(19) Евразийское патентное ведомство

(21) 201791835 (13) A2

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2018.05.31

(22) Дата подачи заявки
2007.08.06

(51) Int. Cl. ***C07F 5/02*** (2006.01)
C07F 5/04 (2006.01)
C07K 5/06 (2006.01)
A61K 31/69 (2006.01)
A61K 38/05 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

(54) ИНГИБИТОРЫ ПРОТЕАСОМ

(62) **201070247; 2007.08.06**

(71) Заявитель:
МИЛЛЕННИУМ ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
Олхава Эдвард Дж., Данка Михаела Д. (US)

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

(57) В настоящем изобретении предложены новые соединения, подходящие для применения в качестве ингибиторов протеасом. В настоящем изобретении также предложены фармацевтические композиции, содержащие соединения согласно настоящему изобретению, и способы применения указанных композиций для лечения различных заболеваний.

201791835 A2

201791835 A2

ИНГИБИТОРЫ ПРОТЕАСОМ

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

[001] Настоящее изобретение относится к бороновым кислотам и бороновым эфирам, подходящим для применения в качестве ингибиторов протеасом. В настоящем изобретении также предложены фармацевтические композиции, содержащие соединения согласно настоящему изобретению, и способы применения указанных композиций для лечения различных заболеваний.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[002] Бороновые кислоты и эфиры проявляют целый ряд фармацевтически полезных видов биологической активности. В патенте США 4499082 (1985), Шенви (Shenvi) с соавторами, показано, что пептидные бороновые кислоты являются ингибиторами некоторых протеолитических ферментов. Кеттнером (Kettner) и Шенви (Shenvi) в патентах США номер 5187157 (1993), 5242904 (1993) и 5250720 (1993) предложен класс пептидных бороновых кислот, которые ингибируют трипсин-подобные протеазы. Климаном (Kleeman) с соавторами в патенте США номер 5169841 (1992) предложены модифицированные по N-концу пептидные бороновые кислоты, ингибирующие действие ренина. Киндером (Kinder) с соавторами в патенте США номер 5106948 (1992) указано, что некоторые соединения бороновых кислот ингибируют рост раковых клеток. Баховчиным (Bachovchin) с соавторами в публикации международной заявки WO 07/0005991 описаны соединения пептидных бороновых кислот, ингибирующие активирующий фибробласты белок.

[003] Бороновые кислоты и эфиры являются многообещающими ингибиторами протеасомы, которая представляет собой мультикаталитическую протеазу, ответственную за большую часть процессов внутриклеточного обновления белков. Адамсом (Adams) с соавторами в патенте США номер 5780454 (1998) описаны пептидные бороновые эфиры и кислоты, подходящие для применения в качестве ингибиторов протеасом. В этой работе также описано применение бороновых эфиров и кислот для уменьшения скорости распада

мышечных белков, уменьшения активности NF-κB в клетке, уменьшения скорости распада белка p53 в клетке, подавления распада циклинов в клетке, подавления роста раковых клеток и ингибирования NF-κB-зависимой клеточной адгезии. Фуретом (Furet) с соавторами в публикации WO 02/096933, Четэржи (Chatterjee) с соавторами в публикации WO 05/016859 и Бернадини (Bernadini с соавторами в публикациях WO 05/021558 и WO 06/08660 предложены дополнительные бороновые эфиры и кислоты, которые, как сообщалось, обладают ингибиторной активностью по отношению к протеасомам.

[004] В работе Кишановера (Ciechanover), *Cell*, 79: 13-21 (1994), указано, что протеасома представляет собой протеолитический компонент убиквитин-протеасомного пути, в котором белки соединяются с множеством молекул убиквитина, что приводит к последующему разложению указанных белков. Кишановером также указано, что убиквитин-протеасомный путь играет ключевую роль в целом ряде важных физиологических процессов. В работе Риветта (Rivett) с соавторами, *Biochem. J.* 291:1 (1993), указано, что протеасома проявляет трипсиновую, химотрипсиновую и пептидил-глютамилпептидазную активность. Каталитическое ядро протеасомы 26S составляет протеасома 20S. МакКормаком (McCormack) с соавторами, *Biochemistry* 37:7792 (1998), описан целый ряд пептидных субстратов, включая Suc-Leu-Leu-Val-Tyr-AMC, Z-Leu-Leu-Arg-AMC и Z-Leu-Leu-Glu-2NA, где Suc представляет собой N-сукцинил, AMC представляет собой 7-амино-4-метилкумарин, а 2NA представляет собой 2-нафтиламин, которые расщепляются протеасомой 20S.

[005] Ингибирование протеасом представляет собой важную новую стратегию лечения рака. Кингом (King) с соавторами, *Science* 274:1652-1659 (1996), показано, что убиквитин-протеасомный путь играет важную роль в регуляции клеточного кольца, росте новообразований и метастазировании. Авторами было показано, что ряд ключевых регуляторных белков, включая циклины и циклин-зависимые киназы p21 и $p27^{KSF1}$, непрерывно разлагается в ходе протекания клеточного кольца по убиквитин-протеасомному пути. Своевременное разложение этих белков требуется для

продвижения клетки по клеточному кольцу и ее митотического деления.

[006] Кроме того, убиквитин-протеасомный путь необходим для регуляции транскрипции. В работе Паломбеллы (Palombella) с соавторами, *Cell*, 78:773 (1994), показано, что активация транскрипционного фактора NF-κB регулируется опосредованным протеасомами разложением ингибиторного белка IκB. В свою очередь, NF-κB играет центральную роль в регуляции генов, участвующих в иммунных и воспалительных ответах. В работе Рида (Read) с соавторами, *Immunity* 2:493-506 (1995), показано, что убиквитин-протеасомный путь необходим для экспрессии молекул клеточной адгезии, таких как E-селектин, ICAM-I и VCAM-I. В работе Цеттера (Zetter), Seminars in Cancer Biology 4:219-229 (1993), показано, что молекулы клеточной адгезии участвуют в метастазировании опухолей и ангиогенезе *in vivo*, направляя адгезию и экстравазацию опухолевых клеток в сосудистую систему и из нее к удаленным тканям внутри организма. Кроме того, Бегом (Beg) и Балтимором (Baltimore), *Science* 274:782 (1996), показано, что NF-κB представляет собой противоапоптический контролирующий фактор, и ингибирование активации NF-κB делает клетки более чувствительными к воздействиям окружающей среды и действию цитотоксических агентов.

[007] Ингибитор протеасом VELCADE® (бортезомиб; N-2-пиразинкарбонил-L-фенилаланин-L-лейцинбороновая кислота) педставляет собой первый ингибитор протеасом, официально разрешенный к применению. В работе Митсиадез (Mitsiades) с соавторами, *Current Drug Targets*, 7:1341 (2006), приведен обзор клинических исследований, в результате которых было получено разрешение на применение бортезомиба для лечения пациентов со множественной миеломой, которые получали по меньшей мере один известный ранее лекарственный препарат. Фишером (Fisher) с соавторами, *J. Clin. Oncol.*, 30:4867, описано международное многоцентровое клиническое исследование II фазы, подтверждающее активность бортезомиба у пациентов с рецидивирующей или рефракторной лимфомой из клеток мантийной зоны. В работах Ишии (Ishii) с соавторами, *Anti-Cancer Agents in Medicinal*

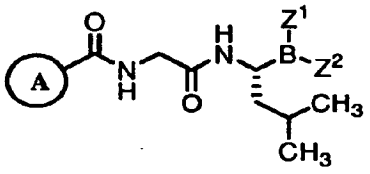
Chemistry, 7:359 (2007), и Роккаро (Roccaro) с соавторами, *Curr. Pharm. Biotech.*, 7:1341 (2006), обсуждается ряд молекулярных механизмов, которые могут вносить вклад в противоопухолевую активность бортезомиба.

[008] Как видно из приведенных выше источников, протеасома представляет собой важную мишень для терапевтического вмешательства. Следовательно, в настоящее время по-прежнему существует необходимость в создании новых и/или улучшенных ингибиторов протеасом.

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[009] В настоящем изобретении предложены соединения, являющиеся эффективными ингибиторами протеасомы. Указанные соединения подходят для подавления активности протеасом *in vitro* и *in vivo* и являются особенно подходящими для лечения различных заболеваний, связанных с пролиферацией клеток.

[010] Соединения согласно настоящему изобретению отвечают общей формуле (I):

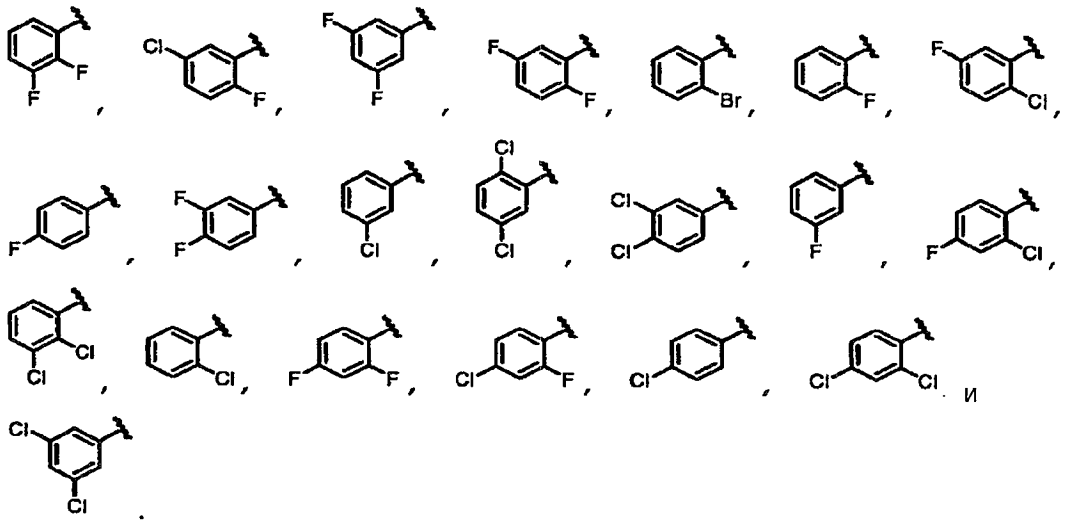


(I)

или представляют собой фармацевтически приемлемую соль или бороновый ангидрид соединения указанной формулы, где:

каждый из Z^1 и Z^2 независимо представляет собой гидрокси, алкокси, арилокси или аралкокси; или Z^1 и Z^2 вместе образуют фрагмент, представляющий собой производное комплексообразующего агента на основе бороновой кислоты; и

кольцо A выбрано из группы, состоящей из:



[011] Соединения бороновых кислот формулы (I), где каждый из Z^1 и Z^2 представляет собой гидроксил, имеют следующие химические названия:

Таблица 1

Ингибиторы протеасом

	Химическое название
I-1	[(1R)-1-({[(2,3-дифторбензоил)амино]ацетил}амино)-3-метилбутил]бороновая кислота
I-2	[(1R)-1-({[(5-хлор-2-фторбензоил)амино]ацетил}амино)-3-метилбутил]бороновая кислота
I-3	[(1R)-1-({[(3,5-дифторбензоил)амино]ацетил}амино)-3-метилбутил]бороновая кислота
I-4	[(1R)-1-({[(2,5-дифторбензоил)амино]ацетил}амино)-3-метилбутил]бороновая кислота
I-5	[(1R)-1-({[(2-бромбензоил)амино]ацетил}амино)-3-метилбутил]бороновая кислота
I-6	[(1R)-1-({[(2-фторбензоил)амино]ацетил}амино)-3-метилбутил]бороновая кислота
I-7	[(1R)-1-({[(2-хлор-5-фторбензоил)амино]ацетил}амино)-3-метилбутил]бороновая кислота
I-8	[(1R)-1-({[(4-фторбензоил)амино]ацетил}амино)-3-метилбутил]бороновая кислота

I-9	[(1R)-1-({[(3,4-дифторбензоил)амино]ацетил}амино)-3-метилбутил]бороновая кислота
I-10	[(1R)-1-({[(3-хлорбензоил)амино]ацетил}амино)-3-метилбутил]бороновая кислота
I-11	[(1R)-1-({[(2,5-дихлорбензоил)амино]ацетил}амино)-3-метилбутил]бороновая кислота
I-12	[(1R)-1-({[(3,4-дихлорбензоил)амино]ацетил}амино)-3-метилбутил]бороновая кислота
I-13	[(1R)-1-({[(3-фторбензоил)амино]ацетил}амино)-3-метилбутил]бороновая кислота
I-14	[(1R)-1-({[(2-хлор-4-фторбензоил)амино]ацетил}амино)-3-метилбутил]бороновая кислота
I-15	[(1R)-1-({[(2,3-дихлорбензоил)амино]ацетил}амино)-3-метилбутил]бороновая кислота
I-16	[(1R)-1-({[(2-хлорбензоил)амино]ацетил}амино)-3-метилбутил]бороновая кислота
I-17	[(1R)-1-({[(2,4-дифторбензоил)амино]ацетил}амино)-3-метилбутил]бороновая кислота
I-18	[(1R)-1-({[(4-хлор-2-фторбензоил)амино]ацетил}амино)-3-метилбутил]бороновая кислота
I-19	[(1R)-1-({[(4-хлорбензоил)амино]ацетил}амино)-3-метилбутил]бороновая кислота
I-20	[(1R)-1-({[(2,4-дихлорбензоил)амино]ацетил}амино)-3-метилбутил]бороновая кислота
I-21	[(1R)-1-({[(3,5-дихлорбензоил)амино]ацетил}амино)-3-метилбутил]бороновая кислота

[012] Термин "алкил", употребляемый отдельно или как часть названия фрагмента большего размера, относится к прямой или разветвленной цепи или циклической алифатической группе, содержащей от 1 до 12 атомов углерода. Термин "алкокси" относится к -О-алкильному радикалу.

[013] Термины "арил" и "ар-", применяемые отдельно или как часть названия фрагмента большего размера, например, "аралкил", "аралкокси" или "арилоксиалкил", относятся к ароматическим

углеводородам от C_6 до C_{14}, содержащим от одного до трех колец, каждое из которых возможно содержит заместители. Предпочтительно, арильная группа представляет собой арильную группу C_{6-10}. Арильные группы включают, без ограничения, фенил, нафтил и антраценил. "Аралкильная" или "арилалкильная" группа включает арильную группу, ковалентно связанную с алкильной группой, каждая из которых независимо может быть замещенной. Предпочтительно, аралкильная группа представляет собой C_{6-10} арил(C_{1-6})алкил, C_{6-10} арил(C_{1-4})алкил или C_{6-10} арил(C_{1-3})алкил, включая, без ограничения, бензил, фенэтил и нафтилметил.

[014] Термин "замещенный" в данном описании означает, что водородный радикал в указанном фрагменте замещен на радикал конкретного заместителя при условии, что в результате указанного замещения образуется стабильное или химически возможное соединение. Неограничивающие примеры подходящих заместителей включают C_{1-6} алкил, C_{3-8} циклоалкил, C_{1-6} алкил(C_{3-8})циклоалкил, C_{2-8} алкенил, C_{2-8} алкинил, циано, амино, C_{1-6} алкиламино, ди(C_{1-6})алкиламино, бензиламино, дибензиламино, нитро, карбокси, карбо(C_{1-6})алкокси, трифторметил, галоген, C_{1-6} алкокси, C_{6-10} арил, C_{6-10} арил(C_{1-6})алкил, C_{6-10} арил(C_{1-6})алкоксил, гидрокси, C_{1-6} алкилтио, C_{1-6} алкилсульфинил, C_{1-6} алкилсульфонил, C_{6-10} арилтио, C_{6-10} арилсульфинил, C_{6-10} арилсульфонил, C_{6-10} арил, C_{1-6} алкил(C_{6-10})арил и галоген(C_{6-10})арил.

[015] Выражение "один или более заместителей" в настоящем описании относится к количеству заместителей, равному от одного до максимально возможного количества заместителей, определяемого количеством доступных положений, по которым может происходить связывание, при условии, что соблюдаются указанные выше условия стабильности и возможности образования полученной химической структуры. Если не указано иное, возможно замещенная группа может содержать заместитель в каждом положении этой группы, по которому может протекать замещение, при этом заместители могут быть либо одинаковыми, либо разными. В настоящем описании термин "независимо выбранный" означает, что можно выбрать одинаковые или различные значения из множества случаев данной переменной в составе одного соединения.

[016] Термин «приблизительно» в настоящем описании означает приблизительно, в пределах, ориентировочно или около. Когда термин «приблизительно» используется вместе с числовым диапазоном, использование указанного термина приводит к изменению этого диапазона путем расширения верхних и нижних границ указанного числового диапазона. Как правило, термин «приблизительно» в настоящем описании изменяет числовое значение в большую или меньшую сторону от указанного значения на величину отклонения, составляющую 10%.

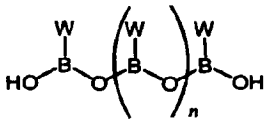
[017] В настоящем описании термин "включает" означает "включает, но не ограничивается".

[018] Если не указано иное, структуры, приведенные в настоящем описании, включают соединения, которые отличаются лишь присутствием одного или более изотопно обогащенных атомов. Например, соединения, отвечающие приведенной структуре за исключением того, что один из атомов водорода замещен на дейтерий или тритий или один из атомов углерода замещен на ^{13}C- или ^{14}C-обогащенный углерод, находятся в рамках настоящего изобретения.

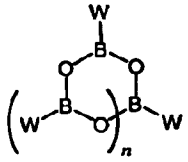
[019] В настоящем описании термин "бороновая кислота" относится к химическому соединению, содержащему фрагмент $-B(OH)_2$. В некоторых вариантах реализации, бороновые кислоты могут образовывать олигомерные ангидриды путем дегидратации фрагмента бороновой кислоты. Например, Снайдером (Snyder) с соавторами, *J. Am. Chem. Soc.* 80:3611 (1958), описаны олигомерные арилбороновые кислоты.

[020] В настоящем описании термин "ангидрид бороновой кислоты (бороновый ангидрид)" относится к химическому соединению, образованному путем комбинирования двух или более молекул бороновой кислоты с отщеплением одной или более молекул воды. При смешивании с водой ангидрид бороновой кислоты гидратируется с высвобождением свободной бороновой кислоты. Согласно различным вариантам реализации, ангидрид бороновой кислоты может содержать две, три, четыре или более единиц бороновой кислоты и может иметь циклическую или линейную конфигурацию. Неограничивающие примеры олигомерных бороновых

ангидридов пептидных бороновых кислот согласно настоящему изобретению представлены ниже:

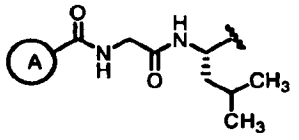


(1)



(2)

[021] В формулах (1) и (2) переменная n представляет собой целое число от 0 до примерно 10, предпочтительно 0, 1, 2, 3 или 4. В некоторых вариантах реализации ангидрид бороновой кислоты содержит циклический тример ("бороксин") формулы (2), где n равен 1. Переменная W имеет формулу (3):



(3)

где кольцо A принимает значения, указанные выше для формулы (I).

[022] В некоторых вариантах реализации по меньшей мере 80% бороновой кислоты, присутствующей в ангидриде бороновой кислоты, существует в форме отдельного олигомерного ангидрида. В некоторых вариантах реализации, по меньшей мере 85%, 90%, 95% или 99% бороновой кислоты, присутствующей в ангидриде бороновой кислоты, существует в форме отдельного олигомерного ангидрида. В некоторых предпочтительных вариантах реализации ангидрид бороновой кислоты состоит или по существу состоит из бороксина, имеющего формулу (3).

[023] Ангидрид бороновой кислоты предпочтительно можно получить из соответствующей бороновой кислоты в условиях проведения дегидратации, включая, но не ограничиваясь перечисленными, перекристаллизацию, лиофилизацию, тепловое воздействие и/или воздействие осушителя. Неограничивающие примеры подходящих для перекристаллизации растворителей включают этилацетат, дихлорметан, гексаны, простой эфир,

ацетонитрил, этанол и их смеси.

[024] В некоторых вариантах реализации Z^1 и Z^2 вместе образуют фрагмент, представляющий собой производное комплексообразующего агента на основе бороновой кислоты. Для целей настоящего изобретения термин "комплексообразующий агент на основе бороновой кислоты" относится к любому соединению, содержащему по меньшей мере две функциональные группы, каждая из которых может образовывать ковалентную связь с бором. Неограничивающие примеры подходящих функциональных групп включают амино и гидроксил. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере одна из указанных функциональных групп представляет собой гидроксильную группу. Термин "фрагмент, представляющий собой производное комплексообразующего агента на основе бороновой кислоты" относится к фрагменту, образованному путем удаления атомов водорода из двух функциональных групп в составе комплексообразующего агента на основе бороновой кислоты.

[025] В настоящем описании термины "боронатный эфир" и "бороновый эфир" используются взаимозаменяемо и относятся к химическому соединению, содержащему фрагмент $-B(Z^1)(Z^2)$, где по меньшей мере один из Z^1 или Z^2 представляет собой алкокси, аралкокси или арилокси; или Z^1 и Z^2 вместе образуют фрагмент, представляющий собой производное комплексообразующего агента на основе бороновой кислоты, содержащего по меньшей мере одну гидроксильную группу.

[026] В некоторых вариантах реализации, Z^1 и Z^2 вместе образуют фрагмент, представляющий собой производное соединения, содержащего по меньшей мере две гидроксильные группы, разделенные по меньшей мере двумя промежуточными атомами в цепи или кольце, при этом указанная цепь или указанное кольцо содержит атомы углерода и, возможно, гетероатом или гетероатомы, которые могут представлять собой N, S или O, причем атом, присоединенный к бору, в каждом случае представляет собой атом кислорода.

[027] В настоящем описании термин "соединение, содержащее по меньшей мере две гидроксильные группы" относится к любому

соединению, содержащему две или более гидроксильных групп. Для целей настоящего изобретения указанные две гидроксильные группы предпочтительно разделены по меньшей мере двумя промежуточными атомами, предпочтительно, от примерно 2 до примерно 5 промежуточными атомами, более предпочтительно, 2 или 3 промежуточными атомами. Для удобства, термин "дигидроксильное соединение" можно применять по отношению к соединению, содержащему по меньшей мере две гидроксильные группы, как указано выше. Таким образом, в настоящем описании термин "дигидроксильное соединение" не должен быть ограничен соединениями, содержащими лишь две гидроксильные группы. Фрагмент, представляющий собой производное соединения, содержащего по меньшей мере две гидроксильные группы, может быть присоединен к бору через атомы кислорода в составе любой из двух указанных гидроксильных групп. Предпочтительно, атом бора, атомы кислорода, присоединенные к бору, и атомы, соединяющие два атома кислорода, вместе образуют 5- или 6-членное кольцо.

[028] Для целей настоящего изобретения комплексообразующий агент на основе бороновой кислоты предпочтительно является фармацевтически приемлемым, т.е. подходящим для введения людям. В некоторых предпочтительных вариантах реализации комплексообразующий агент на основе бороновой кислоты представляет собой сахар. Термин "сахар" включает любой полигидроксильный углеводный фрагмент, включая моносахариды, дисахариды, полисахариды, сахарные спирты и аминосахара. В некоторых вариантах реализации сахар представляет собой моносахарид, дисахарид, сахарный спирт или аминосахар. Неограничивающие примеры подходящих сахаров включают глюкозу, сахарозу, фруктозу, трегалозу, маннит, сорбит, глюкозамин и N-метилглюкозамин. В некоторых вариантах реализации сахар представляет собой маннит или сорбит. Таким образом, в вариантах реализации, согласно которым сахар представляет собой маннит или сорбит, Z^1 и Z^2 вместе образуют фрагмент формулы $C_6H_{12}O_6$, где атомы кислорода двух депротонированных гидроксильных групп образуют ковалентные связи с бором с

образованием боронатного эфира. В некоторых конкретных вариантах реализации, Z^1 и Z^2 вместе образуют фрагмент, представляющий собой производное D-маннита.

[029] В некоторых вариантах реализации соединение формулы (I) приготовлено в виде лиофилизированного порошка, как описано Пламондоном (Plamondon) с соавторами в публикации заявки WO 02/059131, содержание которой полностью включено в настоящее описание посредством ссылки. В некоторых вариантах реализации лиофилизированный порошок также содержит свободное дигидроксильное соединение. Предпочтительно, указанное свободное дигидроксильное соединение и соединение формулы (I) присутствуют в смеси в молярном соотношении, находящемся в диапазоне от примерно 0,5:1 до примерно 100:1, более предпочтительно, от примерно 5:1 до примерно 100:1. В различных вариантах реализации, в которых дигидроксильное соединение представляет собой маннит, указанный лиофилизированный порошок содержит свободный маннит и маннит-боронатный эфир в молярном соотношении, находящемся в диапазоне от примерно 10:1 до примерно 100:1, от примерно 20:1 до примерно 100:1 или от примерно 40:1 до примерно 100:1.

[030] В некоторых вариантах реализации лиофилизированный порошок содержит маннит и соединение формулы (I), и по существу не содержит других компонентов. Тем не менее, указанная композиция может дополнительно содержать один или более других фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ, носителей, разбавителей, наполнителей, солей, буферов, стабилизаторов, солюбилизаторов и других веществ, хорошо известных в данной области техники. Получение фармацевтически приемлемых составов, содержащих эти вещества, описано, например, в *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 20-ое изд., ред. A. Gennaro, Lippincott Williams & Wilkins, 2000, или в последнем издании.

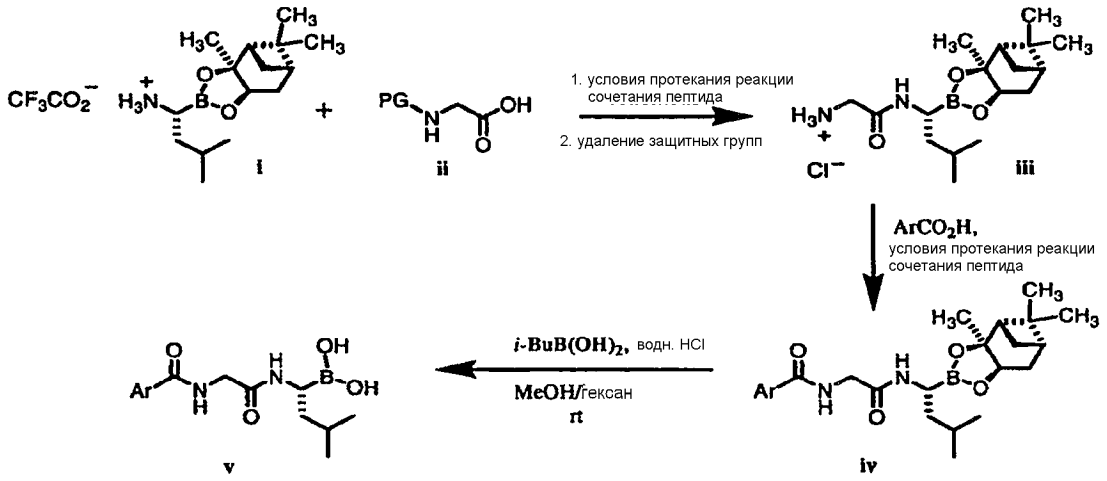
[031] Лиофилизированный порошок, содержащий соединение формулы (I), предпочтительно получали согласно методикам, описанным Пламондоном (Plamondon) с соавторами в WO 02/059131. Таким образом, в некоторых вариантах реализации, способ получения лиофилизированного порошка включает: (a) получение

водной смеси, содержащей пептидную бороновую кислоту и дигидроксильное соединение; и (b) лиофилизирование этой смеси.

Общая методология синтеза

[032] Соединения формулы (I) можно получить с помощью способов, известных среднему специалисту в данной области техники. См., например, Адамс (Adams) с соавторами, патент США номер 5780454; Пикерсджилл (Pickersgill) с соавторами, международная публикация WO 2005/097809. Типичный способ синтеза представлен на Схеме 1 ниже.

Схема 1:

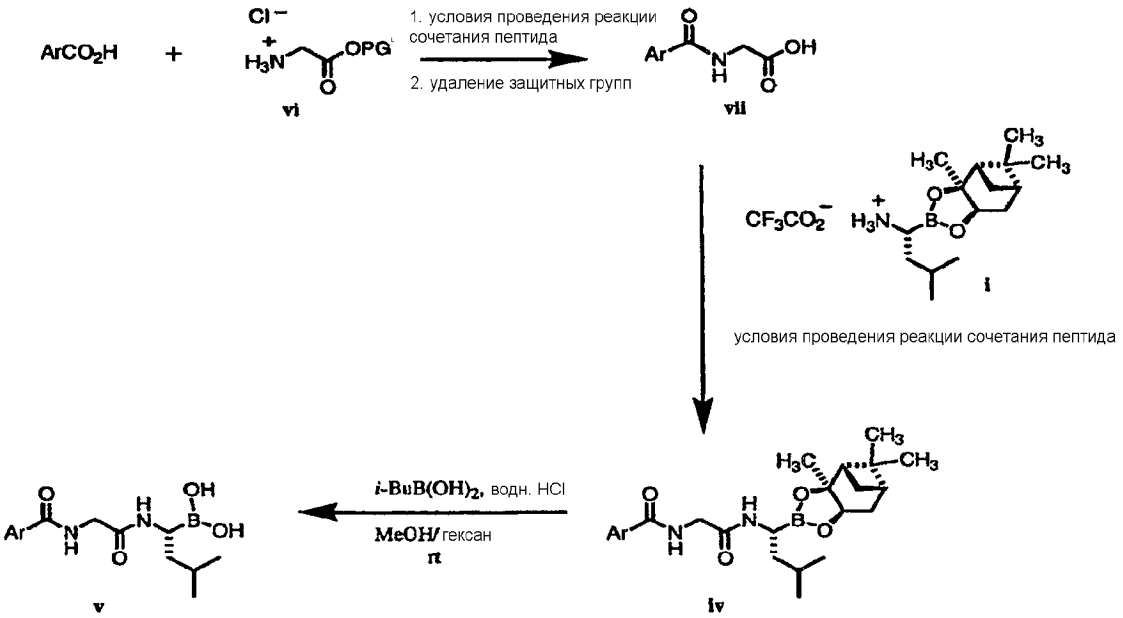


[033] Реакция сочетания соединения (i) с N-защищенным глицином (ii) с последующим удалением N-концевых защитных групп обеспечивает получение соединения (iii). Примеры подходящих защитных групп (PG) включают, без ограничения, ацильные защитные группы, например, формил, ацетил (Ac), сукцинил (Suc) и метоксисукцинил; и уретановые защитные группы, например, трет-бутоксикарбонил (Boc), бензилоксикарбонил (Cbz) и флуоренилметоксикарбонил (Fmoc). Реакцию сочетания пептида можно осуществить путем предварительного превращения фрагмента карбоновой кислоты в составе соединения (ii) в активированный сложный эфир, например, O-(N-гидроксисукцинимидный) эфир с последующей обработкой соединением (i). В качестве альтернативы, активированный эфир можно получить *in situ* путем приведения карбоновой кислоты в контакт с агентом, применяемым в реакции сочетания пептида. Примеры подходящих агентов,

применяемых в реакции сочетания пептида, включают, без ограничения, карбодиимидные агенты, например, дициклогексилкарбодиимид (DCC) или 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимид (EDC); фосфониевые агенты, например, гексафторфосфат бензотриазол-1-илокситрис(диметиламино)фосфония (BOP); и урониевые агенты, например, тетрафторборат O-(1H-бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония (TBTU).

[034] Затем проводили реакцию сочетания соединения (iii) с замещенной бензойной кислотой ($ArCO_2H$) с получением соединения (iv). Условия проведения реакции сочетания пептида, описанные выше для реакции сочетания соединений (i) и (ii), также подходят для проведения реакции сочетания соединения (iii) с $ArCO_2H$. Удаление защитных групп из фрагмента бороновой кислоты затем приводит к образованию соединения (v). Этап удаления защитных групп предпочтительно осуществляют путем переэтерификации в двухфазной смеси, содержащей бороновый эфир (iv), органический акцептор бороновой кислоты, низший алканол, C_{5-8} углеводородный растворитель и водную минеральную кислоту.

Схема 2:



[035] В качестве альтернативы, очередность проведения реакций сочетания можно обратить, как показано на Схеме 2. Таким образом, O-защищенный глицин (vi) сначала подвергают сочетанию с замещенной бензойной кислотой ($ArCO_2H$), а затем эфир гидролизуют с получением соединения (vii). Затем проводят

реакцию сочетания с соединением (i) и удаление защитных групп из бороновой кислоты, как описано выше для Схемы 1, с получением соединения (v).

Применения, композиции и введение

[036] В настоящем изобретении предложены соединения, которые представляют собой эффективные ингибиторы протеасомы. Указанные соединения можно исследовать *in vitro* или *in vivo* с целью оценки их способности ингибировать опосредуемые протеасомами гидролиз пептидов или разложение белков.

[037] Таким образом, согласно другому аспекту, в настоящем изобретении предложен способ ингибирования одного или более видов пептидазной активности протеасомы в клетке, включающий приведение клетки, в которой требуется ингибирование протеасом, в контакт с соединением согласно настоящему изобретению или фармацевтически приемлемой солью, бороновым эфиром или бороновым ангидридом указанного соединения.

[038] В настоящем изобретении также предложен способ ингибирования пролиферации клеток, включающий приведение клетки, в которой требуется обеспечение такого ингибирования, в контакт с соединением, предложенным в настоящем изобретении. Выражение "ингибирование пролиферации клеток" применяется для обозначения способности соединения согласно настоящему изобретению уменьшать количество клеток или подавлять рост контактирующих с указанным соединением клеток по сравнению с клетками, не контактирующими с указанным ингибитором. Оценку пролиферации клеток можно осуществить путем подсчета количества клеток с применением устройства для подсчета клеток, или в ходе исследования выживаемости клеток, например, исследования MTT или WST. В случае, когда клетки находятся в стадии непрерывного роста (например, в солидной опухоли или органе), такую оценку пролиферации клеток можно осуществить с помощью измерения роста, например, штангенциркулем, и сравнения масштаба роста контактирующих клеток с ростом неконтактирующих клеток.

[039] Предпочтительно, рост клеток, контактирующих с ингибитором, замедляется на по меньшей мере примерно 50% по сравнению с ростом неконтактирующих клеток. В различных

вариантах реализации, пролиферация контактирующих клеток подавлялась на по меньшей мере примерно 75%, по меньшей мере примерно 90% или по меньшей мере примерно 95% по сравнению с неконтактирующими клетками. В некоторых вариантах реализации, выражение "подавление пролиферации клеток" включает уменьшение количества контактирующих клеток по сравнению с количеством неконтактирующих клеток. Таким образом, ингибитор протеасом, который ингибирует пролиферацию контактирующих клеток, может индуцировать замедление роста контактирующих клеток, остановку роста, запрограммированную гибель клеток (т.е. апоптоз), или некротическую гибель клеток.

[040] В другом аспекте настоящего изобретения предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (1) или фармацевтически приемлемую соль или бороновый ангидрид указанного соединения и фармацевтически приемлемый носитель.

[041] Если в данных композициях применяют фармацевтически приемлемую соль соединения согласно настоящему изобретению, указанную соль предпочтительно получают из неорганической или органической кислоты или основания. Для обзора подходящих солей, см., например, Berge et al,/*Pharm. Sci.* 66:1-19 (1977) и *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 20th Ed.ed. A. Gennaro, Lippincott Williams & Wilkins, 2000.

[042] Неограничивающие примеры подходящих солей присоединения кислоты включают следующие: ацетат, адипат, альгинат, аспартат, бензоат, бензосульфонат, бисульфат, бутират, цитрат, камфорат, камфорсульфонат, циклопентанпропионат, диглюконат, додецилсульфат, этансульфонат, фумарат, глюкогептаноат, глицерофосфат, гемисульфат, гептаноат, гексаноат, гидрохлорид, гидробромид, гидройодид, 2-гидроксиэтансульфонат, лактат, малеат, метансульфонат, 2-нафталинсульфонат, никотинат, оксалат, памоат, пектинат, персульфат, 3-фенилпропионат, пикрат, пивалат, пропионат, сукцинат, тартрат, тиоционат, тозилат и ундеканоат.

[043] Подходящие соли присоединения основания включают, без ограничения, соли аммония, соли щелочных металлов, такие

как соли лития, натрия и калия; соли щелочноземельных металлов, такие как соли кальция и магния; другие соли многовалентных металлов, такие как соли цинка; соли с органическими основаниями, такими как дициклогексиламин, N-метил-D-глюкамин, трет-бутиламин, этилендиамин, этаноламин и холин; и соли с аминокислотами, такими как аргинин, лизин и так далее. В некоторых вариантах реализации фармацевтически приемлемая соль представляет собой соль присоединения основания к бороновой кислоте формулы (I), где каждый из Z^1 и Z^2 представляет собой гидроксил.

[044] Термин "фармацевтически приемлемый носитель" в настоящем описании относится к материалу, который совместим с субъектом-реципиентом, предпочтительно, млекопитающим, более предпочтительно, человеком, и является подходящим для доставки активного агента к заданному месту, при этом не ограничивая активность указанного агента. Токсичность или нежелательные эффекты, при наличии таковых, связанные с носителем, предпочтительно соразмерны с приемлемым соотношением риск/польза для предполагаемого применения указанного активного агента.

[045] Термины "носитель", "адъювант" или "среда" в настоящем описании используются взаимозаменяемо и включают все и каждый из растворителей, разбавителей и других жидких носителей, диспергирующих или суспендирующих средств, поверхностно-активных веществ, модификаторов pH, изотонических агентов, загустителей или эмульгаторов, консервантов, твердых связующих веществ, смазывающих веществ и др., подходящих для конкретной желаемой дозированной формы. В *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 20th Ed. ed. A. Gennaro, Lippincott Williams & Wilkins, 2000 описаны различные носители, применяемые для приготовления фармацевтически приемлемых композиций, и известные методики их получения. За исключением случаев, когда какая-либо традиционно применяемая среда-носитель не совместима с соединениями согласно настоящему изобретению, например, вызывает какое-либо нежелательное биологическое действие или иным образом неблагоприятно

взаимодействует с любым другим компонентом(ами) фармацевтически приемлемой композиции, применение среды-носителя также находится в рамках настоящего изобретения. Некоторые примеры материалов, которые могут выступать в качестве фармацевтически приемлемых носителей, включают, но не ограничены перечисленными, ионообменные вещества, окись алюминия, стеарат алюминия, лецитин, сывороточные белки, такие как человеческий сывороточный альбумин, буферные вещества, такие как фосфаты, карбонаты, гидроксид магния и гидроксид алюминия, глицин, сорбиновая кислота или сорбат калия, смеси неполных глицеридов насыщенных растительных жирных кислот, вода, апирогенная вода, соли или электролиты, такие как протаминсульфат, двузамещенный фосфат натрия, двузамещенный фосфат калия, хлорид натрия и соли цинка, коллоидный диоксид кремния, трисиликат магния, поливинилпирролидон, полиакрилаты, воски, блок-сополимеры полиэтилен-полиоксипропилен, ланолин, сахара, такие как лактоза, глюкоза, сахароза и маннит, крахмалы, такие как кукурузный крахмал и картофельный крахмал, целлюлоза и ее производные, такие как натрийкарбоксиметилцеллюлоза, этилцеллюлоза и ацетат целлюлозы, порошкообразный трагакант; солод, желатин, тальк, наполнители, такие как масло какао и воски для суппозиториев, масла, такие как арахисовое масло, хлопковое масло, сафлоровое масло, кунжутное масло, оливковое масло, кукурузное масло и соевое масло, гликоли, такие как пропиленгликоль и полиэтиленгликоль, эфиры, такие как этилолеат и этиллаурат, агар, альгиновая кислота, изотонический солевой раствор, раствор Рингера, спирты, такие как этанол, изопропиловый спирт, гексадециловый спирт и глицерин, циклодекстрины, такие как гидроксипропил-β-циклодекстрин и сульфобутиловый эфир β-циклодекстрина, смазывающие вещества, такие как лаурилсульфат натрия и стеарат магния, нефтяные углеводороды, такие как минеральное масло и петролатум. Красители, высвобождающие агенты, глазировочные агенты, подсластители, вкусовые добавки и ароматизаторы, консерванты и антиоксиданты также могут присутствовать в композиции, по усмотрению специалиста, ответственного за приготовление

состава.

[046] Фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению можно получить с помощью способов, хорошо известных в данной области техники, таких как, среди прочих, традиционные процессы гранулирования, смешивания, растворения, инкапсулирования, лиофилизирования или эмульгирования. Композиции можно получить в различных формах, включая гранулы, преципитаты или твердые частицы, порошки, включая порошки, полученные с помощью сублимации, сушки в барабанной сушилке или сушки распылением, аморфные порошки, таблетки, капсулы, сироп, суппозитории, инъекции, эмульсии, эликсиры, суспензии или растворы.

[047] Согласно предпочтительному варианту реализации, композиции согласно настоящему изобретению приготовлены для фармацевтического введения млекопитающему, предпочтительно человеку. Такие фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению можно вводить перорально, парентерально, путем ингаляционного распыления, топически, ректально, назально, буккально, вагинально или с помощью имплантированной емкости. Термин "парентеральный" в настоящем описании включает методы подкожной, внутривенной, внутримышечной, внутрисуставной, внутрисиновиальной, внутристернальной, интратекальной, внутрипеченочной, внутрь пораженных тканей и интракраниальной инъекции или инфузии. Предпочтительно, композиции вводят перорально, внутривенно или подкожно. Составы согласно настоящему изобретению могут быть разработаны таким образом, чтобы указанные составы являлись быстродействующими, представляли собой составы с быстрым высвобождением или составы пролонгированного действия. Кроме того, соединения можно вводить местными, а не системными средствами, как, например, с помощью введения (например, путем инъекции) в место локализации опухоли.

[048] Жидкие дозированные формы для перорального введения включают, но не ограничены перечисленными, фармацевтически приемлемые эмульсии, микроэмульсии, растворы, суспензии, сиропы и эликсиры. Помимо активных соединений, указанные жидкие

лекарственные формы могут содержать инертные разбавители, широко используемые в данной области техники, такие как, например, вода или другие растворители, солюбилизирующие агенты и эмульгаторы, такие как этиловый спирт, изопропиловый спирт, этилкарбонат, этилацетат, бензиловый спирт, бензилбензоат, пропиленгликоль, 1,3-бутиленгликоль, циклодекстрины, диметилформамид, масла (в частности, хлопковое, арахисовое, кукурузное, зародышевое, оливковое, касторовое и кунжутное масла), глицерин, тетрагидрофурфуриловый спирт, полиэтиленгликоли и эфиры сорбитана и жирных кислот, и смеси указанных веществ. Кроме инертных разбавителей композиции для перорального приема также могут включать адъюванты, такие как смачивающие агенты, эмульгирующие и суспендирующие агенты, подсластители, вкусовые добавки и ароматизаторы.

[049] Инъецируемые препараты, например, стерильные инъецируемые водные или масляные суспензии, могут быть приготовлены по способам, известным в данной области техники, с применением подходящих диспергирующих или смачивающих агентов и суспендирующих агентов. Стерильный инъецируемый препарат также может представлять собой стерильный инъецируемый раствор, суспензию или эмульсию в нетоксичном подходящем для парентерального введения разбавителе или растворителе, например, раствор в 1,3-бутандиоле. В число подходящих носителей и растворителей, которые можно применять, входят вода, раствор Рингера, носители и растворители согласно Фармакопее США и изотонический раствор хлорида натрия. Кроме того, стерильные нелетучие масла обычно применяют в качестве растворителя или суспендирующей среды. Для этой цели можно применять любое безвкусное нелетучее масло, включая синтетические моно- или диглицериды. Кроме того, жирные кислоты, такие как олеиновая кислота, применяют для получения инъецируемых составов. Инъецируемые составы можно стерилизовать, например, путем фильтрования через удерживающий бактерии фильтр или путем включения стерилизующих агентов в виде стерильных твердых композиций, которые можно растворить или диспергировать в стерильной воде или другой стерильной

инъецируемой среде перед применением. Композиции, приготовленные для парентерального введения, можно вводить путем болюсной инъекции или путем введения через определенные интервалы времени, или путем непрерывной инфузии.

[050] Твердые дозированные формы для перорального введения включают капсулы, таблетки, пилюли, порошки и гранулы. В таких твердых дозированных формах активное соединение смешано с по меньшей мере одним инертным фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом или носителем, таким как цитрат натрия или дикальцийфосфат, и/или a) наполнителями или разбавителями, такими как крахмалы, лактоза, сахароза, глюкоза, маннит и кремниевая кислота, b) связующими веществами, такими как, например, карбоксиметилцеллюлоза, альгинаты, желатин, поливинилпирролидинон, сахароза и камедь, c) увлажнителями, такими как глицерин, d) дезинтегрирующими агентами, такими как агар-агар, карбонат кальция, картофельный или маниоковый крахмал, альгиновая кислота, некоторые силикаты и карбонат натрия, e) агентами, замедляющими растворение, такими как парафин, f) усилителями абсорбции, такими как соединения четвертичного аммония, g) смачивающими агентами, такими как, например, цетиловый спирт и глицеролмоностеарат, h) абсорбентами, такими как каолин и бентонитовая глина, и i) смазывающими веществами, такими как тальк, стеарат кальция, стеарат магния, твердые полиэтиленгликоли, лаурилсульфат натрия, и смесями указанных веществ. В случае капсул, таблеток и пилюль, дозированная форма также может содержать буферные вещества, такие как фосфаты или карбонаты.

[051] Твердые композиции аналогичного типа также можно применять в качестве наполнителей в мягких и твердых желатиновых капсулах, используя такие вспомогательные вещества, как лактоза или молочный сахар, а также высокомолекулярные полиэтиленгликоли и тому подобные. Твердые дозированные формы в виде таблеток, драже, капсул, пилюль и гранул можно получить с покрытиями и оболочками, такими как энтеросолюбильные покрытия и другие покрытия, хорошо известные в области фармацевтики. Такие дозированные формы могут содержать замутняющие агенты и

также могут иметь состав, обеспечивающий высвобождение действующего ингредиента(ов) исключительно, или предпочтительно, в определенных отделах кишечника, при этом указанное высвобождение может являться замедленным. Примеры инкапсулирующих композиций, которые можно применять, включают полимерные вещества и воски. Твердые композиции аналогичного типа также можно применять в качестве наполнителей в мягких и твердых желатиновых капсулах, используя такие вспомогательные вещества, как лактоза или молочный сахар, а также высокомолекулярные полиэтиленгликоли и тому подобное.

[052] Активные соединения также могут находиться в микроинкапсулированной форме вместе с одним или более вспомогательными веществами, как отмечалось выше. Твердые дозированные формы в виде таблеток, драже, капсул, пилюль и гранул можно получить с покрытиями и оболочками, такими как энтеросолюбильные покрытия, покрытия, обеспечивающие контролируемое высвобождение, и другие покрытия, хорошо известные в области фармацевтики. В таких твердых дозированных формах активное соединение может находиться в смеси с по меньшей мере одним инертным разбавителем, таким как сахароза, лактоза или крахмал. Такие дозированные формы также могут содержать, как и в обычной практике, дополнительные вещества, отличные от инертных разбавителей, например, смазывающие вещества для таблетирования и другие вспомогательные средства для таблетирования, такие как стеарат магния и микрокристаллическая целлюлоза. В случае капсул, таблеток и пилюль, дозированные формы также могут включать буферные вещества. Такие дозированные формы могут содержать замутняющие агенты и также могут иметь состав, обеспечивающий высвобождение действующего ингредиента(ов) исключительно, или предпочтительно, в определенных отделах кишечника, при этом указанное высвобождение может являться замедленным. Примеры инкапсулирующих композиций, которые можно применять, включают полимерные вещества и воски.

[053] Дозированные формы для топического или трансдермального введения соединения согласно настоящему

изобретению включают мази, пасты, крема, лосьоны, гели, порошки, растворы, спреи, средства для ингаляции или пластыри. Активный компонент смешивают в стерильных условиях с фармацевтически приемлемым носителем и любыми необходимыми консервантами или буферами, применение которых может требоваться. Офтальмические составы, ушные капли и глазные капли также находятся в рамках настоящего изобретения. Дополнительно, настоящее изобретение включает применение трансдермальных пластырей, которые имеют дополнительное преимущество в виде обеспечения контролируемой доставки соединения в организм. Такие дозированные формы можно получить путем растворения или распределения указанного соединения в подходящей среде. Усилители всасывания также можно применять для повышения проникновения соединения через кожу. Скорость можно контролировать либо путем обеспечения контролирующей скорость мембраны, либо путем диспергирования соединения в полимерной матрице или геле.

[054] В некоторых вариантах реализации соединение формулы (I) вводят внутривенно. В таких вариантах реализации соединение формулы (I), где Z^1 и Z^2 вместе образуют фрагмент, представляющий собой производное комплексообразующего агента на основе бороновой кислоты, можно получить в виде лиофилизированного порошка, как описано выше. Влагосодержание лиофилизированного порошка предпочтительно восстанавливают путем добавления водного растворителя, подходящего для фармацевтического введения. Примеры подходящих для восстановления влагосодержания растворителей включают, без ограничения, воду, солевой раствор и фосфатно-солевой буферный раствор (ФБР). Предпочтительно, влагосодержание лиофилизированного порошка восстанавливают нормальным (0,9%) физиологическим раствором. После восстановления влагосодержания устанавливается равновесие между боронатным эфиром и соответствующей свободной бороновой кислотой. В некоторых вариантах реализации равновесие достигается быстро, например, в течение 10-15 минут после добавления водной среды. Относительные концентрации боронатного эфира и бороновой

кислоты, находящихся в равновесии, зависят от таких параметров, как, например, pH раствора, температура, природа комплексообразующего агента на основе бороновой кислоты и отношение содержания комплексообразующего агента на основе бороновой кислоты к содержанию боронатного эфира, присутствующего в лиофилизированном порошке.

[055] Фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению предпочтительно готовят для введения пациенту, имеющему повышенный риск развития или рецидива опосредуемого протеасомами расстройства или страдающему указанным расстройством. Термин "пациент" в настоящем описании означает животное, предпочтительно, млекопитающее, более предпочтительно, человека. Предпочтительными фармацевтическими композициями согласно настоящему изобретению являются композиции, приготовленные для перорального, внутривенного или подкожного введения. Тем не менее, любая из указанных выше дозированных форм, содержащих терапевтически эффективное количество соединения согласно настоящему изобретению, может быть получена с помощью проведения обычных экспериментов и, следовательно, находится в рамках настоящего изобретения. В некоторых вариантах реализации фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению может дополнительно содержать другой терапевтический агент. В некоторых вариантах реализации такой другой терапевтический агент представляет собой агент, который обычно вводят пациентам с заболеванием или патологическим состоянием, подвергаемым лечению.

[056] Под "терапевтически эффективным количеством" подразумевают количество, достаточное для того, чтобы вызывать заметное снижение активности протеасом или тяжести опосредуемого протеасомами расстройства. Необходимое количество ингибитора протеасом будет зависеть от эффективности указанного ингибитора по отношению к данному типу клеток и периода времени, требующегося для лечения расстройства. Также представляется очевидным, что конкретная дозировка и схема лечения для любого конкретного пациента будет зависеть от целого ряда факторов, включая активность конкретного

применяемого соединения, возраст, массу тела, общее состояние здоровья, пол и режим питания пациента, продолжительность введения, скорость выведения, комбинации лекарственных препаратов, мнение лечащего врача и тяжесть конкретного заболевания, подвергаемого лечению. Количество дополнительного терапевтического агента, присутствующего в композиции согласно настоящему изобретению, обычно не превышает количество, которое обычно вводят в композиции, содержащей этот терапевтический агент в качестве единственного активного агента. Предпочтительно, количество дополнительного терапевтического агента находится в диапазоне от примерно 50% до примерно 100% от количества, обычно присутствующего в композиции, содержащей этот агент в качестве единственного терапевтически активного агента.

[057] В другом аспекте настоящего изобретения предложен способ лечения пациента, имеющего повышенный риск развития или рецидива опосредуемого протеасомами расстройства или страдающего от указанного расстройства. В настоящем описании термин "опосредуемое протеасомами расстройство" включает любое расстройство, заболевание или патологическое состояние, вызываемое или характеризующееся повышенной экспрессией или активностью протеасом или требующее активности протеасом. Термин "опосредуемое протеасомами расстройство" также включает любое расстройство, заболевание или патологическое состояние, при котором ингибирование активности протеасом обеспечивает положительный эффект.

[058] Например, соединения и фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению подходят для лечения расстройств, опосредуемых белками (например, NFkB, $p27^{Kip}$, $p21^{WAF/CIP1}$, p53), которые регулируются активностью протеасом. Такие расстройства включают воспалительные расстройства (например, ревматоидный артрит, воспалительное заболевание кишечника, астму, хроническое обструктивное заболевание легких (COPD), остеоартрит, дерматоз (например, атопический дерматит, псориаз)), сосудистые пролиферативные расстройства (например, атеросклероз, рестеноз), офтальмологические пролиферативные

расстройства (например, диабетическую ретинопатию), доброкачественные пролиферативные расстройства (например, гемангиому), аутоиммунные заболевания (например, множественный склероз, отторжение тканей и органов), а также воспаление, связанное с инфекцией (например, иммунные реакции), нейродегенеративные расстройства (например, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, заболевание двигательных нейронов, невропатическую боль, расстройства, связанные с триплетными повторами, астроцитому и нейродегенерацию в результате алкогольной болезни печени), ишемическое повреждение (например, инсульт), и кахексию (например, ускоренный распад белка мышц, который сопровождает различные физиологические и патологические состояния (например, повреждение нерва, голодание, лихорадку, ацидоз, ВИЧ-инфекцию, раковое заболевание и некоторые эндокринопатии)).

[059] Соединения и фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению особенно подходят для лечения рака. В настоящем описании, термин "рак" относится к клеточному расстройству, характеризуемому неконтролируемой или разрегулированной пролиферацией клеток, пониженной клеточной дифференцировкой, патологической способностью проникать в окружающие ткани и/или способностью вызывать новый рост в эктопических участках. Термин "рак" включает, но не ограничен перечисленными, солидные опухоли и гемопоэтические опухоли. Термин "рак" также включает заболевания кожи, тканей, органов, кости, хряща, крови и сосудов. Кроме того, термин "рак" включает первичные и метастатические раковые заболевания.

[060] Неограничивающие примеры солидных опухолей, которые можно лечить с помощью предложенных ингибиторов протеасом, включают рак поджелудочной железы; рак мочевого пузыря; колоректальный рак; рак молочной железы, включая метастатический рак молочной железы; рак предстательной железы, включая андроген-зависимый и андроген-независимый рак предстательной железы; рак почки, включая, например, метастатический светлоклеточный рак; гепатоцеллюлярный рак; рак легких, включая, например, немелкоклеточный рак легких (NSCLC),

бронхиолоальвеолярную карциному (BAC) и аденокарциному легкого; рак яичников, включая, например, прогрессирующий эпителиальный или первичный рак брюшины; рак шейки матки; рак ЖКТ; рак пищевода; рак головы и шеи, включая, например, плоскоклеточную карциному головы и шеи; меланому; нейроэндокринный рак, включая метастатические нейроэндокринные опухоли; опухоли мозга, включая, например, глиому, анапластическую олигодендроглиому, мультиформную глиобластому у взрослых и анапластическую астроцитому у взрослых; рак кости; и саркому мягких тканей.

[061] Неограничивающие примеры гематологических злокачественных новообразований, которые можно лечить с помощью предложенных ингибиторов протеасом, включают острую миелоидную лейкемию (AML); хроническую миелогенную лейкемию (CML), включая CML в фазе акселерации и CML в фазе бластов (CML-BP); острую лимфобластную лейкемию (ALL); хроническую лимфоцитарную лейкемию (CLL); болезнь Ходжкина (HD); неходжкинскую лимфому (NHL), включая фолликулярную лимфому и лимфому из клеток мантийной зоны; В-клеточную лимфому; Т-клеточную лимфому; множественную миелому (MM); макроглобулинемию Вальденстрема; миелодиспластические синдромы (MDS), включая рефрактерную анемию (RA), рефрактерную анемию с кольцевыми сидеробластами (RARS), (рефракторную анемию с повышенным содержанием бластов (RAEB) и RAEB с трансформацией (RAEB-T); и миелопролиферативные синдромы.

[062] В некоторых вариантах реализации соединение или композицию согласно настоящему изобретению применяют для лечения пациента, имеющего повышенный риск развития или рецидива или страдающего от ракового заболевания, выбранного из группы, состоящей из множественной миеломы и лимфомы из клеток мантийной зоны.

[063] В некоторых вариантах реализации ингибитор протеасом согласно настоящему изобретению вводят в сочетании с другим терапевтическим агентом. Другой терапевтический агент также может ингибировать протеасомы или может действовать по другому механизму. В некоторых вариантах реализации указанный другой терапевтический агент представляет собой агент, который обычно

вводят пациентам с данным заболеванием или патологическим состоянием, подвергаемым лечению. Ингибитор протеасом согласно настоящему изобретению можно вводить вместе с другим терапевтическим агентом в составе одной дозированной формы или в виде отдельной дозированной формы. При введении в виде отдельной дозированной формы указанный другой терапевтический агент можно вводить перед введением, одновременно или после введения ингибитора протеасом согласно настоящему изобретению.

[064] В некоторых вариантах реализации ингибитор протеасом формулы (I) вводят в сочетании с противораковым агентом. В настоящем описании термин "противораковый агент" относится к любому агенту, который вводят субъекту с раковым заболеванием для лечения указанного ракового заболевания.

[065] Неограничивающие примеры повреждающих ДНК химиотерапевтических агентов включают ингибиторы топоизомеразы I (например, иринотекан, топотекан, камптотецин и их аналоги или метаболиты, и доксорубицин); ингибиторы топоизомеразы II (например, этопозид, тенипозид и даунорубицин); алкилирующие агенты (например, мелфалан, хлорамбуцил, бусульфан, тиотепа, ифосфамид, кармустин, ломустин, семустин, стрептозоцин, декарбазин, метотрексат, митомицин С и циклофосфамид); ДНК-интеркаляторы (например, цисплатин, оксалиплатин и карбоплатин); ДНК-интеркаляторы и источники свободных радикалов, такие как блеомицин; и миметики нуклеозидов (например, 5-фторурацил, капецитабин, гемцитабин, флударабин, цитарабин, меркаптопурин, тиогуанин, пентостатин и гидроксимочевина).

[066] Химиотерапевтические агенты, которые нарушают репликацию клетки, включают: паклитаксел, доцетаксел и родственные аналоги; винкристин, винбластин и родственные аналоги; талидомид, леналидомид и родственные аналоги (например, CC-5013 и CC-4047); ингибиторы протеин-тирозинкиназ (например, мезилат иматиниба и гефитиниб); ингибиторы протеасом (например, бортезомиб); ингибиторы NF-kB, включая ингибиторы IkB-киназы; антитела, которые связываются с белками, избыточная экспрессия которых имеет место при раковых заболеваниях, и тем

самым снижают репликацию клеток (например, трастузумаб, ритуксимаб, цетуксимаб и бевацизумаб); и другие ингибиторы белков или ферментов, повышенная регуляция, избыточная экспрессия или активация которых имеет место при раковых заболеваниях, ингибирование которых снижает репликацию клеток.

[067] Для более полного понимания настоящего изобретения далее приведены следующие примеры получения и проведения исследований. Эти примеры иллюстрируют получение или исследование конкретных соединений и никоим образом не ограничивают настоящее изобретение.

ПРИМЕРЫ

Сокращения

DCM метиленхлорид

DIEA диизопропилэтиламин

EDCI гидрохлорид N-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбодиимида

EtOAc этилацетат

ч часы

ВЭЖХ высокоэффективная жидкостная хроматография

TBTU тетрафторборат орто-бензотриазол-1-ил-N,N,N',N'-тетраметилурония

HOBt гидрат 1-гидроксибензтриазола

ЖХ-МС жидкостная хроматография - масс-спектрометрия

мин минуты

tr время удерживания из спектров диодной матрицы

Аналитические методы ЖХ-МС

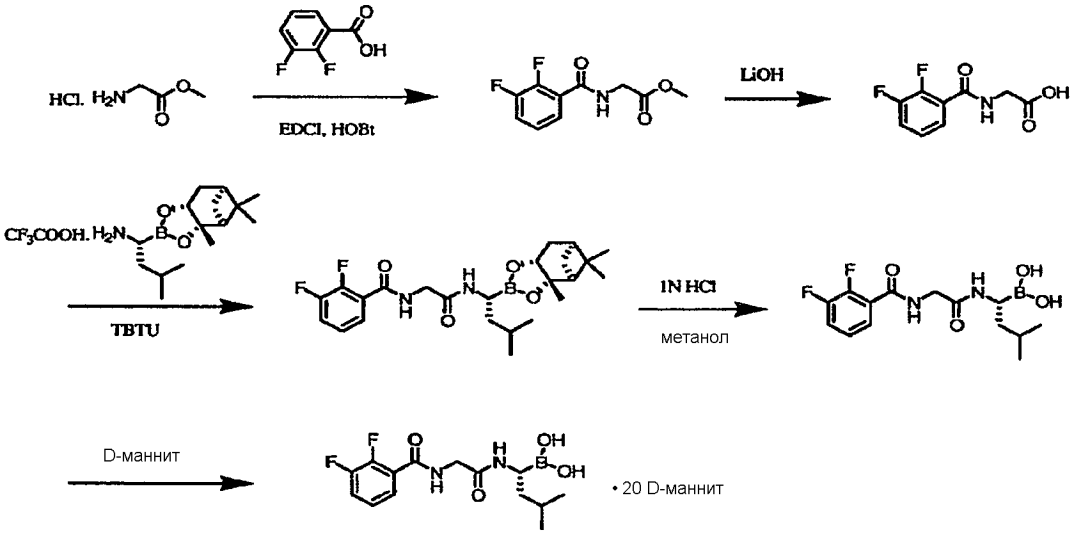
[068] Спектры получали на колонке Symmetry C18 – 3,5 мкм – 4,6×50 мм, используя следующий градиент:

Растворитель A: 2% изопропилового спирта, 98% воды, 10 мМ NH_4OAc

Растворитель B: 75% ацетонитрила, 25% метанола, 10 мМ NH_4OAc

Время [мин]	Расход [мл/мин]	% растворителя B
0,0	1,0	5,0
3,5	1,0	100,0
4,9	1,0	100,0
5,0	1,0	5,0

Пример 1: Синтез [(1R)-1-({[(2,3-дифторбензоил)амино]ацетил}амино)-3-метилбутил)бороновой кислоты • 20 D-маннита (I-1)



Этап 1: метил[(2,3-дифторбензоил)амино]ацетат

[069] К раствору 2,3-дифторбензойной кислоты (0,190 г, 1,2 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл) добавляли гидрохлорид сложного глицинметилового эфира (0,150 г, 1,2 ммоль), HOBt (0,162 г, 1,2 ммоль), DIEA (0,209 мл, 1,2 ммоль) и EDCI (0,252 г, 1,3 ммоль). Реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение ночи. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором бикарбоната натрия, и продукт разделяли в DCM. Отделение органического слоя, а затем удаление растворителя позволяло получить метил[(2,3-дифторбензоил)амино]ацетат, который использовали на следующем этапе без очистки.

Этап 2: [(2,3-дифторбензоил)амино]уксусная кислота

[070] К раствору метил[(2,3-дифторбензоил)амино]ацетата (0,250 г, 1,1 ммоль) в метаноле (7 мл) добавляли гидроксид лития (0,053 г, 2,2 ммоль) и воду (3 мл). Реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение ночи. Смесь разбавляли водой

(20 мл) и подкисляли 1N HCl (5 мл). Продукт разделяли в DCM/метаноле (4:1). Органический слой сушили над сульфатом натрия и растворитель удаляли с получением [(2,3-дифторбензоил)амино]уксусной кислоты, которую использовали на следующем этапе без очистки.

Этап 3: 2,3-дифтор-N-[2-({(1R)-3-метил-1-[(3aR,4R,6R,7aS)-3a,5,5-триметилгексагидро-4,6-метан-1,3,2-бензодиоксаборол-2-ил]бутил}амино)-2-оксоэтил]бензамид

[071] К раствору [(2,3-дифторбензоил)амино]уксусной кислоты (0,205 г, 0,95 ммоль) в диметилформамиде (10 мл) добавляли TBTU (0,337 г, 1,0 ммоль) и (1R)-3-метил-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-триметилгексагидро-4,6-метан-1,3,2-бензодиоксаборол-2-ил]бутан-1-амин в виде трифторацетатной соли (0,362 г, 0,95 ммоль). Смесь оставляли охлаждаться до 0°C и добавляли по каплям DIEA (0,498 мл, 2,9 ммоль). Реакционную смесь оставляли для нагревания до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Реакцию гасили водой (100 мл) и продукт разделяли в DCM. Органический слой сушили над сульфатом натрия и удаляли растворитель с получением 2,3-дифтор-N-[2-({(1R)-3-метил-1-[(3aR,4R,6R,7aS)-3a,5,5-триметилгексагидро-4,6-метан-1,3,2-бензодиоксаборол-2-ил]бутил}амино)-2-оксоэтил]бензамида.

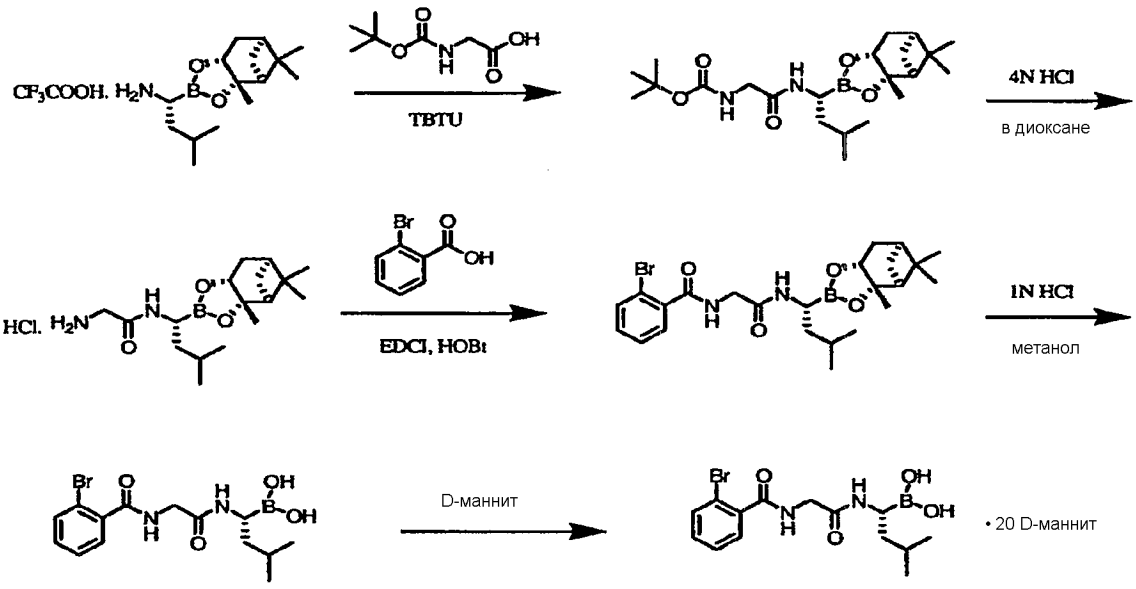
Этап 4: [(1R)-1-({(2,3-дифторбензоил)амино)ацетил}амино)-3-метилбутил]бороновая кислота

[072] К раствору 2,3-дифтор-N-[2-({(1R)-3-метил-1-[(3aR,4R,6R,7aS)-3a,5,5-триметилгексагидро-4,6-метан-1,3,2-бензодиоксаборол-2-ил]бутил}амино)-2-оксоэтил]бензамида (0,536 г, 1,2 ммоль) в метаноле/1N HCl (1:1) (1,5 мл) добавляли гептанол (1 мл) и изобутилборат (0,207 г, 2,0 ммоль). Реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение ночи. Слой гептанола отделяли и слой метанол/HCl концентрировали. Неочищенный продукт очищали с помощью ВЭЖХ с обращенной фазой с получением [(1R)-1-({(2,3-дифторбензоил)амино)ацетил}амино)-3-метилбутил]бороновой кислоты.

Этап 5: [(1R)-1-({(2,3-дифторбензоил)амино)ацетил}амино)-3-метилбутил]бороновая кислота • 20 D-маннит (I-1)

[073] К раствору [(1R)-1-({(2,3-дифторбензоил)амино)ацетил}амино)-3-метилбутил]бороновой кислоты (0,085 г, 0,26 ммоль) в трет-бутиловом спирте (2 мл) и воде (5 мл) добавляли D-маннит (0,943 г, 5,2 ммоль). Раствор нагревали и оставляли перемешиваться до полного растворения твердых веществ. Раствор затем замораживали и растворитель удаляли путем лиофилизации с получением [(1R)-1-({(2,3-дифторбензоил)амино)ацетил}амино)-3-метилбутил]бороновой кислоты • 20 D-маннита (I-1) (0,98 г, 97 %).

Пример 2: Синтез [(1R)-1-({(2-бромбензоил)амино)ацетил}амино)-3-метилбутил]бороновой кислоты • 20 D-маннита (I-5)



Этап 1: трет-бутил-[2-({(1R)-3-метил-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-триметилгексагидро-4,6-метан-1,3,2-бензодиоксаборол-2-ил]бутил}амино)-2-оксоэтил]карбамат

[074] К смеси (1R)-3-метил-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-триметилгексагидро-4,6-метан-1,3,2-бензодиоксаборол-2-ил]бутан-1-амина в виде трифторацетатной соли (4,9 г, 10,8 ммоль), N-•-(трет-бутоксикарбонил)глицина (1,98 г, 11,3 ммоль) и TBTU (3,81 г, 11,9 ммоль) в DCM (100 мл) добавляли по каплям в течение 15 мин раствор DIEA (5,64 мл, 32,4 ммоль) в DCM (25 мл).

Реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение ночи и концентрировали. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии с получением трет-бутил-[2-({(1R)-3-метил-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-триметилгексагидро-4,6-метан-1,3,2-бензодиоксаборол-2-ил]бутил}амино)-2-оксоэтил]карбамата (2,5 г, 55%).

Этап 2; 2-амино-N-[(1R)-3-метил-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-триметилгексагидро-4,6-метан-1,3,2-бензодиоксаборол-2-ил]бутил}ацетамид

[075] К раствору трет-бутил-[2-({(1R)-3-метил-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-триметилгексагидро-4,6-метан-1,3,2-бензодиоксаборол-2-ил]бутил}амино)-2-оксоэтил]карбамата (2,5 г, 5,9 ммоль) в DCM (15 мл) добавляли 4M HCl в диоксане (5,9 мл). Реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение 2 ч, и концентрировали с получением 2-амино-N-[(1R)-3-метил-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-триметилгексагидро-4,6-метан-1,3,2-бензодиоксаборол-2-ил]бутил}ацетамида, который использовали на следующем этапе без очистки.

Этап 3: 2-бром-N-[2-({(1R)-3-метил-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-триметилгексагидро-4,6-метан-1,3,2-бензодиоксаборол-2-ил]бутил}амино)-2-оксоэтил]бензамид

[076] К раствору 2-бромбензойной кислоты (0,124 г, 0,62 ммоль) в DCM (2,25 мл) добавляли EDCI (0,119 г, 0,62 ммоль), HOBt (0,084 г, 0,62 ммоль), N-метилморфолин (0,185 мл, 1,68 ммоль) и 2-амино-N-[(1R)-3-метил-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-триметилгексагидро-4,6-метан-1,3,2-бензодиоксаборол-2-ил]бутил}ацетамид (0,2 г, 0,56 ммоль). Реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение 2 ч и концентрировали. Осадок разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Органические растворы объединяли, промывали солевым раствором, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии с получением 2-бром-N-[2-({(1R)-3-метил-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-триметилгексагидро-4,6-метан-1,3,2-бензодиоксаборол-2-ил]бутил}амино)-2-оксоэтил]бензамида (0,22 г, 78 %).

Этап 4: [(1R)-1-({[(2-бромбензоил)амино]ацетил}амино)-3-

метилбутил]бороновая кислота

[077] К раствору 2-бром-N-[2-({(1R)-3-метил-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-триметилгексагидро-4,6-метан-1,3,2-бензодиоксаборол-2-ил]бутил}амино)-2-оксоэтил]бензамида (0,220 г, 0,44 ммоль) в метаноле/гексане (1:1) (2,2 мл) добавляли 1N HCl (1 мл, 1,0 ммоль) и изобутилборат (0,078 г, 0,76 ммоль). Реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали и очищали с помощью ВЭЖХ с обращенной фазой с получением [(1R)-1-({[(2-бромбензоил)амино]ацетил}амино)-3-метилбутил]бороновой кислоты (0,119 г, 73 %).

Этап 5: [(1R)-1-({(2-бромбензоил)амино)ацетил}амино)-3-метилбутил]бороновая кислота • 20 D-маннит (I-5)

[078] К раствору [(1R)-1-({[(2-бромбензоил)амино]ацетил}амино)-3-метилбутил]бороновой кислоты (0,103 г, 0,28 ммоль) в трет-бутиловом спирте (9 мл) и воде (15 мл) добавляли D-маннит (1,01 г, 5,5 ммоль). Раствор нагревали и оставляли перемешиваться до полного растворения твердых веществ. Раствор затем замораживали и растворитель удаляли путем лиофилизации с получением [(1R)-1-({(2-бромбензоил)амино)ацетил}амино)-3-метилбутил]бороновой кислоты • 20 D-маннита (I-5) (0,92 г, 84 %).

[079] Соединения в следующей таблице получали из подходящих начальных материалов способом, аналогичным способу, приведенному в Примере 1 или 2:

I-1	ЖХ-МС: ЭР- 327,3, tr = 3,36 мин.
I-2	ЖХ-МС: ЭР- 343-2, tr = 3,62 мин.
I-3	ЖХ-МС: ЭР- 327,3, tr = 3,49 мин.
I-4	ЖХ-МС: ЭР- 327,2, tr = 327 мин.
I-5	ЖХ-МС: ЭР- 369,2, tr = 3,30 мин. ^{1}H ЯМР (300 МГц, d_4-MeOD) 8:7,62 (дд, 1H), 7,28-7,50 (м, 3H), 4,19 (с, 2H), 2,70-2,78 (м, 1H), 1,57-1,71 (м, 1H), 1,26-1,40 (м, 2H) и 0,89 (д, 6H).
I-6	ЖХ-МС: ЭР- 309,1, tr = 3,14 мин.
I-7	ЖХ-МС: ЭР- 343,2, tr = 3,30 мин.

I-8	ЖХ-МС: ЭР- 309,3, tr = 3,23 мин.
I-9	ЖХ-МС: ЭР- 327,3, tr = 3,49 мин.
I-10	ЖХ-МС: ЭР- 325,2, tr = 3,58 мин.
I-11	ЖХ-МС: ЭР- 359,2, tr - 3,66 мин. ^{1}Н ЯМР (300 МГц, d_4MeOD) 8: 7,62 (с, 1Н), 7,49 (д, 2Н), 4,23 (с, 2Н), 2,74-2,82 (м, 1Н), 1,62-1,78 (м, 1Н), 1,30-1,45 (м, 2Н) и 0,95 (д, 6Н).
I-12	ЖХ-МС: ЭР- 359,2, tr = 3,95 мин.
I-13	ЖХ-МС: ЭР- 309,2, tr = 3,34 мин.
I-14	ЖХ-МС: ЭР- 343,2, tr = 3,44 мин.
I-15	ЖХ-МС: ЭР- 359,2, tr = 3,26 мин.
I-16	ЖХ-МС: ЭР- 325,2, tr = 3,20 мин.
I-17	ЖХ-МС: ЭР- 327,3, tr = 3,39 мин.
I-18	ЖХ-МС: ЭР- 343,2, tr - 3,58 мин.
I-19	ЖХ-МС: ЭР- 325,1, tr - 3,51 мин.
I-20	ЖХ-МС: ЭР- 359,2, tr = 3,54 мин.
I-21	ЖХ-МС: ЭР- 359,2, tr = 3,99 мин.

Пример 2: Исследование с применением протеасомы 20S

[080] К 1 мкл исследуемого соединения, растворенного в ДМСО, в 384-луночном черном микротитрационном планшете добавляли 25 мкл используемого в данном исследовании буфера при 37°C, содержащего активатор PA28 человека (Boston Biochem, конечная концентрация 12 нМ) с Ac-WLA-AMC (β5-селективный субстрат) (конечная концентрация 15 мкМ), а затем добавляли 25 мкл используемого в данном исследовании буфера при 37°C, содержащего 20S протеасомы человека (Boston Biochem, конечная концентрация 0,25 нМ). Используемый в исследовании буфер содержал 20 мМ HEPES, 0,5 мМ EDTA и 0,01% BSA, pH 7,4. За ходом реакции следили с помощью планшет-ридера BMG Galaxy (37°C, возбуждение на 380 нм, испускание на 460 нм, усиление 20). Процент ингибирования рассчитывали относительно контрольных образцов с 0% ингибирования (ДМСО) и 100% ингибирования (10 мкМ бортезомиб).

[081] В ходе указанного исследования все соединения с I-1

по I-21 проявляли значения IC_{50}, меньшие чем 50 нМ.

Пример 3: Антипролиферативное исследование

[082] HCT-116 (1000) или другие опухолевые клетки в 100 мкл подходящей культуральной среды (McCoy 5A для HCT-116, Invitrogen), дополненной 10% эмбриональной бычьей сывороткой (Invitrogen), высевали в лунки 96-луночного планшета для выращивания культуры и инкубировали в течение ночи при 37°C. Тестируемые соединения добавляли в лунки, и планшеты инкубировали в течение 96 часов при 37°C. Реагент MTT или WST (10 мкл, Roche) добавляли в каждую лунку и инкубировали в течение 4 часов при 37°C, как описано у производителя. Для MTT метаболизированный краситель солюбилизировали в течение ночи согласно инструкции производителя (Roche). Оптическую плотность для каждой лунки считывали при 595 нм (исходный) и 690 нм (эталон) для MTT и 450 нм для WST, применяя спектрофотометр (Molecular Devices). Для MTT значения оптической плотности эталона вычитали из значений исходной длины волны. Процент ингибирования рассчитывали, используя значения, полученные для контрольного образца с ДМСО, принятые равными 100%.

Пример 4: Модель опухолевой эффективности *in vivo*

[083] Свежеполученные диссоциированные HCT-116 ($2\text{-}5\times10^6$) или другие опухолевые клетки в 100 мкл среды RPMI-1640 (Sigma-Aldrich) асептически инъецировали в подкожное пространство в правой дорсальной стороне самок голых мышей CD-1 (возраст 5-8 недель, Charles River), применяя 1 мл иглу размером 26 3/8-ga (Becton Dickinson Ref#309625). В качестве альтернативы, некоторые ксенотрансплантатные модели требуют серийного пассирования опухолевых фрагментов. В этих случаях, небольшие фрагменты опухолевой ткани (приблизительно 1 $мм^3$) имплантируют подкожно в правую дорсальную сторону анестезированных (3-5% смесь изофлуран/кислород) мышей C.B-17/SCID (возраст 5-8 недель, Charles River) через трокар размером 13-ga (Popper & Sons 7927). Начиная с 7 дня после инокуляции, опухоли измеряли дважды в неделю, используя штангенциркуль. Объемы опухоли рассчитывали, используя стандартные процедуры (0,5×

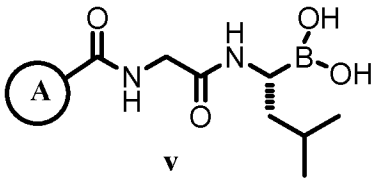
(длина×ширина^2)). Когда опухоли достигали объема, равного приблизительно 200 мм, мышей распределяли случайным образом по группам лечения и начинали давать лекарственный препарат. Дозировки и графики определяли для каждого эксперимента на основании более ранних результатов, полученных из фармакокинетических/фармакодинамических исследований и исследованиях максимально переносимой дозы. Контрольная группа получала среду без какого-либо препарата. Обычно тестируемое соединение (100-200 мкл) вводили внутривенным (игла 27-ga), пероральным (игла для гаважа 20-ga) или подкожным (игла 27-ga) путями в различных дозах и по различным графикам. Размер опухоли и вес тела измеряли дважды в неделю и исследование завершали, когда контрольные опухоли достигали приблизительно 2000 мм^3.

[084] Хотя настоящее изобретение описано выше с указанием некоторых деталей, призванных обеспечить ясность и более полное понимание изобретения, приведенные конкретные варианты реализации являются иллюстративными и не ограничивают настоящее изобретение. Для специалиста в данной области техники после ознакомления с настоящим описанием представляется очевидным, что возможные различные изменения по форме и содержанию также находятся в рамках настоящего изобретения, объем которого определяется в большей степени прилагаемой формулой изобретения, чем конкретными вариантами реализации.

[085] Патентная и научная литература, упоминаемая в настоящем описании, характеризуют сведения, доступные специалистам в данной области техники. Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в настоящем описании, имеют значения, обычно подразумеваемые средним специалистом в области техники, к которой относится настоящее изобретение. Содержание патентов, заявок на патент и источников, ссылки на которые приведены в настоящем описании, настоящим включены в настоящее описание посредством ссылки в той же степени, как если бы для каждого из таких документов конкретно и отдельно было указано, что данный документ включен посредством ссылки. В случае несоответствий настоящее описание, включая определения, будет определяющим.

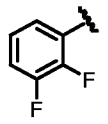
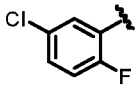
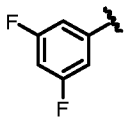
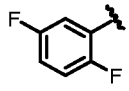
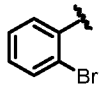
ИЗМЕНЕННАЯ ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

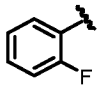
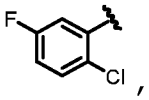
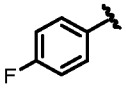
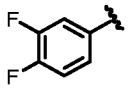
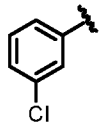
1. Способ получения соединения Формулы (v)

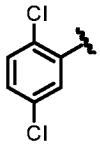
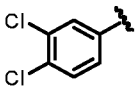
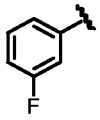
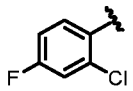
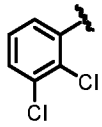


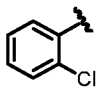
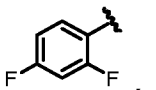
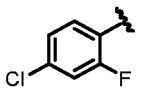
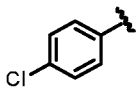
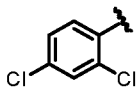
v

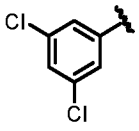
где Кольцо A выбирают из группы, состоящей из

 ,  ,  ,  ,  ,

 ,  ,  ,  ,  ,

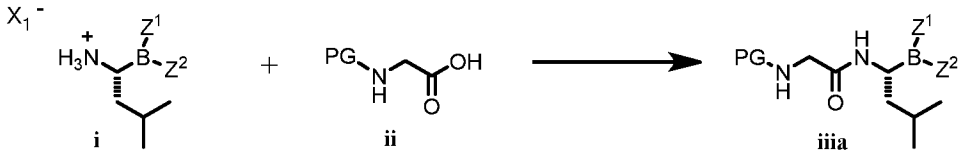
 ,  ,  ,  ,  ,

 ,  ,  ,  ,  ,

и  ;

включающий:

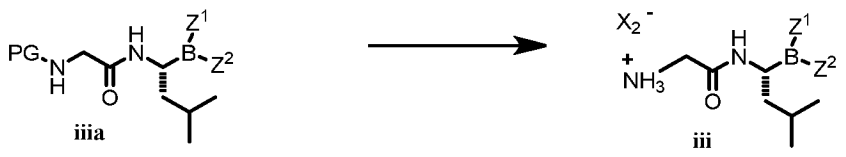
(1) взаимодействие соединения Формулы (i) с соединением Формулы (ii) с получением соединения Формулы (iiia)



i ii iiia

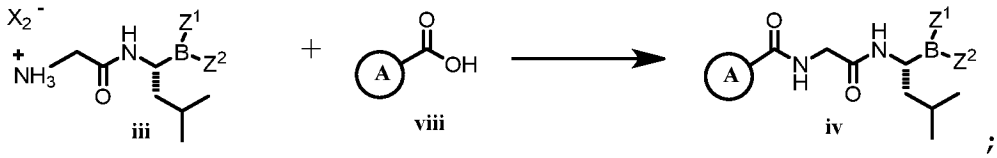
где PG представляет собой защитную группу;

(2) удаление защитной группы соединения Формулы (iiia) с получением соединения Формулы (iii)



iiia iii;

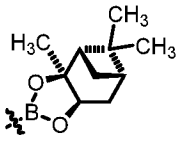
(3) взаимодействие соединения Формулы (iii) с соединением Формулы (viii) с получением соединения Формулы (iv)



; и

(4) удаление защитной группы соединения Формулы (iv) с получением соединения Формулы (v);

где Z^1 и Z^2 вместе с атомом бора, к которому они присоединены, образуют



;

где X_1^- представляет собой $CF_3CO_2^-$ и X_2^- представляет собой Cl^-.

2. Способ по п.1, где взаимодействие на стадиях (1) и (3) осуществляют в присутствии агента сочетания пептида.

3. Способ по п.2, где агент сочетания пептид выбирают из карбодиимидного агента, фосфониевого агента и урониевого агента.

4. Способ по п.3, где агент сочетания пептид выбирают из дициклогексилкарбодиимида (DCC), 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида (EDC), гексафторфосфата бензотриазол-1-илокситрис(диметиламино)фосфония (BOP), тетрафторбората O-(1H-бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония (TBTU) и N-гидроксибензотриазола (HOBt).

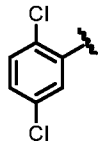
5. Способ по п.1, где взаимодействие на стадиях (1) и (3) осуществляют в присутствии растворителя.

6. Способ по п.5, где растворитель выбирают из дихлорметана, тетрагидрофурана и диметилформамида.

7. Способ по п.1, где PG представляет защитную группу, выбранную из ацильной защитной группы и уретановой защитной группы.

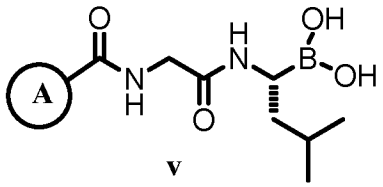
8. Способ по п.7, где защитную группу выбирают из формила, ацетила, сукцинила, метоксисукцинил; трет-бутоксикарбонила (Boc), бензилоксикарбонила (Cbz) и флуоренилметоксикарбонил (Fmoc).

9. Способ по п.1, где Кольцо A представляет собой



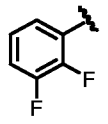
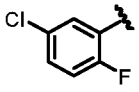
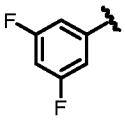
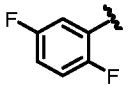
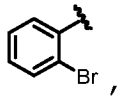
.

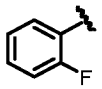
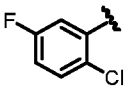
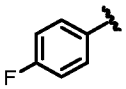
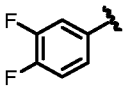
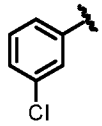
10. Способ получения соединения Формулы (**v**)

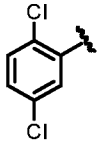
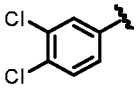
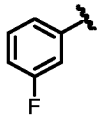
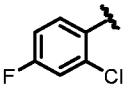
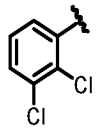


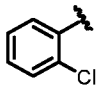
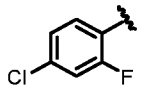
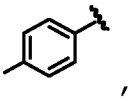
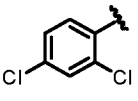
v

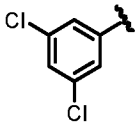
где Кольцо A выбирают из группы, состоящей из

 ,  ,  ,  ,  ,

 ,  ,  ,  ,  ,

 ,  ,  ,  ,  ,

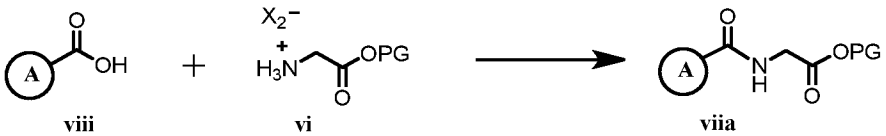
 ,  ,  ,  ,



и ;

включающий:

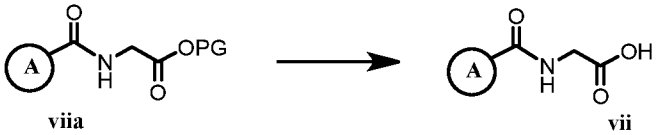
(1a) взаимодействие соединения Формулы (viii) с соединением Формулы (vi) с получением соединения Формулы (viia)



viii **vi** **viia**

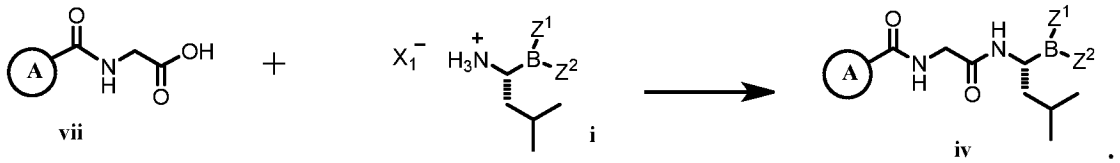
где PG представляет собой защитную группу;

(2a) удаление защитной группы соединения Формулы (viia) с получением соединения Формулы (vii);



viia **vii**

(3a) взаимодействие соединения Формулы (vii) с соединением Формулы (i) с получением Формулы (iv)

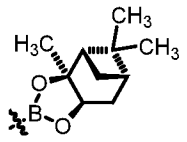


;

и

(4) удаление защитной группы соединения Формулы (**iv**) с получением соединения Формулы (**v**),

где Z^1 и Z^2 вместе с атомом бора, к которому они присоединены, образуют



;

где X_1^- представляет собой $CF_3CO_2^-$ и X_2^- представляет собой Cl^-.

11. Способ по п.10, где взаимодействие на стадиях (1a) и (3a) осуществляют в присутствии агента сочетания пептида.

12. Способ по п.11, где агент сочетания пептид выбирают из карбодиимидного агента, фосфониевого агента и урониевого агента.

13. Способ по п.12, где агент сочетания пептид выбирают из дициклогексилкарбодиимида (DCC), 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида (EDC), гексафторфосфата бензотриазол-1-илокситрис(диметиламино)фосфония (BOP), тетрафторбората O-(1H-бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония (TBTU) и N-гидроксибензтриазол (HOBt).

14. Способ по п.10, где взаимодействие на стадиях (1a) и (3a) осуществляют в присутствии растворителя.

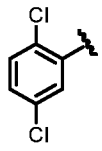
15. Способ по п.14, где растворитель выбирают из дихлорметана, тетрагидрофурана и диметилформамида.

16. Способ по п.10, где PG представляет защитную группу, выбранную из ацильной защитной группы и уретановой защитной группы.

17. Способ по п.16, где защитную группу выбирают из формила, ацетила, сукцинила, метоксисукцинил; трет-

бутоксикарбонила (Boc), бензилоксикарбонила (Cbz) и флуоренилметоксикарбонил (Fmoc).

18. Способ по п.10, где Кольцо А представляет собой



.

По доверенности

По доверенности