызывали с помощью подкожной (s.c.) инъекции клеток указанных выше линий (во время имплантации количество пассажей <9 и выживаемость >95%) в правый бок мышей BNХ (n=8/9 на группу). В случае клеток RL вводили 0,1 мл клеточной суспензии, содержащей 1×10^7 клеток. В случае клеток HT-29, ES2 и A549 вводили 0,1 мл суспензии, содержащей 5×10^6 клеток. Мышей случайным образом разбивали на группы и начинали введение препаратов, когда размер опухоли достигал примерно 100 мм³. Во всех группах размеры опухолей измеряли трижды в неделю, регистрируя наибольшие перпендикулярные диаметры, и рассчитывали объемы опухолей, используя уравнение $V \text{ (мм}^3\text{)} = (\text{длина} \times \text{ширина}^2) / 2$.

Статистический анализ: для сравнения результатов в различных группах проводили двухфакторный анализ ANOVA с последующим апостериорным анализом Бонферрони, используя программу GraphPad Prism (версия 4.01). Результаты считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Соединение 1 в комбинации с доксом показал хорошую переносимость при подходящей для клинического применения схеме введения, при MTD 10 мг/кг доксила→Q7D (iv) и MTD 5 мг/кг карфилзомиба→QD×2 (iv). Как показано на фиг.2А, применялась схема введения доксил в день 1 (iv), через один час соединение 1 в дни 1, 2 (iv). Двухнедельное исследование токсичности проводили на мышах BNХ (n=5), и определяли потерю массы тела, которая показана на фиг.2В, где максимальная переносимая доза (MTD) доксила в качестве единственного лекарственного средства у мышей BNХ составляла 20 мг/кг, в то время как MTD доксила в комбинации с соединением 1 (5 мг/кг) при изученной схеме введения составляла 10 мг/кг.

Потеря массы тела в %			
	Доксил (iv) (2 недели)		
Комбинация	Дозировка	Схема введения	Потеря массы тела (%)
Нет	10 мг/кг	Q7D	10
Соединение 1 (5 мг/кг)	10 мг/кг	Q7D	16
Нет	20 мг/кг	Q7D	15

Соединение 1 в MTD (5 мг/кг) и доксил в суб-MTD дозировке (3 мг/кг) (n=10 в группе) на искусственно полученной модели ксенотрансплантата колоректального рака HT29, продемонстрировали повышенную противоопухолевую активность (комбинированная терапия $***p<0,001$ по сравнению с контролем или индивидуальным введением карфилзомиба; $**p<0,01$ по сравнению с индивидуальным введением доксила), что показано на фиг.3 (стрелки указывают на начало периода введения). Аналогичные результаты наблюдались для искусственно полученной модели ксенотрансплантата немелкоклеточного рака легких A549 (комбинированное введение $***p<0,001$ по сравнению с контролем или индивидуальным введением доксила; статистическая значимость отсутствует по сравнению с индивидуальным введением карфилзомиба), что показано на фиг.4 (стрелки указывают на начало периода введения).

Соединение 1 в комбинации с доцетакселом показало хорошую переносимость при подходящей для клинического применения схеме введения, при MTD 10 мг/кг доцетаксела-Q7D (iv) и MTD 5 мг/кг соединения 1-QD×2 (iv). Как показано на фиг.5A, применялась схема введения доцетаксел в день 1 (iv), через один час соединение 1 дни 1, 2 (iv). Затем проводили двухнедельное исследование токсичности на мышах BNX (n=5) и определяли потерю массы тела, причем MTD доцетаксела в комбинации с карфилзомибом при этой схеме введения составляла 10 мг/кг.

Потеря массы тела в %			
Доцетаксел (iv) (2 недели)			
Комбинация	Дозировка	Схема введения	Потеря массы тела (%)
Нет	10 мг/кг	Q7D	нет
Соединение 1	10 мг/кг	Q7D	16

Результаты для комбинация соединения 1 в MTD (5 мг/кг) и доцетаксела в суб-MTD дозировке (5 мг/кг) (n=10 в группе) на искусственно полученной модели ксенотрансплантата немелкоклеточного рака легких A549, (комбинированная терапия $***p<0,001$ по сравнению с контролем; $**p<0,05$ по сравнению с

индивидуальным введением карфилзомиба, NS по сравнению с доцетакселом), показаны на фиг.6 (стрелки указывают на начало периода введения). Результаты для комбинация соединения 1 в суб-MTD дозировке (3 мг/кг) и доцетаксела в суб-MTD дозировке (5 мг/кг) (n=10 в группе) на искусственно полученной модели ксенотрансплантата немелкоклеточного рака легких A549, (комбинированная терапия *** $p < 0,001$ по сравнению с контролем; ** $p < 0,01$ по сравнению с карфилзомибом и доцетакселом), показаны на фиг.7 (стрелки указывают на начало периода введения).

Комбинация соединения 1 и вориностата показала хорошую переносимость при подходящей для клинического применения схеме введения, при 50 мг/кг→QD×5 вориностата (ip) и MTD 5 мг/кг соединения 1→QD×2 (iv). MTD вориностата не определяли. Вориностат вводили в дни 1-5 (ip), через один час соединение 1 в дни 1, 2 (iv), как показано на фиг.8А. Токсичность при введении мышам BNХ соединения 1 и вориностата, определенная по потере массы тела, в исследованных группах оказалась близкой, и это дает возможность предположить, что такая комбинация хорошо переносилась экспериментальными животными (фиг.8В).

Действие комбинации соединения 1 (3 мг/кг) и вориностата (50 мг/кг) (n=8 в группе) на искусственно полученные опухоли RL показано на фиг.9 (стрелки указывают на начало периода введения). Действие комбинации соединения 1 (3 мг/кг) и вориностата (50 мг/кг) (n=8 в группе) на искусственно полученные опухоли ES2 ** $P < 0,01$; и *** $P < 0,001$ по сравнению с монотерапией и носителем, показано на фиг.10 (стрелки указывают на начало периода введения).

Введение соединения 1 хорошо переносилось в комбинации с ингибитором гистон деацетилазы (вориностатом), средством для разрушения микротрубок (доцетакселом) и антрациклином (доксилон) при клинически применимых схемах введения для каждого индивидуального средства. Комбинация соединения 1 и вориностата приводила к значительному ослаблению роста лимфомы (RL) по сравнению с контрольным введением носителя или индивидуальным введением любого из средств ($p < 0,001$ относительно контроля; $p < 0,01$ относительно индивидуального

введения соединения 1 или вориноста). Комбинация соединения 1 и доцетаксела привела к значительному ослаблению роста опухоли A549 по сравнению с контрольной группой, получавшей носитель, а также по сравнению с введением любого индивидуального средства ($p < 0,001$ по отношению к контролю; $p < 0,01$ по отношению к индивидуальному введению карфилзомиба или доцетаксела). Аналогичные результаты наблюдались в модели ксенотрансплантата HT-29, где комбинация соединения 1 и доксила значимо уменьшает опухолевую нагрузку ($p < 0,001$ относительно контроля или индивидуального введения карфилзомиба; $p < 0,01$ относительно индивидуального введения доксила). Соединение 1 и доксил в суб-MTD дозировках демонстрируют синергетическое противоопухолевое действие в модели солидной опухоли. Аналогично, соединение 1 в комбинации с доцетакселом в суб-MTD дозах позволяет добиться синергетического противоопухолевого действия в модели рака легких человека. Соединение 1 в комбинации с вориностатом вызывает синергетический противоопухолевый эффект в модели лимфомы. Соединение 1 в комбинации с вориностатом проявляет эффективные противоопухолевые свойства в модели рака яичников.

Пример 3

Соединение 1 тестировали при концентрации 6,58 нМ в комбинации с мелфаланом в четырех различных дозировках: 11,1, 7,4, 4,9 и 3,3 мкМ. Клетки MM1.S (множественной миеломы, восприимчивые к дексаметазону) помещали в планшеты в количестве 200000 клеток/мл в объеме 45 мкл и затем предварительно обрабатывали мелфаланом в течение 24 часов. Затем добавляли соединение 1 и клетки инкубировали в течение дополнительных 24 часов при концентрации 6,58 нМ. Затем к образцам клеток добавляли раствор глиоксалазы для клеточного титрования в соотношении 1:1 и осуществляли считывание для определения выживаемости. Рассчитывали значения комбинационных коэффициентов, используя программу Calcsyn, причем значения $< 0,9$ соответствовали синергии, $0,9-1,0$ соответствовали аддитивности и значения $> 1,1$ – антагонизму. Полученные результаты показали, что соединение 1 и мелфалан проявляли синергическое и аддитивное действие при указанных

концентрациях, что показано на фиг.11.

Эквиваленты

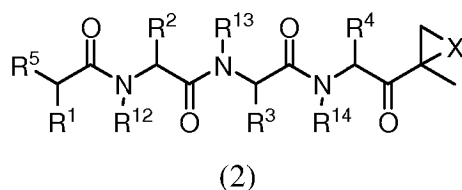
Специалисты в данной области поймут или будут способны установить, с помощью не более, чем обычного объема экспериментальной работы, многочисленные эквиваленты соединений и способов их применения, описанных в настоящей заявке. Считается, что эти эквиваленты входят в объем настоящего изобретения и охвачены следующей далее по тексту формулой изобретения.

Все упомянутые выше литературный источники и публикации включены в настоящую заявку посредством ссылки.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения рака, включающий введение ингибитора протеасомы, представляющего собой пептид эпоксикетон, или его фармацевтически приемлемую соль, и одного или нескольких других терапевтических средств, где указанная комбинация демонстрирует эффективность, превосходящую эффективность любого из упомянутых средств при их индивидуальном введении.

2. Способ по п.1, где пептид эпоксикетон имеет структуру формулы (2)



где

каждый A независимо выбран из C=O, C=S и SO₂; или

A необязательно представляет собой ковалентную связь, если соседняя группа представляет собой Z;

L отсутствует или выбран из C=O, C=S и SO₂;

M отсутствует или представляет собой C₁₋₁₂алкил;

Q отсутствует или выбран из O, NH и N-C₁₋₆алкила;

X представляет собой O;

Y отсутствует или выбран из O, NH, N-C₁₋₆алкила, S, SO, SO₂, CHOR¹⁰ и CHCO₂R¹⁰;

каждый Z независимо выбран из O, S, NH и N-C₁₋₆алкила; или

Z необязательно представляет собой ковалентную связь, если соседняя группа представляет собой A;

каждый R¹, R², R³ и R⁴ независимо выбран из необязательно замещенного C₁₋₆алкила, C₁₋₆гидроксиалкила, C₁₋₆алкоксиалкила, арила и C₁₋₆аралкила;

R⁵ представляет собой N(R⁶)LQR⁷;

R⁶, R¹², R¹³ и R¹⁴ независимо выбраны из водорода, OH и C₁₋₆алкила;

R⁷ выбран из водорода, C₁₋₆алкила, C₁₋₆алкенила, C₁₋₆алкинила, арила, C₁₋₆аралкила, гетероарила, C₁₋₆гетероаралкила, R⁸ZAZ-C₁₋₈алкил-, R¹¹Z-C₁₋₈алкил-, (R⁸O) (R⁹O) P(=O)O-C₁₋₈алкил-ZAZ-C₁₋₈алкил-, R⁸ZAZ-C₁₋₈алкил-ZAZ-C₁₋₈алкил-, гетероциклилMЗАЗ-C₁₋

$_8$ алкил-, $(R^8O)(R^9O)P(=O)O-C_{1-8}$ алкил-, $(R^{10})_2N-C_{1-12}$ алкил-, $(R^{10})_3N^+-C_{1-12}$ алкил-, гетероциклилМ-, карбоциклилМ-, $R^{11}SO_2C_{1-8}$ алкил- и $R^{11}SO_2NH$; или

R^6 и R^7 совместно представляют собой C_{1-6} алкил- $Y-C_{1-6}$ алкил, C_{1-6} алкил- $ZAZ-C_{1-6}$ алкил, $ZAZ-C_{1-6}$ алкил- $ZAZ-C_{1-6}$ алкил, $ZAZ-C_{1-6}$ алкил- ZAZ или C_{1-6} алкил- A , тем самым образуя цикл;

R^8 и R^9 независимо выбраны из водорода, катиона металла, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкенила, C_{1-6} алкинила, арила, гетероарила, C_{1-6} аралкила и C_{1-6} гетероаралкила;

каждый R^{10} независимо выбран из водорода и C_{1-6} алкила;

R^{11} независимо выбран из водорода, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкенила, C_{1-6} алкинила, карбоциклила, гетероциклила, арила, гетероарила, C_{1-6} аралкила и C_{1-6} гетероаралкила;

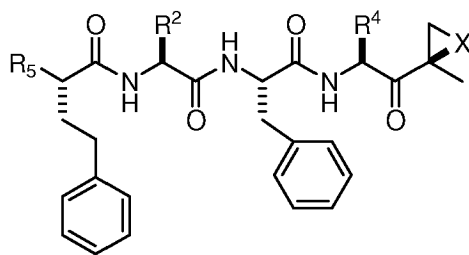
R^{15} и R^{16} независимо выбраны из водорода и C_{1-6} алкила, или R^{15} и R^{16} вместе образуют 3-6-членный карбоцикл или гетероцикл; и

R^{17} и R^{18} независимо выбраны из водорода, катиона металла, C_{1-6} алкила и C_{1-6} аралкила, или R^{17} и R^{18} совместно представляют собой C_{1-6} алкил, тем самым образуя цикл;

при условии, что если R^6 , R^{12} , R^{13} и R^{14} представляют собой H или CH_3 , и Q отсутствует, LR^7 не представляет собой водород, незамещенный C_{1-6} алкил $C=O$, дополнительную цепь аминокислоты, трет-бутоксикарбонил (Boc), бензоил (Bz), флуорен-9-илметоксикарбонил ($Fmoc$), трифенилметил (тритил), бензилоксикарбонил (Cbz), трихлорэтоксикарбонил ($Troc$); или замещенный или незамещенный арил или гетероарил; и

во всех случаях присутствия последовательности ZAZ , по меньшей мере один член этой последовательности должен отличаться от ковалентной связи.

3. Способ по п.1, где пептид эпоксикетон имеет структуру формулы (4)



(4)

где

каждый А независимо выбран из C=O, C=S и SO₂; или

А необязательно представляет собой ковалентную связь, если соседняя группа представляет собой Z;

L отсутствует или выбран из C=O, C=S и SO₂;

M отсутствует или представляет собой C₁₋₁₂алкил;

Q отсутствует или выбран из O, NH и N-C₁₋₆алкила;

X представляет собой O;

Y отсутствует или выбран из O, NH, N-C₁₋₆алкила, S, SO, SO₂, CHOR¹⁰ и CHCO₂R¹⁰;

каждый Z независимо выбран из O, S, NH и N-C₁₋₆алкила; или

Z необязательно представляет собой ковалентную связь, если соседняя группа представляет собой А;

каждый R² и R⁴ независимо выбран из необязательно замещенного C₁₋₆алкила, C₁₋₆гидроксиалкила, C₁₋₆алкоксиалкила, арила и C₁₋₆аралкила;

R⁵ представляет собой N(R⁶)LQR⁷;

R⁶ выбран из водорода, OH и C₁₋₆алкила, предпочтительно C₁₋₆алкила;

R⁷ выбран из водорода, C₁₋₆алкила, C₁₋₆алкенила, C₁₋₆алкинила, арила, C₁₋₆аралкила, гетероарила, C₁₋₆гетероаралкила, R⁸ZAZ-C₁₋₈алкил-, R¹¹Z-C₁₋₈алкил-, (R⁸O)(R⁹O)P(=O)O-C₁₋₈алкил-ZAZ-C₁₋₈алкил-, R⁸ZAZ-C₁₋₈алкил-ZAZ-C₁₋₈алкил-, гетероциклилMZAZ-C₁₋₈алкил-, (R⁸O)(R⁹O)P(=O)O-C₁₋₈алкил-, (R¹⁰)₂N-C₁₋₁₂алкил-, (R¹⁰)₃N⁺-C₁₋₁₂алкил-, гетероциклилM-, карбоциклилM-, R¹¹SO₂C₁₋₈алкил- и R¹¹SO₂NH; или

R⁶ и R⁷ совместно представляют собой C₁₋₆алкил-Y-C₁₋₆алкил, C₁₋₆алкил-ZAZ-C₁₋₆алкил, ZAZ-C₁₋₆алкил-ZAZ-C₁₋₆алкил, ZAZ-C₁₋₆алкил-ZAZ или C₁₋₆алкил-A, тем самым образуя цикл;

R^8 и R^9 независимо выбраны из водорода, катиона металла, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкенила, C_{1-6} алкинила, арила, гетероарила, C_{1-6} аралкила и C_{1-6} гетероаралкила;

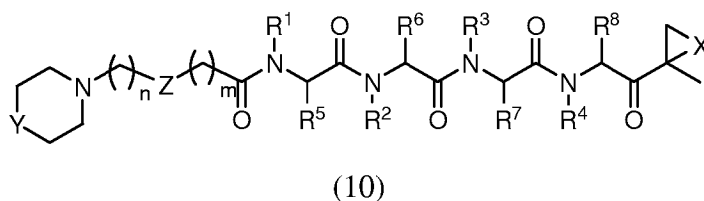
каждый R^{10} независимо выбран из водорода и C_{1-6} алкила; и

R^{11} независимо выбран из водорода, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкенила, C_{1-6} алкинила, карбоциклила, гетероциклила, арила, гетероарила, C_{1-6} аралкила и C_{1-6} гетероаралкила,

при условии, что если R^6 представляет собой H или CH_3 , и Q отсутствует, LR^7 не представляет собой водород, незамещенный C_{1-6} алкилC=O, дополнительную цепь аминокислоты, трет-бутоксикарбонил (Boc), бензоил (Bz), флуорен-9-илметоксикарбонил (Fmoc), трифенилметил (тритил), бензилоксикарбонил (Cbz), трихлорэтоксикарбонил (Troc); или замещенный или незамещенный арил или гетероарил; и

во всех случаях присутствия последовательности ZAZ, по меньшей мере один член этой последовательности должен отличаться от ковалентной связи.

4. Способ по п.1, где пептид эпоксикетон имеет структуру формулы (10)



где

L отсутствует или выбран из $-CO_2$ или $-C(=S)O$;

X представляет собой O;

Y представляет собой NH, N-алкил, O или $C(R^9)_2$;

Z представляет собой O или $C(R^9)_2$;

все R^1 , R^2 , R^3 и R^4 представляют собой водород;

каждый R^5 , R^6 , R^7 , R^8 и R^9 независимо выбран из водорода и необязательно замещенного C_{1-6} алкила, C_{1-6} гидроксиалкила, C_{1-6} алкоксиалкила, арила и C_{1-6} аралкила, где заместители могут включать, не ограничиваясь этим, алкил, амид, амин, карбоновую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль, эфир карбоновой кислоты, тиол и тиоэфир;

R^{10} и R^{11} независимо выбраны из водорода и C_{1-6} алкила, или

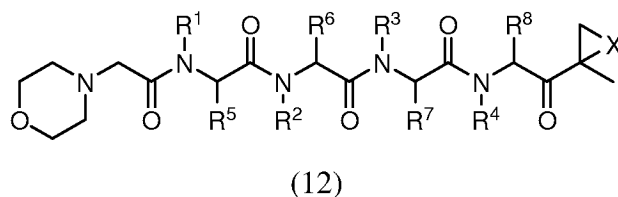
R^{10} и R^{11} вместе образуют 3-6-членный карбоцикл или гетероцикл;

R^{12} и R^{13} независимо выбраны из водорода, катиона металла, C_{1-6} алкила и C_{1-6} аралкила, или R^{12} и R^{13} вместе представляют собой C_{1-6} алкил, тем самым образуя цикл;

m означает целое число от 0 до 2; и

n означает целое число от 0 до 2.

5. Способ по п.1, где пептид эпоксикетон имеет структуру формулы (12)



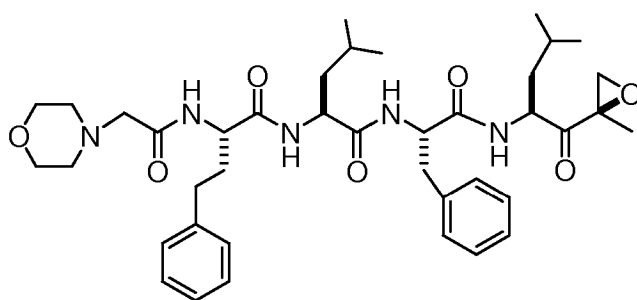
где

X представляет собой O;

все R^1 , R^2 , R^3 и R^4 представляют собой водород; и

R^5 , R^6 , R^7 и R^8 независимо выбраны из водорода и необязательно замещенного C_{1-6} алкила, C_{1-6} гидроксиалкила, C_{1-6} алкоксиалкила, арила и C_{1-6} аралкила, где заместители могут включать, не ограничиваясь этим, амид, амин, карбоновую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль, эфир карбоновой кислоты, тиол и тиоэфир.

6. Способ по п.1, где пептид эпоксикетон имеет следующую структуру:



7. Способ по любому из пп.1-6, где пептид эпоксикетон и один или несколько других терапевтических средств действуют синергетически.

8. Способ по любому из пп.1-6, где пептид эпоксикетон и один или несколько других терапевтических средств действуют аддитивно.

9. Способ по любому из пп.1-6, где пептид эпоксикетон и

один или несколько других терапевтических средств вводят одновременно.

10. Способ по любому из пп.1-6, где один или несколько других терапевтических средств вводят в течение от примерно 5 минут до примерно 48 часов до или после введения пептид эпоксикетона.

11. Способ по п.10, где один или несколько других терапевтических средств вводят в течение от примерно 5 минут до примерно 1 часа до или после введения пептид эпоксикетона.

12. Способ по любому из пп.1-6, где раковое заболевание выбрано из злокачественных заболеваний крови, солидных опухолей, нейробластомы или меланомы.

13. Способ по п.12, где раковое заболевание выбрано из лимфомы из клеток мантийной зоны, диффузной В-крупноклеточной лимфомы (DLBCL), Т-клеточных лимфом или лейкозий (например, кожной Т-клеточной лимфомы (CTCL), нежной периферической Т-клеточной лимфомы, лимфомы, ассоциированной с Т-клеточным лимфотропным вирусом человека (HTLV) и Т-клеточной лейкозии/лимфомы взрослых (ATLL)), острой лимфоцитарной лейкозии, острой миелогенной лейкозии (например, острой моноцитарной лейкозии и острой промиелоцитарной лейкозии), хронической лимфоцитарной лейкозии (например, хронической В-клеточной лейкозии), хронической миелогенной лейкозии, болезни Ходжкина, неходжкинской лимфомы (например, лимфомы Беркитта), миеломы, множественной миеломы и миелодиспластического синдрома.

14. Способ по п.12, где раковое заболевание выбрано из множественной миеломы и лимфомы.

15. Способ по п.12, где раковое заболевание выбрано из мезотелиомы, нейробластомы мозга, ретинобластомы, глиомы, опухоли Вильмса, рака костей и сарком мягких тканей, раковых опухолей головы и шейного отдела (например, ротовой полости, гортани и пищевода), урогенитальных раковых заболеваний (например, рака простаты, мочевого пузыря, почек, матки, яичников, яичек, прямой и ободочной кишки), рака легких (например, мелкоклеточной карциномы и немелкоклеточной

карциномы легких, включая плоскоклеточную карциному и аденокарциному), рака груди, рака поджелудочной железы, базальноклеточной карциномы, метастатической карциномы кожи, плоскоклеточной карциномы (как язвенного, так и папиллярного типа), рака желудка, рака мозга, рака печени, рака надпочечников, рака почек, рака щитовидной железы, медуллярной карциномы, остеосаркомы, саркомы мягких тканей, саркомы Эвинга, саркомы ретикулярных клеток и саркомы Капоши.

16. Способ по п.15, где раковое заболевание выбрано из рака яичников, немелкоклеточного рака легких и колоректального рака.

17. Способ по любому из пп.1-6, где другое терапевтическое средство представляет собой ингибитор HDAC.

18. Способ по п.17, где ингибитор HDAC выбран из трихостатина А, депсипептида, апицидина, А-161906, скриптаида, PXD-101, СНАР, масляной кислоты, депудецина, оксамфлатина, фенилбутирата, вальпроевой кислоты, SAHA (вориностата), MS275 (N-(2-аминофенил)-4-[N-(пиридин-3-илметоксикарбонил)-аминометил]бензамида), LAQ824/LBH589, CI994 и MGCD0103.

19. Способ по п.18, где ингибитор HDAC представляет собой SAHA.

20. Способ по любому из пп.1-6, где упомянутое другое терапевтическое средство представляет собой антибиотик.

21. Способ по п.20, где антибиотик выбран из дактиномицина (актиномицина D), даунорубицина, доксорубицина и идарубицина.

22. Способ по п.21, где антибиотик включает доксорубицин.

23. Способ по любому из пп.1-6, где упомянутое другое терапевтическое средство представляет собой таксан.

24. Способ по п.23, где таксан выбран из паклитаксела и доцетаксела.

25. Способ по любому из пп.1-6, где упомянутое другое терапевтическое средство представляет собой антипролиферативное/антимитотическое алкилирующее средство.

26. Способ по п.25, где антипролиферативное/антимитотическое алкилирующее средство представляет собой азотистый иприт.

27. Способ по п.26, где азотистый иприт выбран из меклоретамина, ифосфамида, циклофосфамида и его аналогов, мелфалана и хлорамбуцила.

28. Способ по любому из пп.1-6, где упомянутое другое терапевтическое средство представляет собой координационный комплекс платины.

29. Способ по п.28, где координационный комплекс платины выбран из цисплатина и карбоплатина.

30. Способ по любому из пп.1-6, где упомянутое другое терапевтическое средство представляет собой стероид.

31. Способ по п.30, где стероид выбран из гидрокортизона, дексаметазона, метилпреднизолона и преднизолона.

32. Способ по п.31, где стероид представляет собой дексаметазон.

33. Способ по любому из пп.1-6, где упомянутое другое терапевтическое средство представляет собой иммуномодулятор.

34. Способ по п.33, где иммуномодулятор выбран из талидомида, СС-4047 (актимиды) и леналидомида (ревлимида).

35. Способ по п.34, где иммуномодулятор представляет собой леналидомид.

36. Способ по любому из пп.1-6, где упомянутое другое терапевтическое средство представляет собой ингибитор топоизомеразы.

37. Способ по п.36, где ингибитор топоизомеразы выбран из иринотекана, топотекана, камптотекина, ламелларина D и этопозида.

38. Способ по любому из пп.1-6, где упомянутое другое терапевтическое средство представляет собой ингибитор m-TOR.

39. Способ по п.38, где ингибитор m-TOR выбран из CCI-779, AP23573 и RAD-001.

40. Способ по любому из пп.1-6, где упомянутое другое терапевтическое средство представляет собой ингибитор протеинкиназы.

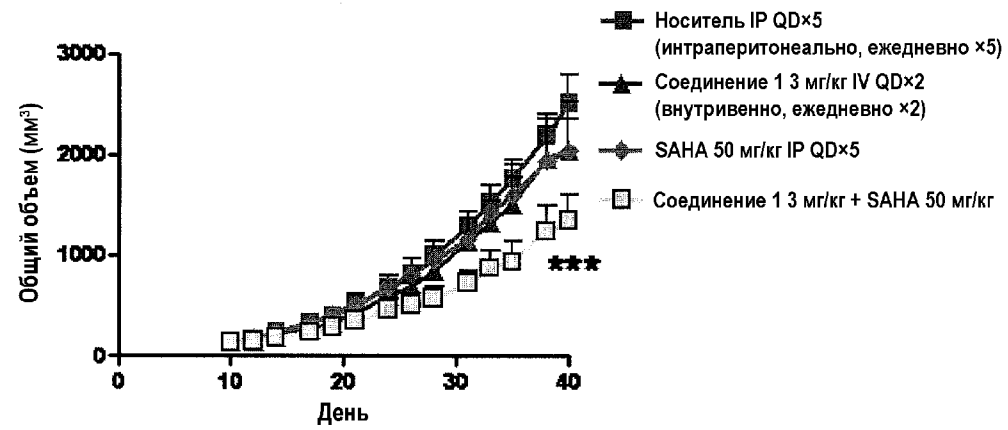
41. Способ по п.40, где ингибитор протеинкиназы выбран из сорафениба, иматиниба, дазатиниба, сунитиниба, пазопаниба и нилотиниба.

42. Способ по п.41, где ингибитор протеинкиназы представляет собой сорафениб.

43. Способ лечения аутоиммунных заболеваний, включающий введение пептид эпоксикетона или его фармацевтически приемлемой соли и одного или нескольких других терапевтических средств, где эта комбинация демонстрирует эффективность, превышающую эффективность любого из средств при его индивидуальном введении.

По доверенности

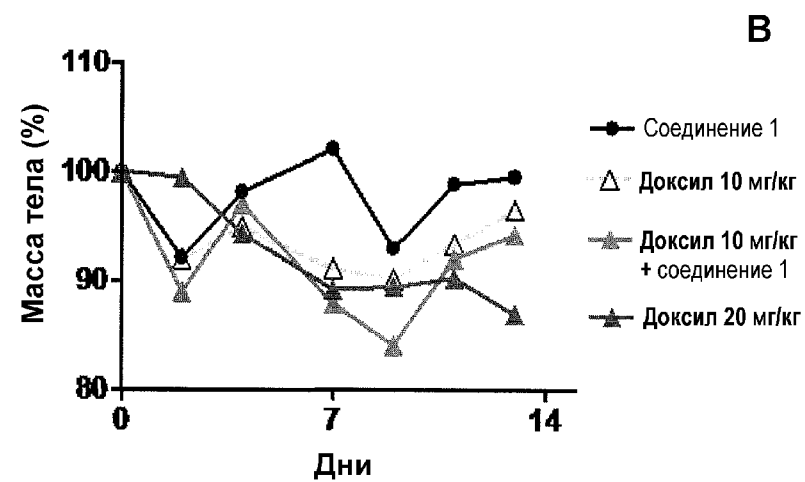
ФИГ.1



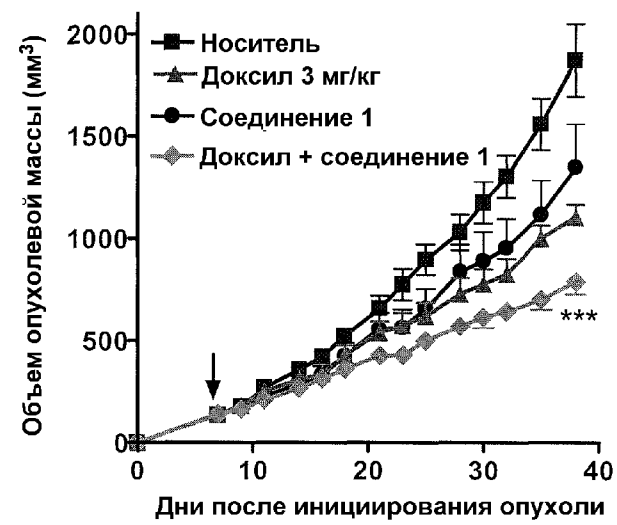
$p < 0,001$ по сравнению с контролем

$n=9$

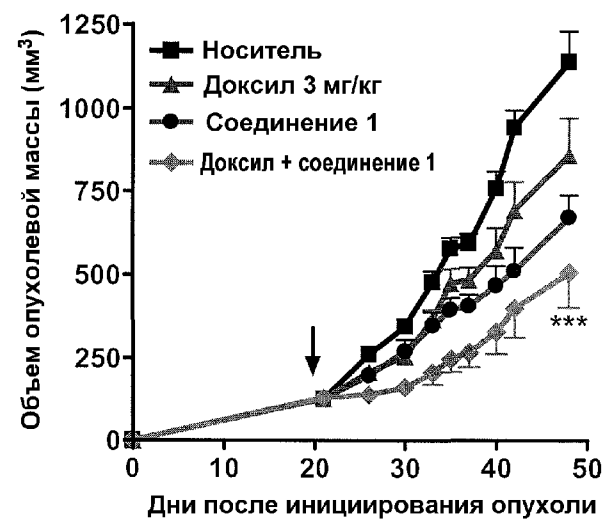
ФИГ.2



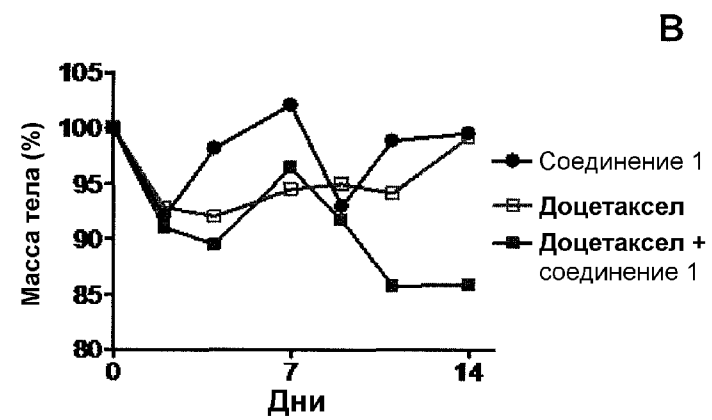
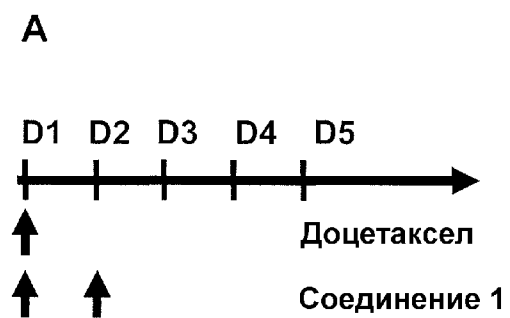
ФИГ.3



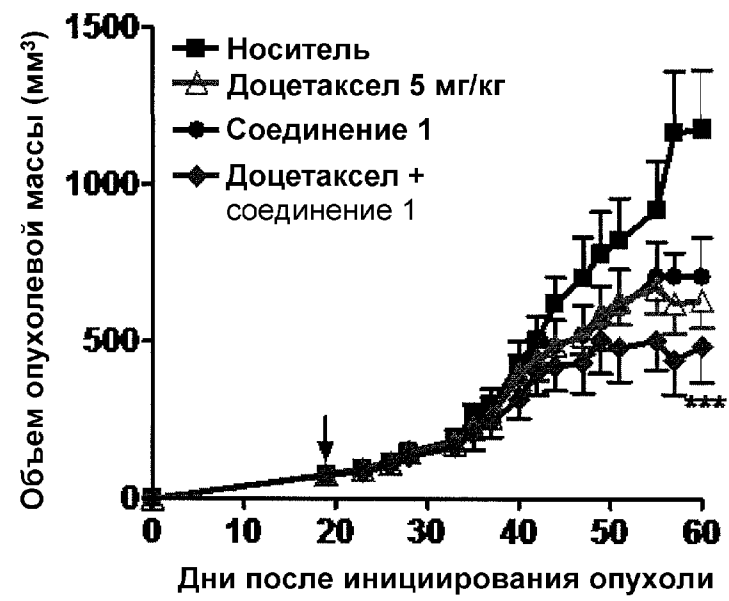
ФИГ.4



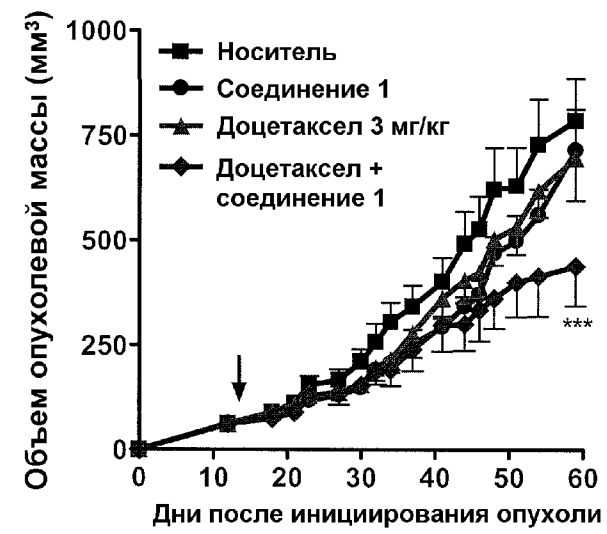
ФИГ.5



ФИГ.6

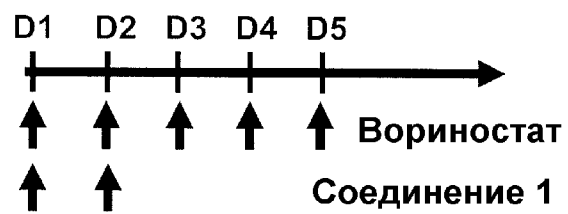


ФИГ.7

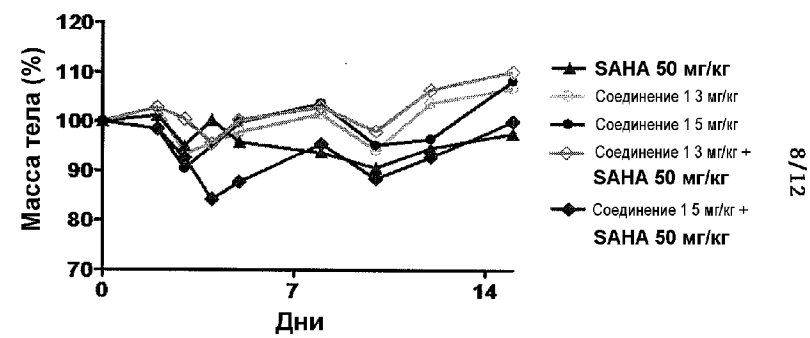


ФИГ.8

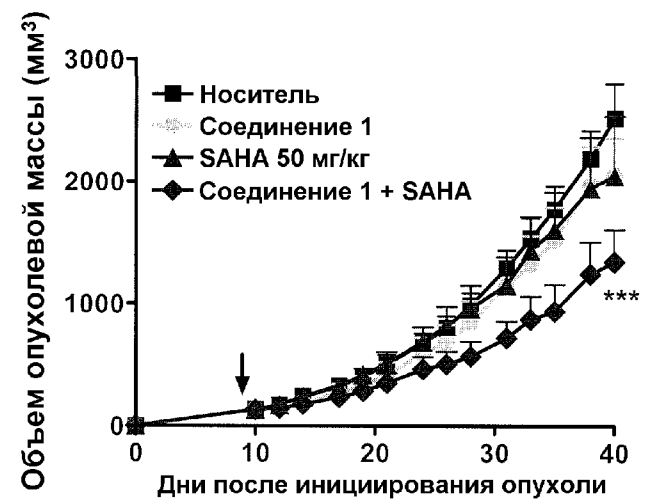
A



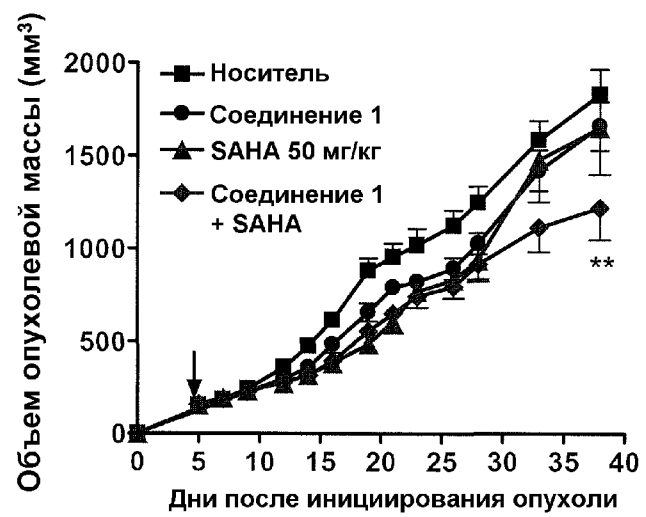
B



ФИГ.9

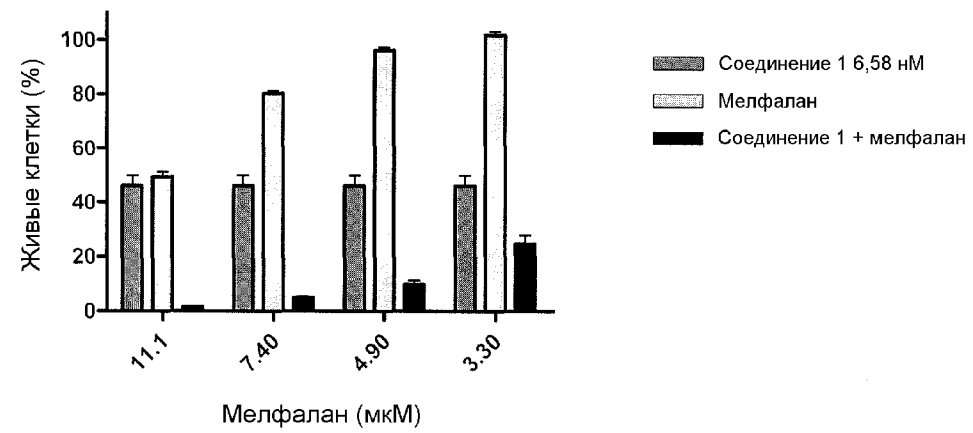


ФИГ.10



ФИГ.11

Клетки MM1.S - соединение 1 (6,58 нМ) и мелфалан

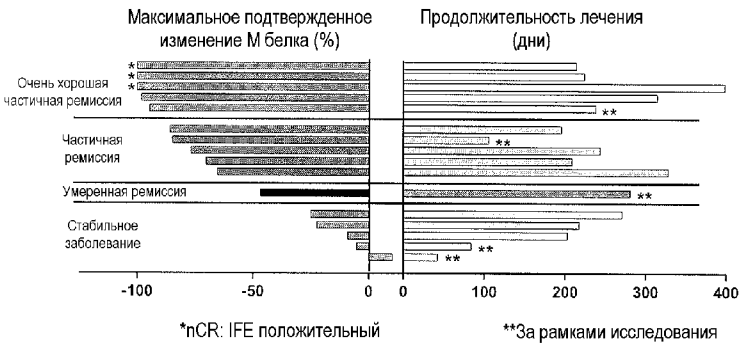


ФИГ.12

А.

Группа	Карфилзомиб/ леналидомид мг/м ² /мг	N	Очень хорошая частичная ремиссия	Частичная ремиссия	Умеренная ремиссия	Стабильное заболевание	Прогрес- сирующее заболевание
1	15 / 10	6	2	1		2	1
2	15 / 15	4	1	1	1	1	
3	15 / 20	7	2	3		2	

В.



ЕВРАЗИЙСКОЕ ПАТЕНТНОЕ ВЕДОМСТВО

ОТЧЕТ О ПАТЕНТНОМ
ПОИСКЕ(статья 15(3) ЕАПК и правило 42
Патентной инструкции к ЕАПК)

Номер евразийской заявки:

201690276

Дата подачи: 21 октября 2009 (21.10.2009) Дата испрашиваемого приоритета: 21 октября 2008 (21.10.2008)

Название изобретения: Комбинированная терапия с применением пептид эпоксикетонов

Заявитель:

ОНИКС ТЕРАПЬЮТИКС, ИНК.

☐ Некоторые пункты формулы не подлежат поиску (см. раздел I дополнительного листа)☐ Единство изобретения не соблюдено (см. раздел II дополнительного листа)

А. КЛАССИФИКАЦИЯ ПРЕДМЕТА ИЗОБРЕТЕНИЯ:

A61K 38/06 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 37/00 (2006.01)

Согласно Международной патентной классификации (МПК) или национальной классификации и МПК

Б. ОБЛАСТЬ ПОИСКА:

Минимум просмотренной документации (система классификации и индексы МПК)

A61K 31/00, 38/00, 38/06, 45/06, A61P 31/18, 35/00, 37/00

Другая проверенная документация в той мере, в какой она включена в область поиска:

В. ДОКУМЕНТЫ, СЧИТАЮЩИЕСЯ РЕЛЕВАНТНЫМИ

Категория*	Ссылки на документы с указанием, где это возможно, релевантных частей	Относится к пункту №
X	US 2005/0245435 A1 (PROTEOLIX, INC) 03.11.2005, с. 2, параграфы [0009] - [0010], с. 3, параграфы [0021] - [0034], с. 4, параграфы [0034] - [0042], с. 5, параграфы [0057] - [0074], с. 6-11, с. 18, параграф [0147], с. 19, параграфы [0147, [0152] - [0154], с. 20, параграф [0161], с. 22, параграф [0174], с. 24, параграфы [0204] - [0206], пп. 1, 49, 50, 53, 54, 57, 60 формулы	1-11, 20-34, 36-37, 43
Y		12-16
A		17-19, 35, 38-42
Y	KUHN Deborah J. et al. Potent activity of carfilzomib, a novel, irreversible inhibitor of the ubiquitin-proteasome pathway, against preclinical models of multiple myeloma. Blood, 2007, Vol. 110, no. 9, pp. 3281-3290, реферат, с. 3281, правая кол., абзац 2, с. 3282, фиг. 1A, с. 3288, фиг. 6E	12-14
Y	DEMO Susan D. et al. Antitumor Activity of PR-171, a Novel Irreversible Inhibitor of the Proteasome. Cancer Res, 2007, Vol. 67, no. 13, pp. 6383-6391, реферат, с. 6385, левая кол., абзац 2 снизу, с. 6386, фиг. 1A, с. 6387, таблица 2, с. 6389, фиг. 3	15-16

☐ последующие документы указаны в продолжении графы В☐ данные о патентах-аналогах указаны в приложении

* Особые категории ссылочных документов:

"А" документ, определяющий общий уровень техники

"Е" более ранний документ, но опубликованный на дату подачи евразийской заявки или после нее

"О" документ, относящийся к устному раскрытию, экспонированию и т.д.

"Р" документ, опубликованный до даты подачи евразийской заявки, но после даты испрашиваемого приоритета

"D" документ, приведенный в евразийской заявке

"Г" более поздний документ, опубликованный после даты

приоритета и приведенный для понимания изобретения

"Х" документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска, порочащий новизну или изобретательский уровень, взятый в отдельности

"У" документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска, порочащий изобретательский уровень в сочетании с другими документами той же категории

"&" документ, являющийся патентом-аналогом

"L" документ, приведенный в других целях

Дата действительного завершения патентного поиска: 21 июня 2016 (21.06.2016)

Наименование и адрес Международного поискового органа:

Федеральный институт

промышленной собственности

РФ, 125993, Москва, Г-59, ГСП-3, Бережковская наб.,
д. 30-1. Факс: (499) 243-3337, телетайп: 114818 ПОДАЧА

Уполномоченное лицо:

О. Н. Шанова

Телефон № (499) 240-25-91