

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 201991517 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2019.12.30

(22) Дата подачи заявки
2017.12.22

(51) Int. Cl. C07F 5/02 (2006.01)
A61K 31/69 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(54) КОМПОЗИЦИИ И СПОСОБЫ ИНГИБИРОВАНИЯ АКТИВНОСТИ АРГИНАЗЫ

(31) 62/438,092; 62/439,614

(32) 2016.12.22; 2016.12.28

(33) US

(86) PCT/US2017/068307

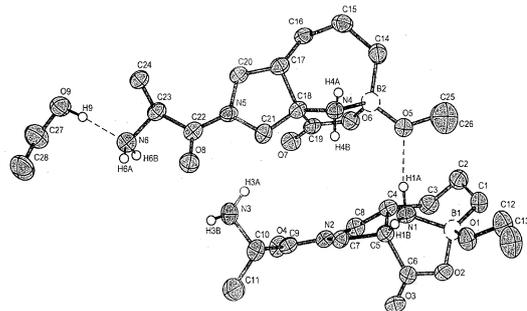
(87) WO 2018/119440 2018.06.28

(71) Заявитель:
КАЛИТЕРА БАЙОСАЙНСИЗ, ИНК.
(US)

(72) Изобретатель:
Сьорген Эрик Б., Ли Джим, Чень
Лицзин, Бильдо Роланд Дж., Стэнтон
Тимоти Ф., Ван Зандт Майкл,
Уайтхауз Даррен, Ягдманн Гуннар
Е., мл. (US), Петерсен Лене Раункйер
(DK), Парлати Франческо, Гросс
Мэтью И. (US)

(74) Представитель:
Фелицына С.Б. (RU)

(57) Изобретение относится к новому классу соединений, которые проявляют ингибирующую активность в отношении аргиназы, и к фармацевтическим композициям, содержащим соединения по изобретению. Также обеспечиваются способы лечения рака с помощью ингибиторов аргиназы в соответствии с изобретением.



201991517

A1

A1

201991517

КОМПОЗИЦИИ И СПОСОБЫ ИНГИБИРОВАНИЯ АКТИВНОСТИ АРГИНАЗЫ

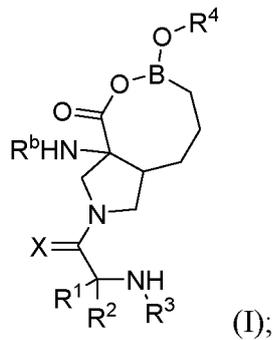
Предшествующий уровень техники

Рак характеризуется неконтролируемым ростом клеток в организме, что приводит к инвазии в жизненно важные органы и часто к смерти. Первоначально в фармакологическом лечении рака использовались неспецифические цитотоксические агенты, которые воздействовали на все быстро делящиеся клетки, включая нормальные клетки. Эти неспецифические цитотоксические агенты обладают противоопухолевым действием, но их применение часто ограничено тяжелой токсичностью. По мере развития понимания белков и путей, которые позволяют раковым клеткам расти, были разработаны новые более целенаправленные агенты, которые блокируют специфические белки, активирующиеся в раковых клетках.

Новой областью для разработки терапевтических средств, которая решает проблемы, возникающие при лечении рака, является иммуноонкология, также называемая иммунологией опухолей. Некоторые типы опухолей разработали механизмы, позволяющие избежать разрушения иммунной системой организма. Иммунология опухолей является терапевтической областью, направленной на активацию собственной иммунной системы организма для атаки и уничтожения опухолей. Натуральная аминокислота аргинин участвует в иммунологии опухоли, так как она важна для активации, роста и выживания борющихся с раком цитотоксических Т-клеток организма. Однако уровни аргинина истощаются в микроокружении опухоли аргиназой, ферментом, продуцируемым и секретируемым нейтрофилами и супрессорными клетками миелоидного происхождения (MDSC), которые накапливаются у онкологических пациентов с множественными гистотипами. Фактически, повышенные уровни фермента аргиназы наблюдались в плазме пациентов, страдающих почечно-клеточным раком, раком молочной железы, хроническим миелогенным лейкозом, раком пищевода, раком простаты, немелкоклеточным раком легкого, глиобластомой и острым миелоидным лейкозом. Следовательно, существует необходимость в разработке ингибиторов аргиназы, которые восстанавливают уровни аргинина в микроокружении опухоли, таким образом способствуя уничтожающей опухоль активности цитотоксических Т-клеток.

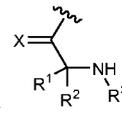
Краткое изложение сущности изобретения

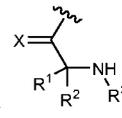
В некоторых вариантах осуществления изобретение обеспечивает ряд соединений, пригодных для ингибирования аргиназы. Соединения по настоящему изобретению имеют структуру формулы (I):



или его фармацевтически приемлемой соли;

где R^b, X, R¹, R², R³ и R⁴ определены, как изложено в подробном обсуждении раздела описания ниже.



В некоторых вариантах осуществления структура  в соединениях формулы (I) представляет собой альфа-аминокислотный остаток, где X = O и концевой амин при необходимости замещен R³. В таких вариантах осуществления группа R¹ представляет собой альфа-аминокислотную боковую цепь. Подходящие аминокислотные боковые цепи включают цепи натуральных и не встречающихся в природе аминокислот. Например, в некоторых вариантах осуществления R¹ представляет собой аминокислотную боковую цепь из Арг, Гис, Лиз, Асп, Глу, Сер, Тре, Асн, Глн, Цис, Сес (селеноцистеина), Гли, Ала, Вал, Иле, Лей, Мет, Фен, Тир или Трп, в частности, Гли, Сер или Ала. В некоторых вариантах осуществления R¹ представляет собой боковую аминокислотную цепь из Гли, Ала или Сер. В таких вариантах осуществления R¹ может принимать R- или S-конфигурацию.

В некоторых вариантах осуществления изобретение также обеспечивает фармацевтические композиции, содержащие соединение по настоящему изобретению и фармацевтически приемлемый носитель.

В некоторых вариантах осуществления изобретение раскрывает способы лечения или профилактики рака, включающие введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения или фармацевтической композиции по изобретению.

Изобретение дополнительно обеспечивает способы лечения или профилактики рака, включающие совместное введение субъекту, нуждающемуся в этом, ингибитора аргиназы по настоящему изобретению и одного или нескольких дополнительных химиотерапевтических агентов.

В конкретных вариантах осуществления изобретение раскрывает способы лечения или профилактики рака, включающие совместное введение субъекту, нуждающемуся в

этом, ингибитора аргиназы по настоящему изобретению и ингибитора индоламин-2,3-диоксигеназы (IDO). Ингибитор IDO может представлять собой соединение, раскрытое в изобретении, или соединение, имеющее структуру любой из формул, раскрытых в данном документе. В конкретных вариантах осуществления ингибитор IDO представляет собой эпакадостат.

Краткое описание чертежей

На Фигуре 1 показана структура соединения **10e**, полученная рентгеновской дифракцией с 50% уровнями вероятности теплового эллипсоида. Большинство атомов водорода были опущены для ясности.

На Фигуре 2 показаны спектры ЯМР (в D₂O), показывающие превращение соединения **10** (обозначенного как соединение А на фигуре) в соединение **10e** (обозначенное как соединение В на фигуре) и обратно в соединение **10** (обозначенное как соединение С на фигуре).

Фигура 3 представляет собой график, показывающий объем опухоли во времени. Соединение **10**, ингибирующее аргиназу, вводимое в виде единственного агента, замедляет рост опухоли по сравнению с контролем у мышей C57BL/6, которым имплантировали клетки карциномы легкого Lewis.

Фигура 4 представляет собой график, показывающий объем опухоли во времени. Клетки карциномы легкого Madison109 были имплантированы мышам BALB/c, и мышам перорально вводили носитель или соединение - ингибитор аргиназы **10** дважды в сутки (N = 10 на группу).

Фигура 5 представляет собой график, показывающий объем опухоли во времени. Клетки мышинной меланомы B16F10 были имплантированы мышам C57BL/6, и мышам перорально вводили носитель или соединение - ингибитор аргиназы **10** дважды в сутки (N = 10 на группу).

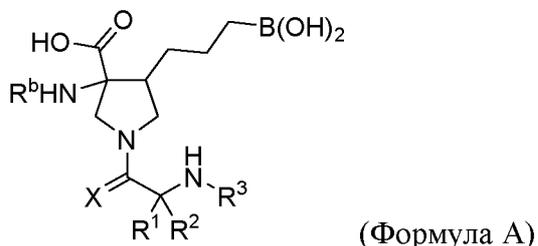
Фигуры 6А и 6В демонстрируют рост клеток карциномы молочной железы 4Т1, имплантированных ортотопически мышам-самкам BALB/c, получавшим лечение носителем, соединением **10** (100 мг/кг перорально); анти-CTLA-4 (5 мг/кг интраперитонеально в дни 2, 5, 8) плюс анти-PD-1 (5 мг/кг интраперитонеально в дни 3, 6 и 9); или комбинацией соединения **10** с анти-CTLA-4 и анти-PD-1 (N = 10 на группу; *P <0,05; ***P <0,001, ****P <0,0001, по сравнению с носителем).

Фигура 7 представляет собой график изотермы сорбции соединения **10e**.

Подробное описание изобретения

Настоящее изобретение относится к соединениям и композициям, применимым для ингибирования аргиназы, а также к их различным терапевтическим применениям.

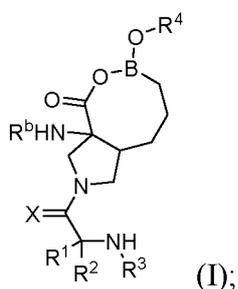
Предыдущие исследования изобретателей были сосредоточены на классе небольших молекул, имеющих (i) аминокислотный фрагмент и (ii) фрагмент типа бороновой кислоты, таких как соединения, в целом представленные формулой А ниже. Было установлено, что соединения формулы А полезны для ингибирования аргиназы.



Неожиданно авторы изобретения обнаружили, что, когда свободное основание соединения формулы А обрабатывали безводным спиртом, можно было выделить циклическое алкоксилированное соединение формулы (I). В отличие от многих пролекарств, такие циклические алкоксилированные соединения формулы (I) не требуют ферментативного процесса для выявления основных соединений - ингибиторов аргиназы; скорее, обработка соединения формулы (I) водой или водной средой (например, при пероральном введении) приведет к образованию «лежащего в основе» ингибитора аргиназы, например, соединения формулы (А). Как правило, эти циклические алкоксилированные соединения формулы (I) демонстрируют улучшенные свойства изготовления и обработки, более высокую чистоту и лучшую стабильность по сравнению с их нециклизованными аналогами.

Соединения по изобретению

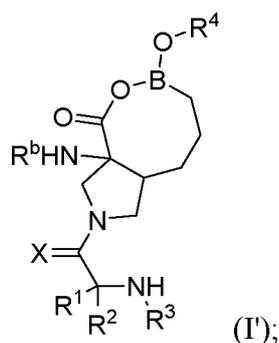
Соответственно, изобретение обеспечивает соединение, имеющее структуру формулы (I):



или его фармацевтически приемлемую соль;

где определения R^b , X, R^1 , R^2 , R^3 и R^4 приведены ниже.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению, имеющему структуру формулы (I):



или его фармацевтически приемлемой соли;

в которой:

R^b выбран из H, алкила, алкенила, алкинила, ацила, $-C(O)O(\text{алкила})$ и $-C(O)O(\text{арила})$;

X представляет собой O или S;

R^1 и R^2 каждый независимо выбран из H, алкила, $-CH_2OH$, алкенила, алкинила, циклоалкила, (циклоалкил)алкила, гетероциклоалкила, (гетероциклоалкил)алкила, арила, гетероарила, аралкила и гетероаралкила; или

R^1 и R^2 , взятые вместе с промежуточными атомами, образуют 3-7-членное кольцо;

и

R^3 представляет H или алкил;

или R^1 и R^3 , взятые вместе с промежуточными атомами, образуют 5-7-членное кольцо; и

R^4 представляет собой H или (C_1-C_6) алкил.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I' R^2 представляет собой H.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I' R^b представляет собой H или алкил. В конкретных вариантах осуществления R^b представляет собой H.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I' X представляет собой O.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I', если R^1 представляет собой H, тогда R^3 не является бензилом.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I' R^1 представляет собой H. В некоторых таких вариантах осуществления R^2 представляет собой H.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I', если R^1 представляет собой бензил, тогда R^3 не является метилом.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I' R^1 представляет собой аралкил, гетероаралкил, (циклоалкил)алкил или (гетероциклоалкил)алкил.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I' R¹ представляет собой аралкил или гетероаралкил.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I' R¹ представляет собой бензил.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I' R¹ не является бензилом, замещенным -CF₃.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I' R¹ представляет собой гетероаралкил. В конкретных вариантах осуществления R¹ представляет собой -CH₂-(1H-имидазол-4-ил).

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I' R¹ представляет собой алкил, алкенил или алкинил.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I' R¹ представляет собой (C₁-C₄) алкил. В некоторых таких вариантах осуществления R² представляет собой H.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I' R¹ представляет собой метил. В некоторых таких вариантах осуществления R² представляет собой H.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I' R¹ выбран из циклоалкила, гетероциклоалкила, арила и гетероарила.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I' R¹ представляет собой -CH₂OH. В некоторых таких вариантах осуществления R² представляет собой H.

В некоторых вариантах осуществления оба R¹ и R² представляют собой водород.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I' R¹ и R², взятые вместе с промежуточными атомами, образуют 5-7-членное кольцо.

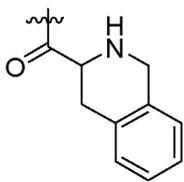
В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I' R³ представляет собой H.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I' R¹ и R³, взятые вместе с промежуточными атомами, образуют 5-членное кольцо.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I' R¹ и R³, взятые вместе с промежуточными атомами, не образуют 5-членное кольцо.

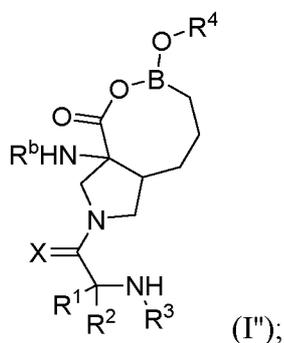
В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I' R¹ и R³, взятые вместе с промежуточными атомами, образуют 6- или 7-членное кольцо.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I' R¹ и R³, взятые вместе с промежуточными атомами, не образуют тетрагидроизохинолинильное кольцо, например,



В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I' R⁴ представляет собой (C₁-C₄)алкил. В конкретных вариантах осуществления низшая алкильная группа выбрана из метила, этила, пропила, изопропила и изобутила. В конкретных вариантах осуществления R⁴ представляет собой этил. В других конкретных вариантах осуществления R⁴ представляет собой изопропил.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению, имеющему структуру формулы (I''):



или его фармацевтически приемлемой соли;

в которой:

R^b представляет собой H или выбран из при необходимости замещенного алкила, алкенила, алкинила, ацила, -C(O)O(алкила) и -C(O)O(арила);

X представляет собой O или S;

R¹ и R² каждый независимо выбран из H и при необходимости замещенного алкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, (циклоалкил)алкила, гетероциклоалкила, (гетероциклоалкил)алкила, арила, гетероарила, аралкила и гетероаралкила;

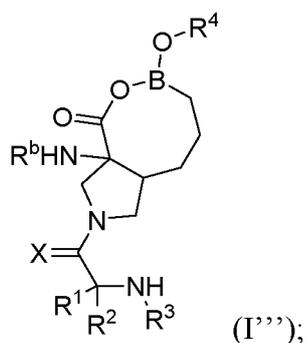
или R¹ и R², взятые вместе с промежуточными атомами, образуют при необходимости замещенное 3-7-членное кольцо; и

R³ представляет собой H или при необходимости замещенный алкил;

или R¹ и R³, взятые вместе с промежуточными атомами, образуют при необходимости замещенное 5-7-членное кольцо; и

R⁴ представляет собой H или (C₁-C₆) алкил.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению, имеющему структуру формулы (I'''):



или его фармацевтически приемлемой соли;

в которой:

R^b представляет собой H или группу, выбранную из алкила, алкенила, алкинила, ацила, $-C(O)O(\text{алкила})$ и $-C(O)O(\text{арила})$, где указанная группа при необходимости замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из гидрокси, галогена, галоалкила, алкокси, $-SH$, $-S(\text{алкила})$, $-SeH$, $-Se(\text{алкила})$, арила, гетероарила, циклоалкила, гетероциклоалкила, amino, карбоновой кислоты, сложного эфира, гуанидино и амидо;

X представляет собой O или S;

R^1 и R^2 каждый независимо выбран из H или группы, выбранной из алкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, (циклоалкил)алкила, гетероциклоалкила, (гетероциклоалкил)алкила, арила, гетероарила, аралкила и гетероаралкила, где указанная группа при необходимости замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из гидрокси, галогена, галоалкила, алкокси, $-SH$, $-S(\text{алкила})$, $-SeH$, $-Se(\text{алкила})$, арила, гетероарила, циклоалкила, гетероциклоалкила, amino, карбоновой кислоты, сложного эфира, гуанидино и амидо; или

R^1 и R^2 , взятые вместе с промежуточными атомами, образуют 3-7-членное кольцо, где 3-7-членное кольцо при необходимости замещено одним или несколькими заместителями, выбранными из гидрокси, галогена, галоалкила, алкокси, $-SH$, $-S(\text{алкила})$, $-SeH$, $-Se(\text{алкила})$, арила, гетероарила, циклоалкила, гетероциклоалкила, amino, карбоновой кислоты, сложного эфира, гуанидино и амидо; и

R^3 представляет собой H или алкил, при необходимости замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из гидрокси, галогена, галоалкила, алкокси, $-SH$, $-S(\text{алкила})$, $-SeH$, $-Se(\text{алкила})$, арила, гетероарила, циклоалкила, гетероциклоалкила, amino, карбоновой кислоты, сложного эфира, гуанидино и амидо;

или R^1 и R^3 , взятые вместе с промежуточными атомами, образуют 5-7-членное кольцо, где 5-7-членное кольцо при необходимости замещено одним или несколькими заместителями, выбранными из гидрокси, галогена, галоалкила, алкокси, $-SH$, $-S(\text{алкила})$,

-SeH, -Se-(алкила), арила, гетероарила, циклоалкила, гетероциклоалкила, amino, карбоновой кислоты, сложного эфира, гуанидино и амидо; и

R^4 представляет собой H или (C₁-C₆) алкил.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I''' R^2 представляет собой H.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I''' R^b представляет собой H или алкил. В конкретных вариантах осуществления R^b представляет собой H.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I''' X представляет собой O.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I''', если R^1 представляет собой H, тогда R^3 не является бензилом.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I''' R^1 представляет собой H. В некоторых таких вариантах осуществления R^2 представляет собой H.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I''', если R^1 представляет собой бензил, тогда R^3 не является метилом.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I''' R^1 представляет собой аралкил, гетероаралкил, (циклоалкил)алкил или (гетероциклоалкил)алкил.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I''' R^1 представляет собой аралкил или гетероаралкил.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I''' R^1 представляет собой бензил.

В некоторых воплощениях соединения формулы I''' R^1 не является бензилом, замещенным -CF₃.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I''' R^1 представляет собой гетероаралкил. В конкретных вариантах осуществления R^1 представляет собой -CH₂-(1H-имидазол-4-ил).

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I''' R^1 представляет собой алкил, алкенил или алкинил.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I''' R^1 представляет собой алкил, при необходимости замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидроксид, алкокси, галогеналкила и -S-(алкила).

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I''' R^1 представляет собой (C₁-C₄)алкил. В некоторых таких вариантах осуществления R^2 представляет собой H.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I''' R^1 представляет

собой метил. В некоторых таких вариантах осуществления R^2 представляет собой H.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I' R^1 представляет собой $-CH_2OH$. В некоторых таких вариантах осуществления R^2 представляет собой H.

В некоторых воплощениях соединения формулы I''' R^1 выбран из циклоалкила, гетероциклоалкила, арила и гетероарила. В некоторых таких вариантах осуществления циклоалкильная, гетероциклоалкильная, арильная или гетероарильная группа при необходимости замещена одной или несколькими группами, выбранными из гидроксигруппы, галогена, галоалкила, алкокси, $-SH$ и $-S-$ (алкила).

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I''' R^1 представляет собой $-CH_2OH$. В некоторых таких вариантах осуществления R^2 представляет собой H.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I''' R^1 представляет собой аминокислотную боковую цепь из Арг, Гис, Лиз, Асп, Глу, Сер, Тре, Асн, Глн, Цис, Сес, Гли, Ала, Вал, Иле, Лей, Мет, Фен, Тир или Трп.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I''' R^1 и R^2 , взятые вместе с промежуточными атомами, образуют 5-7-членное кольцо.

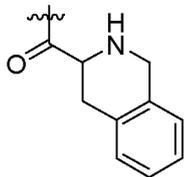
В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I''' R^3 представляет собой H.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I''' R^1 и R^3 , взятые вместе с промежуточными атомами, образуют 5-членное кольцо.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I''' R^1 и R^3 , взятые вместе с промежуточными атомами, не образуют 5-членное кольцо.

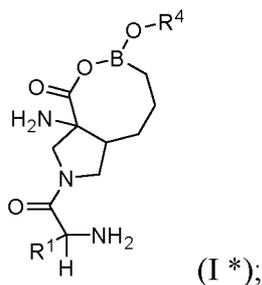
В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I''' R^1 и R^3 , взятые вместе с промежуточными атомами, образуют 6- или 7-членное кольцо.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I''' R^1 и R^3 , взятые вместе с промежуточными атомами, не образуют тетрагидроизохинолинильное кольцо, например,



В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I''' R^4 представляет собой (C_1-C_4) алкил. В конкретных вариантах осуществления низшая алкильная группа выбрана из метила, этила, пропила, изопропила и изобутила. В конкретных вариантах осуществления R^4 представляет собой этил. В других конкретных вариантах осуществления R^4 представляет собой изопропил.

В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к соединению, имеющему структуру формулы (I*):



или его фармацевтически приемлемой соли;

в которой:

R¹ выбран из H или группы, выбранной из алкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, (циклоалкил)алкила, гетероциклоалкила, (гетероциклоалкил)алкила, арила, гетероарила, аралкила и гетероаралкила, где указанная группа при необходимости замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из гидроксигруппы, галогена, галоалкила, алкокси, -SH, -S-(алкила), -SeH, -Se-(алкила), арила, гетероарила, циклоалкила, гетероциклоалкила, амина, карбоновой кислоты, сложного эфира, гуанидино и амидо; и

R⁴ представляет собой H или (C₁-C₆) алкил.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I* R¹ представляет собой аралкил, гетероаралкил, (циклоалкил)алкил или (гетероциклоалкил)алкил.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I* R¹ представляет собой аралкил или гетероаралкил.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I* R¹ представляет собой бензил.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I* R¹ не является бензилом, замещенным -CF₃.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I* R¹ представляет собой гетероаралкил. В конкретных вариантах осуществления R¹ представляет собой -CH₂-(1H-имидазол-4-ил).

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I* R¹ представляет собой алкил, алкенил или алкинил.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I* R¹ представляет собой алкил, при необходимости замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидроксигруппы, алкокси, галоалкила и -S-(алкила).

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I* R¹ представляет

собой (C₁-C₄)алкил. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I* R¹ представляет собой метил.

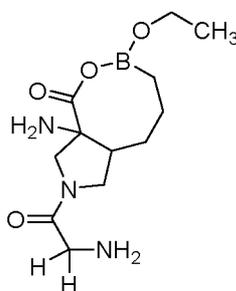
В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I* R¹ выбран из циклоалкила, гетероциклоалкила, арила и гетероарила. В некоторых таких вариантах осуществления циклоалкильная, гетероциклоалкильная, арильная или гетероарильная группа при необходимости замещена одной или несколькими группами, выбранными из гидрокси, галогена, галоалкила, алкокси, -SH и -S-(алкила).

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I* R¹ представляет собой -CH₂OH.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I* R¹ представляет собой аминокислотную боковую цепь из Арг, Гис, Лиз, Асп, Глу, Сер, Тре, Асн, Глн, Цис, Сес, Гли, Ала, Вал, Иле, Лей, Мет, Фен, Тир или Трп.

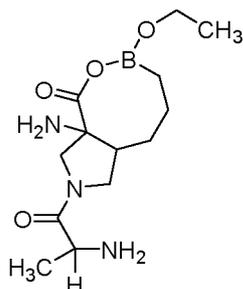
В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I* R⁴ представляет собой (C₁-C₄)алкил. В конкретных вариантах осуществления низшая алкильная группа выбрана из метила, этила, пропила, изопропила и изобутила. В конкретных вариантах осуществления R⁴ представляет собой этил. В других конкретных вариантах осуществления R⁴ представляет собой изопропил.

В конкретном варианте осуществления соединение формулы I* имеет следующую структуру:



Соединение может представлять собой свободное основание или может быть ионизировано с образованием его фармацевтически приемлемой соли.

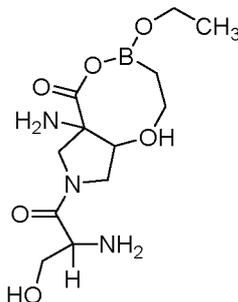
В другом конкретном варианте осуществления соединения формулы I* имеет следующую структуру:



Соединение может представлять собой свободное основание или может быть

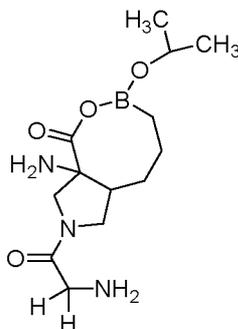
ионизировано с образованием его фармацевтически приемлемой соли.

В другом конкретном варианте осуществления соединение формулы I* имеет следующую структуру:



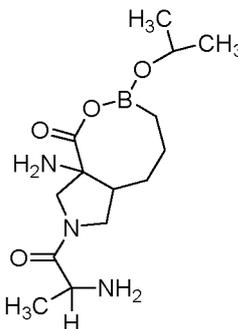
Соединение может представлять собой свободное основание или может быть ионизировано с образованием его фармацевтически приемлемой соли.

В другом конкретном варианте осуществления соединение формулы I* имеет следующую структуру:



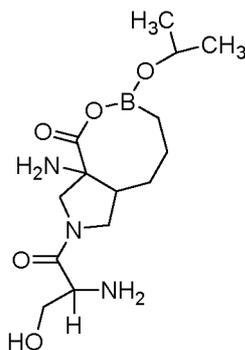
Соединение может представлять собой свободное основание или может быть ионизировано с образованием его фармацевтически приемлемой соли.

В другом конкретном варианте осуществления соединение формулы I* имеет следующую структуру:



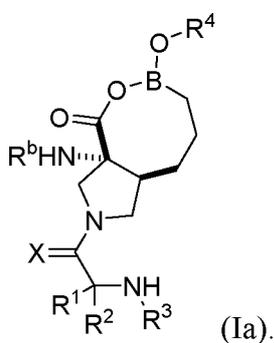
Соединение может представлять собой свободное основание или может быть ионизировано с образованием его фармацевтически приемлемой соли.

В другом конкретном варианте осуществления соединение формулы I* имеет следующую структуру:

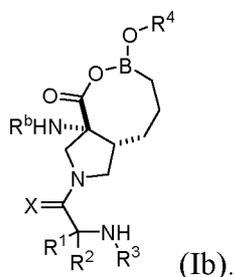


Соединение может представлять собой свободное основание или может быть ионизировано с образованием его фармацевтически приемлемой соли.

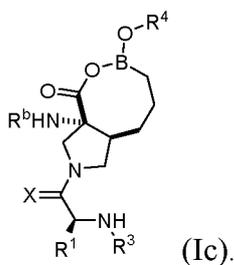
В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) имеет структуру формулы (Ia):



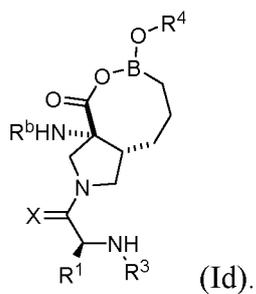
В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) имеет структуру формулы (Ib):



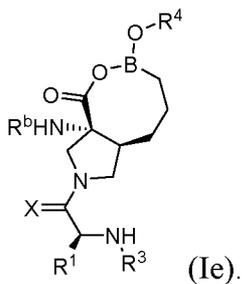
В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) имеет структуру формулы (Ic):



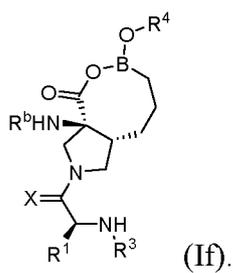
В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) имеет структуру формулы (Id):



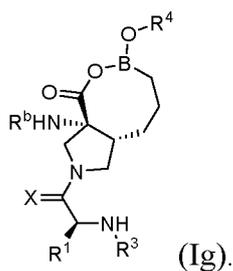
В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) имеет структуру формулы (Ie):



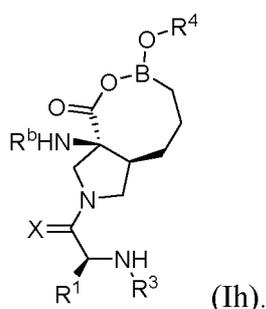
В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) имеет структуру формулы (If):



В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) имеет структуру формулы (Ig):



В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) имеет структуру формулы (Ih):

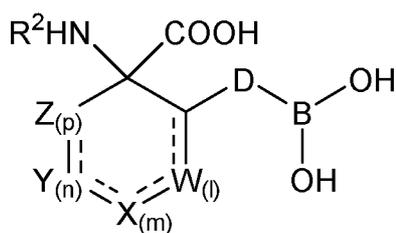


Для соединений формул (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig) и (Ih) переменные R^b , X, R^1 , R^2 , R^3 и R^4 являются такими, как описано выше для различных формул, описанных формулой (I).

Будет понятно, что любое перечисление соединения формулы (I) в раскрытии ниже включает соединения формул (I'), (I''), (I'''), (I*), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig) и (Ih).

Родственные ингибиторы аргиназы описаны в публикациях патентных заявок США № 2014/0343019, 2012/0083469, 2014/0371175, 2012/0129806, 2015/0080341 и публикациях заявок РСТ №№ WO 99/19295, WO 2010/085797 и WO 2012/091757, которые настоящим включены в настоящее описание посредством ссылки во всей полноте. Ожидается, что такие родственные ингибиторы аргиназы будут образовывать циклические алкоксилированные соединения, аналогичные соединениям по изобретению, когда их обрабатывают безводным спиртом. В некоторых вариантах осуществления безводный спирт содержит 1-5% воды, предпочтительно <1% воды, наиболее предпочтительно <0,5% воды.

Например, публикация патентной заявки США № 2012/0129806 раскрывает ингибитор аргиназы формулы J:

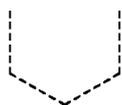


Формула J

в которой:

R^2 выбран из H, линейного или разветвленного (C_1 - C_6) алкила и (C_1 - C_6)алкил- $C(O)-$;
W, X, Y и Z каждый независимо выбран из $-C(R^1)(R''')$ -, $-C(R''')_2$ -, $-CR'''$ -, $-NR'''$ -, $-N-$, $-O-$, $-C(O)-$ и $-S-$, где не более трех из W, X, Y и Z одновременно представляют связь; по меньшей мере один из W, X, Y или Z выбран из $-NR'''$ -, $-N-$, $-O-$ и $-S-$, и никакие два соседних члена W, X, Y и Z не являются одновременно $-O-$, $-S-$, $-N-$ или $-NR'''$;

l, m, n и p каждый независимо представляет собой 0 или 1 или 2;



при необходимости представляет одну или несколько двойных связей;

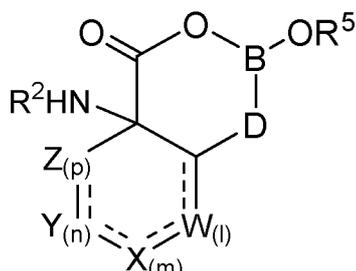
D выбран из линейного или разветвленного (C₃-C₅)алкилена;

R', R'' и R''' каждый независимо выбран из H, OH, S(O)R^d, S(O)₂R^d, (C₁-C₈)алкила, (C₃-C₆)арила, -NH₂, -NH(C₁-C₆)алкила, -N[(C₁-C₆)алкил]₂, -C(O)NR^dR^e, -C(O)(C₁-C₆)алкила, -C(O)(C₃-C₁₄)арила, -C(O)O(C₁-C₆)алкила, -C(O)O(C₃-C₁₄)арила, (C₃-C₆)циклоалкила, (C₃-C₁₄)гетероциклоалкила, C(O)(C₃-C₁₄)гетероциклоалкила, (C₃-C₁₄)гетероарила, (C₃-C₁₄)арил-(C₁-C₆)алкилен-, -C(O)(C₃-C₁₄)арил-(C₁-C₆)алкилен-, -C(O)(C₃-C₁₄)арила, (C₃-C₆)циклоалкил-(C₁-C₆)алкилен-, (C₃-C₁₄)гетероарил-(C₁-C₆)алкилен- и (C₃-C₁₄)гетероцикл-(C₁-C₆)алкилен-;

где любой алкил, алкилен, арил, гетероарил, циклоалкил или гетероциклоалкил при необходимости замещен одним или несколькими членами, выбранными из галогена, оксо, -COOH, -CN, -NO₂, -OH, -NR^dR^e, -NR^gS(O)₂R^h, (C₁-C₆)алкокси, (C₃-C₁₄)арила, (C₁-C₆)галогеналкила и (C₃-C₁₄) арилокси;

где каждый из R^d, R^e, R^g и R^h независимо выбран из H, неразветвленного или разветвленного (C₁-C₆)алкила, при необходимости замещенного (C₃-C₁₄)арил(C₁-C₆)алкилен-, при необходимости замещенного (C₃-C₁₄)арила, (C₁-C₆)гидроксиалкила, (C₁-C₆)аминоалкила, H₂N(C₁-C₆)алкилен-, при необходимости замещенного (C₃-C₆)циклоалкила, при необходимости замещенного (C₃-C₁₄)гетероциклоалкила, при необходимости замещенного (C₃-C₁₄)гетероарила, при необходимости замещенного (C₃-C₁₄)арил-(C₁-C₆) алкилен-, NR'R''C(O)-, и (C₃-C₆)арил-(C₃-C₁₄) -циклоалкилен-.

После обработки безводным спиртом соединение формулы **J** может циклизироваться с образованием соединения Формулы **B**:



Формула B

где R⁵ представляет собой H или низший алкил, а остальные переменные имеют значения, определенные для формулы **J**.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы **B** R⁵ представляет собой низший алкил, предпочтительно метил, этил, пропил или изопропил. Наиболее

предпочтительно R^5 представляет собой этил.

В некоторых вариантах осуществления D представляет собой пропилен.

В некоторых вариантах осуществления соединение по настоящему изобретению может иметь модификацию пролекарства, например, в положении R^1 . Например, соединения формулы I могут иметь R^1 , эквивалентный боковой цепи аминокислоты, такой как Арг или Лиз. В некоторых таких вариантах осуществления гуанидино- или аминокислотная группа такой боковой цепи может быть защищена, например, амидом. Альтернативно, в вариантах осуществления, в которых R^1 представляет собой боковую цепь из остатка серина, гидроксильная группа в исходном соединении может быть представлена в виде сложного эфира или карбоната. В других вариантах осуществления, в которых R^1 представляет собой боковую цепь остатка глутаминовой кислоты, группа карбоновой кислоты, присутствующая в исходном соединении, может быть представлена в виде сложного эфира. В некоторых таких вариантах осуществления пролекарство метаболизируется до активного исходного соединения *in vivo* (например, амид гидролизуется до соответствующей амино- или гуанидиновой группы, сложный эфир или карбонат гидролизуется до гидроксила, или сложный эфир гидролизуется до карбоновой кислоты).

В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению могут быть рацемическими. В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению могут быть обогащены одним энантиомером. Например, соединение по настоящему изобретению может иметь более 30% э.о., 40% э.о., 50% э.о., 60% э.о., 70% э.о., 80% э.о., 90% э.о. или даже 95% или больше э.о.

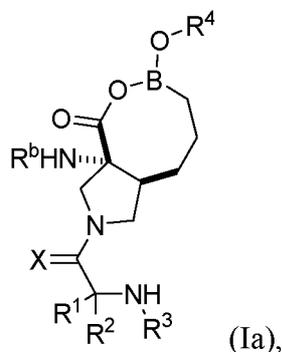
Соединения по настоящему изобретению имеют более одного стереоцентра. Соответственно, соединения по изобретению могут быть обогащены одним или несколькими диастереомерами. Например, соединение по настоящему изобретению может иметь более 30% д.о., 40% д.о., 50% д.о., 60% д.о., 70% д.о., 80% д.о., 90% д.о. или даже 95% или более д.о. В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению имеют по существу одну изомерную конфигурацию в одном или нескольких стереогенных центрах, и имеют множество изомерных конфигураций в оставшихся стереогенных центрах.

В некоторых вариантах осуществления энантиомерный избыток стереоцентра, несущего R^1 , составляет по меньшей мере 40% э.о., 50% э.о., 60% э.о., 70% э.о., 80% э.о., 90% э.о., 92% э.о., 94% э.о., 95% э.о., 96% э.о., 98% э.о. или больше э.о.

Используемые в настоящей заявке простые связи, нарисованные без стереохимии, не указывают на стереохимию соединения. Соединение формулы (I) представляет собой

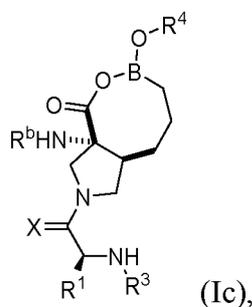
пример соединения, для которого стереохимия не указана.

Как используется в настоящей заявке, не-клиновидные связи, направленные от наблюдателя или к наблюдателю, указывают на относительную, но не абсолютную стереохимическую конфигурацию (например, не различают энантимеры данного диастереомера). Например, в формуле (Ia)

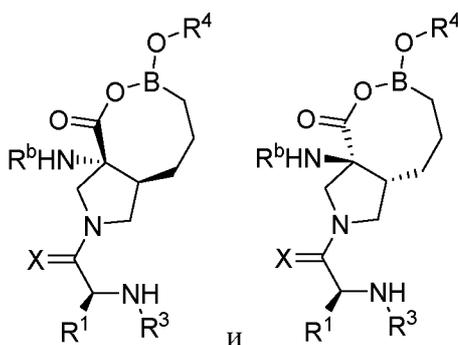


направленные к наблюдателю не-клиновидные связи указывают на то, что группа $-\text{CO}_2\text{R}^a$ и группа $(\text{CH}_2)_3\text{B}(\text{OR}^c)_2$ имеют такую конфигурацию, чтобы быть *цис*-связанными друг с другом, но направленные к наблюдателю не-клиновидные связи не представляют абсолютную (т.е. R или S) конфигурацию соединения.

Используемые в настоящем документе направленные от наблюдателя или к наблюдателю клиновидные связи указывают на абсолютную стереохимическую конфигурацию. Например, в формуле (Ic)



направленная к наблюдателю клиновидная связь указывает на абсолютную конфигурацию стереоцентра, к которому она присоединена, в то время как направленная к наблюдателю не-клиновидная связь указывает на то, что группа $-\text{CO}_2\text{R}^a$ и группа $(\text{CH}_2)_3\text{B}(\text{OR}^c)_2$ имеют такую конфигурацию, чтобы быть в *цис*-положении друг к другу, но не указывают абсолютную конфигурацию этих стереоцентров. Следовательно, соединение формулы (Ic) представляет собой всего два изомера:



В некоторых вариантах осуществления терапевтический препарат из соединения по настоящему изобретению может быть обогащен для получения преимущественно одного энантиомера соединения. Энантиомерно обогащенная смесь может содержать, например, по меньшей мере, 60 моль% одного энантиомера или, более предпочтительно, по меньшей мере, 75, 90, 95 или даже 99 моль%. В некоторых вариантах осуществления соединение, обогащенное одним энантиомером, по существу не содержит другого энантиомера, где по существу свободное означает, что рассматриваемое вещество составляет менее 10%, или менее 5%, или менее 4%, или менее 3 % или менее 2% или менее 1%, по сравнению с количеством другого энантиомера, например, в композиции или смеси соединений. Например, если композиция или смесь соединений содержит 98 граммов первого энантиомера и 2 грамма второго энантиомера, можно сказать, что он содержит 98 моль% первого энантиомера и только 2% второго энантиомера.

В некоторых вариантах осуществления терапевтический препарат может быть обогащен, чтобы обеспечить преимущественно один диастереомер соединения по настоящему изобретению. Диастереомерно обогащенная смесь может содержать, например, по меньшей мере, 60 моль% одного диастереомера или, более предпочтительно, по меньшей мере, 75, 90, 95 или даже 99 моль%.

В некоторых вариантах осуществления препарат соединения по настоящему изобретению может содержать по меньшей мере 50 моль%, по меньшей мере 60 моль%, по меньшей мере 70 моль%, по меньшей мере 80 моль%, по меньшей мере 90 моль% или по меньшей мере 95 моль% циклических алкоксилированных соединений по изобретению. В некоторых таких вариантах осуществления остаток препарата представляет собой нециклизованный аналог свободного эфира бороновой кислоты или циклизованную, но неэтерифицированную бороновую кислоту (например, формула I, $R^4=H$; схема 1).

В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению проявляют улучшенный фармакокинетический профиль по сравнению с существующими ингибиторами аргиназы. В одном варианте осуществления циклические

алкоксилированные соединения по изобретению при введении субъекту или ряду субъектов обеспечивают повышенное (или пониженное) значение T_{max} по сравнению с таковым, полученным при введении нециклизованного аналога свободного эфира бороновой кислоты, как указано в настоящей заявке, по меньшей мере примерно на 10%, или по меньшей мере примерно на 20%, или по меньшей мере примерно на 30%, или по меньшей мере примерно на 40%, или по меньшей мере примерно на 50%, и в аналогичных условиях и при введении в аналогичных дозировках. В одном варианте осуществления циклические алкоксилированные соединения по настоящему изобретению при введении субъекту или ряду субъектов обеспечивают повышенное (или пониженное) значение S_{max} по сравнению с таковым, полученным при введении нециклизованного аналога свободного эфира бороновой кислоты, как указано в настоящей заявке, по меньшей мере примерно на 10%, или по меньшей мере примерно на 20%, или по меньшей мере примерно на 30%, или по меньшей мере примерно на 40%, или по меньшей мере примерно на 50%, и в аналогичных условиях и при введении в аналогичных дозировках.

В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению проявляют улучшенную биодоступность по сравнению с существующими ингибиторами аргиназы. В одном варианте осуществления циклические алкоксилированные соединения по изобретению при введении субъекту или ряду субъектов обеспечивают повышенную биодоступность по сравнению с таковой, получаемой при введении нециклизованного аналога свободного эфира бороновой кислоты (например, соединений Формулы J, описанных в настоящей заявке) по меньшей мере примерно на 20%, или по меньшей мере примерно на 25%, или по меньшей мере примерно на 30%, или по меньшей мере примерно на 35%, или по меньшей мере примерно на 40%, или по меньшей мере примерно на 45%, или по меньшей мере примерно на 50%, или по меньшей мере примерно на 55% или по меньшей мере примерно на 60%, например, по меньшей мере на 65%, причем биодоступность определяется как AUC (0-бесконечность) и в аналогичных условиях и при введении в аналогичных дозировках.

Циклические алкоксилированные соединения по настоящему изобретению, как правило, менее гигроскопичны, чем их аналоги из свободных сложных эфиров бороновой кислоты (например, соединения Формулы J, описанные в настоящей заявке). Например, соединение 10e, показанное в примерах, имеет низкое содержание воды и устойчиво к поглощению воды до относительной влажности около 60%, тогда как его аналог из свободной борной кислоты, соединение 10, имеет более высокое содержание воды и поглощает все большее количество воды по мере увеличения влажности, что приводит к менее четкому определению состава.

Циклические алкоксилированные соединения по настоящему изобретению могут быть примерно на 50%, 45%, 40%, 35%, 30%, 25%, 20%, 15%, 10% или на 5% менее гигроскопичными, чем их аналоги сложного эфира свободной бороновой кислоты, при измерении стандартными методами, такими как термогравиметрический анализ (ТГА) или динамическая сорбция пара (ДСП). Эти значения могут использоваться для определения диапазона, например, примерно от 40% до 20%.

В некоторых вариантах осуществления циклические алкоксилированные соединения по изобретению являются кристаллическими. Циклические алкоксилированные соединения по изобретению, как правило, имеют более высокую степень кристалличности, чем их аналоги из свободных сложных эфиров бороновой кислоты (например, соединения формулы J, описанные в настоящей заявке). Например, соединение 10e также показывает определенные пики при рентгеновской порошковой дифракции, которые не видны для его аналога свободной борной кислоты, соединения 10, которое является аморфным.

В некоторых вариантах осуществления циклические алкоксилированные соединения по изобретению имеют уровень чистоты более 96%, 97% или 98%. В некоторых вариантах осуществления циклические алкоксилированные соединения по настоящему изобретению имеют уровень чистоты более 99%. В некоторых вариантах осуществления циклические алкоксилированные соединения по настоящему изобретению имеют уровень чистоты более 99,5%. В некоторых вариантах осуществления циклические алкоксилированные соединения по настоящему изобретению имеют уровень чистоты более 99,8%.

В результате циклические алкоксилированные соединения по настоящему изобретению могут иметь полезные свойства, позволяющие получать более стабильные композиции, проявляющие лучшие свойства обработки в процессе производства, и в конечном итоге могут приводить к композициям, имеющим более высокую чистоту и стабильность. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция, содержащая циклическое алкоксилированное соединение по изобретению, при воздействии окружающей среды по меньшей мере с 50% влажностью в течение по меньшей мере 24 часов поглощает менее 50% (предпочтительно, менее 25% или даже менее, чем 10% или 5%) воды, которую соответствующая композиция нециклизованного аналога свободного эфира бороновой кислоты соединения поглощает в идентичных условиях.

В некоторых вариантах осуществления циклические алкоксилированные соединения по настоящему изобретению демонстрируют улучшенную стабильность,

такую как улучшенная стабильность при хранении, по отношению к структурно родственными соединениям, которые имеют свободную и нециклизованную группу бороновой кислоты (например, соединения формулы J, описанные здесь). Например, настоящие соединения или фармацевтические композиции могут демонстрировать улучшенную стабильность при хранении, демонстрируя менее чем примерно 10%, 7%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1% или 0,5% по массе примесей после хранения в стрессовых условиях. Стрессовые условия включают хранение в течение по меньшей мере одного, двух, трех, четырех, пяти или шести месяцев при 25°C и относительной влажности 60%, при 30°C и относительной влажности 65% или при 40°C и относительной влажности 75%. Такие соединения или композиции можно считать стабильными при хранении. В некоторых вариантах осуществления примеси связаны с разложением или деградацией рассматриваемого соединения. Определение количества примесей, присутствующих в образце настоящих соединений или фармацевтических композиций, которые были подвергнуты стрессовым условиям, может быть выполнено с помощью типичных аналитических методов, известных в данной области, таких как ВЭЖХ или ЯМР-анализ.

В некоторых вариантах осуществления настоящие соединения или фармацевтические композиции демонстрируют улучшенную стабильность при хранении, демонстрируя незначительное изменение или отсутствие изменения профиля чистоты после воздействия стрессовых условий, как определено в настоящей заявке. Например, после воздействия стрессовых условий циклические алкоксилированные соединения по изобретению или фармацевтические композиции, содержащие циклические алкоксилированные соединения по изобретению, могут демонстрировать снижение чистоты примерно на 10, 7, 5, 4, 3, 2, 1, или 0,5% или менее (например, снижение чистоты от 98% до 97% будет уменьшением на 1% или менее).

Методы лечения

Несколько специфических подходов к активации Т-клеток в последнее время продемонстрировали значительную перспективу в лечении опухолей. Один такой подход включает активацию Т-клеток путем блокады антигена CTLA-4 на поверхности Т-клеток антителом ипилиумабом. Второй подход заключается в предотвращении активации иммунных контрольных точек путем блокирования взаимодействия запрограммированного белка 1 смерти клеток, или PD-1, экспрессируемого на Т-клетках, и его лиганда, PD-L1, обнаруженного во многих опухолях. Третий подход заключается в активации рецептора Т-клеток путем подачи ключевых стимулирующих факторов или питательных веществ, таких как триптофан.

Было показано, что ингибиторы индоламиндиоксигеназы, или IDO,

восстанавливают внеклеточный триптофан, без которого Т-клеточный рецептор не может стать активным. Аргинин, как и триптофан, это аминокислота, которая является фундаментальной для функции цитотоксических Т-клеток. Без аргинина опухолеспецифические цитотоксические Т-клетки не способны экспрессировать функциональный Т-клеточный рецептор на своей поверхности и в результате не способны активировать, пролиферировать или вызывать эффективный противоопухолевый ответ. В ответ на факторы, секретируемые опухолью, клетки-супрессоры миелоидного происхождения или MDSC накапливаются вокруг опухоли и секретируют фермент аргиназу, что приводит к истощению аргинина из микроокружения опухоли.

Истощение аргинина из-за повышенного уровня аргиназы наблюдается при почечноклеточном раке и остром миелобластном лейкозе. Кроме того, значительные инфильтраты MDSC наблюдались при опухолях поджелудочной железы, молочной железы и других типах опухолей. Определенные варианты осуществления настоящего изобретения обеспечивают способ лечения рака путем повышения уровней аргинина в микроокружении опухоли, что позволяет активировать цитотоксические Т-клетки организма.

Одним из способов повышения уровня аргинина в микроокружении опухоли является ингибирование аргиназы. Ингибиторы аргиназы, такие как соединения по настоящему изобретению, могут стимулировать противоопухолевый иммунный ответ путем восстановления уровней аргинина, что позволяет активировать цитотоксические Т-клетки организма.

Соответственно, в некоторых вариантах осуществления изобретение раскрывает способы лечения или профилактики рака, включающие введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) (которое включает соединения формул (I'), (I''), (I'''), (I*), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig) и (Ih)) или фармацевтической композиции, содержащей указанное соединение.

В некоторых вариантах осуществления рак, который лечат способами по настоящему изобретению, представляет собой острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ), острый миелоидный лейкоз (ОМЛ), аденокарциному, анальный рак, рак аппендикса, атипичную тератоидную/рабдоидную опухоль, базальноклеточный рак, рак желчного протока, рак мочевого пузыря, рак кости, опухоль головного мозга, астроцитому, опухоль головного и спинного мозга, глиому ствола головного мозга, атипичную тератоидную/рабдоидную опухоль центральной нервной системы, эмбриональные опухоли центральной нервной системы, рак молочной железы, бронхиальные опухоли, лимфому Беркитта, карциноидную опухоль, карциному без

выявленного первичного очага, рак центральной нервной системы, рак шейки матки, рак детского возраста, хордому, хронический лимфолейкоз (ХЛЛ), хронический миелогенный лейкоз (ХМЛ), хронические миелопролиферативные заболевания, рак толстой кишки, колоректальный рак, краниофарингиому, кожную Т-клеточную лимфому, протоковую карциному *in situ* (DCIS), эмбриональные опухоли, рак эндометрия, эпендимобластому, эпендимому, рак пищевода, эстезионейробластому, саркому Юинга, экстракраниальную герминогенную опухоль, экстрагонадальную герминогенную опухоль, рак внепеченочного желчного протока, рак глаза, фиброзную гистиоцитому кости, рак желчного пузыря, рак желудка, гастроинтестинальную карциноидную опухоль, гастроинтестинальные стромальные опухоли (GIST), герминогенную опухоль, экстракраниальную герминогенную опухоль, экстрагонадальную герминогенную опухоль, эмбрионально-клеточную опухоль яичника, гестационную трофобластическую опухоль, глиому, волосатоклеточный лейкоз, рак головы и шеи, рак сердца, печеночноклеточный рак, гистиоцитоз, рак клеток Лангерганса, лимфому Ходжкина, гипофарингеальный рак, интраокулярную меланому, инсулиному, саркому Капоши, рак почки, гистиоцитоз клеток Лангерганса, рак гортани, лейкоз, рак полости рта и губ, рак печени, лобулярную карциному *in situ* (LCIS), рак легких, лимфому, СПИД-ассоциированную лимфому, макроглобулинемию, рак молочной железы у мужчин, медуллобластому, медуллоэпителиому, меланому, карциному из клеток Меркеля, злокачественную мезотелиому, метастатический плоскоклеточный рак шеи со скрытым первичным очагом, срединную карциному с NUT-перегруппировкой, рак полости рта, синдром множественной эндокринной неоплазии, множественную миелому/плазмноклеточную опухоль, грибковидный микоз, миелодиспластический синдром, миелодиспластическое/миелопролиферативное новообразование, хронический миелогенный лейкоз (ХМЛ), острый миелоидный лейкоз (ОМЛ), миелому, множественную миелому, хроническое миелопролиферативное заболевание, рак носовой полости, рак параназального синуса, рак носоглотки, нейробластому, неходжкинскую лимфому, немелкоклеточный рак легких, оральный рак, рак полости рта, рак губ, ротоглоточный рак, остеосаркому, рак яичника, рак поджелудочной железы, папилломатоз, параганглиому, рак околоносовых пазух, рак носовой полости, рак паращитовидной железы, рак полового члена, рак глотки, феохромоцитому, паренхиматозные опухоли шишковидной железы промежуточной дифференцировки, пинеобластому, опухоль гипофиза, плазмноклеточную опухоль, плеврорлегочную бластому, рак молочной железы, первичную лимфому центральной нервной системы (ЦНС), рак предстательной железы, рак прямой кишки, почечноклеточный рак, рак почечной

лоханки, рак мочеточника, переходно-клеточный рак, ретинобластому, рабдомиосаркому, рак слюнных желез, саркому, синдром Сезари, рак кожи, мелкоклеточный рак легкого, рак тонкой кишки, саркому мягких тканей, плоскоклеточный рак, плоскоклеточный рак шеи со скрытым первичным очагом, рак желудка, супратенториальные примитивные нейроэктодермальные опухоли, Т-клеточную лимфому, рак яичка, рак горла, тимому, рак тимуса, рак щитовидной железы, переходно-клеточный рак почечной лоханки и мочеточника, гестационную трофобластическую опухоль, атипичный рак с неустановленным первичным очагом у детей, рак уретры, рак матки, саркому матки, макроглобулинемию Вальденстрема или опухоль Вильмса.

В некоторых вариантах осуществления рак, который лечат способами по изобретению, представляет собой разновидность острого миелоидного лейкоза (ОМЛ), рака молочной железы, колоректального рака, хронического миелогенного лейкоза (ХМЛ), рака пищевода, рака желудка, рака легкого, меланомы, немелкоклеточного рака легкого (НМКРЛ), рака поджелудочной железы, рака простаты или рака почки.

В некоторых вариантах осуществления рак выбран из рака мочевого пузыря, рака молочной железы (включая тройной негативный рак молочной железы), рака шейки матки, колоректального рака, хронического лимфоцитарного лейкоза (ХМЛ), диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомы (ДВККЛ), аденокарциномы пищевода, глиобластомы, рака головы и шеи, лейкоза (острого и хронического), глиомы низкой степени злокачественности, рака легких (включая аденокарциному, немелкоклеточный рак легкого и плоскоклеточный рак), лимфомы Ходжкина, неходжкинской лимфомы (НХЛ), меланомы, множественной миеломы (ММ), рака яичников, рака поджелудочной железы, рака предстательной железы, рака почки (включая почечноклеточный рак и папиллярный рак почки) и рака желудка.

Комбинированная терапия является важным методом лечения при многих заболеваниях, таких как рак. Недавние научные достижения расширили наше понимание патофизиологических процессов, лежащих в основе этих и других сложных заболеваний. Это возросшее понимание дало толчок для разработки новых терапевтических подходов с использованием комбинаций лекарственных средств, направленных на несколько терапевтических целей, для улучшения ответа на лечение, минимизации развития резистентности или минимизации побочных эффектов. В условиях, когда комбинированная терапия дает значительные терапевтические преимущества, растет интерес к разработке комбинаций с новыми исследуемыми лекарственными средствами, такими как ингибиторы аргиназы.

При рассмотрении вопроса о введении нескольких терапевтических агентов в

комбинации, следует задуматься о том, какой вид лекарственного взаимодействия будет наблюдаться. Это действие может быть положительным (когда эффект препарата повышен) или антагонистическим (когда эффект препарата уменьшен), или может возникнуть новый побочный эффект, который не проявляется при использовании по отдельности.

Когда взаимодействие вызывает усиление эффектов одного или обоих лекарств, степень, в которой конечный эффект комбинированных лекарств больше, чем при введении любого лекарственного средства, может быть рассчитана, что приводит к так называемому «комбинированному индексу». (CI) (Chou and Talalay, 1984). Комбинированный индекс на уровне или около 1 считается «аддитивным»; тогда как значение больше 1 считается «синергетическим».

Настоящее изобретение относится к способам комбинированной терапии для лечения или профилактики рака, включающим ингибитор аргиназы (например, соединение по настоящему изобретению) и один или несколько дополнительных химиотерапевтических агентов.

Определенные варианты осуществления изобретения относятся к лечению рака, включающему совместное введение химиотерапевтического агента и соединения по изобретению.

В некоторых вариантах осуществления химиотерапевтическое средство представляет собой иммуностимулирующий агент. Например, иммуностимулирующий агент может быть провоспалительным агентом.

Химиотерапевтическое средство, которое можно совместно вводить с ингибиторами аргиназы, описанными здесь в способах раскрытия, включает АВТ-263, афатиниба дималеат, аминоклутетимид, амсакрин, анастрозол, аспарагиназу, акситиниб, вакцину бациллы Кальмета-Герена (bcg), бевацизумаб, BEZB35, бикалутамид, блеомицин, бортезомиб, бусерелин, бусульфан, кабозантиниб, кампотецин, капецитабин, карбоплатин, карфилзомиб, кармустин, церитиниб, хлорамбуцил, хлорохин, цисплатины, кладрибин, клодронат, кобиметиниб, колхицин, кризотиниб, циклофосфамид, ципротерон, цитарабин, дакарбазин, дактиномицин, даунорубицин, деметоксивиридин, дексаметазон, дихлорацетат, диенэстрол, диэтилстильбестрол, доцетаксел, доксорубицин, эпирубицин, эрибулин, эрлотиниб, эстрадиол, эстрамустин, этопозид, эверолимус, эксеместан, филграстим, флударабин, флудрокортисон, фторурацил и 5-фторурацил, флуоксиместерон, флутамид, gefitinib, гемцитабин, генистеин, гозерелин, GSK1120212, гидроксимочевину, идарубицин, ифосфамид, иматиниб, интерферон, иринотекан, иксабепилон, леналидомид, летрозол, лейковорин, лейпролид, левамизол, ломустин,

лонидамин, мехлоретамин, медроксипрогестерон, мегестрол, мелфалан, меркаптопурин, месна, метформин, метотрексат, милтефозин, МК2206, митомицин, митотан, митоксантрон, мутамицин, нилутамид, нокодазол, октреотид, олапариб, оксалиплатин, паклитаксел, памидронат, пазопаниб, пеметрексед, пентостатин, перифозин, PF-04691502, пликамицин, помалидомид, порфимер, прокарбазин, ралтитрексед, рамуцирумаб, ритуксимаб, ромидепсин, рукапариб, селеметиниб, сиролимус, сорафениб, стрептозоцин, сунитиниб, сурамин, талазопариб, тамоксифен, темозоломид, темсиролимус, тенипозид, тестостерон, талидомид, тиогуанин, тиотепа, титаноцен дихлорид, топотекан, траметиниб, трастузумаб, третиноин, велипариб, винбластин, винкристин, виндезин, винорелбин и вориностат (SAHA).

В некоторых вариантах осуществления химиотерапевтическое средство, которое можно вводить с ингибиторами аргиназы, описанными в настоящем документе в способах изобретения, включает абаговомаб, адекатумумаб, афутузумаб, алемтузумаб, анатумомаб мафенатокс, аполизумаб, атезолизумаб, блинатумомаб, BMS-936559, катумаксомаб, дурвалумаб, эпикадостат, эпратузумаб, индоксимод, инотузумаб озогамин, интелумумаб, ипилимумаб, изатуксимаб, ламбролизумаб, MED14736, MGA012, MPDL3280A, ниволумаб, обинутузумаб, окаратузумаб, офатумумаб, олататумаб, пембролизумаб, пидилизумаб, ритуксимаб, тицилимумаб, самализумаб или тремелимумаб.

В некоторых вариантах осуществления химиотерапевтическое средство представляет собой ипилимумаб, MGA012, ниволумаб, пембролизумаб или пидилизумаб.

Многие комбинированные методы лечения были разработаны для лечения рака. В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению можно вводить совместно с комбинированной терапией. Примеры комбинированной терапии, с которой соединения по изобретению могут совместно вводиться, включены в Таблицу 1.

Таблица 1. Примерные комбинированные терапии для лечения рака.

Название	Терапевтические агенты
ABV	Доксорубицин, Блеомицин, Винбластин
ABVD	Доксорубицин, Блеомицин, Винбластин, Дакарбазин
АС (Рак молочной железы)	Доксорубицин, Циклофосфамид
АС (Саркома)	Доксорубицин, Цисплатин
АС (Нейробластома)	Циклофосфамид, Доксорубицин
АСЕ	Циклофосфамид, Доксорубицин, Этопозид

Название	Терапевтические агенты
Acе	Циклофосфамид, Доксорубицин
AD	Доксорубицин, Дакарбазин
AP	Доксорубицин, Цисплатин
ARAC-DNR	Цитарабин, Даунорубицин
B-CAVe	Блеомицин, Ломустин, Доксорубицин, Винбластин
BCVPP	Кармустин, Циклофосфамид, Винбластин, Прокарбазин, Преднизон
BEACOPP	Блеомицин, Этопозид, Доксорубицин, Циклофосфамид, Винкристин, Прокарбазин, Преднизон, Филграстим
BEP	Блеомицин, Этопозид, Цисплатин
BP	Блеомицин, Цисплатин, Ифосфамид, Месна
BOMP	Блеомицин, Винкристин, Цисплатин, Митомицин
CA	Цитарабин, Аспарагиназа
CAVO	Цисплатин, Метотрексат, Блеомицин, Винкристин
CAF	Циклофосфамид, Доксорубицин, Фторурацил
CAL-G	Циклофосфамид, Даунорубицин, Винкристин, Преднизон, Аспарагиназа
CAMP	Циклофосфамид, Доксорубицин, Метотрексат, Прокарбазин
CAP	Циклофосфамид, Доксорубицин, Цисплатин
CaT	Карбоплатин, Паклитаксел
CAV	Циклофосфамид, Доксорубицин, Винкристин
CAVE ADD	CAV и Этопозид
CA-VP16	Циклофосфамид, Доксорубицин, Этопозид
CC	Циклофосфамид, Карбоплатин
CDDP/VP-16	Цисплатин, Этопозид
CEF	Циклофосфамид, Эпирубицин, Фторурацил
CEPP(B)	Циклофосфамид, Этопозид, Преднизон, с Блеомицином или без него
CEV	Циклофосфамид, Этопозид, Винкристин
CF	Цисплатин, Фторурацил или Карбоплатин, Фторурацил

Название	Терапевтические агенты
CHAP	Циклофосфамид или Циклофосфамид, Алтретамин, Доксорубин, Цисплатин
ChlVPP	Хлорамбуцил, Винбластин, Прокарбазин, Преднизон
CHOP	Циклофосфамид, Доксорубин, Винкрестин, Преднизон
CHOP-BLEO	Добавление Блеомицина к CHOP
CISCA	Циклофосфамид, Доксорубин, Цисплатин
CLD-BOMP	Блеомицин, Цисплатин, Винкрестин, Митомицин
CMF	Метотрексат, Фторурацил, Циклофосфамид
CMFP	Циклофосфамид, Метотрексат, Фторурацил, Преднизон
CMFVP	Циклофосфамид, Метотрексат, Фторурацил, Винкрестин, Преднизон
CMV	Цисплатин, Метотрексат, Винбластин
CNF	Циклофосфамид, Митоксантрон, Фторурацил
CNOP	Циклофосфамид, Митоксантрон, Винкрестин, Преднизон
COB	Цисплатин, Винкрестин, Блеомицин
CODE	Цисплатин, Винкрестин, Доксорубин, Этопозид
COMLA	Циклофосфамид, Винкрестин, Метотрексат, Лейковорин, Цитарабин
COMP	Циклофосфамид, Винкрестин, Метотрексат, Преднизон
Режим Соорег	Циклофосфамид, Метотрексат, Фторурацил, Винкрестин, Преднизон
COP	Циклофосфамид, Винкрестин, Преднизон
COPE	Циклофосфамид, Винкрестин, Цисплатин, Этопозид
COPP	Циклофосфамид, Винкрестин, Прокарбазин, Преднизон
CP (Хронический лимфоцитарный лейкоз)	Хлорамбуцил, Преднизон
CP (Рак яичников)	Циклофосфамид, Цисплатин

Название	Терапевтические агенты
CT	Цисплатин, Паклитаксел
CVD	Цисплатин, Винбластин, Дакарбазин
CVI	Карбоплатин, Этопозид, Ифосфамид, Месна
CVP	Циклофосфамид, Винкрестин, Преднизон
CVPP	Ломустин, Прокарбазин, Преднизон
CYVADIC	Циклофосфамид, Винкрестин, Доксорубицин, Дакарбазин
DA	Даунорубицин, Цитарабин
DAT	Даунорубицин, Цитарабин, Тиогуанин
DAV	Даунорубицин, Цитарабин, Этопозид
DCT	Даунорубицин, Цитарабин, Тиогуанин
DHAP	Цисплатин, Цитарабин, Дексаметазон
DI	Доксорубицин, Ифосфамид
DTIC/Тамоксифен	Дакарбазин, Тамоксифен
DVP	Даунорубицин, Винкрестин, Преднизон
EAP	Этопозид, Доксорубицин, Цисплатин
EC	Этопозид, Карбоплатин
EFP	Этопозид, Фторурацил, Цисплатин
ELF	Этопозид, Лейковорин, Фторурацил
EMA 86	Митоксантрон, Этопозид, Цитарабин
EP	Этопозид, Цисплатин
EVA	Этопозид, Винбластин
FAC	Фторурацил, Доксорубицин, Циклофосфамид
FAM	Фторурацил, Доксорубицин, Митомицин
FAMTX	Метотрексат, Лейковорин, Доксорубицин
FAP	Фторурацил, Доксорубицин, Цисплатин
F-CL	Фторурацил, Лейковорин
FEC	Фторурацил, Циклофосфамид, Эпирубицин
FED	Фторурацил, Этопозид, Цисплатин
FL	Флутамид, Лейпролид
FZ	Флутамид, Гозерелина ацетата имплантат
HDMTX	Метотрексат, Лейковорин
Hexa-CAF	Алтретамин, Циклофосфамид, Метотрексат,

Название	Терапевтические агенты
	Фторурацил
ICE-T	Ифосфамид, Карбоплатин, Этопозид, Паклитаксел, Месна
IDMTX/6-MP	Метотрексат, Меркаптопурин, Лейковорин
IE	Ифосфамид, Этопозид, Месна
IfoVP	Ифосфамид, Этопозид, Месна
IPA	Ифосфамид, Цисплатин, Доксорубицин
M-2	Винкристин, Кармустин, Циклофосфамид, Преднизон, Мелфалан
MAC-III	Метотрексат, Лейковорин, Дактиномицин, Циклофосфамид
MASS	Метотрексат, Доксорубицин, Циклофосфамид, Ломустин
MACOP-B	Метотрексат, Лейковорин, Доксорубицин, Циклофосфамид, Винкристин, Блеомицин, Преднизон
MAID	Месна, Доксорубицин, Ифосфамид, Дакарбазин
m-BACOD	Блеомицин, Доксорубицин, Циклофосфамид, Винкристин, Дексаметазон, Метотрексат, Лейковорин
MBC	Метотрексат, Блеомицин, Цисплатин
MC	Митоксантрон, Цитарабин
MF	Метотрексат, Фторурацил, Лейковорин
MICE	Ифосфамид, Карбоплатин, Этопозид, Месна
MINE	Месна, Ифосфамид, Митоксантрон, Этопозид
mini-BEAM	Кармустин, Этопозид, Цитарабин, Мелфалан
MOBP	Блеомицин, Винкристин, Цисплатин, Митомицин
MOP	Мехлорэтамин, Винкристин, Прокарбазин
MOPP	Мехлорэтамин, Винкристин, Прокарбазин, Преднизон
MOPP/ABV	Мехлорэтамин, Винкристин, Прокарбазин, Преднизон, Доксорубицин, Блеомицин, Винбластин
MP (множественная миелома)	Мелфалан, Преднизон
MP (рак простаты)	Митоксантрон, Преднизон
MTX/6-MO	Метотрексат, Меркаптопурин

Название	Терапевтические агенты
MTX/6-MP/VP	Метотрексат, Меркаптопурин, Винкристин, Преднизон
MTX-CDDPAdr	Метотрексат, Лейковорин, Цисплатин, Доксорубицин
MV (рак молочной железы)	Митомицин, Винбластин
MV (острый миелоцитарный лейкоз)	Митоксантрон, Этопозид
M-VAC Метотрексат	Винбластин, Доксорубицин, Цисплатин
MVP Митомицин	Винбластин, Цисплатин
MVPP	Мехлорэтамин, Винбластин, Прокарбазин, Преднизон
NFL	Митоксантрон, Фторурацил, Лейковорин
NOVP	Митоксантрон, Винбластин, Винкристин
OPA	Винкристин, Преднизон, Доксорубицин
OPPA	Добавление Прокарбазина к OPA.
PAC	Цисплатин, Доксорубицин
PAC-I	Цисплатин, Доксорубицин, Циклофосфамид
PA-CI	Цисплатин, Доксорубицин
PC	Паклитаксел, Карбоплатин или Паклитаксел, Цисплатин
PCV	Ломустин, Прокарбазин, Винкристин
PE	Паклитаксел, Эстрамустин
PFL	Цисплатин, Фторурацил, Лейковорин
POC	Преднизон, Винкристин, Ломустин
ProMACE	Преднизон, Метотрексат, Лейковорин, Доксорубицин, Циклофосфамид, Этопозид
ProMACE/cytaBOM	Преднизон, Доксорубицин, Циклофосфамид, Этопозид, Цитарабин, Блеомицин, Винкристин, Метотрексат, Лейковорин, Котримоксазол
PRoMACE/MOPP	Преднизон, Доксорубицин, Циклофосфамид, Этопозид, Мехлорэтамин, Винкристин, Прокарбазин, Метотрексат, Лейковорин
Pt/VM	Цисплатин, Тенипозид

Название	Терапевтические агенты
PVA	Преднизон, Винкристин, Аспарагиназа
PVB	Цисплатин, Винбластин, Блеомицин
PVDA	Преднизон, Винкристин, Даунорубицин, Аспарагиназа
SMF	Стрептозоцин, Митомицин, Фторурацил
TAD	Мехлорэтамин, Доксорубицин, Винбластин, Винкристин, Блеомицин, Этопозид, Преднизон
TCF	Паклитаксел, Цисплатин, Фторурацил
TIP	Паклитаксел, Ифосфамид, Месна, Цисплатин
TTT	Метотрексат, Цитарабин, Гидрокортизон
Торо/CTX	Циклофосфамид, Топотекан, Месна
VAB-6	Циклофосфамид, Дактиномицин, Винбластин, Цисплатин, Блеомицин
VAC	Винкристин, Дактиномицин, Циклофосфамид
VACAdr	Винкристин, Циклофосфамид, Доксорубицин, Дактиномицин, Винкристин
VAD	Винкристин, Доксорубицин, Дексаметазон
VATH	Винбластин, Доксорубицин, Тиотепа, Флюоксиместерон
VBAR	Винкристин, Кармустин, Доксорубицин, Преднизон
VBCMP	Винкристин, Кармустин, Мелфалан, Циклофосфамид, Преднизон
VC	Винорелбин, Цисплатин
VCAP	Винкристин, Циклофосфамид, Доксорубицин, Преднизон
VD	Винорелбин, Доксорубицин
VelP	Винбластин, Цисплатин, Ифосфамид, Месна
VIP	Этопозид, Цисплатин, Ифосфамид, Месна
VM	Митомицин, Винбластин
VMCP	Винкристин, Мелфалан, Циклофосфамид, Преднизон
VP	Этопозид, Цисплатин
V-TAD	Этопозид, Тиогуанин, Даунорубицин, Цитарабин
5 + 2	Цитарабин, Даунорубицин, Митоксантрон
7 + 3	Цитарабин с/ Даунорубицином или Идарубицином

Название	Терапевтические агенты
	или Митоксантроном
"8 в 1"	Метилпреднизолон, Винкристин, Ломустин, Прокарбазин, Hydroxyurea, Цисплатин, Цитарабин, Дакарбазин

В некоторых вариантах осуществления совместно применяемый химиотерапевтический агент выбран из метаболического ингибитора фермента, такого как транспортеры глюкозы, гексокиназа, пируваткиназа M2, лактатдегидрогеназа 1 или 2, пируватдегидрогеназакиназа, синтаза жирных кислот и глутаминаза. В некоторых вариантах ингибитор ингибирует лактатдегидрогеназу 1 или 2 или глутаминазу. В некоторых вариантах осуществления ингибитор представляет собой СВ-839.

В некоторых вариантах осуществления совместно применяемый химиотерапевтический агент представляет собой иммуноонкологический терапевтический агент, такой как ингибитор CTLA-4, индоламин-2,3-диоксигеназы и/или PD-1/PD-L1. В некоторых вариантах осуществления иммуноонкологический терапевтический агент представляет собой абаговомаб, адекатумумаб, афутузумаб, анатумомаб мафенатокс, аполизумаб, атезолизумаб, блинатумомаб, катумаксомаб, дурвалумаб, эпакадостат, эпрутузумаб, индоксимод, инотузумаб озогамидин, интелумумаб, ипилимумаб, изатуксимаб, ламбролизумаб, ниволумаб, окаратузумаб, олататумаб, пембролизумаб, пидилизумаб, тицилимумаб, самализумаб или тремелизумаб. В некоторых вариантах осуществления иммуноонкологический агент представляет собой индоксимод, ипилимумаб, ниволумаб, пембролизумаб или пидилизумаб. В некоторых вариантах осуществления иммуноонкологическим терапевтическим средством является ипилимумаб.

Типичные иммуноонкологические агенты описаны в Adams, J.L. et al. «Big Opportunities for Small Molecules in Immuno-Oncology» Nature Reviews Drug Discovery 2015, 14, page 603-621, содержание которого включено в настоящее описание посредством ссылки.

В некоторых вариантах осуществления совместно применяемый химиотерапевтический агент представляет собой провоспалительный агент. В некоторых вариантах осуществления провоспалительный агент, вводимый с ингибиторами аргиназы по изобретению, представляет собой цитокин или хемокин.

Провоспалительные цитокины вырабатываются преимущественно активированными макрофагами и участвуют в активизации воспалительных реакций. Типичные провоспалительные цитокины включают ИЛ-1, ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- α и

ИФН- γ , но не ограничиваются ими.

Хемокины представляют собой группу небольших цитокинов. Провоспалительные хемокины стимулируют рекрутирование и активацию множества линий лейкоцитов (например, лимфоцитов, макрофагов). Хемокины связаны по первичной структуре и разделяют несколько консервативных аминокислотных остатков. В частности, хемокины обычно включают два или четыре остатка цистеина, которые вносят вклад в трехмерную структуру посредством образования дисульфидных связей. Хемокины могут быть классифицированы в одну из четырех групп: С-С-хемокины, С-Х-С-хемокины, С-хемокины и С-Х₃-С-хемокины. Хемокины С-Х-С включают ряд сильнодействующих хемоаттрактантов и активаторов нейтрофилов, таких как интерлейкин 8 (ИЛ-8), PF4 и активирующий нейтрофилы пептид-2 (NAP-2). Хемокины С-С включают, например, RANTES (регулируемые при активации, нормальные Т-экспрессируемые и секретируемые), воспалительные белки макрофагов 1-альфа и 1-бета (MIP-1 α и MIP-1 β), эотаксин и человеческие моноцитарные хемотаксические белки 1-3 (MCP-1, MCP-2, MCP-3), которые были охарактеризованы как хемоаттрактанты и активаторы моноцитов или лимфоцитов. Соответственно, типичные провоспалительные хемокины включают MIP-1 α , MIP-1 β , MIP-1 γ , MCP-1, MCP-2, MCP-3, IL-8, PF4, NAP-2, RANTES, CCL2, CCL3, CCL4, CCL5, CCL11, CXCL2, CXCL8 и CXCL10.

В некоторых вариантах осуществления способ лечения или профилактики рака дополнительно включает применение одного или нескольких нехимических способов лечения рака, таких как лучевая терапия, хирургическое вмешательство, термоабляция, фокусированная ультразвуковая терапия, криотерапия или комбинация вышеперечисленного.

Клеточные пути работают скорее как сети, чем как супермагистрали. Существует несколько избыточностей или альтернативных маршрутов, которые активируются в ответ на ингибирование пути. Эта избыточность способствует появлению устойчивых клеток или организмов под избирательным давлением целевого агента, что приводит к лекарственной устойчивости и клиническому рецидиву.

В некоторых вариантах осуществления изобретения химиотерапевтический агент вводят одновременно с ингибитором аргиназы. В некоторых вариантах осуществления химиотерапевтическое средство вводят в течение примерно от 5 минут до 168 часов до или после ингибитора аргиназы.

Настоящее изобретение обеспечивает комбинированную терапию, включающую иммуноонкологический агент, выбранный из ингибиторов CTLA-4, индоламин-2,3-диоксигеназы и PD-1/PD-L1, и ингибитора аргиназы формулы (I). В некоторых вариантах

осуществления комбинированная терапия лечит или предотвращает рак, иммунологическое расстройство или хроническую инфекцию.

Настоящее изобретение обеспечивает комбинированную терапию, включающую иммуноонкологический агент, выбранный из ингибиторов индоламин-2,3-диоксигеназы и PD-1/PD-L1, и ингибитора аргиназы формулы (I), такую как комбинации с эпакадостатом и ниволумабом, эпакадостатом и пембролизумабом, а также эпакадостатом и MGA012. В некоторых вариантах осуществления комбинированная терапия лечит или предотвращает рак, иммунологическое расстройство или хроническую инфекцию.

В некоторых вариантах осуществления изобретение раскрывает способы лечения или профилактики иммунологического заболевания, включающие введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения по настоящему изобретению (например, соединения формулы (I) или фармацевтической композиции, содержащей указанное соединение).

В некоторых вариантах осуществления иммунологическое заболевание выбрано из анкилозирующего спондилита, болезни Крона, узловатой лепрозной эритемы (ENL), болезни трансплантат против хозяина (GVHD), синдрома истощения при ВИЧ, системной красной волчанки, отторжения трансплантата органа, пост-полициемии, псориаза, псориазического артрита, рецидивирующих афтозных язв, ревматоидного артрита (РА), тяжелого рецидивирующего афтозного стоматита, системного склероза и туберозного склероза.

В некоторых вариантах осуществления способ лечения или профилактики иммунологического заболевания дополнительно включает совместное введение иммуноонкологического терапевтического агента, как описано выше.

В некоторых вариантах осуществления изобретение раскрывает способы лечения или профилактики хронической инфекции, включающие введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения по настоящему изобретению (например, соединения формулы (I)) или фармацевтической композиции, содержащий указанное соединение.

В некоторых вариантах осуществления хроническая инфекция выбрана из инфекции мочевого пузыря, синдрома хронической усталости, цитомегаловируса/вируса Эпштейна-Барр, фибромиалгии, вируса гепатита В (HBV), вируса гепатита С (HCV), вируса ВИЧ/СПИДа, микоплазменной инфекции и инфекции мочевыводящих путей.

В некоторых вариантах осуществления способ лечения или профилактики хронической инфекции дополнительно включает совместное применение иммуноонкологического терапевтического агента, как описано выше.

В некоторых вариантах осуществления изобретение раскрывает способ лечения или предотвращения заболевания или состояния, связанного с экспрессией или активностью аргиназы I, аргиназы II или их комбинации у субъекта, включающий применение у субъекта терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного из формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или стереоизомера.

В некоторых вариантах осуществления заболевание или состояние выбрано из сердечно-сосудистых нарушений, сексуальных расстройств, нарушений заживления ран, желудочно-кишечных расстройств, аутоиммунных расстройств, иммунных расстройств, инфекций, легочных расстройств и гемолитических расстройств.

В некоторых вариантах осуществления заболевание или состояние представляет собой сердечно-сосудистое расстройство, выбранное из системной гипертензии, легочной артериальной гипертензии (ЛАГ), легочной артериальной гипертензии на большой высоте, ишемического реперфузионного (ИР) повреждения, инфаркта миокарда и атеросклероза.

В некоторых вариантах осуществления заболевание или состояние представляет собой легочную артериальную гипертензию (ЛАГ).

В некоторых вариантах осуществления заболевание или состояние представляет собой инфаркт миокарда или атеросклероз.

В некоторых вариантах осуществления заболевание или состояние представляет собой легочное расстройство, выбранное из химически индуцированного фиброза легких, идиопатического легочного фиброза, муковисцидоза, хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и астмы.

В некоторых вариантах осуществления заболевание или состояние представляет собой аутоиммунное расстройство, выбранное из энцефаломиелита, рассеянного склероза, антифосфолипидного синдрома I, аутоиммунной гемолитической анемии, хронической воспалительной демиелинизирующей полирадикулоневропатии, герпетического дерматита, дерматомиозита, миастении гравис, пемфигуса, ревматоидного артрита, синдрома мышечной скованности, диабета I типа, анкилозирующего спондилита, пароксизмальной ночной гемоглобинурии (ПНГ), пароксизмальной холодовой гемоглобинурии, тяжелой идиопатической аутоиммунной гемолитической анемии и синдрома Гудпасчера.

В некоторых вариантах осуществления заболевание или состояние представляет собой иммунное расстройство, выбранное из опосредованной миелоидными клетками-супрессорами (MDSC) T-клеточной дисфункции, вируса иммунодефицита человека (ВИЧ), аутоиммунного энцефаломиелита и реакции трансфузии с ошибкой ABO.

В некоторых вариантах осуществления заболевание или состояние представляет

собой опосредованную миелоидными клетками-супрессорами (MDSC) Т-клеточную дисфункцию.

В некоторых вариантах осуществления заболевание или состояние представляет собой гемолитическое расстройство, выбранное из серповидно-клеточной анемии, талассемии, наследственного сфероцитоза, стоматоцитоза, микроангиопатической гемолитической анемии; дефицита пируваткиназы; анемии, вызванной инфекцией; анемии, вызванной сердечно-легочным шунтом и механическим сердечным клапаном; и химически индуцированной анемии.

В некоторых вариантах осуществления заболевание или состояние представляет собой желудочно-кишечное расстройство, выбранное из расстройств желудочно-кишечной моторики, рака желудка, воспалительного заболевания кишечника, болезни Крона, язвенного колита и язвенной болезни желудка.

В некоторых вариантах осуществления заболевание или состояние представляет собой сексуальное расстройство, выбранное из болезни Пейрони и эректильной дисфункции.

В некоторых вариантах осуществления заболевание или состояние представляет собой повреждение при ишемии/реперфузии (ИР), выбранное из ИР печени, ИР почки и ИР миокарда.

В некоторых вариантах осуществления заболевание или состояние выбрано из воспаления почек, псориаза, лейшманиоза, нейродегенеративных заболеваний, заживления ран, вируса иммунодефицита человека (ВИЧ), вируса гепатита В (HBV), инфекций *H. pylori*, фиброзных расстройств, артрита, кандидоза, пародонтоза, келоидов, адено tonsиллярной болезни, африканской сонной болезни и болезни Шагаса.

В некоторых вариантах осуществления заболевание или состояние представляет собой нарушение заживления ран, выбранное из заживления инфицированных и неинфицированных ран.

В некоторых вариантах осуществления режим комбинированной терапии является более эффективным, чем режим терапии ингибитором аргиназы в качестве отдельного агента или режим терапии дополнительным химиотерапевтическим агентом в качестве единственного агента.

Комбинации ингибиторов аргиназы по изобретению с ингибиторами IDO

Изобретение предоставляет способы лечения или профилактики рака у субъекта, включающие совместное введение субъекту, нуждающемуся в этом, ингибитора аргиназы формулы (I) (который включает соединения формул (I'), (I''), (I'''), (I*), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig) и (Ih)) и ингибитора IDO. Ингибитором IDO может быть соединение,

раскрытое в изобретении, или соединение, имеющее структуру любой из формул, раскрытых в данном документе. В некоторых вариантах осуществления способы дополнительно включают совместное введение одного или нескольких дополнительных химиотерапевтических агентов.

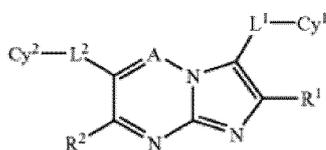
В некоторых вариантах осуществления субъект является человеком.

Изобретение дополнительно обеспечивает фармацевтические наборы, включающие ингибитор IDO, ингибитор аргиназы формулы (I) и, при необходимости, инструкции о том, как вводить ингибитор IDO и ингибитор аргиназы.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор IDO представляет собой эпикадостат, норхарман, розмариновую кислоту, 1-метилтриптофан, производное триптофана, индоксимод или NLG919 или их фармацевтически приемлемые соли. В некоторых вариантах осуществления ингибитор IDO представляет собой эпикадостат. В некоторых вариантах осуществления ингибитор IDO имеет структуру любой из формул, раскрытых в настоящей заявке. В некоторых вариантах осуществления ингибитор IDO представляет собой соединение любой из формул, раскрытых в настоящей заявке.

Подходящие ингибиторы IDO для использования в композициях и способах, раскрытых в данном документе, описаны в публикациях патентных заявок США №№ 20160158353, US2015353546, US2015291632, US2015218186, US2015291557, US2015246898, US2016002242, US2016015712, US2016166574, US20150; Патентах США №№ 8748461, 9309273, 8809378, 8883797, 8669274, 8389543, 9447073, 9150527, 9056855, 8987315, 9409914, 9120804, 9073944, 9320735, 9023851; Публикациях заявок РСТ №№ WO2016059412, WO2016051181, WO2016057986, WO2016196890; и Европейских патентных публикациях № EP2804858, EP2563771; которые включены в настоящее описание в качестве ссылки во всей их полноте и, в частности, для структур соединений, раскрытых в них.

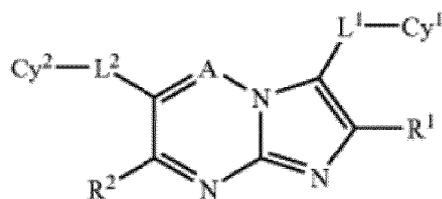
В некоторых вариантах осуществления подходящие ингибиторы IDO для использования в композициях и способах, раскрытых в данном документе, представляют собой ингибиторы IDO, описанные в патенте США № 7767675, который включен в настоящее описание посредством ссылки во всей полноте. В некоторых вариантах осуществления ингибитор IDO представляет собой соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемую соль:



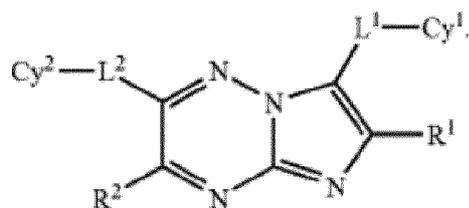
Формула (II).

В некоторых вариантах осуществления ингибитор IDO представляет собой

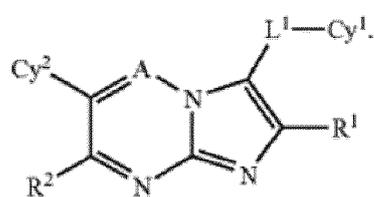
соединение, выбранное из одной из следующих формул, или его фармацевтически приемлемую соль:



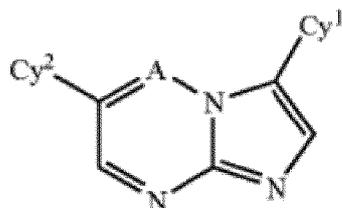
Формула (IIa);



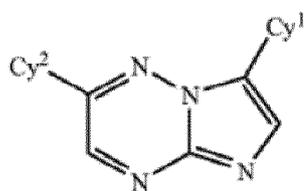
Формула (IIb);



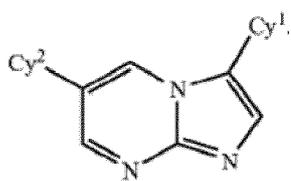
Формула (IIc);



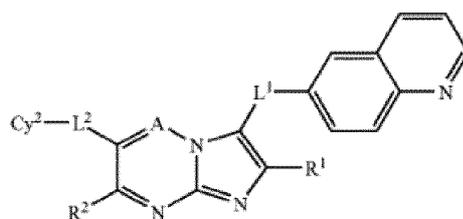
Формула (IId);



Формула (IIe);



Формула (IIf); и

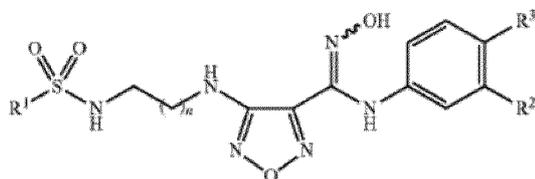


Формула (IIg).

Определения переменных, варианты осуществления и структуры соединений являются такими, как описано в патенте США № 7767675.

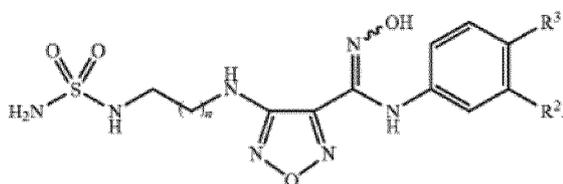
В некоторых вариантах осуществления подходящие ингибиторы IDO для

использования в композициях и способах, раскрытых в данном документе, представляют собой ингибиторы IDO, описанные в патенте США № 8088803, который включен в настоящий документ посредством ссылки во всей полноте. В некоторых вариантах осуществления ингибитор IDO представляет собой соединение формулы (III) или его фармацевтически приемлемую соль:

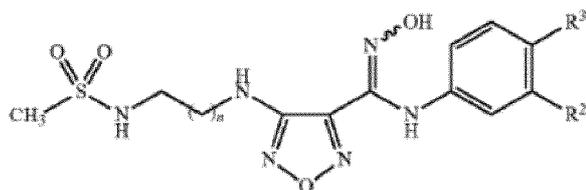


Формула (III).

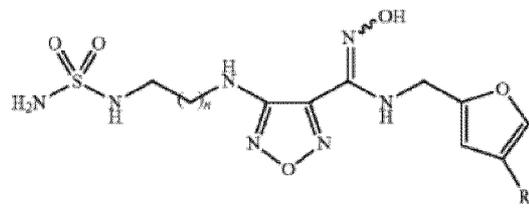
В некоторых вариантах осуществления ингибитор IDO представляет собой соединение, выбранное из формул F15, F19 и F28, или его фармацевтически приемлемую соль:



Формула F15;



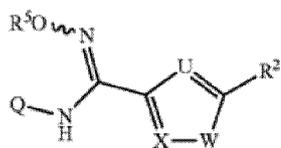
Формула F19; и



Формула F28.

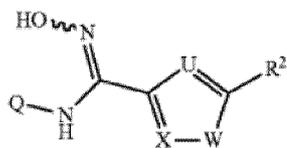
Определения переменных, варианты осуществления и структуры соединений являются такими, как описано в патенте США № 8088803.

В некоторых вариантах осуществления подходящие ингибиторы IDO для использования в композициях и способах, раскрытых в данном документе, представляют собой ингибиторы IDO, описанные в патенте США № 8377976, который включен в настоящий документ посредством ссылки во всей полноте. В некоторых вариантах осуществления ингибитор IDO представляет собой соединение формулы (IV) или его фармацевтически приемлемую соль:

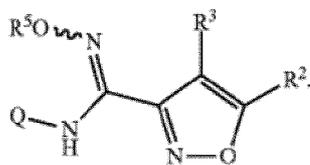


Формула (IV).

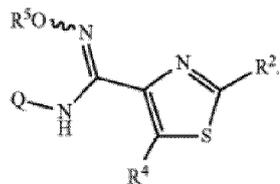
В некоторых вариантах осуществления ингибитор IDO представляет собой соединение, выбранное из одной из следующих формул, или его фармацевтически приемлемую соль:



Формула (IVa);



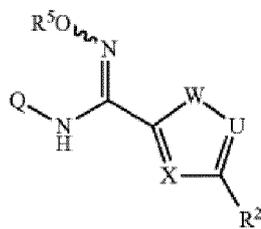
Формула (IVb); и



Формула (IVc).

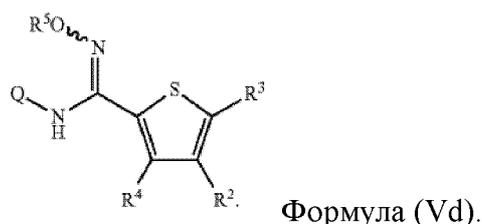
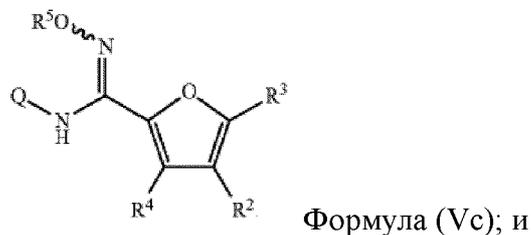
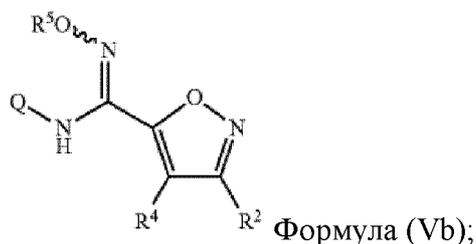
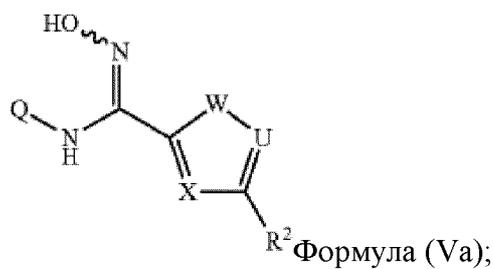
Определения переменных, варианты осуществления и структуры соединений являются такими, как описано в патенте США № 8377976.

В некоторых вариантах осуществления подходящие ингибиторы IDO для использования в композициях и способах, раскрытых в данном документе, представляют собой ингибиторы IDO, описанные в патенте США № 8507541, который настоящим включен в настоящее изобретение посредством ссылки во всей полноте. В некоторых вариантах осуществления ингибитор IDO представляет собой соединение формулы (V) или его фармацевтически приемлемую соль:



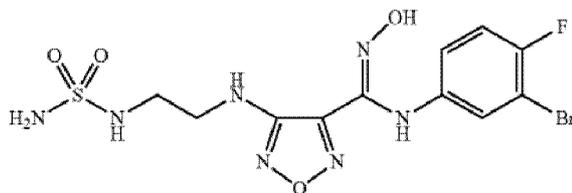
Формула (V).

В некоторых вариантах осуществления ингибитор IDO представляет собой соединение, выбранное из одной из следующих формул, или его фармацевтически приемлемую соль:



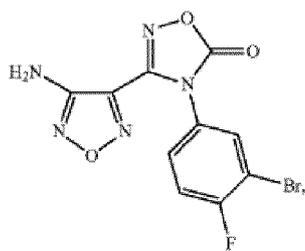
Определения переменных, варианты осуществления и структуры соединений являются такими, как описано в патенте США № 8507541.

В некоторых вариантах осуществления подходящие ингибиторы IDO для использования в композициях и способах, раскрытых в данном документе, представляют собой ингибиторы IDO, описанные в патенте США № 9321755, который настоящим включен в данное изобретение посредством ссылки во всей полноте. В некоторых вариантах осуществления ингибитор IDO представляет собой соединение формулы (VI) или его фармацевтически приемлемую соль:

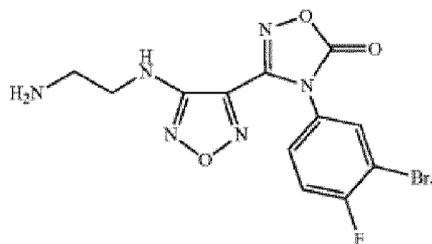


Формула (VI).

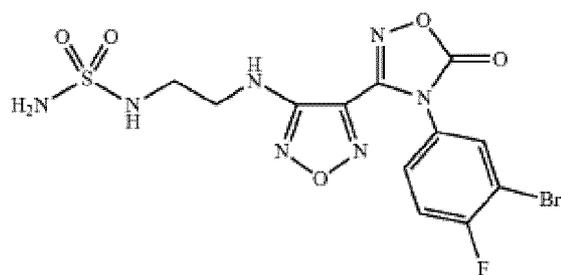
В некоторых вариантах осуществления ингибитор IDO представляет собой соединение, выбранное из формул F5, F8, F10, F15, F16, F17, F18, F19 и F20, или его фармацевтически приемлемую соль:



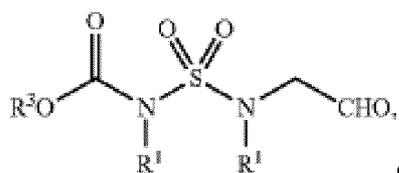
Формула F5;



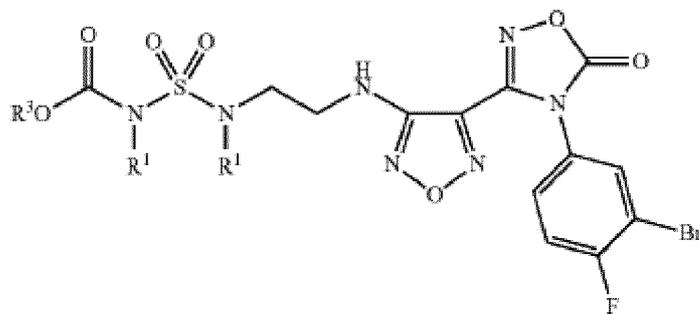
Формула F8;



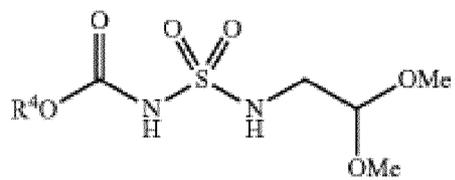
Формула F10;



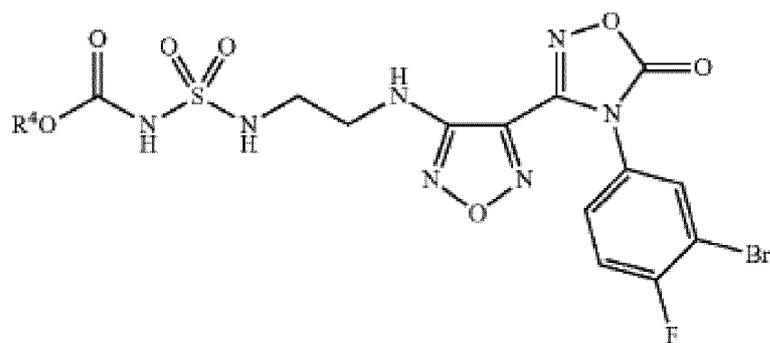
Формула F15;



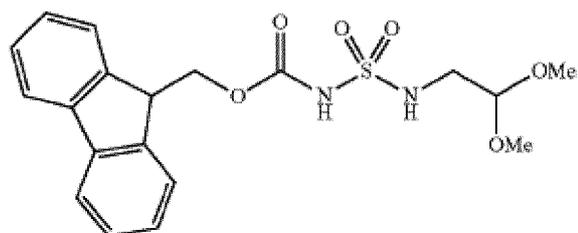
Формула F16;



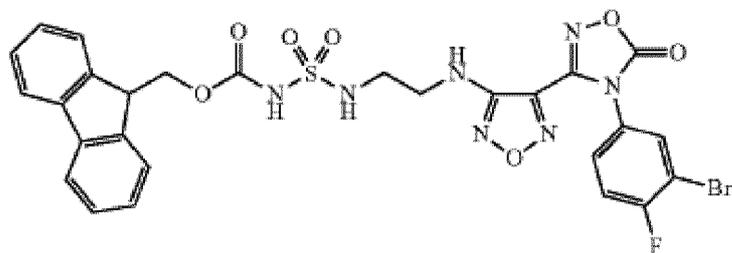
Формула F17;



Формула F18;



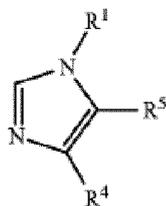
Формула F19; и



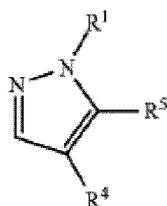
Формула F20.

Определения переменных, варианты осуществления и структуры соединений являются такими, как описано в патенте США № 9321755.

В некоторых вариантах осуществления подходящие ингибиторы IDO для использования в композициях и способах, раскрытых в данном документе, представляют собой ингибиторы IDO, описанные в патенте США № 8748469, который настоящим включен в настоящее описание посредством ссылки во всей полноте. В некоторых вариантах осуществления ингибитор IDO представляет собой соединение формулы (VII), формулы (VIII) или его фармацевтически приемлемую соль:



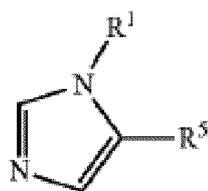
Формула (VII); или



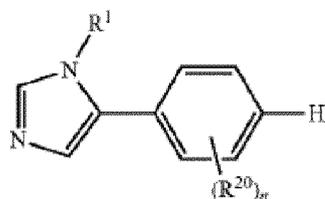
Формула (VIII).

В некоторых вариантах осуществления ингибитор IDO представляет собой

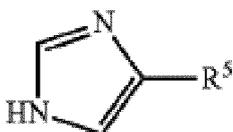
соединение, выбранное из одной из следующих формул, или его фармацевтически приемлемую соль:



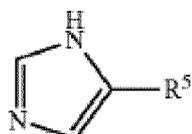
Формула (IXa);



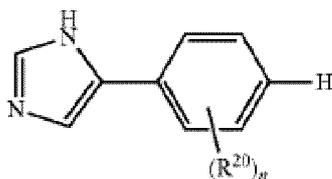
Формула (IXb);



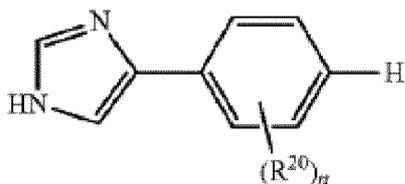
Формула (IXc);



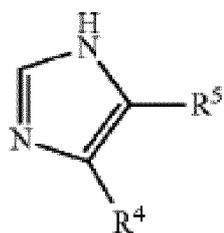
Формула (IXd);



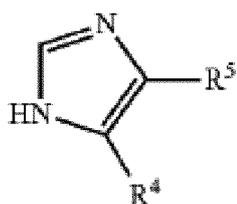
Формула (IXe);



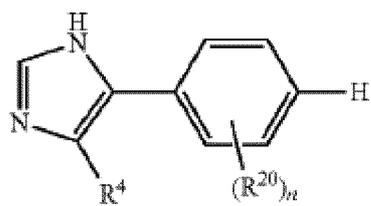
Формула (IXf);



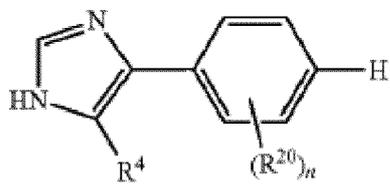
Формула (IXg);



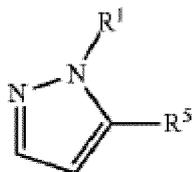
Формула (IXh);



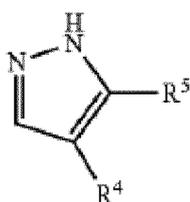
Формула (IXi);



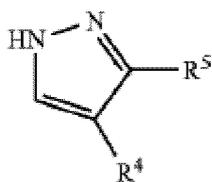
Формула (IXj);



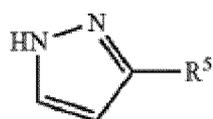
Формула (IXk);



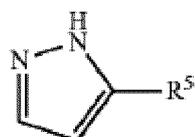
Формула (IXl);



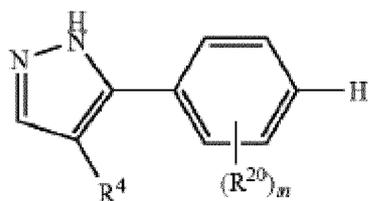
Формула (IXm);



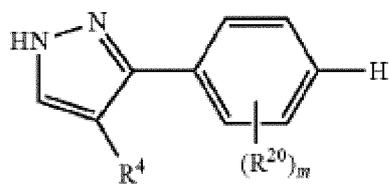
Формула (IXn);



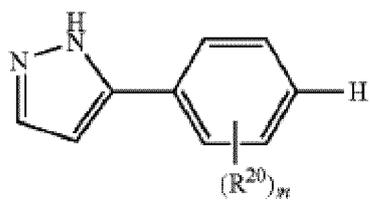
Формула (IXo);



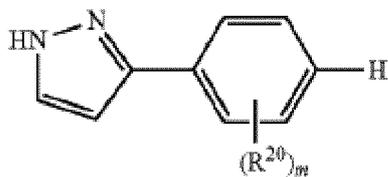
Формула (IXp);



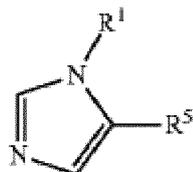
Формула (IXq);



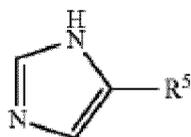
Формула (IXr);



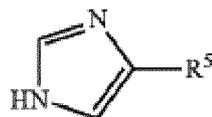
Формула (IXs);



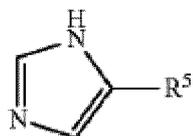
Формула (IXt);



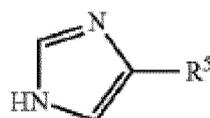
Формула (IXu);



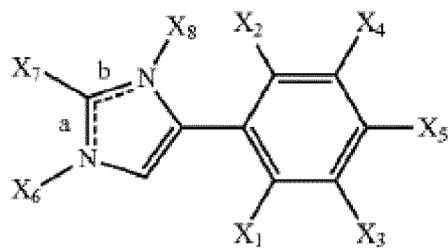
Формула (IXv);



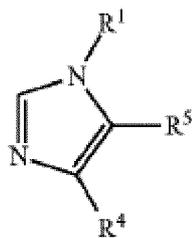
Формула (IXw);



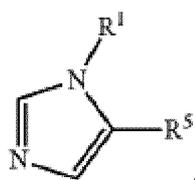
Формула (IXx);



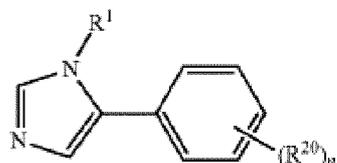
Формула (IXy);



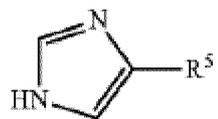
Формула (IXz);



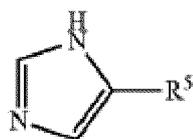
Формула (IXa);



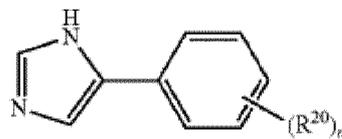
Формула (IXab);



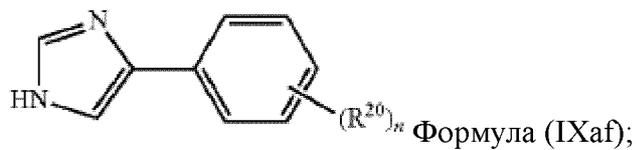
Формула (IXac);



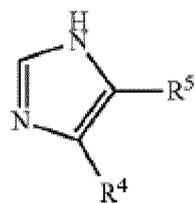
Формула (IXad);



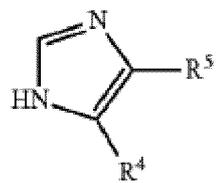
Формула (IXae);



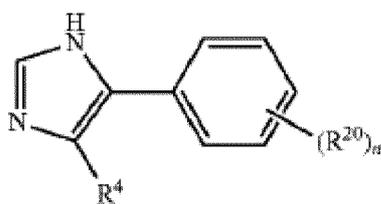
Формула (IXaf);



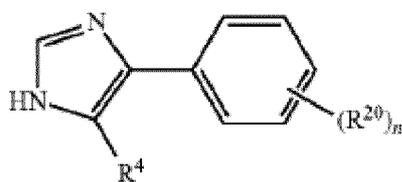
Формула (IXag);



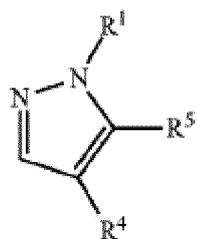
Формула (IXah);



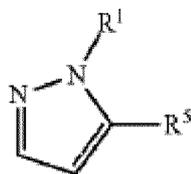
Формула (IXai);



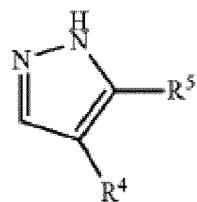
Формула (IXaj);



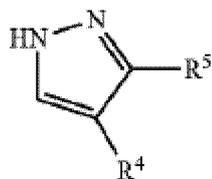
Формула (IXak);



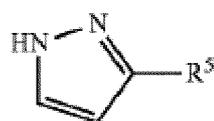
Формула (IXal);



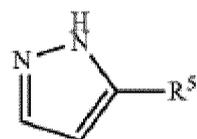
Формула (IXam);



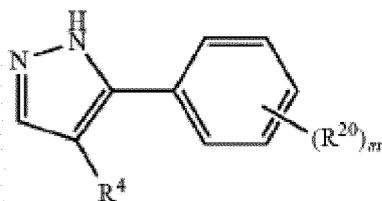
Формула (IXan);



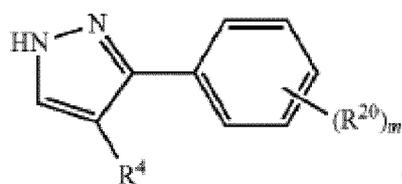
Формула (IXao);



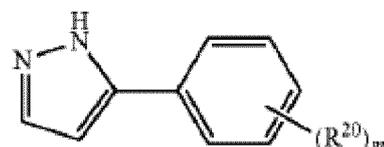
Формула (IXar);



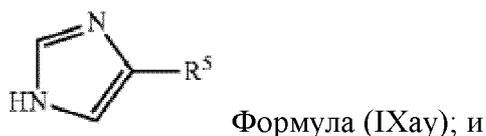
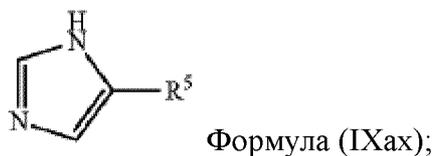
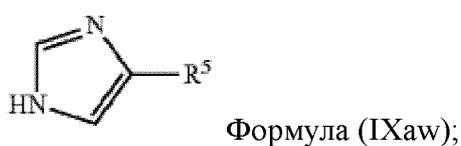
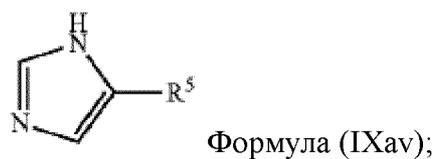
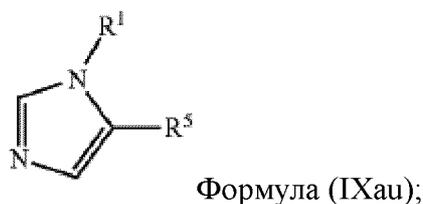
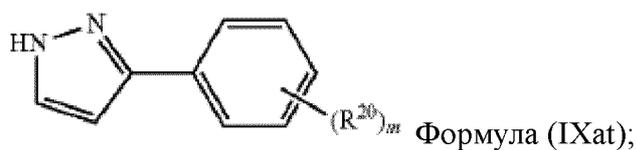
Формула (IXaq);



Формула (IXar);

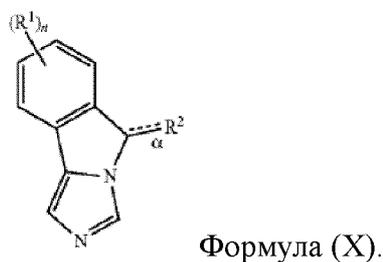


Формула (IXas);

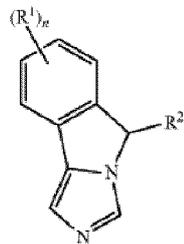


Определения переменных, варианты осуществления и структуры соединений являются такими, как описано в патенте США № 8748469.

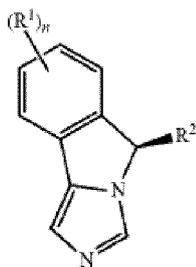
В некоторых вариантах осуществления подходящие ингибиторы IDO для использования в композициях и способах, раскрытых в данном документе, представляют собой ингибиторы IDO, описанные в патенте США № 9260434, который включен в настоящее описание посредством ссылки во всей полноте. В некоторых вариантах осуществления ингибитор IDO представляет собой соединение формулы (X) или его фармацевтически приемлемую соль:



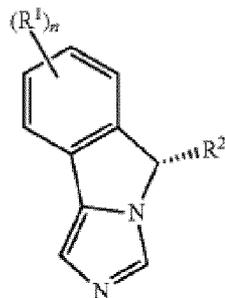
В некоторых вариантах осуществления ингибитор IDO представляет собой соединение, выбранное из одной из следующих формул, или его фармацевтически приемлемую соль:



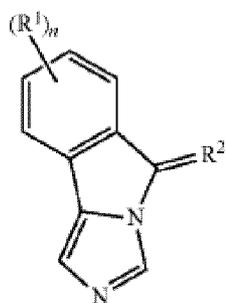
Формула (Xa);



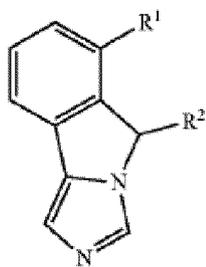
Формула (Xb);



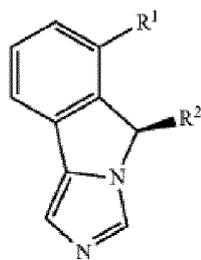
Формула (Xc);



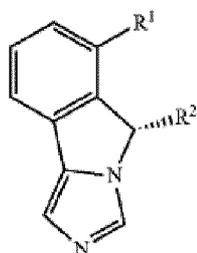
Формула (Xd);



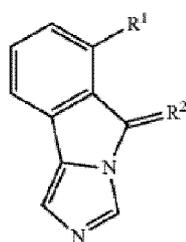
Формула (Xe);



Формула (Xf);



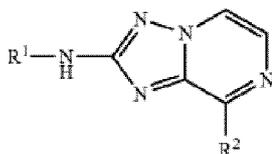
Формула (Xg);



Формула (Xh).

Определения переменных, варианты осуществления и структуры соединений являются такими, как описано в патенте США № 9260434.

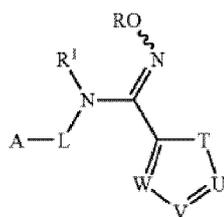
В некоторых вариантах осуществления подходящие ингибиторы IDO для использования в композициях и способах, раскрытых в данном документе, представляют собой ингибиторы IDO, описанные в патенте США № 9120804, который настоящим включен в описание посредством ссылки во всей полноте. В некоторых вариантах осуществления ингибитор IDO представляет собой соединение формулы (XI) или его фармацевтически приемлемую соль:



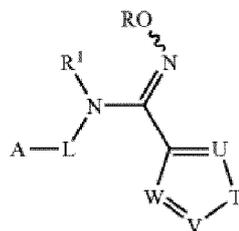
Формула (XI).

Определения переменных, варианты осуществления и структуры соединений являются такими, как описано в патенте США № 9120804.

В некоторых вариантах осуществления подходящие ингибиторы IDO для использования в композициях и способах, раскрытых в данном документе, представляют собой ингибиторы IDO, описанные в патентной публикации США № 2008/0146624, которая включена в настоящий документ посредством ссылки во всей полноте. В некоторых вариантах осуществления ингибитор IDO представляет собой соединение формулы (XII), (XIII) или его фармацевтически приемлемую соль:

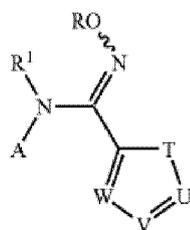


Формула (XII); или

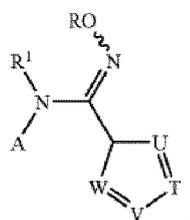


Формула (XIII).

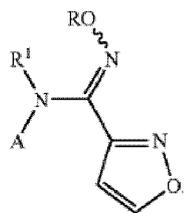
В некоторых вариантах осуществления ингибитор IDO представляет собой соединение, выбранное из одной из следующих формул, или его фармацевтически приемлемую соль:



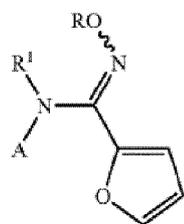
Формула (XIVa);



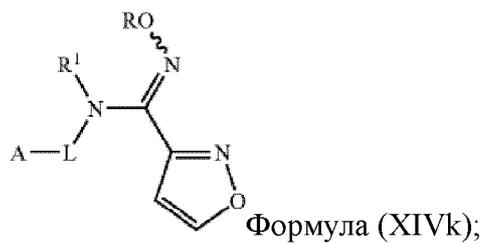
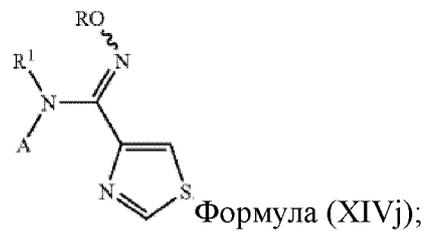
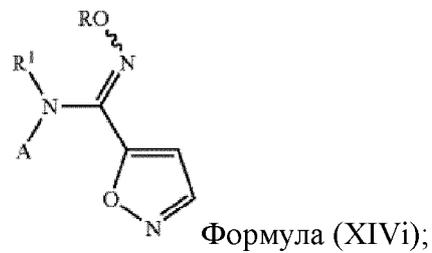
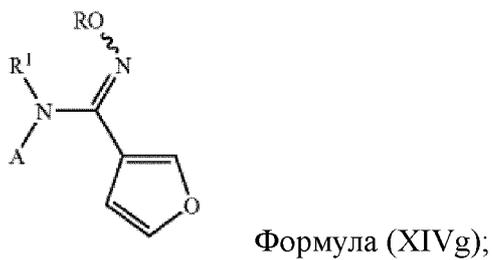
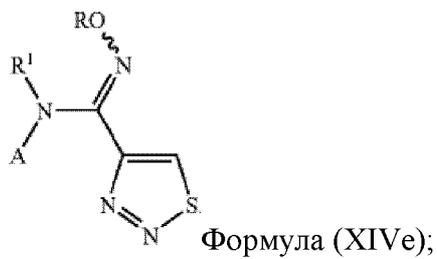
Формула (XIVb);

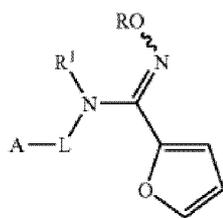


Формула (XIVc);

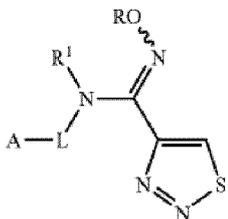


Формула (XIVd);

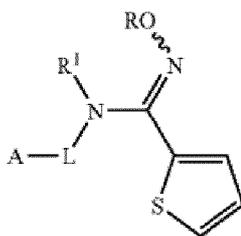




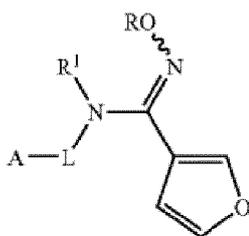
Формула (XIVl);



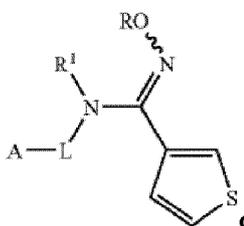
Формула (XIVm);



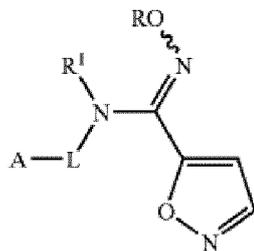
Формула (XIVn);



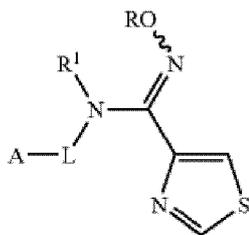
Формула (XIVo);



Формула (XIVp);



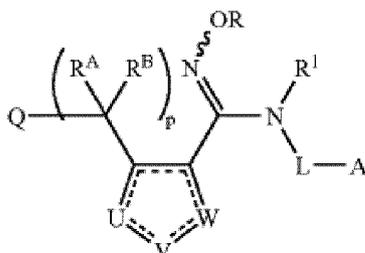
Формула (XIVq); и



Формула (XIVr).

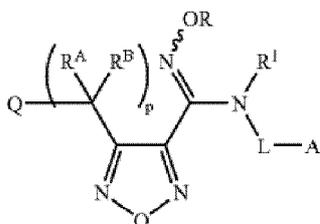
Определения переменных, варианты осуществления и структуры соединений являются такими, как описано в публикации патента США № 2008/0146624.

В некоторых вариантах осуществления подходящие ингибиторы IDO для использования в композициях и способах, раскрытых в настоящем документе, представляют собой ингибиторы IDO, описанные в патентной публикации США № 2008/0182882, которая включена в настоящий документ посредством ссылки во всей полноте. В некоторых вариантах осуществления ингибитор IDO представляет собой соединение формулы (XV) или его фармацевтически приемлемую соль:

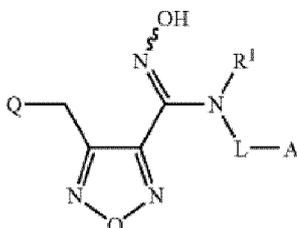


Формула (XV).

В некоторых вариантах осуществления ингибитор IDO представляет собой соединение формулы (XVa), формулы (XVb) или его фармацевтически приемлемую соль:



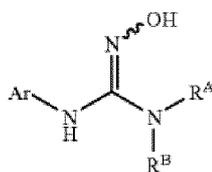
Формула (XVa); или



Формула (XVb).

Определения переменных, варианты осуществления и структуры соединений являются такими, как описано в публикации патента США № 2008/0182882.

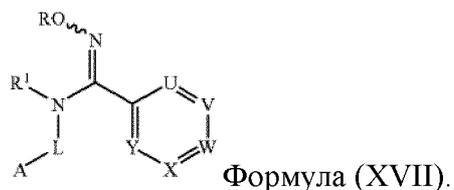
В некоторых вариантах осуществления подходящие ингибиторы IDO для использования в композициях и способах, раскрытых в данном документе, представляют собой ингибиторы IDO, описанные в патентной публикации США № 2007/0203140, которая включена в настоящее описание посредством ссылки во всей полноте. В некоторых вариантах осуществления ингибитор IDO представляет собой соединение формулы (XVI) или его фармацевтически приемлемую соль:



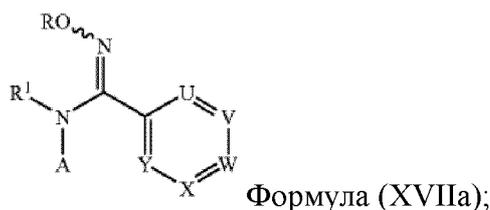
Формула (XVI).

Определения переменных, варианты осуществления и структуры соединений являются такими, как описано в публикации патента США № 2007/0203140.

В некоторых вариантах осуществления подходящие ингибиторы IDO для использования в композициях и способах, раскрытых в данном документе, представляют собой ингибиторы IDO, описанные в публикации патента США № 2008/0119491. В некоторых вариантах осуществления ингибитор IDO представляет собой соединение формулы (XVII) или его фармацевтически приемлемую соль:



В некоторых вариантах осуществления ингибитор IDO представляет собой соединение, выбранное из одной из следующих формул, или его фармацевтически приемлемую соль:

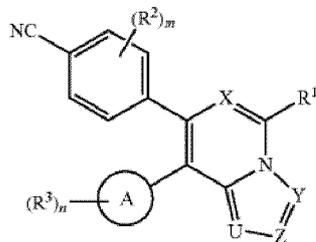




Определения переменных, варианты осуществления и структуры соединений являются такими, как описано в публикации патента США № 2008/0119491.

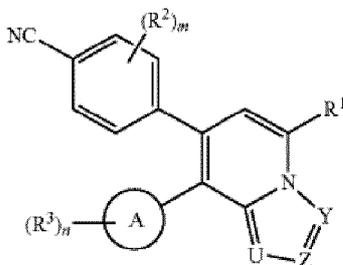
В некоторых вариантах осуществления подходящие ингибиторы IDO для

использования в композициях и способах, раскрытых в данном документе, представляют собой ингибиторы IDO, описанные в патентной публикации США № 2016/0289238, которая включена в настоящий документ посредством ссылки во всей полноте. В некоторых вариантах осуществления ингибитор IDO представляет собой соединение формулы (XVIII) или его фармацевтически приемлемую соль:

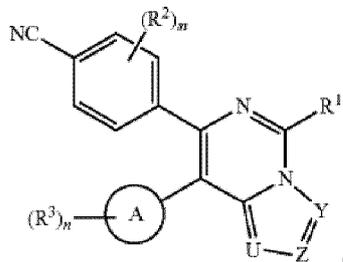


Формула (XVIII).

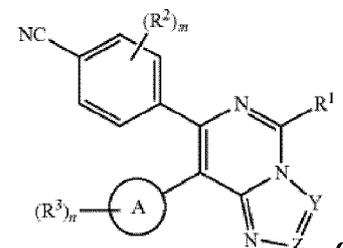
В некоторых вариантах осуществления ингибитор IDO представляет собой соединение, выбранное из одной из следующих формул, или его фармацевтически приемлемую соль:



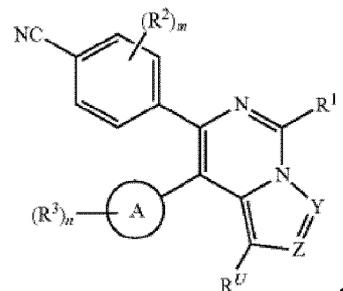
Формула (XVIIIa);



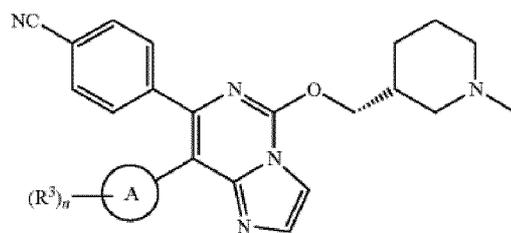
Формула (XVIIIb);



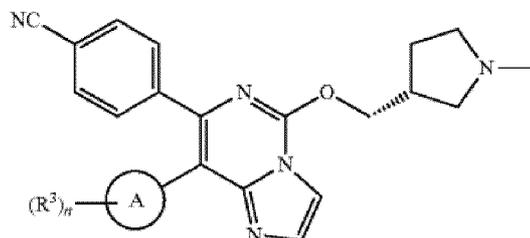
Формула (XVIIIc);



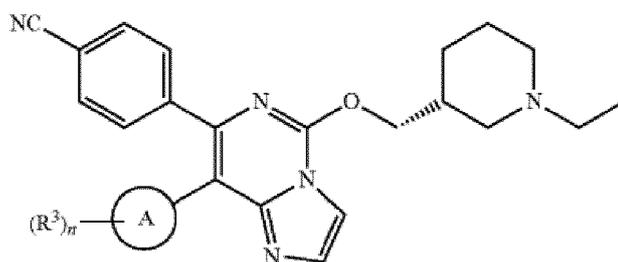
Формула (XVIIId);



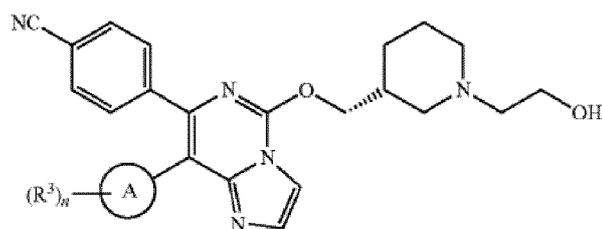
Формула (XVIIIe);



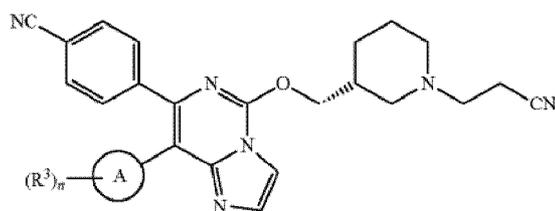
Формула (XVIIIf);



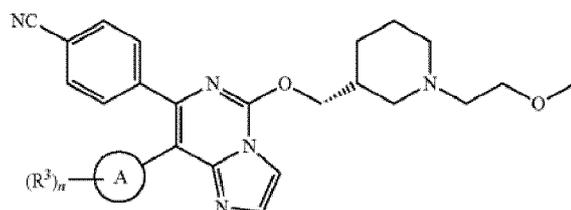
Формула (XVIIIg);



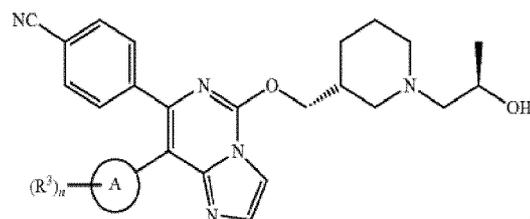
Формула (XVIIIh);



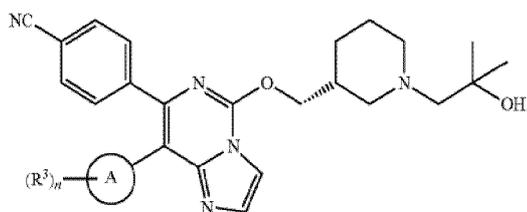
Формула (XVIIIi);



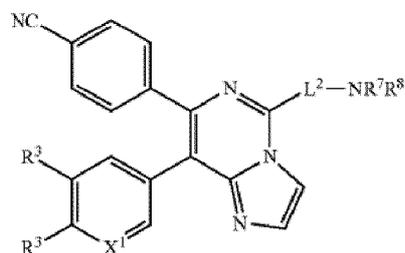
Формула (XVIIIj);



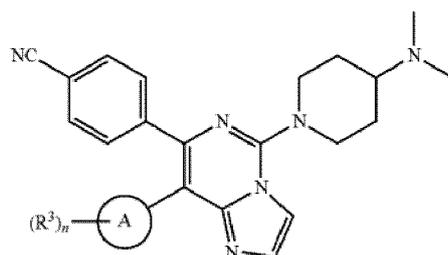
Формула (XVIIIk);



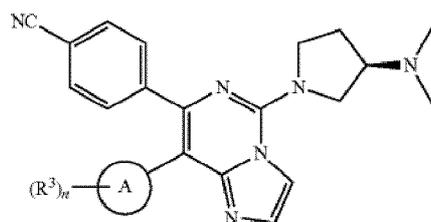
Формула (XVIII);



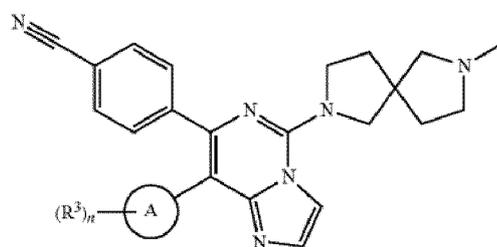
Формула (XVIIIm);



Формула (XVIIIn);



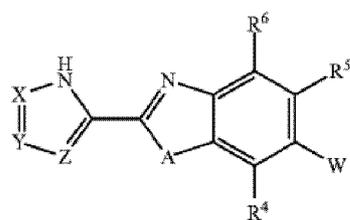
Формула (XVIIIo); и



Формула (XVIIIp).

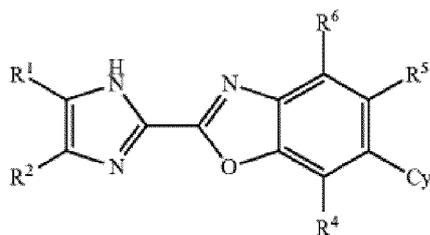
Определения переменных, варианты осуществления и структуры соединений являются такими, как описано в публикации патента США № 2016/0289238.

В некоторых вариантах осуществления подходящие ингибиторы IDO для использования в композициях и способах, раскрытых в данном документе, представляют собой ингибиторы IDO, описанные в патентной публикации США № 2016/0229843, которая включена в настоящий документ посредством ссылки во всей полноте. В некоторых вариантах осуществления ингибитор IDO представляет собой соединение формулы (XIX) или его фармацевтически приемлемую соль:

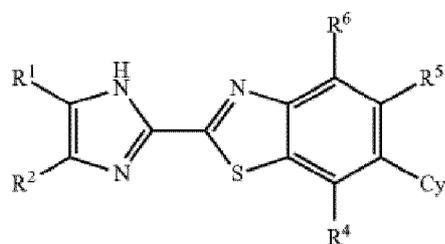


Формула (XIX).

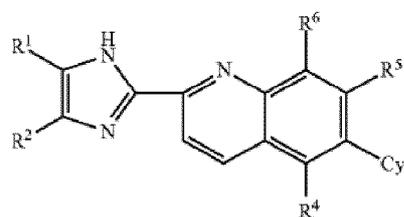
В некоторых вариантах осуществления ингибитор IDO представляет собой соединение, выбранное из одной из следующих формул, или его фармацевтически приемлемую соль:



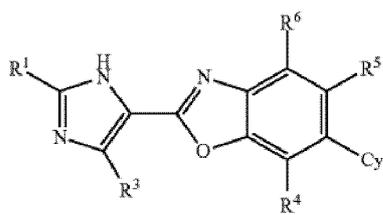
Формула (XIXa);



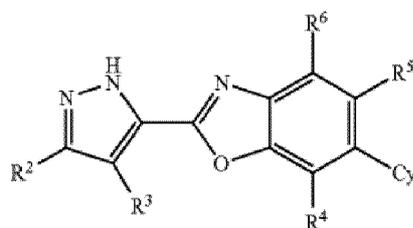
Формула (XIXb);



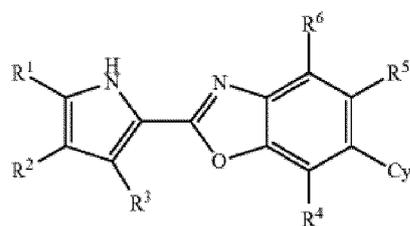
Формула (XIXc);



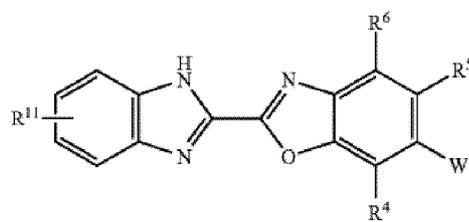
Формула (XIXd);



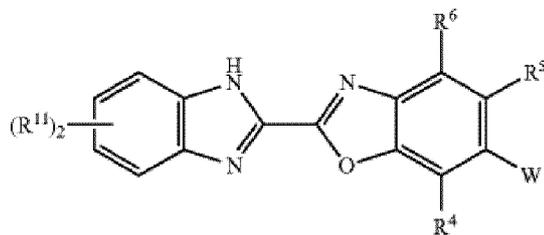
Формула (XIXe);



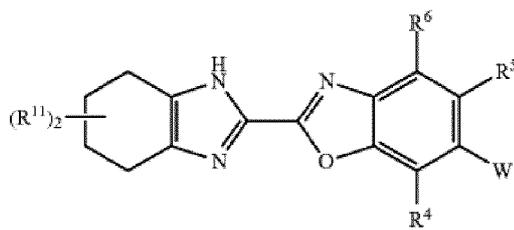
Формула (XIXf);



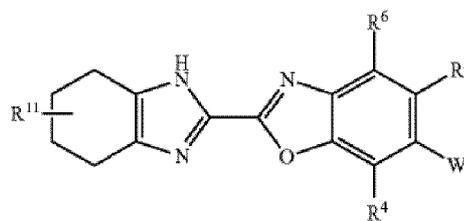
Формула (XIXg);



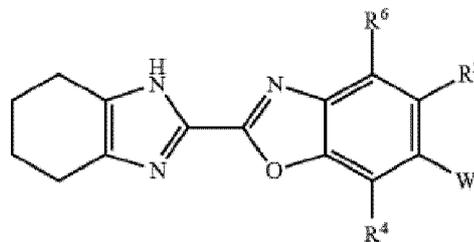
Формула (XIXh);



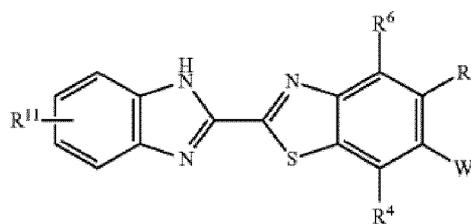
Формула (XIXi);



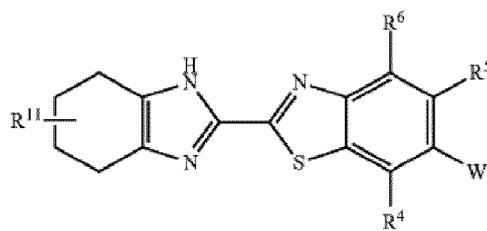
Формула (XIXj);



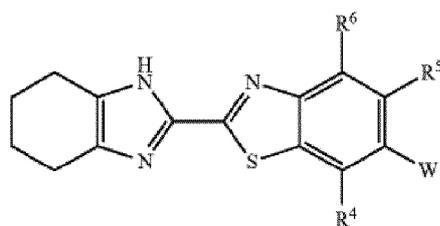
Формула (XIXk);



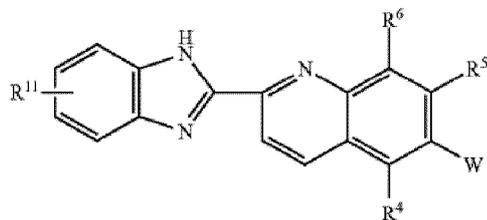
Формула (XIXl);



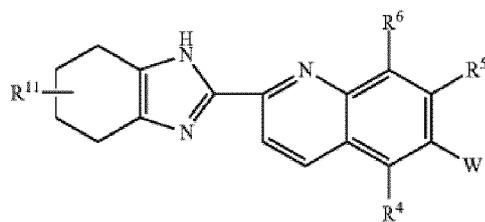
Формула (XIXm);



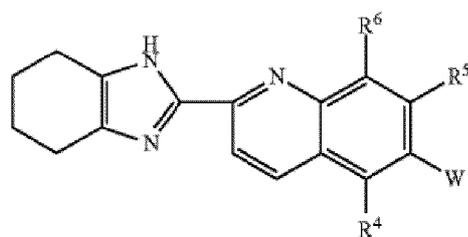
Формула (XIXn);



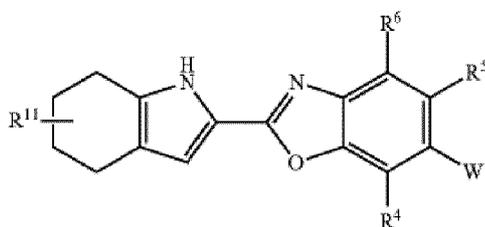
Формула (XIXo);



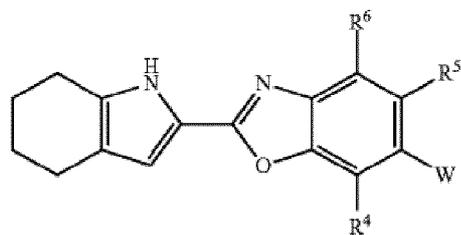
Формула (XIXp);



Формула (XIXq);



Формула (XIXr); и

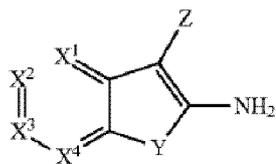


Формула (XIXs).

Определения переменных, варианты осуществления и структуры соединений являются такими, как описано в публикации патента США № 2016/0229843.

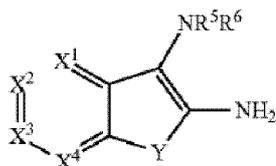
В некоторых вариантах осуществления подходящие ингибиторы IDO для использования в композициях и способах, раскрытых в данном документе, представляют собой ингибиторы IDO, описанные в патентной публикации США № 2016/0046596, которая включена в настоящее описание посредством ссылки во всей полноте. В некоторых вариантах осуществления ингибитор IDO представляет собой соединение

формулы (XX) или его фармацевтически приемлемую соль:

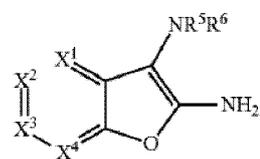


Формула (XX).

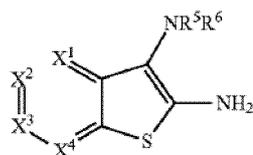
В некоторых вариантах осуществления ингибитор IDO представляет собой соединение, выбранное из одной из следующих формул, или его фармацевтически приемлемую соль:



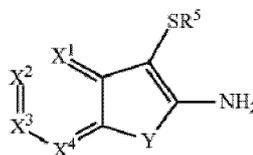
Формула (XXa);



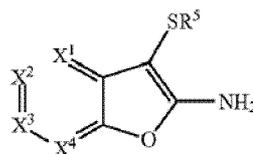
Формула (XXb);



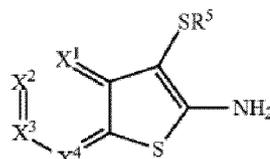
Формула (XXc);



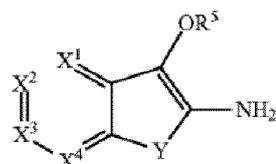
Формула (XXd);



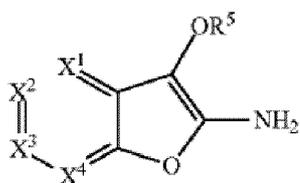
Формула (XXe);



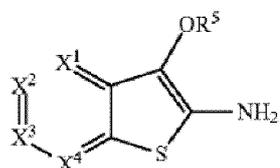
Формула (XXf);



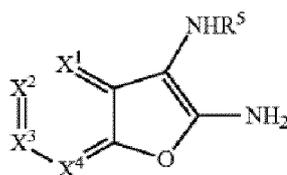
Формула (XXg);



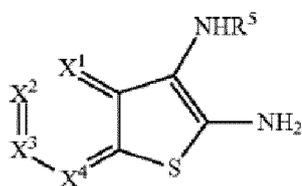
Формула (XXh);



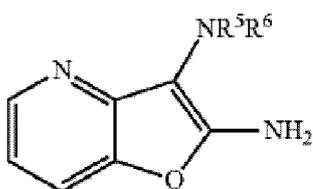
Формула (XXi);



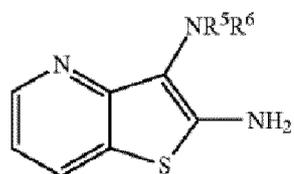
Формула (XXj);



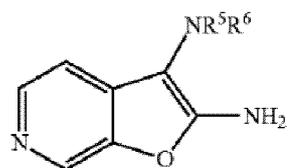
Формула (XXk);



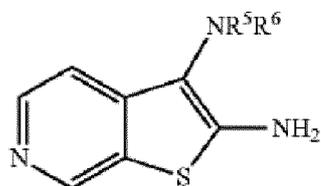
Формула (XXl);



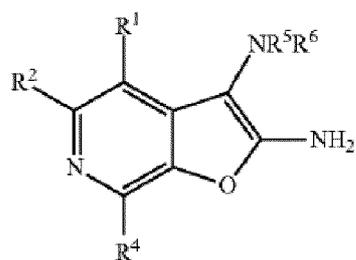
Формула (XXm);



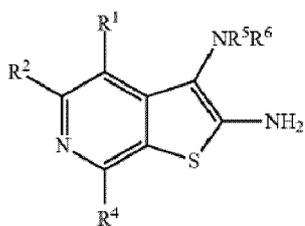
Формула (XXn);



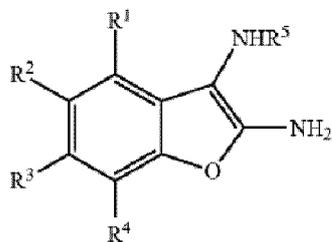
Формула (XXo);



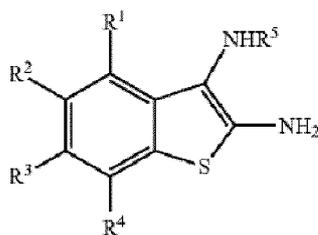
Формула (XXp);



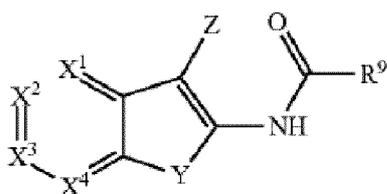
Формула (XXq);



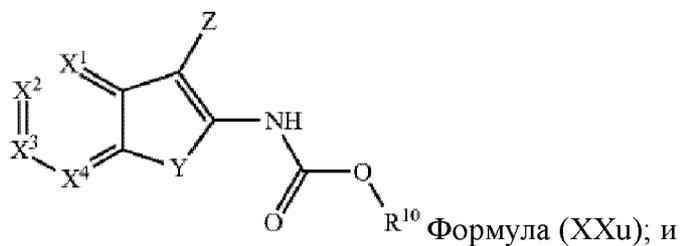
Формула (XXr);



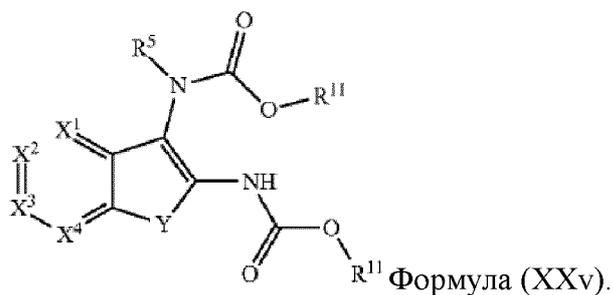
Формула (XXs);



Формула (XXt);



Формула (XXu); и

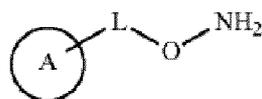


Формула (XXv).

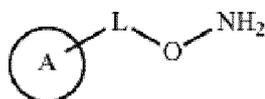
Определения переменных, варианты осуществления и структуры соединений являются такими, как описано в публикации патента США № 2016/0046596.

В некоторых вариантах осуществления подходящие ингибиторы IDO для использования в композициях и способах, раскрытых в данном документе, представляют собой ингибиторы IDO, описанные в патентной публикации США № 2011/0053941 или 2013/0289083, которые настоящим включены в настоящее описание посредством ссылки

во всей полноте. В некоторых вариантах осуществления ингибитор IDO представляет собой соединение формулы (XXI), формулы (XXII) или его фармацевтически приемлемую соль:

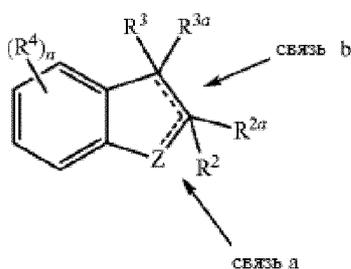


Формула (XXI); или

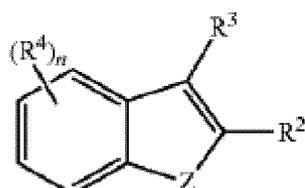


Формула (XXII).

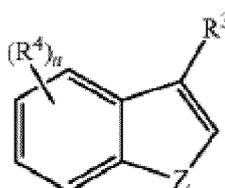
В некоторых вариантах осуществления ингибитор IDO представляет собой соединение, выбранное из одной из следующих формул, или его фармацевтически приемлемую соль:



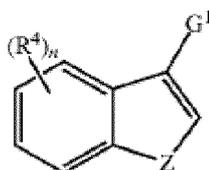
Формула (XXIIIa);



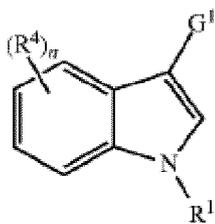
Формула (XXIIIb);



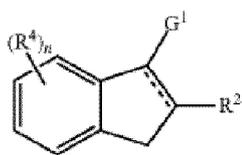
Формула (XXIIIc);



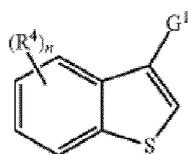
Формула (XXIIIId);



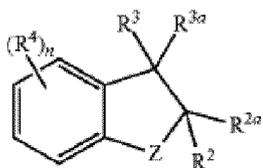
Формула (XXIIIe);



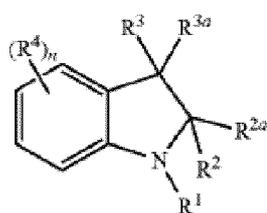
Формула (XXIII f);



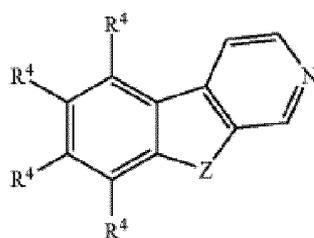
Формула (XXIII g);



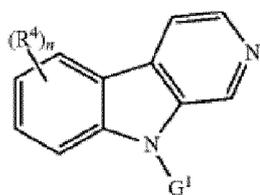
Формула (XXIII h);



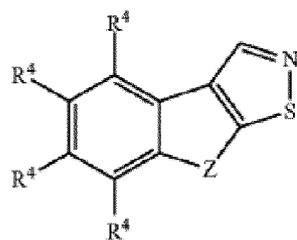
Формула (XXIII i);



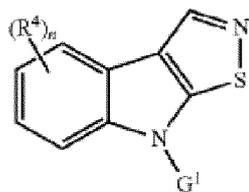
Формула (XXIV a)



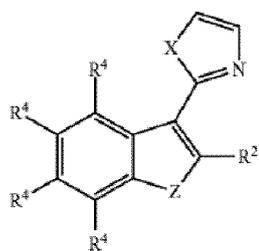
Формула (XXIV b);



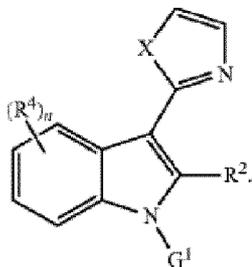
Формула (XXIV c);



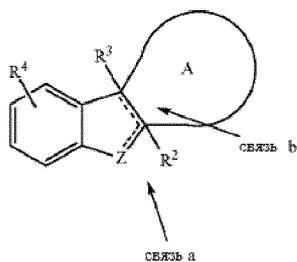
Формула (XXIV d);



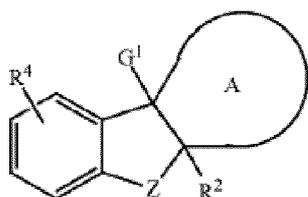
Формула (XXVa);



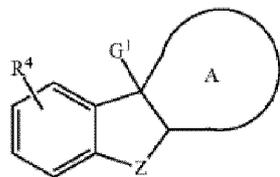
Формула (XXVb);



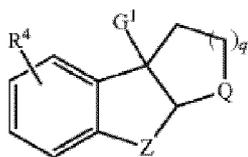
Формула (XXVIa);



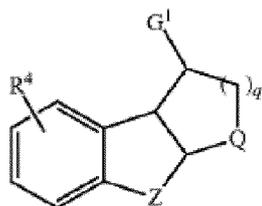
Формула (XXVIb);



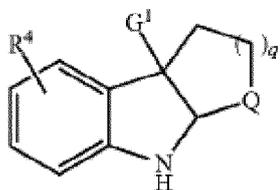
Формула (XXVIc);



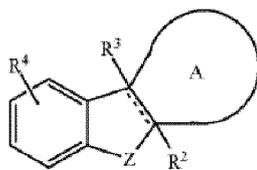
Формула (XXVIId);



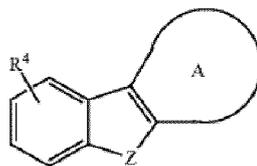
Формула (XXVIe);



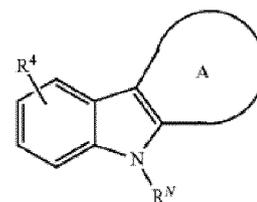
Формула (XXVIIf);



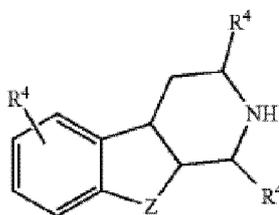
Формула (XXVIg);



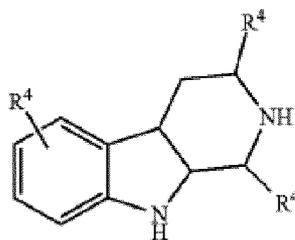
Формула (XXVIh);



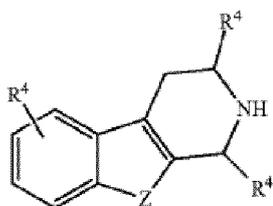
Формула (XXVIi);



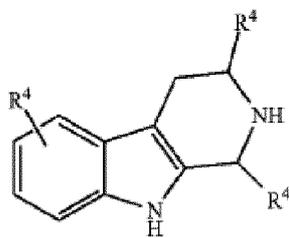
Формула (XXVIj);



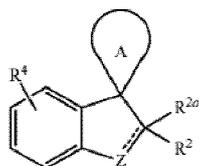
Формула (XXVIk);



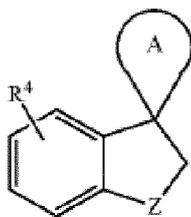
Формула (XXVII);



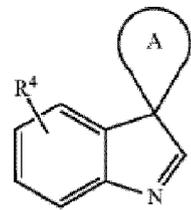
Формула (XXVIIm);



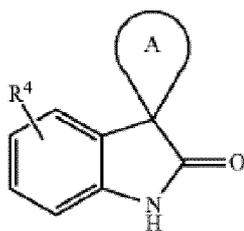
связь а Формула (XXVIIa);



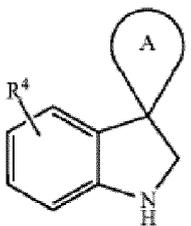
Формула (XXVIIb);



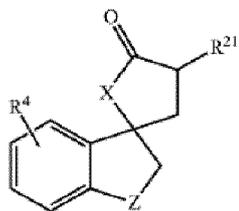
Формула (XXVIIc);



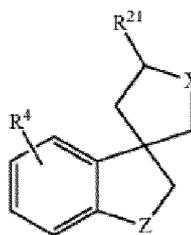
Формула (XXVIIId);



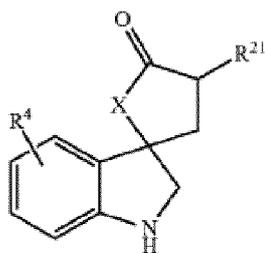
Формула (XXVIIe);



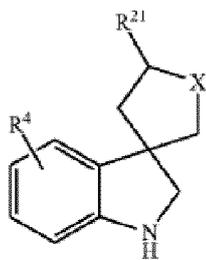
Формула (XXVIIIf);



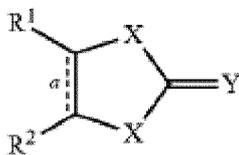
Формула (XXVIIIg);



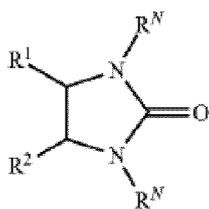
Формула (XXVIIIf);



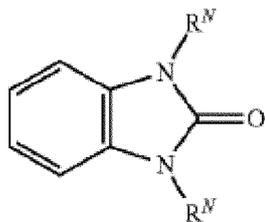
Формула (XXVIIi);



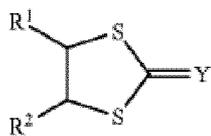
Формула (XXVIIIa);



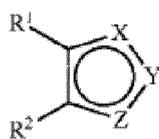
Формула (XXVIIIb);



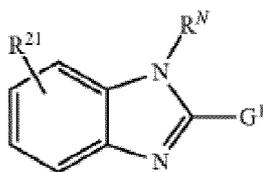
Формула (XXVIIIc);



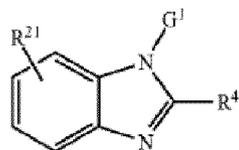
Формула (XXVIIId);



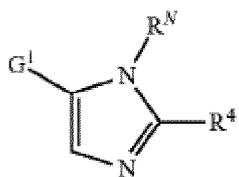
Формула (XXVIIIe);



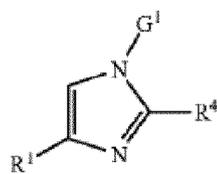
Формула (XXVIIIf);



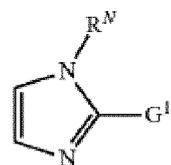
Формула (XXVIIIg);



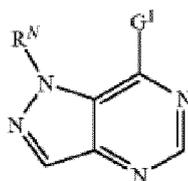
Формула (XXVIIIh);



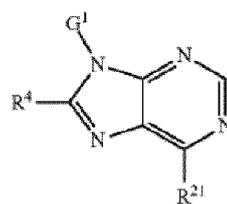
Формула (XXVIIIi);



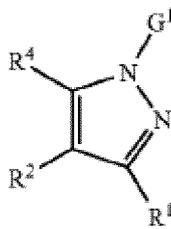
Формула (XXVIIIj);



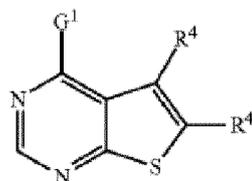
Формула (XXVIIIk);



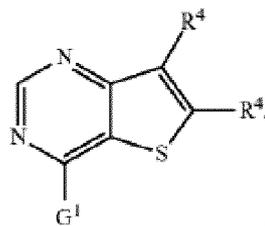
Формула (XXVIIIl);



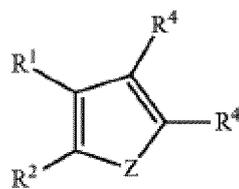
Формула (XXVIIIm);



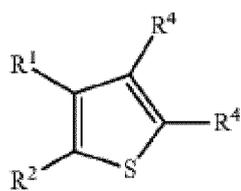
Формула (XXVIIIn);



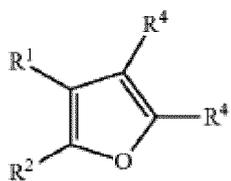
Формула (XXVIIIo);



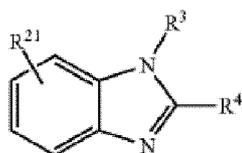
Формула (XXVIIIp);



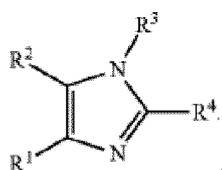
Формула (XXVIIIq);



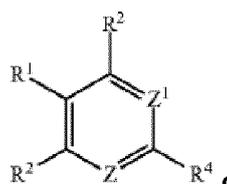
Формула (XXVIIIr);



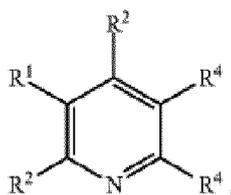
Формула (XXVIIIs);



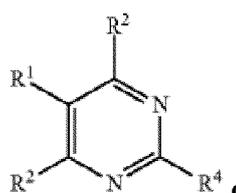
Формула (XXVIIIt);



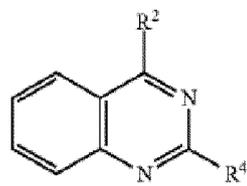
Формула (XXVIIIu);



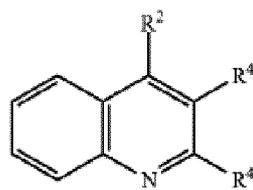
Формула (XXVIIIv);



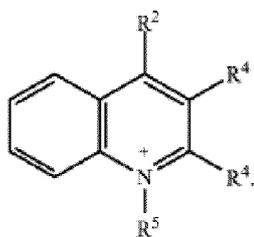
Формула (XXVIIIw);



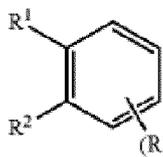
Формула (XXVIIIx);



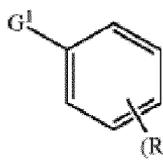
Формула (XXVIIIy);



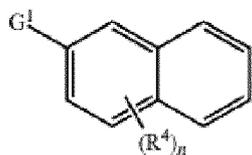
Формула (XXVIIIz);



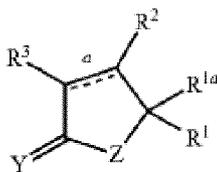
Формула (XXVIIIab);



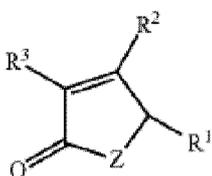
Формула (XXVIIIbn);



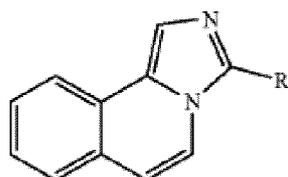
Формула (XXVIIIac);



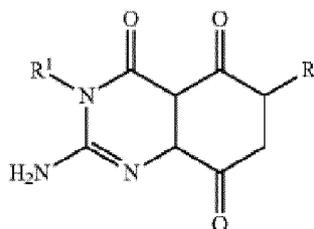
Формула (XXVIIIad);



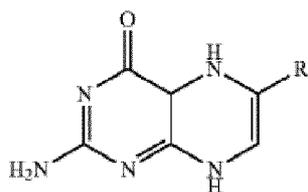
Формула (XXVIIIae);



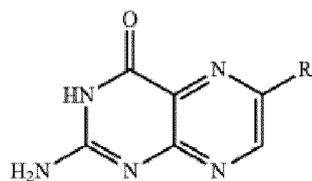
Формула (XXVIIIaf);



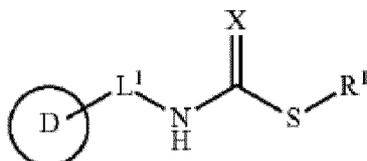
Формула (XXVIIIag);



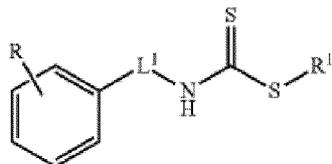
Формула (XXVIIIah);



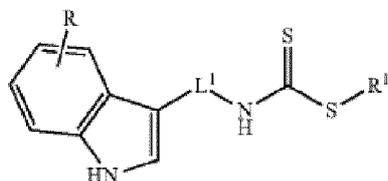
Формула (XXVIIIai);



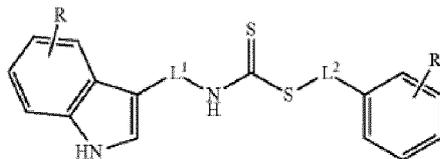
Формула (XXVIIIaj)



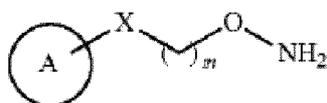
Формула (XXVIIIbw);



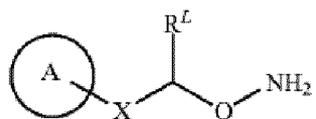
Формула (XXVIIIak);



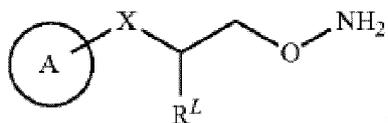
Формула (XXVIIIal);



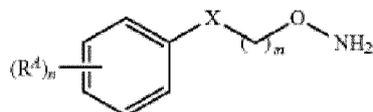
Формула (XXVIIIam);



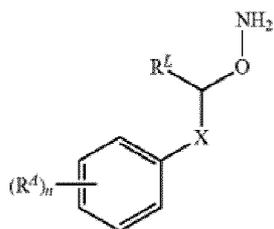
Формула (XXVIIIan);



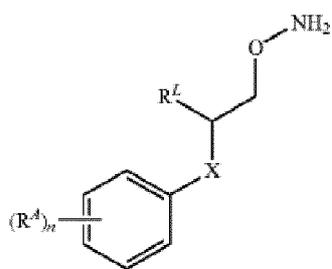
Формула (XXVIIIao);



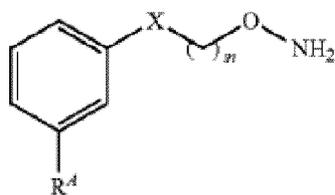
Формула (XXVIIIap);



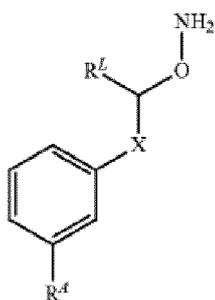
Формула (XXVIIIaq);



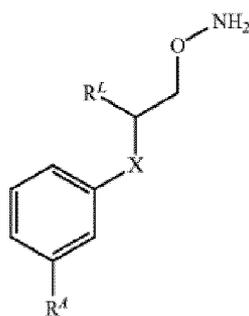
Формула (XXVIIIar);



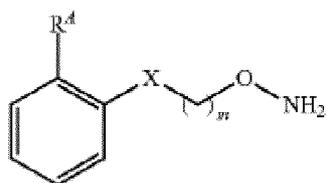
Формула (XXVIIIas);



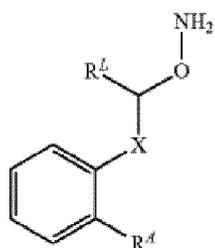
Формула (XXVIIIat);



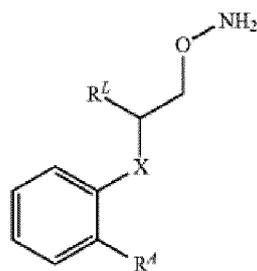
Формула (XXVIIIau);



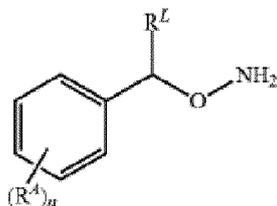
Формула (XXVIIIav);



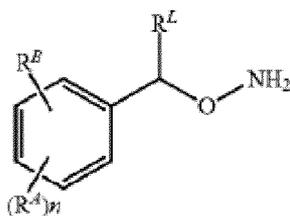
Формула (XXVIIIaw);



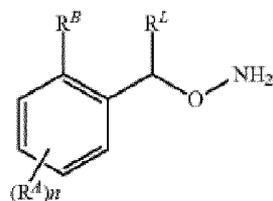
Формула (XXVIIIax);



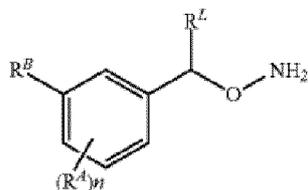
Формула (XXVIIIay);



Формула (XXVIIIaz);



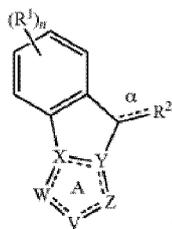
Формула (XXVIIIba); и



Формула (XXVIIIbb).

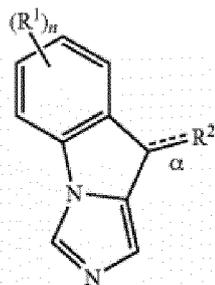
Определения переменных, варианты осуществления и структуры соединений являются такими, как описано в публикации патента США № 2011/0053941 или 2013/0289083.

В некоторых вариантах осуществления подходящие ингибиторы IDO для использования в композициях и способах, раскрытых в данном документе, представляют собой ингибиторы IDO, описанные в патентной публикации США № 2016/0060266, которая включена в настоящий документ посредством ссылки во всей полноте. В некоторых вариантах осуществления ингибитор IDO представляет собой соединение формулы (XXIX) или его фармацевтически приемлемую соль:

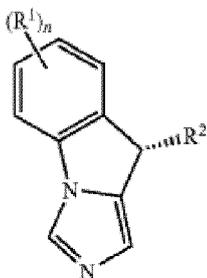


Формула (XXIX).

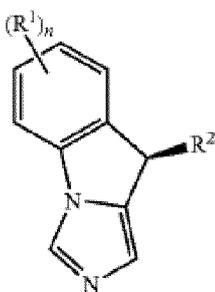
В некоторых вариантах осуществления ингибитор IDO представляет собой соединение, выбранное из следующих формул, или его фармацевтически приемлемую соль:



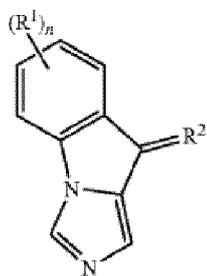
Формула (XXIXa);



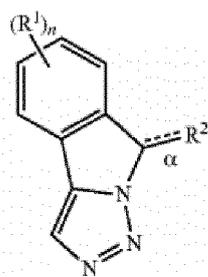
Формула (XXIXb);



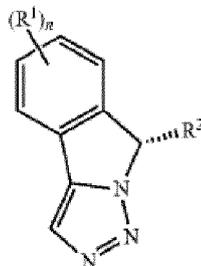
Формула (XXIXc);



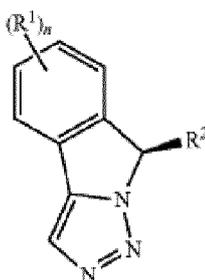
Формула (XXIXd);



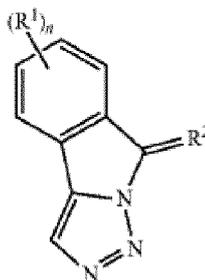
Формула (XXIXe);



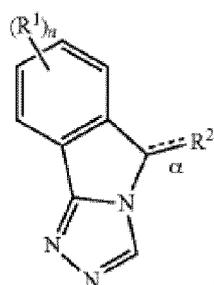
Формула (XXIXf);



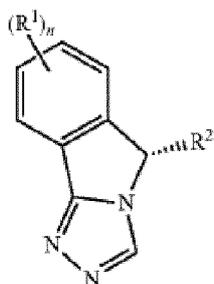
Формула (XXIXg);



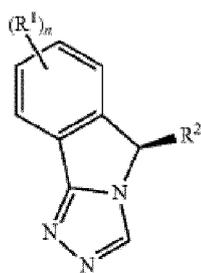
Формула (XXIXh);



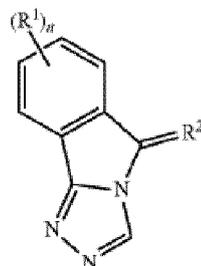
Формула (XXIXi);



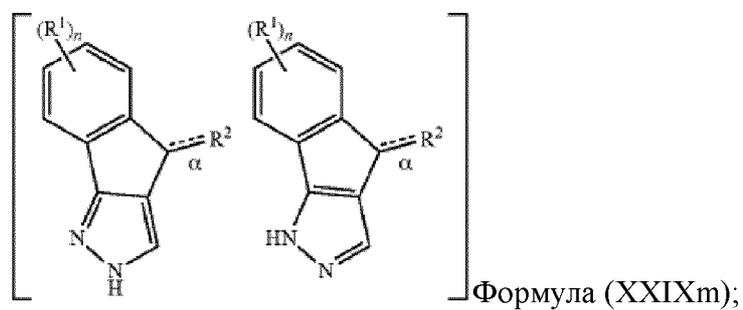
Формула (XXIXj);



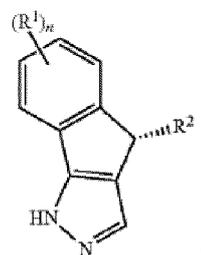
Формула (XXIXk);



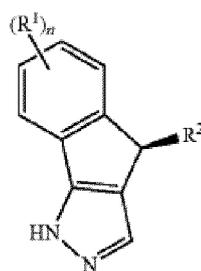
Формула (XXIXl);



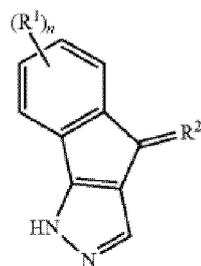
Формула (XXIXm);



Формула (XXIXn);



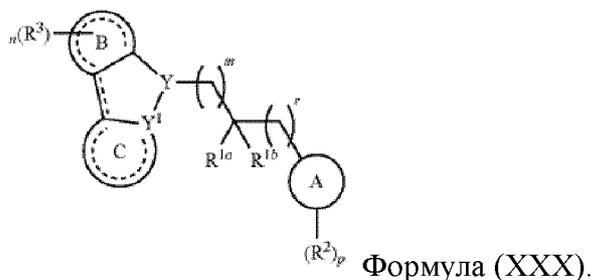
Формула (XXIXo);



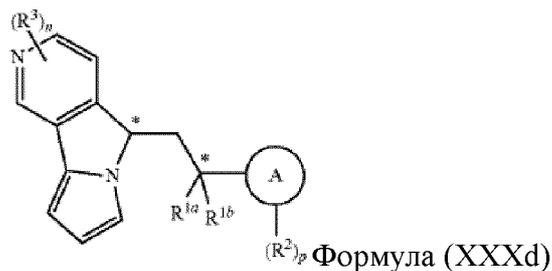
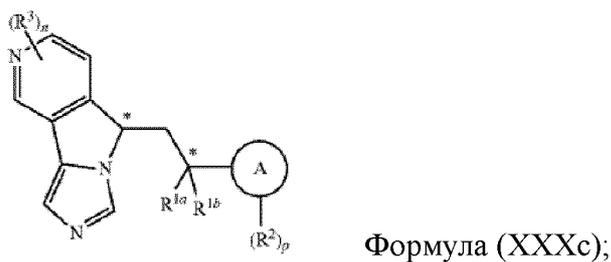
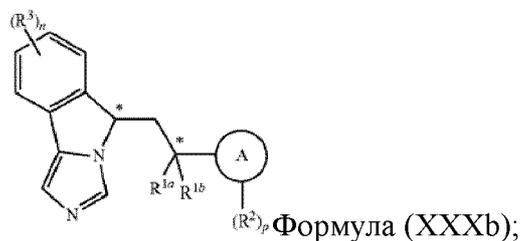
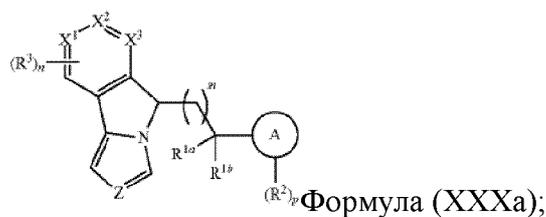
Формула (XXIXp).

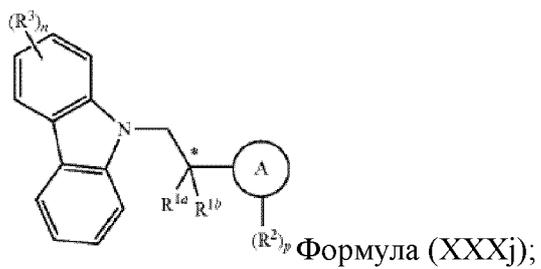
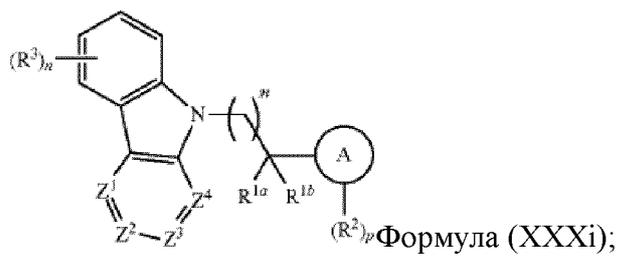
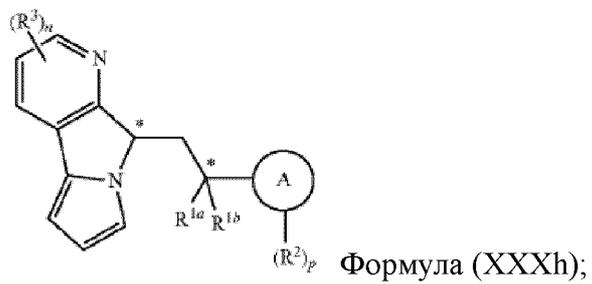
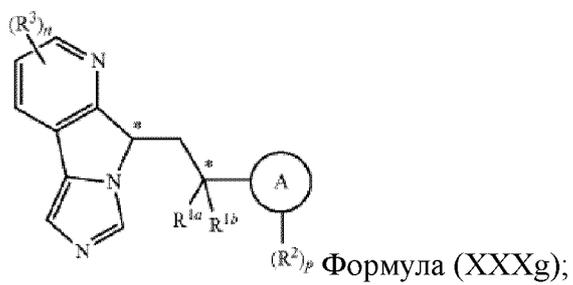
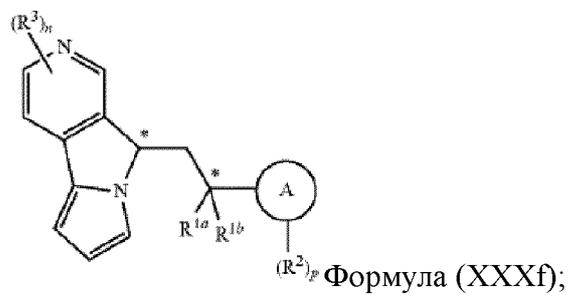
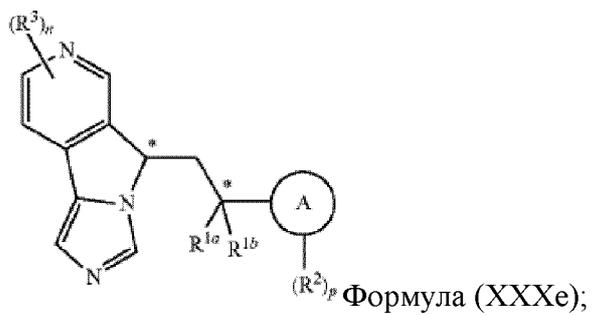
Определения переменных, варианты осуществления и структуры соединений являются такими, как описано в публикации патента США № 2016/0060266.

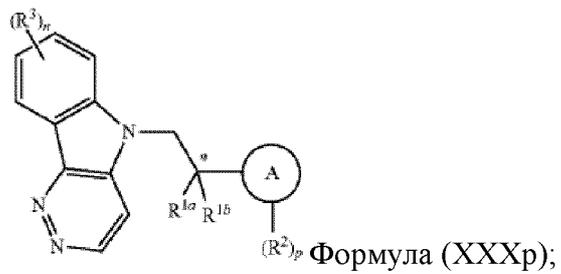
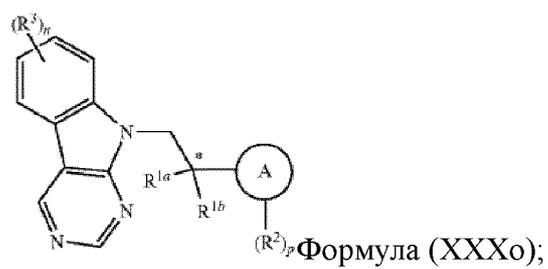
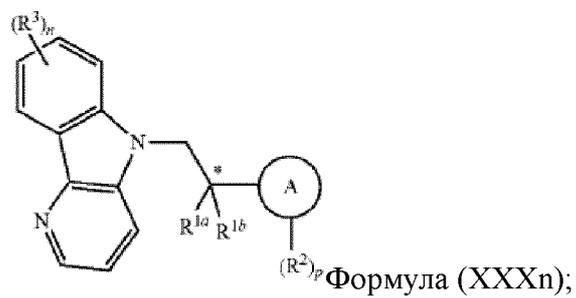
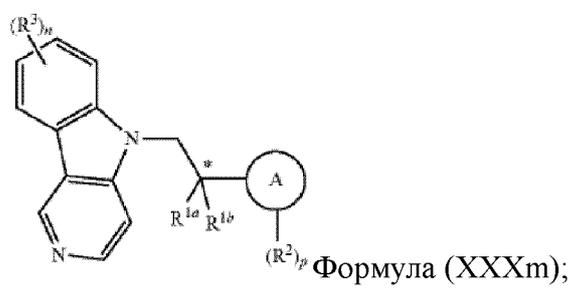
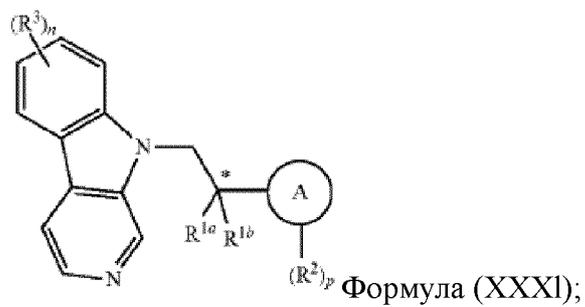
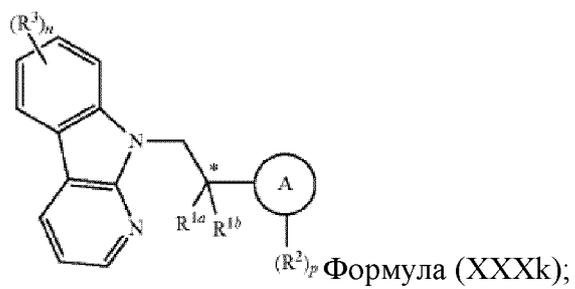
В некоторых вариантах осуществления подходящие ингибиторы IDO для использования в композициях и способах, раскрытых в данном документе, представляют собой ингибиторы IDO, описанные в патентной публикации США № 2016/075711, которая включена в настоящий документ посредством ссылки во всей полноте. В некоторых вариантах осуществления ингибитор IDO представляет собой соединение формулы (XXX) или его фармацевтически приемлемую соль:

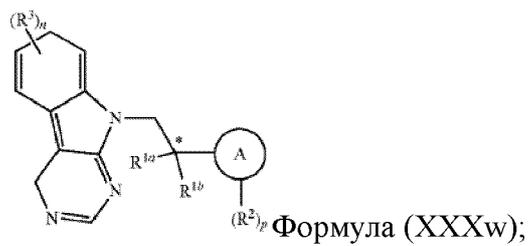
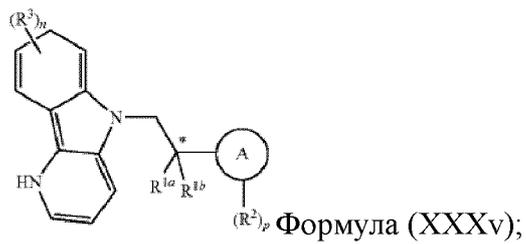
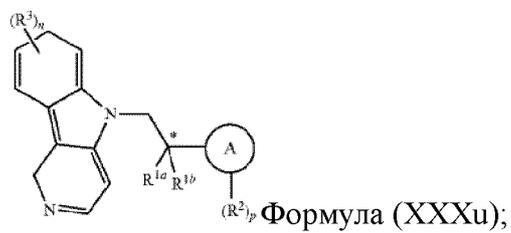
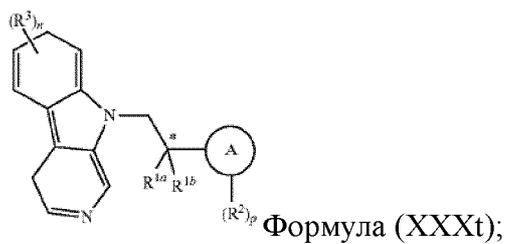
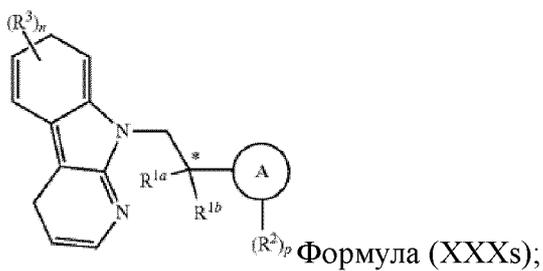
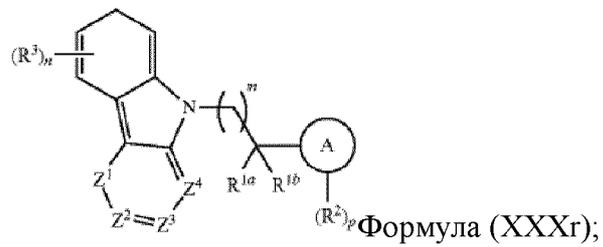
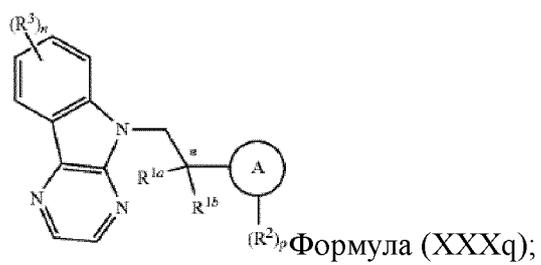


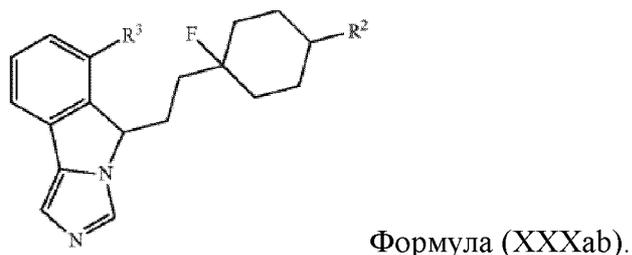
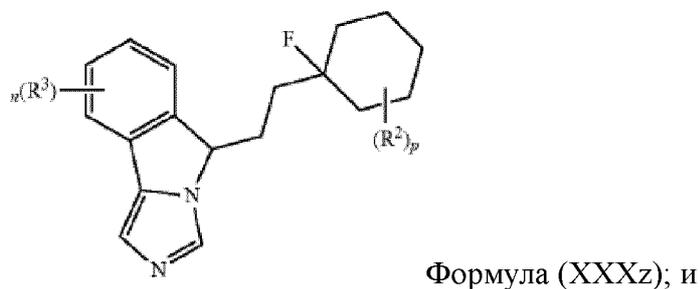
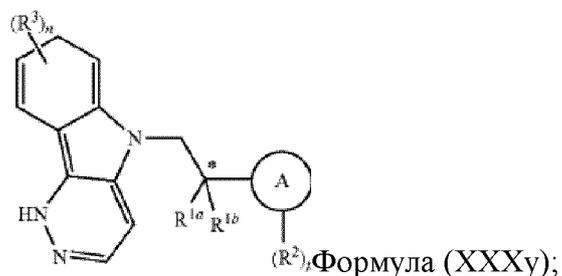
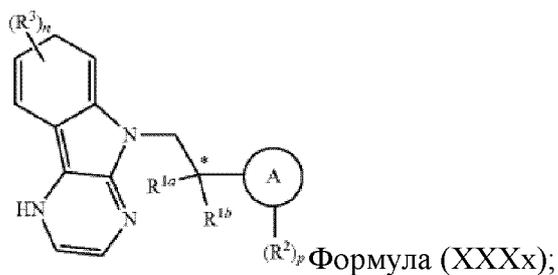
В некоторых вариантах осуществления ингибитор IDO представляет собой соединение, выбранное из соединения следующих формул или его фармацевтически приемлемой соли:





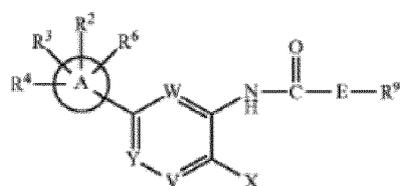


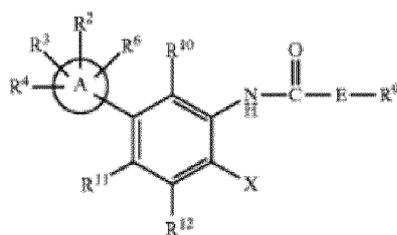




Определения переменных, варианты осуществления и структуры соединений являются такими, как описано в публикации патента США № 2016/075711.

В некоторых вариантах осуществления подходящие ингибиторы IDO для использования в композициях и способах, раскрытых в данном документе, представляют собой ингибиторы IDO, описанные в патентной публикации США № 2016/0022619, которая включена в настоящий документ посредством ссылки во всей полноте. В некоторых вариантах осуществления ингибитор IDO представляет собой соединение формулы (XXXI), соединение формулы (XXXII) или его фармацевтически приемлемую соль:

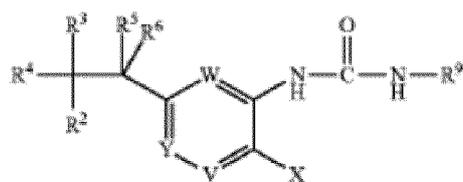




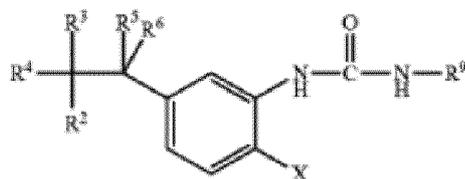
Формула (XXXII).

Определения переменных, варианты осуществления и структуры соединений являются такими, как описано в публикации патента США № 2016/0022619.

В некоторых вариантах осуществления подходящие ингибиторы IDO для использования в композициях и способах, раскрытых в данном документе, представляют собой ингибиторы IDO, описанные в патентной публикации США № 2016/0060237, которая включена в настоящее описание посредством ссылки во всей полноте. В некоторых вариантах осуществления ингибитор IDO представляет собой соединение формулы (XXXIII), соединение формулы (XXXIV) или его фармацевтически приемлемую соль:



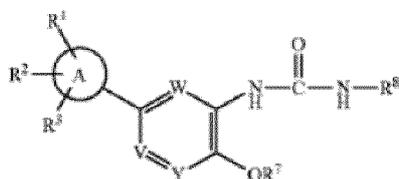
Формула (XXXIII); или



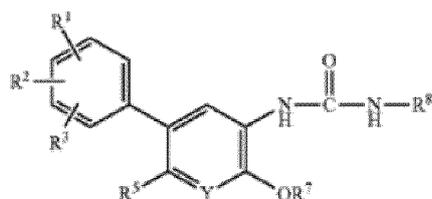
Формула (XXXIV).

Определения переменных, варианты осуществления и структуры соединений являются такими, как описано в публикации патента США № 2016/0060237.

В некоторых вариантах осуществления подходящие ингибиторы IDO для использования в композициях и способах, раскрытых в данном документе, представляют собой ингибиторы IDO, описанные в патентной публикации США № 2016/0137595, которая включена в настоящее описание посредством ссылки во всей полноте. В некоторых вариантах осуществления ингибитор IDO представляет собой соединение формулы (XXXV), соединение формулы (XXXVI) или его фармацевтически приемлемую соль:



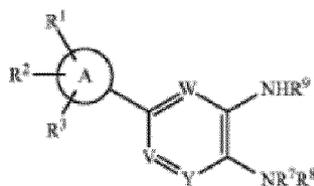
Формула (XXXV); или



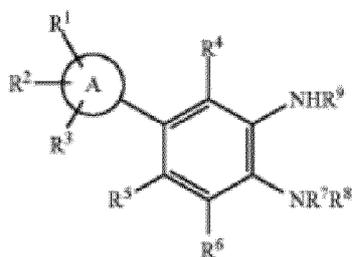
Формула (XXXVI).

Определения переменных, варианты осуществления и структуры соединений являются такими, как описано в публикации патента США № 2016/0137595.

В некоторых вариантах осуществления подходящие ингибиторы IDO для использования в композициях и способах, раскрытых в данном документе, представляют собой ингибиторы IDO, описанные в патентной публикации США № 2016/0143870, которая включена в настоящее описание посредством ссылки во всей полноте. В некоторых вариантах осуществления ингибитор IDO представляет собой соединение формулы (XXXVII), соединение формулы (XXXVIII) или его фармацевтически приемлемую соль:



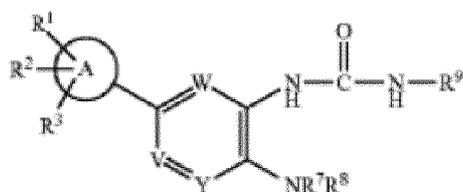
Формула (XXXVII); или



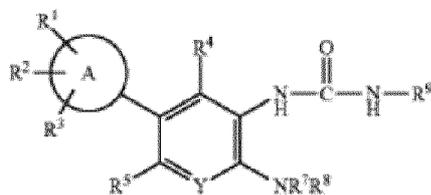
Формула (XXXVIII).

Определения переменных, варианты осуществления и структуры соединений являются такими, как описано в публикации патента США № 2016/0143870.

В некоторых вариантах осуществления подходящие ингибиторы IDO для использования в композициях и способах, раскрытых в данном документе, представляют собой ингибиторы IDO, описанные в патентной публикации США № 2016/0200674, которая включена в настоящее описание посредством ссылки во всей полноте. В некоторых вариантах осуществления ингибитор IDO представляет собой соединение формулы (XXXIX), соединение формулы (XL) или его фармацевтически приемлемую соль:



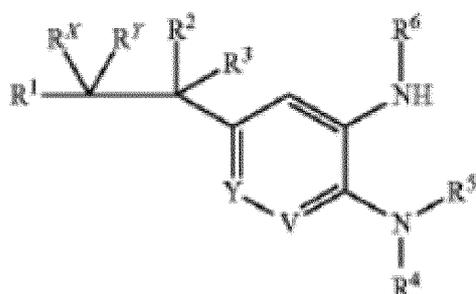
Формула (XXXIX); или



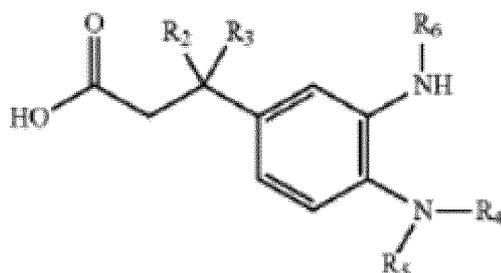
Формула (XL).

Определения переменных, варианты осуществления и структуры соединений являются такими, как описано в публикации патента США № 2016/0200674.

В некоторых вариантах осуществления подходящие ингибиторы IDO для использования в композициях и способах, раскрытых в данном документе, представляют собой ингибиторы IDO, описанные в патентной публикации США № 2016/0289171, которая включена в настоящий документ посредством ссылки во всей полноте. В некоторых вариантах осуществления ингибитор IDO представляет собой соединение формулы (XLI), соединение формулы (XLII) или его фармацевтически приемлемую соль:



Формула (XLI); или

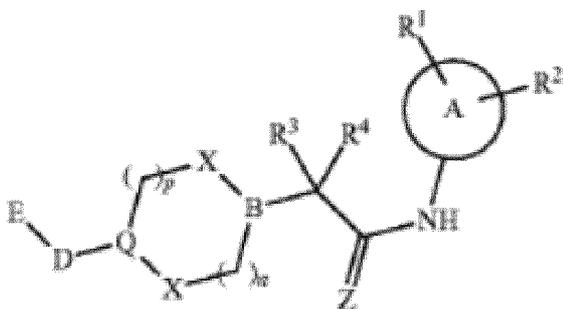


Формула (XLII).

Определения переменных, варианты осуществления и структуры соединений являются такими, как описано в публикации патента США № 2016/0289171.

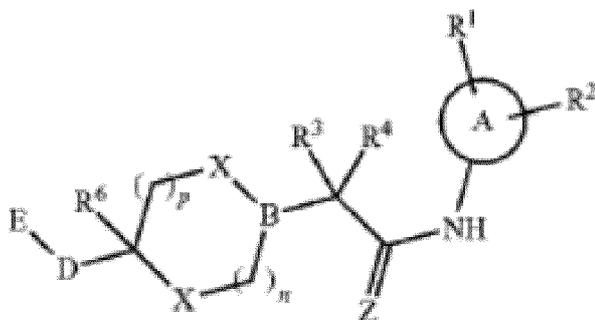
В некоторых вариантах осуществления подходящие ингибиторы IDO для использования в композициях и способах, раскрытых в данном документе, представляют собой ингибиторы IDO, описанные в патентной публикации США № 2016/0137652, которая включена в настоящий документ посредством ссылки во всей полноте. В

некоторых вариантах осуществления ингибитор IDO представляет собой соединение формулы (XLIII) или его фармацевтически приемлемую соль:

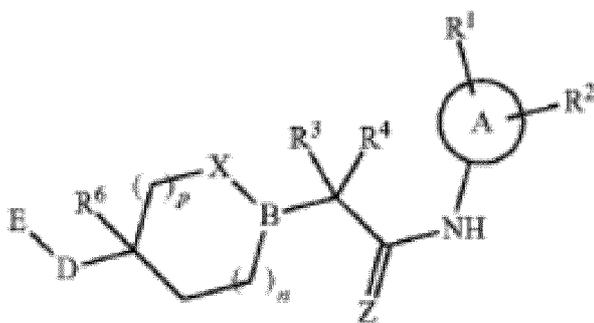


Формула (XLIII).

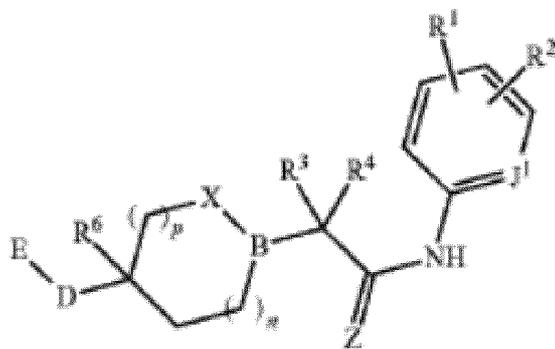
В некоторых вариантах осуществления ингибитор IDO представляет собой соединение, выбранное из одной из следующих формул, или его фармацевтически приемлемую соль:



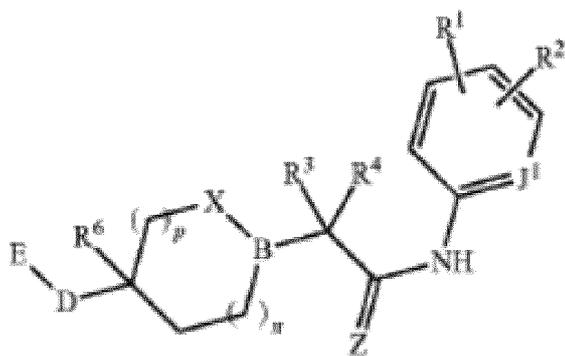
Формула (XLIIIa);



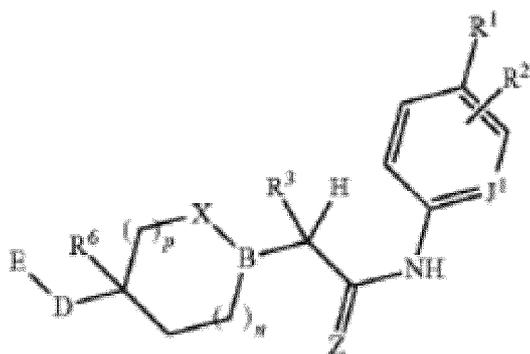
Формула (XLIIIb);



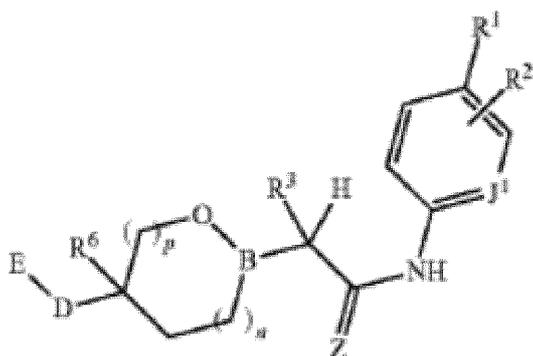
Формула (XLIIIc);



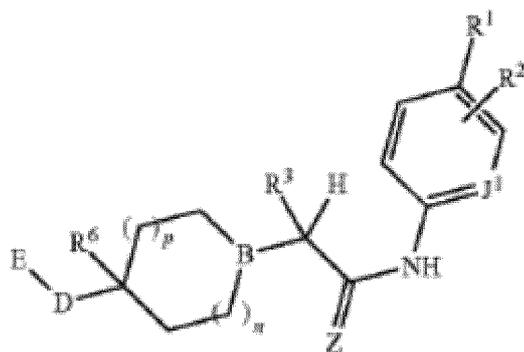
Формула (XLIII d);



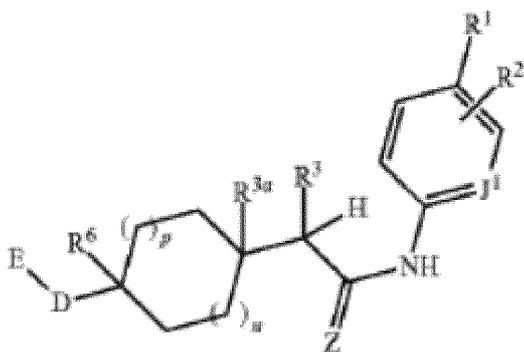
Формула (XLIII e);



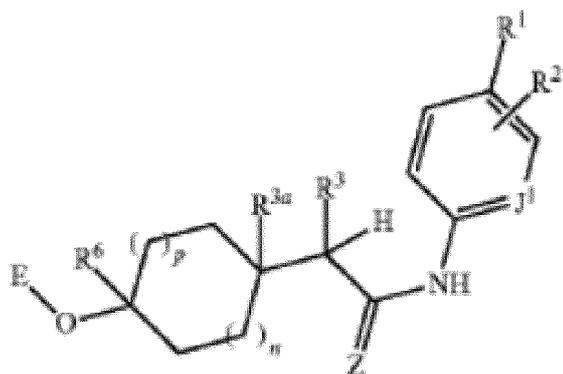
Формула (XLIII f);



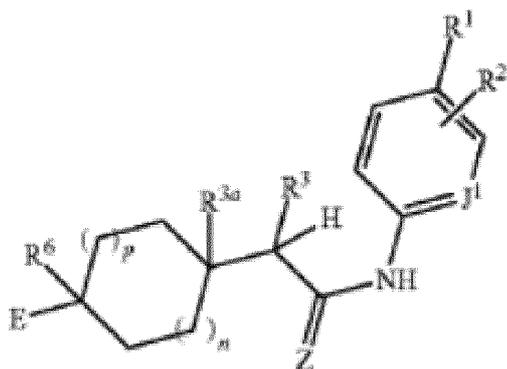
Формула (XLIII g);



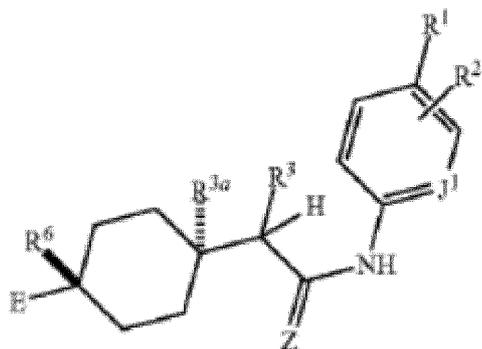
Формула (XLIII h);



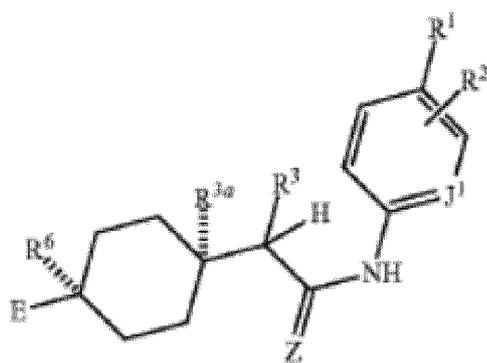
Формула (XLIIIi);



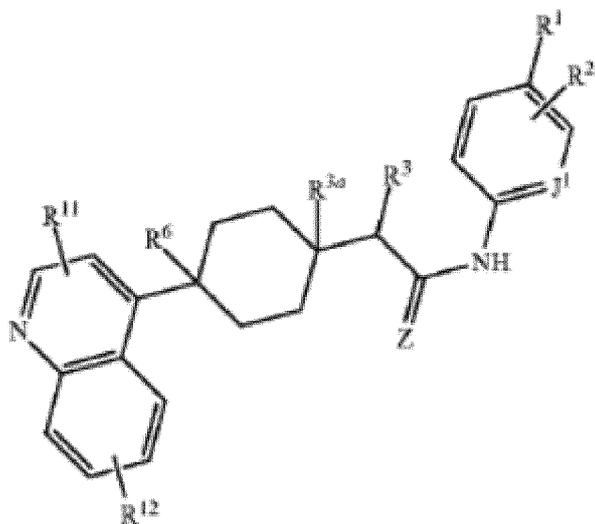
Формула (XLIIIj);



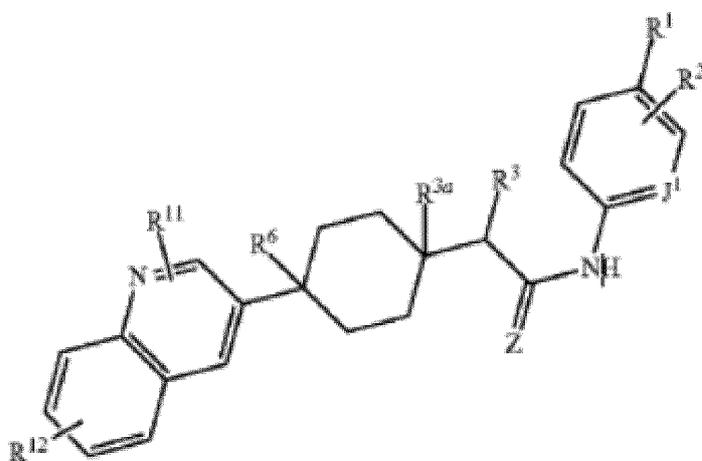
Формула (XLIIIk);



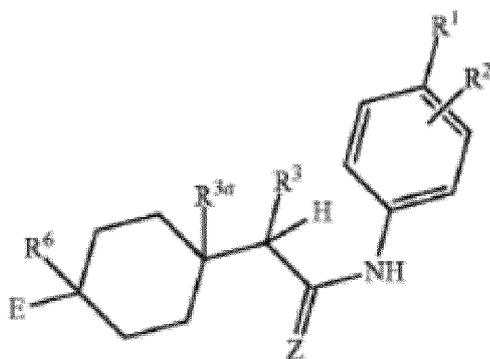
Формула (XLIIIl);



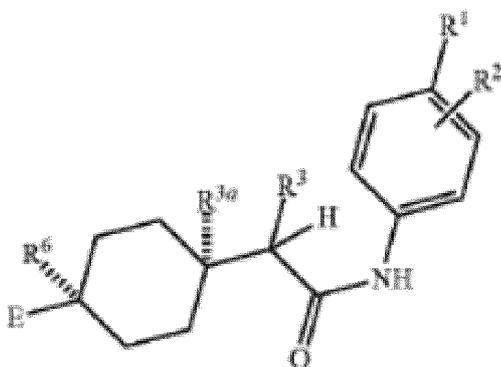
Формула (XLIIIa);



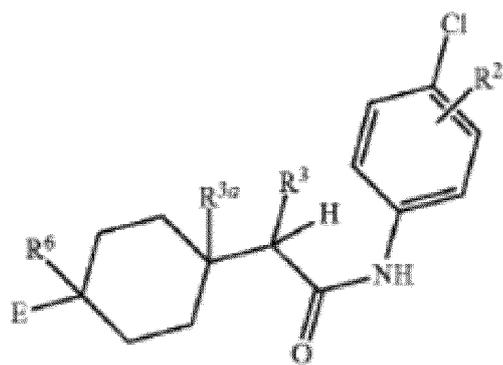
Формула (XLIIIb);



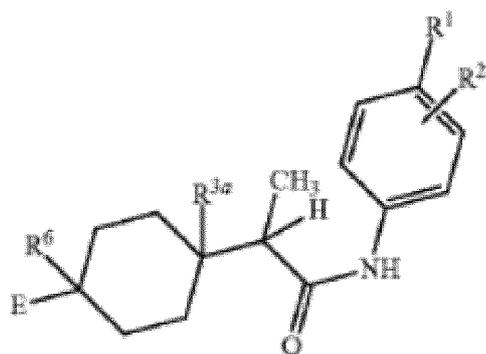
Формула (XLIIIc);



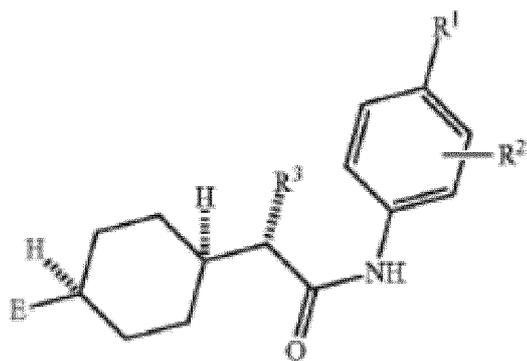
Формула (XLIIIe);



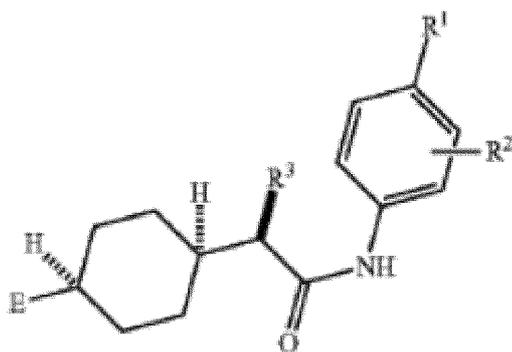
Формула (XLIIIq);



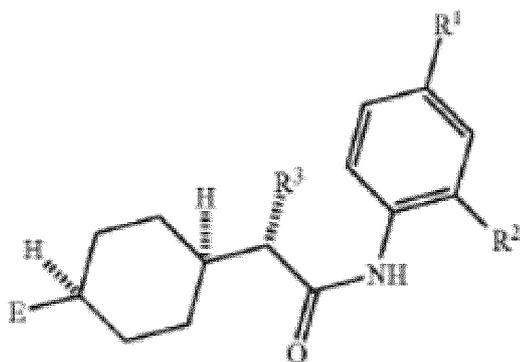
Формула (XLIIIr);



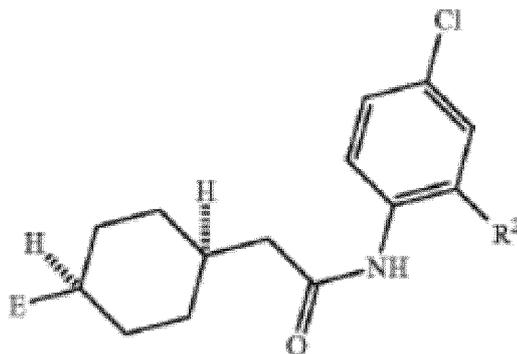
Формула (XLIIIs);



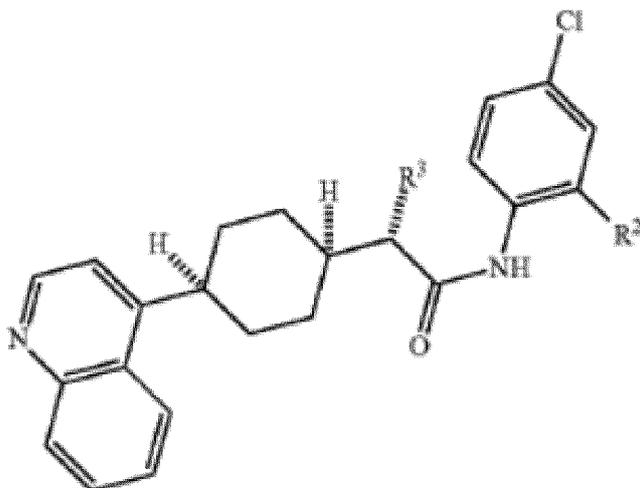
Формула (XLIIIt);



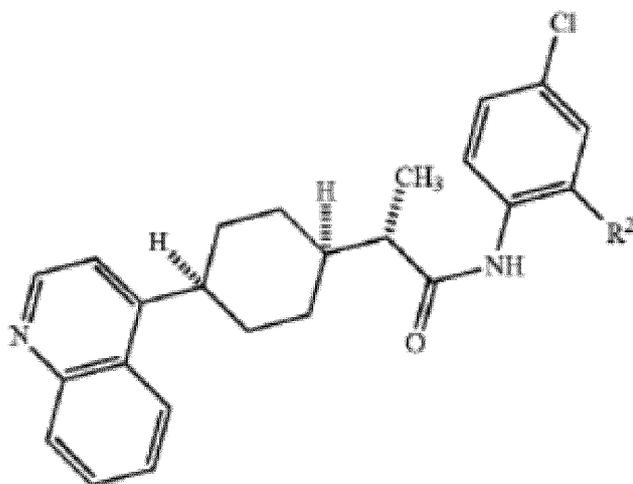
Формула (XLIIIu);



Формула (XLIIIv);



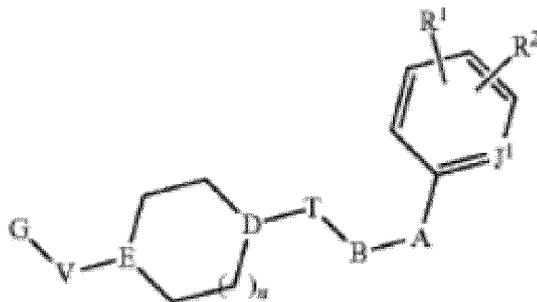
Формула (XLIIIw); и



Формула (XLIIIx).

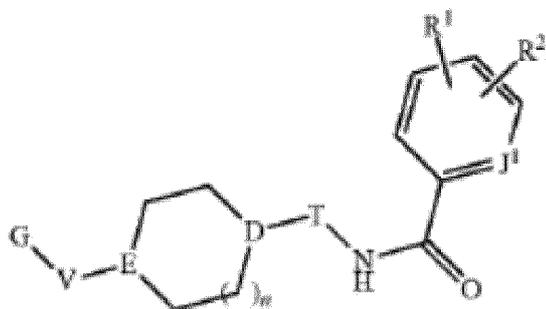
Определения переменных, варианты осуществления и структуры соединений являются такими, как описано в публикации патента США № 2016/0137652.

В некоторых вариантах осуществления подходящие ингибиторы IDO для использования в композициях и способах, раскрытых в данном документе, представляют собой ингибиторы IDO, описанные в патентной публикации США № 2016/0137653, которая включена в настоящий документ посредством ссылки во всей полноте. В некоторых вариантах осуществления ингибитор IDO представляет собой соединение формулы (XLIV) или его фармацевтически приемлемую соль:

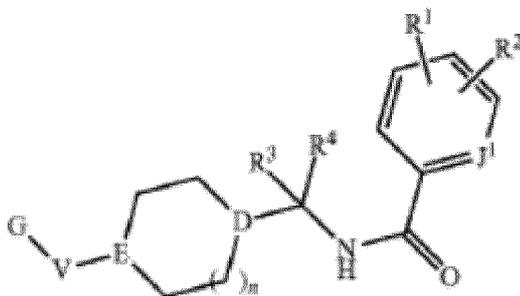


Формула (XLIV).

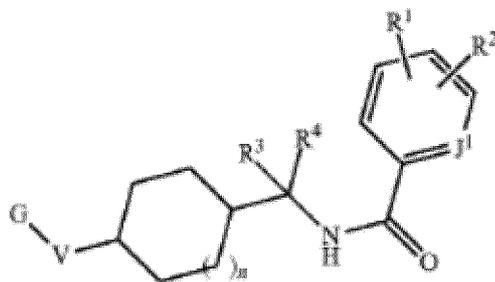
В некоторых вариантах осуществления ингибитор IDO представляет собой соединение, выбранное из одной из следующих формул, или его фармацевтически приемлемую соль:



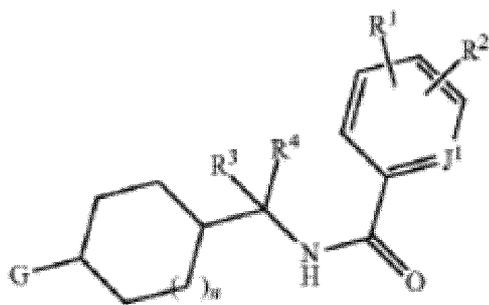
Формула (XLIVa);



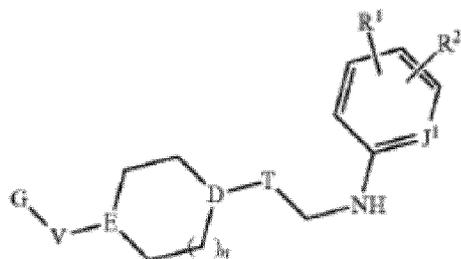
Формула (XLIVb);



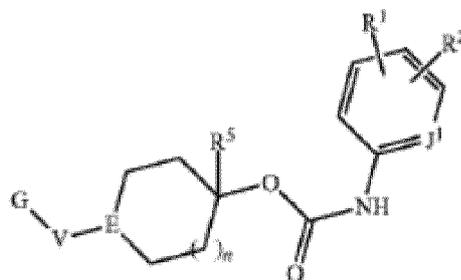
Формула (XLIVc);



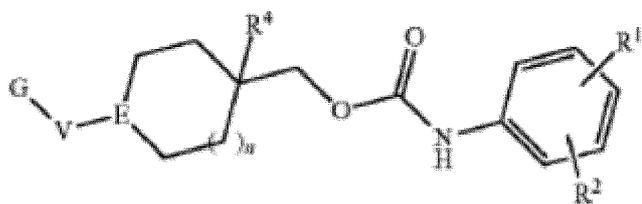
Формула (XLIVd);



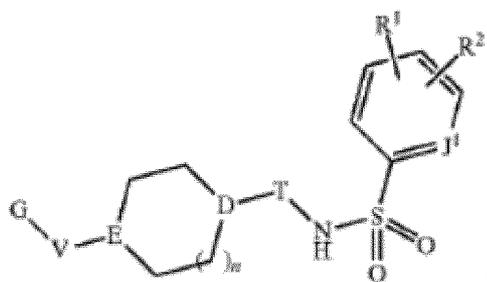
Формула (XLIVe);



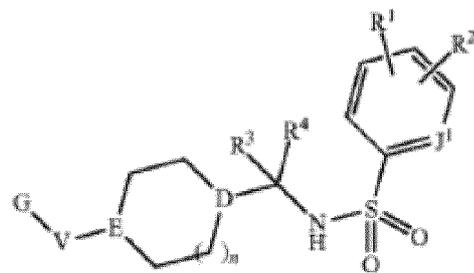
Формула (XLIVf);



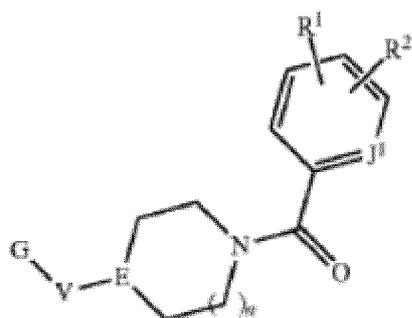
Формула (XLIVg);



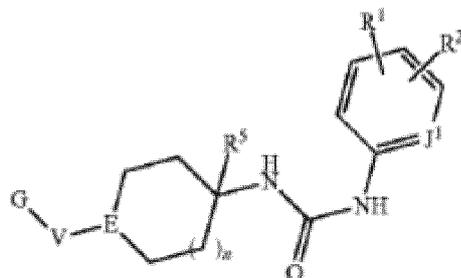
Формула (XLIVh);



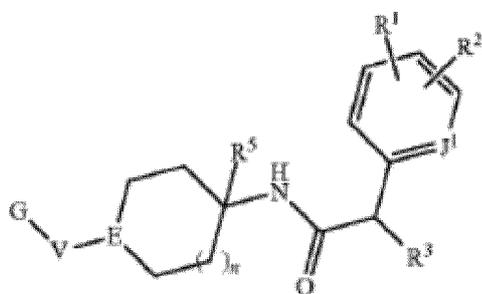
Формула (XLIVi);



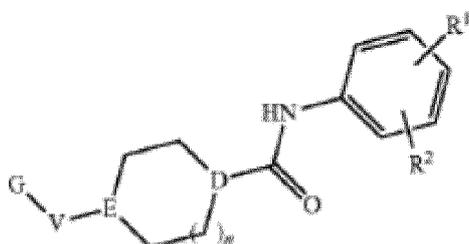
Формула (XLIVj);



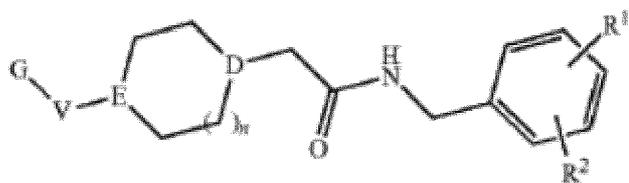
Формула (XLIVk);



Формула (XLIVl);



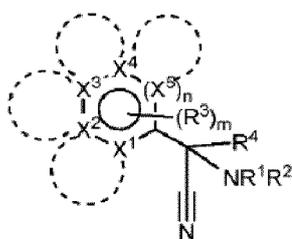
Формула (XLIVm); и



Формула (XLIVn).

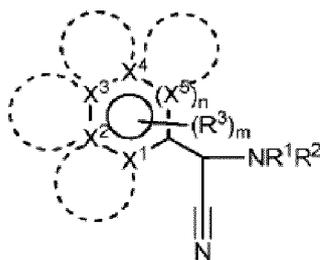
Определения переменных, варианты осуществления и структуры соединений являются такими, как описано в публикации патента США № 2016/0137653.

В некоторых вариантах осуществления подходящие ингибиторы IDO для использования в композициях и способах, раскрытых в данном документе, представляют собой ингибиторы IDO, описанные в публикации заявки PCT № WO2014141110, которая включена в настоящий документ посредством ссылки во всей полноте. В некоторых вариантах осуществления ингибитор IDO представляет собой соединение формулы (XLV) или его фармацевтически приемлемую соль:

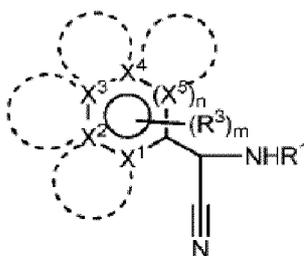


Формула (XLV).

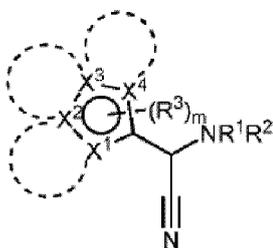
В некоторых вариантах осуществления ингибитор IDO представляет собой соединение, выбранное из одной из следующих формул, или его фармацевтически приемлемую соль:



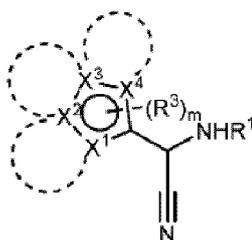
Формула (XLVa)



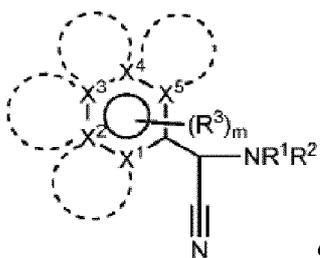
Формула (XLVb);



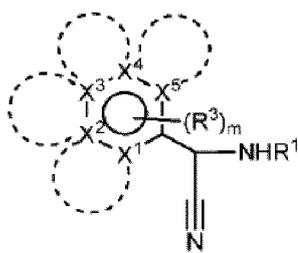
Формула (XLVc);



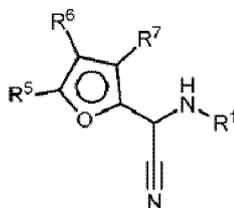
Формула (XLVd);



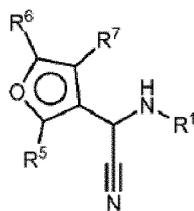
Формула (XLVe);



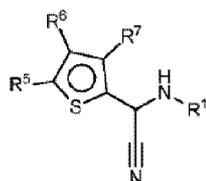
Формула (XLVf);



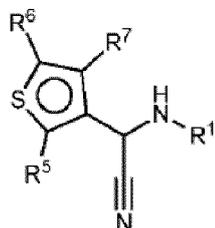
Формула (XLVg);



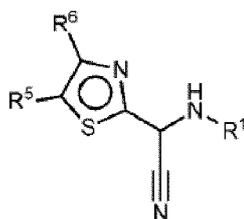
Формула (XLVh);



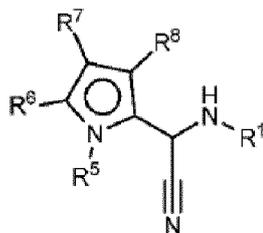
Формула (XLVi);



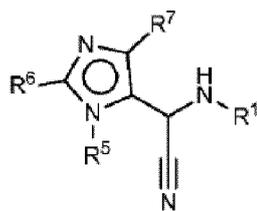
Формула (XLVj);



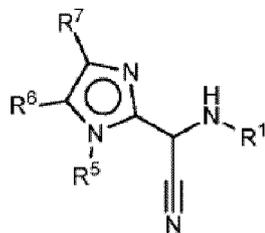
Формула (XLVk);



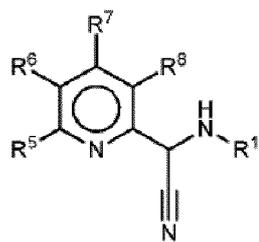
Формула (XLVI);



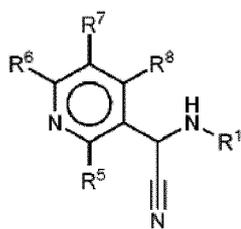
Формула (XLVm);



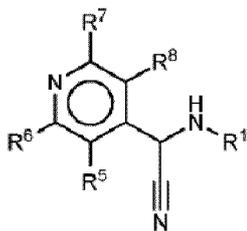
Формула (XLVn);



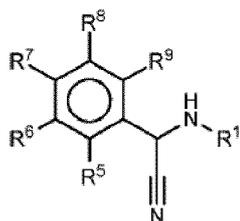
Формула (XLVo);



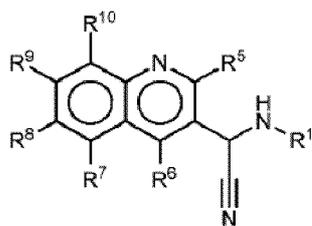
Формула (XLVp);



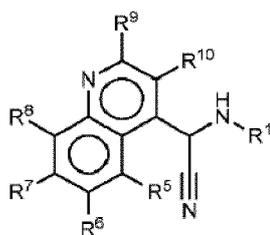
Формула (XLVq);



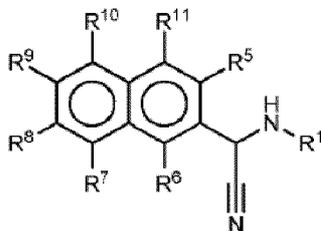
Формула (XLVr);



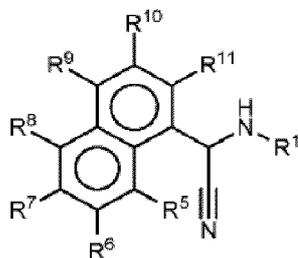
Формула (XLVs);



Формула (XLVt);



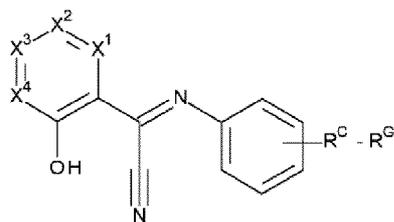
Формула (XLVu); и



Формула (XLVw).

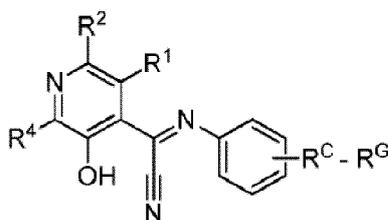
Определения переменных, варианты осуществления и структуры соединений являются такими, как описано в публикации заявки РСТ № WO2014141110.

В некоторых вариантах осуществления подходящие ингибиторы IDO для использования в композициях и способах, раскрытых в данном документе, представляют собой ингибиторы IDO, описанные в публикации заявки РСТ № WO2016027241, которая настоящим включена в настоящее описание посредством ссылки во всей полноте. В некоторых вариантах осуществления ингибитор IDO представляет собой соединение формулы (XLVI) или его фармацевтически приемлемую соль:

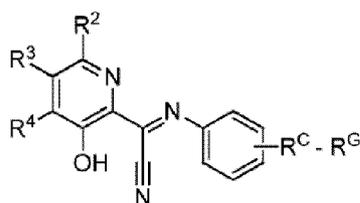


Формула (XLVI).

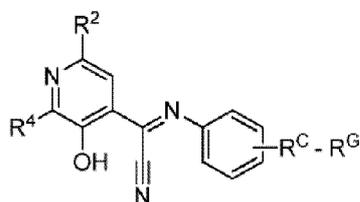
В некоторых вариантах осуществления ингибитор IDO представляет собой соединение, выбранное из одной из следующих формул, или его фармацевтически приемлемую соль:



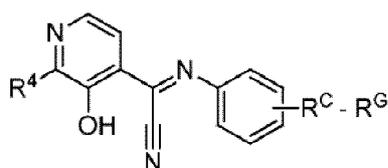
Формула (XLVIa);



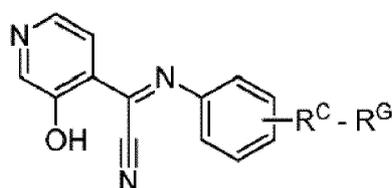
Формула (XLVIb);



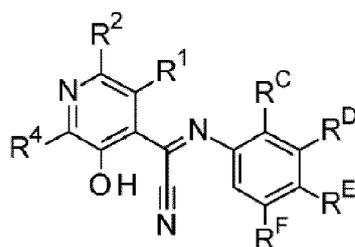
Формула (XLVIc);



Формула (XLVIId);



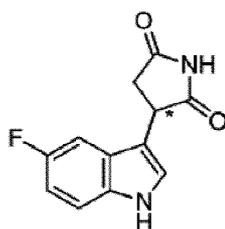
Формула (XLVIe); и



Формула (XLVIIf).

Определения переменных, варианты осуществления и структуры соединений являются такими, как описано в публикации заявки РСТ № WO2016027241.

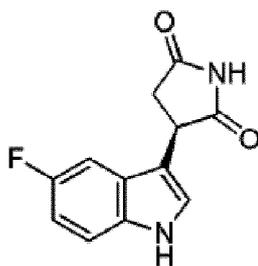
В некоторых вариантах осуществления подходящие ингибиторы IDO для использования в композициях и способах, раскрытых в данном документе, представляют собой ингибиторы IDO, описанные в публикации заявки РСТ № WO2016181348, которая включена в настоящий документ посредством ссылки во всей полноте. В некоторых вариантах осуществления ингибитор IDO представляет собой соединение формулы (XLVII) или его фармацевтически приемлемую соль:



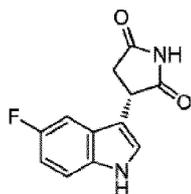
Формула (XLVII).

В некоторых вариантах осуществления ингибитор IDO представляет собой

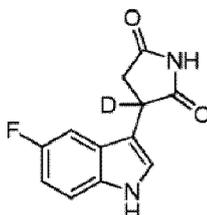
соединение, выбранное из одной из следующих формул, или его фармацевтически приемлемую соль:



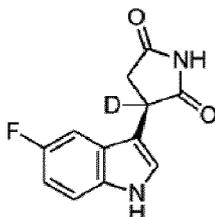
Формула (XLVIIa);



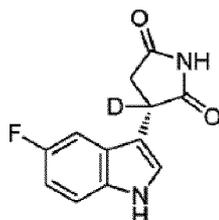
Формула (XLVIIb);



Формула (XLVIIc);



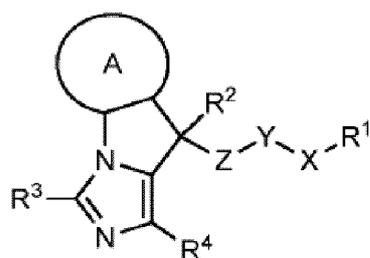
Формула (XLVIIId);



Формула (XLVIIe).

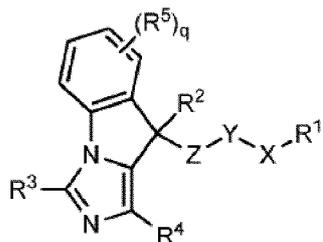
Определения переменных, варианты осуществления и структуры соединений являются такими, как описано в публикации заявки РСТ № WO2016181348.

В некоторых вариантах осуществления подходящие ингибиторы IDO для использования в композициях и способах, раскрытых в данном документе, представляют собой ингибиторы IDO, описанные в публикации заявки РСТ № WO2016051181, которая включена в настоящий документ посредством ссылки во всей полноте. В некоторых вариантах осуществления ингибитор IDO представляет собой соединение формулы (XLIX) или его фармацевтически приемлемую соль:

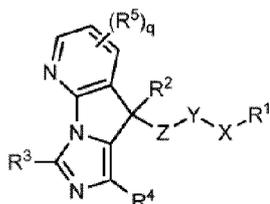


Формула (XLIX).

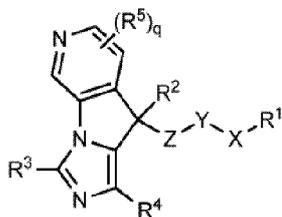
В некоторых вариантах осуществления ингибитор IDO представляет собой соединение, выбранное из одной из следующих формул, или его фармацевтически приемлемую соль:



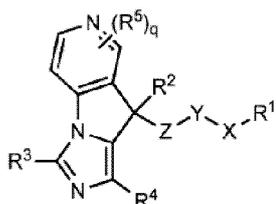
Формула (XLIXa);



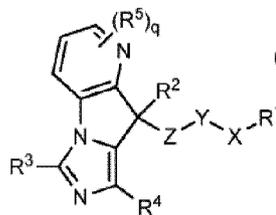
Формула (XLIXb);



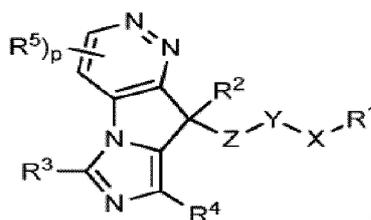
Формула (XLIXc);



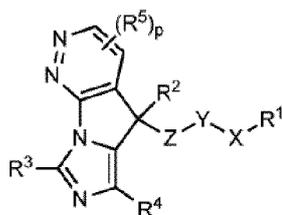
Формула (XLIXd);



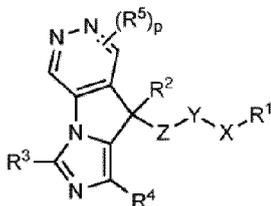
Формула (XLIXe);



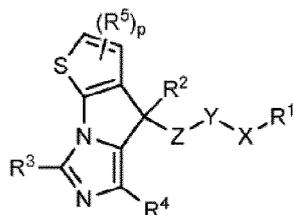
Формула (XLIXf);



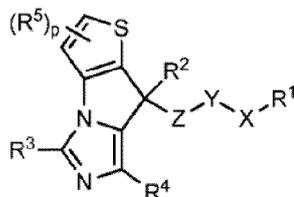
Формула (XLIXg);



Формула (XLIXh);



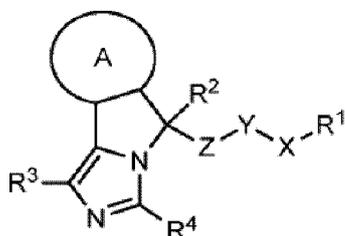
Формула (XLIXi); и



Формула (XLIXj).

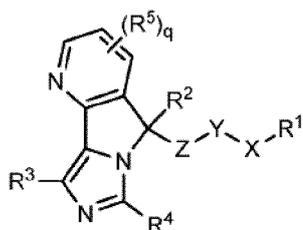
Определения переменных, варианты осуществления и структуры соединений являются такими, как описано в публикации заявки РСТ № WO2016051181.

В некоторых вариантах осуществления подходящие ингибиторы IDO для использования в композициях и способах, раскрытых в настоящем документе, представляют собой ингибиторы IDO, описанные в публикации заявки РСТ № WO2016059412, которая настоящим включена в настоящее описание в качестве ссылки во всей полноте. В некоторых вариантах осуществления ингибитор IDO представляет собой соединение формулы (L) или его фармацевтически приемлемую соль:

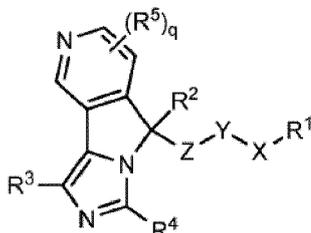


Формула (L).

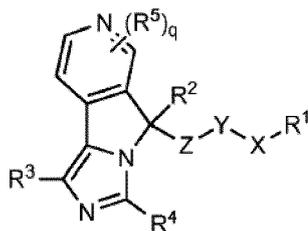
В некоторых вариантах осуществления ингибитор IDO представляет собой соединение, выбранное из следующих формул, или его фармацевтически приемлемую соль:



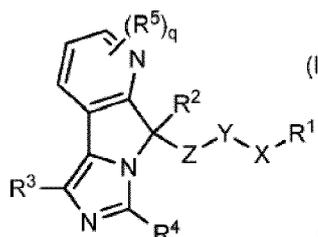
Формула (La);



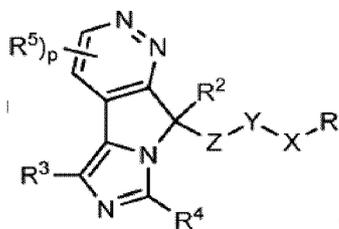
Формула (Lb);



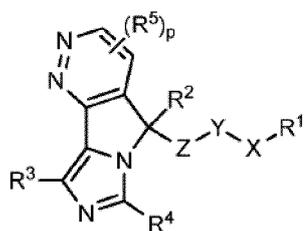
Формула (Lc);



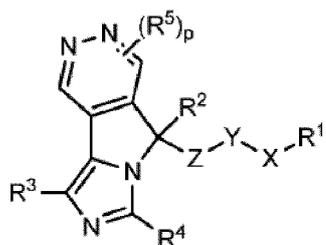
Формула (Ld);



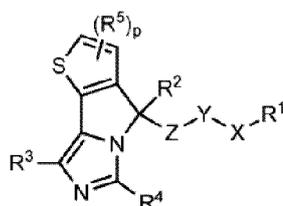
Формула (Le);



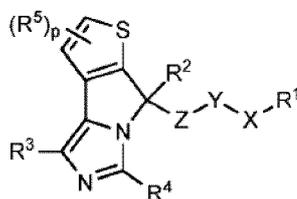
Формула (Lf);



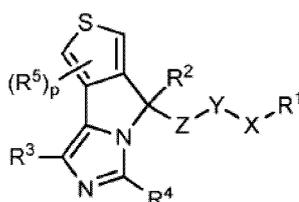
Формула (Lg);



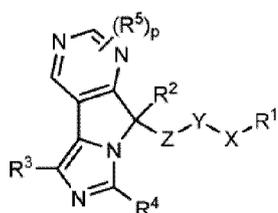
Формула (Lh);



Формула (Li);



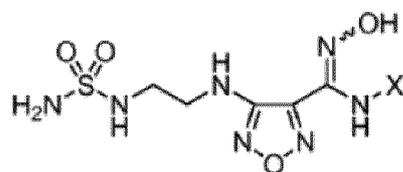
Формула (Lj); и



Формула (Lk).

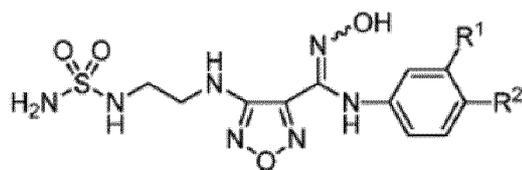
Определения переменных, варианты осуществления и структуры соединений являются такими, как описано в публикации заявки РСТ № WO2016059412.

В некоторых вариантах осуществления подходящие ингибиторы IDO для использования в композициях и способах, раскрытых в данном документе, представляют собой ингибиторы IDO, описанные в публикации заявки РСТ № WO2015119944, которая соответствует номеру европейской публикации патента: EP3102237, которые настоящим включены в настоящее описание посредством ссылки во всей полноте. В некоторых вариантах осуществления ингибитор IDO представляет собой соединение формулы (LI) или его фармацевтически приемлемую соль:

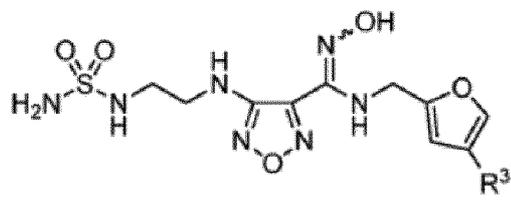


Формула (LI).

В некоторых вариантах осуществления ингибитор IDO представляет собой соединение, выбранное из формулы (LII) и формулы (LIII), или его фармацевтически приемлемую соль:



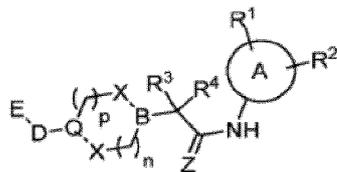
Формула (LII); и



Формула (LIII).

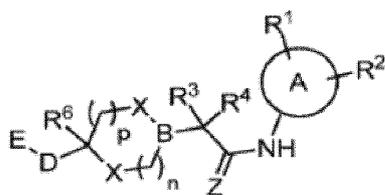
Определения переменных, варианты осуществления и структуры соединений являются такими, как описано в публикации заявки РСТ № WO2015119944.

В некоторых вариантах осуществления подходящие ингибиторы IDO для использования в композициях и способах, раскрытых в данном документе, представляют собой ингибиторы IDO, описанные в публикации заявки РСТ № WO2016073738, которая настоящим включена в настоящий документ посредством ссылки во всей полноте. В некоторых вариантах осуществления ингибитор IDO представляет собой соединение формулы (LIV) или его фармацевтически приемлемую соль:

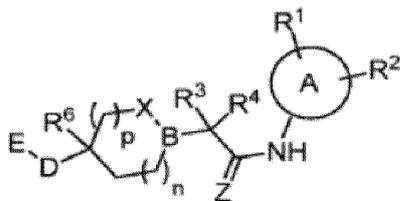


Формула (LIV).

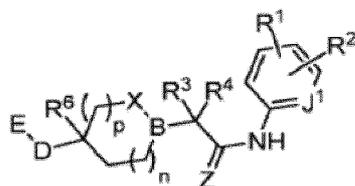
В некоторых вариантах осуществления ингибитор IDO представляет собой соединение, выбранное из одной из следующих формул, или его фармацевтически приемлемую соль:



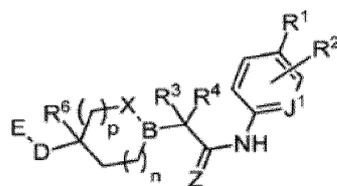
Формула (LIVa);



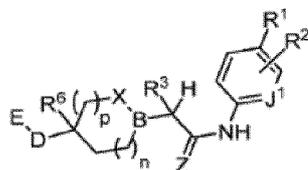
Формула (LIVb);



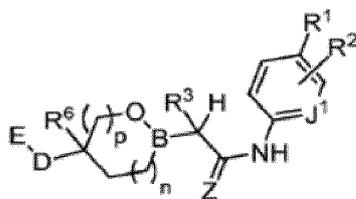
Формула (LIVc);



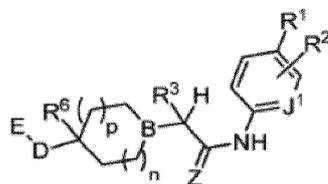
Формула (LIVd);



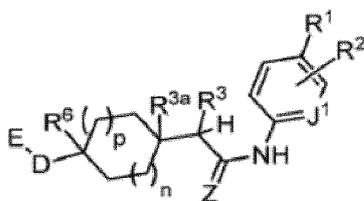
Формула (LIVe);



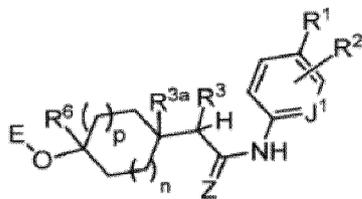
Формула (LIVf);



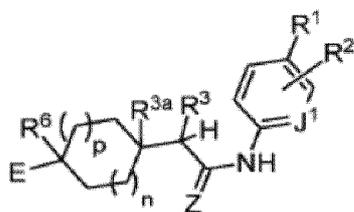
Формула (LIVg);



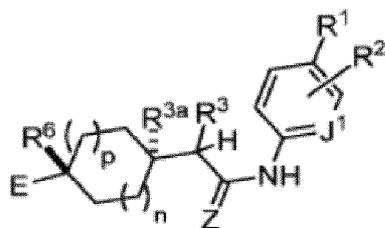
Формула (LIVh);



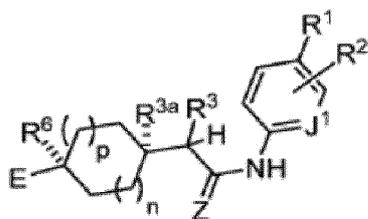
Формула (LIVi);



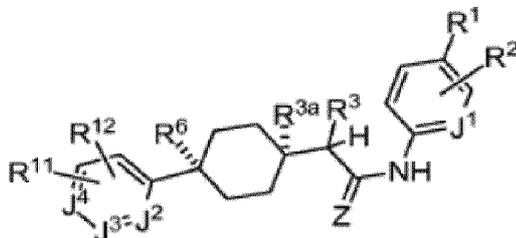
Формула (LIVj);



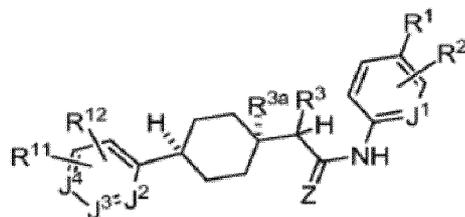
Формула (LIVk);



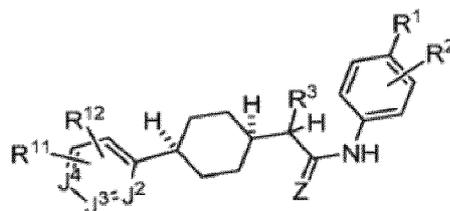
Формула (LIVl);



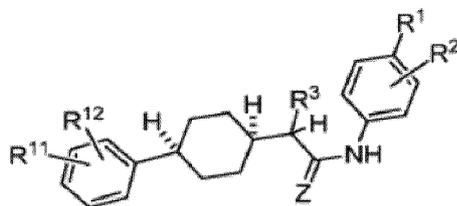
Формула (LIVm);



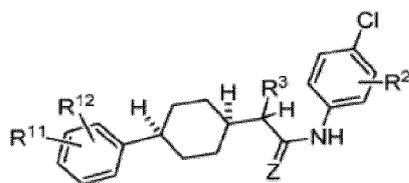
Формула (LIVn);



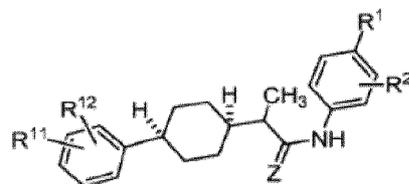
Формула (LIVo);



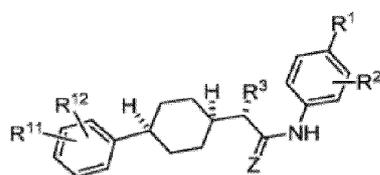
Формула (LIVp);



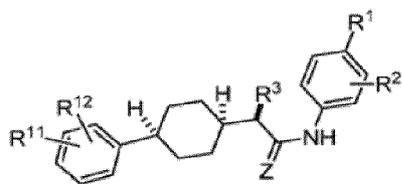
Формула (LIVq);



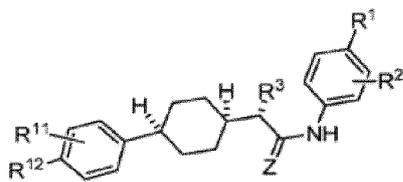
Формула (LIVr);



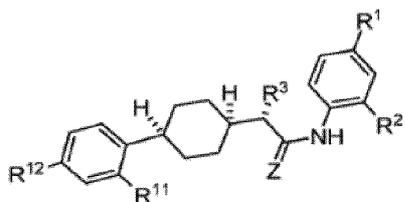
Формула (LIVs);



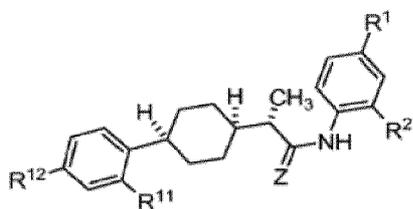
Формула (LIVt);



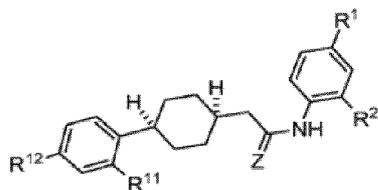
Формула (LIVu);



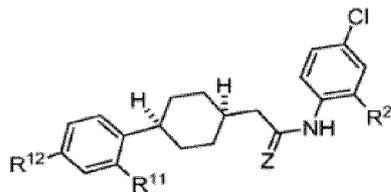
Формула (LIVv);



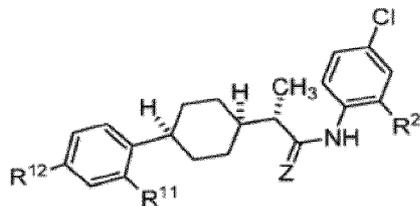
Формула (LIVw);



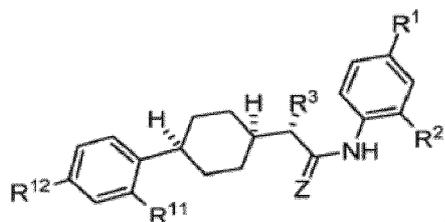
Формула (LIVx);



Формула (LIVy);



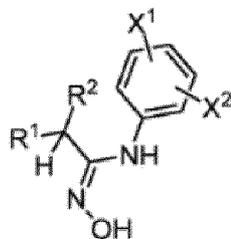
Формула (LIVz); и



Формула (LIVaa).

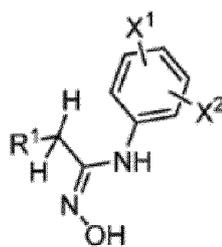
Определения переменных, варианты осуществления и структуры соединений являются такими, как описано в публикации заявки РСТ № WO2016073738.

В некоторых вариантах осуществления подходящие ингибиторы IDO для использования в композициях и способах, раскрытых в данном документе, представляют собой ингибиторы IDO, описанные в публикации заявки РСТ № WO2015188085, которая включена в настоящий документ посредством ссылки во всей полноте. В некоторых вариантах осуществления ингибитор IDO представляет собой соединение формулы (LV) или его фармацевтически приемлемую соль:

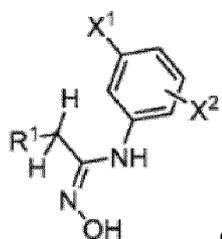


Формула (LV).

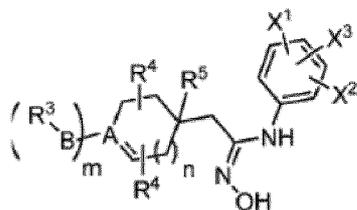
В некоторых вариантах осуществления ингибитор IDO представляет собой соединение, выбранное из одной из следующих формул, или его фармацевтически приемлемую соль:



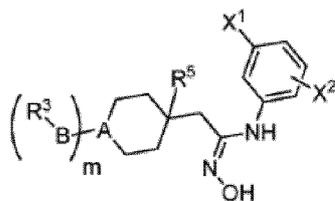
Формула (LVa);



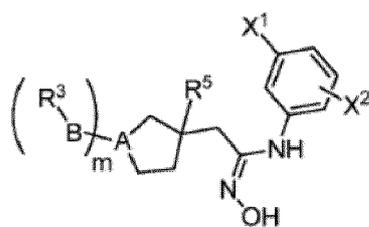
Формула (LVb);



Формула (LVc);



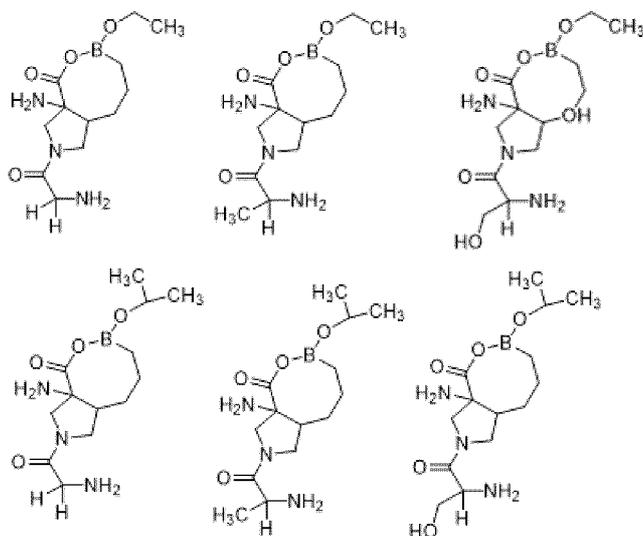
Формула (LVd); и



Формула (LVe).

Определения переменных, варианты осуществления и структуры соединений являются такими, как описано в публикации заявки РСТ № WO2015188085.

В конкретных вариантах осуществления изобретение раскрывает способы лечения рака путем введения субъекту эпикадостата и ингибитора аргиназы, имеющего одну из следующих структур, или его фармацевтически приемлемой соли:



В некоторых таких вариантах осуществления эпикадостат и ингибитор аргиназы, изображенные на приведенной выше схеме, представлены в одной фармацевтической композиции. В другом варианте осуществления эпикадостат и ингибитор аргиназы, изображенные на схеме выше, вводят в отдельных фармацевтических композициях.

Определения

Термин «ацил» является общепризнанным в данной области техники и относится к группе, представленной общей формулой гидрокарбил-С(О)-, предпочтительно, алкил-С(О)-.

Термин «ациламино» известен в данной области техники и относится к аминогруппе, замещенной ацильной группой, и может быть представлен, например, формулой гидрокарбил-С(О)NH-.

Термин «ацилокси» является общепризнанным в данной области техники и относится к группе, представленной общей формулой гидрокарбил-С(О)О-, предпочтительно алкил-С(О)О-.

Термин «алкокси» относится к алкильной группе, предпочтительно низшей

алкильной группе, к которой присоединен кислород. Типичные алкоксигруппы включают метокси, этокси, пропокси, трет-бутокси и тому подобное.

Термин «алкоксиалкил» относится к алкильной группе, замещенной алкоксигруппой, и может быть представлен общей формулой алкил-О-алкил.

Используемый в настоящей заявке термин «алкенил» относится к алифатической группе, содержащей по меньшей мере одну двойную связь.

«Алкильная» группа или «алкан» представляет собой неароматический углеводород с прямой или разветвленной цепью, который полностью насыщен. Как правило, алкильная группа с прямой или разветвленной цепью имеет от 1 до около 20 атомов углерода, предпочтительно от 1 до около 10, если не указано иное. Примеры линейных и разветвленных алкильных групп включают метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил, гексил, пентил и октил. C₁-C₆ алкильная группа с прямой или разветвленной цепью также упоминается как «низшая алкильная» группа.

Термин «C_{x-y}» при использовании в сочетании с химическим фрагментом, таким как ацил, ацилокси, алкил, алкенил, алкинил или алкокси, подразумевает включение групп, которые содержат от x до y атомов углерода в цепи. Например, термин «C_{x-y}-алкил» относится к замещенным или незамещенным насыщенным углеводородным группам, включая алкильные группы с прямой или разветвленной цепью, которые содержат от x до y атомов углерода в цепи, включая галогеналкильные группы, такие как трифторметил и 2,2,2-трифторэтил и т.д. C₀-алкил обозначает водород, где группа находится в концевом положении, если связь внутренняя. Термины «C_{2-y}-алкенил» и «C_{2-y}-алкинил» относятся к ненасыщенным алифатическим группам, аналогичным по длине и возможному замещению алкилам, описанным выше, но которые содержат по меньшей мере одну двойную или тройную связь соответственно.

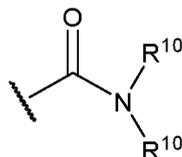
Используемый в настоящей заявке термин «алкиламино» относится к аминогруппе, замещенной по меньшей мере одной алкильной группой.

Используемый в данной заявке термин «алкилтио» относится к тиольной группе, замещенной алкильной группой, и может быть представлен общей формулой алкил-S-.

Используемый в настоящей заявке термин «алкинил» относится к алифатической группе, содержащей по меньшей мере одну тройную связь, и предназначен для включения как «незамещенных алкинилов», так и «замещенных алкинилов», последний из которых относится к алкинильным группам, имеющим заместители, замещающие водород на одном или нескольких атомах углерода алкинильной группы. Такие заместители могут встречаться в одном или нескольких атомах углерода, которые включены или не включены в одну или несколько тройных связей. Кроме того, такие заместители

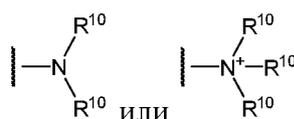
включают все заместители, которые предусмотрены для алкильных групп, как обсуждалось выше, за исключением случаев, когда это препятствует стабильности. Например, предполагается замена алкильных групп одной или несколькими алкильными, карбоциклическими, арильными, гетероциклическими или гетероарильными группами.

Термин «амид», используемый в настоящем документе, относится к группе



где каждый R_{10} независимо представляет водород или гидрокарбильную группу, или два R_{10} , взятые вместе с атомом N, к которому они присоединены, завершают гетероцикл, имеющий от 4 до 8 атомов в кольцевой структуре.

Термины «амин» и «амино» являются общепризнанными в данной области техники и относятся как к незамещенным, так и к замещенным аминам и их солям, например части, которая может быть представлена



где каждый R_{10} независимо представляет собой водород или гидрокарбильную группу, или два R_{10} , взятые вместе с атомом N, к которому они присоединены, составляют гетероцикл, имеющий от 4 до 8 атомов в кольцевой структуре.

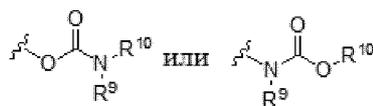
Термин «аминоалкил», используемый в настоящей заявке, относится к алкильной группе, замещенной аминогруппой.

Используемый в настоящей заявке термин «аралкил» относится к алкильной группе, замещенной арильной группой.

Используемый в настоящей заявке термин «арил» включает замещенные или незамещенные ароматические группы с одним кольцом, в которых каждый атом кольца представляет собой углерод. Предпочтительно кольцо представляет собой 5-7-членное кольцо, более предпочтительно 6-членное кольцо. Термин «арил» также включает полициклические кольцевые системы, имеющие два или более циклических кольца, в которых два или более углерода являются общими для двух соседних колец, где по меньшей мере одно из колец является ароматическим, например, другие циклические кольца могут быть циклоалкилами, циклоалкенилами, циклоалкинилами, арилами, гетероарилами и/или гетероциклами. Соответственно, термин «арил» может включать (C_5 - C_{10}) и (C_6 - C_{10}) арильные группы. Арильные группы включают бензол, нафталин,

фенантрен, фенол, анилин и тому подобное.

Термин «карбамат» признан в данной области техники и относится к группе



где R^9 и R^{10} независимо представляют водород или гидрокарбильную группу, такую как алкильная группа, или R^9 и R^{10} , взятые вместе с промежуточным атомом (атомами), завершают гетероцикл, имеющий от 4 до 8 атомов в кольцевой структуре.

Используемые в настоящей заявке термины «карбоцикл» и «карбоциклический» относятся к насыщенному или ненасыщенному кольцу, в котором каждый атом кольца представляет собой углерод. Термин карбоцикл включает как ароматические карбоциклы, так и неароматические карбоциклы. Неароматические карбоциклы включают как циклоалкановые кольца, в которых все атомы углерода являются насыщенными, так и циклоалкеновые кольца, которые содержат по меньшей мере одну двойную связь. «Карбоцикл» включает 5-7-членные моноциклические и 8-12-членные бициклические кольца. Каждое кольцо бициклического карбоцикла может быть выбрано из насыщенных, ненасыщенных и ароматических колец. Карбоцикл включает бициклические молекулы, в которых один, два или три или более атомов распределены между двумя кольцами. Термин «конденсированный карбоцикл» относится к бициклическому карбоциклу, в котором каждое из колец имеет два соседних атома с другим кольцом. Каждое кольцо конденсированного карбоцикла может быть выбрано из насыщенных, ненасыщенных и ароматических колец. В примерном варианте осуществления ароматическое кольцо, например фенил, может быть конденсировано с насыщенным или ненасыщенным кольцом, например циклогексаном, циклопентаном или циклогексенном. Любая комбинация насыщенных, ненасыщенных и ароматических бициклических колец, если позволяет валентность, включена в определение карбоцикла. Примерные «карбоциклы» включают циклопентан, циклогексан, бицикло[2.2.1]гептан, 1,5-циклооктадиен, 1,2,3,4-тетрагидронафталин, бицикло[4.2.0]окт-3-ен, нафталин и адамантан. Типичные конденсированные карбоциклы включают декалин, нафталин, 1,2,3,4-тетрагидронафталин, бицикло[4.2.0]октан, 4,5,6,7-тетрагидро-1Н-инден и бицикло[4.1.0]гепт-3-ен. «Карбоциклы» могут быть замещены в любом одном или нескольких положениях, способных нести атом водорода.

«Циклоалкильная» группа представляет собой циклический углеводород, который полностью насыщен. «Циклоалкил» включает моноциклические и бициклические кольца. Как правило, моноциклическая циклоалкильная группа имеет от 3 до примерно 10 атомов

углерода, более типично от 3 до 8 атомов углерода, если не указано иное. Второе кольцо бициклического циклоалкила может быть выбрано из насыщенных, ненасыщенных и ароматических колец. Циклоалкил включает бициклические молекулы, в которых один, два или три или более атомов распределены между двумя кольцами. Термин «конденсированный циклоалкил» относится к бициклическому циклоалкилу, в котором каждое из колец имеет два соседних атома с другим кольцом. Второе кольцо конденсированного бициклического циклоалкила может быть выбрано из насыщенных, ненасыщенных и ароматических колец. «Циклоалкенильная» группа представляет собой циклический углеводород, содержащий одну или несколько двойных связей.

Используемый в настоящей заявке термин «(циклоалкил)алкил» относится к алкильной группе, замещенной циклоалкильной группой.

Термин «карбонат» известен в данной области техники и относится к группе $-\text{OCO}_2\text{-R}^{10}$, где R^{10} представляет собой гидрокарбильную группу.

Используемый в настоящей заявке термин «карбокси» относится к группе, представленной формулой $-\text{CO}_2\text{H}$.

Используемый в настоящей заявке термин «сложный эфир» относится к группе $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{10}$, где R^{10} представляет собой гидрокарбильную группу.

Используемый в настоящей заявке термин «простой эфир» относится к гидрокарбильной группе, связанной через кислород с другой гидрокарбильной группой. Соответственно, эфирный заместитель гидрокарбильной группы может представлять собой гидрокарбил-О-. Простые эфиры могут быть симметричными или несимметричными. Примеры простых эфиров включают гетероцикл-О-гетероцикл и арил-О-гетероцикл, но не ограничиваются ими. Простые эфиры включают «алкоксиалкильные» группы, которые могут быть представлены общей формулой алкил-О-алкил.

Термины «галоген» и «галоген», используемые в данном описании, означают галоген и включают хлор, фтор, бром и йод.

Используемый в настоящей заявке термин «гетероаралкил» относится к алкильной группе, замещенной гетероарильной группой.

Термин «гетероалкил», используемый в данном документе, относится к насыщенной или ненасыщенной цепи из атомов углерода и по меньшей мере одного гетероатома, где нет двух смежных гетероатомов.

Термин «гетероарил» включает замещенные или незамещенные ароматические однокольцевые структуры, предпочтительно 5-7-членные кольца, более предпочтительно 5-6-членные кольца, чьи кольцевые структуры включают по меньшей мере один гетероатом, предпочтительно от одного до четырех гетероатомов, более предпочтительно

один или два гетероатома. Термины «гетероарил» также включают полициклические кольцевые системы, имеющие два или более циклических кольца, в которых два или более углерода являются общими для двух соседних колец, где по меньшей мере одно из колец является гетероароматическим, например, другие циклические кольца могут быть циклоалкилами, циклоалкенилами, циклоалкинилами, арилами, гетероарилами и/или гетероциклами. Соответственно, термин «гетероарил» может включать (C_2-C_{10}) и (C_2-C_{10}) гетероарильные группы. Гетероарильные группы включают, например, пиррол, фуран, тиофен, имидазол, оксазол, тиазол, пиразол, пиридин, пиразин, пиридазин и пиримидин, и тому подобное.

Используемый в настоящей заявке термин «гетероатом» означает атом любого элемента, кроме углерода или водорода. Предпочтительными гетероатомами являются азот, кислород и сера.

Термины «гетероциклоалкил», «гетероцикл» и «гетероциклический» относятся к замещенным или незамещенным неароматическим кольцевым структурам, предпочтительно имеющим от 3 до 10-членных колец, более предпочтительно от 3 до 7-членных колец, чьи кольцевые структуры включают по меньшей мере один гетероатом, предпочтительно от одного до четырех гетероатомов, более предпочтительно один или два гетероатома. Термины «гетероциклоалкил» и «гетероциклический» также включают полициклические кольцевые системы, имеющие два или более циклических кольца, в которых два или более углеродов являются общими для двух соседних колец, где по меньшей мере одно из колец является гетероциклическим, например, другие циклические кольца могут быть циклоалкилами, циклоалкенилами, циклоалкинилами, арилами, гетероарилами и/или гетероциклами. Гетероциклоалкильные группы включают, например, пиперидин, пиперазин, пирролидин, морфолин, лактоны, лактамы и тому подобное.

Используемый в настоящей заявке термин «(гетероциклоалкил)алкил» относится к алкильной группе, замещенной гетероциклоалкильной группой.

Используемый в настоящей заявке термин «гидрокарбил» относится к группе, которая связана через атом углерода, который не имеет заместителя = O или = S, и обычно имеет по меньшей мере одну углерод-водородную связь и, главным образом, углеродную цепь, но при необходимости может включать гетероатомы. Таким образом, группы, такие как метил, этоксиэтил, 2-пиридил и трифторметил, считаются гидрокарбильными для целей настоящей заявки, а такие заместители, как ацетил (который имеет =O заместитель на связующем углероде) и этокси (который связан через кислород, а не углерод) - нет. Гидрокарбильные группы включают арил, гетероарил, карбоцикл, гетероциклил, алкил,

алкенил, алкинил и их комбинации, но не ограничиваются ими.

Используемый в настоящей заявке термин «гидроксиалкил» относится к алкильной группе, замещенной гидроксигруппой.

Термин «низший» при использовании в сочетании с химическим фрагментом, таким как ацил, ацилокси, алкил, алкенил, алкинил или алкокси, предназначен для включения групп, где в заместителе имеется десять или менее неводородных атомов, предпочтительно шесть или меньше. «Низший алкил», например, относится к алкильной группе, которая содержит десять или менее атомов углерода, предпочтительно шесть или менее. В определенных вариантах осуществления ацильные, ацилокси, алкильные, алкенильные, алкинильные или алкокси заместители, определенные в данном описании, представляют собой соответственно низший ацил, низший ацилокси, низший алкил, низший алкенил, низший алкинил или низший алкокси, независимо от того, появляются ли они отдельно или в комбинации с другими заместителями, такими, как в описаниях гидроксиалкила и аралкила (в этом случае, например, атомы в арильной группе не учитываются при подсчете атомов углерода в алкильном заместителе).

Термины «полициклил», «полицикл» и «полициклический» относятся к двум или более кольцам (например, циклоалкилам, циклоалкенилам, циклоалкинилам, арилам, гетероарилам и/или гетероциклилам), в которых два или более атомов являются общими для двух соседних колец; например, кольца представляют собой «конденсированные кольца». Каждое из колец полицикла может быть замещенным или незамещенным. В определенных вариантах осуществления каждое кольцо полицикла содержит от 3 до 10 атомов в кольце, предпочтительно от 5 до 7.

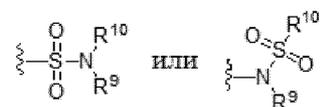
Термин «силлил» относится к кремниевому фрагменту с тремя присоединенными к нему гидрокарбильными фрагментами.

Термин «замещенный» относится к фрагментам, имеющим заместители, замещающие водород на одном или нескольких атомах углерода основной цепи. Понятно, что «замещение» или «замещенный» включает в себя неявное условие, что такое замещение соответствует допустимой валентности замещенного атома и заместителя, и что замещение приводит к стабильному соединению, например, которое не подвергается самопроизвольно трансформации, такой как перегруппировка, циклизация, элиминация и т.д. Используемый в настоящей заявке термин «замещенный» предполагает включение всех допустимых заместителей органических соединений. В широком аспекте допустимые заместители включают ациклические и циклические, разветвленные и неразветвленные, карбоциклические и гетероциклические, ароматические и неароматические заместители органических соединений. Допустимые заместители могут быть одним или несколькими и

одинаковыми или разными для соответствующих органических соединений. Для целей настоящего изобретения гетероатомы, такие как азот, могут иметь водородные заместители и/или любые допустимые заместители органических соединений, описанные в настоящей заявке, которые удовлетворяют валентности гетероатомов. Заместители могут включать любые заместители, описанные в настоящем документе, например, галоген, гидроксил, карбонил (такой как карбоксил, алкоксикарбонил, формил или ацил), тиокарбонил (такой как тиоэфир, тиоацетат или тиоформиат), алкоксил, фосфорил, фосфат, фосфонат, фосфинат, амино, амидо, амидин, имин, циано, нитро, азидо, сульфгидрил, алкилтио, сульфат, сульфонат, сульфамойл, сульфонамидо, сульфонил, гетероциклил, аралкил или ароматический или гетероароматический фрагмент. Специалистам в данной области техники будет понятно, что заместители сами могут быть замещены, если это необходимо. Если специально не указано, что они являются «незамещенными», ссылки на химические фрагменты в данном описании понимаются как включающие замещенные варианты. Например, ссылка на «арильную» группу или фрагмент неявно включает как замещенные, так и незамещенные варианты.

Термин «сульфат» известен в данной области техники и относится к группе $-\text{OSO}_2\text{H}$ или его фармацевтически приемлемой соли.

Термин «сульфонамид» известен в данной области техники и относится к группе, представленной общими формулами



где R^9 и R^{10} независимо представляют собой водород или гидрокарбил, такой как алкил, или R^9 и R^{10} , взятые вместе с промежуточным атомом (атомами), завершают гетероцикл, имеющий от 4 до 8 атомов в кольцевой структуре.

Термин «сульфоксид» известен в данной области техники и относится к группе $-\text{S}(\text{O})-\text{R}^{10}$, где R^{10} представляет собой гидрокарбил.

Термин «сульфонат» известен в данной области техники и относится к группе SO_2H или ее фармацевтически приемлемой соли.

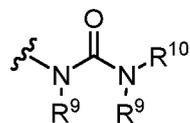
Термин «сульфон» известен в данной области техники и относится к группе $-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^{10}$, где R^{10} представляет собой гидрокарбил.

Используемый в настоящей заявке термин «тиоалкил» относится к алкильной группе, замещенной тиоловой группой.

Используемый в настоящей заявке термин «тиоэфир» относится к группе $-\text{C}(\text{O})\text{SR}^{10}$ или $-\text{SC}(\text{O})\text{R}^{10}$, где R^{10} представляет собой гидрокарбил.

Используемый в настоящей заявке термин «тиоэфир» эквивалентен эфиру, в котором кислород замещен серой.

Термин «мочевина» известен в данной области техники и может быть представлен общей формулой



где R^9 и R^{10} независимо представляют собой водород или гидрокарбил, такой как алкил, или любой из присутствующих R^9 , взятый вместе с R^{10} , и промежуточный атом (атомы) завершают гетероцикл, имеющий от 4 до 8 атомов в кольцевой структуре.

Термин «биодоступность» относится к фракции введенного лекарственного средства, которая достигает системного кровообращения, одному из основных фармакокинетических свойств лекарственных средств. Когда препарат вводят внутривенно, его биодоступность составляет 100%. Когда лекарство вводят другими путями (например, перорально), его биодоступность обычно уменьшается из-за неполной абсорбции и метаболизма первого прохода, или может изменяться от пациента к пациенту. Биодоступность представляет собой термин, который обозначает измерение общего количества лекарственного средства, которое достигает общего кровотока от введенной фармацевтической композиции, например от перорального или внутривенного введения фармацевтической композиции, в однократной или многократной дозировке. Её часто выражают в %, т.е. площади под фармакокинетической кривой «AUC» (от 0 до бесконечности) или AUC (от 0 до 48 или 72 ч) однократной дозы лекарственного средства при введении, например, перорально, в сыворотке, крови или плазме по сравнению с AUC (от 0 до бесконечности) или AUC (от 0 до 48 или 72 ч) однократной дозы того же количества лекарственного средства при инъекции, то есть $\text{AUC (перорально)}/\text{AUC (при инъекции)}$ выражают в %. Кроме того, «Tmax» обозначает время достижения максимальной концентрации в плазме (Cmax) после введения.

«Защитная группа» относится к группе атомов, которая, будучи присоединенной к реакционноспособной функциональной группе в молекуле, маскирует, уменьшает или предотвращает реакционную способность функциональной группы. Как правило, защитная группа может быть выборочно удалена по желанию в ходе синтеза. Примеры защитных групп можно найти в Greene and Wuts, *Protective Groups in Organic Chemistry*, 3rd Ed., 1999, John Wiley & Sons, NY and Harrison et al., *Compendium of Synthetic Organic Methods*, Vols. 1-8, 1971-1996, John Wiley & Sons, NY. Типичные защитные группы азота включают формил, ацетил, трифторацетил, бензил, бензилоксикарбонил («CBZ»), трет-

бутоксикарбонил («Вос»), триметилсиллил («TMS»), 2-триметилсиллил-этансульфонил («TES»), тритильные и замещенные тритильные группы, аллилкарбонил, 9-флуоренилметилоксикарбонил («FMOС»), нитровератрилоксикарбонил («NVOC») и тому подобное, но не ограничиваются ими. Типичные гидроксильные защитные группы включают те, где гидроксильная группа является либо ацилированной (этерифицированной), либо алкилированной, такие как бензиловые и тритиловые эфиры, а также алкиловые эфиры, тетрагидропиририновые эфиры, триалкилсилиловые эфиры (например, группы TMS или TIPS), простые эфиры гликолей, такие как производные этиленгликоля и пропиленгликоля и простые аллиловые эфиры, но не ограничиваясь ими.

Как используется в настоящем документе, терапевтическое средство, которое «предотвращает» расстройство или заболевание, относится к соединению, которое в статистическом образце уменьшает возникновение расстройства или заболевания в обработанном образце по сравнению с необработанным контрольным образцом, или задерживает начало или уменьшает тяжесть одного или нескольких симптомов расстройства или заболевания по сравнению с необработанным контрольным образцом.

Термин «лечение» включает профилактическое и/или терапевтическое лечение. Термин «профилактическое или терапевтическое» лечение признан в данной области техники и включает введение в организм одной или нескольких рассматриваемых композиций. Если лечение применяют до клинического проявления нежелательного состояния (например, заболевания или другого нежелательного состояния животного-хозяина), тогда лечение является профилактическим (т.е. оно защищает хозяина от развития нежелательного состояния), тогда как если его вводят после проявления нежелательного состояния, лечение является терапевтическим (то есть оно предназначено для уменьшения, облегчения или стабилизации существующего нежелательного состояния или его побочных эффектов).

Термин «пролекарство» предназначен для охвата соединений, которые в физиологических условиях превращаются в терапевтически активные агенты, такие как соединения формулы **A** или формулы **B**. Обычный способ получения пролекарства состоит в том, чтобы включать один или несколько выбранных фрагментов, которые гидролизуются в физиологических условиях для образования необходимой молекулы. В других вариантах осуществления пролекарство превращается благодаря ферментативной активности животного-хозяина. Например, сложные эфиры или карбонаты (например, сложные эфиры или карбонаты спиртов или карбоновых кислот) являются предпочтительными пролекарствами по настоящему изобретению. Альтернативно, амиды (например, амид аминогруппы) могут быть пролекарствами по изобретению. В некоторых

вариантах осуществления некоторые или все соединения формулы I в составе, представленном выше, могут быть заменены соответствующим подходящим пролекарством, например, где гидроксил в исходном соединении представлен в виде сложного эфира или карбоната, или карбоновая кислота, присутствующая в исходном соединении, представлена в виде сложного эфира.

Один или несколько составляющих атомов соединений, представленных в настоящем документе, могут быть заменены или замещены изотопами атомов в натуральном или ненатуральном содержании. В некоторых вариантах осуществления соединение включает по меньшей мере один водород, который обогащен атомами дейтерия, то есть соединение содержит атомы дейтерия, превышающие естественный уровень дейтерия на Земле. Например, один или несколько атомов водорода в представленном здесь соединении могут быть обогащены дейтерием (например, один или несколько атомов протия из C₁₋₆-алкильной группы могут быть заменены атомами дейтерия, такими как -CD₃, заменяющий более распространенную -C(¹H)₃ метильную группу). В некоторых вариантах осуществления соединение обогащено двумя или более атомами дейтерия. В некоторых вариантах соединение включает 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23 или 24 атома дейтерия. В некоторых вариантах осуществления все атомы водорода в соединении могут быть обогащены атомами дейтерия вместо атомов протия.

Синтетические способы включения изотопов в органические соединения известны в данной области техники (Deuterium Labeling in Organic Chemistry by Alan F. Thomas (New York, N.Y., Appleton-Century-Crofts, 1971; The Renaissance of H/D Exchange by Jens Atzrodt, Volker Derdau, Thorsten Fey and Jochen Zimmermann, Angew. Chem. Int. Ed. 2007, 7744-7765; The Organic Chemistry of Isotopic Labelling by James R. Hanson, Royal Society of Chemistry, 2011). Изотопно-меченные соединения могут использоваться в различных исследованиях, таких как ЯМР-спектроскопия, эксперименты по метаболизму и/или количественные анализы.

Замена более тяжелыми изотопами, такими как дейтерий на протий, может дать определенные терапевтические преимущества, обусловленные большей метаболической стабильностью, например, увеличенным периодом полувыведения *in vivo* или сниженными требованиями к дозировке, и, следовательно, может быть предпочтительной в некоторых обстоятельствах (см., например, A. Kerekes et al. J. Med. Chem. 2011, 54, 201-210; R. Xu et al. J. Label Compd. Radiopharm. 2015, 58, 308-312).

Радионуклид, который включен в настоящие радиомеченные соединения, будет зависеть от конкретного применения этого радиомеченного соединения. Для приложений

радиоактивной визуализации могут быть полезны ^{11}C , ^{18}F , ^{125}I , ^{123}I , ^{124}I , ^{131}I , ^{75}Br , ^{76}Br или ^{77}Br .

Понятно, что «радиомеченое» или «меченое соединение» представляет собой соединение, которое содержит по меньшей мере один радионуклид. В некоторых вариантах осуществления радионуклид выбран из ^3H , ^{14}C , ^{125}I , ^{35}S и ^{82}Br .

Настоящее изобретение может дополнительно включать синтетические способы включения радиоизотопов в соединения по изобретению. Синтетические способы включения радиоизотопов в органические соединения хорошо известны в данной области техники, и специалист в данной области техники легко поймет способы, применимые для раскрытых соединений.

Фармацевтические композиции

В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к твердой фармацевтической композиции, содержащей соединение по настоящему изобретению, такое как соединение формулы (I) (которое включает соединения формул (I'), (I''), (I'''), (I*), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig) и (Ih)) или его фармацевтически приемлемую соль; и фармацевтически приемлемый носитель.

В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к фармацевтическому препарату, пригодному для применения у пациента-человека, содержащему любое соединение по настоящему изобретению (например, соединение формулы (I)) и один или несколько фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ. В определенных вариантах осуществления фармацевтические препараты могут быть использованы для лечения или профилактики состояния или заболевания, как описано в настоящей заявке. В определенных вариантах осуществления фармацевтические препараты обладают достаточно низкой пирогенной активностью, чтобы быть пригодными для применения у пациента-человека.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения предлагается фармацевтический набор, содержащий соединение по настоящему изобретению, такое как соединение формулы (I), или его фармацевтически приемлемую соль, и при необходимости указания о том, как применять соединение.

Композиции и способы настоящего изобретения могут быть использованы для лечения индивидуума, нуждающегося в этом. В определенных вариантах осуществления индивидуум представляет собой млекопитающее, такое как человек, или млекопитающее, не являющееся человеком. При применении у животного, такого как человек, композицию или соединение предпочтительно применяют в виде фармацевтической композиции, содержащей, например, соединение по изобретению и фармацевтически приемлемый

носитель. Фармацевтически приемлемые носители хорошо известны в данной области техники и включают, например, неводные носители, такие как гликоли, глицерин, масла, такие как оливковое масло, или пригодные для инъекций органические сложные эфиры. Вспомогательные вещества могут быть выбраны, например, для осуществления замедленного высвобождения агента или для избирательного воздействия на одну или несколько клеток, тканей или органов. Фармацевтическая композиция может быть в форме единичной дозы, такой как таблетка, капсула (в том числе вскрываемая капсула и желатиновая капсула), гранула, лиофилизированное вещество для разведения, порошок, суппозиторий или тому подобное. Композиция также может присутствовать в системе трансдермальной доставки, например, кожном пластыре.

Фармацевтически приемлемый носитель может содержать физиологически приемлемые агенты, которые действуют, например, для стабилизации, увеличения растворимости или увеличения абсорбции соединения, такого как соединение по настоящему изобретению. Такие физиологически приемлемые агенты включают, например, углеводы, такие как глюкоза, сахароза или декстраны; антиоксиданты, такие как аскорбиновая кислота или глутатион; хелатирующие агенты, низкомолекулярные белки или другие стабилизаторы или вспомогательные вещества. Выбор фармацевтически приемлемого носителя, включая физиологически приемлемый агент, зависит, например, от пути введения композиции. Препарат или фармацевтическая композиция может представлять собой самоэмульгирующуюся систему доставки лекарств или самомикрoэмульгирующуюся систему доставки лекарств. Фармацевтическая композиция (препарат) также может представлять собой липосому или другой полимерный матрикс, которые могут включать, например, соединение по настоящему изобретению. Например, липосомы, которые содержат фосфолипиды или другие липиды, являются нетоксичными, физиологически приемлемыми и метаболизируемыми носителями, которые относительно просты в изготовлении и применении.

Термин «фармацевтически приемлемый» используется в настоящей заявке для обозначения тех соединений, материалов, композиций и/или лекарственных форм, которые в рамках здравого медицинского обоснования пригодны для использования в контакте с тканями людей и животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции, или других проблем или осложнений, соразмерных с разумным соотношением польза/риск.

Термин «фармацевтически приемлемый носитель» при использовании в настоящем документе означает фармацевтически приемлемый материал, композицию или растворитель, такой как жидкий или твердый наполнитель, разбавитель, вспомогательное

вещество, растворитель или инкапсулирующий материал. Каждый носитель должен быть «приемлемым» в смысле совместимости с другими ингредиентами препарата и не причинять вреда пациенту. Некоторые примеры материалов, которые могут служить в качестве фармацевтически приемлемых носителей, включают: (1) сахара, такие как лактоза, глюкоза и сахароза; (2) крахмалы, такие как кукурузный крахмал и картофельный крахмал; (3) целлюлозу и ее производные, такие как карбоксиметилцеллюлоза натрия, этилцеллюлоза и ацетат целлюлозы; (4) порошковую камедь трагаканта; (5) солод; (6) желатин; (7) тальк; (8) вспомогательные вещества, такие как масло какао и воски для суппозиторий; (9) масла, такие как арахисовое масло, хлопковое масло, сафлоровое масло, кунжутное масло, оливковое масло, кукурузное масло и соевое масло; (10) гликоли, такие как пропиленгликоль; (11) полиолы, такие как глицерин, сорбитол, маннитол и полиэтиленгликоль; (12) сложные эфиры, такие как этилолеат и этиллаурат; (13) агар; (14) буферные агенты, такие как гидроксид магния и гидроксид алюминия; (15) альгиновую кислоту; (16) этиловый спирт; и (17) другие нетоксичные совместимые вещества, используемые в фармацевтических составах.

Фармацевтическую композицию (препарат) можно вводить субъекту любым из ряда способов введения, включая, например, пероральное введение (например, капли, как в неводных растворах или суспензиях, таблетки, капсулы (в том числе вскрываемые капсулы и желатиновые капсулы), болюсы, порошки, гранулы, пасты для нанесения на язык); абсорбцию через слизистую оболочку полости рта (например, сублингвально); анальное, ректальное или вагинальное (например, в виде пессария, крема или пены); парентеральное введение (включая внутримышечное, внутривенное, подкожное или интратекальное, как, например, посредством стерильного раствора или суспензии); интраназальное, интраперитонеальное, подкожное, трансдермальное введение (например, с помощью пластыря, нанесенного на кожу), и местное (например, с помощью крема, мази или спрея, нанесенных на кожу, или в виде глазных капель). Соединение также может быть составлено для ингаляции. Подробности подходящих путей введения и подходящих для них композиций можно найти, например, в патентах США №№ 6110973, 5763493, 5731000, 5541231, 5427798, 5358970 и 4172896, а также в цитированных в них патентах.

Композиции могут быть удобно представлены в стандартной лекарственной форме и могут быть получены любыми способами, хорошо известными в области фармацевтики. Количество активного ингредиента, которое можно комбинировать с материалом-носителем для получения единичной дозированной формы, будет меняться в зависимости от хозяина, которого лечат, от конкретного способа применения. Количество активного ингредиента, которое можно комбинировать с материалом-носителем для получения

единичной лекарственной формы, обычно будет таким количеством соединения, которое оказывает терапевтический эффект. Обычно из ста процентов это количество будет составлять примерно от 1 до девяноста девяти процентов активного ингредиента, предпочтительно примерно от 5 до 70 процентов, наиболее предпочтительно примерно от 10 до 30 процентов.

Способы приготовления этих составов или композиций включают стадию объединения активного соединения, такого как соединение по изобретению, с носителем и при необходимости, с одним или несколькими дополнительными ингредиентами. Как правило, составы готовят путем равномерного и тесного объединения соединения по настоящему изобретению с жидкими носителями или тонкоизмельченными твердыми носителями, или теми и другими, а затем, при необходимости, придания формы продукту.

Композиции по изобретению, подходящие для перорального введения, могут быть в форме капсул (включая вскрываемые капсулы и желатиновые капсулы), облаток, пилюль, таблеток, пастилок (с использованием ароматизированной основы, обычно сахарозы и аравийской камеди или камеди трагаканта), лиофилизированных веществ, порошков, гранул, или в виде раствора или суспензии в неводной жидкости, или в виде пастилок (с использованием инертного основания, такого как желатин и глицерин, или сахароза и аравийская камедь) и т.п., где каждая из форм содержит заранее определенное количество соединения из настоящего изобретения в качестве активного ингредиента. Композиции или соединения также можно вводить в виде болюса, электуария или пасты.

Для приготовления твердых лекарственных форм для перорального введения (капсул (включая вскрываемые капсулы и желатиновые капсулы), таблеток, пилюль, драже, порошков, гранул и тому подобных) активный ингредиент смешивают с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми носителями, такими как цитрат натрия или дикальций фосфат и/или любой из следующих: (1) наполнители или разбавители, такие как крахмалы, лактоза, сахароза, глюкоза, маннитол и/или кремниевая кислота; (2) связующие агенты, такие как, например, карбоксиметилцеллюлоза, альгинаты, желатин, поливинилпирролидон, сахароза и/или аравийская камедь; (3) увлажнители, такие как глицерин; (4) дезинтегранты, такие как агар-агар, карбонат кальция, картофельный крахмал или крахмал из тапиоки, альгиновая кислота, некоторые силикаты и карбонат натрия; (5) замедляющие растворение агенты, такие как парафин; (6) ускорители абсорбции, такие как четвертичные аммонийные соединения; (7) смачивающие агенты, такие как, например, цетиловый спирт и глицерин моностеарат; (8) абсорбенты, такие как каолин и бентонитовая глина; (9) любриканты, такие как тальк, стеарат кальция, стеарат магния, твердые полиэтиленгликоли, лаурилсульфат натрия и их смеси; (10)

комплексообразующие агенты, такие как модифицированные и немодифицированные циклодекстрины; и (11) красители. В случае капсул (включая вскрываемые капсулы и желатиновые капсулы), таблеток и пилюль фармацевтические композиции также могут содержать буферные агенты. Твердые композиции подобного типа также могут быть использованы в качестве наполнителей в мягких и твердых желатиновых капсулах с применением таких вспомогательных веществ, как лактоза или молочные сахара, а также полиэтиленгликоли с высокой молекулярной массой и тому подобное.

Таблетка может быть изготовлена прессованием или формовкой, при необходимости с одним или несколькими дополнительными ингредиентами. Прессованные таблетки могут быть приготовлены с использованием связующего агента (например, желатина или гидроксипропилметилцеллюлозы), смазочного агента, инертного разбавителя, консерванта, дезинтегранта (например, натрия крахмала гликолята или сшитой карбоксиметилцеллюлозы натрия), поверхностно-активного или диспергирующего агента. Формованные таблетки могут быть изготовлены путем формования в подходящем аппарате смеси порошкообразного соединения, увлажненного инертным жидким разбавителем.

Таблетки и другие твердые лекарственные формы фармацевтических композиций, такие как драже, капсулы (включая вскрываемые капсулы и желатиновые капсулы), пилюли и гранулы, могут быть при необходимости снабжены линией разлома или приготовлены с покрытиями и оболочками, такими как кишечнорастворимые покрытия и другие покрытия, хорошо известные в области фармацевтики. Они также могут быть составлены таким образом, чтобы обеспечить медленное или контролируемое высвобождение активного ингредиента в них, используя, например, гидроксипропилметилцеллюлозу в различных пропорциях, чтобы обеспечить необходимый профиль высвобождения, другие полимерные матрицы, липосомы и/или микросферы. Их можно стерилизовать, например, путем фильтрации через задерживающий бактерии фильтр или включением стерилизующих агентов в форме стерильных твердых композиций, которые можно растворить в стерильной воде или какой-либо другой стерильной инъекционной среде непосредственно перед использованием. Эти композиции могут также при необходимости содержать замутняющие агенты и могут представлять собой композицию, в которой они высвобождают активный(ые) ингредиент(ы) только или предпочтительно в определенной части желудочно-кишечного тракта, при необходимости с задержкой. Примеры композиций для встраивания, которые можно использовать, включают полимерные вещества и воски. Активный ингредиент также может быть в микрокапсулированной

форме, если необходимо, с одним или несколькими из вышеописанных вспомогательных веществ.

Составы фармацевтических композиций для ректального, вагинального или уретрального введения могут быть представлены в виде суппозитория, который может быть приготовлен путем смешивания одного или нескольких активных соединений с одним или несколькими подходящими нераздражающими вспомогательными веществами или носителями, включающими, например, масло какао, полиэтиленгликоль, воск для суппозитория или салицилат, которые являются твердыми при комнатной температуре, но жидкими при температуре тела и, следовательно, будут плавиться в прямой кишке или влагалищной полости и высвобождать активное соединение.

Альтернативно или дополнительно, композиции могут быть составлены для доставки через катетер, стент, проволоку или другое внутрисветное устройство. Доставка через такие устройства может быть особенно полезна для доставки в мочевой пузырь, мочеиспускательный канал, мочеточник, прямую кишку или кишечник.

Композиции, которые подходят для вагинального введения, также включают пессарии, тампоны, кремы, гели, пасты, пены или аэрозольные композиции, содержащие такие носители, которые известны в данной области техники как подходящие для этой цели.

Лекарственные формы для местного или трансдермального применения включают порошки, аэрозоли, мази, пасты, кремы, лосьоны, гели, растворы, пластыри и ингалируемые формы. Активное соединение может быть смешано в стерильных условиях с фармацевтически приемлемым носителем и с любыми консервантами, буферами или пропеллентами, которые могут потребоваться.

Мази, пасты, кремы и гели могут содержать в дополнение к активному соединению вспомогательные вещества, такие как животные и растительные жиры, масла, воски, парафины, крахмал, камедь трагаканта, производные целлюлозы, полиэтиленгликоли, силиконы, бентониты, кремниевая кислота, тальк и оксид цинка или их смеси.

Порошки и спреи могут содержать, в дополнение к активному соединению, вспомогательные вещества, такие как лактоза, тальк, кремниевая кислота, гидроксид алюминия, силикаты кальция и порошок полиамида, или смеси этих веществ. Спреи могут дополнительно содержать обычные пропелленты, такие как хлорфторуглеводороды и летучие незамещенные углеводороды, такие как бутан и пропан.

Трансдермальные пластыри имеют дополнительное преимущество, заключающееся в обеспечении контролируемой доставки соединения из настоящего изобретения в организм. Такие лекарственные формы могут быть изготовлены путем растворения или

диспергирования активного соединения в подходящей среде. Усилители абсорбции также могут быть использованы для увеличения проникновения соединения через кожу. Скорость такого проникновения может контролироваться либо обеспечением регулирующей скоростью мембраны, либо диспергированием соединения в полимерном матриксе или геле.

Офтальмологические составы, глазные мази, порошки, растворы и тому подобное также рассматриваются как входящие в объем этого изобретения. Типичные офтальмологические составы описаны в публикациях США №№ 2005/0080056, 2005/0059744, 2005/0031697 и 2005/004074 и патенте США № 6583124, содержание которых включено в настоящий документ посредством ссылки. При необходимости жидкие офтальмологические составы имеют свойства, подобные свойствам слезных жидкостей, водянистой влаги или стекловидного тела, или совместимы с такими жидкостями. Предпочтительным путем применения является локальное введение (например, местное применение, такое как с помощью глазных капель, или введение через имплантат).

Термины «парентеральное применение» и «применяемый парентерально», используемые в настоящем документе, означают способы введения, отличные от энтерального и местного применения, обычно путем инъекции, и включают внутривенное, внутримышечное, внутриартериальное, интратекальное, внутрикапсулярное, интраорбитальное, внутрисердечное, внутрикожное, интраперитонеальное, транстрахеальное, подкожное, субкутикулярное, внутрисуставное, субкапсулярное, субарахноидальное, интраспинальное и интрастернальное введение и инфузии, но не ограничиваются ими. Фармацевтические композиции, подходящие для парентерального введения, содержат одно или несколько активных соединений в комбинации с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми стерильными изотоническими неводными растворами, дисперсиями, суспензиями или эмульсиями или стерильными порошками, которые могут быть преобразованы в стерильные инъекционные растворы или дисперсии непосредственно перед применением, которые могут содержать антиоксиданты, буферы, бактериостатические вещества, растворенные вещества, которые делают состав изотоническим с кровью предполагаемого реципиента, или суспендирующие или загущающие агенты.

Примеры подходящих неводных носителей, которые могут быть использованы в фармацевтических композициях по изобретению, включают этанол, полиолы (такие как глицерин, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль и тому подобное) и их подходящие смеси, растительные масла, такие как оливковое масло, и пригодные для инъекций

органические сложные эфиры, такие как этилолеат. Надлежащая текучесть может поддерживаться, например, путем использования материалов для покрытия, таких как лецитин, путем поддержания требуемого размера частиц в случае дисперсий и путем использования сурфактантов.

Эти композиции могут также содержать адъюванты, такие как консерванты, смачивающие агенты, эмульгирующие агенты и диспергирующие агенты. Предотвращение действия микроорганизмов может быть обеспечено включением различных антибактериальных и противогрибковых агентов, например, парабена, хлорбутанола, фенолсорбиновой кислоты и тому подобного. Также может быть необходимо включить в композиции изотонические агенты, такие как сахара, хлорид натрия и тому подобное. Кроме того, пролонгированная абсорбция инъекционной фармацевтической формы может быть обеспечена включением агентов, которые замедляют абсорбцию, таких как моностеарат алюминия и желатин.

В некоторых случаях, чтобы продлить действие лекарственного средства, желательно замедлить абсорбцию лекарственного средства при подкожных или внутримышечных инъекциях. Это может быть достигнуто путем использования жидкой суспензии кристаллического или аморфного материала, имеющего плохую растворимость в воде. Скорость абсорбции лекарственного средства затем зависит от скорости его растворения, которая, в свою очередь, может зависеть от размера кристалла и кристаллической формы. Альтернативно, отсроченная абсорбция парентерально вводимой лекарственной формы достигается путем растворения или суспендирования лекарственного средства в масляном носителе.

Инъекционные депо-формы получают путем формирования микрокапсулированных матриц рассматриваемых соединений в биоразлагаемых полимерах, таких как полилактид-полигликолид. В зависимости от соотношения лекарства и полимера и природы конкретного используемого полимера, скорость высвобождения лекарства можно контролировать. Примеры других биodeградируемых полимеров включают поли(ортоэфиры) и поли(ангидриды). Инъекционные депо-препараты также готовят путем введения лекарственного средства в липосомы или микроэмульсии, которые совместимы с тканями организма.

Для использования в способах этого изобретения активные соединения могут быть обеспечены сами по себе или в виде фармацевтической композиции, содержащей, например, от 0,1 до 99,5% (более предпочтительно, от 0,5 до 90%) активного ингредиента в сочетании с фармацевтически приемлемым носителем.

Способы введения могут также обеспечиваться перезаряжаемыми или

биodeградируемыми устройствами. В последние годы были разработаны и испытаны *in vivo* различные полимерные устройства с медленным высвобождением для контролируемой доставки лекарств, включая белковые биофармацевтические препараты. Различные биосовместимые полимеры (включая гидрогели), включая как биоразлагаемые, так и неразлагаемые полимеры, могут быть использованы для формирования имплантата для замедленного высвобождения соединения в конкретном целевом участке.

Фактические уровни дозировки активных ингредиентов в фармацевтических композициях могут меняться, чтобы получить количество активного ингредиента, которое эффективно для достижения необходимого терапевтического ответа для конкретного пациента, композиции и способа введения, без токсичности для пациента.

Выбранный уровень дозировки будет зависеть от множества факторов, включая активность конкретного используемого соединения или комбинации соединений или их сложного эфира, соли или амида, путь введения, время введения, скорость выведения конкретного используемого(ых) соединения(ий), продолжительность лечения, другие лекарственные средства, соединения и/или материалы, используемые в комбинации с конкретным(ыми) соединением(ями), возраст, пол, массу тела, состояние, общее состояние здоровья и предшествующую историю болезни пациента, которого лечат, и подобные факторы, хорошо известные в области медицины.

Врач или ветеринар, имеющий обычные навыки в данной области, может легко определить и назначить терапевтически эффективное количество требуемой фармацевтической композиции. Например, врач или ветеринар может начинать прием доз фармацевтической композиции или соединения с уровнем ниже, чем требуется для достижения необходимого терапевтического эффекта, и постепенно увеличивать дозировку до тех пор, пока не будет достигнут необходимый эффект. Под «терапевтически эффективным количеством» подразумевается концентрация соединения, достаточная для достижения необходимого терапевтического эффекта. Обычно считается, что эффективное количество соединения будет меняться в зависимости от массы тела, пола, возраста и истории болезни субъекта. Другие факторы, которые влияют на эффективное количество, могут включать тяжесть состояния пациента, расстройство, которое лечат, стабильность соединения и, если необходимо, другой тип терапевтического средства, вводимого с соединением по изобретению, но не ограничиваются ими. Большая общая доза может быть доставлена путем многократного введения агента. Методы определения эффективности и дозировки известны специалистам в данной области (Isselbacher et al. (1996), Harrison's Principles of Internal Medicine 13 ed., 1814-1882, включенный в настоящий документ посредством ссылки).

Как правило, подходящая суточная доза активного соединения, используемого в композициях и способах изобретения, будет представлять собой такое количество соединения, которое является самой низкой дозой, эффективной для получения терапевтического эффекта. Такая эффективная доза обычно зависит от факторов, описанных выше.

При необходимости эффективную суточную дозу активного соединения можно вводить в виде одной, двух, трех, четырех, пяти, шести или более субдоз, применяемых отдельно с соответствующими интервалами в течение дня, при необходимости в единичных дозированных формах. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения активное соединение может вводиться два или три раза в день. В предпочтительных вариантах осуществления активное соединение будет вводиться один раз в день.

Пациентом, получающим такое лечение, является любое нуждающееся животное, включая приматов, в частности людей, и других млекопитающих, таких как лошади, крупный рогатый скот, свиньи и овцы; и домашняя птица и домашние животные в целом.

В определенных вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению могут использоваться отдельно или совместно с терапевтическим агентом другого типа. Используемое в настоящей заявке выражение «совместное введение» относится к любой форме введения двух или более различных терапевтических соединений, так что второе соединение вводят, в то время как ранее введенное терапевтическое соединение все еще эффективно в организме (например, два соединения одновременно эффективны у пациента, что может включать синергетическое действие двух соединений). Например, различные терапевтические соединения могут вводиться либо в одной и той же композиции, либо в отдельной композиции, либо одновременно, либо последовательно. В определенных вариантах осуществления различные терапевтические соединения могут вводиться в течение одного часа, 12 часов, 24 часов, 36 часов, 48 часов, 72 часов или недели друг от друга. Таким образом, индивидуум, который получает такое лечение, может получить пользу от комбинированного действия различных терапевтических соединений.

В определенных вариантах осуществления совместное введение соединений по изобретению с одним или несколькими дополнительными терапевтическими агентами (например, одним или несколькими дополнительными химиотерапевтическими агентами) обеспечивает улучшенную эффективность относительно каждого отдельного введения соединения по настоящему изобретению (например, соединения формулы (I)) или одного или нескольких дополнительных терапевтических агентов. В некоторых таких вариантах

осуществления совместное введение обеспечивает аддитивный эффект, где аддитивный эффект относится к сумме каждого из эффектов индивидуального введения соединения по настоящему изобретению и одного или нескольких дополнительных терапевтических агентов.

Это изобретение включает использование фармацевтически приемлемых солей соединений по изобретению в композициях и способах по настоящему изобретению. Используемый в настоящей заявке термин «фармацевтически приемлемая соль» включает соли, полученные из неорганических или органических кислот, включая, например, соляную, бромистоводородную, серную, азотную, перхлорную, фосфорную, муравьиную, уксусную, молочную, малеиновую, фумаровую, янтарную, винную, гликолевую, салициловую, лимонную, метансульфоновую, бензолсульфоновую, бензойную, малоновую, трифторуксусную, трихлоруксусную, нафталин-2-сульфоновую, щавелевую, миндальную и другие кислоты. Фармацевтически приемлемые солевые формы могут включать формы, в которых соотношение молекул, составляющих соль, не равно 1:1. Например, соль может содержать более одной молекулы неорганической или органической кислоты на молекулу основания, например две молекулы соляной кислоты на молекулу соединения формулы (I). В качестве другого примера, соль может содержать менее одной молекулы неорганической или органической кислоты на молекулу основания, например две молекулы соединения формулы (I) на молекулу винной кислоты.

В дополнительных вариантах осуществления предполагаемые соли по настоящему изобретению включают соли алкил-, диалкил-, триалкил- или тетраалкиламмония, но не ограничиваются ими. В определенных вариантах осуществления предполагаемые соли по изобретению включают соли L-аргинина, бенентамина, бензатина, бетаина, гидроксида кальция, холина, деанола, диэтанолamina, диэтиламина, 2-(диэтиламино)этанола, этанолamina, этилендиаминa, N-метилглюкамина, гидрабаминa, 1H-имидазола, лития, L-лизина, магния, 4-(2-гидроксиэтил)морфолина, пиперазина, калия, 1-(2-гидроксиэтил)пирролидина, натрия, триэтанолamina, трометаминa и цинка, но не ограничиваются ими. В определенных вариантах осуществления рассматриваемые соли по настоящему изобретению включают соли Na, Ca, K, Mg, Zn или других металлов, но не ограничиваются ими.

Фармацевтически приемлемые соли присоединения кислоты также могут существовать в виде различных сольватов, таких как метанол, этанол, диметилформамид и тому подобное. Также могут быть приготовлены смеси таких сольватов. Источником такого сольвата может быть растворитель от кристаллизации, характерный для растворителя для приготовления или кристаллизации, или случайный для такого

растворителя.

Смачивающие агенты, эмульгаторы и смазки, такие как лаурилсульфат натрия и стеарат магния, а также красящие агенты, антиадгезивные агенты, покрывающие агенты, подсластители, ароматизаторы и парфюмерные агенты, консерванты и антиоксиданты также могут присутствовать в композициях.

Примеры фармацевтически приемлемых антиоксидантов включают: (1) водорастворимые антиоксиданты, такие как аскорбиновая кислота, гидрохлорид цистеина, бисульфат натрия, метабисульфит натрия, сульфит натрия и т.п.; (2) маслорастворимые антиоксиданты, такие как аскорбилпальмитат, бутилированный гидроксианизол (ВНА), бутилированный гидрокситолуол (ВНТ), лецитин, пропилгаллат, альфа-токоферол и тому подобное; и (3) хелатирующие металлы агенты, такие как лимонная кислота, этилендиаминтетрауксусная кислота (ЭДТА), сорбитол, винная кислота, фосфорная кислота и тому подобное.

Изобретение, теперь описанное в целом, будет более легко понято со ссылкой на следующие примеры, которые включены только в целях иллюстрации определенных аспектов и вариантов осуществления настоящего изобретения и не предназначены для ограничения изобретения.

Примеры

Сокращения:

ACN = ацетонитрил

Woc = трет-бутилоксикарбонил

Bn = бензил

Cbz или Z = бензилоксикарбонил

COD = циклооктадиен

DCM = метиленхлорид или дихлорметан

DMAP = 4-(диметиламино)пиридин

DMF = диметилформамид

dppe = этиленбис(дифенилфосфин)

EDC или EDCI = N-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбодиимид

EtOAc = этилацетат

iso-BuB(OH)₂ = изобутилбороновая кислота

LiHMDS - литий бис(триметилсилил)амид

OSu = N-гидроксисукцинимид

TBAF = тетрабутиламмоний фторид гидрат

TFA = трифторуксусная кислота

THF = тетрагидрофуран

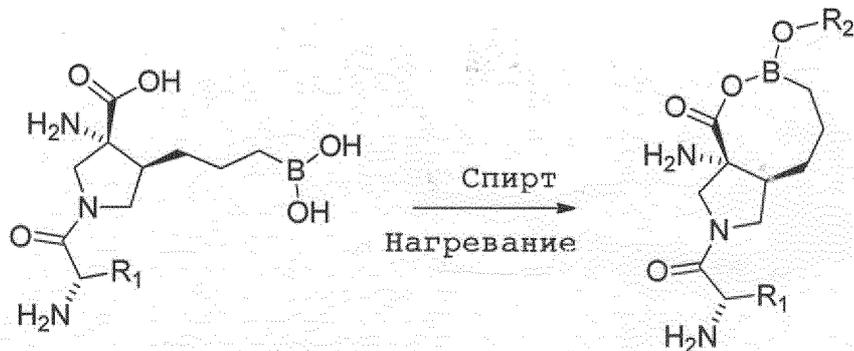
TMS = триметилсилан

Z-Ala-OSu = бензилоксикарбонил-L-аланин гидроксисукцинимидный эфир

Z-OSu = N-(бензилоксикарбонилокси)сукцинимид

Pin = пинакол

Пример 1. Общая методика образования алколятного комплекса.



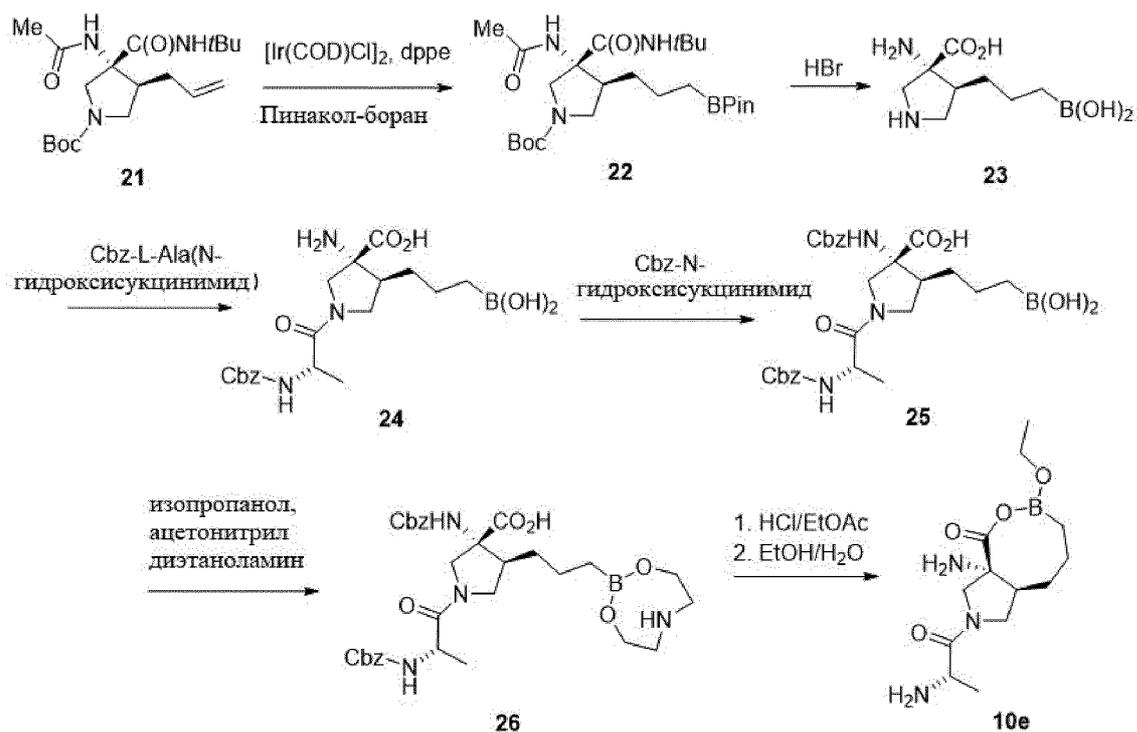
R₁ = H, CH₃ или CH₂OH

R₁ = H, CH₃ или CH₂OH
R₂ = Me, Et, n-Pr или i-Pr

Бороновокислую аминокислоту (200 мг) суспендировали в безводном спирте (20 мл). Суспензию перемешивали при 70°C в течение 14 часов, что привело к полному растворению соединения. Нагреватель с обратным холодильником заменяли на небольшую перегонную головку, и реакционную смесь перегоняли (при атмосферном давлении (с присоединенной сушильной трубкой с Drierite® для удаления влаги), пока горячий раствор не становился мутным (примерно половина спирта была собрана в течение дистилляции). Добавляли безводный спирт (10 мл) и затем реакционную смесь нагревали до 80°C и перемешивали при 80°C в течение еще 4 часов. Процесс дистилляции повторяли до тех пор, пока раствор снова не становился мутным (собирали ~10 мл дистиллята) Снова добавляли безводный спирт (10 мл) и затем реакционную смесь нагревали до 80°C и перемешивали при 80°C в течение еще 2 часов. Процесс дистилляции повторяли до тех пор, пока раствор не становился мутным (собирали ~ 15 мл дистиллята). Оставшемуся раствору давали остыть до комнатной температуры, а затем фильтровали и быстро сушили под вакуумом, а затем дополнительно сушили в высоком вакууме (38 мТор) при комнатной температуре в течение по меньшей мере 2 часов, чтобы получить продукт в виде почти белого или бледно-желтого порошка.

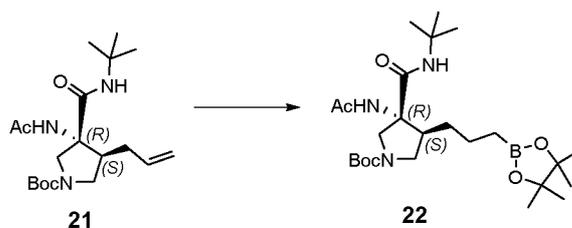
Пример 2. Примерный способ синтеза ингибитора аргиназы.

Синтез (6aS,9aR)-8-(L-аланил)-9a-амино-3-этоксипиперидин-1(3H)-она (10e).



Исходное вещество соединение **21** (рацемическое) получали, как описано в заявке WO2012/58065 на стр. 48-50, которая включена в настоящее описание посредством ссылки. Разделение проводили с помощью хиральной хроматографии. Рацемическое соединение **21** разделяли на колонке с хиральной стационарной фазой CHIRALPAK® 1B (Daicel Chiral Technologies), используя гептан-этанол в качестве элюента, с получением разделенного энантиомера соединения **21**.

Катализируемое иридием гидроборирование с получением **22**



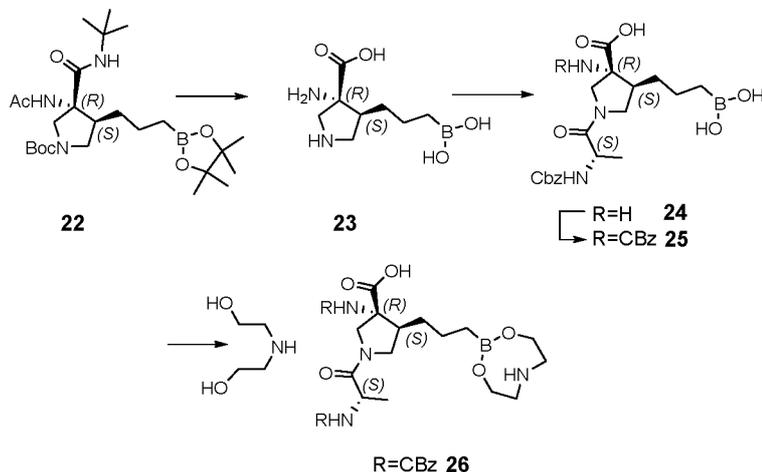
Реакционную колбу вместимостью 10 л с дихлорметаном (5 л) обрабатывали вакуумом до приблизительно 250 мБар, и давление сбрасывали азотом. Процедуру повторяли дважды, и реакцию проводили в атмосфере азота. Добавляли бис(1,5-циклооктадиен)диридий (I) дихлорид (26,00 г, 38,7 ммоль, 0,03 экв.) и этиленбис(дифенилфосфин) (30,85 г, 77,4 ммоль, 0,06 экв.), и смесь перемешивали при 13-15°C до образования прозрачного раствора. Добавляли соединение **21** (разделенное, 466,3 г, 1,269 моль) и смесь перемешивали при 15-17°C в течение 30 минут. Полученный темно-красный раствор охлаждали до 0°C и добавляли 4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (224,0 г, 1,750 моль, 1,38 экв.) при температуре от -2 до +2°C в течение одного часа. Реакционную смесь перемешивали при температуре от -2 до +2°C в течение 2 часов, и

ВЭЖХ показала конверсию 90,7%. После дополнительного перемешивания в течение 14 часов при 18-22°C ВЭЖХ показала конверсию 98,9%.

К реакционной смеси добавляли ацетонитрил (2,2 л). Смесь нагревали для перегонки при 30-35°C при пониженном давлении (470 мБар) и отгоняли 2,7 л. К остатку добавляли ацетонитрил (2,2 л). Смесь нагревали для перегонки при 35-38°C при пониженном давлении (350-250 мБар) и отгоняли 2,2 л. К остатку добавляли ацетонитрил (2,2 л). Смесь нагревали для перегонки при 55-40°C при пониженном давлении (240-155 мБар) и отгоняли 3,7 л.

Остаточную суспензию (~ 1300 мл) перемешивали при 20-23°C в течение ночи и осадок выделяли фильтрованием. Осадок на фильтре промывали холодным (0-10°C) ацетонитрилом (1,5 л) и сушили до постоянной массы при 40°C в сушильной печи с вентиляцией воздуха. Получен выход соединения **22**: 466,5 г (74%).

Получение соединения **26**



48% HBr (водный раствор, 500 мл) и соединение **22** (250 г, 505 ммоль) добавляли в 2-литровую трехгорлую круглодонную колбу. Смесь нагревали для перегонки и перегонку продолжали до достижения внутренней температуры 120°C. Смесь перемешивали при 120°C в течение еще 2 часов. Смеси давали остыть до комнатной температуры. Добавляли воду (0,5 л) и реакционную смесь экстрагировали толуолом (1 л). Атмосферу заменяли на азот, и водную смесь охлаждали до 0°C, и водный раствор соединения **23** оставляли на ночь. Значение pH смеси доводили до 9,7 с помощью NaOH (27,65%, 460 мл) с последующим добавлением ацетонитрила (750 мл). Добавляли Z-Ala-OSu (323 г, 1009 ммоль, 2 экв.), и pH постоянно доводили до 9,5-10,0 с помощью NaOH (27,65%, 175 мл). Через 1,5 часа конверсия составила >98% (ТСХ). Значение pH доводили до 3,3 с помощью 48% HBr (водн., 207 мл), и реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры. Смесь экстрагировали толуолом (1,14 л) и два раза этилацетатом (2 × 1,14 л). Две этилацетатные фазы дважды экстрагировали водой (2 × 225 мл). Объединенные

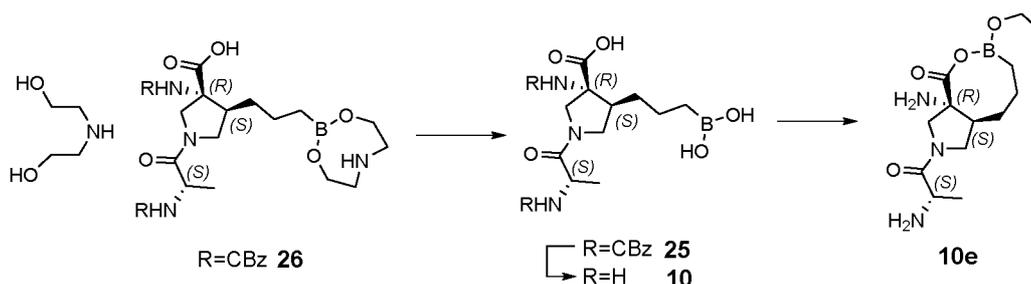
водные фазы, содержащие соединение 24, выдерживали в атмосфере азота при 0°C в течение ночи.

Значение pH смеси доводили до 10,4 с помощью NaOH (27,65%, 207 мл) и температуре давали повыситься до 10-20°C. Добавляли ацетонитрил (750 мл), затем Z-OSu (176 г, 707 ммоль, 1,4 экв.), и pH смеси непрерывно доводили до 10,0-10,5 с помощью NaOH (27,65%, 112 мл). Реакции давали продолжаться в течение 3 часов, пока не наблюдали конверсию >95% (ВЭЖХ, сравнение со стандартом). Значение pH доводили до 3,2 с помощью 48% HBr (водн., 300 мл). Добавляли этилацетат (1,14 л) и смесь энергично перемешивали. Фазы разделяли, и органические фазы объединяли, получая соединение 25, которое хранили в морозильной камере в течение ночи.

Этилацетатный раствор соединения 25 выпаривали при пониженном давлении при температуре водяной бани 50°C до сухого состояния. Добавляли ацетонитрил (200 мл) и упаривание продолжали до сухого состояния. Остаток растворяли в ацетонитриле (3,63 л) при 40°C, и добавляли изопропанол (225 мл). Диэтаноламин (95,9 г, 912 ммоль) растворяли в изопропаноле (150 мл) и ацетонитриле (150 мл). Диэтаноламиновый раствор добавляли к раствору соединения 25 в ацетонитриле/изопропаноле при 40°C в течение 10 минут. В раствор вносили затравку соединения 26 и охлаждали до комнатной температуры. Осаждение было очень медленным, и его нужно было оставить на ночь, чтобы получить густую суспензию. Суспензию медленно фильтровали и осадок на фильтре промывали 2 л 10% изопропанола/ацетонитрила. Часть осадка на фильтре сушили, получая выход 83% (276,2 г).

Основную часть (271,6 г) материала повторно осаждали путем суспендирования его в изопропаноле (400 мл) и ацетонитриле (900 мл). Твердое вещество растворяли при температуре кипения. Добавляли ацетонитрил (2,7 л), и раствору давали остыть до комнатной температуры. При 45°C осаждения не наблюдалось. Через 5 ч густую суспензию фильтровали и осадок на фильтре промывали 1,5 л 10% изопропанола/ацетонитрила. Твердое вещество сушили в течение ночи в вакууме при 25°C, получая 239,2 г соединения 26 (степень извлечения 88%, общий выход 72%).

Получение соединения 10e.



В 5-литровую трехгорлую круглодонную колбу добавляли воду (2,4 л) и 36% HCl (водный раствор, 75 г). Добавляли этилацетат (2,45 л), а затем соединение **26** (250 г, 343 ммоль). Смесь перемешивали до растворения твердого вещества. Фазы разделяли, и водную фазу экстрагировали этилацетатом (1,22 л). Объединенные органические фазы сушили над сульфатом магния (190 г). Суспензию фильтровали, и осадок на фильтре промывали этилацетатом (560 мл). Фильтрат и промывку выпаривали при пониженном давлении при температуре водяной бани 50°C, получая неочищенное соединение **25** в виде белой пены. Добавляли этанол (2,4 л) и воду (100 мл), и смесь перемешивали до получения раствора. Систему подвергали обработке вакуумом до <180 мбар, и вакуум выпускали с азотом три раза. Добавляли 10% Pd/C (влажный, 57,7% вода, 35,9 г). Систему вакуумировали до <180 мбар, и вакуум выпускали азотом один раз и водородом три раза. Гидрирование продолжали в течение ночи при комнатной температуре, затем атмосферу заменяли на азот и добавляли еще одну порцию 10% Pd/C (влажный, 57,7% вода, 4,5 г). Атмосферу заменяли на водород, и гидратирование продолжали еще в течение ночи. Суспензию фильтровали через целит (83 г) и осадок на фильтре промывали смесью этанола (400 мл) и воды (16,7 мл), получая неочищенный раствор **10**. Фильтрат упаривали при пониженном давлении порциями при температуре водяной бани 50°C до объема 350-400 мл. Добавляли этанол (600 мл), и в раствор вносили затравку соединения **10e**. Мелкую суспензию концентрировали до того же объема при пониженном давлении и при температуре водяной бани 50°C. Суспензию выдерживали при -15°C в течение трех дней. Суспензии давали нагреться до приблизительно 0°C и затем фильтровали (GF-A). Осадок на фильтре промывали этанолом (3 × 100 мл). Твердое вещество сушили при 50°C в вакууме в течение ночи, получая 82,8 г соединения **10e**. Этот материал может быть дополнительно очищен, как описано ниже.

Соединение **10e** (77,5 г) суспендировали в этаноле (1,1 л) и нагревали до 60-62°C в течение 6 часов и 15 минут. Суспензию охлаждали до 2°C и перемешивали в течение ночи. Суспензию фильтровали, и осадок на фильтре промывали этанолом (400 мл). Твердое вещество сушили при 50°C в вакууме в течение ночи, получая 71,5 г соединения **10e** в виде белого твердого вещества.

Аналитический образец или **10e** готовили следующим образом: 2 г **10e** суспендировали в достаточном количестве безводного этанола (~ 70 мл) для полного растворения материала при 80°C. Этот раствор нагревали при 80°C в течение 2 часов в атмосфере сухого азота. Нагреватель с обратным холодильником заменяли на небольшой дефлегматор, и реакционную смесь перегоняли (при атмосферном давлении, с присоединенной сушильной трубкой для удаления влаги) до тех пор, пока горячий

раствор не становился мутным (приблизительно 40 мл этанола было собрано во время перегонки). Эту процедуру повторяли еще два раза, оставшемуся раствору давали остыть до комнатной температуры, затем фильтровали и быстро сушили под вакуумом, а затем дополнительно сушили в высоком вакууме (40 мТор) при комнатной температуре в течение 2 часов, получая аналитический образец **10e** в виде белого порошка.

Соединение **10e**. 400 МГц, d₆-DMSO: (3:2 популяция ротамеров) d 7,01-6,80 (2H, br m, exch); 3,81 (1H, d, J = 12,8 Гц); 3,68 (0,6H, dd, J = 9,8, 7,5 Гц); 3,62 (0,4H, dd, J = 11,3, 7,8 Гц); 3,53 (0,4H, d, J = 10,4 Гц); 3,48-3,35 (3H, m); 3,20 (0,6 H, d, J = 12,5 Гц); 3,13 (0,6H, dd, J = 11,7, 9,7 Гц); 2,81 (0,4H, t, J = 11,6 Гц); 2,42 (0,6H, m) и 2,30 (0,4H, m); 1,83-1,70 (2H, m); 1,62 (2H, br s, exch); 1,44-1,37 (1H, m); 1,09-1,04 (6H, m, CH₃CH₂ и CH₃CHN); 0,98 (1H, dd, J = 15, 12,4 Гц); 0,65 (1H, dd, J = 14,7, 5,6 Гц) и 0,42 (1H, m). ¹¹B-ЯМР (400 МГц, DMSO) δ: 7,85 имп./мин. FTIR (порошковая дифракция) (см⁻¹): 2905 (w), 1722 (s), 1646 (s), 1623 (s), 1271 (s), 1119 (s), 1067 (m), 658 (m) и 562 (m).

800 мг аналитического образца **10e** растворяли в минимальном количестве этанола (~ 30 мл) при комнатной температуре. Этот раствор оставляли при комнатной температуре и давлении в эксикаторе, снабженном сушильной трубкой DRIERITE® для удаления влаги, чтобы позволить этанолу медленно испаряться, вызывая медленное образование мелких кристаллов в течение 10 дней. Эти кристаллы отделяли фильтрацией под вакуумом, быстро промывали холодным (5°C) этанолом и затем сушили в высоком вакууме (40 мТор) при комнатной температуре в течение 14 часов, получая продукт (386 мг) в виде белых кристаллов, подходящих для кристаллографии.

Рентгеновское определение структуры

Данные низкотемпературной дифракции (ω-сканы) собирали на дифрактометре Rigaku MicroMax-007HF, соединенном с ПЗС-детектором Saturn994 + с Cu Kα (λ = 1,54178 Å) для структуры **10e**. Дифракционные изображения обрабатывали и масштабировали с использованием программного обеспечения Rigaku CrystalClear (CrystalClear и CrystalStructure; Rigaku/MSK: Те-Вудлендс, Техас, 2005). Структура была определена с помощью SHELXT и уточнена по F2 для всех данных методом наименьших квадратов с полной матрицей с помощью SHELXL (Sheldrick, G. M. Acta Cryst. 2008, A64, 112–122). Все неводородные атомы уточнены анизотропно. Атомы водорода были включены в модель в геометрически рассчитанных положениях и уточнены с использованием модели «наездника». Параметры изотропного смещения всех атомов водорода были зафиксированы в 1,2 раза выше значения U атомов, с которыми они связаны (в 1,5 раза для метильных групп). Все атомы водорода, связанные с атомами азота, были найдены в разностной карте. Расстояния N-H были ограничены до 0,92(2), как показано на

разностной карте. Параметры атомных смещений были установлены для свободного уточнения. Атом водорода, связанный с этанолом, был геометрически размещен и ограничен. Все атомы водорода, участвующие в водородных связях, были идентифицированы, а соответствующие метрики доноров/акцепторов были уточнены.

Структура **10e**, полученная с помощью рентгеновской дифракции, показана на фиг.1 при 50% уровнях вероятности теплового эллипсоида. Эта структура согласуется с чертежами для **10e**, показанными в тексте. Некоторые данные о кристаллах и уточнение структуры для **10e** приведены в таблице 2.

Таблица 2. Кристаллические данные и уточнение структуры для **10e**.

Эмпирическая формула	C ₁₄ H ₂₆ B N ₃ O _{4,50}	
Масса по формуле	319,19	
Температура	93(2) К	
Длина волны	1,54178 Å	
Кристаллическая система	Орторомбическая	
Пространственная группа	P212121	
Размеры элементарной ячейки	a = 9,7668 (7) Å	α = 90 °.
	b = 11,6068 (8) Å	β = 90 °.
	c = 29,707 (2) Å	γ = 90 °.
Объем	3367,6 (4) Å ³	
Z	8	
Плотность (расчетная)	1,259 мг/м ³	
Коэффициент поглощения	0,761 мм ⁻¹	
F(000)	1376	
Размер кристалла	0,200 x 0,200 x 0,010 мм ³	
Тета-диапазон для сбора данных	4,089–66,565°.	
Диапазоны индексов	-11 ≤ h ≤ 11, -13 ≤ k ≤ 13, -35 ≤ l ≤ 35	
Собранные отражения	111128	
Независимые отражения	5944 [R(int) = 0,1161]	
Полнота до тета = 66,565°	99,9%	
Поправка на поглощение	Полуэмпирическая из эквивалентов	
Максимум. и мин. трансмиссии	1,000 и 0,727	
Метод уточнения	Полно-матричный наименьших квадратов на F ²	
Данные/ограничения/параметры	5944/8/444	
Критерий согласия по F ²	1,171	
Конечные индексы R [I > 2σ(I)]	R ₁ = 0,0642, wR ₂ = 0,1681	

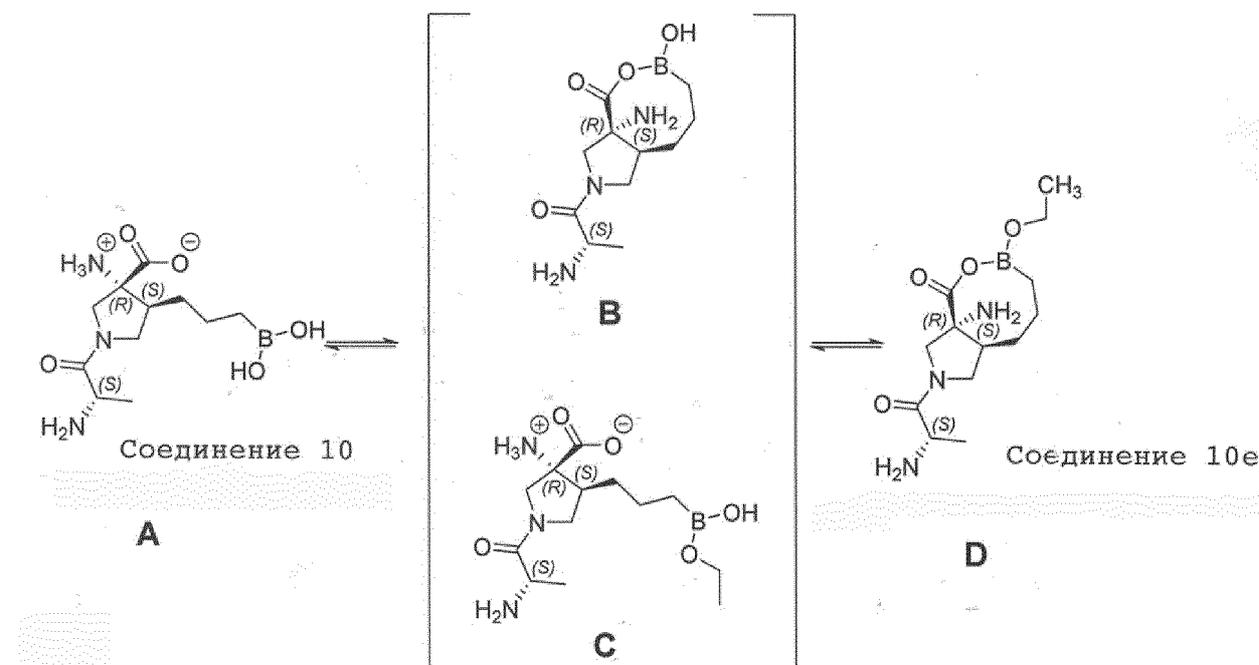
Индексы R (все данные) $R1 = 0,0739$, $wR2 = 0,1741$

Абсолютный структурный параметр $-0,10$ (8)

Наибольший дифф. пика и дыры $0,330$ и $-0,227$ е.Å³

Превращение соединения **10** в соединение **10e** представляет собой равновесие, и состав смеси зависит от состава растворителя. Образование **10e** происходит при обработке соединения **10** безводным этанолом. Это превращение, по-видимому, происходит через промежуточные соединения **B** и/или **C**, как показано на Схеме 1. Соединение **10e** является преобладающим веществом, образованным путем обработки **10** абсолютным этанолом и удаления воды дистилляцией или повторным суспендированием материала горячим абсолютным этанолом. Образцы из **10**, прошедшие менее интенсивную обработку (в этаноле) для удаления воды, содержат смеси **10e** и промежуточных продуктов **A**, **B** или **C** (Схема 1).

Схема 1. Взаимопреобразование соединений **10** и **10e**.



Выделенный этанолат (соединение **10e**) быстро гидролизуется в физиологических условиях или в любых других водных условиях до открытой формы свободной бороновой кислоты, соединения **10**, которое может существовать в равновесии открытой формы **A** и закрытой формы **B**. Следует понимать, что на этих изображенных структурах каждая из групп NH_2 существует в равновесии протонированной (солевой) и непротонированной (свободное основание) форм, и приведенные выше изображения не предназначены для представления фиксированной формы для любой из этих группировок. Присутствие других кислот и/или оснований в растворе будет влиять на эти равновесия, как будет понятно специалистам в данной области техники.

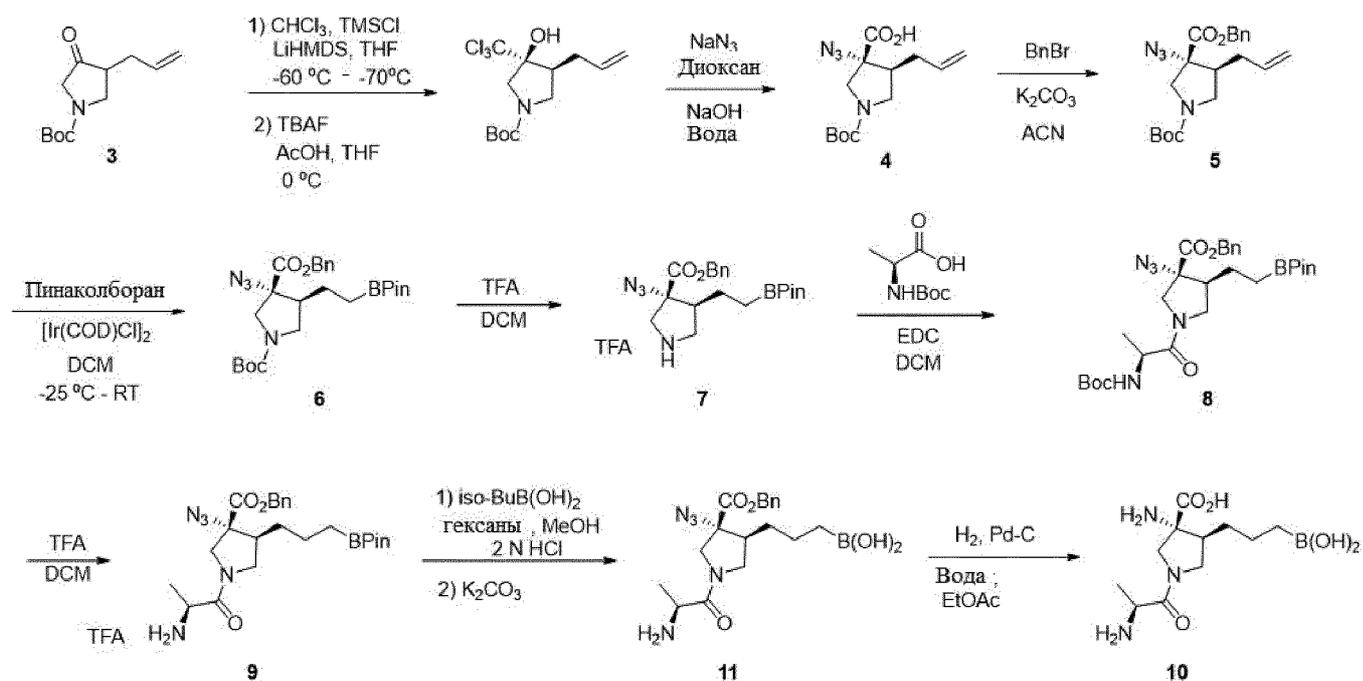
Быстрое превращение соединения **10e** в соединение **10** в воде подтверждается сходством спектра **10e** в D₂O со спектром **10** в D₂O. Когда образец соединения **10e** растворяли в D₂O и спектры немедленно регистрировали (прошедшее время <5 минут), наблюдаемые спектры были идентичны спектрам соединения **10** (свободная бороновая кислота) плюс этанол (соотношение 1:1). Спектр **10e** в D₂O был одинаковым через 5 минут и через час после приготовления образца, что указывало на быстрое и полное преобразование через несколько минут.

Фиг.2 демонстрирует преобразование **10e** в **10** в D₂O. Спектры ЯМР (D₂O), обозначенные А, представляют собой соединение **10** (свободное основание), полученное из **11**, как описано в Примере 2. Спектры ЯМР (D₂O), обозначенные В, представляют собой аналитический образец соединения **10e**, полученного, как описано выше. Спектры ЯМР (D₂O), отмеченные как С, представляют собой образец из спектров В, который был лиофилизирован и повторно растворен в D₂O. Спектры на фиг.2 демонстрируют, что **10e** подвергается гидролизу в воде, а спектры **10e** в D₂O идентичны **10**, за исключением присутствия этанола, который выделяется при гидролизе.

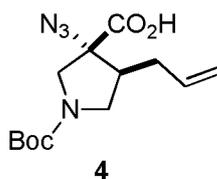
После растворения в 1:1 воде/ацетонитриле и немедленного введения в систему ВЭЖХ наблюдается только один пик. Масса этого пика соответствует соединению **10**. Не обнаружено массы для интактного соединения **10e**.

Соединение **10** является гигроскопичным, с постоянным поглощением воды при увеличении влажности. Наблюдаемое влагопоглощение составляет более 70% при относительной влажности 90% (ОВ). Изотермы сорбции и десорбции показывают минимальный гистерезис для соединения **10**. Соединение **10e** не является особенно гигроскопичным в условиях ниже 60% относительной влажности. Изотерма сорбции позволяет предположить, что соединение **10e** поглощает воду вплоть до 40 масс.% при относительной влажности 60-90%. Изотерма также указывает на значительный гистерезис. Этот гистерезис согласуется с быстрым гидролизом этанолата в соответствующую форму бороновой кислоты, которая имеет связанную воду в твердом состоянии при выделении из водосодержащих растворов.

Пример 3. Альтернативный синтез типичного ингибитора аргиназы (3R, 4S)-3-амино-1-((S)-2-аминопропаноил)-4-(3-боронопропил)-ил)пирролидин-3-карбоксилата.



Транс-4-аллил-3-азидо-1-(трет-бутоксикарбонил)пирролидин-3-карбоновая кислота (4, рацемическая)

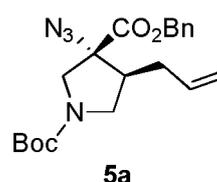
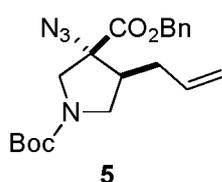


Раствор хлороформа (26,86 мл, 333 ммоль) и TMS-Cl (32,86 мл, 257,1 ммоль) в безводном THF (300 мл) охлаждали до -78°C . После перемешивания в течение 10 минут добавляли LiHMDS (1M в THF, 249 мл, 249 ммоль) со скоростью, при которой температура оставалась ниже -60°C (приблизительно 30 минут). После дополнительного перемешивания в течение 30 минут при температуре от -60 до -70°C (реакционная смесь мутнела) раствор нагревали до -20°C (реакционная смесь становилась прозрачной) и обрабатывали трет-бутил-3-аллил-4-оксопирролидин-1-карбоксилатом (**3**, 30 г, 133,2 ммоль) в DMF (90 мл) и ацетатом тетрабутиламмония (3,69 г, 12,24 ммоль) в DMF (90 мл) со скоростью, при которой внутренняя температура реакции оставалась ниже -20°C (реакция становилась мутной). После того как добавление было завершено, реакционную смесь нагревали до комнатной температуры при перемешивании до тех пор, пока исходное вещество кетона не израсходовалось (по данным ТСХ), затем выливали в насыщенный водный раствор NH_4Cl и экстрагировали EtOAc (3×100 мл). Объединенные органические слои последовательно промывали насыщенным водным раствором NH_4Cl и насыщенным водным раствором NaCl (2×80 мл), сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали.

В условиях атмосферы азота неочищенное промежуточное соединение, защищенное TMS, растворяли в сухом THF (300 мл), охлаждали до 0°C и осторожно обрабатывали уксусной кислотой (7,5 мл, 130,9 ммоль) и TBAF (1 М в THF, 133,2 мл, 133,2 ммоль) по каплям. После завершения добавления реакционную смесь перемешивали в течение дополнительных 10 минут при 0°C, затем выливали в насыщенный водный NaHCO₃ и экстрагировали EtOAc (3 × 100 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным NaCl, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали, получая неочищенное спиртовое промежуточное соединение.

Неочищенный спирт растворяли в диоксане (200 мл), охлаждали до 0°C и обрабатывали предварительно охлажденным (0°C) раствором азид натрия (14,04 г, 399,5 ммоль) и NaOH (15,98 г, 399,5 ммоль) в воде (200 мл) по каплям. Полученной реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры при перемешивании в течение ночи, затем гасили насыщенным водным NH₄Cl и экстрагировали EtOAc (500 мл). Водный слой отделяли и экстрагировали EtOAc (2 × 300 мл). Объединенные органические слои промывали водой и насыщенным водным раствором NaCl, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали, получая неочищенную *транс*-4-аллил-3-азидо-1-(*трет*-бутоксикарбонил)пирролидин-3-карбоновую кислоту (**4**, неочищенное соединение, 45 г), которую использовали без дальнейшей очистки. ¹H-ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δH : 5,80 (1H, m); 5,06 (2H, m); 4,05 (1H, dd, J = 9,9; 4,9 Гц); 3,59 (2H, m); 3,22 (1H, dd, J = 11,6; 4,4 Гц); 3,08 (1H, dd, J = 11,0; 5,2 Гц); 2,24-2,04 (2H, m); 1,65 (1H, br s, OH) и 1,45 (9H, s).

***Транс*-3-бензил-1-(*трет*-бутил)-4-аллил-3-азидопирролидин-1,3-дикарбоксилат**

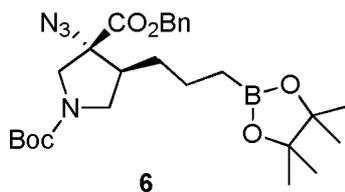


Раствор неочищенной *транс*-4-аллил-3-азидо-1-(*трет*-бутоксикарбонил)пирролидин-3-карбоновой кислоты (**4**, 39,5 г, 133 ммоль - рассчитанное количество при условии 100% выхода с предыдущих стадий) и K₂CO₃ (92,04 г, 666 ммоль) в ацетонитриле (317 мл) охлаждали до 0°C и обрабатывали бензилбромидом (17,52 мл, 146,5 ммоль). После перемешивания в течение ночи при комнатной температуре раствор концентрировали, растворяли в EtOAc (600 мл), промывали насыщенным водным NaCl, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Очистка хроматографией на силикагеле (от 10 до 30% EtOAc в гексане) давала *транс*-3-бензил-1-(*трет*-бутил)-4-аллил-3-азидопирролидин-1,3-дикарбоксилат в виде желтой жидкости (**5**, 40 г, выход

78%).

Продукт разделяли на его энантиомеры с использованием колонки Chiral Technologies Chiralpak ADH с изопропиловым спиртом и гексаном (2:98) в качестве элюента. Анализ разделенных энантиомеров с использованием аналитической колонки Chiralpak ADH (4,6 × 250 мм) с тем же элюентом и скоростью потока 1,0 мл/мин и УФ-детекцией (210 нм) дал необходимый энантиомер (3-бензил-1-(*трет*-бутил)(3R, 4S)-4-аллил-3-азидопирролидин-1,3-дикарбоксилат, **5a**) с временем удерживания 13,5 мин и нежелательным энантиомером (3-бензил-1-(*трет*-бутил)(3S,4R)-4-аллил-3-азидопирролидин-1,3-дикарбоксилатом, **5b**) с временем 10,3 мин, каждый с избытком энантиомера приблизительно 98%. ¹H-ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δH : 7,37 (5H, s); 5,62 (1H, m); 5,25 (2H, m); 5,00 (2H, m); 3,88 (1H, dd, J = 37,2; 12,0 Гц); 3,58 (1H, ddd, J = 37,2; 11,0; 7,0 Гц); 3,42 (1H, dd, J = 21,4; 12,0 Гц); 3,28 (1H, ddd, J = 28,3; 11,0; 5,4 Гц); 2,41 (1H, m); 2,11 (1H, m); 1,80 (1H, m) и 1,44 (9H, s).

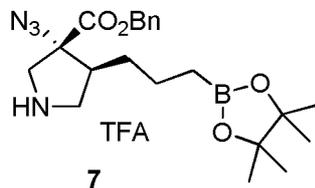
(3R,4S)-3-бензил-1-трет-бутил-3-азидо-4-(3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пропил)пирролидин-1,3-дикарбоксилат (6)



Перемешиваемый раствор 3-бензил-1-(трет-бутил)(3R,4S)-4-аллил-3-азидопирролидин-1,3-дикарбоксилата (**5a**, 16,4 г, 42,4 ммоль) в безводном метиленхлориде (130 мл) в атмосфере азота обрабатывали бис(1,5-циклооктадиен)диридием (I) дихлоридом (0,75 г; 1,12 ммоль) и 1,2-бис(дифенилфосфино)этаном (0,894 г, 2,24 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение 30 минут при комнатной температуре и затем охлаждали до -25°C. 4,4,5,5-тетраметил[1,3,2]диоксаборолан (9,83 мл; 67,75 ммоль) добавляли по каплям, и затем реакционной смеси давали медленно нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 20 часов. Добавляли воду (60 мл), и реакционную смесь перемешивали в течение 10 минут, а затем метиленхлорид удаляли при пониженном давлении. Оставшуюся водную фазу экстрагировали этилацетатом (3 × 100 мл). Объединенную органическую фазу промывали рассолом, сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали в вакууме. Оставшееся твердое вещество пропускали через небольшой слой силикагеля, элюируя 15-30% этилацетатом в гексане, и получали (3R,4S)-3-бензил-1-трет-бутил-3-азидо-4-(3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пропил)пирролидин-1,3-дикарбоксилат (**6**; 12,5 г, 57%). ¹H-ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δH : 7,35 (5H, m); 5,23 (2H, m); 3,85 (1H, dd, J = 39,3; 11,8 Гц); 3,60 (1H,

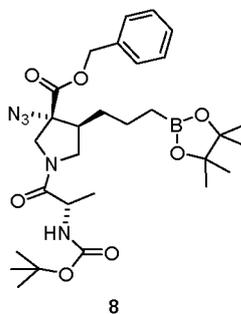
m); 3,37 (1H, dd, J = 24,3; 11,8 Гц); 3,25 (1H, ddd, J = 40; 10,6; 6,6 Гц); 2,33 (1H, m); 1,43 (9H, s); 1,39-1,26 (3H, m); 1,21 (12H, s); 1,07 (1H, m) и 0,68 (2H, m).

(3R,4S)-3-Бензил-3-азидо-4-(3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пропил)пирролидин-3-карбоксилат, соль трифторуксусной кислоты (7).



Раствор (3R,4S)-3-бензил-1-*трет*-бутил-3-азидо-4-(3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пропил)пирролидин-1,3-дикарбоксилата (**6**; 10,2 г, 19,8 ммоль) растворяли в безводном метиленхлориде (160 мл), охлаждали до 0°C и обрабатывали трифторуксусной кислотой (40 мл). Затем реакционной смеси давали нагреться, перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов и затем концентрировали при пониженном давлении, получая вязкое масло. Полученное масло подвергали азеотропной перегонке с сухим толуолом (3 × 100 мл) для удаления остаточной трифторуксусной кислоты и затем сушили в высоком вакууме с получением (3R,4S)-3-бензил-3-азидо-4-(3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пропил)пирролидин-3-карбоксилата, соли трифторуксусной кислоты (**7**) в виде очень вязкого масла (10,56 г), которое медленно превращается в стекло. ¹H-ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δH: 9,7 (1H, br m (exch), NH); 7,55 (1H, br s (exch), NH); 7,38 (5H, m); 5,31 (1H, d, J = 11,7 Гц); 5,26 (1H, d, J = 11,7 Гц); 3,77 (1H, d, J = 12,5 Гц); 3,65 (1H, dd, J = 11,8; 7,8 Гц); 3,32 (1H, d, J = 12,4 Гц); 3,18 (1H, m); 2,54 (1H, m); 1,45-1,26 (3H, m); 1,22 (12H, s); 1,02 (1H, m) и 0,63 (2H, t, J = 7,4 Гц).

(3R,4S)-бензил-3-азидо-1-((S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)пропаноил)-4-(3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пропил)пирролидин-3-карбоксилат (8).

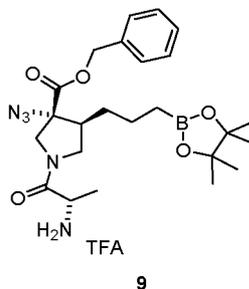


Раствор соли TFA (3R,4S)-бензил-3-азидо-4-(3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пропил)пирролидин-3-карбоксилата (**7**) (31,43 г, 59,48 ммоль) в безводном дихлорметане (400 мл) перемешивали при комнатной температуре в атмосфере

сухого азота. Добавляли триэтиламин (33,1 мл, 237,9 ммоль), DMAP (200 мг; 1,64 ммоль) и НОВt (200 мг; 1,49 ммоль), и затем реакционную смесь охлаждали до 0°C. Вос-L-аланин (16,88 г, 89,22 ммоль) добавляли в виде твердого вещества одной порцией, а затем EDCI (17,1 г, 89,22 ммоль) добавляли 3 порциями при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 часа, а затем давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи при этой температуре.

Реакционную смесь выливают в 300 мл насыщенного раствора хлорида аммония, отделяли, и затем экстрагировали водную фазу (3 × 100 мл) дихлорметаном. Объединенную органическую фазу промывали водой (200 мл), рассолом (2 × 200 мл), сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали в вакууме, получая бледно-желтое масло. Реакционную смесь очищали на силикагеле, элюируя градиентом этилацетата (20-50%) в гексане, с получением указанного в заголовке соединения (**8**) в виде бесцветного масла (30,10 г, 51,41 ммоль, 86%) в виде смеси ротамеров. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃), δ: 7,30 (5H, s); 5,35 (1H, dd, J = 13,5, 8 Гц, NH); 5,25 (2H, m); 4,35 (1H, m); 4,12-3,30 (4H, m); 2,42 (1H, m); 1,45 (9H, s); 1,37-1,18 (18H, включая (3H, d, J = 6,5 Гц) и 1,22 (12H, s)), 1,07 (1H, m) и 0,68 (2H, m). ЖХМС (ESI +ve): C₂₉H₄₄BN₅O₇ m/z расчетное 585,33, установленное 586,5 (MH⁺); 530,5 (MH⁺ -iBu); 486,5 (MH⁺ - Вос).

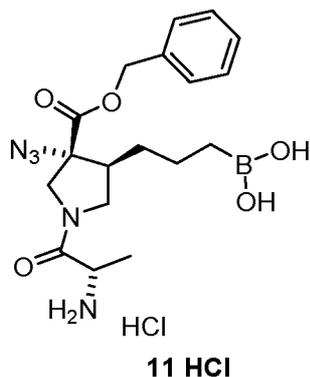
(3R,4S)-бензил-1-((S)-2-аминопропаноил)-3-азидо-4-(3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пропил)пирролидин-3-карбоксилат, соль TFA (9).



Раствор (3R,4S)-бензил-3-азидо-1-((S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)пропаноил)-4-(3-(4,4,5,5-тетраметил)-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пропил)пирролидин-3-карбоксилата (**8**) (30,04 г, 51,31 ммоль) в безводном дихлорметане (250 мл) охлаждали до 0°C, и затем раствор TFA (50 мл) в дихлорметане (50 мл) добавляли по каплям в течение 10 минут. Раствор оставляли нагреваться до комнатной температуры и затем перемешивали при этой температуре в течение 3 часов, пока ТСХ не показала полный расход исходного материала. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, получая бледно-желтое масло. Это масло растворяли в толуоле (100 мл) и концентрировали. Азеотропную процедуру повторяли три раза, чтобы получить продукт в виде соли TFA (30,85 г) в виде бледно-желтого масла. ¹H-ЯМР (400 МГц, D₄-MeOH) δ: 7,39 (4H, m); 7,15

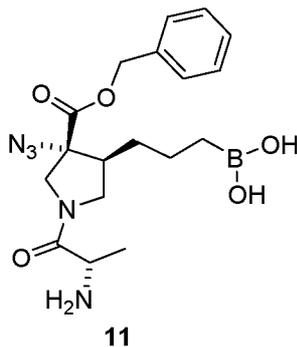
(1H, m); 5,29 (2H, dd, J = 14, 12 Гц); 4,25-3,20 (5H, m); 2,51 (1H, m); 1,50-1,25 (6H, включая 1,47 (1,5H, d, J = 7,0 Гц) и 1,31 (1,5H, d, J = 6,9 Гц (аланиновые ротамеры))); 1,20 (12H, s); 1,07 (1H, m) и 0,65 (2H, m). ЖХ-МС (ESI +ve): C₂₄H₃₆BN₅O₅ m/z расчетное 485,3; установленное 486,2 (MH⁺).

(3-((3S,4R)-1-((S)-2-аминопропаноил)-4-азидо-4-((бензилокси)карбонил)пирролодин-3-ил)пропил)бороновая кислота, гидрохлоридная соль (11 HCl).



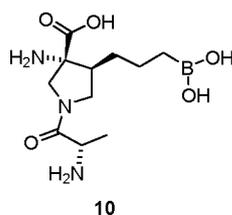
TFA соль (3R,4S)-бензил-1-((S)-2-аминопропаноил)-3-азидо-4-(3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-)диоксаборолан-2-ил)пропил)пирролидин-3-карбоксилата (**9**) (30,76 г, 51,31 ммоль) растворяли в двухфазной смеси метанола (200 мл) и гексана (400 мл). Добавляли изобутилбороновую кислоту (18,31 г, 179,6 ммоль) и затем 2 н соляную кислоту (50,85 мл, 101,7 ммоль). Реакционную смесь интенсивно перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Метанольную фазу отделяли и промывали гексаном (5 × 100 мл) и затем концентрировали в вакууме, получая бороновую кислоту (**11 HCl**) в виде гидрохлоридной соли в виде почти белой пены. ¹H-ЯМР (400 МГц, D₂O) δ: 7,48–7,42 (5H, m); 5,31 (2H, m); 4,22 (1H, dd, J = 13; 6,5 Гц); 3,95-3,10 (4H, m); 2,71-2,51 (1H, m); 1,40-1,25 (3H, m); 1,25 – 0,98 (4H, m включая 1,20 (1,5H, d, J = 6,9 Гц) и 1,07 (1,5H, d, J = 6,9 Гц (аланиновые ротамеры))) и 0,69 (2H, m). ЖХМС (ESI +ve): C₁₈H₂₆BN₅O₅ m/z расчетное 403,2; установленное 404,2 (MH⁺).

(3-((3S,4R)-1-((S)-2-аминопропаноил)-4-азидо-4-((бензилокси)карбонил)пирролодин-3-ил)пропил)бороновая кислота (11).



Гидрохлоридную соль (3-((3S,4R)-1-((S)-2-аминопропаноил)-4-азидо-4-((бензилокси)карбонил)пирролодин-3-ил)пропил)бороновой кислоты (**11 HCl**) с предыдущего этапа растворяли в 30 мл воды, и затем pH раствора доводили до 9 путем осторожного добавления твердого карбоната калия. Полученный раствор насыщали добавлением твердого хлорида натрия и затем экстрагировали дихлорметаном (5 × 100 мл). Объединенную дихлорметановую фазу сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали в вакууме, получая продукт **11** в виде его свободного основания в виде белого пенистого твердого вещества (19,4 г, 48,11 ммоль, 94%). ¹H-ЯМР (400 МГц, D₄-MeOH); δ: 7,44–7,36 (5H, m); 5,31 (1H, d, J = 1,8 Гц); 5,27 (1H, d, J = 1,8 Гц); 4,05 (1H, dd, J = 12, 5 Гц); 3,80 (1H, m); 3,69–3,55 (2H, m); 3,45–3,30 (1H, m); 2,51 (1H, m; 1,40–1,05 (7H, m, включая 1,22 (1,5H, d, J = 6,8 Гц) и 1,07 (1,5H, d, J = 6,8 Гц (аланиновые ротамеры))) и 0,63 (2H, m). ЖХМС (ESI +ve): C₁₈H₂₆BN₅O₅ m/z расчетное 403,2; установленное 404,7 (MH⁺).

(3R,4S)-3-амино-1-((S)-2-аминопропаноил)-4-(3-боронопропил)-ил)пирролодин-3-карбоксилат (10).

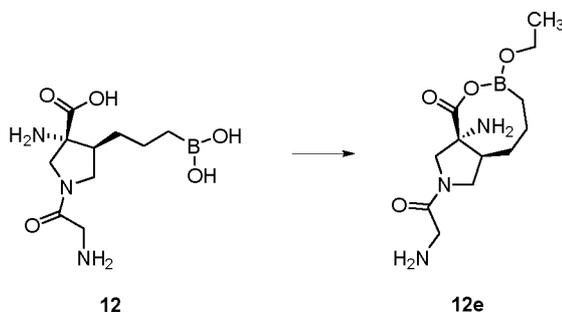


Азидобензиловый эфир (3-((3S,4R)-1-((S)-2-аминопропаноил)-4-азидо-4-((бензилокси)карбонил)пирролодин-3-ил)пропил)бороновой кислоты **11** (9,70 г, 24,06 ммоль) суспендировали в смеси воды (300 мл) и этилацетата (30 мл) и энергично перемешивали. Добавляли 10% палладий на угле (2,6 г, 0,1 экв.), и затем перемешиваемую смесь вакуумировали в слабом вакууме и продували водородом. Процедуру вакуумирования/промывки повторяли 3 раза, чтобы удалить воздух и заменить его водородом, и затем реакцию смесь энергично перемешивали в течение ночи при комнатной температуре под водородным баллоном, после чего ЖХ-МС-анализ отфильтрованной аликвоты показал полное восстановление азидов и бензиловых эфирных групп. Реакционную смесь помещали в вакуум для удаления водорода и затем продували азотом, фильтровали через слой целита (с 3 промываниями водой) и затем раствор концентрировали в вакууме до приблизительно 50 мл. Полученный водный раствор фильтровали через 4-микронный фильтр (для удаления следов Pd) и затем концентрировали в вакууме, получая указанное в заголовке соединения **10** в виде белого порошка (6,45 г, 93%). ¹H-ЯМР (400 МГц, D₂O) δ: 4,12 (1H, m); 4,05 (1H, m); 3,92 (1H, m); 3,60–3,22 (2H, m); 2,47–2,18 (1H, m); 1,58–1,31 (6H, m включая 1,46 (3H, d, J = 6,9 Гц)); 1,24–1,19 (1H, m) и 0,79 (2H, m). ЖХМС (ESI +ve): C₁₁H₂₀BN₃O₅ m/z расчетное 287,2;

установленное 269,9 ($MH^+ - H_2O$); 251,9 ($MH^+ - 2H_2O$) и (ESI -ve): $C_{11}H_{20}BN_3O_5$ m/z расчетное 287,2; установленное 267,7 ($M-H-H_2O$).

Превращение **10** в этанолат **10e** является таким, как описано в Примере 1 выше.

(3R,4S)-3-амино-1-((S)-2-аминоацетил)-4-(3-боропропил)-ил)пирролидин-3-карбоксилат (12) и (6aS,9aR)-8-(2-аминоацетил)-9a-амино-3-этоксиоктагидро-[1,2]оксабороцино[6,7-с]пиррол-1(3H)-он 12e.

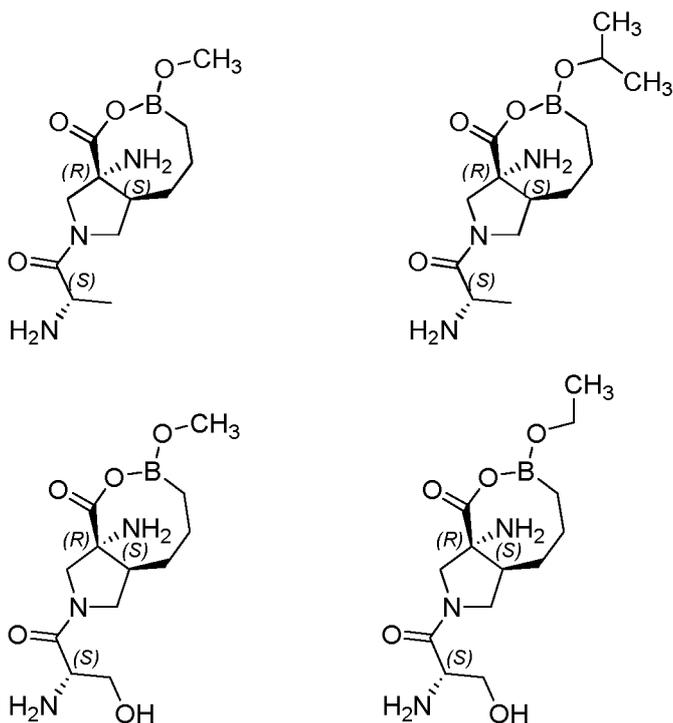


Соединение **12** получали, как описано для **10** в примере 2, используя Вос глицин в качестве партнера по связыванию с **7**. Соединение **12** (1,0 г, 3,7 ммоль) суспендировали в достаточном количестве безводного этанола (~ 40 мл) для полного растворения материала при 80°C. Этот раствор нагревали при 80°C в течение 2 часов в атмосфере сухого азота. Нагреватель с обратным холодильником заменяли на небольшой дефлегматор, и реакционную смесь перегоняли (при атмосферном давлении с присоединенной сушильной трубкой DRIERITE® для удаления влаги), пока горячий раствор не становился мутным (приблизительно 20 мл этанола было собрано во время перегонки). Добавляли безводный этанол (20 мл), а затем реакционную смесь нагревали до 80°C и перемешивали при 80°C в течение еще 4 часов. Процесс перегонки повторяли до тех пор, пока раствор не стал мутным (собирали ~20 мл дистиллята). Это повторяли еще раз и суспензии давали остыть до комнатной температуры. Твердое вещество отделяли фильтрацией и быстро сушили под вакуумом, а затем дополнительно сушили в высоком вакууме (38 мТор) при комнатной температуре в течение 2 часов, получая продукт в виде почти белого порошка (986 мг) в виде смеси ротамеров 2:1. 1H -ЯМР (400 МГц, d_6 -ДМСО (популяция ротамеров 2:1)) δ : 6,73-7,31 (4H; exch); 3,84 (1H; m); 3,57-3,71 (3H; m); 3,48-3,21 (3H; m); 3,05 (0,67 H; dd; $J = 11,8, 9,7$ Hz); 2,88 (0,33H; t; $J = 11,5$ Hz); 2,48-2,35 (1H; m); 1,67-1,83 (2H; m); 1,52-1,41 (1H; m); 1,09-1,03 (3H; m); 0,97 (1H; m); 0,67 (1H; dd; $J = 14,9, 5,6$ Hz; BC_{HH}) и 0,42 (1H; m; BC_{HH}), ^{11}B -ЯМР (400 МГц; DMSO) δ : 7,78 имп./мин, FTIR (порошковая дифракция) (cm^{-1}): 2912 (w); 1720 (s); 1645 (s); 1463 (s); 1269 (s); 1102 (s); 1063 (m); 1037 (m); 660 (s) и 573 (s).

Пример 4: Типичные циклические алкоголяты

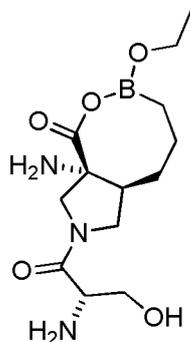
Следующие соединения были получены, как в примере 1 (то есть превращение от

10 до 10e), нагреванием с соответствующим безводным спиртом в условиях, которые удаляли воду, таких как азеотропная перегонка:



Пример 5: Синтез избранных соединений по изобретению

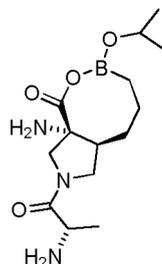
(6aS,9aR)-9a-амино-8-((S)-2-амино-3-гидроксипропаноил)-3-этоксиоктагидро-[1,2] оксабороцино{6,7-с}пиррол-1{3H}он (R₁ = CH₂OH, R₂ = Et).



(6aS,9aR)-9a-амино-8-((S)-2-амино-гидроксипропаноил)-3-этоксиоктагидро-[1,2]оксабороцино{6,7-с}пиррол-1{3H}он (R₁ = CH₂OH, R₂ = Et) получали в соответствии с общей методикой, используя серинамид (3R,4S)-3-амино-1-((S)-2-амино-3-гидроксипропаноил)-4-(3-боронопропил)-ил)пирролидин-3-карбоксилат в качестве исходного вещества и этанол в качестве спиртового растворителя, и его выделяли в виде бледно-желтого порошка, ¹H-ЯМР (400 МГц, d₆-DMSO (3:2 популяция ротамеров)) δ: 6,86-6,97 (2H; exch); 3,84 (2H; m); 3,60-3,68 (1H; m); 3,48-3,35 (4H; m); 3,22 (1H; m); 3,11 (0,6H; dd; J = 11,2; 10,4 Гц) и 2,80 (0,4H; t; J = 11,6 Гц); 2,36 (0,6H; m) и 2,31 (0,4H; m); 1,83-1,65 (2H; m); 1,48-1,36 (1H; m); 1,08-1,03 (3H; m; CH₃CH₂O); 0,96 (1H; m); 0,64 (1H; dd;

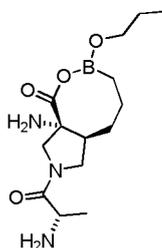
$J = 14,0; 4,5$ Гц; BCNH) и $0,41$ (1H; m; BCNH), ^{11}B -ЯМР (400 МГц; DMSO) δ : 7,62 имп./мин, FTIR (порошковая дифракция) (cm^{-1}): 1627 (s); 1459 (m); 1365(m); 1063 (s); 589 (m).

(6aS,9aR)-9a-амино-8-((S)-2-аминопропаноил)-3-изопропоксиоктагидро-[1,2]оксабороцино{6,7-с}пиррол-1{3H}он ($R_1 = \text{Me}$; $R_2 = i\text{-Pr}$).



(6aS,9aR)-9a-амино-8-((S)-2-аминопропаноил)-3-изопропоксиоктагидро-[1,2]оксабороцино{6,7-с}пиррол-1{3H}он ($R_1 = \text{Me}$; $R_2 = \text{Et}$) получали в соответствии с общей методикой, используя аланинамид (3R,4S)-3-амино-1-((S)-2-аминопропаноил)-4-(3-боронопропил)-ил)пирролидин-3-карбоксилат в качестве исходного вещества и 2-пропанол в качестве спиртового растворителя, и выделяли в виде бледно-желтого порошка, ^1H -ЯМР (400 МГц, d_6 -DMSO (3:2 популяция ротамеров)) δ : 6,64-6,87 (2H; exch); 3,73-3,81 (1H; m); 3,56-3,66 (1H; m); 3,37-3,49 (2H; m); 3,16 (1H; d; $J = 12,9$ Hz); 3,10 (0,6H; dd; $J = 10,8; 9,6$ Гц) и 2,78 (0,4H; t; $J = 11,6$ Гц); 2,43 (0,6H; m) и 2,31 (0,4H; m); 1,69 (2H; m); 1,40 (1H; m); 1,07 (3H; d; $J = 6,9$ Hz; CH_3CHO); 1,02 (3H; m); 1,00 (3H; d; $J = 6,1$ Гц; CH_3CHO); 0,95 (1H; m); 0,55 (1H; dd; $J = 14,7; 5,6$ Гц; BCNH) and 0,38 (1H; m; BCNH), ^{11}B -ЯМр (400 МГц; DMSO) δ : 8,24 имп./мин, FTIR (порошковая дифракция) (cm^{-1}): 1723 (s); 1618 (s); 1459 (s); 1269 (s); 1129 (s); 1074 (m); 653 (m) и 579 (m).

(6aS,9aR)-9a-амино-8-((S)-2-аминопропаноил)-3-пропоксиоктагидро-[1,2]оксабороцино{6,7-с}пиррол-1{3H}он ($R_1 = \text{Me}$, $R_2 = n\text{-Pr}$).



(6aS,9aR)-9a-амино-8-((S)-2-аминопропаноил)-3-пропоксиоктагидро-[1,2]оксабороцино{6,7-с}пиррол-1{3H}он ($R_1 = \text{Me}$, $R_2 = n\text{-Pr}$) получали в соответствии с общей методикой, используя аланинамид (3R,4S)-3-амино-1-((S)-2-аминопропаноил)-4-(3-боропропил)-ил)пирролидин-3-карбоксилат в качестве исходного вещества и 1-пропанол в качестве спиртового растворителя, и выделяли в виде бледно-желтого порошка, ^1H -ЯМР (400 МГц, d_6 -DMSO (3:2 популяция ротамеров)) δ : 6,85-6,92 (2H; exch);

3,81 (1H; dd; J = 11,5; 6,3 Гц); 3,67 (0,6H; dd; J = 9,6; 6,3 Гц) и 3,61 (0,4H; dd; J = 11,3; 7,8 Гц); 3,51 (1H; m); 3,42-3,32 (2H; m) 3,20 (1H; d; J = 12,6 Гц); 3,12 (0,6H; dd; J = 11,7; 9,8 Гц) и 2,79 (0,4H; t; J = 11,6 Гц); 2,40 (0,6H; m) и 2,31 (0,4H; m); 1,82-1,69 (2H; m); 1,48-1,36 (3H; m); 1,08 (3H; m; CH_3CHN); 0,96 (1H; m); 0,85-0,80 (3H; m); 0,63 (1H; dd; J = 14,6; 5,4 Гц; VCNH) и 0,41 (1H; m; VCNH).

Пример 6: Исследования пероральной биодоступности и ферментативной активности

Растворы соединений для дозирования готовили в концентрации 2,5 и 5 мг/мл в воде. Самок мышей C57BL/6 (16-20 г) из Charles River Laboratories (Холлистер, Калифорния) содержали в клетках в течение по меньшей мере 3 дней до введения дозы. Диету для облученных грызунов PicoLab 5053 обеспечивали *ad libitum* на протяжении всего исследования. Соединения вводили однократно соответствующим животным через желудочный зонд в дозе 25 или 50 мг/кг (10 мл/кг). Образцы крови собирали (у 3 животных в каждый момент времени) через 30 минут и 1, 2, 4, 8 часов после введения дозы для исследований с 25 мг/кг и через 1 час для исследований с 50 мг/кг. Образцы крови выдерживали на влажном льду и затем центрифугировали в течение 10 минут в охлаждаемой центрифуге. Полученную плазму отделяли, переносили в маркированные полипропиленовые пробирки и хранили замороженными в морозильной камере, установленной для поддержания при -70°C до анализа.

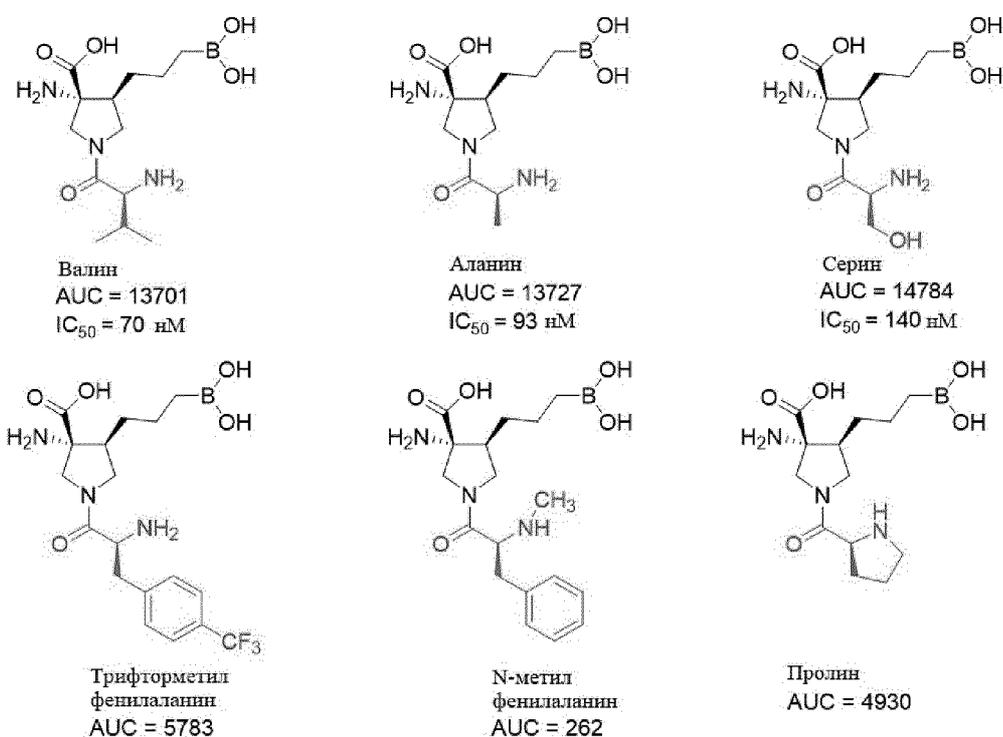
Образцы плазмы анализировали с помощью системы ЖХ-МС. 50 мкл образца плазмы смешивали с 100 мкл ацетонитрила/воды (80:20) с 0,1% TFA, содержащей 100 нг/мл внутреннего стандарта. Смесь встряхивали и центрифугировали. 30 мкл надосадочной жидкости переносили в 96-луночный планшет, содержащий 90 мкл воды с 0,1% муравьиной кислотой. 20 мкл полученного раствора вводили в систему SCIEX QTRAP4000 ЖХ/МС/МС, снабженную источником ионизации электрораспылением, для количественного определения.

Фармакокинетические параметры при пероральном введении рассчитывали путем некомпартментного анализа данных концентрации-времени с использованием программного обеспечения Phoenix WinNonLin 6.3 (Pharsight, Маунтин-Вью, Калифорния). Площадь под кривой концентрации-времени (AUC) оценивали с использованием линейно-логарифмического метода трапеций, при расчетах от времени введения дозы до последней измеряемой концентрации.

Ингибирование человеческой аргиназы-1 определяли с использованием анализа, описанного в публикации Van Zandt et al., J Med. Chem. 2013, 56, 2586-2580, со следующими модификациями: человеческая рекомбинантная аргиназа I была приобретена

у Enzo Life Sciences и исследована в конечной концентрации 80 нг/мл в общем объеме реакции 25 мкл. Реакционным буфером был физиологический раствор с фосфатным буфером, дополненный 0,01% Тх-100, 0,5 мМ DTT, 0,1 мМ CaCl₂ и 0,49 мМ MgCl₂. После добавления разбавленных ингибиторных соединений инициировали реакции путем добавления субстрата L-аргина до конечной концентрации 20 мМ с последующей инкубацией при 37°C в течение 30 минут. Реакции останавливали, и образование мочевины измеряли путем добавления 150 мкл раствора проявителя мочевины от BioAssay Systems.

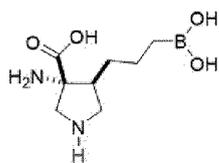
Значения AUC и IC₅₀ ингибирования аргиназы-1 для типичных соединений показаны ниже:



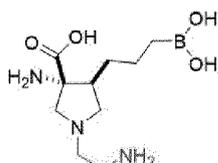
По сравнению с пролином, трифторметилфенилаланином и соединениями - производными N-метилфенилаланина, пероральное воздействие для производных аланина, валина и серина более благоприятно.

Пример 7: Фармакокинетические исследования

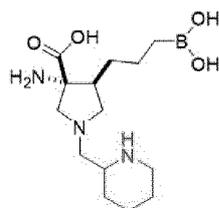
Фармакокинетику соединений по настоящему изобретению изучали после введения однократной дозы (50 мг/кг) в один момент времени (1 час) мышам. Концентрации в плазме определяли, как описано в Примере 4. Результаты для типичных соединений показаны ниже. IC₅₀ аргиназы-1 приведено для выбранных соединений. Для этих случаев активный изомер был приготовлен и использован для определения IC₅₀.



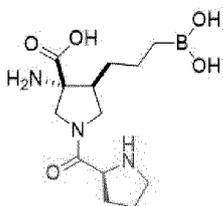
Конц. в плазме = 6,43 мкМ



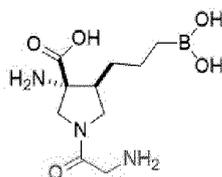
Конц. в плазме = 1,63 мкМ



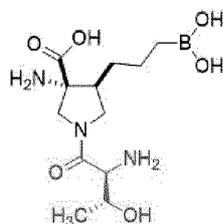
Конц. в плазме = 0,34 мкМ



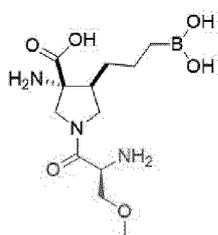
Конц. в плазме = 4,98 мкМ



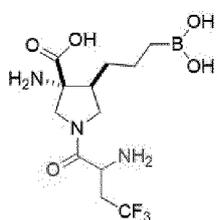
Конц. в плазме = 18,07 мкМ
IC₅₀ = 130 нМ



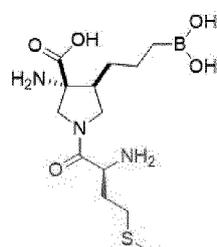
Конц. в плазме = 26,50 мкМ
IC₅₀ = 102 нМ



Конц. в плазме = 53,90 мкМ
IC₅₀ = 106 нМ



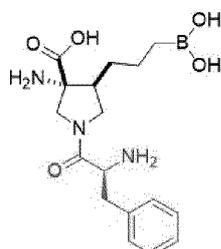
Конц. в плазме = 32,80 мкМ



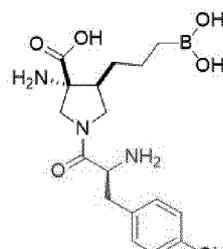
Конц. в плазме = 31,95 мкМ



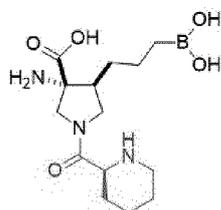
Конц. в плазме = 28,67 мкМ
IC₅₀ = 131 нМ



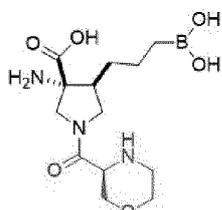
Конц. в плазме = 32,13 мкМ



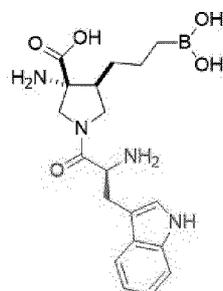
Конц. в плазме = 22,27 мкМ



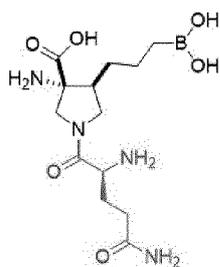
Конц. в плазме = 22,33 мкМ



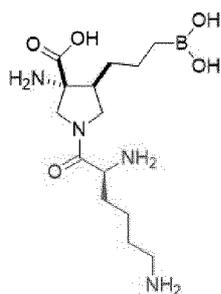
Конц. в плазме = 8,96 мкМ



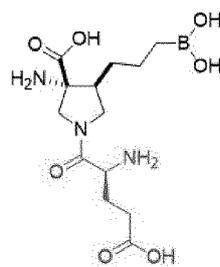
Конц. в плазме = 30,33 мкМ



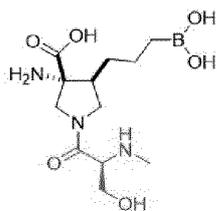
Конц. в плазме = 14,43 мкМ



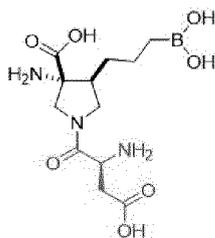
Конц. в плазме = 30,83 мкМ
IC₅₀ = 94 нМ



Конц. в плазме = 10,24 мкМ



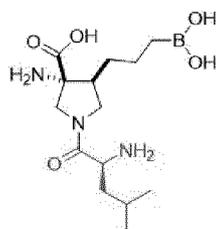
Конц. в плазме = 0,74 мкМ



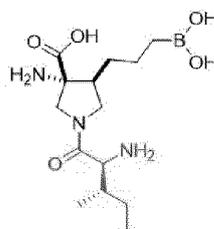
Конц. в плазме = 8,24 мкМ



Конц. в плазме = 14,83 мкМ



Конц. в плазме = 65,60 мкМ



Конц. в плазме = 41,03 мкМ



Конц. в плазме = 30,7 мкМ

Пример 8. Противоопухолевая активность одиночного агента соединения 10.

Исследование эффективности против карциномы легких Льюис

Самкам мышей C57.B1/6 (n = 40) подкожно имплантировали 1×10^6 клеток карциномы легкого Льюис, суспендированных в ФБР. На следующий день после имплантации мышей произвольно распределяли в 4 группы из n = 10 мышей для получения следующих видов лечения, при пероральном введении два раза в день до конца исследования: (1) носитель (вода); (2) Соединение **10** в концентрации 50 мг/кг в воде; (3) Соединение **10** в концентрации 100 мг/кг в воде; или (4) Соединение **10** в концентрации 200 мг/кг в воде. Опухоли измеряли три раза в неделю с помощью цифровых штангенциркулей, а объемы опухолей рассчитывали по следующей формуле: объем опухоли (мм³) = (a × b²/2), где «b» - наименьший диаметр, а «a» - наибольший перпендикулярный диаметр. ***P-значение <0,001, ****P-значение <0,0001 (двусторонний T-критерий). Результаты показаны на Фиг. 3.

Исследование эффективности на модели Madison109

Самкам мышей balb/c (n = 20) подкожно имплантировали 5×10^4 клеток карциномы легкого мыши Madison109, суспендированных в ФБР. На следующий день после

имплантации мышей произвольно распределяли в 2 группы из $n = 10$ мышей для получения следующих видов лечения, при пероральном введении два раза в день до конца исследования: (1) Носитель (вода); или (2) Соединение **10** в дозе 100 мг/кг, приготовленное в воде. Опухоли измеряли три раза в неделю с помощью цифровых штангенциркулей, а объемы опухолей рассчитывали по следующей формуле: объем опухоли (мм^3) = $(a \times b^2/2)$, где «b» - наименьший диаметр, а «a» - наибольший перпендикулярный диаметр. *P-значение $<0,05$ (двусторонний T-тест). Результаты показаны на Фиг. 4.

Исследование эффективности на модели B16

Самкам мышей C57.B1/6 ($n = 20$) подкожно имплантировали 2×10^6 клеток мышинной меланомы B16F10, суспендированных в ФБР. На следующий день после имплантации мышей произвольно распределяли в 2 группы из $n = 10$ мышей для получения следующих видов лечения, при пероральном введении два раза в день до конца исследования: (1) Носитель (вода); или (2) Соединение **10** в дозе 100 мг/кг, приготовленное в воде. Опухоли измеряли три раза в неделю с помощью цифровых штангенциркулей, а объемы опухолей рассчитывали по следующей формуле: объем опухоли (мм^3) = $(a \times b^2/2)$, где «b» - наименьший диаметр, а «a» - наибольший перпендикулярный диаметр. ***P-значение $<0,001$ (двусторонний T-критерий). Результаты показаны на Фиг. 5.

Пример 9: Исследования комбинированной терапии 4T1

Самкам мышей balb/c ($n = 40$) имплантировали в жировую прокладку молочных желез 1×10^5 клеток карциномы молочной железы мыши 4T1, суспендированных в ФБР. На следующий день после имплантации мышей произвольно распределяли в 4 группы по $n = 10$ мышей в каждой для получения следующих видов лечения: (1) носитель (вода), вводимый перорально два раза в день до конца исследования; (2) Соединение **10** в дозе 100 мг/кг в воде, вводимое перорально два раза в день до конца исследования; (3) Комбинация анти-PD-1 (клон RMP1-14), введенного интраперитонеально в дозе 5 мг/кг в дни 3, 6 и 9 после имплантации плюс анти-CTLA-4 (клон 9H10), введенного интраперитонеально в дозе 5 мг/кг в дни 2, 5 и 8 после введения дозы; или (4) тройная комбинация соединения **10** плюс анти-PD-1 плюс анти-CTLA-4 в их соответствующих схемах лечения. Опухоли измеряли три раза в неделю с помощью цифровых штангенциркулей, а объемы опухолей рассчитывали по следующей формуле: объем опухоли (мм^3) = $(a \times b^2/2)$, где «b» - наименьший диаметр, а «a» - наибольший перпендикулярный диаметр. ***P-значение $<0,001$ (двусторонний T-критерий). На 25-й день мышей умерщвляли и легкие перфузировали индийскими чернилами (25% в ФБР),

затем собирали и фиксировали в смеси 100% этанол: 10% нейтральный забуференный формалин: уксусная кислота в соотношении 10:1:0,5. Количество метастазов в легкие подсчитывали вручную слепым способом. Результаты показаны на Фиг. 6.

Пример 10. Исследование посредством термогравиметрического анализа (ТГА) для Соединения 10e.

В исследовании ТГА взвешенное количество соединения **10e** обрабатывали возрастающим количеством водяного пара (повышенная влажность) и оценивали влияние влажности на массу образца. На Фиг.7 показаны изотерма адсорбции (верхняя линия) и изотерма десорбции (нижняя линия) для соединения **10e**. Как показано на фиг. 7, график ТГА соединения **10e** показывает, что соединение противостоит поглощению воды до относительной влажности около 60%. Низкое влагопоглощение соединения **10e** значительно облегчает производство соединения и приготовление фармацевтических композиций, содержащих соединение.

Включение посредством ссылки

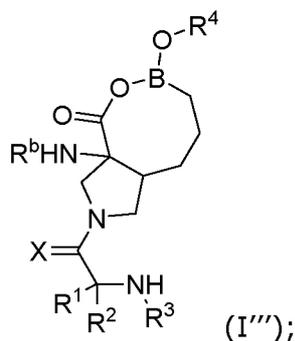
Все публикации и патенты, упомянутые в данном документе, настоящим включены посредством ссылки во всей их полноте, как если бы каждая отдельная публикация или патент были специально и индивидуально указаны для включения в качестве ссылки. В случае конфликта настоящая заявка, включая любые определения в этом документе, будет иметь преимущественную силу. Конкретные заявки, которые включены посредством ссылки, включают предварительные заявки США №№ 62/438,092 и 62/439,614, в отношении которых настоящая заявка испрашивает преимущества и приоритет.

Эквиваленты

Хотя были обсуждены конкретные варианты осуществления предмета изобретения, вышеприведенное описание является иллюстративным, а не ограничивающим. Многие варианты изобретения станут очевидными для специалистов в данной области техники после рассмотрения этого описания и формулы изобретения ниже. Полный объем изобретения должен быть определен посредством ссылки на формулу изобретения вместе с их полным объемом эквивалентов и описания вместе с такими вариантами.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, имеющее структуру формулы (I''):



или его фармацевтически приемлемая соль;

в которой:

R^b представляет собой H или представляет собой группу, выбранную из алкила, алкенила, алкинила, ацила, $-C(O)O$ (алкила) и $-C(O)O$ (арила), где указанная группа при необходимости замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из гидроксид, галогена, галоалкила, алкокси, $-SH$, $-S$ (алкила), $-SeH$, $-Se$ (алкила), арилы, гетероарила, циклоалкила, гетероциклоалкила, амина, карбоновой кислоты, сложного эфира, гуанидино и амидо;

X представляет собой O или S;

R^1 и R^2 , каждый независимо, выбраны из H или группы, выбранной из алкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, (циклоалкил)алкила, гетероциклоалкила, (гетероциклоалкил)алкила, арилы, гетероарила, аралкила и гетероаралкила, где указанная группа при необходимости замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из гидроксид, галогена, галоалкила, алкокси, $-SH$, $-S$ (алкила), $-SeH$, $-Se$ (алкила), арилы, гетероарила, циклоалкила, гетероциклоалкила, амина, карбоновой кислоты, сложного эфира, гуанидино и амидо; или

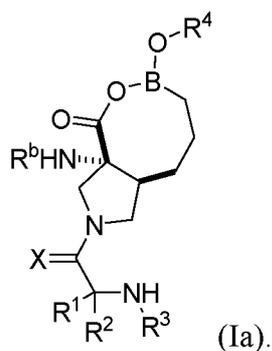
R^1 и R^2 , взятые вместе с промежуточными атомами, образуют 3-7-членное кольцо, где 3-7-членное кольцо при необходимости замещено одним или несколькими заместителями, выбранными из гидроксид, галогена, галоалкила, алкокси, $-SH$, $-S$ (алкила), $-SeH$, $-Se$ (алкила), арилы, гетероарила, циклоалкила, гетероциклоалкила, амина, карбоновой кислоты, сложного эфира, гуанидино и амидо; и

R^3 представляет собой H или алкил, при необходимости замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из гидроксид, галогена, галоалкила, алкокси, $-SH$, $-S$ (алкила), $-SeH$, $-Se$ (алкила), арилы, гетероарила, циклоалкила, гетероциклоалкила, амина, карбоновой кислоты, сложного эфира, гуанидино и амидо;

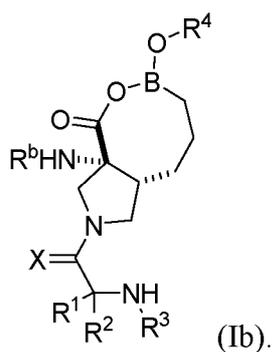
или R^1 и R^3 , взятые вместе с промежуточными атомами, образуют 5-7-членное кольцо, где 5-7-членное кольцо при необходимости замещено одним или несколькими заместителями, выбранными из гидроксигруппы, галогена, галоалкила, алкокси-, $-SH$, $-S$ -(алкила), $-SeH$, $-Se$ -(алкила), арила, гетероарила, циклоалкила, гетероциклоалкила, амина, карбоновой кислоты, сложного эфира, гуанидино и амидо; и

R^4 представляет собой H или (C_1-C_6) алкил.

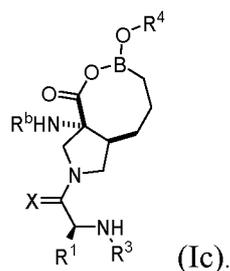
2. Соединение по п.1, имеющее структуру формулы (Ia):



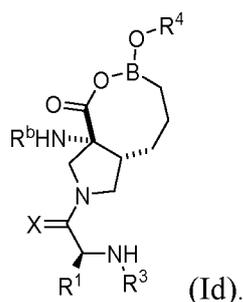
3. Соединение по п.1, имеющее структуру формулы (Ib):



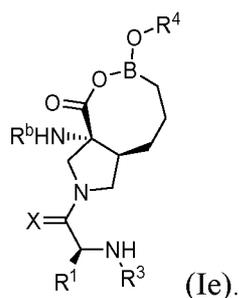
4. Соединение по п.1, имеющее структуру формулы (Ic):



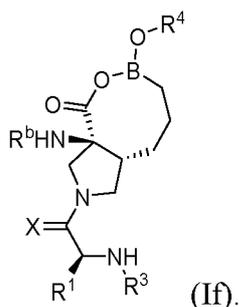
5. Соединение по п.1, имеющее структуру формулы (Id):



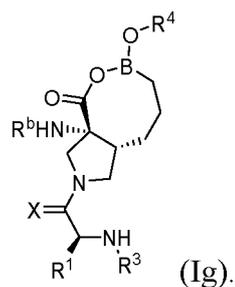
6. Соединение по п.1, имеющее структуру формулы (Ie):



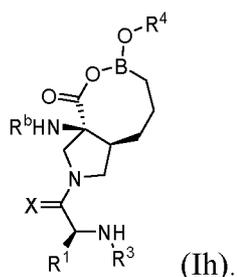
7. Соединение по п.1, имеющее структуру формулы (If):



8. Соединение по п.1, имеющее структуру формулы (Ig):



9. Соединение по п.1, имеющее структуру формулы (Ih):



10. Соединение по любому из пп.1-3, где R² представляет собой H.

11. Соединение по любому из пп.1-10, где R^b представляет собой H или алкил или ацил.

12. Соединение по п.11, где R^b представляет собой H.

13. Соединение по любому из пп.1-12, где X представляет собой O.

14. Соединение по любому из пп.1-13, где R¹ представляет собой H.

15. Соединение по любому из пп.1-13, где R¹ представляет собой аралкил, гетероаралкил, (циклоалкил)алкил или (гетероциклоалкил)алкил.

16. Соединение по любому из пп.1-13, где R^1 представляет собой аралкил или гетероаралкил.

17. Соединение по п.16, где R^1 представляет собой бензил.

18. Соединение по п.16, где R^1 представляет собой гетероаралкил.

19. Соединение по любому из пп.1-13, где R^1 представляет собой алкил, алкенил или алкинил.

20. Соединение по п.19, где R^1 представляет собой алкил, при необходимости замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидроксигруппы, галогена, галоалкила, алкокси, $-SH$, $-S$ -(алкила), $-SeH$, $-Se$ -(алкила), арила, гетероарила, циклоалкила, гетероциклоалкила, амина, карбоновой кислоты, сложного эфира, гуанидино и амидо.

21. Соединение по п.20, где R^1 представляет собой алкил, при необходимости замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидроксигруппы, галогена, галоалкила, алкокси, $-SH$, $-S$ -(алкила), $-SeH$, $-Se$ -(алкила), гетероарила, циклоалкила, гетероциклоалкила, амина, карбоновой кислоты, сложного эфира, гуанидино и амидо.

22. Соединение по п.21, где R^1 представляет собой алкил, при необходимости замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидроксигруппы, алкокси, галоалкила и $-S$ -(алкила).

23. Соединение по любому из пп.1-13, где R^1 выбран из циклоалкила, гетероциклоалкила, арила и гетероарила.

24. Соединение по любому из пп.1-13, где R^1 представляет собой аминокислотную боковую цепь из Арг, Гис, Лиз, Асп, Глу, Сер, Тре, Асн, Глн, Цис, Сес, Гли, Ала, Вал, Иле, Лей, Мет, Фен, Тир или Трп.

25. Соединение по любому из пп.1-4, где R^3 представляет собой H.

26. Соединение по любому из пп.1-13, в котором R^1 и R^3 , взятые вместе с промежуточными атомами, образуют 5-членное кольцо.

27. Соединение по любому из пп.1-13, где R^1 и R^3 , взятые вместе с промежуточными атомами, образуют 6- или 7-членное кольцо.

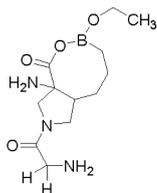
28. Соединение по п.27, в котором R^1 и R^3 , взятые вместе с промежуточными атомами, не образуют тетрагидроизохинолинильное кольцо.

29. Соединение по любому из пп.1-28, где R^4 представляет собой низший алкил.

30. Соединение по п.29, где R^4 представляет собой метил, этил, пропил или изопропил.

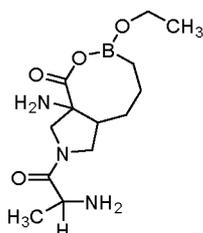
31. Соединение по п.29, где R^4 представляет собой этил.

32. Соединение, имеющее следующую структуру:



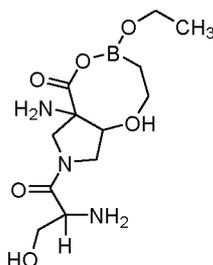
или его фармацевтически приемлемая соль.

33. Соединение, имеющее следующую структуру:



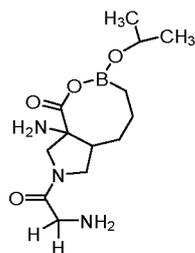
или его фармацевтически приемлемая соль.

34. Соединение, имеющее следующую структуру:



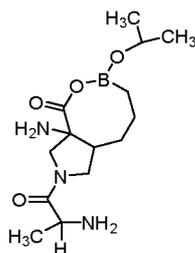
или его фармацевтически приемлемая соль.

35. Соединение, имеющее следующую структуру:



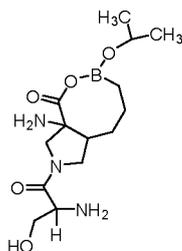
или его фармацевтически приемлемая соль.

36. Соединение, имеющее следующую структуру:



или его фармацевтически приемлемая соль.

37. Соединение, имеющее следующую структуру:



или его фармацевтически приемлемая соль.

38. Твердая фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп.1-37 и фармацевтически приемлемый носитель.

39. Способ лечения или профилактики рака, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп.1-37 или фармацевтической композиции по п.38.

40. Способ по п.39, в котором рак представляет собой острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ), острый миелоидный лейкоз (ОМЛ), аденокарциному, анальный рак, рак аппендикса, атипичную тератоидную/рабдоидную опухоль, базальноклеточный рак, рак желчного протока, рак мочевого пузыря, рак кости, опухоль головного мозга, астроцитому, опухоль головного и спинного мозга, глиому ствола головного мозга, атипичную тератоидную/рабдоидную опухоль центральной нервной системы, эмбриональные опухоли центральной нервной системы, рак молочной железы, бронхиальные опухоли, лимфому Беркитта, карциноидную опухоль, карциному без выявленного первичного очага, рак центральной нервной системы, рак шейки матки, рак детского возраста, хордому, хронический лимфолейкоз (ХЛЛ), хронический миелогенный лейкоз (ХМЛ), хронические миелопролиферативные заболевания, рак толстой кишки, колоректальный рак, краниофарингиому, кожную Т-клеточную лимфому, протоковую карциному in situ (DCIS), эмбриональные опухоли, рак эндометрия, эпендимобластому, эпендимому, рак пищевода, эстезионеробластому, саркому Юинга, экстракраниальную герминогенную опухоль, экстрагонадальную герминогенную опухоль, рак внепеченочного желчного протока, рак глаза, фиброзную гистиоцитому кости, рак желчного пузыря, рак желудка, гастроинтестинальную карциноидную опухоль, гастроинтестинальные стромальные опухоли (GIST), герминогенную опухоль, экстракраниальную герминогенную опухоль, экстрагонадальную герминогенную опухоль, эмбрионально-клеточную опухоль яичника, гестационную трофобластическую опухоль, глиому, волосатоклеточный лейкоз, рак головы и шеи, рак сердца, печеночноклеточный рак, гистиоцитоз, рак клеток Лангерганса, лимфому Ходжкина, гипофарингеальный рак, интраокулярную меланому, инсулиному, саркому Капоши, рак почки, гистиоцитоз клеток Лангерганса, рак гортани, лейкоз, рак полости рта и губ, рак печени, лобулярную

карциному *in situ* (LCIS), рак легких, лимфому, СПИД-ассоциированную лимфому, макроглобулинемию, рак молочной железы у мужчин, медуллобластому, медуллоэпителиому, меланому, карциному из клеток Меркеля, злокачественную мезотелиому, метастатический плоскоклеточный рак шеи со скрытым первичным очагом, срединную карциному с NUT-перегруппировкой, рак полости рта, синдром множественной эндокринной неоплазии, множественную миелому/плазмноклеточную опухоль, грибковидный микоз, миелодиспластический синдром, миелодиспластическое/миелопролиферативное новообразование, хронический миелогенный лейкоз (ХМЛ), острый миелоидный лейкоз (ОМЛ), миелому, множественную миелому, хроническое миелопролиферативное заболевание, рак носовой полости, рак параназального синуса, рак носоглотки, нейробластому, неходжкинскую лимфому, немелкоклеточный рак легких, оральный рак, рак полости рта, рак губ, ротоглоточный рак, остеосаркому, рак яичника, рак поджелудочной железы, папилломатоз, параганглиому, рак околоносовых пазух, рак носовой полости, рак парашитовидной железы, рак полового члена, рак глотки, феохромоцитому, паренхиматозные опухоли шишковидной железы промежуточной дифференцировки, пинеобластому, опухоль гипофиза, плазмноклеточную опухоль, плеврорлегочную бластому, рак молочной железы, первичную лимфому центральной нервной системы (ЦНС), рак предстательной железы, рак прямой кишки, почечноклеточный рак, рак почечной лоханки, рак мочеточника, переходно-клеточный рак, ретинобластому, рабдомиосаркому, рак слюнных желез, саркому, синдром Сезари, рак кожи, мелкоклеточный рак легкого, рак тонкой кишки, саркому мягких тканей, плоскоклеточный рак, плоскоклеточный рак шеи со скрытым первичным очагом, рак желудка, супратенториальные примитивные нейроэктодермальные опухоли, Т-клеточную лимфому, рак яичка, рак горла, тимому, рак тимуса, рак щитовидной железы, переходно-клеточный рак почечной лоханки и мочеточника, гестационную трофобластическую опухоль, атипичный рак с неустановленным первичным очагом у детей, рак уретры, рак матки, саркому матки, макроглобулинемию Вальденстрема или опухоль Вильмса.

41. Способ по п.40, в котором рак выбран из острого миелоидного лейкоза (ОМЛ), рака молочной железы, колоректального рака, хронического миелогенного лейкоза (ХМЛ), рака пищевода, рака желудка, рака легкого, меланомы, немелкоклеточного рака легкого (НМКРЛ), рака поджелудочной железы, рака простаты и рака почки.

42. Способ по любому из пп. 39-41, дополнительно включающий совместное применение одного или нескольких дополнительных химиотерапевтических агентов.

43. Способ по п.42, в котором один или несколько дополнительных

химиотерапевтических агентов выбраны из АВТ-263, афатиниба дималеата, аминоклутетимида, амсакрина, анастрозола, аспарагиназы, акситиниба, вакцины бациллы Кальмета-Герена (bcg), бевацизумаба, BEZB35, бикалутамида, блеомицина, бортезомиба, бусерелина, бусульфана, кабозантиниба, кампотецина, капецитабина, карбоплатина, карфилзомиба, кармустина, церитиниба, хлорамбуцила, хлорохина, цисплатина, кладрибина, клодроната, кобиметиниба, колхицина, кризотиниба, циклофосамида, ципротерона, цитарабина, дакарбазина, дактиномицина, даунорубицина, деметоксивиридина, дексаметазона, дихлорацетата, диенэстрола, диэтилстильбестрола, доцетаксела, доксорубицина, эпирубицина, эрибулина, эрлотиниба, эстрадиола, эстрамустина, этопозида, эверолимуса, эксеместана, филграстима, флударабина, флуорокортизона, фторурацила и 5-фторурацила, флуоксиместерона, флутамида, гефитиниба, гемцитабина, генистеина, гозерелина, GSK1120212, гидроксимочевины, идарубицина, ифосаамида, иматиниба, интерферона, иринотекана, иксабепилона, леналидомида, летрозолола, лейковорина, лейпролида, левамизолола, ломустина, лонидамина, мехлорэтамина, медроксипрогестерона, мегестрола, мелфалана, меркаптопурина, месна, метформина, метотрексата, милтефозина, МК2206, митомицина, митотана, митоксантрона, мутамицина, нилутамида, нокодазола, октреотида, олапариба, оксалиплатина, паклитаксела, памидроната, пазопаниба, пеметрекседа, пентостатина, перифозина, PF-04691502, пликамицина, помалидомида, порфимера, прокарбазина, ралтитрекседа, рамуцирумаба, ритуксимаба, ромидепсина, рукапариба, селуметиниба, сиролимуса, сорафениба, стрептозоцина, сунитиниба, сурамина, талазопариба, тамоксифена, темозоломида, темсиролимуса, тенипозида, тестостерона, талидомида, тиогуанина, тиотепа, титаноцена дихлорида, топотекана, траметиниба, трастузумаба, третиноина, велипариба, винбластина, винкристина, виндезина, винорелбина и вориностата (SANA).

44. Способ по п.42, в котором один или несколько дополнительных химиотерапевтических агентов включают абаговомаб, адекватумумаб, афутузумаб, алемтузумаб, анатумомаб мафенатокс, аполизумаб, атезолизумаб, блинатумомаб, BMS-936559, катумаксомаб, дурвалумаб, эпикадостат, эпрутузумаб, индоксимод, инотузумаб, озогамин, интелумумаб, ипилимумаб, изатуксимаб, ламбролизумаб, MED14736, MGA012, MPDL3280A, ниволумаб, обинутузумаб, окаратузумаб, офатумумаб, олататумаб, пембролизумаб, пидилизумаб, ритуксимаб, тицилимумаб, самализумаб или тремелимумаб.

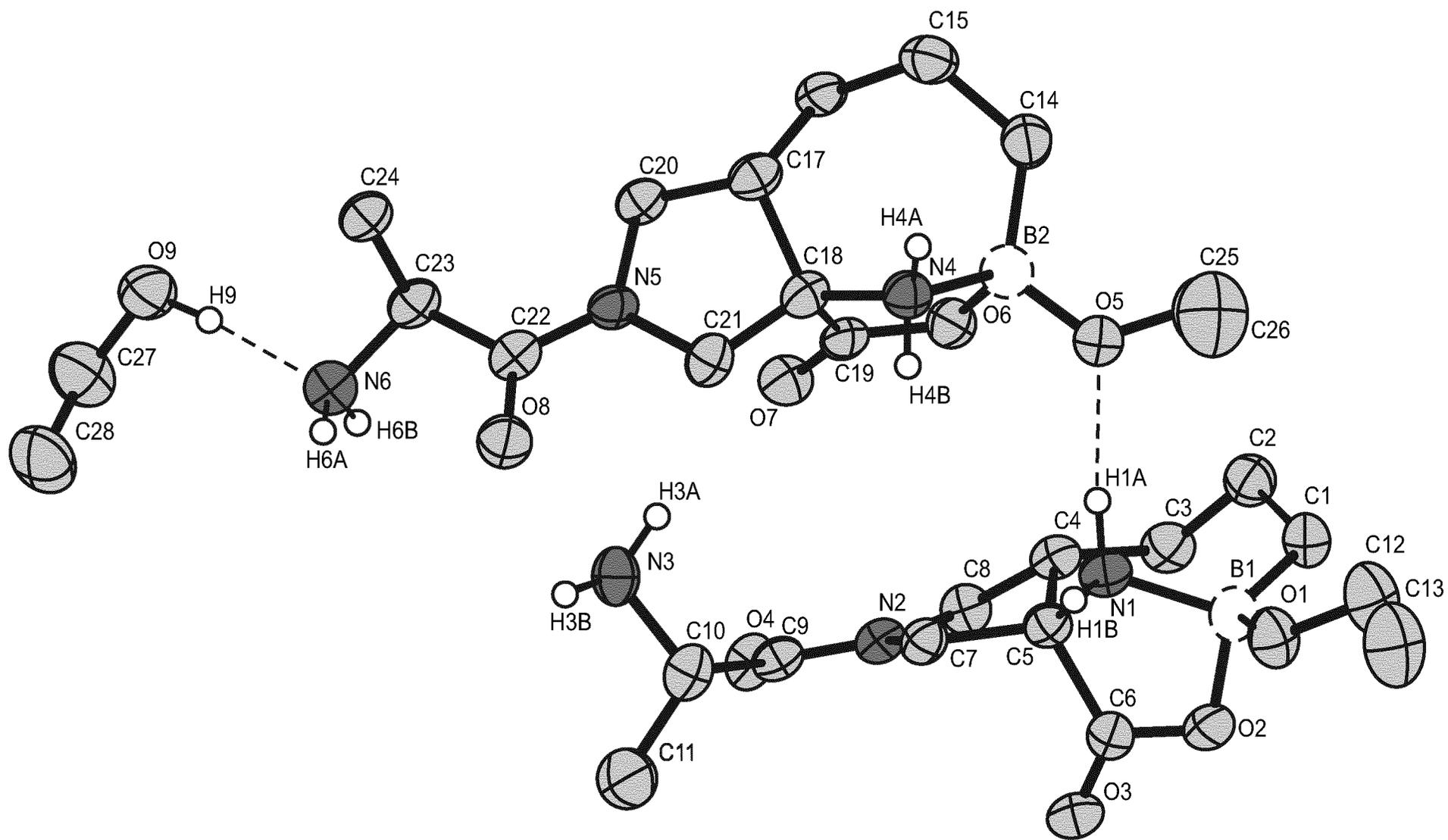
45. Способ по п.42, в котором один или несколько дополнительных химиотерапевтических агентов включают ипилимумаб, MGA012, ниволумаб,

пембролизумаб или пидилизумаб.

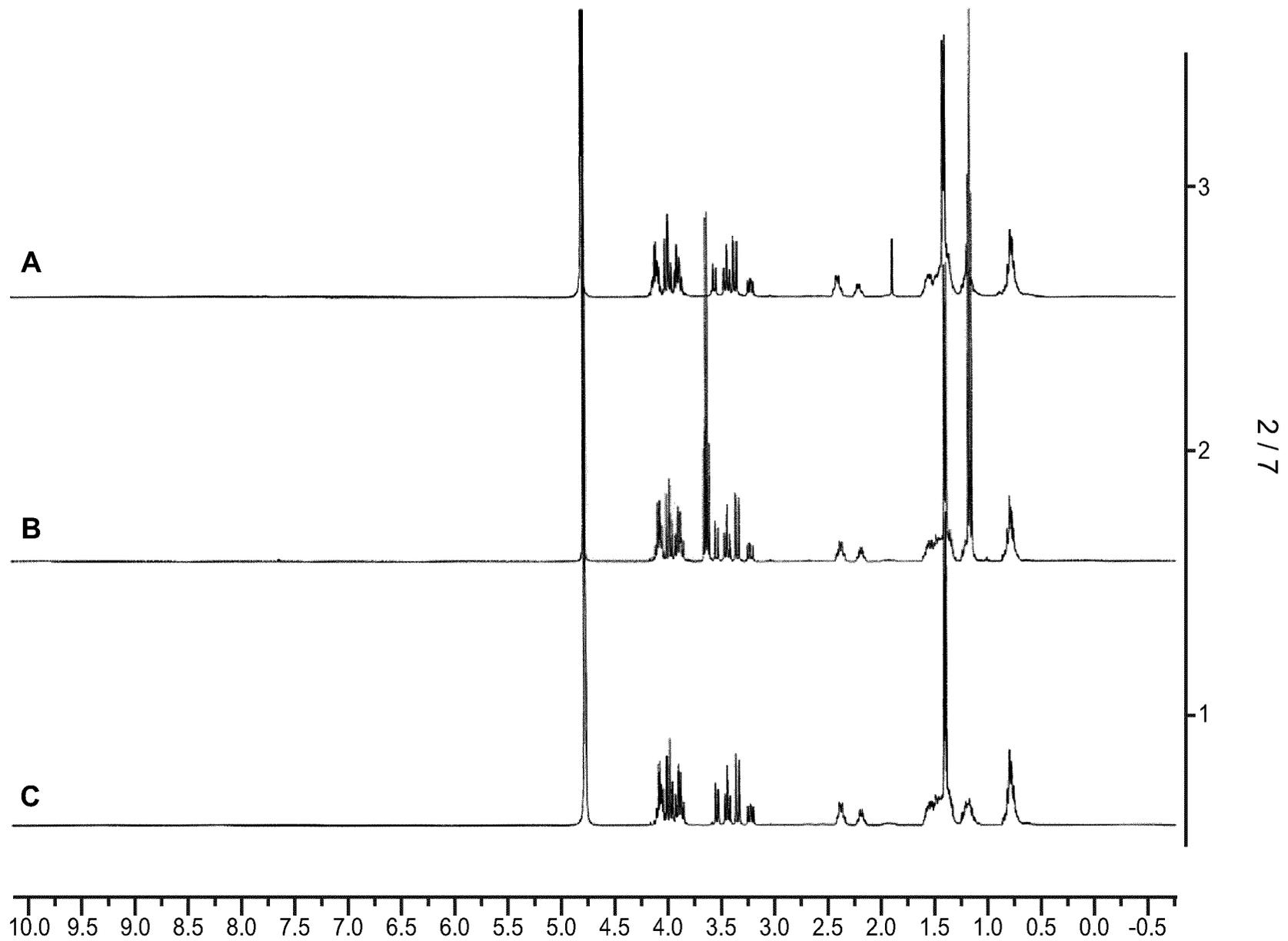
46. Способ по любому из пп.40-45, дополнительно включающий применение одного или нескольких нехимических способов лечения рака, таких как лучевая терапия, хирургическое вмешательство, термоабляция, фокусированная ультразвуковая терапия, криотерапия или комбинация вышеизложенного.

47. Способ лечения или профилактики рака, включающий применение у субъекта, нуждающегося в этом, терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп.32-37 и соединения, выбранного из ипилимумаба, MGA012, ниволумаба, пембролизумаба или пидилизумаба, и эпикадостата.

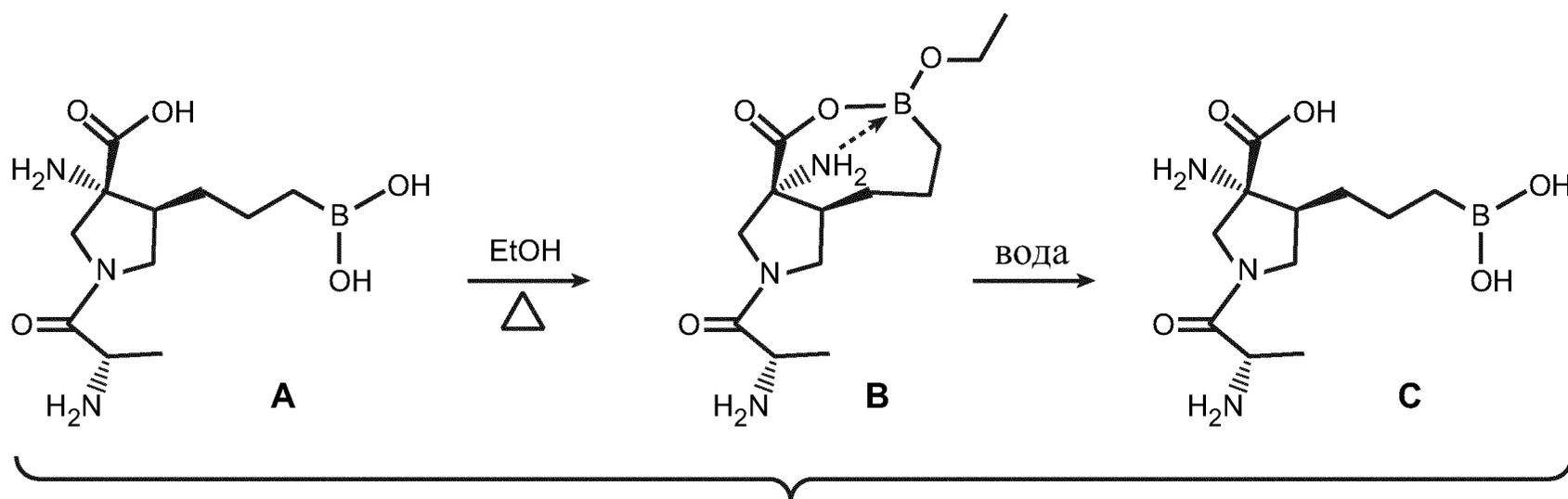
48. Способ лечения или профилактики рака, включающий применение у субъекта, нуждающегося в этом, терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп.32-37 и эпикадостата.



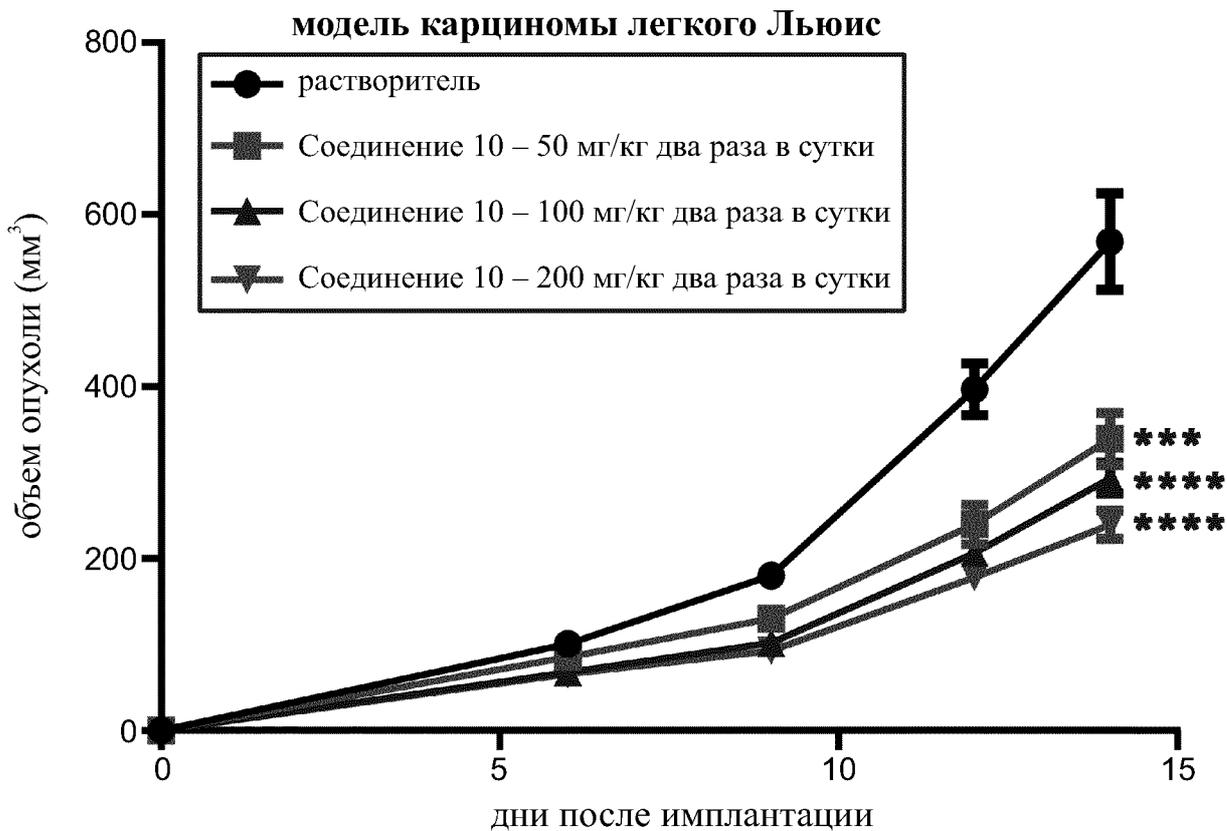
ФИГ. 1



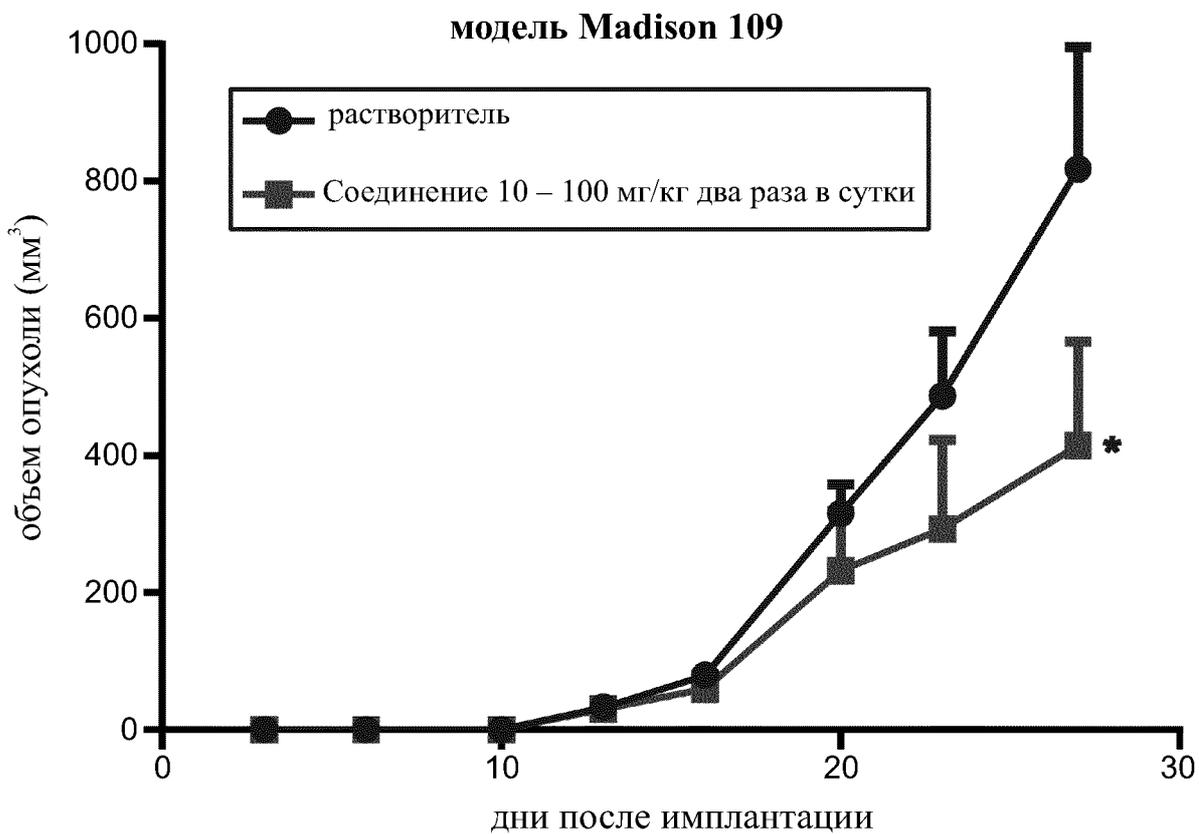
ФИГ. 2А



Фиг. 2В



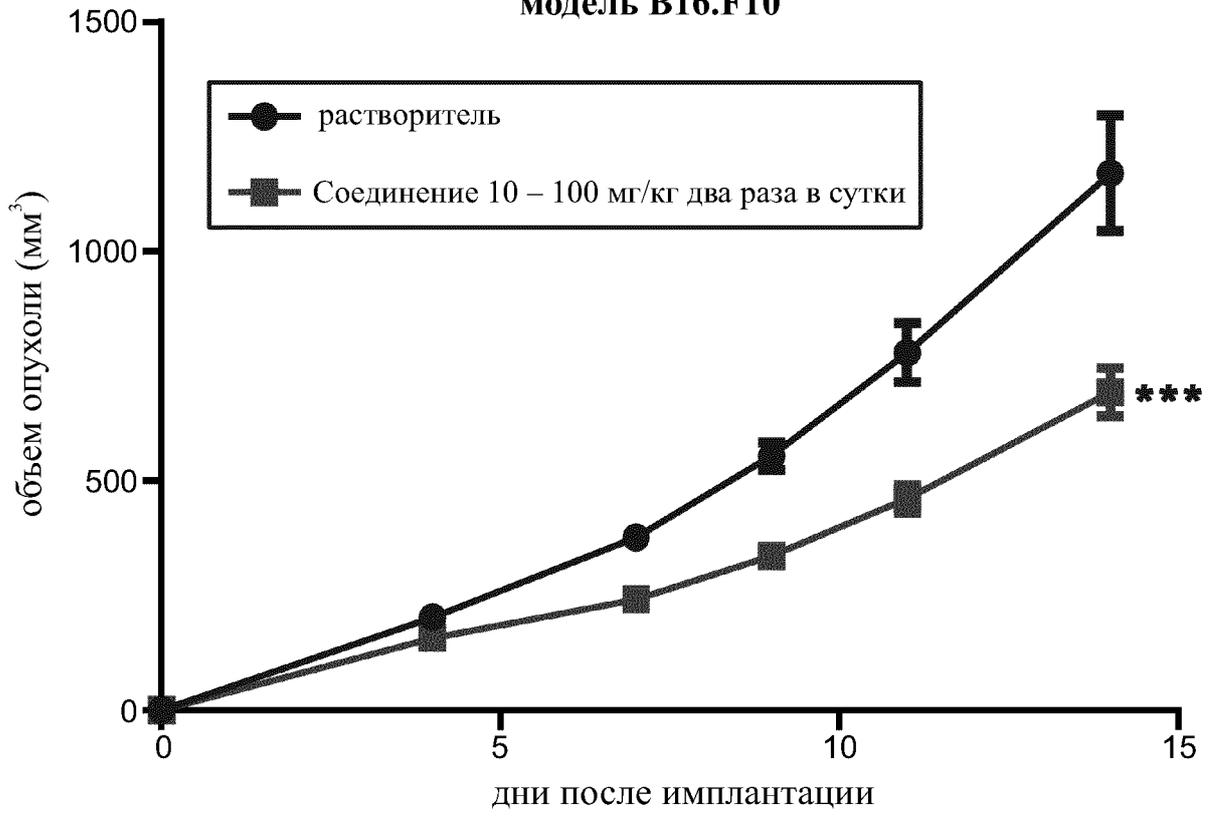
Фиг. 3



Фиг. 4

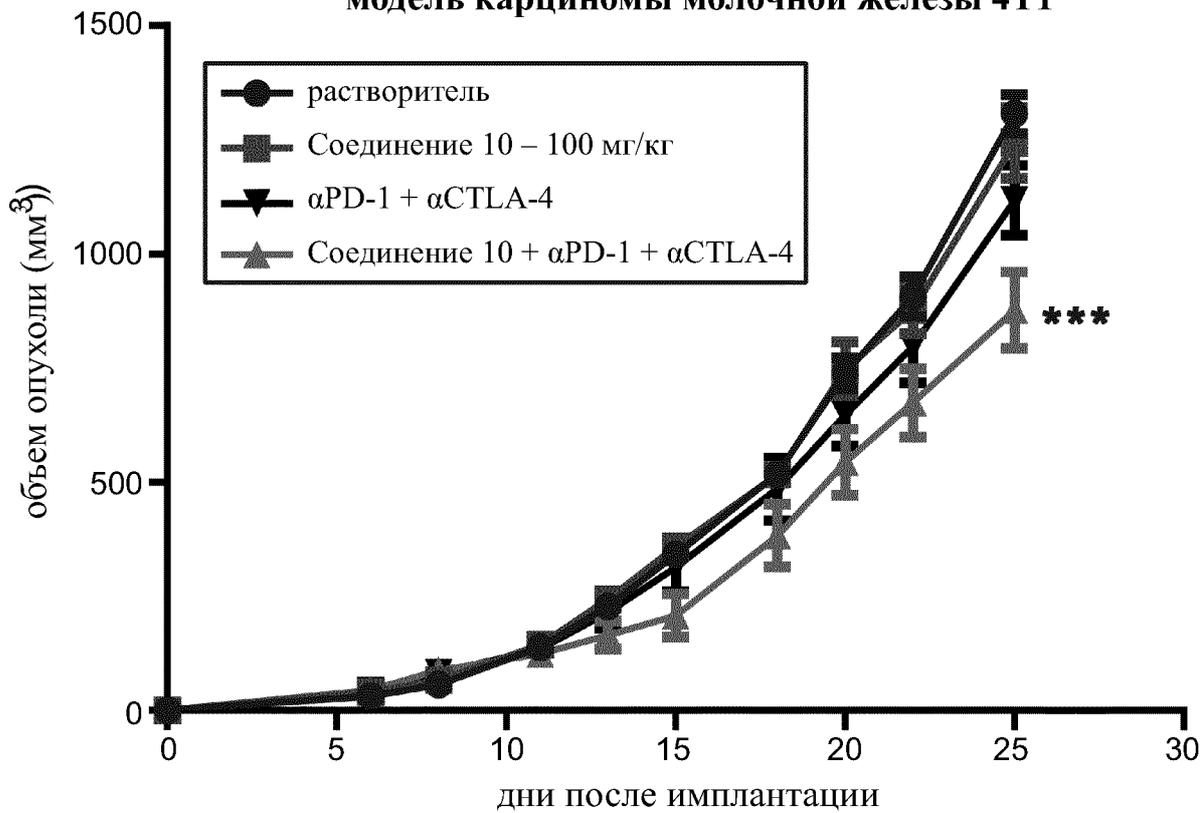
5 / 7

модель В16.F10



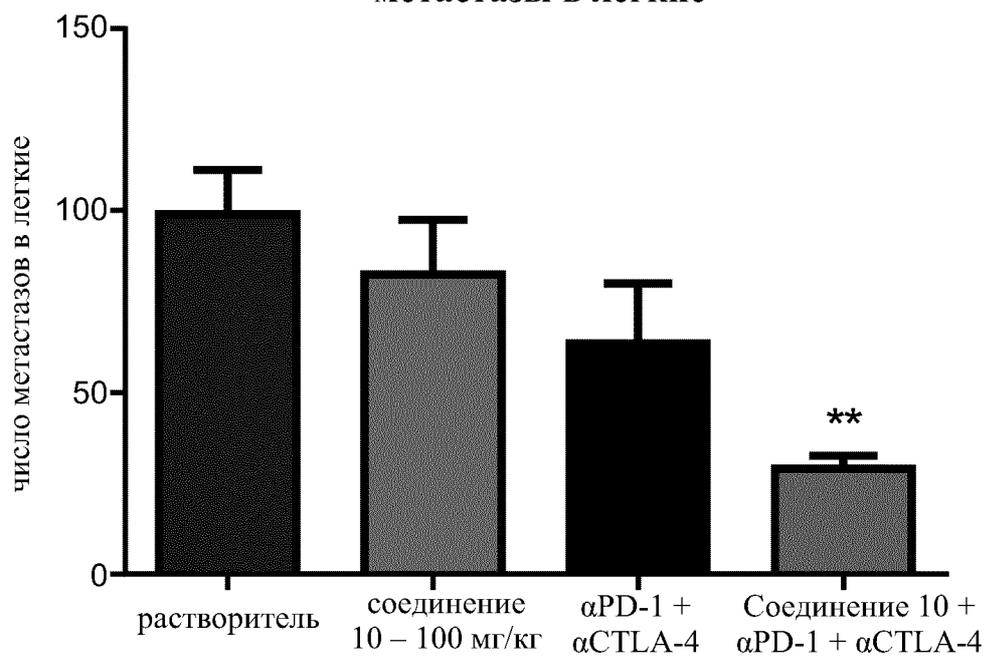
Фиг. 5

модель карциномы молочной железы 4Т1

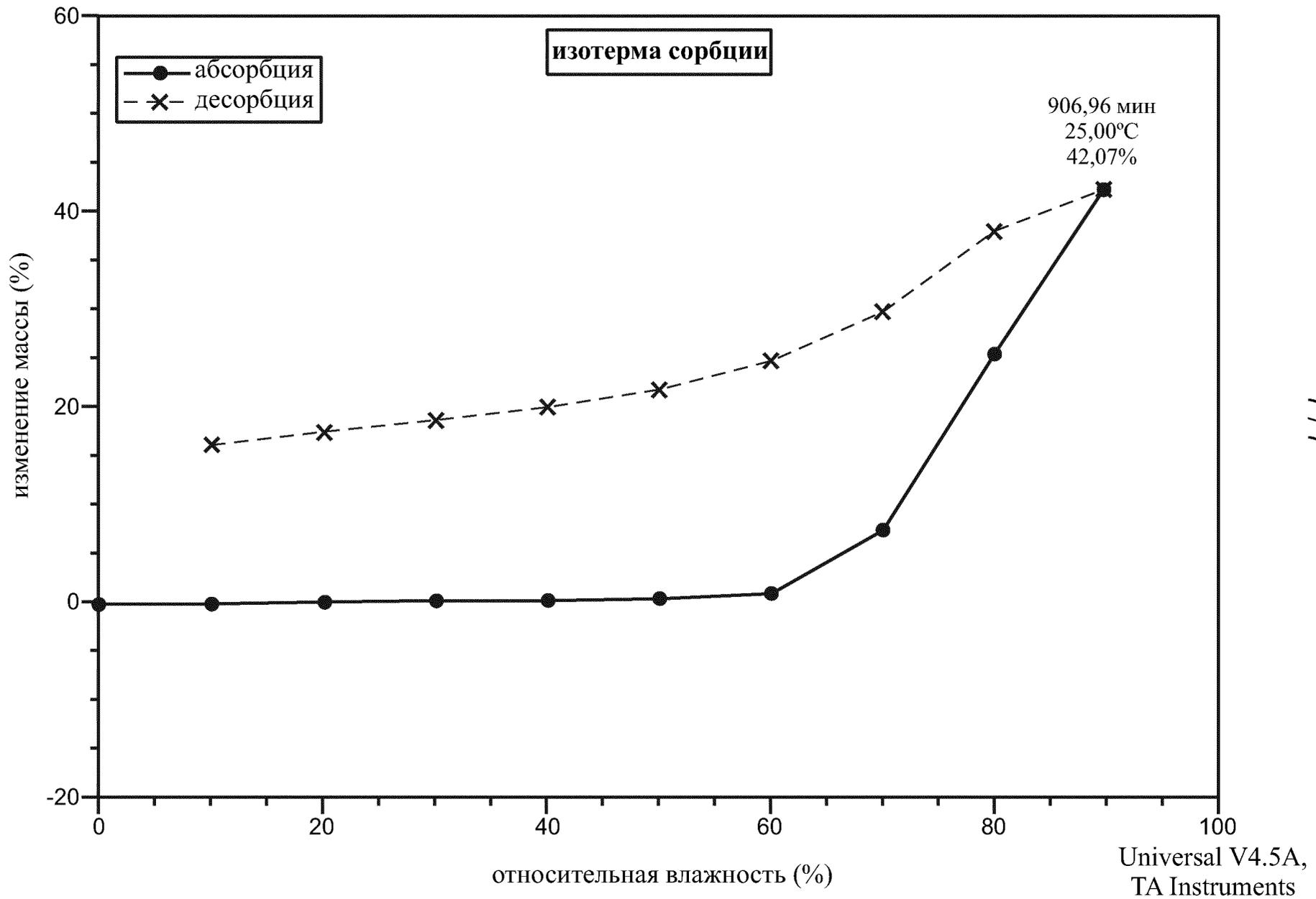


Фиг. 6А

метастазы в легкие



Фиг. 6В



7 / 7

Фиг. 7