

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **201992500** (13) **A2**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2020.02.28

(51) Int. Cl. *A61K 31/405* (2006.01)
A61K 31/198 (2006.01)
A61K 31/661 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2016.06.02

(54) СОЛИ И ПРОЛЕКАРСТВА 1-МЕТИЛ-D-ТРИПТОФАНА

(31) 62/196,671; 62/305,748

(32) 2015.07.24; 2016.03.09

(33) US

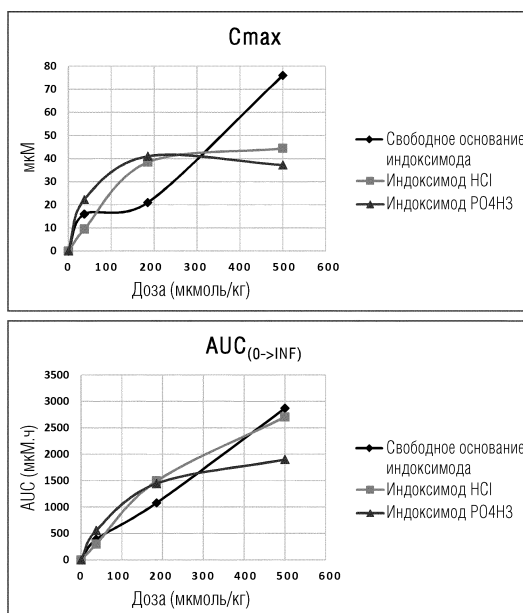
(62) 201792256; 2016.06.02

(71) Заявитель:
**НЬЮЛИНК ДЖЕНЕТИКС
КОРПОРЕЙШН (US)**

(72) Изобретатель:
**Маутино Марио, Кумар Санджив,
Джайпури Фироз, Вальдо Джесси,
Поттури Хима, Чжуан Хун (US)**

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

(57) В настоящее время представлены пролекарства и соли индоксимода и фармацевтические композиции, содержащие соли и пролекарства индоксимода, которые обеспечивают повышенную концентрацию в плазме и воздействие индоксимода по сравнению с прямым введением индоксимода у пациентов, нуждающихся в лечении иммуносупрессии, опосредованной индоламин-2,3-диоксигеназой, таких как больные раком или хроническими инфекционными заболеваниями.



A2

201992500

201992500

A2

СОЛИ И ПРОЛЕКАРСТВА 1-МЕТИЛ-D-ТРИПТОФАНА

ПЕРЕКРЕСТНЫЕ ССЫЛКИ НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

[0001] Данная заявка заявляет приоритет согласно предварительной заявке на патент США № 62/196671, поданной 24 августа 2015, и предварительной заявке на патент США № 62/305748, поданной 9 марта 2016, полное содержание которых включено в данное описание посредством ссылки.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

[0002] Данное описание относится к соединениям для ингибирования пути индоламин-2,3-диоксигеназы, в частности солям и пролекарствам индоксимода с улучшенными фармакокинетическими свойствами относительно индоксимода

Сущность изобретения родственных заявок

[0003] Деградация триптофана в кинуренин опосредуется индоламин-2,3-диоксигеназой (IDO1), экспрессируемой плазмцитотидными дендритными клетками, плацентарными, эпителиальными и опухолевыми клетками и триптофан-2,3-диоксигеназой (TDO2), экспрессируемой в основном клетками печени и опухолей.

[0004] IDO1 играет важную роль в регуляции иммунных реакций путем активации анэргии на реакционноспособных эффекторных Т-клетках и путем модуляции дифференцировки и активации регуляторных Т-клеток (Treg). С более общей точки зрения фермент IDO участвует в пути, который включает все белки, которые прямо или косвенно способствуют модуляции иммуносупрессивных функций, зависящих от активности IDO, включая белки, которые опосредуют индукцию экспрессии IDO, активацию ферментативной активности редуктазами, посттрансляционную модификации, которые регулируют активность, деградацию протеина и интерпретацию сигналов, вызванных низкими концентрациями Tgr и наличием катаболитов Tgr [в совокупности называемых кинуренинами (Kyns)], включая катаболические стрессовые датчики, интегрированные в общий репрессированный путь 2 (GCN2), путь арил-углеводородного рецептора(AhR) и целевые пути рапамицина (mTOR) млекопитающих. Эта концепция интегрированных нисходящих регуляторных путей с IDO в

центре появилась из исследований нескольких систем моделей во многих исследованиях и это понятие может быть критически важным для понимания того, как индуцируется путь IDO, как IDO оказывает нисходящее влияние на механизм действия IDO ингибиторов пути, которые нацелены на IDO напрямую или направлены на другие компоненты пути IDO [1, 2].

[0005] Следовательно, прямое фармакологическое ингибирование ферментативной активности IDO1 или ингибирование восходящих факторов, которые активируют фермент IDO1 или ингибирование нисходящих эффектов ферментативной активности IDO1, должны стимулировать иммунный ответ несколькими механизмами, которые могут включать предотвращение аффективности эффекторных Т-клеток, реактивирующих эффекторных Т-клеток, предотвращая активацию регуляторных Т-клеток, способствуя фенотипическому превращению Т-регуляторных клеток в провоспалительные клетки TH17 и способствуя фенотипическому перепрограммированию иммунодепрессантных дендритных клеток в иммуностимулирующие дендритные клетки.

[0006] По этим причинам были описаны и разрабатываются многочисленные ферментативные ингибиторы IDO для лечения или профилактики связанных с IDO заболеваний, таких как рак и инфекционные заболевания. В литературе описаны многочисленные молекулы, которые ингибируют ферментативную активность IDO как конкурентные, так и неконкурентные ингибиторы, например, в патентных заявках WO2012142237, WO2014159248, WO2011056652, WO2009132238, WO2009073620, WO2008115804, WO 2014150646, WO 2014150677, WO 2015002918, WO 2015006520, WO 2014141110, WO 2014/186035, WO 2014/081689, US 7714139, US 8476454, US 7705022, US 8993605, US 8846726, US 8951536, US7598287.

[0007] Одним из первых ингибиторов пути IDO, изучавшихся на доклинических моделях, был 1-метил-DL-триптофан (1mT), рацемическая смесь энантиомеров, которое, как было показано, опосредовало иммунно-зависимое отторжение аллогенных плодов у мышей [3] и иммунозависимое усиление противоопухолевой активности химиотерапии и лучевой терапии [4]. Каждый из указанных энантиомеров проявляет различные биологические свойства. Было показано, что 1-метил-L-триптофан (L1mT) ингибирует ферментативную активность IDO1 ($K_i=34$ мкМ, [5]) в бесклеточных анализах с использованием очищенного рекомбинантного фермента IDO1, и в опухолевых клетках обработанных INF γ или в линиях опухолевых клеток, трансфицированных экспрессирующими векторами, которые кодируют IDO1 под

контролем гетерологичного промотора, тогда как D-изомер (индоксимод) не ингибирует ферментативную активность в данных типах анализов [6]. Тем не менее оба изомера способны восстанавливать пролиферацию Т-клеток в MLR-анализе с IDO⁺ дендритными клетками в качестве стимулятора клеток или в сингенных антиген-зависимых анализах пролиферации Т-клеток с использованием IDO+DC, выделенных из лимфоузлов опухоли [6]. В данном типе анализа, где присутствуют IDO+DC, Т-клетки не размножаются. Однако ингибирование путей IDO данными ингибиторами восстанавливает пролиферативную способность Т-клеток. Интересно, что оба изомера проявляют различную активность в этом анализе, причем индоксимод является более мощным ($EC_{50} = 30$ мкМ), чем L1mT ($EC_{50} = 80-100$ мкМ) или рацемическая смесь (80-100 мкМ) [6]. Более того, несмотря на то, что индоксимод не проявляет ингибирования ферментативной активности в других типах анализов, он демонстрирует ингибирование ферментативной активности в этом анализе совместной культуры, как видно из снижения деградации Trp и синтеза Kyn.

[0008] Несколько загадочной проблемой является тот факт, что индоксимод не проявляет ингибирования ферментативной активности IDO1 *in vitro*, но каким-то образом имитирует биологические последствия ингибирования IDO1 *in vivo* или в клеточных анализах. Экспериментальные данные из ряда исследовательских лабораторий указывают на вывод о том, что индоксимод участвует в ингибировании пути IDO1. Несколько возможных механизмов, по которым это может иметь место, представляют собой: 1) ингибирование изоформ IDO1, 2) ингибирование IDO2, 3) альтернативное образование индоксимод-содержащих метаболитов, 4) рацемизация индоксимода в L1mT, 5) ингибирование транспорта Trp, 6) ингибирование пути GCN2 путем образования индоксимод-тРНК (7) ингибирование ферментов, участвующих в исследовании Trp, таких как WARS1 или WARS2, 8) изменение аутофагии в условиях индуцированного дефицитом аминокислот напряжения или 9) обход механизмов, которые инактивируют mTOR в условиях дефицита аминокислот [7]. Эти механизмы не обязательно являются взаимоисключающими и до сих пор совместимы с текущими экспериментальными данными. Дальнейшие исследования необходимы для выяснения того, какой из этих биохимических механизмов отвечает за биологическую активность индоксимода.

[0009] Биологическую активность индоксимода для облегчения иммуносупрессии *in vivo* и *in vitro* подтверждают исследования, проведенные в нескольких лабораториях на

доклинических моделях мыши. Индоксимод продемонстрировал активность в следующих биологических исследованиях:

1. В сочетании с химиотерапией индоксимод демонстрирует противоопухолевые эффекты на животных моделях эктопической меланомы, толстой кишки и опухолей легких, а также в ортотопических и аутохтонных моделях опухолей молочной железы. Противоопухолевый эффект индоксимода пропадает у голых мышей и мышей IDO1-KO [6].
2. индоксимод может предотвратить процесс активации зрелых Т-регуляторных клеток (Treg) *in vivo* и облегчает транс-дифференцировку Т-регуляторных клеток (Treg) *in vitro* и *in vivo* в провоспалительные TH17-подобные Т-клетки [8, 9].
3. В протоколах о вакцинации опухоли сочетание двух различных противоопухолевых вакцин с индоксимодом было эффективным в превращении большей доли Т-регуляторных клеток (Treg) в TH17--подобные Т-клетки с сопутствующим противоопухолевым эффектом [9].
4. В моделях меланомы комбинация анти-CTLA4 (ипилидумаб) и индоксимода приводит к синергетическому противоопухолевому эффекту [10].
5. *In vivo* индоксимод был более эффективным в качестве противоопухолевого агента в схемах химио-иммунотерапии с использованием циклофосфида, паклитаксела или гемцитабина при тестировании на мышинных моделях трансплантируемой меланомы и трансплантируемого (4T1) и аутохтонного (mmTV-neu) рака молочной железы [6].
6. IDO1 также участвовал в дифференциации ранее не подверженных эксперименту CD4-Т-клеток в Tregs благодаря комбинированному эффекту недостаточности Tgr и присутствия катаболитов Tgr через механизм, который зависит от GCN2 [11, 12]. Это превращение прерывается *in vivo* в присутствии индоксимода.
7. Аналогично, IDO + pDC также участвовали в активации зрелых Treg *in vivo*, что также требовало интактного пути GCN2 в популяции Treg. Данный феномен можно было бы предотвратить избытком Tgr или индоксимодом [8].
8. В дополнение к предотвращению активации зрелых клеток Treg, индоксимод может опосредовать превращение супрессивного FoxP3⁺ Treg в про-воспалительные клетки TH17 *in vitro* и *in vivo*. Это превращение Treg в клетки TH17 требовало наличия антигена или взаимодействия B7 в присутствии pDC и присутствия функциональных генов IDO1 и GCN2 в pDC. Индоксимод был способен подражать фенотипическим

последствиям абляции IDO1 или GCN2[9], таким образом подтверждая его роль в ингибировании пути IDO.

9. Противоопухолевые и иммунологические исследования с использованием мышей IDO1-KO или pDC, полученных из мышей IDO1-KO, показали, что положительные эффекты индоксимода теряются в контексте генетического фона, лишённого функционального IDO1 [6]. В частности, было отмечено, что мыши IDO1-KO развивают опухоли, которые не чувствительны к лечению индоксимодом в сочетании с химиотерапией. Кроме того, pDC, полученные из опухолевых сливных лимфатических узлов мыши IDO1-KO, способны стимулировать пролиферацию Т-клеток в культуре в той же степени, что и IDO(-) APC. Указанные наблюдения были интерпретированы как генетическое подтверждение IDO1 в качестве фармакологической мишени индоксимода. Однако это также можно интерпретировать, что индоксимод блокирует некоторые другие точки действия в пути IDO.
10. Противоопухолевые и иммунологические наблюдения, полученные при введении индоксимода, также были воспроизведены путем введения других хорошо документированных ингибиторов IDO1 (т.е. молекул, которые ингибируют ферментативную активность IDO1 *in vitro* и в клеточных анализах), таких как 5-Вг-брассинин, менадион, метил-тиогидантоин-триптофан и аналоги фенилимидазола (неопубликованные), подтверждающие прохождение пути IDO1 в качестве фармакологической мишени[4, 13, 14].
11. В доклинических моделях животных фармакодинамические эффекты индоксимода *in vivo* наблюдаются главным образом в лимфоузлах, истощающих опухоль, где эффект рассматривается как активация и пролиферация CD8 α + клеток, уменьшение числа FoxP3 + Tregs, перепрограммирование Treg (CD40L⁻) в иммуностимулирующие Т-клетки (CD40L⁺) и перепрограммирование IDO⁺ антиген-представляющих клеток из фенотипа CD11c⁺/CD80/86⁻ в CD80/86⁺ фенотип.

[0010] По этим причинам индоксимод исследуют в клинических испытаниях человека по показаниям рака. Индоксимод исследуют по нескольким показателям рака в сочетании с различными химиотерапевтическими и биологическими иммунотерапевтическими средствами, такими как доцетаксел, паклитаксел, гемцитабин, наб-паклитаксел, темозоломид, ипилимумаб, сипулеуцел-Т или вакцины.

[0011] Индоксимод перорально биодоступен с благоприятным фармакокинетическим (ФК) профилем (T_{max} : ~ 3 ч; время полужизни: ~10 ч) и отличным профилем безопасности. Фармакокинетические исследования у пациентов показали, что индоксимод иллюстрирует линейный профиль ФК в дозах до 800 мг/доза с максимальной концентрацией в плазме (C_{max}) 15 мкМ и уровнями воздействия ($AUC_{(0-last)}$) лекарства ~100 мкМ.ч. Однако увеличение доз выше 800 мг/доза до 2000 мг/доза не приводит к линейному или пропорциональному увеличению C_{max} или воздействия препарата, что потенциально ограничивает терапевтическую активность данного исследуемого препарата.

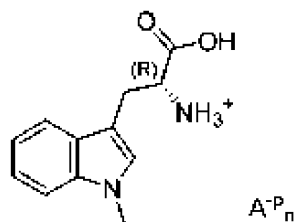
[0012] Анализ пролиферации Т-клеток смешанного лимфоцитарного ответа (MLR) показал, что Т-клетки, которые находятся в среде IDO +, восстанавливают ~ 50% их пролиферативной способности при концентрациях индоксимода выше, чем 30 мкМ. Противоопухолевые эксперименты на мышах показывают, что биологические эффекты индоксимода наблюдаются, когда мышам вводят индоксимод в питьевой воде при 3 мг/мл (~ 500 мг/кг/день) или перорально дозируют при 200 мг/кг, что приводит к C_{max} выше 20 мкМ и воздействиям, превышающим 300 мкМ.ч. По этим причинам желательно увеличить C_{max} и воздействие индоксимода в клинических исследованиях человека, чтобы они могли достичь уровней, необходимых для терапевтической активности. Однако нелинейный фармакокинетический профиль этого препарата делает маловероятным, чтобы это можно было решить, увеличив дозу, вводимую пациентам.

[0013] По вышеуказанным причинам мы исследовали, может ли другая рецептура индоксимода, такая как распыление сухих дисперсий или соли или пролекарства индоксимода в различных солевых формах, увеличивать растворимость и скорость абсорбции или уменьшать клиренс в крови до уровней, которые увеличивают максимальную концентрацию и воздействие индоксимода. Кроме того, мы искали пролекарства и его соли, которые могли бы привести к увеличению параметров воздействия при пероральном дозировании и в таблетке (капсуле или таблетке).

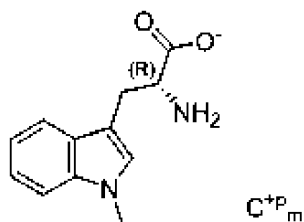
[0014] Результаты данных исследований показали, что несколько отобранных пролекарств привели к увеличению параметров воздействия; и что увеличение растворимости *in vitro* и воздействия *in vivo* может быть достигнуто несколькими солями индоксимода при пероральном введении.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0015] В одном аспекте изобретения описаны соединения и фармацевтические композиции, содержащие соединения Формулы 1a и 1b



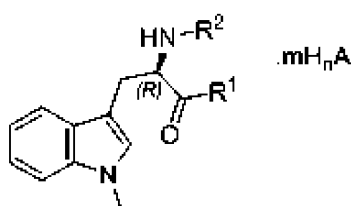
Формула 1a



Формула 1b

Где A^{-P_n} представляет собой неорганический или органический анион и C^{+P_m} представляет собой неорганический катион согласно определений в данном документе.

[0016] В другом аспекте в изобретении включены соединения и фармацевтические композиции, содержащие соединения Формулы (2)



Формула 2

Где R^1 , R^2 и mH_nA определены в данном документе

[0017] В другом аспекте в данном описании предложены:

- фармацевтические композиции, содержащие соединения Формулы 1a, 1b или Формулы 2, которые приводят к повышенному воздействию и максимальной концентрации 1-метил-D-триптофана (индоксимод) после перорального введения субъекту по сравнению с введением эквивалентной молярной дозы индоксимода, в виде свободного основания.
- способы применения композиций, содержащих соединения Формул 1a, 1b или 2, для модуляции активности пути индоламин-2,3-диоксигеназы у субъекта, нуждающегося в этом,

включая пероральное введение достаточных количеств таких композиций такому субъекту в подходящей фармацевтической форме или несущей среде.

с) способы применения композиций, содержащих соединения Формул 1a, 1b или 2, для лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, включая пероральное введение достаточного количества таких композиций такому субъекту в подходящей фармацевтической форме или несущей среде.

d) способы применения композиций, содержащих соединения Формул 1a, 1b или 2, для лечения опухолеспецифической иммуносупрессии, связанной с раком, у субъекта, нуждающегося в этом, включая пероральное введение достаточного количества таких композиций такому субъекту в подходящей фармацевтической форме или несущей среде.

e) способы применения композиций, содержащих соединения Формул 1a, 1b или 2, для лечения иммуносупрессии, связанной с инфекционными заболеваниями (например, инфекция ВИЧ-1, грипп), у субъекта, нуждающегося в этом, включая пероральное введение достаточного количества таких композиций такому субъекту в подходящей фармацевтической форме или несущей среде.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

[0018] На **Фигуре 1** показан спектр пРСА свободного основания индоксимода и в форме его гидрохлорида.

[0019] На **Фигуре 2** показаны термогравиметрический анализ (ТГА) и дифференциальная сканирующая калориметрия (ДСК) гидрохлорида индоксимода.

[0020] На **Фигуре 3** показан спектр пРСА свободного основания индоксимода и в форме его фосфатной соли.

[0021] На **Фигуре 4** показан термогравиметрический анализ (ТГА) и дифференциальная сканирующая калориметрия (ДСК) фосфатной соли индоксимода.

[0022] На **Фигуре 5** показан измеренный профиль растворимости против pH индоксимода и его солей в растворах различных растворителей и имитируемых биологических жидкостях.

[0023] На **Фигуре 6** показана максимальная концентрация в плазме (C_{max}) и воздействие (AUC_{0-inf}) индоксимода против молярной дозы индоксимода, гидрохлорида индоксимода или фосфата индоксимода, введенных крысам перорально в форме капсулы.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0024] Индоксимод (1-метил-D-триптофан, D1mT) представляет собой исследуемый ингибитор пути индоламин-2,3-диоксигеназы (IDO), который тестируется в нескольких клинических испытаниях человека для множественных показаний рака в сочетании со стандартными и экспериментальными химиотерапевтическими и иммуномодулирующими агентами и активными иммунотерапиями.

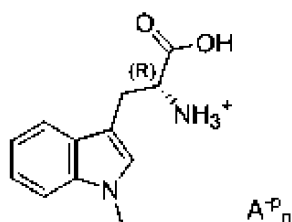
[0025] В присутствии IDO⁺ дендритных клеток, CD8⁺ эффекторные Т-клетки становятся аневрическими и не способны размножаться. Более того, регуляторные Т-клетки (CD4⁺ CD25⁺ FoxP3⁺) активируются в присутствии IDO⁺ DC и становятся способными опосредовать системную иммуносупрессию к опухоли или вирусным антигенам. Индоксимод способен обратить эти процессы, позволяя эффекторным Т-клеткам размножаться и направлять перепрограммирование регуляторных Т-клеток на TH17-подобный фенотип. В *in vitro* исследованиях, указанные эффекты опосредуются индоксимодом с EC50 ~ 30 мкМ [6]. В доклинических моделях опухолей мышей противоопухолевых эффектах, стимуляции эффекторных Т-клеток и перепрограммировании регуляторных Т-клеток в дренирующих лимфатических узлах требуется суточная доза ~ 500 мг / кг с воздействиями > 300 мкМ.ч.

[0026] Фармакокинетические эксперименты человека при пероральных дозах, которые варьируются от 200 мг до 2000 мг/доза, показали, что фармакокинетические параметры C_{max} и воздействие (AUC_{0-inf}) линейно увеличиваются с дозой в диапазоне до ~ 800 мг/доза. При указанных дозах, C_{max} в плазме достигает в среднем ~15 мкМ и AUC_{0-inf} достигает ~ 100 мкМ.ч. Параметры C_{max} и AUC не значительно выше этих значений при более высоких дозах до 2000 мг/доза. Поэтому для достижения концентрации индоксимода и уровней воздействия, сравнимых с теми, которые производят иммуномодулирующие и противоопухолевые терапевтические эффекты на моделях мышей, было бы полезно увеличить C_{max} и уровни воздействия индоксимода.

[0027] Данное изобретение относится к соединениям Формулы 1a, 1b и Формулы 2, которые дают более высокое воздействие и максимальную концентрацию индоксимода в сыворотке при пероральном введении, по сравнению с пероральным введением эквивалентных молярных доз индоксимода.

Соли индоксимода

[0028] В одном варианте реализации изобретения описана соль индоксимода. В одном варианте реализации изобретения соль имеет структуру Формулы 1a:



Формула 1a

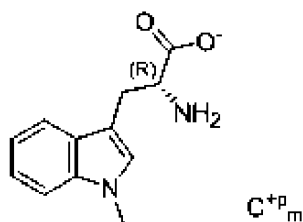
где A^{p_n} представляет собой неорганический или органический анион в состоянии ионизации $-p$. В одном варианте реализации изобретения анион присутствует в стехиометрическом соотношении n , которое обеспечивает нейтральность зарядов в молекуле.

[0029] В одном варианте реализации изобретения анион A^{p_n} выбран из группы, состоящей из хлорида, фосфата, сульфата, мезилата, безилата, ацетата, аскорбата, аспартата, глутамата, глутарата, лактата, малеата, малоната, оксалата, сукцината, фумарата, тартрата и цитрата. В одном варианте реализации изобретения анион представлен в стехиометрическом соотношении n , таком что полученная соль заряжена нейтрально. Соответственно, в одном варианте реализации изобретения анион имеет состояние ионизации равное -1, -2 или -3 и представлен в стехиометрическом соотношении n равном 1, 1/2 или 1/3, соответственно, таким чтобы удовлетворять стехиометрические условия нейтральности зарядов. В одном варианте реализации изобретения фосфат представляет собой HPO_4^{-2} и HPO_4^{-2} присутствует в стехиометрическом соотношении n равном 0,5. В одном варианте реализации изобретения фосфат представляет собой HPO_4^{-} и HPO_4^{-} присутствует в стехиометрическом соотношении n равном 1. В одном варианте реализации изобретения сульфат представляет собой SO_4^{-2} и SO_4^{-2} присутствует в стехиометрическом соотношении n равном 0,5. В одном варианте реализации изобретения мезилат представляет собой $CH_3SO_3^{-}$ и $CH_3SO_3^{-}$ присутствует в стехиометрическом соотношении n равном 0,5.

[0030] В другом варианте реализации изобретения анион A^{p_n} представляет собой Cl^{-} при стехиометрическом соотношении n равном 1. В другом предпочтительном варианте реализации изобретения анион A^{p_n} представляет собой Cl^{-} при стехиометрическом

соотношении n равном 1 и кристаллическая форма представляет собой безводную изоформу Формы 1.

[0031] В одном варианте реализации изобретения соль имеет структуру Формулы 1b:

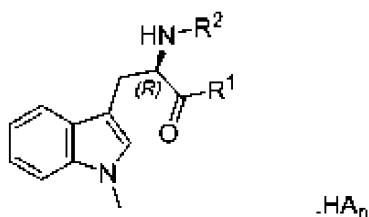


Формула 1b

где C^{+p}_m представляет собой катион в состоянии ионизации $+p$. В одном варианте реализации изобретения катион присутствует в стехиометрическом соотношении m , которое обеспечивает нейтральность зарядов в молекуле. В одном варианте реализации изобретения C^{+p}_m выбран из группы, состоящей из Li^+ , Na^+ , K^+ , Mg^{+2} и Ca^{+2} . В одном варианте реализации изобретения, когда p равен +1, m равно 1 и когда p равен +2, m равен $\frac{1}{2}$.

Пролекарства индоксимода

[0032] В одном варианте реализации изобретения описано пролекарство индоксимода. В одном варианте реализации изобретения структура пролекарства в форме свободного основания или соли предложена в Формуле 2:



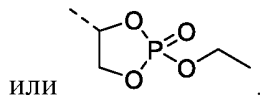
Формула 2

[0033] В одном варианте реализации изобретения R^1 представляет собой $-OH$, $-OC_2$ -алкил, $-OCH_2CH(OH)CH_2OH$, $-O(CH_2)_2N(CH_3)_2$, $-OC_1$ -алкил- R^3 , $-NHC^{(S)}HR^4(COOH)$, $-NHC^{(R)}HR^4(COOH)$, $-OC_{1-6}$ алкил R^6 , $-OC_{1-2}$ алкил- $C^{(S)}H(NH_2)(COOH)$, или $-OC_{1-2}$ алкил-

$C^{(R)}H(NH_2)(COOH)$. В одном варианте реализации изобретения R^1 представляет собой $-NHC^{(S)}HR^4(COOCH_3)$ или $-NHC^{(R)}HR^4(COOCH_3)$.

[0034] В одном варианте реализации изобретения R^2 представляет собой $-H$, $-C(O)C^{(S)}H(NH_2)R^4$, $-C(O)C^{(R)}H(NH_2)R^4$, $-C(O)CH_2C^{(S)}H(NH_2)-C(O)OCH_3$, $-C(O)OR^5$ или $-C(O)NHR^5$.

[0035] В одном варианте реализации изобретения R^3 представляет собой тетрагидропиран



[0036] В одном варианте реализации изобретения R^4 представляет собой $-H$, $-C_{1-5}$ алкил, $-(CH_2)_{1-2}SH$, $-C_{1-5}$ алкил SC_{1-5} алкил, $-C_{1-5}$ алкил OC_{1-5} алкил, $-CH_2-R^6$, $-CH_2OH$, $-CH(OH)CH_3$, $-(CH_2)_{1-2}C(O)NH_2$, $-(CH_2)_{1-3}C(O)OH$, $-(CH_2)_{1-4}NH_2$ или $-(CH_2)_{1-3}NC(=NH_2)NH_2$.

[0037] В одном варианте реализации изобретения, когда R^4 не представляет собой $-H$, $C^{(S)}$ и $C^{(R)}$ представляют собой углероды с S или R стереохимией, соответственно.

[0038] В одном варианте реализации изобретения R^5 представляет собой $-H$, C_{1-6} алкил R^6 или R^6 . В одном варианте реализации изобретения R^6 выбран из группы, состоящей из $-H$, арила, алкиларила, гетероарила, циклоалкила и гетероциклоалкила, причем арил, алкиларил, гетероарил, циклоалкил или гетероциклоалкил необязательно замещен одним, двумя или тремя R^7 группами.

[0039] В одном варианте реализации изобретения каждый R^7 независимо представляет собой галоген, циано, нитро, $-OR$, $-N(R)_2$, $-SR$, $-C(O)OR$, C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, $-C(O)N(R)_2$, $-C(O)R$, $-S(O)R$, $-S(O)OR$, $-S(O)N(R)_2$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2OR$, $-S(O)_2N(R)_2$, $-OC(O)R$, $-OC(O)OR$, $-OC(O)N(R)_2$, $-N(R)C(O)R$, $-N(R)C(O)OR$ или $-N(R)C(O)N(R)_2$, причем R представляет собой H или C_{1-4} алкил.

[0040] В некоторых вариантах реализации изобретения пролекарства Формулы 2, R^1 не может представлять собой $-OH$, когда R^2 представляет собой H .

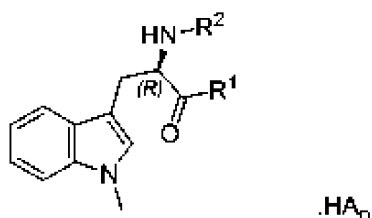
[0041] Более того, во всех вариантах реализации изобретения пролекарство не может представлять собой N^α -*трет*-бутоксикарбонил-1-метил-*D*-триптофан, этил- N^α -бензил-1-метил-*D*-триптофанат или бензил- N^α -(*трет*-бутоксикарбонил)-1-метил-*D*-триптофанат.

[0042] В одном варианте реализации изобретения HA_n представляет собой кислоту. В одном варианте реализации изобретения кислота HA_n выбрана из группы, состоящей из PO_4H_3 (фосфорной кислоты), SO_4H_2 (серной кислоты), HCl (соляной кислоты), HSO_3CH_3 (метансульфоукислоты), $C_6H_5SO_3H$ (бензолсульфоукислоты), уксусной кислоты, аскорбиновой

кислоты, аспарагиновой кислоты, глутаминовой кислоты, глутаровой кислоты, молочной кислоты, малеиновой кислоты, малоновой кислоты, щавелевой кислоты, янтарной кислоты, фумаровой кислоты, винной кислоты и лимонной кислоты.

[0043] В одном варианте реализации изобретения кислота HA_n присутствует в стехиометрическом соотношении n таком, чтобы полученное пролекарство было нейтрально заряженным. Соответственно, в одном варианте реализации изобретения стехиометрическое соотношение n кислоты HA_n равно 0, 0,5, 1 или 2 так, чтобы пролекарство было нейтрально заряженным

[0044] В изобретении также предложены пролекарства индоксимода в форме их свободного основания или в форме соли. В одном варианте реализации изобретения пролекарства индоксимода представлены соединениями Формулы 2,

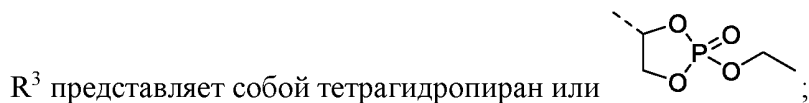


Формула 2

где

R¹ представляет собой -OH, -OC₂₋₃алкил, -OCH₂CH(OH)CH₂OH, -O(CH₂)₂N(CH₃)₂, -OC₁₋₃алкил-R³, -NHC^(S)HR⁴(COOH), -NHC^(R)HR⁴(COOH), -OC₁₋₆алкилR⁶, -OC₁₋₂алкил, -C^(S)H(NH₂)(COOH) или -OC₁₋₂алкил-C^(R)H(NH₂)(COOH);

R^2 представляет собой $-H$, $-C(O)C^{(S)}H(NH_2)R^4$, $-C(O)C^{(R)}H(NH_2)R^4$, $-C(O)CH_2C^{(S)}H(NH_2)-C(O)OCH_3$, $-C(O)OR^5$ или $-C(O)NHR^5$,



где R⁴ представляет собой H, -C₁₋₅алкил, -(CH₂)₁₋₂SH, C₁₋₅алкилSC₁₋₅алкил, -C₁₋₅алкилOC₁₋₅алкил, -CH₂-R⁶, -CH₂OH, -CH(OH)CH₃, -(CH₂)₁₋₂C(O)NH₂, -(CH₂)₁₋₃C(O)OH, -(CH₂)₁₋₄NH₂ или -(CH₂)₁₋₃NC(=NH₂)NH₂;

где $C^{(S)}$ и $C^{(R)}$ представляет углерод с S или R стереохимией, соответственно, когда R^4 не представляет собой -H; где R^5 представляет собой -H, C_{1-6} алкил R^6 ; или R^6

где R^6 представляет собой H, арил, алкиларил, гетероарил, циклоалкил или гетероциклоалкил, причем такой арил, алкиларил, гетероарил, циклоалкил или гетероциклоалкил необязательно замещен одним, двумя или тремя R^7 группами;

где каждый R^7 независимо выбран из галогена, циано, нитро, -OR, -N(R)₂, -SR, -C(O)OR, C₁₋₆алкила, C₁₋₆галогеналкила, -C(O)N(R)₂, -C(O)R, -S(O)R, -S(O)OR, -S(O)N(R)₂, -S(O)₂R, -S(O)₂OR, -S(O)₂N(R)₂, -OC(O)R, -OC(O)OR, -OC(O)N(R)₂, -N(R)C(O)R, -N(R)C(O)OR или -N(R)C(O)N(R)₂;

где R представляет собой -H или C₁₋₄алкил;
при условии, что R^1 не может представлять собой -OH, когда R^2 представляет собой -H и соединение не может представлять собой

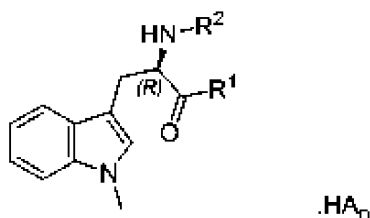
N^α -*трет*-бутоксикарбонил-1-метил-*D*-триптофан

этил- N^α -бензил-1-метил-*D*-триптофанат

бензил- N^α -(*трет*-бутоксикарбонил)-1-метил-*D*-триптофанат

HA_n представляет собой кислоту, выбранную из группы, состоящей из PO₄H₃ (фосфорной кислоты), SO₄H₂ (серной кислоты), HCl (соляной кислоты), HSO₃CH₃ (метансульфоукислоты), C₆H₅SO₃H (бензолсульфоукислоты), уксусной кислоты, аскорбиновой кислоты, аспарагиновой кислоты, глутаминовой кислоты, глутаровой кислоты, молочной кислоты, малеиновой кислоты, малоновой кислоты, щавелевой кислоты, янтарной кислоты, фумаровой кислоты, винной кислоты и лимонной кислоты; и *n* представляет собой стехиометрическое соотношение равное 0, 0,5, 1 или 2, чтобы обеспечить нетральность зарядов полученной соли.

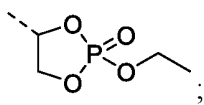
[0045] В другом варианте реализации изобретения в изобретении предложены пролекарства индоксимода, в форме свободного основания и форме соли, как представлено соединениями Формулы 2,



Формула 2

где R^1 представляет собой $-\text{OH}$, $-\text{OC}_{2-3}\text{алкил}$, $-\text{OCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ или $-\text{OC}_{1-3}\text{алкил}-R^3$, -

R^2 представляет собой H или $-\text{C}(\text{O})\text{C}^{(S)}\text{H}(\text{NH}_2)R^4$,

R^3 представляет собой тетрагидропиран или ;

где R^4 представляет собой H , $-\text{C}_{1-5}\text{алкил}$, $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{SH}$, $-(\text{CH}_2)_{1-3}\text{SCH}_3$, $-(\text{CH}_2)_{1-3}\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2-R^6$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$, $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_{1-3}\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-(\text{CH}_2)_{1-4}\text{NH}_2$, или $-(\text{CH}_2)_{1-3}\text{NC}(=\text{NH}_2)\text{NH}_2$;

где $\text{C}^{(S)}$ представляет углерод с S стереохимией, когда R^4 не представляет собой H ;

где R^6 представляет собой H , арил, алкиларил, гетероарил, циклоалкил, гетероциклоалкил, причем такой арил, алкиларил, гетероарил, циклоалкил или гетероциклоалкил необязательно замещен одним, двумя или тремя R^7 группами;

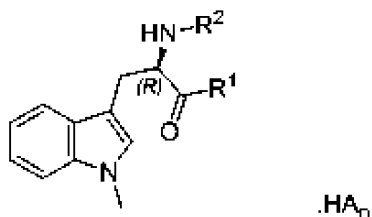
где каждый R^7 независимо представляет собой галоген, циано, нитро, $-\text{OR}$, $-\text{N}(\text{R})_2$, $-\text{SR}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}$, $\text{C}_{1-6}\text{алкил}$, $\text{C}_{1-6}\text{галогеналкил}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}$, $-\text{S}(\text{O})\text{OR}$, $-\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R})_2$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{OR}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R})_2$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R})_2$, $-\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{O})\text{R}$, $-\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{O})\text{OR}$, или $-\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R})_2$;

где R представляет собой H или $\text{C}_{1-4}\text{алкил}$;

при условии, что R^1 не может представлять собой $-\text{OH}$, когда R^2 представляет собой H ;

HA_n представляет собой кислоту, выбранную из группы, состоящей из PO_4H_3 (фосфорной кислоты), SO_4H_2 (серной кислоты), HCl (соляной кислоты), HSO_3CH_3 (метансульфоикислоты), $\text{C}_6\text{H}_5\text{SO}_3\text{H}$ (бензолсульфоикислоты), уксусной кислоты, аскорбиновой кислоты, аспарагиновой кислоты, глутаминовой кислоты, глутаровой кислоты, молочной кислоты, малеиновой кислоты, малоновой кислоты, щавелевой кислоты, янтарной кислоты, фумаровой кислоты, винной кислоты и лимонной кислоты; и n представляет собой стехиометрическое соотношение равное 0, 0,5, 1 или 2, чтобы обеспечить нейтральность заряда полученной соли.

[0046] В предпочтительном варианте реализации изобретения в изобретении предложены пролекарства индоксимода в форме свободного основания и форме соли, как представлено соединениями Формулы 2,

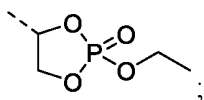


Формула 2

где

R^1 представляет собой $-OH$, $-OC_2$ -алкил, $-OCH_2CH(OH)CH_2OH$, $-O(CH_2)_2N(CH_3)_2$ или $-OC_{1-3}$ -алкил- R^3 ,

R^2 представляет собой H или $-C(O)C^{(S)}H(NH_2)R^4$,

R^3 представляет собой тетрагидропиран или ;

где R^4 представляет собой H , $-C_{1-5}$ -алкил, $-CH_2-R^6$, $-(CH_2)_{1-2}C(O)NH_2$, $-(CH_2)_2SCH_3$, $-(CH_2)_{1-3}C(O)OH$ или $-(CH_2)_{1-4}NH_2$

где $C^{(S)}$ представляет углерод с S стереохимией, когда R^4 не представляет собой $-H$;

где R^6 представляет собой $-H$, арил, алкиларил или гетероарил, причем такой арил, алкиларил или гетероарил необязательно замещен одной R^7 группой;

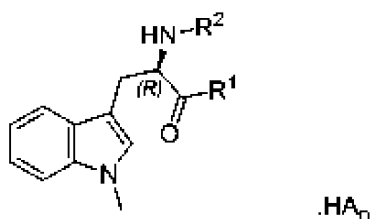
где R^7 выбран из галогена, циано, нитро, $-OR$, $-N(R)_2$, $-SR$, $-C(O)OR$, C_{1-6} -алкила, C_{1-6} -галогеналкила, $-C(O)N(R)_2$, $-C(O)R$, $-S(O)R$, $-S(O)OR$, $-S(O)N(R)_2$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2OR$, $-S(O)_2N(R)_2$, $-OC(O)R$, $-OC(O)OR$, $-OC(O)N(R)_2$, $-N(R)C(O)R$, $-N(R)C(O)OR$ или $-N(R)C(O)N(R)_2$;

где R представляет собой $-H$ или C_{1-4} -алкил;

при условии, что R^1 не может представлять собой $-OH$, когда R^2 представляет собой H ;

HA_n представляет собой кислоту, выбранную из группы PO_4H_3 (фосфорной кислоты), SO_4H_2 (серной кислоты), HCl (соляной кислоты), HSO_3CH_3 (метансульфоукислоты) или $C_6H_5SO_3H$ (бензолсульфоукислоты); и n представляет собой стехиометрическое соотношение равное 0, 0,5, 1 или 2, чтобы обеспечить нетральность заряда полученной соли.

[0047] В другом предпочтительном варианте реализации изобретения в изобретении предложены пролекарства индоксимода в форме свободного основания и форме соли, как представлено соединениями Формулы 2,

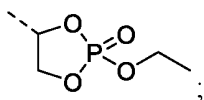


Формула 2

где

R^1 представляет собой $-OH$, $-OC_2$ -алкил, $-OCH_2CH(OH)CH_2OH$, $-O(CH_2)_2N(CH_3)_2$ или $-OC_{1-3}$ алкил- R^3 ,

R^2 представляет собой H или $-C(O)C^{(S)}H(NH_2)R^4$,

R^3 представляет собой тетрагидропиран или ;

где R^4 представляет собой $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-C^{(S)}H(CH)_3CH_2CH_3$, $-(CH_2)_2SCH_3$, $-CH_2-R^6$, $-(CH_2)_2C(O)NH_2$, $-(CH_2)_3C(O)OH$ или $-(CH_2)_4NH_2$;

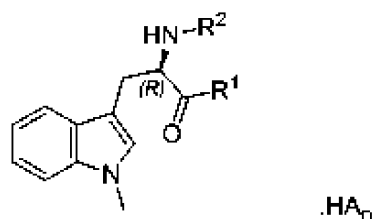
где $C^{(S)}$ представляет углерод с S стереохимией;

где R^6 представляет собой фенил;

при условии, что R^1 не может представлять собой $-OH$, когда R^2 представляет собой H ;

HA_n представляет собой кислоту, выбранную из группы, состоящей из PO_4H_3 (фосфорной кислоты), SO_4H_2 (серной кислоты), HCl (соляной кислоты) HSO_3CH_3 (метансульфоукислоты), и $C_6H_5SO_3H$ (бензолсульфоукислоты), и n представляет собой стехиометрическое соотношение равное 0, 0,5, 1 или 2, чтобы обеспечить нетральность заряда полученной соли.

[0048] В наиболее предпочтительном варианте реализации изобретения в изобретении предложены пролекарства индоксимода в форме свободного основания и форме соли, как представлено соединениями Формулы 2,



Формула 2

где

R¹ представляет собой -OC₂₋₃алкил или -OCH₂CH(OH)CH₂OH,

R² представляет собой H или -C(O)C^(S)H(NH₂)R⁴,

где R⁴ представляет собой -CH₂CH(CH₃)₂, -(CH₂)₂SCH₃, или -(CH₂)₂C(O)NH₂;

где C^(S) представляет углерод с S стереохимией

при условии, что R¹ не может представлять собой -OH, когда R² представляет собой H,

HA представляет собой кислоту, выбранную из группы PO₄H₃ (фосфорной кислоты), SO₄H₂ (серной кислоты), HCl (соляной кислоты) HSO₃CH₃ (метансульфокислоты) или C₆H₅SO₃H (бензолсульфокислоты); и n представляет собой стехиометрическое соотношение равное 0, 0,5, 1 или 2, чтобы обеспечить нетральность заряда полученной соли.

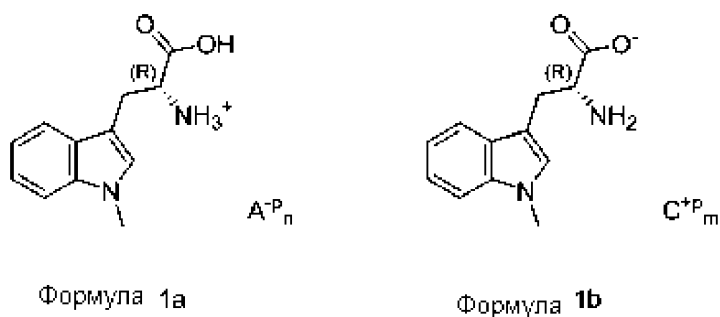
[0049] В предпочтительном варианте реализации изобретения в изобретении предложены пролекарства индоксимода в форме их свободного основания или подходящей формы фармацевтически приемлемой соли, как представлено соединениями Формулы 2, проиллюстрированными в Таблице

[0050] В одном варианте реализации изобретения пролекарство по существу включает по меньшей мере одно из следующих соединений: (i) этил-N^α-(L-лейцил)-1-метил-D-триптофанат; (ii) 2,3-дигидроксипропил 1-метил-D-триптофанат; (iii) N^α-(L-лейцил)-1-метил-D-триптофан; (iv) этил-N^α-(L-изолейцил)-1-метил-D-триптофанат; (v) N^α-(L-глицил)-1-метил-D-триптофан; (vi) (S)-5-амино-6-(((R)-1-карбокси-2-(1-метил-1H-индол-3-илэтил)амино)-6-оксогексановая кислота; (vii) N^α-(L-лизил)-1-метил-D-триптофан; (viii) N^α-(L-фенилаланил)-1-метил-D-триптофан; (ix) этил-N^α-(L-глутаминил)-1-метил-D-триптофанат; (x) 2-(диметиламино)этил-1-метил-D-триптофанат; (xi) (2-этоксид-2-оксидо-1,3,2-диоксафосфолан-

4-ил)метил 1-метил-*D*-триптофанат; (xii) 2-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)этил-1-метил-*D*-триптофанат; (xiii) этил-1-метил-*D*-триптофанат; (xiv) изопропил-1-метил-*D*-триптофанат; (xv) *N*^α-(*L*-метионил)-1-метил-*D*-триптофан; или (xvi) этил-*N*^α-(*L*-метионил)-1-метил-*D*-триптофанат.

Фармацевтические композиции солей и пролекарств индоксимода

[0051] В первом аспекте в изобретении предложена фармацевтическая композиция, содержащая соли индоксимода, как представлено соединениями Формулы 1a и 1b,



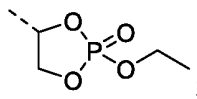
где A^-_n представляет собой неорганический или органический анион и C^+_m представляет собой неорганический катион в состоянии ионизации и при стехиометрическом соотношении, которое обеспечивает нейтральность заряда молекулы.

[0052] Во втором варианте реализации изобретения первого аспекта в изобретении предложена фармацевтическая композиция, содержащая соли индоксимода, как представлено соединениями Формулы 1a, где A^-_n представляет собой анион, выбранный из группы, состоящей из хлорида, фосфата, сульфата, мезилата, бензилата, ацетата, аскорбата, аспартата, глутамата, глутарата, лактата, малеата, малоната, оксалата, сукцината, фумарата, тартрата и цитрата, причем отрицательный заряд p равен -1, -2 или -3 при стехиометрическом соотношении n равном 1, $\frac{1}{2}$ или $\frac{1}{3}$, соответственно, так что оно удовлетворяет стехиометрическим условиям нейтральности зарядов.

[0053] В третьем варианте реализации изобретения первого аспекта в изобретении предложена фармацевтическая композиция, содержащая соли индоксимода, как представлено соединениями Формулы 1b, где C^+_m представляет собой катион, выбранный из группы Li^+ ,

R^2 представляет собой $-H$, $-C(O)C^{(S)}H(NH_2)R^4$, $-C(O)C^{(R)}H(NH_2)R^4$, $-C(O)CH_2C^{(S)}H(NH_2)-C(O)OCH_3$, $-C(O)OR^5$ или $-C(O)NHR^5$,

R^3 представляет собой тетрагидропиран или



где R^4 представляет собой H , $-C_{1-5}$ алкил, $-(CH_2)_{1-2}SH$, C_{1-5} алкил SC_{1-5} алкил, $-C_{1-5}$ алкил OC_{1-5} алкил, $-CH_2-R^6$, $-CH_2OH$, $-CH(OH)CH_3$, $-(CH_2)_{1-2}C(O)NH_2$, $-(CH_2)_{1-3}C(O)OH$, $-(CH_2)_{1-4}NH_2$ или $-(CH_2)_{1-3}NC(=NH_2)NH_2$;

где $C^{(S)}$ и $C^{(R)}$ представляет углерод с S или R стереохимией, соответственно, когда R^4 не представляет собой $-H$; где R^5 представляет собой $-H$, C_{1-6} алкил R^6 ; или R^6

где R^6 представляет собой H , арил, алкиларил, гетероарил, циклоалкил или гетероциклоалкил, причем такой арил, алкиларил, гетероарил, циклоалкил или гетероциклоалкил необязательно замещен одним, двумя или тремя R^7 группами;

где каждый R^7 независимо выбран из галогена, циано, нитро, $-OR$, $-N(R)_2$, $-SR$, $-C(O)OR$, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, $-C(O)N(R)_2$, $-C(O)R$, $-S(O)R$, $-S(O)OR$, $-S(O)N(R)_2$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2OR$, $-S(O)_2N(R)_2$, $-OC(O)R$, $-OC(O)OR$, $-OC(O)N(R)_2$, $-N(R)C(O)R$, $-N(R)C(O)OR$ или $-N(R)C(O)N(R)_2$;

где R представляет собой $-H$ или C_{1-4} алкил;

при условии, что R^1 не может представлять собой $-OH$, когда R^2 представляет собой $-H$ и соединение не может представлять собой

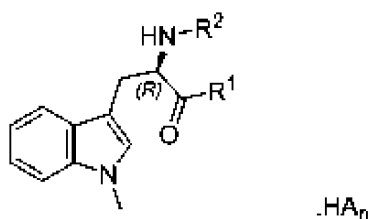
N^a -*трет*-бутоксикарбонил-1-метил-*D*-триптофан

этил- N^a -бензил-1-метил-*D*-триптофанат

бензил- N^a -(*трет*-бутоксикарбонил)-1-метил-*D*-триптофанат

HA_n представляет собой кислоту, выбранную из группы, состоящей из PO_4H_3 (фосфорной кислоты), SO_4H_2 (серной кислоты), HCl (соляной кислоты), HSO_3CH_3 (метансульфоукислоты), $C_6H_5SO_3H$ (бензолсульфоукислоты), уксусной кислоты, аскорбиновой кислоты, аспарагиновой кислоты, глутаминовой кислоты, глутаровой кислоты, молочной кислоты, малеиновой кислоты, малоновой кислоты, щавелевой кислоты, янтарной кислоты, фумаровой кислоты, винной кислоты и лимонной кислоты; и n представляет собой стехиометрическое соотношение равное 0, 0,5, 1 или 2, чтобы обеспечить нетральность заряда полученной соли.

[0057] В другом варианте реализации изобретения второго аспекта в изобретении предложена фармацевтическая композиция, содержащая пролекарства индоксимода в форме свободного основания и форме соли, как представлено соединениями Формулы 2,

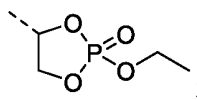


Формула 2

где R¹ представляет собой -ОН, -ОС₂₋₃алкил, -ОСН₂СН(ОН)СН₂ОН, -О(СН₂)₂N(СН₃)₂ или -ОС₁₋₃алкил-R³, -

R^2 представляет собой H или $-C(O)C^{(S)}H(NH_2)R^4$,

R^3 представляет собой тетрагидропиран или



где R⁴ представляет собой H, -C₁₋₅алкил, -(CH₂)₁₋₂SH, -(CH₂)₁₋₃SCH₃, -(CH₂)₁₋₃OCH₃, -CH₂-R⁶, -CH₂OH, -CH(OH)CH₃, -(CH₂)₁₋₂C(O)NH₂, -(CH₂)₁₋₃C(O)OH, -(CH₂)₁₋₄NH₂, или -(CH₂)₁₋₃NC(=NH₂)NH₂;

где $C^{(S)}$ представляет углерод с S стереохимией, когда R^4 не представляет собой H;

где R⁶ представляет собой Н, арил, алкиларил, гетероарил, циклоалкил, гетероциклоалкил, причем такой арил, алкиларил, гетероарил, циклоалкил или гетероциклоалкил необязательно замещен одним, двумя или тремя R⁷ группами;

где каждый R⁷ независимо представляет собой галоген, циано, нитро, -OR, -N(R)₂, -SR, -C(O)OR, C₁₋₆алкил, C₁₋₆галогеналкил, -C(O)N(R)₂, -C(O)R, -S(O)R, -S(O)OR, -S(O)N(R)₂, -S(O)₂R, -S(O)₂OR, -S(O)₂N(R)₂, -OC(O)R, -OC(O)OR, -OC(O)N(R)₂, -N(R)C(O)R, -N(R)C(O)OR, или -N(R)C(O)N(R)₂;

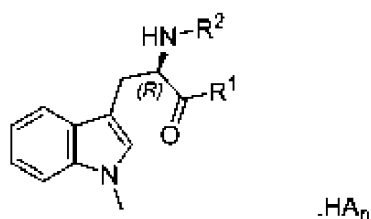
где R представляет собой H или C₁₋₄алкил;

при условии, что R^1 не может представлять собой -ОН, когда R^2 представляет собой Н;

HA_n представляет собой кислоту, выбранную из группы, состоящей из PO₄H₃ (фосфорной кислоты), SO₄H₂ (серной кислоты), HCl (соляной кислоты), HSO₃CH₃ (метансульфоикислоты), C₆H₅SO₃H (бензолсульфоикислоты), уксусной кислоты, аскорбиновой кислоты, аспарагиновой кислоты, глутаминовой кислоты, глутаровой кислоты, молочной

кислоты, малеиновой кислоты, малоновой кислоты, щавелевой кислоты, янтарной кислоты, фумаровой кислоты, винной кислоты и лимонной кислоты; и n представляет собой стехиометрическое соотношение равное 0, 0,5, 1 или 2, чтобы обеспечить нейтральность заряда полученной соли.

[0058] В предпочтительном варианте реализации изобретения второго аспекта в изобретении предложена фармацевтическая композиция, содержащая пролекарства индоксимода в форме свободного основания и форме соли, как представлено соединениями Формулы 2,



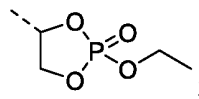
Формула 2

где

R^1 представляет собой -OH, -OC₂₋₃алкил, -OCH₂CH(OH)CH₂OH, -O(CH₂)₂N(CH₃)₂ или -OC₁₋₃алкил- R^3 ,

R^2 представляет собой H или -C(O)C^(S)H(NH₂) R^4 ,

R^3 представляет собой тетрагидропиран или



где R^4 представляет собой H, -C₁₋₅алкил, -CH₂- R^6 , -(CH₂)₁₋₂C(O)NH₂, -(CH₂)₂SCH₃, -(CH₂)₁₋₃C(O)OH или -(CH₂)₁₋₄NH₂

где C^(S) представляет углерод с *S* стереохимией, когда R^4 не представляет собой -H;

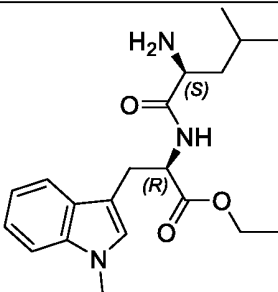
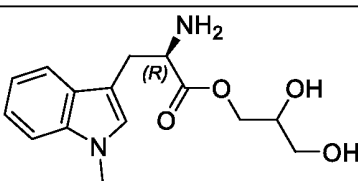
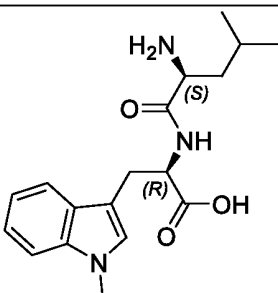
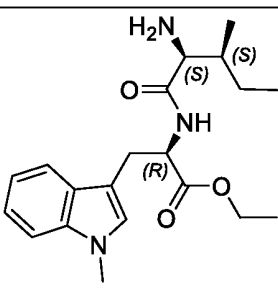
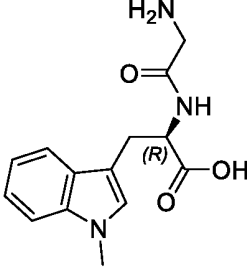
где R^6 представляет собой -H, арил, алкиларил или гетероарил, причем такой арил, алкиларил или гетероарил необязательно замещен одной R^7 группой;

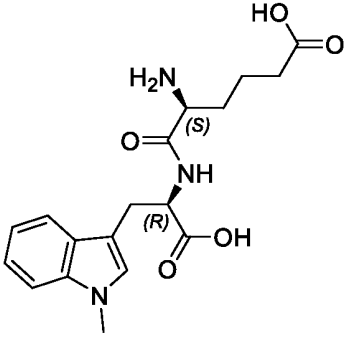
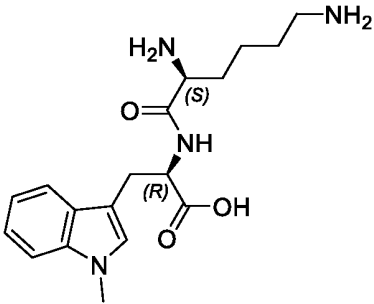
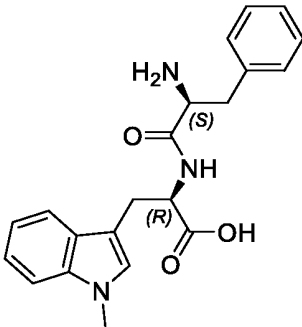
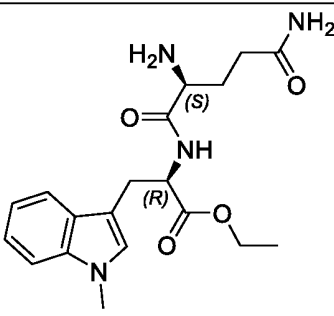
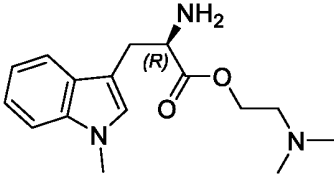
где R^7 выбран из галогена, циано, нитро, -OR, -N(R)₂, -SR, -C(O)OR, C₁₋₆алкила, C₁₋₆галогеналкила, -C(O)N(R)₂, -C(O)R, -S(O)R, -S(O)OR, -S(O)N(R)₂, -S(O)₂R, -S(O)₂OR, -S(O)₂N(R)₂, -OC(O)R, -OC(O)OR, -OC(O)N(R)₂, -N(R)C(O)R, -N(R)C(O)OR или -N(R)C(O)N(R)₂;

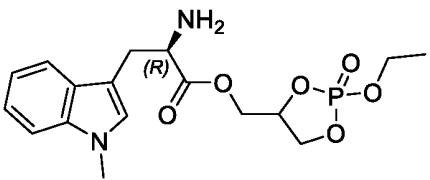
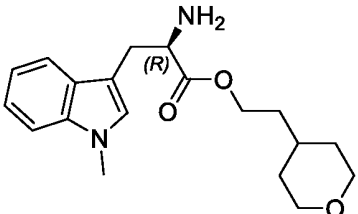
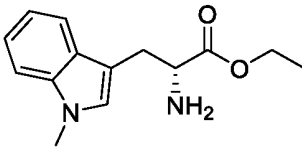
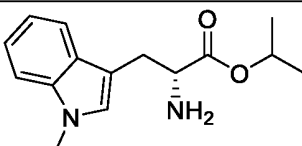
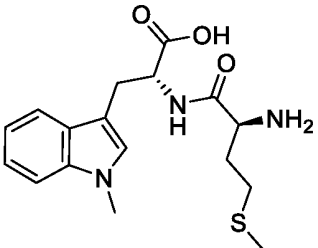
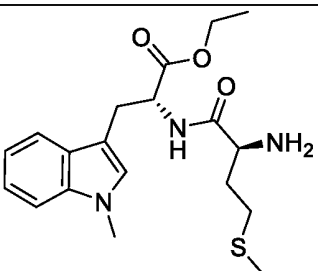
где R представляет собой -H или C₁₋₄алкил;

при условии, что R^1 не может представлять собой -OH, когда R^2 представляет собой H;

Таблица 1. Пролекарства индоксимода

Номер соединения	Структура	Название
01		этил- N^{α} -(<i>L</i> -лейцил)-1-метил- <i>D</i> -триптофанат
02		2,3-дигидроксипропил-1-метил- <i>D</i> -триптофанат
03		N^{α} -(<i>L</i> -лейцил)-1-метил- <i>D</i> -триптофан
04		этил- N^{α} -(<i>L</i> -изолейцил)-1-метил- <i>D</i> -триптофанат
05		N^{α} -(<i>L</i> -глицил)-1-метил- <i>D</i> -триптофан

06		(<i>S</i>)-5-амино-6-(((<i>R</i>)-1-карбокси-2-(1-метил-1 <i>H</i> -индол-3-ил)этил)амино)-6-оксогексановая кислота
07		<i>N</i> ^α -(<i>L</i> -лизил)-1-метил- <i>D</i> -триптофан
08		<i>N</i> ^α -(<i>L</i> -фенилаланил)-1-метил- <i>D</i> -триптофан
09		этил- <i>N</i> ^α -(<i>L</i> -глутаминил)-1-метил- <i>D</i> -триптофанат
10		2-(диметиламино)этил-1-метил- <i>D</i> -триптофанат

11		(2-этокси-2-оксидо-1,3,2-диоксафосфолан-4-ил)метил 1-метил- <i>D</i> -триптофанат
12		2-(тетрагидро-2 <i>H</i> -пиран-4-ил)этил-1-метил- <i>D</i> -триптофанат
13		этил-1-метил- <i>D</i> -триптофанат
14		изопропил-1-метил- <i>D</i> -триптофанат
15		N^{α} -(<i>L</i> -метионил)-1-метил- <i>D</i> -триптофан
16		этил- N^{α} -(<i>L</i> -метионил)-1-метил- <i>D</i> -триптофанат

[0062] В другом аспекте в изобретении предложены способы применения препаратов Формул 1 и 2 для модуляции активности пути индоламин-2,3-диоксигеназы у нуждающегося в этом субъекта, включающие пероральное введение терапевтически эффективных количеств таких композиций такому субъекту в подходящей фармацевтической форме или несущей среде.

[0063] В другом аспекте в изобретении предложены способы применения препаратов Формул 1a, 1b и 2 для лечения рака у нуждающегося в этом субъекта, включающие пероральное введение терапевтически эффективных количеств таких композиций такому субъекту в подходящей фармацевтической форме или несущей среде.

[0064] В другом аспекте, в изобретении предложены способы применения препаратов Формул 1a, 1b и 2 для лечения опухолеспецифической иммуносупрессии, связанной с раком, у субъекта, нуждающегося в этом, включая пероральное введение достаточных количеств таких композиций такому субъекту в подходящей фармацевтической форме или несущей среде

[0065] В другом аспекте, в изобретении предложены способы применения препаратов Формул 1a, 1b и 2 для лечения иммуносупрессии, связанной с инфекционными заболеваниями (например, ВИЧ-1-инфекция, грипп), у субъекта, нуждающегося в этом, включая пероральное введение достаточных количеств таких композиций такому субъекту в подходящей фармацевтической форме или несущей среде.

[0066] В одном варианте реализации изобретения соль и/или пролекарство индоксимода включены в состав фармацевтической композиции, и композиция включена в твердую капсулу, желатиновую капсулу, таблетку или пиллюлю. В одном варианте реализации изобретения соль и/или пролекарство включено в растворимую капсулу.

[0067] В конкретных вариантах реализации изобретения композиции по данному изобретению могут дополнительно содержать другие вспомогательные компоненты, обычно встречающиеся в фармацевтических композициях на их установленных в данной области техники уровнях потребления. Так, например, композиции могут содержать дополнительные материалы, пригодные для физического приготовления разнообразных лекарственных форм композиций по данному изобретению, такие как красители, ароматизаторы, консерванты, антиоксиданты, придающие непрозрачность агенты, загустители и стабилизаторы. Препараты можно стерилизовать и, при желании, смешивать со вспомогательными агентами, например смазками, консервантами, стабилизаторами, смачивающими агентами, эмульгаторами, солями для воздействия на осмотическое давление, буферами, красителями, ароматизаторами и/или ароматическими веществами и т.п. которые не оказывают разрушительного воздействия на олигонуклеотид(ы) композиции.

[0068] В некоторых вариантах реализации изобретения фармацевтические композиции по данному изобретению содержат один или несколько эксципиентов. В некоторых таких вариантах эксципиенты выбраны из воды, солевых растворов, спирта, полиэтиленгликолей, желатина, лактозы, моногидрата лактозы, амилазы, стеарата магния, талька, кремниевой кислоты, вязкого парафина, гидроксиметилцеллюлозы, микрокристаллической целлюлозы и поливинилпирролидона.

[0069] В некоторых вариантах реализации изобретения фармацевтическую композицию по данному изобретению получают с использованием известных методик, включая, но не ограничиваясь ими, смешивание, растворение, гранулирование, дражирование, измельчение, эмульгирование, инкапсулирование, захват или таблетирование.

[0070] Дополнительные варианты реализации изобретения относятся к фармацевтическим композициям, в которых композиция выбрана из группы, состоящей из твердого вещества, порошка, жидкости и геля. В некоторых вариантах реализации изобретения фармацевтическая композиция по данному изобретению представляет собой жидкость (например, суспензию, эликсир и/или раствор). В некоторых таких вариантах реализации изобретения жидкую фармацевтическую композицию изготавливают с использованием компонентов, известных в данной области техники, включая, но не ограничиваясь ими, воду, гликоли, масла, спирты, ароматизаторы, консерванты и красители.

[0071] В некоторых вариантах реализации изобретения фармацевтическая композиция по данному изобретению представляет собой твердое вещество (например, порошок, таблетку и/или капсулу). В некоторых таких вариантах реализации изобретения твердая фармацевтическая композиция, содержащая один или несколько компонентов, известных в данной области техники, включает, не ограничиваясь ими, крахмалы, сахара, разбавители, гранулирующие агенты, смазывающие вещества, связующие вещества и дезинтегрирующие агенты.

[0072] В некоторых вариантах реализации изобретения фармацевтическая композиция по данному изобретению содержит систему доставки. Примеры систем доставки включают, но не ограничиваются ими, липосомы и эмульсии. Некоторые системы доставки пригодны для приготовления определенных фармацевтических композиций, в том числе содержащих гидрофобные соединения. В некоторых вариантах реализации изобретения применяют некоторые органические растворители, такие как диметилсульфоксид.

[0073] В некоторых вариантах реализации изобретения фармацевтическая композиция по данному изобретению содержит систему сорастворителя. Некоторые из таких систем сорастворителя включают, например, бензиловый спирт, неполярное поверхностно-активное вещество, смешиваемый с водой органический полимер и водную фазу. В некоторых вариантах реализации изобретения такие системы сорастворителя применяют для гидрофобных соединений. Неограничивающим примером такой системы сорастворителя является система сорастворителя VPD, которая представляет собой абсолютный этанол, содержащий 3% мас./об. бензинового спирта, 8% мас./об. неполярного поверхностно-активного вещества полисорбата 80 и 65% мас./об. полиэтилтенгликоля 300. Соотношения таких систем сорастворителя могут значительно варьироваться без существенного изменения их характеристик растворимости и токсичности. Кроме того, идентичность компонентов сорастворителя может варьироваться, например, вместо полисорбата 80 могут быть применены другие поверхностно-активные вещества; может варьироваться размер фракции полиэтилтенгликоля; другие биосовместимые полимеры могут заменить полиэфилтенгликоль, например, поливинилпирролидон; и другие сахара или полисахариды могут заменить декстрозу.

[0074] В некоторых вариантах реализации изобретения фармацевтическая композиция по данному изобретению содержит систему с замедленным высвобождением. Неограничивающий пример такой системы с замедленным высвобождением представляет собой полупроницаемую матрицу твердых гидрофобных полимеров. В некоторых вариантах реализации изобретения системы с замедленным высвобождением могут, в зависимости от их химической природы, высвобождать фармацевтические агенты в течение нескольких часов, дней, недель или месяцев.

[0075] В некоторых вариантах реализации изобретения фармацевтическую композицию по данному изобретению изготавливают для перорального введения. В некоторых таких вариантах реализации изобретения фармацевтическую композицию получают путем объединения одного или нескольких агентов и фармацевтически приемлемых носителей. Некоторые из таких носителей позволяют составлять фармацевтические композиции в виде таблеток, пилюль, драже, капсул, жидкостей, гелей, сиропов, взвесей, суспензий и т.п., для перорального приема субъектом. Пригодные эксципиенты включают, но не ограничиваются ими, наполнители, такие как сахара, включающие лактозу, моногидрат лактозы, сахарозу, маннит или сорбит; целлюлозные препараты, такие как, например, кукурузный крахмал,

пшеничный крахмал, рисовый крахмал, картофельный крахмал, желатин, трагакант камеди, целлюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, натрийкарбоксиметилцеллюлоза, микрокристаллическая целлюлоза и/или поливинилпирролидон (ПВП). В некоторых вариантах реализации изобретения такую смесь необязательно измельчают и необязательно добавляют вспомогательные вещества. В некоторых вариантах реализации изобретения фармацевтические композиции формируют для получения таблеток или драже. В некоторых вариантах реализации изобретения дезинтегрирующие агенты (например, поперечно-сшитая карбоксиметилцеллюлоза, такая как натрийкроскармеллоза, поперечно-сшитый поливинилпирролидон, агар или альгиновая кислота или ее соль, такая как альгинат натрия).

[0076] В некоторых вариантах реализации изобретения ядра драже снабжены покрытиями. В некоторых таких вариантах реализации изобретения могут быть применены концентрированные растворы сахара, которые могут необязательно содержать гуммиарабик, тальк, поливинилпирролидон, карбопольный гель, полиэтиленгликоль и/или диоксид титана, растворы лака и подходящие органические растворители или смеси растворителей. Красители или пигменты могут быть добавлены к покрытиям таблеток или драже.

[0077] В некоторых вариантах реализации изобретения фармацевтические композиции для перорального введения представляют собой твердые капсулы, изготовленные из желатина. Некоторые из таких твердых капсул содержат один или несколько фармацевтических агентов по данному изобретению в смеси с одним или несколькими наполнителями, такими как лактоза, связующими, такими как крахмалы, и/или смазывающими веществами, такими как тальк или стеарат магния и, необязательно, стабилизаторами. В некоторых вариантах реализации изобретения фармацевтические композиции для перорального введения представляют собой мягкие герметичные капсулы из желатина и пластификатора, такого как глицерин или сорбит. В некоторых мягких капсулах один или несколько фармацевтических агентов по данному изобретению будут растворяться или суспендироваться в пригодных жидкостях, таких как жирные масла, жидкий парафин или жидкие полиэтиленгликоли. Кроме того, могут быть добавлены стабилизаторы.

[0078] В некоторых вариантах реализации изобретения фармацевтические композиции изготавливают для буккального введения. Некоторые из таких фармацевтических композиций представляют собой таблетки или пастилки, изготовленные традиционным принятым способом

[0079] В некоторых вариантах реализации изобретения фармацевтическую композицию изготавливают для введения путем инъекции (например, внутривенной, подкожной, внутримышечной и т.д.). В некоторых таких вариантах реализации изобретения фармацевтическая композиция содержит носитель и получается в водном растворе, таком как вода или физиологически совместимых буферах, таких как раствор Хэнкса, раствор Рингера или буфер физиологического раствора. В некоторых вариантах реализации изобретения включаются другие компоненты (например, компоненты, которые способствуют растворимости или служат в качестве консервантов). В некоторых вариантах реализации изобретения инъекционные суспензии готовят с применением подходящих жидких носителей, суспендирующих агентов и т.п. Некоторые фармацевтические композиции для инъекций представлены в единичной лекарственной форме, например, в ампулах или в контейнерах с несколькими дозами. Некоторые фармацевтические композиции для инъекций представляют собой суспензии, растворы или эмульсии на масляных или водных несущих средах и могут содержать вспомогательные агенты, такие как суспендирующие, стабилизирующие и/или диспергирующие агенты. Некоторые растворители, пригодные для применения в фармацевтических композициях для инъекций, включают, но не ограничиваются ими, липофильные растворители и жирные масла, такие как кунжутное масло, эфиры синтетических жирных кислот, такие как этилолеат или триглицериды и липосомы. Инъекционные суспензии на водной основе могут содержать вещества, которые увеличивают вязкость суспензии, такие как натрийкарбоксиметилцеллюлоза, сорбит или декстран. Необязательно, такие суспензии могут также содержать пригодные стабилизаторы или агенты, которые повышают растворимость фармацевтических агентов, чтобы обеспечить получение высококонцентрированных растворов.

[0080] В некоторых вариантах реализации изобретения фармацевтическая композиция по данному изобретению может представлять собой шипучую таблетку или гранулу. Шипучие таблетки чаще всего состоят из растворимого кислотного источника и источника карбоната для получения газообразного диоксида углерода, последний служит в качестве разрыхлителя. Кислотность, необходимая для реакции с выделением газа, может быть получена из пищевых кислот, ангидридов кислот и кислотных солей. Пищевую кислоту может представлять собой, например, лимонная кислота, винная кислота, яблочная кислота, фумаровая кислота, адипиновая кислота или янтарная кислота. Ангидрид кислоты может представлять собой янтарный ангидрид или лимонный ангидрид или т.п. Соли кислот могут представлять собой,

например, дигидрофосфат натрия (мононатрийфосфат), динатрийдигидропирофосфат (пирофосфат натрий), кислые лимонные соли (дигидроцитрат натрия и цитрат динатрия водорода), сульфит натрия (бисульфит натрия). Пригодные источники карбоната представляют собой, например, гидрокарбонат натрия, карбонат натрия, гидрокарбонат калия, карбонат калия, сесквикарбонат натрия (смесь равных молярных количеств карбоната натрия и гидрокарбоната натрия), глицинкарбонат, карбонат L-лизина, карбонат аргинина, карбонат кальция.

[0081] Выделение газа также может быть вызвано образованием других газов, таких как кислород, например, выделяемый из пербората натрия или из комбинации, например, пероксидного соединения, которое дает активный кислород в смеси с водой (например, моногидрат пербората натрия или перкарбонат натрия) и соединение хлора, которое высвобождает гипохлорит при контакте с водой (например, дихлоризоцианурат натрия или гипохлорит кальция).

[0082] Фармацевтическая композиция по данному изобретению может быть изготовлена в соответствии со стандартными способами, известными в данной области техники. Гранулы и шипучие таблетки по данному изобретению могут быть получены путем полусухого прессования или влажного гранулирования. Данные гранулы затем могут быть смешаны, например, с подходящими дезинтегрирующими агентами, скользящими веществами и смазывающими веществами и сжаты в таблетки или заполнены, например, в саше пригодного размера. Шипучие таблетки можно также получить непосредственным прессованием подходящей порошковой смеси, то есть без предшествующего гранулирования наполнителей.

[0083] Пригодные смеси для порошка или гранул по данному изобретению также могут быть получены распылительной сушкой (например, с помощью горячей сушки распылением или путем основной сушки распылением), лиофилизацией, экструзией расплава, осаждением гранул, покрытием активного фармацевтического компонента или любым другим пригодным способом. Предпочтительно, условия выбирают таким образом, чтобы предотвратить аморфизацию активного фармацевтического компонента. Полученные таким образом порошки или грануляты могут быть смешаны с одним или более пригодными компонентами, и полученные смеси могут быть спрессованы с образованием шипучих таблеток или заполнены в саше.

[0084] Все публикации, патенты и патентные заявки, включая графические материалы и приложения включены в полном объеме посредством ссылки в том же объеме, в котором каждая отдельная публикация, патент и патентная заявка, графический материал или приложение специально, или индивидуально указан, чтобы быть включенным посредством ссылки в полном объеме для всех целей.

ОПРЕДЕЛЕНИЯ

[0085] Термины, используемые в данном документе, могут предшествовать и/или сопровождаться одной чертой, «-» или «двойной чертой», «=», для указания порядка привязки связи между названным заместителем и его исходным фрагментом; одна черта указывает на одну связь, а двойная черта указывает на двойную связь или пару одиночных связей в случае спирозаместителя. В отсутствие одинарной или двойной черты, будет понятно, что между заместителем и его исходной частью образуется одинарная связь; кроме того, заместители предназначены для считывания «слева направо», если черта не указывает иначе. Например, C₁-алкоксикарбонилокси и -OC(O)C₁-алкил указывает ту же функциональную группу; аналогично арилалкил, арилалкил-, и -алкиларил указывают ту же функциональную группу.

[0086] Кроме того, некоторые термины в данном документе могут быть использованы как и моновалентные, так и двухвалентные связывающие радикалы, как было бы хорошо известно специалистам в данной области техники, и путем их представления, связывающего две другие части. Например, алкилгруппа может быть как одновалентным радикалом, так и двухвалентным радикалом; в последнем случае специалисту в данной области техники было бы очевидно, что дополнительный атом водорода удаляется из моновалентного алкильного радикала с получением подходящего двухвалентного фрагмента.

[0087] Термин «алкенил» в контексте данного документа означает углеводород с прямой или разветвленной цепью, содержащий от 2 до 10 атомов углерода, если не указано иное, и содержащий по меньшей мере одну углерод-углеродную двойную связь. Типовые примеры алкенила включают, но не ограничиваются ими, этенил, 2-пропенил, 2-метил-2-пропенил, 3-бутенил, 4-пентенил, 5-гексенил, 2-гептенил, 2-метил-1-гептенил, 3-деценил, 3,7-диметилокта 2,6-диенил.

[0088] Термин «алкокси» в контексте данного документа означает алкилгруппу, в контексте данного документа, присоединенную к исходному молекулярному фрагменту через

атом кислорода. Типовые примеры алкокси включают, но не ограничиваются ими, метокси, этокси, пропокси, 2-пропокси, бутокси, *трет*-бутокси, пентилокси и гексилокси.

[0089] Термин “алкил” в контексте данного документа означает углеводород с прямой или разветвленной цепью, содержащий от 1 до 10 атомов углерода, если не указано иное. Типовые примеры алкила включают, но не ограничиваются ими, метил, этил, *n*-пропил, изопропил, *n*-бутил, *втор*-бутил, изобутил, *трет*-бутил, *n*-пентил, изопентил, неопентил, *n*-гексил, 3-метилгексил, 2,2-диметилпентил, 2,3-диметилпентил, *n*-гептил, *n*-октил, *n*-нонил, *n*-децил. Когда «алкильная» группа является связующей группой между двумя другими группами, тогда она также может быть цепью с нормальным или разветвленным строением; примеры включают, но не ограничиваются ими, $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}_2-$.

[0090] Термин C_{1-5} алкил относится к линейному или разветвленному алкилу с от 1 до 5 атомами углерода.

[0091] Термин C_{1-6} алкил относится к линейному или разветвленному алкилу с от 1 до 6 атомами углерода.

[0092] Термин “арил” в контексте данного документа означает фенил (то есть моноциклический арил) или бициклическую кольцевую систему, содержащую по меньшей мере одно фенильное кольцо или ароматическое бициклическое кольцо, содержащее только атомы углерода в ароматической бициклической кольцевой системе. Бициклический арил может представлять собой азуленил, нафтил или фенил, конденсированный с моноциклическим циклоалкилом, моноциклическим циклоалкенилом или моноциклическим гетероциклилом. Бициклический арил присоединен к исходному молекулярному фрагменту через любой атом углерода, содержащийся в фенильной части бициклической системы или любой атом углерода с нафтильным или азуленильным кольцом. Конденсированные моноциклические циклоалкильные или моноциклические гетероциклические группы бициклического арила необязательно замещены одной или двумя оксо и/или тиа группами. Типовые примеры бициклических арилов включают, но не ограничиваются ими, азуленил, нафтил, дигидроинден-1-ил, дигидроинден-2-ил, дигидроинден-3-ил, дигидроинден-4-ил, 2,3-дигидроиндол-4-ил, 2,3-дигидроиндол-5-ил, 2,3-дигидроиндол-6-ил, 2,3-дигидроиндол-7-ил, инден-1-ил, инден-2-ил, инден-3-ил, инден-4-ил, дигидронафталин-2-ил, дигидронафталин-3-ил, дигидронафталин-4-ил, дигидронафталин-1-ил, 5,6,7,8-тетрагидронафталин-1-ил, 5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ил, 2,3-дигидробензофуран-4-ил, 2,3-дигидробензофуран-5-ил, 2,3-

дигидробензофуран-6-ил, 2,3-дигидробензофуран-7-ил, бензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил, бензо[*d*][1,3]диоксол-5-ил, 2H-хромен-2-он-5-ил, 2H-хромен-2-он-6-ил, 2H-хромен-2-он-7-ил, 2H-хромен-2-он-8-ил, изоиндолин-1,3-дион-4-ил, изоиндолин-1,3-дион-5-ил, инден-1-он-4-ил, инден-1-он-5-ил, инден-1-он-6-ил, инден-1-он-7-ил, 2,3-дигидробензо[*b*][1,4]диоксин-5-ил, 2,3-дигидробензо[*b*][1,4]диоксин-6-ил, 2H-бензо[*b*][1,4]оксазин-3(4H)-он-5-ил, 2H-бензо[*b*][1,4]оксазин-3(4H)-он-6-ил, 2H-бензо[*b*][1,4]оксазин-3(4H)-он-7-ил, 2H-бензо[*b*][1,4]оксазин-3(4H)-он-8-ил, бензо[*d*]оксазин-2(3H)-он-5-ил, бензо[*d*]оксазин-2(3H)-он-6-ил, бензо[*d*]оксазин-2(3H)-он-7-ил, бензо[*d*]оксазин-2(3H)-он-8-ил, хиназолин-4(3H)-он-5-ил, хиназолин-4(3H)-он-6-ил, хиназолин-4(3H)-он-7-ил, хиназолин-4(3H)-он-8-ил, хиноксалин-2(1H)-он-5-ил, хиноксалин-2(1H)-он-6-ил, хиноксалин-2(1H)-он-7-ил, хиноксалин-2(1H)-он-8-ил, бензо[*d*]тиазол-2(3H)-он-4-ил, бензо[*d*]тиазол-2(3H)-он-5-ил, бензо[*d*]тиазол-2(3H)-он-6-ил и бензо[*d*]тиазол-2(3H)-он-7-ил. В некоторых вариантах реализации изобретения, бициклический арил представляет собой (i) нафтильное или (ii) фенильное кольцо, конденсированное либо с 5-6-членным моноциклическим циклоалкилом, 5-6-членным моноциклическим циклоалкенилом, либо с 5-6-членным моноциклическим гетероциклилом, причем конденсированные циклоалкил, циклоалкенил и гетероциклил необязательно замещены одной или двумя группами, которые независимо представляют собой оксо или тиа.

[0093] Термин “арилалкил,” “алкиларил” и “арилалкил-” в контексте данного документа означает арильную группу, как определено в данном документе, присоединенную к исходной молекулярной части через алкилгруппу, как определено в данном документе. Типовые примеры арилалкила включают, но не ограничиваются ими, бензил, 2-фенилэтил, 3-фенилпропил и 2-нафт-2-илэтил.

[0094] Термины “циано” и “нитрил” в контексте данного документа означают группу -CN.

[0095] Термин “циклоалкил” в контексте данного документа означает моноциклическую или бициклическую циклоалкильную кольцевую систему. Моноциклические кольцевые системы представляют собой циклические углеводородные группы, содержащие от 3 до 8 атомов углерода, причем где такие группы могут быть насыщенными или ненасыщенными, но не ароматическими. В некоторых вариантах реализации изобретения циклоалкильные группы являются полностью насыщенными. Примеры моноциклических циклоалкилов включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклопентенил, циклогексил, циклогексенил, циклогептил и циклооктил. Бициклические циклоалкильные кольцевые системы представляют собой мостиковые моноциклические кольца или конденсированные

бициклические кольца. Мостиковые моноциклические кольца содержат моноциклическое циклоалкильное кольцо, где два не смежных атома углерода моноциклического кольца связаны алкиленовым мостиком между одним и тремя дополнительными атомами углерода (*i.e.*, мостиковой группой формы $-(CH_2)_w-$, где w равно 1, 2 или 3). Типовые примеры бициклических кольцевых систем включают, но не ограничиваются ими, бицикло[3.1.1]гептан, бицикло[2.2.1]гептан, бицикло[2.2.2]октан, бицикло[3.2.2]нонан, бицикло[3.3.1]нонан и бицикло[4.2.1]нонан. Конденсированные бициклические циклоалкильные кольцевые системы содержат моноциклическое циклоалкильное кольцо, конденсированное с фенилом, моноциклическим циклоалкилом, моноциклическим циклоалкенилом, моноциклическим гетероциклилом или моноциклическим гетероарилом. Мостиковый или конденсированный бициклический циклоалкил присоединен к исходной молекулярной части через любой атом углерода, содержащийся в моноциклическом циклоалкильном кольце. Циклоалкильные группы необязательно замещены одной или двумя группами, которые независимо представляют собой оксо или тиа. В некоторых вариантах реализации изобретения конденсированный бициклический циклоалкил представляет собой 5-6-членное моноциклическое циклоалкильное кольцо, конденсированное с фенильным кольцом, 5-6-членным моноциклическим циклоалкилом, 5-6-членным моноциклическим циклоалкенилом, 5-6-членным моноциклическим гетероциклилом или 5-6-членным моноциклическим гетероарилом, где конденсированный бициклический циклоалкил необязательно замещен одним или двумя группами, которые независимо представляют собой оксо или тиа.

[0096] “Циклоалкенил” в контексте данного документа относится к моноциклической или бициклической циклоалкенильной кольцевой системой. Моноциклические кольцевые системы представляют собой циклические углеводородные группы, содержащие от 3 до 8 атомов углерода, причем такие группы представляют собой ненасыщенные (то есть содержат по меньшей мере одну кольцевую углерод-углеродную двойную связь), но не являются ароматическими. Примеры моноциклических кольцевых систем включают цикlopентенил и циклогексенил. Бициклические циклоалкенильные кольца представляют собой мостиковые моноциклические кольца или конденсированные бициклические кольца. Мостиковые моноциклические кольца содержат моноциклическое циклоалкенильное кольцо, в котором два не смежных атома углерода моноциклического кольца связаны алкиленовым мостиком между одним и тремя дополнительными атомами углерода (то есть мостиковой группой формы $-(CH_2)_w-$, где w равно 1, 2 или 3). Типовые примеры бициклических циклоалкенилов

включают, но не ограничиваются ими, норборненил и бицикло[2.2.2]окт-2-енил. Конденсированные бициклические циклоалкенильные кольцевые системы содержат моноциклическое циклоалкенильное кольцо, конденсированное с фенилом, моноциклическим циклоалкилом, моноциклическим циклоалкенилом, моноциклическим гетероциклилом или моноциклическим гетероарилом. Мостиковый или конденсированный бициклический циклоалкенил присоединен к исходному молекулярному фрагменту через любой атом углерода, содержащийся в моноциклическом циклоалкенильном кольце. Циклоалкенильные группы необязательно замещены одной или двумя группами, которые независимо представляют собой оксо или тиа.

[0097] Термин “галоген в контексте данного документа означает Cl, Br, I или F.

[0098] Термин “галогеналкил” в контексте данного документа означает по меньшей мере один галогена, как определено в данном документе, присоединенный к исходному молекулярному фрагменту через алкильную группу, как определено в данном документе. Типовые примеры галогеналкила включают, но не ограничиваются ими, хлорметил, 2-фторэтил, трифторметил, пентафторэтил и 2-хлор-3-фторпентил.

[0099] Термин “гетероарил” в контексте данного документа означает моноциклический гетероарил или бициклическую кольцевую систему, содержащую по меньшей мере одно гетероароматическое кольцо. Моноциклический гетероарил может представлять собой 5-6-членное кольцо. 5-членное кольцо состоит из двух двойных связей и одного, двух, трех или четырех атомов азота и необязательно одного атома кислорода или серы. 6-членное кольцо состоит из трех двойных связей и одного, двух, трех или четырех атомов азота. 5-6-членный гетероарил соединен с исходным молекулярным фрагментом через любой атом углерода или любой атом азота, содержащийся в гетероариле. Характерные примеры моноциклического гетероарила включают, но не ограничиваются ими, фурил, имидазолил, индолил, 1-метил-индолил, изоксазолил, изотиазолил, оксадиазолил, оксазолил, пиридинил, пиридазинил, пиримидинил, пиазинил, пиазолил, пирролил, тетразолил, тиадиазолил, тиазолил, тиенил, триазолил и триазинил. Бициклический гетероарил состоит из моноциклического гетероарила, конденсированного с фенилом, моноциклическим циклоалкилом, моноциклическим циклоалкенилом, моноциклическим гетероциклилом или моноциклическим гетероарилом. Конденсированный циклоалкильный или гетероциклильный фрагмент бициклической гетероарильной группы необязательно замещен одной или двумя группами, которые независимо представляют собой оксо или тиа. Когда бициклический

гетероарил содержит конденсированное циклоалкильное, циклоалкенильное или гетероциклическое кольцо, бициклическая гетероарильная группа связана с исходным молекулярным фрагментом через любой атом углерода или азота, содержащийся в моноциклической гетероарильной части бициклической кольцевой системы. Когда бициклический гетероарил представляет собой моноциклический гетероарил, конденсированный с фенильным кольцом или моноциклическим гетероарилом, то бициклическая гетероарильная группа связана с исходным молекулярным фрагментом через любой атом углерода или атом азота в бициклической кольцевой системе. Типовые примеры бициклического гетероарила включают, но не ограничиваются ими, бензимидазолил, бензофуранил, бензотиенил, бензоксадиазолил, бензоксатиазолил, бензотиазолил, циннолинил, 5,6-дигидрохинолин-2-ил, 5,6-дигидроизохинолин-1-ил, фуropyридинил, индазолил, индолил, изохинолинил, нафтиридирил, хинолинил, пуринил, 5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-ил, 5,6,7,8-тетрагидрохинолин-3-ил, 5,6,7,8-тетрагидрохинолин-4-ил, 5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-1-ил, тиенопиридинил, 4,5,6,7-тетрагидробензо[с][1,2,5]оксадиазолил и 6,7-дигидробензо[с][1,2,5]оксадиазол-4(5*H*)-онил. В некоторых вариантах реализации изобретения конденсированный бициклический гетероарил представляет собой 5-6-членное моноциклическое гетероарильное кольцо, конденсированное с фенильным кольцом, 5-6-членным моноциклическим циклоалкилом, 5-6-членным моноциклическим циклоалкенилом, 5-6-членным моноциклическим гетероциклилом или 5-6-членным моноциклическим гетероарилом, причем конденсированные циклоалкил, циклоалкенил и гетероциклил необязательно замещены одной или двумя группами, которые независимо представляют собой оксо или тиа.

[00100] Термин “гетероарилалкил” и “алкилгетероарил” в контексте данного документа, означает гетероарил, как определено в данном документе, , присоединенный к исходному молекулярному фрагменту через алкилгруппу, как определено в данном документе. Типовые примеры гетероарилалкила включают, но не ограничиваются ими, фур-3-илметил, 1*H*-имидазол-2-илметил, 1*H*-имидазол-4-илметил, 1-(пиридин-4-ил)этил, пиридин-3-илметил, пиридин-4-илметил, пиримидин-5-илметил, 2-(пиримидин-2-ил)пропил, тиен-2-илметил и тиен-3-илметил.

[00101] Термины “гетероциклил” или “гетероциклоалкил” в контексте данного документа означают моноциклический гетероцикл или бициклический гетероцикл. Моноциклический гетероцикл представляет собой 3, 4, 5, 6 или 7-членное кольцо, содержащее по меньшей мере

один гетероатом, независимо выбранный из группы, состоящей из O, N и S, причем кольцо является насыщенным или ненасыщенным, но не ароматическим. 3 или 4-членное кольцо содержит 1 гетероатом, выбранный из группы, состоящей из O, N и S. 5-членное кольцо может содержать нуль или одну двойную связь и один, два или три гетероатома, выбранных из группы, состоящей из O, N и S. 6 или 7-членное кольцо содержит нуль, одну или две двойные связи и один, два или три гетероатома, выбранных из группы, состоящей из O, N и S. Моноциклический гетероцикл связан с исходным молекулярным фрагментом через любой атом углерода или любой атом азота, содержащийся в моноциклическом гетероцикле. Типовые примеры моноциклического гетероцикла включают, но не ограничиваются ими, азетидинил, азепанил, азиридинил, диазепанил, 1,3-диоксанил, 1,3-диоксоланил, 1,3-дитиоланил, 1,3-дитианил, имидазолинил, имидазолидинил, изотиазолинил, изотиазолидинил, изоксазолинил, изоксазолидинил, морфолинил, оксадиазолинил, оксадиазолидинил, оксазолинил, оксазолидинил, пиперазинил, пиперидинил, пиранил, пиразолинил, пиразолидинил, пирролинил, пирролидинил, тетрагидрофуранил, тетрагидротииенил, тиадиазолинил, тиадиазолидинил, тиазолинил, тиазолидинил, тиоморфолинил, 1,1-диоксидотиоморфолинил (тиоморфолинсульфон), тиопиранил и тритианил. Бициклический гетероцикл представляет собой моноциклический гетероцикл, конденсированный с фенилом, моноциклическим циклоалкилом, моноциклическим циклоалкенилом, моноциклическим гетероциклом или моноциклическим гетероарилом. Бициклический гетероцикл связан с исходным молекулярным фрагментом через любой атом углерода или любой атом азота, содержащийся в моноциклической гетероциклической части бициклической кольцевой системы. Типовые примеры бициклических гетероциклов включают, но не ограничиваются ими, 2,3-дигидробензофуран-2-ил, 2,3-дигидробензофуран-3-ил, индолин-1-ил, индолин-2-ил, индолин-3-ил, 2,3-дигидробензотиен-2-ил, декагидрохинолинил, декагидроизохинолинил, октагидро-1H-индолил и октагидробензофуранил. Гетероциклильные группы необязательно замещены одной или двумя группами, которые независимо представляют собой оксо или тиа. В некоторых вариантах реализации изобретения бициклический гетероциклил представляет собой 5-6-членное моноциклическое гетероциклическое кольцо, конденсированное с фенильным кольцом, 5-6-членным моноциклическим циклоалкилом, 5-6-членным моноциклическим алкенилом, 5-6-членным моноциклическим гетероциклилом или 5-6-членным

моноциклическим гетероарилом, где бициклический гетероциклил необязательно замещен одной или двумя группами, которые независимо представляют собой оксо или тиа.

[00102] Термин “гидроксн” в контексте данного документа, означает группу -ОН.

[00103] Термин “ннтро” в контексте данного документа, означает группу -NO₂.

[00104] Термин “оксо” в контексте данного документа означает группу =O.

[00105] Термин “тнн” в контексте данного документа означает группу-S-.

[00106] Термин “насыщенный” в контексте данного документа означает, что соответствующая химическая структура не содержит каких-либо множественных углерод-углеродных связей. Например, насыщенная циклоалкильная группа в контексте данного документа включает циклогексил, циклопропил, и т.п.

[00107] Термин “ненасыщенный” в контексте данного документа означает, что соответствующая химическая структура содержит по меньшей мере одну множественную углерод-углеродную связь, но не является ароматической. Например, ненасыщенная циклоалкильная группа, в соответствии с определением в данном документе, включает циклогексенил, циклопентенил, циклогексадиенил, и т.п.

[00108] В контексте данного документа термин «индивидуум» или «пациент», используемый взаимозаменяемо, относится к любому животному, включая млекопитающих, предпочтительно мышей, крыс, других грызунов, кроликов, собак, кошек, свиней, крупного рогатого скота, овец, лошадей или приматов, и наиболее предпочтительно людей.

[00109] В контексте данного документа фраза “терапевтически эффективное количество” относится к количеству активного соединения или фармацевтического агента, который вызывает биологический или лекарственный ответ, который в ткани, системе, животном, индивидууме или человеке ищет исследователь, ветеринар, семейный или другой лечащий врач.

[00110] В некоторых вариантах реализации изобретения терапевтически эффективное количество может быть количеством, пригодным для

(1) предотвращения заболевания; например, предотвращения заболевания, патологического состояния или расстройства у индивидуума, который может быть предрасположен к заболеванию, патологическому состоянию или расстройству, но еще не испытывает или не обнаруживает патологию или симптоматику заболевания;

(2) ингибирование заболевания; например, ингибирование заболевания, патологического состояния или расстройства у индивидуума, который испытывает или проявляет патологию, или симптоматику заболевания, патологического состояния или расстройства; или

(3) облегчения протекания болезни; например, облегчение протекания заболевания, патологического состояния или расстройства у индивидуума, который испытывает или проявляет патологию, или симптоматику заболевания, патологического состояния или расстройства (то есть, обращая патологию и/или симптоматику), такое как снижение тяжести симптомов заболевания.

[00111] В контексте данного документа, термины “лечение” и “лечащий” означают (i) улучшение состояния, связанного с указанным заболеванием, например, улучшение состояния при заболевании, патологическом состоянии или расстройстве у индивидуума, который испытывает или проявляет патологию или симптоматику заболевания, патологического состояния или расстройства (например, обращение или улучшение патологии и/или симптоматики), такое как снижение тяжести симптомов заболевания; или (ii) выявление упомянутого биологического эффекта (например, IDO-модуляция или ингибирование деградации триптофана).

[00112] Проявление улучшения состояния при болезни с опосредованной IDO иммуносупрессией может потребовать сопутствующего или последовательного введения дополнительных терапевтических агентов, таких как противоопухолевые средства в случае рака, или антиретровирусных агентов в случае вирусных заболеваний. Например, введение ингибиторов IDO для лечения рака не всегда приводит к прямому противоопухолевому эффекту при применении в виде одного агента. Однако в сочетании с химиотерапевтическими лекарственными средствами (противоопухолевым) наблюдаемый противоопухолевый эффект выше, чем сумма эффектов каждого агента в отдельности.

[00113] В контексте данного документа термины “каталитический карман”, “каталитический сайт”, “активный сайт” в совокупности и нечетко относятся к области фермента, которая содержит аминокислотные остатки, ответственные за связывание субстрата (заряд, гидрофобность, пространственное затруднение) и каталитические аминокислотные остатки, которые действуют как доноры или акцепторы протонов или ответственны за связывание кофактора и участвуют в катализе химической реакции.

[00114] В контексте данного документа фраза “фармацевтически приемлемая соль” относится как к фармацевтически приемлемым кислотно-аддитивным солям, так и к сольватам. Такие фармацевтически приемлемые соли включают соли кислот, таких как соляная, фосфорная, бромистоводородная, серная, сульфидная, муравьиная, толуолсульфоновая, метансульфоновая, азотная, бензойная, лимонная, винная, малеиновая, иодистоводородная, алкановая, такая как уксусная, $\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_n\text{COOH}$, где n равен 0-4 и т.п.. Нетоксичные фармацевтические основно-аддитивные соли включают соли оснований, таких как натрий, калий, кальций, аммоний, и т.п. Специалистам в данной области техники будет понятно широкое разнообразие нетоксичных фармацевтически приемлемых аддитивных солей.

[00115] В контексте данного документа термин “индоксимод” относится к 1-метил-D-триптофану, также называемому D-1MT или D1mT.

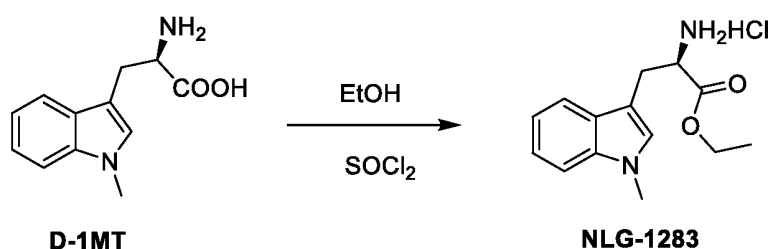
[00116] В контексте данного документа термин “пролекарство индоксимода” относится к любому веществу, которое после введения *in vivo* метаболизируется для получения индоксимода в качестве одного из основных метаболитов.

ПРИМЕРЫ

Пример 1: Реагенты и методы синтеза

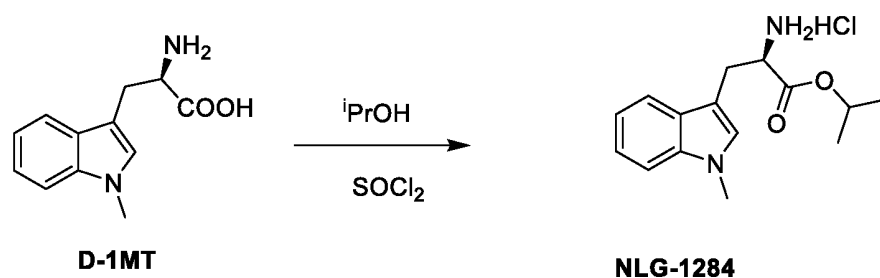
[00117] Все реагенты и растворители были приобретены из коммерческих источников. Все коммерческие реагенты и растворители использовались в том виде, в котором были получены, без дополнительной очистки. Реакции контролировали с использованием аналитической тонкослойной хроматографии (ТСХ) с пластинками из силикагеля 0,25 мм EM Science (60F-254). Пластины ТСХ после хроматографии визуализировали с помощью ультрафиолетового света с короткой волной (254 нм) или путем погружения в раствор перманганата калия с последующим нагреванием на горячей плите. Флэш-хроматографию проводили с использованием силикагеля Selecto Scientific с размером частиц 32-63 мкм. Все реакции проводили в пламени или в, высушенной в сушильном шкафу, стеклянной посуде в атмосфере азота. Все реакции перемешивали на магнитной мешалке при температуре окружающей среды, если не указано иное. Спектры ^1H ЯМР получили на Bruker DRX400, Varian VXR400 или VXR300. Спектры ^1H ЯМР были зарегистрированы в частях на миллион (δ) относительно TMS (0,0), DMCO-d_6 (2,50) или CD_3OD (4,80) в качестве внутреннего стандарта. Все спектры ^1H ЯМР снимали в CDCl_3 , если не указано иное.

Синтез этил-1-метил-D-триптофанат гидрохлорида (NLG-1283)



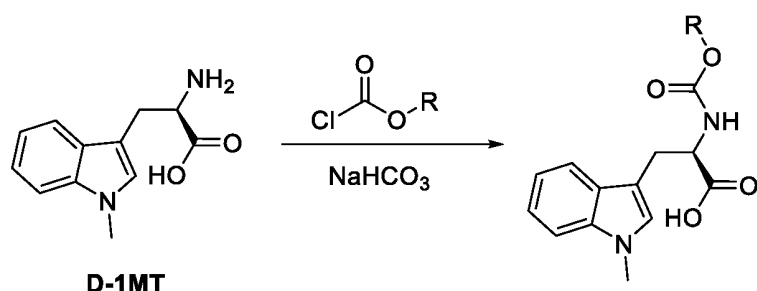
[00118] К суспензии D-1MT (4,00 г, 18,3 ммоль) в этаноле (50 мл) при 0 °С прибавили SOCl₂ (1,34 мл, 18,3 ммоль) и смесь перемешивали при 80 °С в течение ночи. После охлаждения до комн. темп. растворитель отогнали и сырой продукт разбавили диэтиловым эфиром (100 мл), белое твердое вещество отфильтровали и промыли сухим эфиром с получением желаемого продукта (5,1 г, 98 %).

Синтез гидрохлорида изопропил-1-метил-D-триптофаната (NLG-1284)



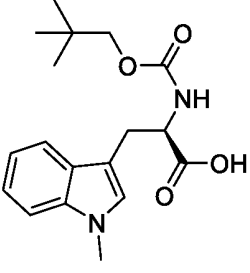
[00119] К суспензии D-1MT (0,500 г, 2,29 ммоль) в изопропанолe (15 мл) при 0 °С комн. темп. прибавили SOCl₂ (0,167 мл, 2,29 ммоль) и смесь перемешивали при 80 °С в течение ночи. После охлаждения до комн. темп. растворитель отогнали и сырой продукт подщелочили 25 % водн. NaHCO₃ (20 мл), продукт экстрагировали CH₂Cl₂, объединенный органический экстракт сушили над Na₂SO₄ и растворитель отогнали при пониженном давлении. Свободное основание превратили в его HCl соль путем прибавления сухого HCl в диоксане, растворитель удалили при пониженном давлении с получением желаемого продукта в виде белого твердого вещества (0,252 г, 37%).

Общий метод синтеза карбаматных эфиров

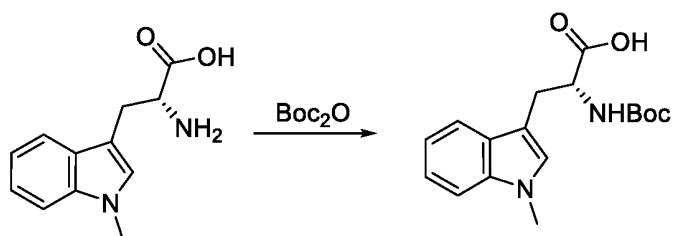


[00120] К перемешиваемому раствору D-1MT (0,150 г, 0,687 ммоль) в 1:1 ТГФ/1М NaHCO₃ (2,75 мл, 2,75 ммоль) прибавили по каплям соответствующий хлороформат. Смесь оставили перемешиваться в течение 30 мин. и раствор разбавили водой и экстрагировали эфиром 2х. Водную фазу охладили до 0 °С и прибавили концентрированный раствор HCl, чтобы довести pH до ~1. Холодную водную фазу немедленно экстрагировали этилацетатом и объединенные органические фазы промывали водой, насыщенным водным раствором хлорида натрия и сушили. Растворитель удалили при пониженном давлении с получением сырого карбамата. Сырой продукт очистили с помощью колоночной хроматографии и обработали активированным углем с получением чистого карбамата.

№	Соединение	Название	Выход (%)
NLG-1277		N ^α -(этоксикарбонил-1-метил-D-триптофан	81
	1,23 (t, 3H, J = 6,8 Гц), 3,63-3,71 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 4,07-4,12 (m, 2H), 4,69 (dd, 1H, J = 6,7, 11,6 Гц), 5,20 (dd, 1H, J = 6,9, 11,5 Гц), 6,9 (s, 1H), 7,07 (t, 1H, 6,9 Гц), 7,21-7,48 (m, 2H), 7,57 (d, 1H, J = 7,1 Гц), 9,07 (br s, 1H)		

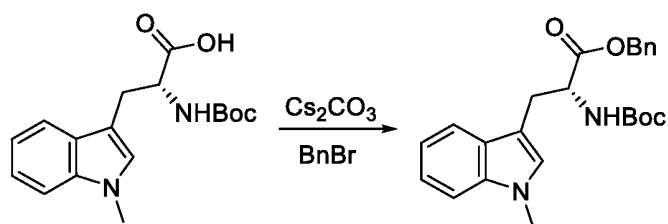
NLG-1278		1-метил-N ^α - ((неопентилокси)карбонил)-D-триптофан	72
	0,90 (s, 9H), 3,34 (s, 2H), 3,64 (s, 3H), 3,73 (t, 1H, J = 6,8 Гц), 4,75 (d, 1H, J = 7,8 Гц), 5,23 (d, 1H, J = 7,9 Гц), 6,89 (s, 1H), 7,07 (t, 1H, J = 8,2 Гц), 7,25-7,59 (m перекрывались с CHCl ₃ , 2H), 7,58 (d, 1H, 7,8 Гц), 8,4 (br s, 2H)		

Синтез N^α-(*трет*-бутоксикарбонил)-1-метил-D-триптофана



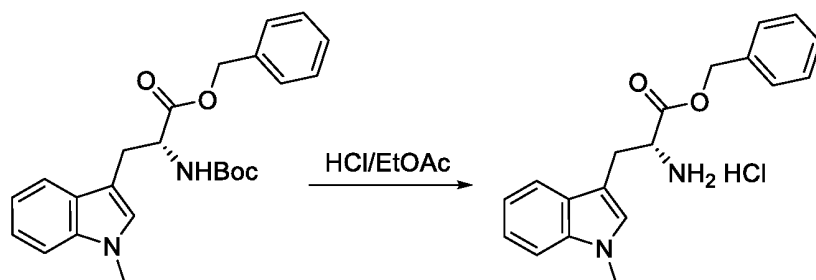
[00121] К смеси D-1MT (3,0 г, 13,75 ммоль) в диоксане (70 мл) при 0 °С прибавили NaOH (550 мг растворили в 30 мл деионизированной воды) с последующим прибавлением Boc₂O. Реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 4 ч и перемешивали в течение ночи при комн. темп. Раствор концентрировали при пониженном давлении до около одной трети оригинального объема. Реакционную смесь подкислили 1н HCl при 0 °С и продукт экстрагировали EtOAc. Органический экстракт промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия и сушили над Na₂SO₄, растворитель выпарили при пониженном давлении с получением продукта, который непосредственно использовали на следующей стадии без дополнительной очистки (4,3 г, 98%).

Синтез бензил-N^α-(*трет*-бутоксикарбонил)-1-метил-D-триптофаната



[00122] В 60 мл ДМФА растворили N^{α} -(*tert*-бутоксикарбонил)-1-метил-D-триптофан (3,00 г, 9,42 ммоль), к которому прибавили Cs_2CO_3 (1,78 г, 5,47 ммоль) и бензилбромид (1,61 мл, 9,42 ммоль). Полученную суспензию оставили перемешиваться при комнатной температуре в течение 2 часов. После окончания реакции (ТСХ) ДМФА удалили при пониженном давлении с последующим суспендированием остатка в толуоле/этилацетате перед промыванием дистиллированной водой (3 x 50 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия. Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (3,5 г, 91%).

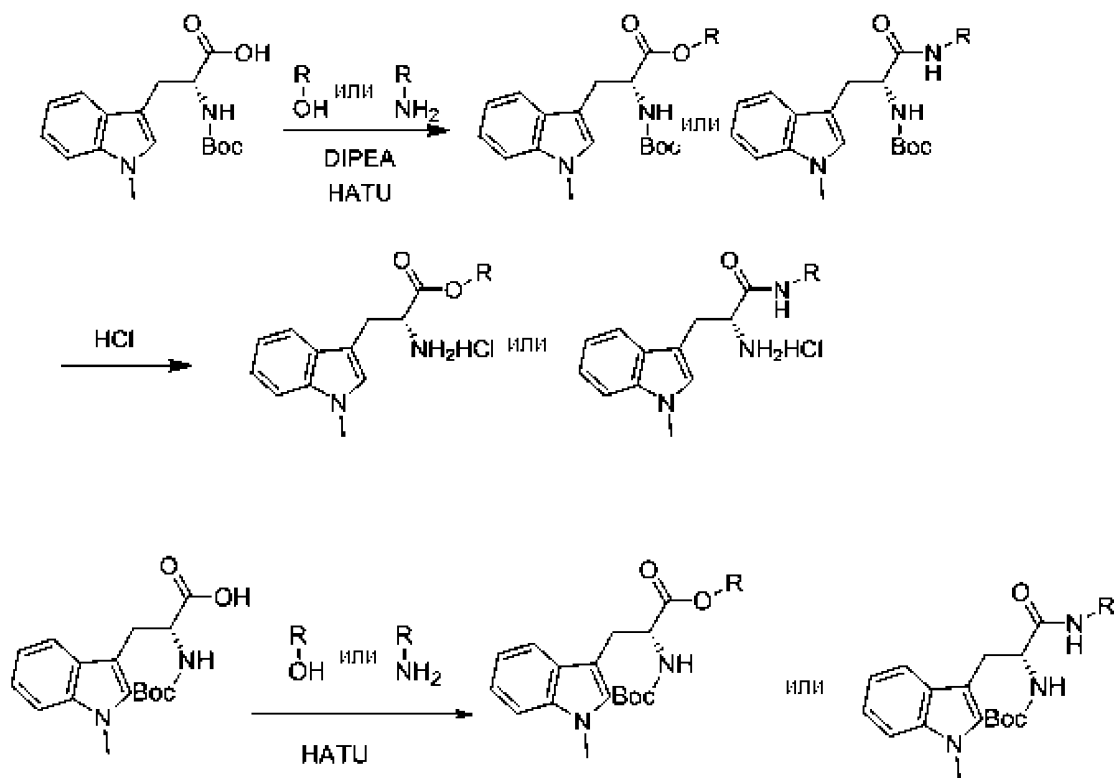
Синтез гидрохлорида бензил-1-метил-D-триптофанат (NLG-1338)



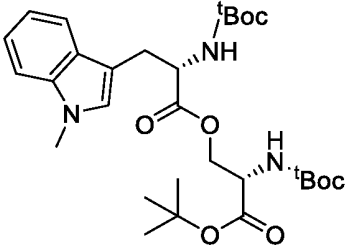
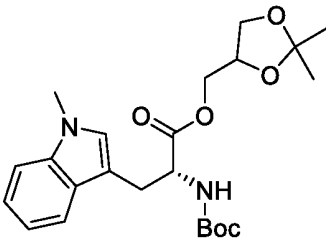
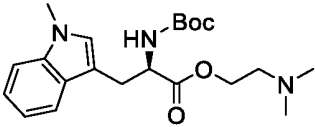
[00123] Этилацетат (26,9 мл) и MeOH (8,9 мл) в круглодонной колбе, оснащенной септой и игольным отверстием, охлаждали на ледяной бане при перемешивании. Медленно прибавили ацетилхлорид (14,22 мл). Полученный раствор перемешивали при 0 °С в течение 20 минут и прибавили MeOH (0,5 мл). Колбу, содержащую бензил- N^{α} -(*tert*-бутоксикарбонил)-1-метил-D-триптофанат (3,5 г, 8,6 ммоль) поместили на ледяную баню и охлажденный, свежеприготовленный HCl (4М в EtOAc) медленно вылили в колбу, содержащую бензил- N^{α} -(*tert*-бутоксикарбонил)-1-метил-D-триптофанат. Раствор интенсивно перемешивали при 0 °С в течение 15 мин, когда наблюдали образование белой суспензии, колбу удалили с ледяной бани. Суспензию оставили интенсивно перемешиваться в течение 2,5 часов. Раствор охладили на ледяной бане, разбавили эфиром (50 мл) и суспензию отфильтровали и твердую

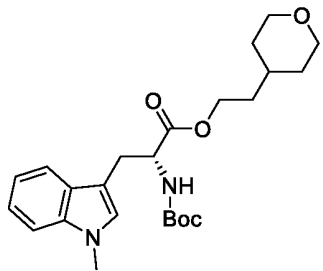
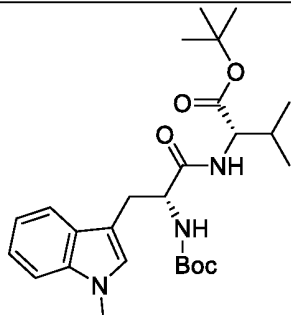
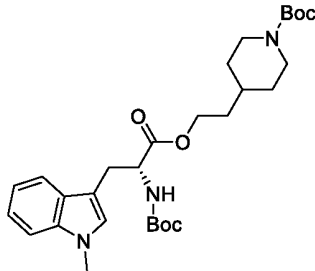
фильтрпрессную лепешку промывали холодным эфиром. Твердое вещество оставили сушиться в высоком вакууме и желаемый продукт выделили в виде бесцветного твердого вещества (6,45 г, 88%). ^1H ЯМР (d_6 -ДМСО); 3,28 (dd, 2H, $J = 5,6, 15,2$ Гц), 3,70 (s, 3H), 4,26-4,29 (m, 1H), 5,08 (d, 1H, $J = 12,4$ Гц), 5,13 (d, 1H, $J = 12,4$ Гц), 7,04 (t, 1H, $J = 7,6$ Гц), 7,06 (s, 1H), 7,10-7,18 (m, 3H), 7,30-7,35 (m, 3H), 7,42 (d, 1H, $J = 8$ Гц), 7,53 (d, 1H, $J = 8$ Гц).

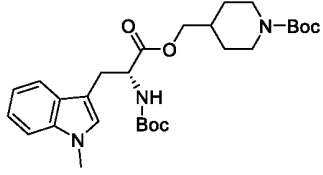
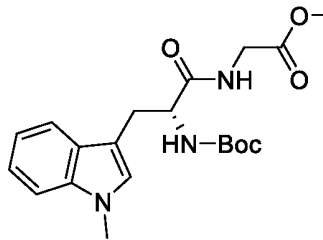
Общая схема получения производных по группе $-\text{COOH}$ в D-1MT



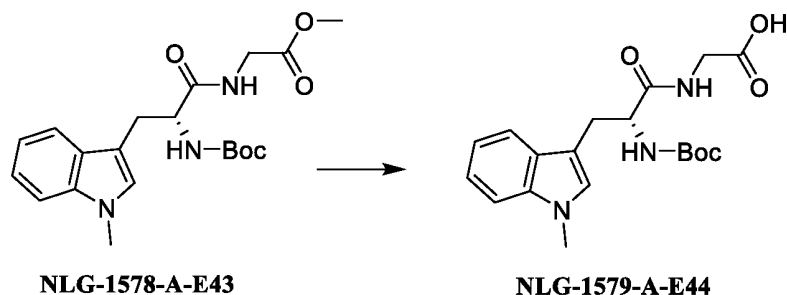
[00124] К раствору N-(*tert*-бутоксикарбонил)-1-метил-D-триптофана (3,14 ммоль), подходящего спирта или амина (3,14 ммоль) и HATU (3,14 ммоль) в ацетонитриле (30 мл) при 0°C прибавили DIPEA (9,42 ммоль) и раствор оставили нагреваться до комн. темп. После перемешивания в течение ночи (17 ч), реакционную смесь разбавили водой (50 мл) и продукт экстрагировали CH_2Cl_2 (3 x 50 мл). Объединенный органический экстракт промыли водой (25 млx1), насыщенным водным раствором хлорида натрия (25млx1), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении с получением сырого продукта. Хроматографическая очистка позволила получить желаемый продукт.

№	Соединение	Название	Выход (%)
NLG-1551-B,1-E15		(S)-3-(<i>трет</i> -бутоксид)-2-((<i>трет</i> -бутоксикарбонил)амино)-3-оксипропил Na-(<i>трет</i> -бутоксикарбонил)-1-метил-D-триптофанат	40
	1,41 (s, 9H), 1,44 (s, 9H), 1,45 (s, 9H), 3,16 (dd, 1H, J = 15,3, 4,8 Гц), 3,29 (dd, 1H, J = 15,3, 4,8 Гц), 3,75 (s, 3H), 4,35-4,52 (m, 3H), 4,61 (d, 1H, J = 6,3 Гц), 4,99 (d, 1H, J = 8,6 Гц), 5,28 (d, 1H, J = 8,7 Гц), 6,87 (s, 1H), 7,11 (t, 1H, J = 7,3 Гц), 7,22 (t, 1H, J = 7,3 Гц), 7,29 (d, 1H, J = 8,2 Гц), 7,52 (d, 1H, J = 7,8 Гц).		
NLG-1558-A-E23		(2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метил-N-(<i>трет</i> -бутоксикарбонил)-1-метил-D-триптофанат	78
	1,27 (s, 3H), 1,33 (s, 3H), 1,35 (s, 9 H), 3,21 (d, 2H, J = 5,6 Гц), 3,44-3,50 (m, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,80-3,86 (m, 1H), 3,99-4,03 (m, 2H), 4,07-4,12 (m, 1H), 4,58 (q, 1H, J = 6,5 Гц), 4,99 (d, 1H, J = 8,2 Гц), 6,82 (s, 1H), 7,03 (t, 1H, J = 7,4 Гц), 7,14 (t, 1H, J = 7,4 Гц), 7,21 (d, 1H, J = 8,1 Гц), 7,47 (d, 1H, J = 8,0 Гц).		
NLG-1557-B-E14		2-(диметиламино)этил-N ^α -(<i>трет</i> -бутоксикарбонил)-1-метил-D-триптофанат	38
	1,33 (s, 1H), 1,43 (s, 8H), 2,23 (s, 5H), 2,29 (s, 1H), 2,43 – 2,60 (m, 4H), 3,27 (d, J = 5,6 Гц, 2H), 3,74 (s, 3H), 4,1 – 4,23 (m, 2H), 4,63 (m, 1H), 5,10 (m, 1H), 6,91 (s, 1H), 7,10 (ddd, J = 8,0, 6,8, 1,2 Гц, 1H), 7,21 (ddd, J = 8,0, 6,8, 1,2 Гц, 1H), 7,28 (d, J = 8,0, 1H), 7,54 (d, J = 8,0 Гц, 1H).		

NLG-1572-A-E39		2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этил-N ^α -(<i>трет</i> -бутоксикарбонил)-1-метил-D-триптофанат	60
	1,29 – 1,35 (m, 2H), 1,42 (s, 9H), 1,60-1,67 (m, 5H), 3,17 – 3,35 (m, 4H), 3,74 (s, 3H), 3,84 – 3,93 (m, 2H), 4,10 (dq, 2H, <i>J</i> = 10,4, 6,4 Гц), 4,55 – 4,65 (m, 1H), 5,06 (d, 1H, <i>J</i> = 8,2 Гц), 6,86 (s, 1H), 7,09 (ddd, 1H, <i>J</i> = 8,0, 7,0, 1,1 Гц), 7,21 (ddd, 1H, <i>J</i> = 8,2, 6,9, 1,1 Гц), 7,28 (d, 1H, <i>J</i> = 7,4 Гц), 7,48 – 7,59 (m, 1H)		
NLG-1556-A-E22		<i>трет</i> -бутил-N ^α -(<i>трет</i> -бутоксикарбонил)-1-метил-D-триптофил-L-валинат	91
	0,69 (d, 3H, <i>J</i> = 6,8 Гц), 0,75 (d, 3H, <i>J</i> = 6,8 Гц), 1,42 (s, 18H), 1,98-2,03 (m, 1H), 3,18 (dd, 1H, <i>J</i> = 14,4, 7,2 Гц), 3,27-3,35 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 4,35-4,39 (m, 1H), 4,50 (br s, 1H), 5,07 (br s, 1H), 6,31 (d, 1H, <i>J</i> = 8,8 Гц), 6,92 (s, 1H), 7,12 (t, 1H, <i>J</i> = 7,2 Гц), 7,22 (t, 1H, <i>J</i> = 7,2 Гц), 7,28 (d, 1H, <i>J</i> = 8,0 Гц), 7,64 (d, 1H, <i>J</i> = 8,0 Гц)		
NLG-1561-A-E29		<i>трет</i> -бутил-4-(2-(N ^α -(<i>трет</i> -бутоксикарбонил)-1-метил-D-триптофил)окси)этил)пиперидин-1-карбоксилат	92
	0,95-1,05 (m, 2H), 1,47 (s, 18H), 1,32-1,40 (m, 3H), 1,55 (d, 2H, <i>J</i> = 2,4 Гц), 2,59 (dt, 2H, <i>J</i> = 2,7, 12,8 Гц), 3,25 (d, 2H, <i>J</i> = 5,6 Гц), 3,74 (s, 3H), 3,99-4,05 (m, 2H), 4,94-5,00 (m, 2H), 5,08 (d, 1H, <i>J</i> = 8,0 Гц), 6,52 (br s, 1H), 6,86 (s, 1H), 7,09 (t, 1H, <i>J</i> = 7,4 Гц), 7,21 (t, 1H, <i>J</i> = 7,6 Гц), 7,28 (d, 1H, <i>J</i> = 8,0 Гц), 7,53 (d,		

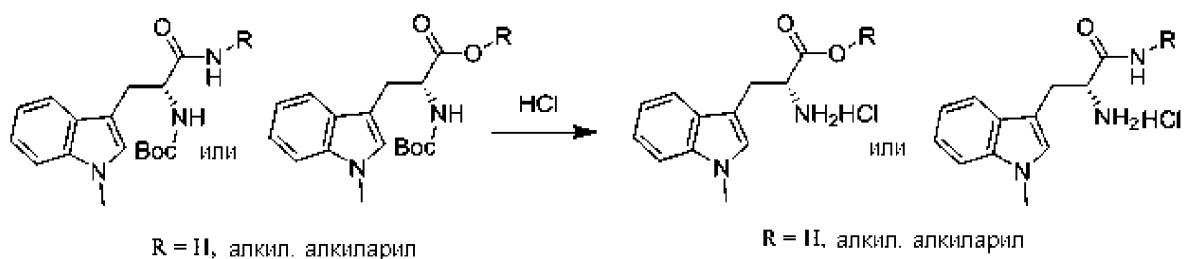
	1H, J = 8,0 Гц).		
NLG-1563-A-E30		<i>трет</i> -бутил-4-(((N ^α -(<i>трет</i> -бутоксикарбонил)-1-метил-D-триптофил)окси)метил)пиперидин-1-карбоксилат	83
	0,93-1,10 (m, 2H), 1,29-1,32 (m, 1H), 1,45 (s, 18H), 1,63-1,69 (m, 2H), 2,59 (tt, 2H, J = 2,4, 13,2 Гц), 3,25 (t, 2H, J = 5,4 Гц), 3,75 (s, 3H), 3,84-3,92 (m, 2H), 4,01-4,06 (m, 2H), 5,06 (d, 1H, J = 8,0 Гц), 6,35 (br s, 1H), 6,86 (s, 1H), 7,10 (dt, 1H, J = 1,2, 6,8 Гц), 7,24 (dt, 1H, J = 1,2, 6,8 Гц), 7,28 (d, 1H, J = 8,4 Гц), 7,53 (d, 1H, J = 8,0 Гц)		
NLG-1578-A-E43		метил-N ^α -(<i>трет</i> -бутоксикарбонил)-1-метил-D-триптофилглицинат	91
	1,25 (s, 9H), 3,15-3,25 (m, 2H), 3,67 и 3,69 (два s, 3H), 3,70 и 3,71 (два s, 3H), 3,90-3,92 (m, 2H), 5,21 и 4,48 (s, 1H), 6,54-6,52 (m, 1H), 6,93 (s, 1H), 7,13 – 7,03 (m, 1H), 7,14 – 7,30 (m, 2H), 7,59 (d, 1H, J = 8,0 Гц).		

Синтез N^α-(*трет*-бутоксикарбонил)-1-метил-D-триптофилглицина (NLG-1579-A-E44)



[00125] К раствору **NLG-1578-A-E43** (300 мг, 0,770 ммоль) в ТГФ (10 мл) прибавили воду (2 мл) и моногидрат гидроксида лития (49 мг, 1,16 ммоль) и смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 2,0 ч. Смесь нейтрализовали 1М HCl (при 0 °C) и вылили в ледяную воду (20 мл). Водную фазу экстрагировали EtOAc (3 x 35 мл).

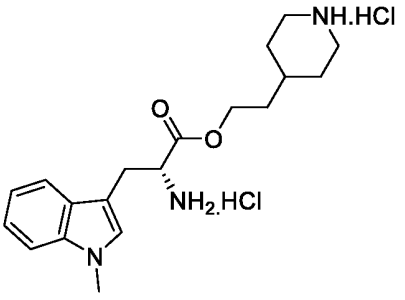
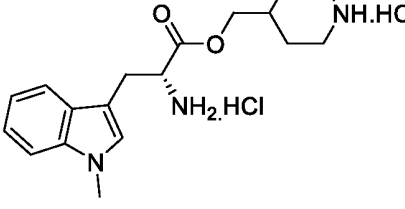
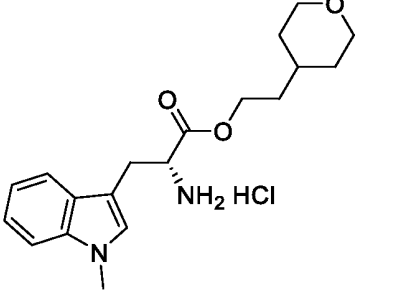
Объединенные органические фазы сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Сырой продукт очищали с помощью флэш-колоночной хроматографии с получением желаемого продукта в виде белого твердого вещества (260 мг, 90 %). ^1H ЯМР: 1,25 и 1,39 (два s, 9H), 3,18-3,24 (m, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,81-4,05 (m, 2H), 4,55 (s, 1H), 5,20 – 5,33 (m, 1H), 6,63 (s, 1H), 6,92 (s, 1H), 7,10 (t, 1H, $J = 7,2$ Гц), 7,15 – 7,25 (m, 2H), 7,59 (dt, 1H, $J = 7,9$ Гц)



[00126] К смеси tBoc-защищенного амина (1,57 ммоль) в диоксане (15 мл) при комн. темп. прибавили HCl (4 мл, 4,0 М раствор в диоксане). После перемешивания в течение 2,5 ч, растворитель отогнали при пониженном давлении. Остаток перемешивали с метил-*трет*-бутиловым эфиром (10 мл), твердое вещество отфильтровали и сушили при пониженном давлении с получением желаемого продукта.

[00127] Следующие соединения синтезировали в соответствии с методиками, описанными в вышеуказанных разделах.

№	Соединение	Название	Выход (%)
NLG-1557		дигидрохлорид 2-(диметиламино)этил-1-метил-D-триптофаната	42
	^1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4): 2,69 (s, 3H), 2,77 (s, 3H), 3,46 (dd, $J = 6,7, 2,1$ Гц, 2H), 3,81 (s, 3H), 4,35 (m, 1H), 4,46 (t, $J = 6,6$ Гц, 1H), 4,54 (m, Гц, 1H), 7,11 (dd, $J = 8,0, 1,2$ Гц, 1H), 7,18 – 7,25 (m, 2H), 7,40 (d, $J = 8,0$), 7,58 (d, $J = 8,0$, 1H).		

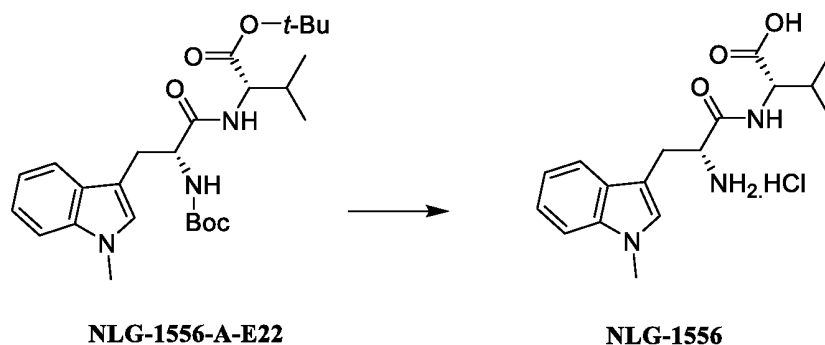
NLG-1561		дигидрохлорид 2-(пиперидин-4-ил)этил-1-метил-D-триптофаната	64
	(ДМСО-d ₆) 1,24-1,45 (m, 5H), 1,60 (d, 2H, J = 13,2 Гц), 2,64-2,72 (m, 2H), 3,11-3,14 (m, 2H), 3,25 (dd, 1H, J = 14,4, 7,6 Гц), 3,33-3,83 (m, 1H, сливается с H ₂ O из ДМСО), 3,75 (s, 3H), 3,99-4,08 (m, 2H), 4,15 (t, 1H, J = 6,6 Гц), 7,04 (t, 1H, J = 7,4 Гц), 7,16 (t, 1H, J = 7,6 Гц), 7,24 (s, 1H), 7,42 (d, 1H, J = 8,0 Гц), 7,53 (d, 1H, J = 8,0 Гц), 8,75 (br s, 3H), 8,95 (br s, 1H), 9,16 (br s, 1H)		
NLG-1563		дигидрохлорид пиперидин-4-илметил 1-метил-D-триптофаната	50
	(ДМСО-d ₆) 1,16-1,34 (m, 2H), 1,41 (d, 1H, J = 13,6 Гц), 1,53 (d, 1H, J = 13,6 Гц), 1,61-1,66 (m, 1H), 2,66-2,70 (m, 2H), 3,08-3,16 (m, 2H), 3,22-3,28 (m, 1H), 3,36-3,44 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,78-3,88 (m, 2H), 4,12-4,17 (m, 1H), 7,05 (t, 1H, J = 7,4 Гц), 7,15 (t, 1H, J = 7,4 Гц), 7,24 (s, 1H), 7,40 (d, 1H, J = 8,0 Гц), 7,55 (d, 1H, J = 7,6 Гц), 8,83 (br s 3H), 9,06 (br s, 1H), 9,34 (br s, 1H)		
NLG-1572		гидрохлорид 2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этил-1-метил-D-триптофаната	94
	¹ H ЯМР(ДМСО-d ₆ , 400 МГц): δ = 0,93 – 1,11 (m, 2H), 1,18 (d, 1H, J = 6,2 Гц), 1,26 – 1,43 (m, 4H), 3,14 (d, 2H, J = 11,2 Гц), 3,23 (dd, 1H, J = 14,7, 7,7 Гц), 3,29 – 3,39 (m, 2H), 3,69-3,78 (m, 4H), 4,04 (d, 2H, J = 6,2 Гц), 4,17 (t,		

NLG-1551-B.1-E15 **NLG-1551**

[00128] К раствору **NLG-1551-B,1-E15** (0,450 г, 824,66 ммоль) в CH_2Cl_2 (10 мл) прибавили HCl (2 мл, 4 М раствор в диоксане) при 0 °С и раствор оставили нагреваться до комн. темп. После перемешивания в течение 5 ч, растворитель выпарили и реакционную смесь разбавили трифторуксусной кислотой (8 мл) и раствор перемешивали в течение 7 ч при комн. темп. После выпаривания трифторуксусной кислоты реакционную смесь разбавили сухим раствором HCl (1 мл, 4 М раствор в диоксане) и смесь перемешивали в течение 10 мин. Растворитель выпарили при пониженном давлении, продукт растирали с этанол:эфиром (10:90, 15 мл) и продукт отфильтровали и промыли сухим эфиром (10 мл). Продукт сушили при пониженном давлении (0,190 г, 61%). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): 3,22-3,28 (m, 1H), 3,43

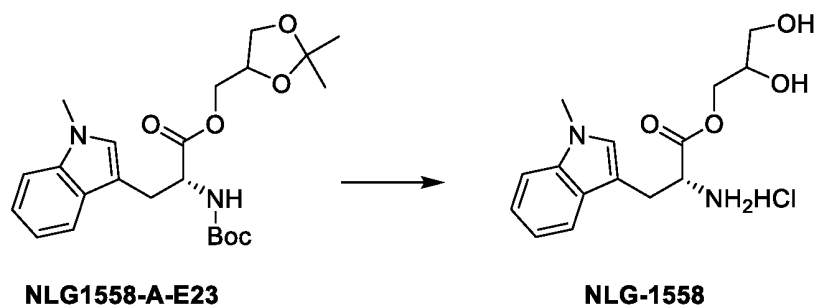
(dd, 1H, $J = 15,4, 4,7$ Гц), 3,70 (s, 3H), 4,23 (t, 1H, $J = 3,9$ Гц), 4,35 (dd, 1H, $J = 8,0, 4,9$ Гц), 4,60 (d, 2H, $J = 3,8$ Гц), 6,99-7,04 (m, 1H), 7,05 (s, 1H), 7,09-7,16 (m, 1H), 7,29 (d, 1H, $J = 8,3$ Гц), 7,50 (d, 1H, $J = 7,9$ Гц).

Синтез гидрохлорида 1-метил-D-триптофил-L-валина(NLG-1556)



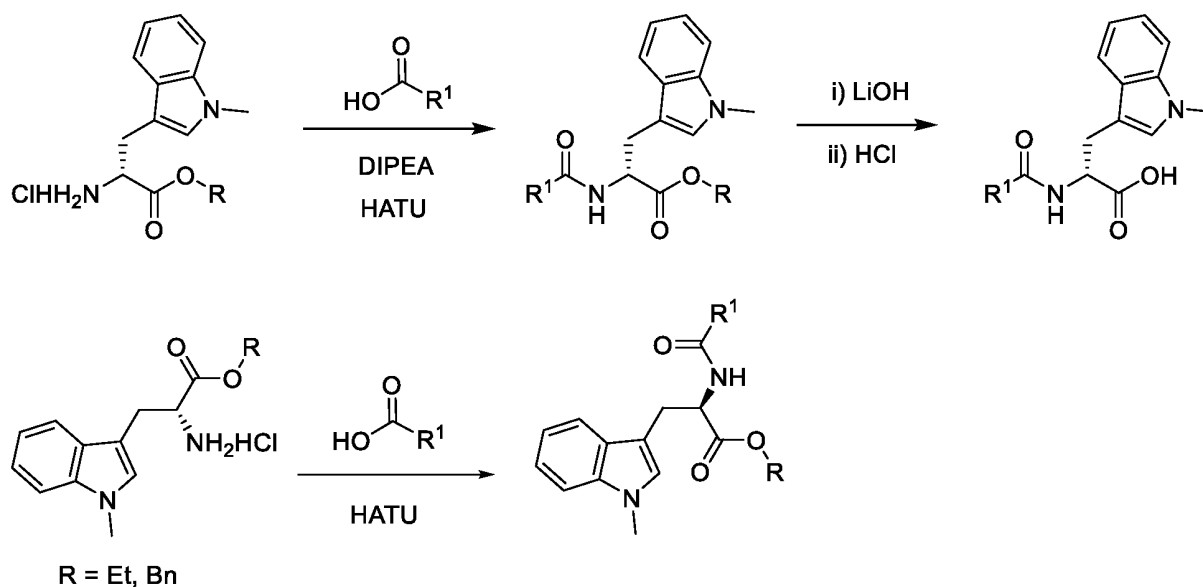
[00129] Диоксан (7 мл) и MeOH (1,20 мл, 28,6 ммоль) в круглодонной колбе, оснащенной септой и игольным отверстием, охлаждали на ледяной бане при перемешивании. Медленно прибавили ацетилхлорид (2,00 мл, 28,6 ммоль). Полученный раствор перемешивали при 0 °C в течение 20 минут и прибавили MeOH (0,1 мл). Колбу, содержащую **NLG-1556-A-E22** (678 мг, 1,43 ммоль), поместили на ледяную баню и охлажденный, свежеприготовленный HCl (4M в диоксане) медленно вылили в колбу, содержащую **NLG-1556-A-E22**. Раствор оставили нагреваться до комн. темп. и интенсивно перемешивали в течение 18 ч. Растворитель удалили, используя роторный испаритель, с получением чистого белого твердого вещества (205 мг, 40%). (ДМСO-d₆) 0,71-0,77 (m, 6H), 1,91-2,00 (m, 1H), 3,08 (dd, 1H, $J = 14,4, 8,4$ Гц), 3,23 (dd, 1H, $J = 14,4, 8,4$ Гц), 3,73 (s, 3H), 4,12-4,17 (m, 2H), 7,06 (t, 1H, $J = 7,4$ Гц), 7,17 (t, 1H, $J = 7,8$ Гц), 7,20 (s, 1H), 7,40 (d, 1H, $J = 8,4$ Гц), 7,74 (d, 1H, $J = 8,0$ Гц), 8,2 (br s, 3H), 8,74 (d, 1H, $J = 8,4$ Гц)

Синтез гидрохлорида 2,3-дигидроксипропил-1-метил-D-триптофаната (NLG-1558)



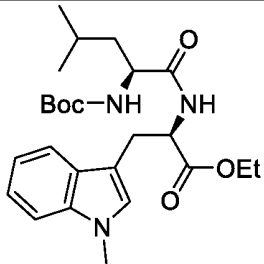
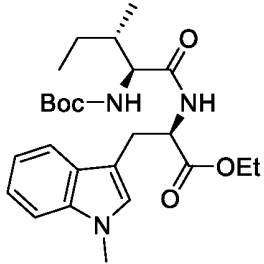
[00130] К раствору **NLG1558-A-E23** (11,5 г, 26,59 ммоль) в ТГФ (100 мл) при 0 °С прибавили ТФК (16,3 мл, 212,7 ммоль) и воду (0,958 г, 53,18 ммоль) и охлаждающую баню удалили, смесь перемешивали при комн. темп. в течение 2 ч. Прибавили HCl (13,3 мл, 53,18 ммоль; 4,0 М раствор в диоксане) и продолжили перемешивать в течение 1 ч. Реакционную смесь перемешивали при 40 °С в течение 45 минут. Выпавшее в осадок белое твердое вещество отфильтровали и промыли МТБЕ с получением гидрохлоридной соли (4,5 г, 51%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆): 3,32-3,40 (m, 1H), 3,44-3,52 (m, 3H), 3,76-3,86 (m, 4H), 4,16-4,37 (m, 3H), 7,10 (t, 1H, J = 7,4 Гц), 7,14 (s, 1H), 7,19 (t, 1H, J = 7,6 Гц), 7,38 (d, 1H, J = 8,2 Гц), 7,58 (d, 1H, J = 7,9 Гц).

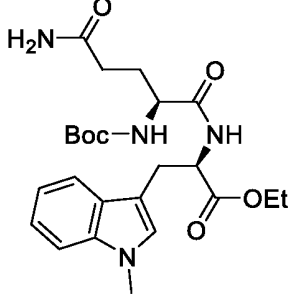
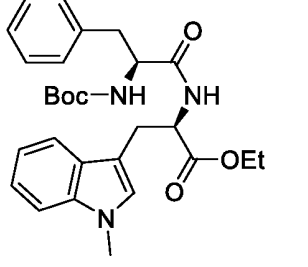
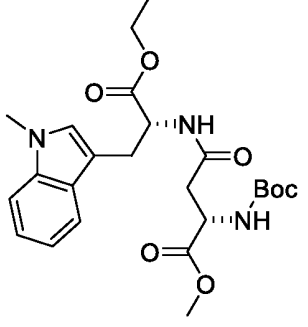
Общая схема получения производных по группе –NH₂ и –COOH в D-1MT

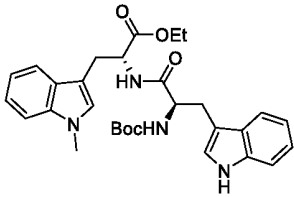
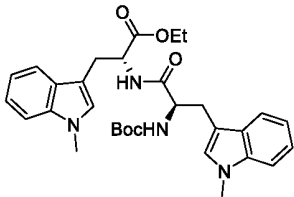
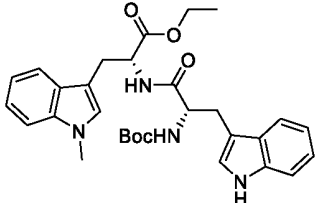
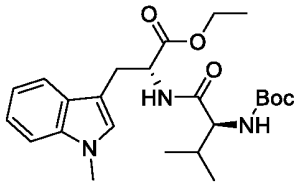


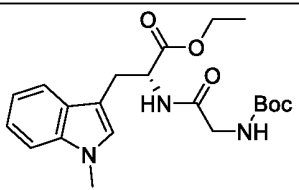
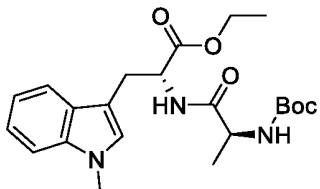
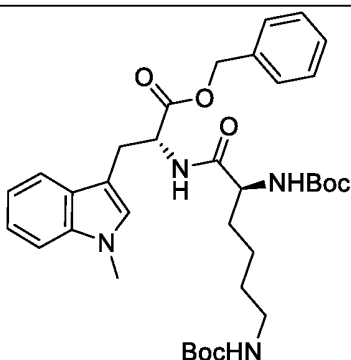
[00131] Подходящий сложный эфир гидрохлорида D-триптофаната (1,0 г, 3,54 ммоль) и подходящую кислоту (3,54 ммоль) перемешивали в ацетонитриле (50 мл) при 0 °С.

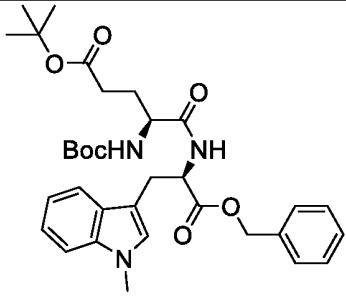
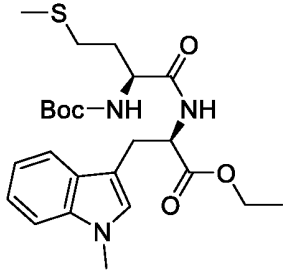
Прибавили HATU (1,48 г, 3,89 ммоль) и $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (2,46 мл, 14,15 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Растворитель удалили при пониженном давлении и сырой продукт разбавили водой (50 мл) и дихлорметаном (50 мл). Органическую фазу отделили и водную фазу экстрагировали дихлорметаном (3 x 50 мл). Объединенную органическую фазу промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали с помощью флэш-колоночной хроматографии с получением желаемого продукта.

№	Соединение	Название	Выход (%)
NLG-1564-B-E31		этил- N^α -((<i>mpem</i> -бутоксикарбонил)-L-лейцил)-1-метил-D-триптофанат	92
NLG-1565-A-E32		этил- N^α -((<i>mpem</i> -бутоксикарбонил)-L-изолейцил)-1-метил-D-триптофанат	93

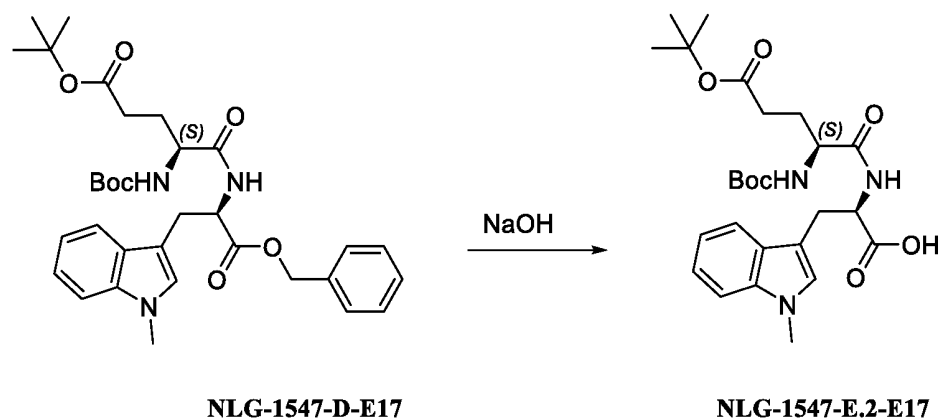
NLG- 1566-A- E37		этил-N ^α -((<i>трет</i> -бутоксикарбонил)-L-глутаминил)-1-метил-D-триптофанат	90
	1,16 (t, 3H, $J = 7,1$ H), 1,33 (s, 9H), 1,79 – 1,99 (m, 2H), 2,05 (ddd, 1H, $J = 15,2, 6,9, 5,7$ Гц), 2,18 (ddd, 1H, $J = 14,8, 8,6, 5,9$ Гц), 3,21 (d, 2H, $J = 5,9$ Гц), 3,68 (s, 3H), 4,00 – 4,14 (m, 3H), 4,75 (dt, 1H, $J = 7,7, 5,9$ Гц), 5,22 (s, 1H), 5,55 (d, 1H, $J = 7,0$ Гц), 5,90 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,87 – 6,93 (m, 1H), 7,04 (ddd, 1H, $J = 8,0, 6,9, 1,1$ Гц), 7,14 (ddd, 1H, $J = 8,2, 6,9, 1,1$ Гц), 7,17 – 7,21 (m, 1H), 7,45 (d, 1H, $J = 7,9$ Гц).		
NLG- 1574-A- E40		этил-N ^α -((<i>трет</i> -бутоксикарбонил)-L-фенилаланил)-1-метил-D-триптофанат	80
	1,14 (t, 3H, $J = 7,1$ H), 1,29 (s, 9H), 2,82 (s, 2H), 2,91-3,02 (m, 1H), 3,03-3,10 (m, 2H), 3,25 (dd, 1H, $J = 14,78, 5,2$ Гц), 3,67 (s, 3H), 3,99 - 4,07 (m, 2H), 4,33 (br s, 1H), 4,79 (q, 1H, $J = 6,2$ Гц), 6,37 (d, 1H, $J = 7,8$ Гц), 6,57 (s, 1H), 7,06 (ddd, 1H, $J = 8,0, 6,8, 1,2$ Гц), 7,14 – 7,25 (m, 6H), 7,41 (d, 1H, $J = 7,9$ Гц).		
NLG- 1585-A- E45		метил-N ² -((<i>трет</i> -бутоксикарбонил)-N ⁴ -((R)-1-этоксис-3-(1-метил-1H-индол-3-ил)-1-оксопропан-2-ил)-L-аспарагинат	71
	1,18 (t, 3H, $J = 7,2$ Гц), 1,39 (s, 9H), 2,63 (dd, 1H, $J = 17,1, 6,1$ Гц), 2,95 (dd, 1H, $J = 17,2, 4,4$ Гц), 3,29 (d, 2H, $J = 5,8$ Гц), 3,62 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 4,03-4,13 (m, 2H), 4,53 (br s, 1H), 4,79-4,83 (m, 1H), 5,61 (d, 1H, $J = 9,0$ Гц), 6,88 (s, 1H), 7,01-		

	7,10 (m, 2H), 7,19 (ddd, 1H, $J = 8,2, 6,9, 1,2$ Гц), 7,24-7,27 (m, 1H), 7,51 (m, 1H).		
NLG-1546-B-E20		этил-Nα-((<i>трет</i> -бутоксикарбонил)-D-триптофил)-1-метил-D-триптофанат	97
	1,18 (t, 3H, $J = 7,1$ Гц), 1,38 (s, 9H), 1,73 (br s, 1H), 3,13 (dd, 2H, $J = 5,4, 2,5$ Гц), 3,32 (s, 1H), 3,57 (s, 3H), 4,05 (dd, 2H, $J = 17,2, 7,2$ Гц), 4,43 (s, 1H), 4,72 – 4,80 (m, 1H), 5,07 (s, 1H), 6,22 (s, 1H), 6,42 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 7,04 – 7,25 (m, 5H), 7,33 (d, $J = 8,2$ Гц, 1H), 7,66 (d, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,87 (s, 1H)		
NLG-1549-A-E26		этил-Nα-(Nα-(<i>трет</i> -бутоксикарбонил)-1-метил-D-триптофил)-1-метил-D-триптофанат	95
	1,16 (t, 3H, $J = 7,1$ Гц), 1,37 (s, 9H), 3,02 – 3,20 (m, 3H), 3,35 (d, 1H, $J = 15,0$ Гц), 3,57 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 3,94 – 4,10 (m, 2H), 4,42 (br s, 1H), 4,75 (d, 1H, $J = 6,8$ Гц), 5,04 (s, 1H), 6,24 (br s, 1H), 6,37 (s, 1H), 6,84 (br s, 1H), 6,94 (s, 1H), 7,08-7,18 (m, 3H), 7,17 – 7,25 (m, 2H), 7,27 – 7,33 (m, 1H), 7,65 (d, 1H, $J = 7,9$ Гц)		
NLG-1560-B-E28		этил-Nα-((<i>трет</i> -бутоксикарбонил)-L-триптофил)-1-метил-D-триптофанат	97
	1,12 (t, 3H, $J = 7,1$ Гц), 1,39 (s, 9H), 2,90 (d, 1H, $J = 15,2$ Гц), 3,05 – 3,32 (m, 3H), 3,56 (s, 3H), 3,91 – 4,10 (m, 2H), 4,44 (br s, 1H), 4,75 (br s, 1H), 5,15 (br s, 1H), 6,18 (d, 1H, $J = 7,8$ Гц), 6,27 (s, 1H), 6,86 (d, 1H, $J = 2,3$ Гц), 7,04 (ddd, 1H, $J = 8,0, 6,8, 1,2$ Гц), 7,14 (ddd, 1H, $J = 8,0, 7,1, 1,2$ Гц), 7,16 – 7,27 (m, 3H), 7,30 (dt, 1H, $J = 8,1, 1,0$ Гц), 7,37 (d, 1H, $J = 8,2$ Гц), 7,68 (d, 1H, $J = 7,7$ Гц), 7,80 (s, 1H)		
NLG-1553-B-E21		этил-N ^α -((<i>трет</i> -бутоксикарбонил)-L-валил)-1-метил-D-триптофанат	95

	0,80 (d, 3H, J = 6,8 Гц), 0,87 (d, 3H, J = 6,8 Гц), 1,19 (t, 3H, J = 7,2 Гц), 1,40 (s, 9H), 2,09-2,17 (m, 1H), 3,25-3,32 (m, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,94-3,97 (m, 1H), 4,09-4,15 (m, 2H), 4,84-4,89 (m, 1H), 4,93-4,95 (m, 1H), 6,45 (d, 1H, J = 7,6 Гц), 6,87 (s, 1H), 7,10 (t, 1H, J = 7,4 Гц), 7,21 (t, 1H, J = 7,6 Гц), 7,27 (d, 1H, J = 7,6 Гц), 7,53 (dd, 1H, J = 8,0, 1,2 Гц)		
NLG-1554-A-E25		этил-N ^α -((<i>трет</i> -бутоксикарбонил)глицил)-1-метил-D-триптофанат	94
	1,22 (t, 3H, J = 7,2 Гц), 1,42 (s, 9H), 3,31 (d, 2H, J = 5,2 Гц), 3,72-3,77 (m, 2H), 3,74 (s, 3H), 4,07-4,17 (m, 2H), 4,86-4,91 (m, 1H), 5,04 (br s, 1H), 6,50 (d, 1H, J = 7,6 Гц), 6,86 (s, 1H), 7,10 (t, 1H, J = 7,4 Гц), 7,21 (t, 1H, J = 7,4 Гц), 7,28 (d, 1H, J = 8,0 Гц), 7,50 (d, 1H, J = 7,6 Гц)		
NLG-1555-A-E27		этил-N ^α -((<i>трет</i> -бутоксикарбонил)-L-аланил)-1-метил-D-триптофанат	95
	1,20 (t, 3H, J = 7,0 Гц), 1,29 (d, 3H, J = 7,2 Гц), 1,40 (s, 9H), 3,30 (d, 1H, J = 5,6 Гц), 3,75 (s, 3H), 4,09-4,16 (m, 3H), 4,81-4,86 (m, 1H), 4,93 (br s, 1H), 6,61 (br s, 1H), 6,87 (s, 1H), 7,09 (t, 1H, J = 7,4 Гц), 7,21 (t, 1H, J = 7,6 Гц), 7,27 (d, 1H, J = 8,4 Гц, слились с сигналами хлороформа), 7,52 (d, 1H, J = 8,0 Гц)		
NLG-1548-A-E18		бензил-N ^α -(N ² ,N ⁶ -бис(<i>трет</i> -бутоксикарбонил)-L-лизил)-1-метил-D-триптофанат	91
	¹ H ЯМР (400 МГц, Хлороформ- <i>d</i>) δ 1,25 (q, J = 7,7 Гц, 2H), 1,39 (s, 9H), 1,44 (s, 9H), 1,47 – 1,55 (m, 1H), 1,67 – 1,80 (m, 2H), 3,02 (t, J = 6,7 Гц, 2H), 3,29 (d, J = 5,5 Гц, 2H), 3,66 (s, 3H), 4,04 (s, 1H), 4,53 (s, 1H), 4,90 (q, J = 6,1 Гц, 1H), 4,97 (s, 1H), 5,09 (q, J = 12,2 Гц, 2H), 6,57 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 6,64 (s, 1H), 7,08		

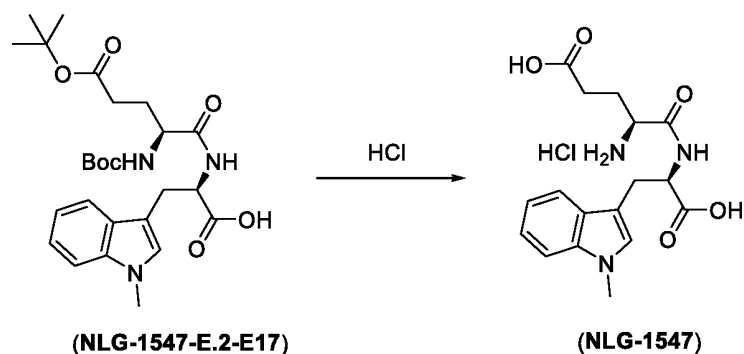
	(t, $J = 7,4$ Гц, 1H), 7,20 (t, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,23 – 7,29 (m, 4H перекрывались с CHCl_3), 7,30 – 7,39 (m, 3H), 7,49 (d, $J = 7,9$ Гц, 1H).		
NLG-1547-D-E17		<i>трет</i> -бутил-(<i>S</i>)-5-(((<i>R</i>)-1-(бензилокси)-3-(1-метил-1H-индол-3-ил-1-оксопропан-2-ил)амино)-4-((<i>трет</i> -бутоксикарбонил)амино)-5-оксопентоат	93
	δ 1,38 (s, 9H), 1,43 (s, 9H), 1,76 – 1,91 (m, 1H), 1,94 – 2,09 (m, 1H), 2,20 (dt, $J = 16,6, 7,0$ Гц, 1H), 2,31 (dt, $J = 16,6, 7,3$ Гц, 1H), 3,19 – 3,36 (m, 2H), 3,67 (s, 3H), 4,90 (dt, $J = 8,1, 5,6$ Гц, 1H), 5,00 – 5,14 (m, 2H), 5,19 (s, 1H), 6,70 (s перекрывается, 2H), 7,08 (ddd, $J = 8,0, 6,9, 1,2$ Гц, 1H), 7,18 – 7,28 (m, 4H), 7,29 – 7,37 (m, 2H), 7,50 (dt, $J = 8,0, 1,0$ Гц, 1H).		
DD-00508-B-E078		этил- N^α -((<i>трет</i> -бутоксикарбонил)-L-метионил)-1-метил-D-триптофанат	84
	δ 1,21 (t, $J=7,2$ Гц, 3H), 1,40 (s, 9H), 1,79 – 1,89 (m, 1H), 1,94 – 2,00 (m, 1H), 2,01 (s, 3H), 2,31-2,36 (m, 1H), 2,36-2,46 (m, 1H), 3,30 (dd, $J=5,7, 3,6$ Гц, 2H), 3,75 (s, 3H), 4,12 (q, $J=7,2$ Гц, 2H), 4,26 (d, $J=7,5$ Гц, 1H), 4,84 (q, $J=6,4$ Гц, 1H), 5,17 (d, $J=8,3$ Гц, 1H), 6,67 (d, $J=7,2$ Гц, 1H), 6,89 (s, 1H), 7,10 (t, $J=7,4$ Гц, 1H), 7,21 (t, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,28 (d, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,53 (d, $J=7,9$ Гц, 1H).		

Синтез N^α -((*S*)-5-(*трет*-бутокси)-2-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-5-оксопентаноил)-1-метил-D-триптофана (NLG-1547-E,2-E17)



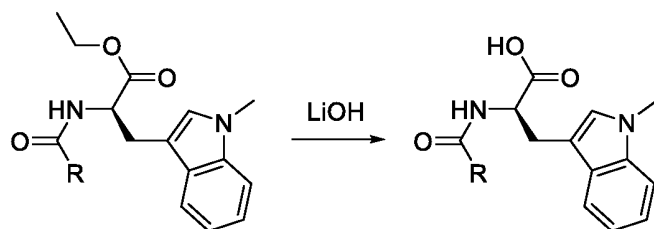
[00132] *трет*-Бутил(*S*)-5-(((*R*)-1-(бензилокси)-3-(1-метил-1H-индол-3-ил-1-оксопропан-2-ил)амино)-4-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-5-оксопентоат (800 мг, 1,38 ммоль) суспендировали в MeOH (8 мл) и ТГФ (8 мл). После охлаждения до 0 °С, прибавили раствор NaOH (2,4 мл, 2М) и реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. Раствор подкислили 1М HCl до pH = 4 и растворители концентрировали при пониженном давлении (40 °С). Раствор разделили между водой и ДХМ в делительной воронке и собрали органическую фазу. Водную фазу экстрагировали ДХМ (2 x 15 мл) и объединенную органическую фазу промыли водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия. Хроматографическая очистка позволила получить желаемый продукт (0,502 г, 72%). ¹H ЯМР (Хлороформ-*d*, 400 МГц): δ = 1,38 (s, 9H), 1,44 (s, 9H), 1,68 – 1,81 (m, 1H), 1,84 – 1,99 (m, 1H), 2,12 – 2,33 (m, 3H), 3,23 – 3,42 (m, 2H), 4,23 (s, 3H), 4,86 (d, 1H, *J* = 6,9 Гц), 5,41 (d, 1H, *J* = 8,6 Гц), 6,83 (d, 1H, *J* = 7,5 Гц), 6,93 (s, 1H), 7,09 (dt, 1H, *J* = 8,0, 1,2 Гц), 7,18 (t, 1H, *J* = 7,8 Гц), 7,23 (видимые d перекрывались с CDCl₃, 1H), 7,60 (d, 1H, *J* = 7,9 Гц).

Синтез гидрохлорида ((*S*)-4-амино-5-(((*R*)-1-карбокси-2-(1-метил-1H-индол-3-илэтил)амино)-5-оксопентановой кислоты (NLG-1547)



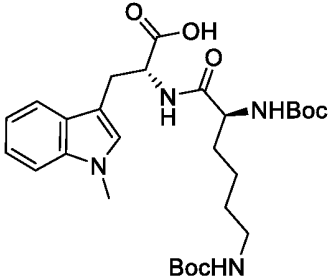
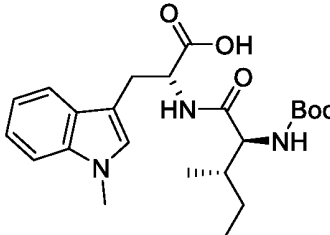
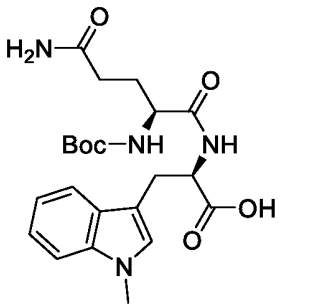
[00133] К N^{α} -((S)-5-(*трет*-бутокси)-2-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-5-оксопентаоил)-1-метил-D-триптофану (470 мг, 0,93 ммоль) прибавили HCl (4М в диоксане) (4,7 мл). Полученный раствор оставили перемешиваться при комнатной температуре в течение 5 часов. Раствор концентрировали и твердое вещество растворили в MeOH и обработали активированным углем и нагревали до 60 °C в течение 1 ч. Раствор отфильтровали через целит и фильтрат концентрировали с получением желаемого продукта в виде бежевого твердого вещества (0,304, 85 %). ^1H ЯМР (DMSO- d_6 , 400 МГц): (смесь ротамеров) 1,73 – 2,21 (m, 4H), 2,93 – 3,12 (m, 1H), 3,14 – 3,27 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,83 (q, 1H, $J = 5,8$ Гц), 4,53 – 4,72 (m, 1H), 7,01 (tt, 1H, $J = 7,3, 3,7$ Гц), 7,07 – 7,19 (m, 2H), 7,35 (dt, 1H, $J = 7,5, 3,5$ Гц), 7,44 – 7,61 (m, 1H), 8,42 (br s, 3H), 8,83 – 9,10 (m, 1H).

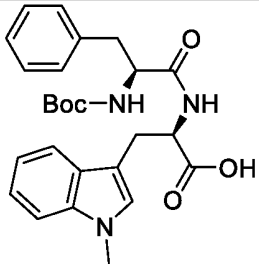
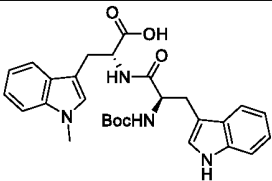
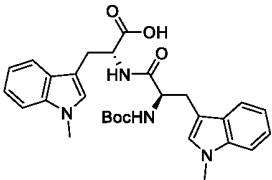
Общий метод гидролиза замещенных этиловых эфиров D-1MT

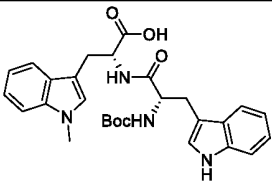
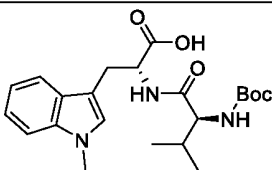
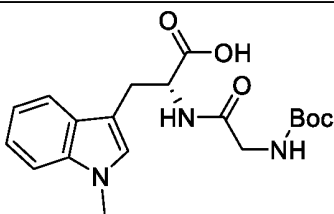
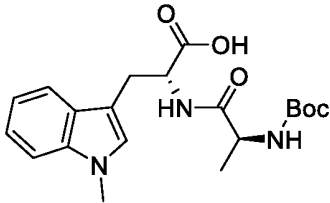


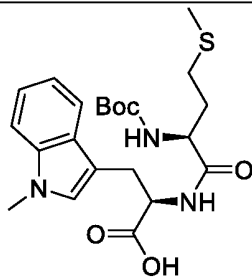
[00134] К раствору подходящего амида (0,991 ммоль) в ТГФ 10 мл) прибавили воду (3 мл) и моногидрат гидроксида лития (67 мг, 1,59 ммоль) и смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 2 ч. Смесь нейтрализовали 1М HCl (при 0 °C) и вылили в ледяную воду (20 мл). Водную фазу экстрагировали EtOAc (3 x 35 мл). Объединенные органические фазы сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Сырой продукт очищали с помощью флэш-колоночной хроматографии с получением желаемого продукта.

#	Соединение	Название	Выход (%)
NLG-1570-A-E33		N^{α} -((<i>трет</i> -бутоксикарбонил)-L-лейцил)-1-метил-D-триптофан	87

	0,76 – 0,96 (m, 6H), 1,39 (s, 9H), 1,40-1,54 (m, 3H), 3,29 (dd, 1H, $J = 15,1, 5,3$ Гц), 3,40 (dd, 1H, $J = 14,9, 5,7$ Гц), 3,70 (s, 3H), 4,41 (td, 1H, $J = 9,3, 5,4$ Гц), 4,86 (q, 1H, $J = 6,7, 5,8$ Гц), 5,26 (d, 1H, $J = 9,1$ Гц), 6,88 (br s, 1H), 7,05 – 7,11 (m, 1H), 7,14 – 7,28 (m, 3H), 7,59 (d, 1H, $J = 7,9$ Гц)		
NLG-1548-B-E18		N ^α -(N ² ,N ⁶ -бис(<i>трет</i> -бутоксикарбонил)-L-лизил)-1-метил-D-триптофан	91
	1,05 – 1,20 (m, 2H), 1,37 (s, 9H), 1,44 (s, 9H), 1,65 – 1,80 (m, 2H), 2,98 (br d, 2H), 3,15 – 3,51 (m, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,84 – 4,04 (m, 1H), 4,15 (d, 1H, $J = 7,6$ Гц), 4,69 (s, 1H), 4,85 (d, 1H, $J = 6,6$ Гц), 5,43 (s, 1H), 5,73 – 6,18 (m, 2H), 6,91 (s, 1H), 7,06 (t, 1H, $J = 7,4$ Гц), 7,18 (t, 1H, $J = 7,5$ Гц), 7,24 (d, 1H, $J = 8,3$ Гц), 7,60 (d, 1H, $J = 7,9$ Гц).		
NLG1571-A-E34		N ^α -((<i>трет</i> -бутоксикарбонил)-L-изолейцил)-1-метил-D-триптофан	88
	0,75-0,88 (m, 8 H), 1,37 (s, 9H), 1,62-1,70 (m, 1H), 3,13-3,17 и 3,30-3,32 (два m, 2H), 3,65 и 3,70 (два s, 3H), 4,89-4,92 (m, 1H), 5,33 (d, 1H, $J = 9,2$ Гц), 6,79 (t, 1H, $J = 7,1$ Гц), 6,92 (s, 1H), 7,08 (t, 1H, $J = 7,4$ Гц), 7,19 (t, 1H, $J = 7,7$ Гц), 7,25 (d, 1H, $J = 6,8$ Гц), 7,56 и 7,62 (two d, 1H, $J = 8,0$ Гц).		
NLG1569-A-E38		N ^α -((<i>трет</i> -бутоксикарбонил)-L-глутаминил)-1-метил-D-триптофан	83

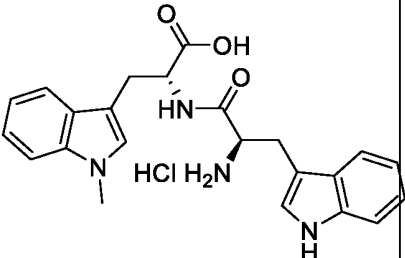
	1,34 (s, 9H), 1,59 (dd, 1H, $J = 14,1, 7,9$ Гц), 1,73-1,77 (m, 1H), 1,94-2,04 (m, 2H), 3,02 (dd, 1H, $J = 14,6, 7,9$ Гц), 3,13 (dd, 1H, $J = 14,5, 5,2$ Гц), 3,69 (s, 3H), 3,90-3,96 (m, 1H), 4,40-4,45 (m, 1H), 6,72 (s, 1H), 6,80 (d, 1H, $J = 8,3$ Гц), 6,96-7,02 (m, 1H), 7,05 (s, 1H), 7,10 (ddd, 1H, $J = 8,2, 7,0, 1,1$ Гц), 7,18 (s, 1H), 7,34 (d, 1H, $J = 8,2$ Гц), 7,51 (d, 1H, $J = 7,9$ Гц), 7,98 (d, 1H, $J = 7,9$ Гц), 12,70 (br s, 1H).		
NLG1575-A-E41		N^{α} -((<i>трет</i> -бутоксикарбонил)-L-фенилаланил)-1-метил-D-триптофан	75
	1,30 (s, 9H), 2,81-2,88 (m, 1H), 2,94-3,00 (m, 1H), 3,08 (dd, 1H, $J = 14,8, 5,8$ Гц), 3,21-3,25 (m, 1H), 3,66 (s, 3H), 4,41 (d, 1H, $J = 6,7$ Гц), 4,79-4,86 (m, 1H), 5,13 (d, 1H, $J = 8,3$ Гц), 6,56 (d, 1H, $J = 6,5$ Гц), 6,63 (s, 1H), 6,95-7,25 (m, 8H), 7,46 (d, 1H, $J = 7,9$ Гц).		
NLG-1546-C-E20		N^{α} -((<i>трет</i> -бутоксикарбонил)-D-триптофил)-1-метил-D-триптофан	84
	1,31 (s, 9H), 3,05-3,13 (m, 3H), 3,29 (s, 1H), 3,55 (s, 3H), 4,44 (s, 1H), 4,75 (q, $J = 6,1$ Гц, 1H), 5,10 (s, 1H), 6,26 (s, 1H), 6,58 (s, 1H), 6,89 (s, 2H), 7,07 – 7,24 (m, 5H), 7,31 (d, 1H, $J = 8,0$ Гц), 7,64 (d, 1H, $J = 6,6$ Гц), 8,09 – 8,35 (m, 1H)		
NLG-1549-B-E26		N^{α} -(N^{α} -(<i>трет</i> -бутоксикарбонил)-1-метил-D-триптофил)-1-метил-D-триптофан	40
	1,27 (s, 9H), 2,99 (dd, 1H, $J = 14,7, 5,4$ Гц), 3,09 (dd, 1H, $J = 14,3, 6,7$ Гц), 3,16 (dd, 1H, $J = 14,8, 5,2$ Гц), 3,25 – 3,44 (m, 1H), 3,57 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 4,39 (br s, 1H), 4,76 (dt, 1H, $J = 8,1, 5,5$ Гц), 5,01 (br s, 1H), 6,29 (br s, 1H),		

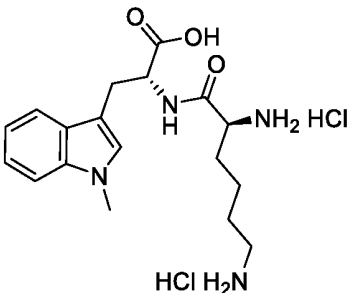
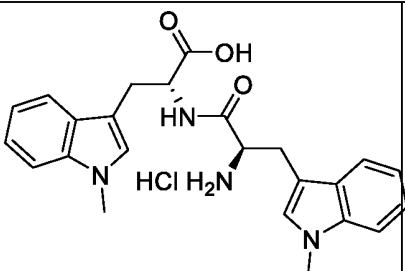
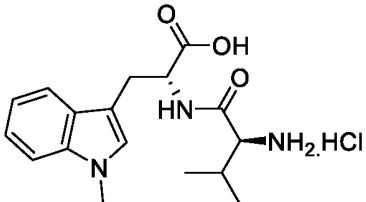
		6,53 (s, 1H), 6,79 (br s, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,97 (br s, 2H), 7,07 – 7,18 (m, 2H), 7,20 (d, 1H, $J = 8,2$ Гц), 7,21 – 7,34 (m перекрывались с CDCl_3 , 2H), 7,62 (d, 1H, $J = 7,9$ Гц)	
NLG-1560-C,1-E28		N^α -((<i>mep</i> -бутоксикарбонил)-L-триптофил)-1-метил-D-триптофан	91
		1,35 (s, 9H), 3,08 (2,79 – 3,25, 4H), 3,50 (s, 3H), 3,71 – 3,79 (m, 1H), 4,31 – 4,55 (m, 1H), 4,62 – 4,96 (m, 1H), 6,45 (s, 1H), 6,70 – 6,91 (m, 1H), 6,98 – 7,06 (m, 1H), 7,08 (t, 1H, $J = 7,5$ Гц), 7,12 – 7,25 (m, 4H), 7,44 (q, 2H, $J = 8,8$ Гц), 7,56 (d, 1H, $J = 7,9$ Гц), 8,02 (br s, 1H).	
NLG-1553-C-E21		N^α -((<i>mep</i> -бутоксикарбонил)-L-валил)-1-метил-D-триптофан	100
		0,77 (d, 3H, $J = 6,8$ Гц), 0,81 (d, 3H, $J = 6,4$ Гц), 1,38 (s, 9H), 1,84-1,92 (m, 1H), 3,30-3,32 (m, 1H), 3,66-3,77 (m, 4H), 4,08-4,12 (m, 1H), 4,88-4,92 (m, 1H), 5,23 (d, 1H, $J = 9,2$ Гц), 6,66 (d, 1H, $J = 7,2$ Гц), 6,92 (s, 1H), 7,09 (t, 1H, $J = 7,4$ Гц), 7,20 (t, 1H, $J = 7,6$ Гц), 7,26 (d, 1H, $J = 8,4$ Гц, слились с сигналами хлороформа), 7,62 (d, 1H, $J = 8,0$ Гц)	
NLG-1554-B-E25		N^α -((<i>mep</i> -бутоксикарбонил)глицил)-1-метил-D-триптофан	83
		1,39 (s, 9H), 3,25-3,35 (m, 2H), 3,2-3,74 (m, 5H), 4,85-4,90 (m, 1H), 5,21 (br s, 1H), 6,63 (br s, 1H), 6,90 (s, 1H), 7,08 (t, 1H, $J = 7,4$ Гц), 7,17-7,27 (m, 2H, слились с сигналами хлороформа), 7,55 (d, 1H, $J = 7,6$ Гц)	
NLG-1555-B-E27		N^α -((<i>mep</i> -бутоксикарбонил)-L-аланил)-1-метил-D-триптофан	86
		1,21 (d, 3H, $J = 7,2$ Гц), 1,38 (s, 9H), 3,19-3,38 (m, 3H), 3,73 (s, 3H), 4,22-	

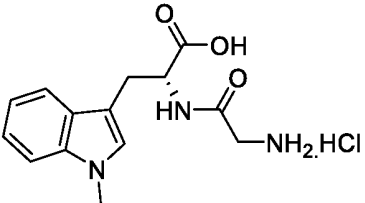
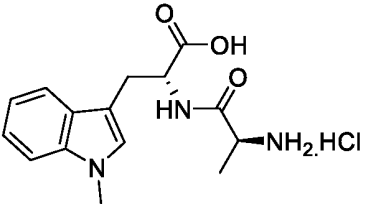
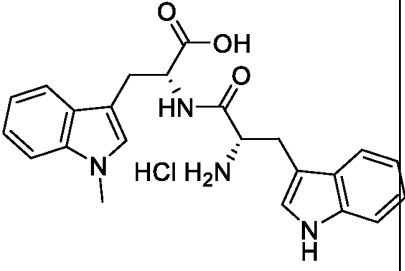
	4,27 (m, 1H), 4,84 (br s, 1H), 6,77 (br s, 1H), 6,87 (s, 1H), 7,08 (t, 1H, J = 7,4 Гц), 7,19 (t, 1H, J = 7,4 Гц), 7,24 (d, 1H, J = 8,8 Гц, слились с сигналами хлороформа), 7,57 (d, 1H, J = 7,6 Гц)		
DD00510-A-E079		N ^α -((<i>трет</i> -бутоксикарбонил)-L-метионил)-1-метил-D-триптофан	92
	1,36 (s, 9H), 1,68 – 1,87 (m, 2H), 1,94 и 2,01 (s, 3H), 2,25-2,43 (два m, 2H), 3,23 (dd, J=14,9, 6,5 Гц, 1H), 3,36 (dd, J=14,6, 4,8 Гц, 1H), 3,71 (s, 3H), 4,23-4,34 (два m, 1H), 4,82-4,94 (два m, 1H), 5,52 (d, J=6,7 Гц, 1H), 6,79 – 6,99 (m, 2H), 7,09 (t, J=7,4 Гц, 1H), 7,19 (t, J=7,4 Гц, 1H), 7,25 (d, J=6,1 Гц, 1H), 7,58 (d, J=8,0 Гц 1H)		

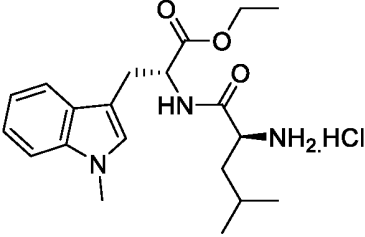
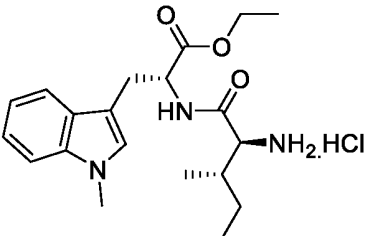
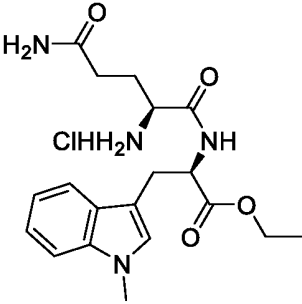
Общий метод снятия 'Вос-защиты.

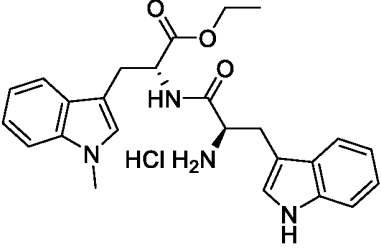
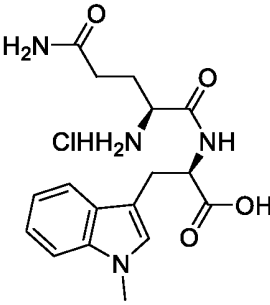
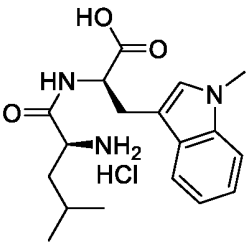
[00135] К раствору подходящего 'Вос -защищенного амина (0,707 ммоль) в диоксане (2 мл) прибавили раствор HCl (1,77 мл, 4,0 М раствор в диоксане) при 0 °С. Раствор оставили нагреваться до комн. темп. и интенсивно перемешивали в течение 2,5-18 ч. Растворитель удалили, используя роторный испаритель. Твердое вещество разбавили сухим эфиром (15 мл) и продукт отфильтровали с получением сырого продукта. Сырой продукт сушили в высоком вакууме с получением желаемого продукта.

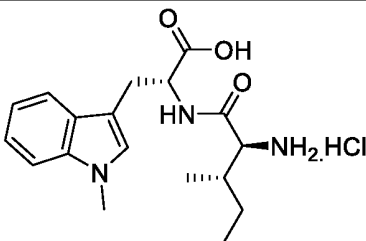
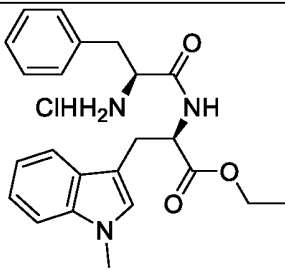
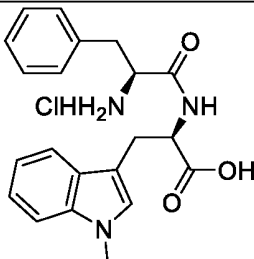
№	Соединение	Название	Выход (%)
NLG-1546		гидрохлорид N ^α -(D-триптофил)-1-метил-D-триптофана	95

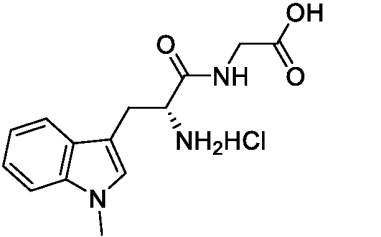
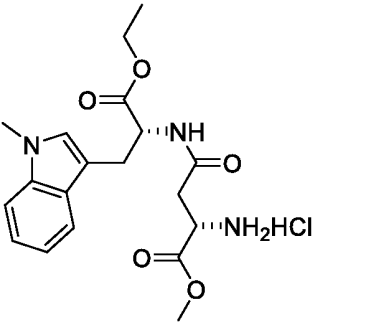
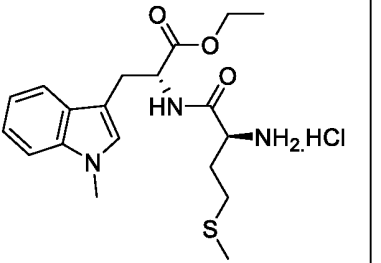
	¹ H ЯМР (400 МГц, Метанол- <i>d</i> ₄) δ 3,15 (d, <i>J</i> = 8,5 Гц, 1H), 3,19 (d, <i>J</i> = 8,5 Гц, 1H), 3,36 (d, 1H, <i>J</i> = 4,9 Гц), 3,37 – 3,41 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 4,06 (t, 1H, <i>J</i> = 3,6 Гц), 4,74 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 7,02 (t, 1H, <i>J</i> = 6,2 Гц), 7,04 – 7,07 (m, 1H), 7,14 (td, 2H, <i>J</i> = 7,9, 1,7 Гц), 7,20 (s, 1H), 7,22 (d, <i>J</i> = 8,1 Гц, 1H), 7,30 (d, 1H, <i>J</i> = 8,2 Гц), 7,38 (d, 1H, <i>J</i> = 8,1 Гц), 7,56 (d, 1H, <i>J</i> = 8,0 Гц), 7,65 (d, 1H, <i>J</i> = 7,9 Гц), 7,70 (d, 1H, <i>J</i> = 8,2 Гц)		
NLG-1548		дигидрохлорид N ^α -(L-лизил)-1-метил-D-триптофана	87
	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆): 0,88 – 1,13 (m, 2H), 1,33 – 1,56 (m, 4H), 2,54 (t, 2H, <i>J</i> = 7,1 Гц), 2,95 – 3,10 (m, 1H), 3,15 – 3,24 (m, 1H), 3,42 (видимые q слились с H ₂ O, 1H, <i>J</i> = 7,0 Гц), 3,73 (s, 3H), 4,50 – 4,67 (m, 1H), 7,01 (t, 1H, <i>J</i> = 7,5 Гц), 7,06 – 7,18 (m, 2H), 7,38 (d, 1H, <i>J</i> = 8,3 Гц), 7,55 (d, 1H, <i>J</i> = 7,9 Гц), 8,02 (br s, 3H), 8,20 (br s, 3H), 8,83 (d, 1H, <i>J</i> = 8,1 Гц), 12,93 (br s, 1H)		
NLG-1549		гидрохлорид 1-метил-N ^α -(1-метил-D-триптофил)-D-триптофана	92
	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆): 3,10 (td, 2H, <i>J</i> = 15,5, 7,9 Гц), 3,24 (ddd, 2H, <i>J</i> = 17,5, 15,1, 5,9 Гц), 3,72 (s, 2H), 3,73 (s, 4H), 4,02 (dd, 1H, <i>J</i> = 8,3, 5,1 Гц), 4,58 (q, 1H, <i>J</i> = 7,0 Гц), 7,04 (td, 2H, <i>J</i> = 7,4, 4,2 Гц), 7,09 – 7,23 (m, 4H), 7,40 (t, 2H, <i>J</i> = 8,1 Гц), 7,58 (d, 1H, <i>J</i> = 7,9 Гц), 7,74 (d, 1H, <i>J</i> = 7,9 Гц), 8,11 (s, 1H), 8,97 (d, 1H, <i>J</i> = 7,7 Гц), 12,82 (br s, 1H)		
NLG-1553		гидрохлорид N ^α -(L-валил)-1-метил-D-триптофана	92

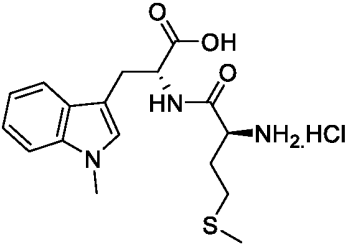
	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆): 0,54 (d, 3H, J = 7,2 Гц), 0,72 (d, 3H, J = 6,8 Гц), 1,89-1,94 (m, 1H), 3,01 (dd, 1H, J = 14,8, 9,6 Гц), 3,22 (dd, 1H, J = 14,6, 5,0 Гц), 3,56-3,65 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 4,61-4,66 (m, 1H), 7,01 (t, 1H, J = 7,6 Гц), 7,12 (s, 1H), 7,12 (t, 1H, J = 7,6 Гц), 7,36 (t, 1H, J = 8,0 Гц), 7,56 (d, 1H, J = 8,0 Гц), 8,09 (br s, 3H), 8,78 (d, 1H, J = 8,4 Гц), 12,8 (br s, 1H)		
NLG-1554		гидрохлорид N ^α -глицил-1-метил-D-триптофана	87
	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆): 3,02-3,08 (m, 1H), 3,17-3,22 (m, 1H), 3,48-3,60 (m, 2H), 3,74 (s, 3H), 4,55-4,58 (m, 1H), 7,03 (t, 1H, J = 7,8 Гц), 7,12-7,18 (m, 2H), 7,38 (d, 1H, J = 8,0 Гц), 7,55 (d, 1H, J = 8,0 Гц), 8,13 (br s, 3H), 8,76 (d, 1H, J = 8,0 Гц), 12,87 (br s, 1H)		
NLG-1555		гидрохлорид N ^α -(L-аланил)-1-метил-D-триптофана	44
	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆): 1,18 (d, 3H), 3,02-3,06 (m, 1H), 3,17-3,23 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 4,05-4,09 (m, 1H), 4,57-4,62 (m, 1H), 7,02 (t, 1H, J = 7,6 Гц), 7,12-7,15 (m, 2H), 7,38 (d, 1H, J = 8,0 Гц), 7,52 (d, 1H, J = 7,6 Гц), 8,16 (br s, 3H), 8,88-8,92 (m, 1H)		
NLG-1560		гидрохлорид N ^α -(L-триптофил)-1-метил-D-триптофана	90
	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆): δ = 2,88 (dd, 1H, J = 14,7, 8,2 Гц), 2,98 (dd, 1H, J = 14,5, 7,9 Гц), 3,08 (dt, 2H, J = 14,7, 5,0 Гц), 3,63 (s, 3H), 4,06 (br s, 1H), 4,55 (q, 1H, J = 7,9), 6,87 (dd, 1H, J = 8,0, 7,0 Гц), 6,97 (s, 1H), 7,01 (t, 1H, J = 7,4 Гц),		

		7,06 (t, 1H, $J = 7,4$ Гц), 7,08 – 7,15 (m, 2H), 7,34 (d, 2H, $J = 8,2$ Гц), 7,56 (dd, 2H, $J = 8,0, 5,1$ Гц), 8,09 (s, 3H), 8,95 (d, 1H, $J = 8,1$ Гц), 11,02 (s, 1H)	
NLG-1564		гидрохлорид этил-N ^α -(L-лейцил)-1-метил-D-триптофаната	93
	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆): 0,70 (t, 6H, $J = 5,7$ Гц), 1,13 (t, 3H, $J = 7,1$ Гц), 1,38 – 1,23 (m, 3H), 3,01 (dd, 1H, $J = 14,5, 9,4$ Гц), 3,18 (dd, 1H, $J = 14,5, 5,2$ Гц), 3,70 (s, 3H), 4,08 (q, 2H, $J = 7,1$ Гц), 4,62 – 4,53 (m, 1H), 7,00 (ddd, 1H, $J = 7,8, 7,0, 1,0$ Гц), 7,09-7,13 (m, 2H), 7,36 (d, 1H, $J = 8,2$ Гц), 7,50 (dd, 1H, $J = 7,6, 1,1$ Гц), 8,18 (br s, 3H), 8,99 (d, 1H, $J = 8,1$ Гц).		
NLG-1565		гидрохлорид этил-N ^α -(L-изолейцил)-1-метил-D-триптофаната	93
	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆): 0,60 – 0,66 (m, 6H), 0,75 – 0,82 (m, 2H), 1,12 (t, 3H, $J = 7,1$ Гц, 4H), 1,63 (br s, 1H), 3,02 (dd, 1H, $J = 14,6, 9,4$ Гц), 3,17 (dd, 1H, $J = 14,6, 5,2$ Гц), 3,61 (br s, 1H), 3,69 (s, 3H), 4,07 (q, 2H, $J = 7,1$ Гц), 4,62 (br s, 1H), 7,01 (t, 1H, $J = 7,5$ Гц), 7,10 – 7,14 (m, 2H), 7,36 (d, 1H, $J = 8,2$ Гц), 7,49 (d, 1H, $J = 7,9$ Гц), 8,00 (br s, 2H), 8,85 (br s, 1H).		
NLG-1566		гидрохлорид этил-N ^α -(L-глутаминил)-1-метил-D-триптофаната	59
	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆): 1,08 (t, 3H, $J = 7,1$ Гц), 1,81-1,97 (m, 2H), 2,01-2,12 (m, 2H), 3,07 (dd, 1H, $J = 14,4, 8,4$ Гц), 3,16 (dd, 1H, $J = 14,4, 6,0$ Гц), 3,70 (s, 3H), 3,82 (t, 1H, $J = 6,0$ Гц), 4,03 (q, 2H, $J = 7,1$ Гц), 4,53 (q, 1H, $J = 7,0$ Гц), 6,93 (s,		

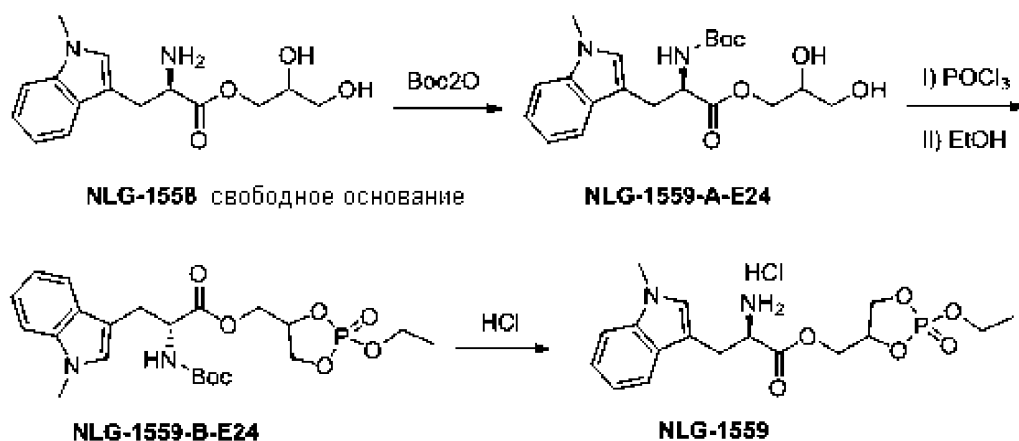
		1H), 7,02 (ddd, 1H, $J = 7,9, 7,0, 1,0$ Гц), 7,09-7,14 (m, 2H), 7,35 (d, 1H, $J = 8,2$ Гц), 7,40 (s, 1H), 8,24 (br s, 3H), 9,01 (d, 1H, $J = 7,2$ Гц).	
NLG-1567		гидрохлорид этил-N ^α -(D-триптофил)-1-метил-D-триптофаната	97
		¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆): 1,19 (t, 3H, $J = 7,1$ Гц), 1,91 (br s, 2H), 2,87 (m, 1H), 3,25 (d, 2H, $J = 5,6$ Гц), 3,33 (dd, 1H, $J = 14,5, 4,4$ Гц), 3,66 (s, 3H), 3,70 (dd, 1H, $J = 9,0, 4,7$ Гц), 4,10 (m, 1H), 4,87 (dt, 1H, $J = 8,5, 5,5$ Гц), 6,71 (d, 1H, $J = 8,5$ Гц), 6,95 (d, 1H, $J = 2,6$ Гц), 7,00 – 7,10 (m, 2H), 7,12 – 7,22 (m, 2H), 7,24 (d, 2H, $J = 6,1$ Гц), 7,32 (d, 1H, $J = 8,1$ Гц), 7,51 (d, 1H, $J = 7,7$ Гц), 7,60 (d, 1H, $J = 8,0$ Гц), 7,66 (d, 1H, $J = 8,3$ Гц), 8,15 (s, 1H).	
NLG-1569		гидрохлорид N ^α -(L-глутаминил)-1-метил-D-триптофана	97
		¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆): 1,79-1,84 (m, 2H), 1,95-2,06 (m, 2H), 3,04 (dd, 1H, $J = 14,6, 8,5$ Гц), 3,19 (dd, 1H, $J = 14,6, 5,2$ Гц), 3,49 – 3,35 (m, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,78 – 3,88 (m, 1H), 4,53 (td, 1H, $J = 8,3, 5,2$ Гц), 6,93 (s, 1H), 7,00 (ddd, 1H, $J = 8,0, 7,0, 1,0$ Гц), 7,16 – 7,07 (m, 2H), 7,35 (dt, 1H, $J = 8,3, 0,9$ Гц), 7,38 (s, 1H), 7,54 (dt, 1H, $J = 7,9, 1,0$ Гц), 8,28 (d, 2H, $J = 4,2$ Гц), 8,87 (d, 1H, $J = 8,1$ Гц)	
NLG-1570		гидрохлорид N ^α -(L-лейцил)-1-метил-D-триптофана	95
		¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆): 0,68 (t, 6H, $J = 5,5$ Гц), 1,34 – 1,17 (m, 3H), 2,99 (dd, 1H, $J = 14,5, 9,6$ Гц), 3,20 (dd, 1H, $J = 14,6, 4,7$ Гц), 3,34 – 3,40 (m, 3H), 3,68 (s, 3H), 4,52 – 4,62 (m, 1H), 6,99 (t, 1H, $J = 7,4$ Гц), 7,16 – 7,08 (m, 2H), 7,35 (d,	

	1H, $J = 8,2$ Гц), 7,54 (d, 1H, $J = 7,9$ Гц), 8,17 (br s, 2H), 8,85 (d, 1H, $J = 8,3$ Гц)		
NLG-1571		гидрохлорид N ^α -(L-изолейцил)-1-метил-D-триптофана	94
	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆): 0,55-0,65 (m, 6 H), 0,71 – 0,75 (m, 1H), 1,03-1,12 (m, 1H), 1,57 – 1,63 (m, 1H), 2,99 (dd, 1H, $J = 14,6, 9,8$ Гц), 3,19 (dd, 1H, $J = 14,6, 4,7$ Гц), 3,61-3,63 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 4,58-4,64 (m, 1H), 7,0 (t, 1H, $J = 7,6$ Гц), 7,08 – 7,13 (m, 2H), 7,35 (d, 1H, $J = 8,2$ Гц), 7,53 (d, 1H, $J = 7,9$ Гц), 8,10 (br s, 3H), 8,72 (d, 1H, $J = 8,1$ Гц).		
NLG-1574		гидрохлорид этил-N ^α -(L-фенилаланил)-1-метил-D-триптофанат	60
	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆): 1,15 (t, 3H, $J = 7,1$ Гц), 2,52 (dd, 1H, $J = 13,7, 9,9$ Гц), 3,17 – 3,23 (m, 3H), 3,46 (dd, 1H, $J = 9,9, 4,1$ Гц), 3,64 (s, 3H), 4,03-4,11 (m, 2H), 4,83 (dt, 1H, $J = 8,4, 5,6$ Гц), 6,72 (s, 1H), 6,99 (ddd, 1H, $J = 8,0, 6,9, 1,1$ Гц), 7,31 – 7,05 (m, 7H), 7,45 (d, 1H, $J = 7,9$ Гц), 7,61 (d, 1H, $J = 8,4$ Гц)		
NLG-1575		гидрохлорид N ^α -(L-фенилаланил)-1-метил-D-триптофана	91
	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆): 2,78 (dd, 1H, $J = 13,9, 7,1$ Гц), 2,89-2,97 (m, 2H), 3,10 (dd, 1H, $J = 14,5, 5,3$ Гц), 3,35 (br s, 3H), 3,47 (s, 3H), 4,05 (dd, 1H, $J = 7,1, 5,6$ Гц), 4,51 (td, 1H, $J = 8,2, 5,3$ Гц), 6,92 – 6,94 (m, 2H), 6,99 – 7,18 (m, 6H), 7,36 (dt, $J = 8,3, 0,9$ Гц, 1H), 7,56 (dt, $J = 8,0, 0,9$ Гц, 1H), 8,89 (d, $J = 8,1$ Гц, 1H).		

NLG-1579		гидрохлорид 1-Мэтил-D-триптофилглицина	90
	¹ H ЯМР (400 МГц, Метанол- <i>d</i> ₄): 3,25 (dd, 2H, <i>J</i> = 14,8, 7,9 Гц), 3,43 (dd, 1H, <i>J</i> = 14,8, 6,1 Гц), 3,77 (s, 3H), 3,92 (d, 2H, <i>J</i> = 5,5 Гц), 4,14-4,19(m, 1H), 7,09 (t, 1H, <i>J</i> = 7,5 Гц), 7,16- 7,24 (m, 2H), 7,36 (d, 1H, <i>J</i> = 8,1 Гц), 7,67 (d, 1H, <i>J</i> = 7,9 Гц).		
NLG-1585		гидрохлорид метил-N ⁴ -((R)-1-этокси-3-(1-метил-1H-индол-3-ил-1-оксопропан-2-ил)-L-аспарагината	92
	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆): 1,12 (t, 3H, <i>J</i> = 7,1 Гц), 2,64-2,76 (m, 2H), 3,06 (dd, 1H, <i>J</i> = 14,5, 8,2 Гц), 3,17 (dd, 1H, <i>J</i> = 14,6, 5,9 Гц), 3,58 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 4,04-4,13 (m, 3H), 4,57 (td, 1H, <i>J</i> = 8,0, 5,9 Гц), 7,02 (ddd, 1H, <i>J</i> = 8,0, 7,0, 1,0 Гц), 7,12-7,16 (m, 2H), 7,39 (dt, 1H, <i>J</i> = 8,3, 0,9 Гц), 7,51 (dt, 1H, <i>J</i> = 8,0, 1,0 Гц), 8,27 (s, 3H), 9,00 (d, 1H, <i>J</i> = 7,8 Гц)		
NLG-3272-01		гидрохлорид этил-N ^a -(L-метионил)-1-метил-D-триптофаната	90
	¹ H ЯМР(ДМСО- <i>d</i> ₆ , 400 МГц): δ (м.д.) 1,69 (t, <i>J</i> =7,1 Гц, 3H), 2,44 (s, 3H), 2,61 – 2,82 (m, 2H), 3,59 (dd, <i>J</i> =14,5, 9,5 Гц, 1H), 3,74 (dd, <i>J</i> =14,6, 5,0 Гц, 1H), 4,27 (s, 3H), 4,37 (s, 1H), 4,63 (q, <i>J</i> =7,1 Гц, 2H), 5,05 – 5,22 (m, 1H), 7,56 (t, <i>J</i> =7,4 Гц, 1H), 7,62 – 7,75 (m, 2H), 7,91 (d, <i>J</i> =8,2 Гц, 1H), 8,05 (d, <i>J</i> =7,8 Гц, 1H), 8,86 (s, 2H), 9,60 (d, <i>J</i> =7,8 Гц, 1H).		

NLG-3380-01		гидрохлорид N ^α -(L-метионил)-1-метил-D-триптофана	76
	¹ H ЯМР(ДМСО- <i>d</i> ₆ , 400 МГц): δ (м.д.) 1,73-1,77 (m, 2H), 1,88 (s, 3H), 2,11-2,17 (m, 2H), 3,03 (dd, <i>J</i> =14,6, 9,3 Гц, 1H), 3,24 (dd, <i>J</i> =14,6, 4,7 Гц, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,78 (t, <i>J</i> =5,7 Гц, 1H), 4,51 – 4,67 (m, 1H), 7,02 (t, <i>J</i> =7,4 Гц, 1H), 7,11-7,15 (m, 2H), 7,37 (d, <i>J</i> =8,1 Гц, 1H), 7,56 (d, <i>J</i> =8,1 Гц, 1H), 8,78 (br s, 1H)		

Синтез гидрохлорида (2-этоксипропан-2-ил 2-оксиди-1,3,2-диоксафосфан-4-ил)метил 1-метил-D-триптофана (NLG-1559)



2,3-дигидроксипропил N^α-(трет-бутоксикарбонил)-1-метил-D-триптофанат (NLG-1559-A-E24)

[00136] К раствору свободного основания **NLG-1558** (0,750 мг, 2,57 ммоль) в ацетонитриле (10 мл) при 0 °С прибавили Boc₂O (560 мг, 2,57 ммоль) и реакционную смесь оставили нагреваться до комн. темп. и перемешивали в течение 4 ч. Растворитель удалили при пониженном давлении и сырой продукт очищали с помощью колоночной хроматографии с получением желаемого продукта (760 мг, 75%). ¹H ЯМР: 1,34 (s, 9H), 3,13-3,23 (m, 2H), 3,35-3,38 (m, 1H), 3,42-3,45 (m, 1H), 3,67-3,72 (m, 4H), 4,01-4,08 (m, 2H), 5,01-5,04 (m, 1H), 6,83 (s,

1H), 7,05 (t, 1H, J = 7,4 Гц), 7,16 (t, 1H, J = 7,3 Гц), 7,23 (d, 1H, J = 8,2 Гц), 7,49 (d, 1H, J = 7,9 Гц).

(2-этоксид-2-оксидо-1,3,2-диоксафосфолан-4-ил)метил-*Na*-(*трет*-бутоксикарбонил)-1-метил-*D*-триптофанат (NLG-1559-B-E24)

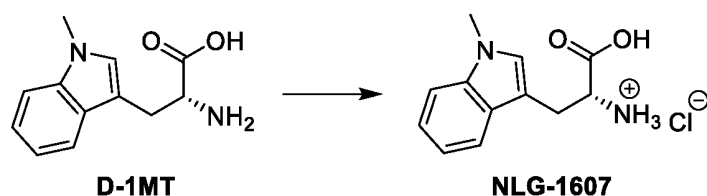
[00137] К раствору **NLG-1559-A-E24** (650 мг, 1,66 ммоль) в сухом пиридине (2 мл) при 0 °С прибавили POCl₃ и раствор оставили нагреваться до комн. темп. После перемешивания в течение ночи (18 ч), прибавили этанол (1,5 мл) и реакцию продолжили в течение 4 ч. Растворитель удалили при пониженном давлении и сырой продукт очистили с помощью колоночной хроматографии (460 мг, 57%). ¹H ЯМР: 1,13 (t, 3H, J = 7,0 Гц), 1,30 (s, 9H), 3,10-3,20 (m, 2H), 3,47-3,55 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 4,19-4,44 (m, 3H), 4,55-4,57 (m, 1H), 5,23-5,27 (m, 1H), 6,79 и 6,83 (два s, 1H), 7,01 (t, 1H, J = 7,4 Гц), 7,12 (t, 1H, J = 7,2 Гц), 7,18 (d, 1H, J = 9,2 Гц), 7,46 (d, 1H, J = 7,7 Гц).

гидрохлорид (2-Этоксид-2-оксидо-1,3,2-диоксафосфолан-4-ил)метил 1-метил-*D*-триптофаната (NLG-1559)

[00138] К раствору **NLG-1559-B-E24** (550 мг, 1,14 ммоль) в сухом CH₂Cl₂ (10 мл) при 0 °С прибавили безводный HCl (1,4 мл, 4 М раствор в диоксане) и смесь оставили нагреваться до комн. темп. После перемешивания в течение 2 ч, растворитель удалили при пониженном давлении и сырой продукт промыли сухим эфиром (3 x 15 мл). Белое твердое вещество отфильтровали и продукт сушили при пониженном давлении (0,241 г, 61 %). (CD₃OD-d₄) 1,20 (td, 3H, J = 7,1, 4,3 Гц), 3,26-3,42 (m, 2H), 3,44 (dd, 1H, J = 5,1, 3,0 Гц), 3,48-3,56 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,95 (ч, 2H, J = 7,1 Гц), 4,21-4,36 (m, 3H), 4,37-4,53 (m, 1H), 7,02 (t, 1H, J = 7,4 Гц), 7,07 (d, 1H, J = 4,0 Гц), 7,10-7,17 (m, 1H), 7,30 (d, 1H, J = 8,2 Гц), 7,49 (d, 1H, J = 7,4 Гц).

Композиции фармацевтически приемлемых солей

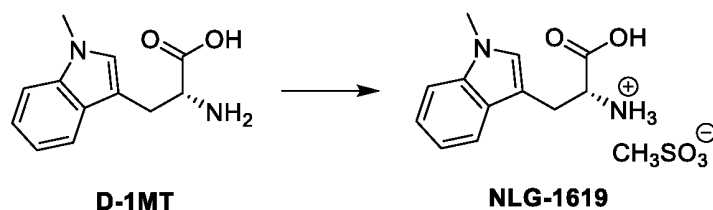
Синтез хлорида (*R*)-1-карбокси-2-(1-метил-1H-индол-3-ил)этан-1-аминий (NLG-1607)



[00139] К охлажденному на ледяной бане водному раствору HCl (15,5 мл, 30,9 ммоль; 2M) прибавили D1MT (4,5 г, 20,6 ммоль). После перемешивания в течение 30 минут, прозрачный раствор выпарили при пониженном давлении и сырой продукт трижды выпарили с этанолом (40 мл). Сырой продукт перемешивали в этаноле и *трет*-бутилметиловом фире и отфильтровали с получением желаемого продукта (4,25 г, 81%).

[00140] Альтернативный метод разработали, когда ~ 10 г D-1MT суспендировали в 250 мл стеклянной склянке с 100 мл ацетонитрила. 10 мл раствора HCl предварительно растворенного в ацетонитриле (511,2 мг/мл) прибавили в раствор свободной формы D-1MT в соответствии с молярным отношением 1:1 свободное основание:кислота и затем продолжили встряхивать при комнатной температуре в течение ночи для образования соли. Отфильтрованное твердое вещество сушили в вакууме при 30°C в течение ночи. Белый порошок (11,1 г) получили по вышеуказанному методу и характеризовали с помощью пРСА, ДСК и ТГА (Фигуры 1-2). Чистота составляла 99,7% площади на основе анализа ВЭЖХ, а стехиометрия была проанализирована с помощью ELSD, расчетное молярное соотношение (API: HCl кислота) было 1:1,0. Порошок являлся кристаллическим на основании оценки с помощью микроскопии в поляризованном свете (PLM) и с помощью рентгеновской порошковой дисперсионной спектроскопии (пРСА, Фигура 1). Соль являлась безводной на основании оценки с помощью термогравиметрического анализа (ТГА) и дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) (Фигура 2).

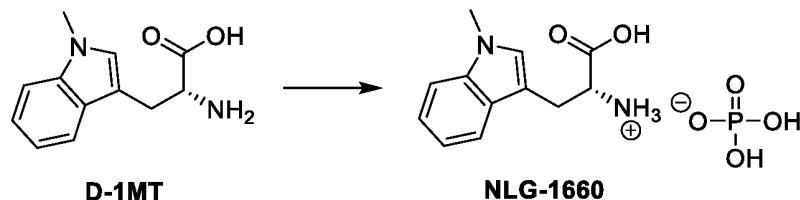
Синтез (R)-1-карбокси-2-(1-метил-1H-индол-3-ил)этан-1-аминий метансульфоната (NLG-1619)



[00141] К перемешиваемому раствору метансульфокислоты (1,50 мл, 22,9 ммоль) в деионизированной воде (50 мл) прибавили D-1MT (1,0 г, 4,48 ммоль) порциями по 100 мг. Раствор интенсивно перемешивали в течение 3 ч при 75 °C до тех пор, пока раствор не стал гомогенным. Раствор концентрировали при пониженном давлении и собирали (твердое вещество 1,38 г, 96%). ¹H ЯМР (Метанол-*d*₄, 400 МГц): δ = 2,69 (s, 3H), 3,32 – 3,39 (m, 1H), 3,49 (dd, 1H, *J* = 15,3, 4,9 Гц), 3,80 (s, 3H), 4,25 (dd, 1H, *J* = 7,8, 4,9 Гц), 7,10 (ddd, 1H, *J* = 8,0,

7,0, 1,0 Гц), 7,14 (s, 1H), 7,21 (ddd, 1H, $J = 8,2, 7,0, 1,1$ Гц), 7,38 (dd, 1H, $J = 8,3, 1,1$ Гц), 7,62 (dt, 1H, $J = 8,0, 0,9$ Гц)

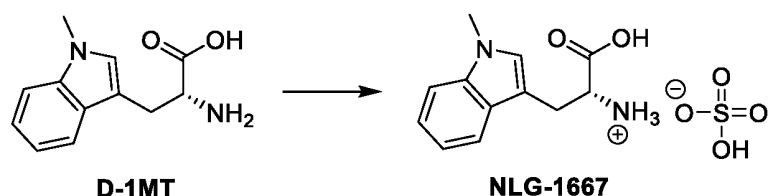
Синтез (*R*)-1-карбокси-2-(1-метил-1H-индол-3-ил)этан-1-аминий дигидрофосфата (NLG-1660)



[00142] К раствору фосфорной кислоты (0,673 г, 6,87 ммоль) в деионизированной воде (30 мл) при 50 °С порциями прибавили D-1MT (0,5 г, 2,29) и смесь перемешивали при 50 °С в течение ночи. Раствор затем концентрировали до половины его первоначального объема и выдерживали при комнатной температуре в течение ночи. Полученный осадок отфильтровали, промыли холодным этанолом и сушили с выходом **NLG-1660** в виде белого твердого вещества (0,250, 34%). ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 2,95 (dd, 1H, $J = 15,1, 8,6$ Гц), 3,22 – 3,29 (m, 1H), 3,46 (dd, 1H, $J = 8,6, 4,2$ Гц), 3,71 (s, 3H), 7,00 (ddd, 1H, $J = 8,0, 7,1, 1,0$ Гц), 7,09 – 7,15 (m, 2H), 7,37 (d, 1H, $J = 8,4$ Гц), 7,55 (d, 1H, $J = 7,9$ Гц).

[00143] Альтернативный метод разработали, когда ~ 10 г D-1MT суспендировали в 500 мл стеклянной склянке со 100 мл ТГФ. 20 мл H_3PO_4 раствора предварительно растворенного в ТГФ (792,3 мг/мл) прибавили в раствор свободной формы D-1MT в соответствии с молярным соотношением свободное основание:кислота 1:3, затем продолжили встряхивать при комнатной температуре в течение ночи с образованием соли. Отфильтрованное твердое вещество сушили в вакууме при 30 °С в течение ночи, анализировали с помощью ПРСА, ДСК, ТГА и ELSD. Получили белый порошок (11,1 г), который оказался кристаллическим согласно PLM и диаграмме ПРСА (Фигура 3). Соль являлась безводной на основании данных ДСК и ТГА (Фигура 4). Чистота составляла 99,8%, а стехиометрия была проанализирована с помощью ELSD, расчетные молярные отношения (свободное основание:фосфорная кислота) были равны 1:0,57.

Синтез (*R*)-1-карбокси-2-(1-метил-1H-индол-3-ил)этан-1-аминий гидросульфат (NLG-1667)



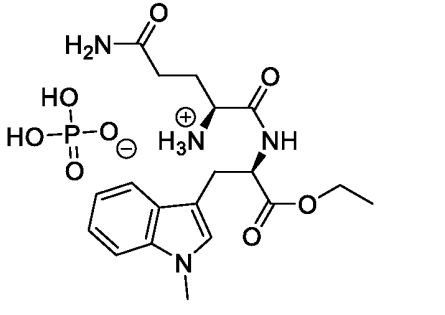
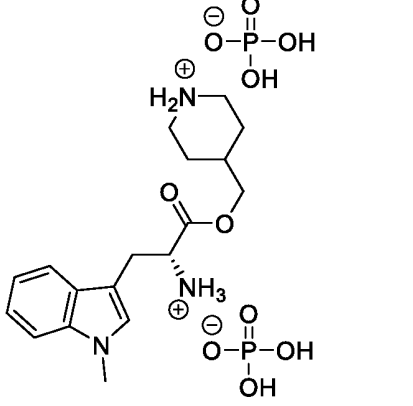
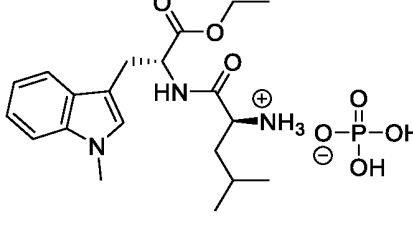
[00144] К суспензии D-1MT (1,00 г, 4,58 ммоль) в вода/ТГФ (4:1, 100 мл) при комн. темп. прибавили 0,5М H₂SO₄ (9,16 мл, 4,58 ммоль) и смесь перемешивали при комн. темп. в течение ночи. Белое твердое вещество отфильтровали и промыли холодным ТГФ с получением сернокислой соли D-1MT (0,429 г, 34%). (ДМСО-d₆) 3,17 (dd, 1H, J = 15,1, 7,2 Гц), 3,27 (dd, 1H, J = 15,0, 5,3 Гц), 3,74 (s, 3H), 3,96 (t, 1H, J = 6,2 Гц), 7,04 (t, 1H, J = 7,4 Гц), 7,12-7,21 (m, 2H), 7,41 (d, 1H, J = 8,2 Гц), 7,58 (d, 1H, J = 8,0 Гц), 8,52 (br s, 4H).

Общий метод генерации моно- и дифосфатных солей пролекарств индоксимода.

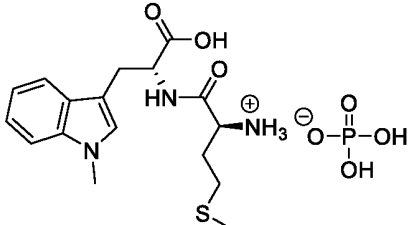
К раствору свободного основания (0,747 ммоль) в EtOH (5 мл) при 0 °С прибавили фосфорную кислоту (0,747 ммоль; раствор в EtOH 1 мл) или (1,494 ммоль в случае диамина) и смесь оставили нагреваться до комн. темп. и перемешивали в течение 5-18 ч. Растворитель удалили при пониженном давлении и остаток разбавили метил-*трет*-бутиловым эфиром (10 мл), после перемешивания в течение 1-5 ч твердое вещество отфильтровали и сушили при пониженном давлении с получением желаемого продукта. Для **NLG-03380-02** свободное основание генерировали из **NLG-03380-01**, используя ионообменную смолу.

[00145]

№	Соединение	Название	Выход (%)
NLG-1626		(2R)-1-(2,3-дигидроксипропокси)-3-(1-метил-1H-индол-3-ил)-1-оксoproпан-2-аминий дигидрофосфат	44
¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆ , 400 МГц): 3,07-3,15 (m, 2H), 3,27-3,38 и 3,43-3,50 (m, 2H), ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): 3,60-3,68 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,84 (br s, 1H), 3,90-3,96 (m, 1H), 4,02-4,12 (m, 1H), 6,95 (br s, 3H), 7,02 (ddd, 1H, J = 8,0.70.1,0 Гц), 7,11-7,19 (m, 2H), 7,38 (dt, 1H, J = 8,3, 0,9 Гц), 7,49-7,56 (m, 1H).			

NLG-1629		(<i>S</i>)-5-амино-1-(((<i>R</i>)-1-этокс-3-(1-метил-1Н-индол-3-ил)-1-оксопропан-2-ил)амино)-1,5-диоксопентан-2-аминий дигидрофосфат	59
	¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆): 1,10 (t, 3H, <i>J</i> = 7,0 Гц), 1,64-1,70 (m, 1H), 1,75-1,85 (m, 1H), 2,06 (t, 2H, <i>J</i> = 7,9 Гц), 3,06-3,18 (m, 2H), 3,44 (br s 1H), 3,72 (s, 3H), 4,04 (q, 2H, <i>J</i> = 7,1 Гц), 4,52 (q, 1H, <i>J</i> = 7,1 Гц), 6,80 (s, 1H), 7,02 (t, 1H, <i>J</i> = 7,5 Гц), 7,11–7,16 (m, 2H), 7,32-7,38 (m, 2H), 7,50 (d, 1H, <i>J</i> = 7,9 Гц), 7,82 (br s, 3H), 8,57 (s, 1H).		
NLG-1664		(<i>R</i>)-4-(((2-амонио-3-(1-метил-1Н-индол-3-ил)пропаноил)окси)метил)пиперидин-1-ий дигидрофосфат	31
	(ДМСО- <i>d</i> ₆) 1,35-1,56 (m, 4H), 1,63-1,68 (m, 1H), 2,61-2,73 (m, 2H), 3,09-3,26 (m, 4H), 3,73 (s, 3H), 3,81 (dd, 1H, <i>J</i> = 5,1, 10,9 Гц), 3,88 (dd, 1H, <i>J</i> = 5,1, 11,1 Гц), 3,95 (t, 1H, <i>J</i> = 6,7 Гц), 7,02 (t, 1H, <i>J</i> = 7,4 Гц), 7,09-7,17 (m, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,38 (d, 1H, <i>J</i> = 8,2 Гц), 7,49 (d, 1H, <i>J</i> = 7,9 Гц), 8,44 (br s, 10H)		
NLG-1665		(<i>S</i>)-1-(((<i>R</i>)-1-этокс-3-(1-метил-1Н-индол-3-ил)-1-оксопропан-2-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-аминий дигидрофосфат	59
	¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆): 0,77 (dd, 6H, <i>J</i> = 6,5, 6H, 2,2 Гц), 1,1 (t, 3H, <i>J</i> = 7,1, 7,1 Гц), 1,18-1,32 (m, 1H), 1,39-1,50 (m, 1H), 1,39 - 1,49 (m, 1H), 3,06 (dd, 1H, <i>J</i> = 14,5, 8,4 Гц), 3,17 (dd, 1H, <i>J</i> = 14,4, 5,4 Гц), 3,40 (dd, 1H, <i>J</i> = 8,6, 5,7 Гц), 3,72 (s, 3H), 4,06 (q, 2H, <i>J</i> = 7,1, 7,1, 7,1 Гц), 4,55 (td, 1H, <i>J</i> = 8,1, 8,1, 5,5 Гц),		

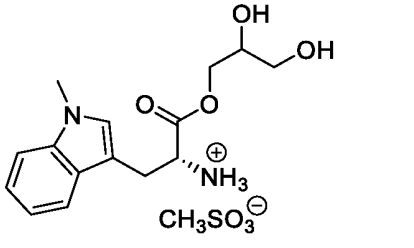
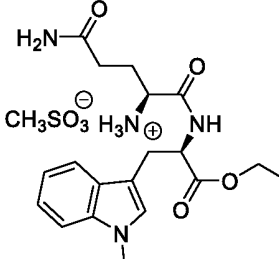
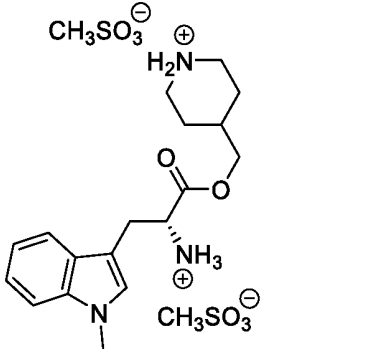
	5,52 (bs, 8H), 7,02 (t, 1H, $J = 7,2$ Гц), 7,10 – 7,15 (m, 2H), 7,38 (d, 1H, $J = 8,3$ Гц), 7,51 (d, 1H, $J = 7,9$ Гц), 8,62 (d, 1H, $J = 7,9$ Гц).		
NLG-1670		(<i>S</i>)-6-(((<i>R</i>)-1-карбокси-2-(1-метил-1H-индол-3-ил)этил)амино)-6-оксогоксан-1,5-диаминий дигидрофосфат	81
	¹ H ЯМР (Оксид дейтерия, 400 МГц): $\delta = 0,39 - 0,78$ (m, 2H), 1,21 (ddd, 2H, $J = 9,1, 6,8, 2,6$ Гц), 1,28 – 1,49 (m, 2H), 2,39 (td, 2H, $J = 7,4, 3,8$ Гц), 3,08 (dd, 1H, $J = 15,0, 10,9$ Гц), 3,45 (ddd, 1H, $J = 15,1, 4,5, 1,0$ Гц), 3,74 (s, 3H), 3,79 (t, 1H, $J = 6,7$ Гц), 4,68 – 4,77 (m, 1H), 7,14 (d, 1H, $J = 0,8$ Гц), 7,14 – 7,20 (m, 1H), 7,28 (ddd, 1H, $J = 8,3, 7,1, 1,1$ Гц), 7,41 – 7,47 (m, 1H), 7,70 (dd, 1H, $J = 7,9, 0,9$ Гц) м.д.		
NLG-1677		(<i>R</i>)-2-(((1-карбокси-2-(1-метил-1H-индол-3-ил)этил)амино)-2-оксоэтан-1-аминий дигидрофосфат	80
	(ДМСО- <i>d</i> ₆) 3,01-3,05 (m, 1H), 3,18-3,22 (m, 1H), 3,42-3,56 (m, 2H), 3,72 (s, 3H), 4,42-4,50 (m, 1H), 7,01-7,14 (m, 3H), 7,33-7,37 (m, 1H), 7,51-7,55 (m, 1H), 8,44 (br s, 9H), 8,65 (s, 1H)		
NLG-03272-02		(<i>S</i>)-1-(((<i>R</i>)-1-этоксис-3-(1-метил-1H-индол-3-ил)-1-оксопропан-2-ил)амино)-4-(метилтио)-1-оксобутан-2-аминий дигидрофосфат	75
	¹ H ЯМР(ДМСО- <i>d</i> ₆ , 400 МГц): δ (м.д.) 1,13 (t, $J=7,1$ Гц, 3H), 1,64-1,72 (m, 1H), 1,73 – 1,84 (m, 1H), 1,93 (s, 3H), 2,28 (t, $J=7,9$ Гц, 2H), 3,08 (dd, $J=14,6, 8,5$ Гц,		

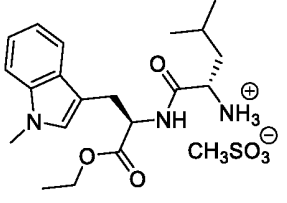
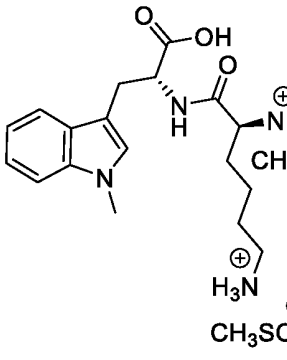
	1H), 3,18 (dd, $J=14,5$, 5,2 Гц, 1H), 3,54 (t, $J=6,0$ Гц, 1H), 3,73 (s, 3H), 4,07 (q, $J=7,1$ Гц, 2H), 4,56 (q, $J=6,8$, 6,1 Гц, 1H), 7,02 (t, $J=7,4$ Гц, 1H), 7,07 – 7,23 (m, 2H), 7,38 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,51 (d, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,98 (br s, 5H), 8,68 (d, $J=7,7$ Гц, 1H)		
NLG-03380-02		(S)-1-(((R)-1-карбокси-2-(1-метил-1H-индол-3-ил)этил)амино)-4-(метилтио)-1-оксобутан-2-аминий дигидрофосфат	78
	¹ H ЯМР(ДМСО- <i>d</i> ₆ , 400 МГц): δ (м.д.) 1,63 – 1,79 (m, 2H), 1,85 (s, 3H), 2,13 (t, $J=8,1$ Гц, 2H), 3,01 (dd, $J=14,6$, 9,0 Гц, 1H), 3,23 (dd, $J=14,7$, 4,6 Гц, 1H), 3,72 (s, 4H), 4,51 (s, 1H), 7,00 (t, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,06 – 7,20 (m, 2H), 7,36 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,54 (d, $J=7,9$ Гц, 1H), 8,63 (s, 6H)		

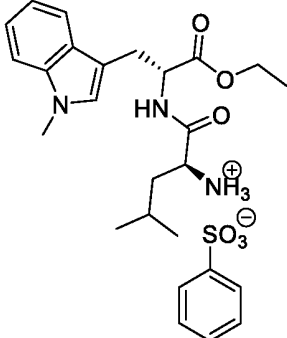
Общий метод генерации моно- и ди-метансульфонатной и бензолсульфонатной солей пролекарств индоксимода.

[00146] К раствору свободного основания (0,25 г, 0,723 ммоль) в этаноле (10 мл) при комн. темп. прибавили метансульфоновую или бензолсульфоновую кислоту (0,723 ммоль или 1,446 ммоль в случае диаминов) и смесь перемешивали при комн. темп. в течение ночи. Этанол выпарили и сырой продукт перемешивали в метил-*трет*-бутиловом эфире в течение 1-5 ч. Осадок отфильтровали и сушили с выходом соответствующей метансульфонатной или бензолсульфонатной соли.

№	Соединение	Название	Выход (%)
---	------------	----------	-----------

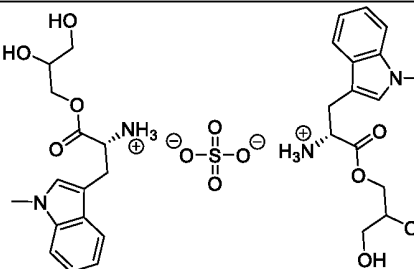
NLG-1627		(2<i>R</i>)-1-(2,3-дигидроксипропокси)-3-(1-метил-1H-индол-3-ил)-1-оксопропан-2-аминий метансульфонат	41
NLG-1631		((<i>S</i>)-5-амино-1-(((<i>R</i>)-1-этоксипропан-2-ил)амино)-1,5-диоксопентан-2-аминий метансульфонат	78
NLG-1662		(<i>R</i>)-4-(((2-аммоний-3-(1-метил-1H-индол-3-ил)пропаноил)окси)метил)пиперидин-1-ий метансульфонат	32
	(ДМСО-<i>d</i>₆) 1,25 (dt, 2H, <i>J</i> = 8,3, 34,3 Гц), 1,49 (ddd, 3H, <i>J</i> = 8,0, 12,1, 23,2 Гц), 2,50 (s, 6H), 2,54-2,69 (m, 2H), 3,01-3,15 (m, 2H), 3,58 (s, 3H), 3,70 (dd, 1H, <i>J</i> =		

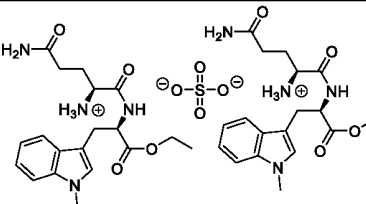
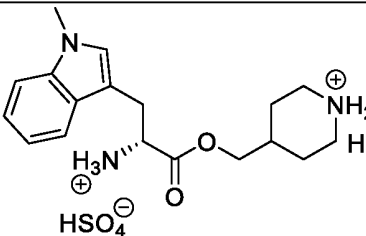
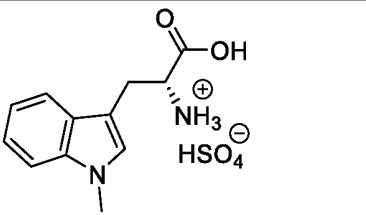
	4,2, 11,0 Гц), 3,79 (dd, 1H, $J = 4,1, 11,0$ Гц), 3,96-4,07 (m, 1H), 6,88 (t, 1H, $J = 7,5$ Гц), 6,95-7,03 (m, 2H), 7,12 (d, 1H, $J = 8,1$ Гц), 7,31 (d, 1H, $J = 7,9$ Гц), 8,13-8,33 (m, 3H), 8,59 (t, 1H, $J = 10,5$ Гц)		
		(<i>S</i>)-1-(((<i>R</i>)-1-этоксипропан-2-индол-3-ил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-аминий метансульфонат	69
NLG-1666	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): 0,73 (dd, 6H, $J = 8,2, 6,3$ Гц, 6H), 1,16 (t, 3H, $J = 7,1, 7,1$ Гц, 3H), 1,24 (t, 2H, $J = 7,1, 7,1$ Гц, 2H), 1,32 (dt, 1H, $J = 13,0, 6,7$ Гц, 1H), 2,29 (s, 3H), 3,03 (dd, 1H, $J = 14,5, 9,3$ Гц, 1H), 3,20 (dd, 1H, $J = 14,5, 5,3$ Гц), 3,72 (s, 3H), 4,11 (q, 2H, $J = 7,1, 7,1, 7,1$ Гц), 4,64 (td, 1H, $J = 8,8, 8,8, 5,5$ Гц), 7,02 (t, 1H, $J = 7,5, 7,5$ Гц), 7,13 (d, 2H, $J = 9,8$ Гц), 7,38 (d, 1H, $J = 8,2$ Гц), 7,52 (d, 1H, $J = 7,9$ Гц), 8,01 (s, 3H), 8,92 (d, 1H, $J = 8,2$ Гц, 1H).		
NLG-1668		(<i>S</i>)-6-(((<i>R</i>)-1-карбокси-2-(1-метил-1H-индол-3-ил)этил)амино)-6-оксгексан-1,5-диаминий метансульфонат	79
	^1H ЯМР (Метанол- d_4 , 400 МГц): $\delta = 0,82 - 0,98$ (m, 2H), 1,26 - 1,40 (m, 2H), 1,42 - 1,56 (m, 2H), 1,73 (dt, 1H, $J = 15,3, 7,5$ Гц), 1,96 (dddd, 1H, $J = 26,4, 16,4, 12,9, 6,1$ Гц), 2,53 (ddd, 2H, $J = 13,0, 6,6, 4,6$ Гц), 2,71 (s, 6H), 3,14 (dd, 1H, $J = 14,9, 10,0$ Гц), 3,44 (ddd, 1H, $J = 14,9, 4,6, 1,0$ Гц), 3,78 (s, 3H), 3,81 (t, 1H, $J = 6,5$ Гц), 7,03 - 7,11 (m, 2H), 7,19 (ddd, 1H, $J = 8,3, 7,1, 1,2$ Гц), 7,36 (dt, 1H, $J = 8,3, 0,9$ Гц), 7,60 (dt, 1H, $J = 8,0, 1,0$ Гц) м.д.		

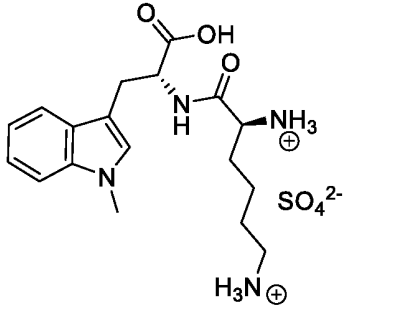
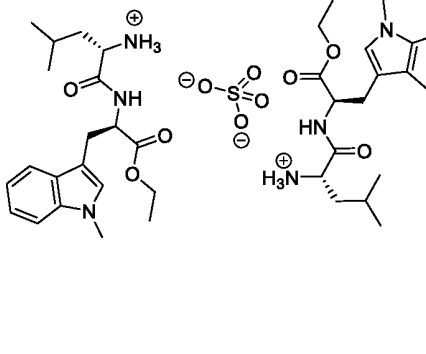
NLG-1671		этил-N ^α -((<i>S</i>)-2-(λ ⁴ -азанил)-4-метилпентаноил)-1-метил-D-триптофанат безилат	68
	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆): 0,73 (dd, 6H, <i>J</i> = 8,2, 6,3 Гц), 1,16 (t, 3H, <i>J</i> = 7,1, 7,1 Гц), 1,24 (t, 2H, <i>J</i> = 7,3, 7,3 Гц), 1,32 (dt, 1H, <i>J</i> = 13,0, 6,5, 6,5 Гц), 2,98 – 3,09 (m, 1H), 3,20 (dd, 1H, <i>J</i> = 14,5, 5,2 Гц), 3,72 (s, 3H), 4,11 (q, 2H, <i>J</i> = 7,1, 7,1, 7,1 Гц), 4,64 (td, 1H, <i>J</i> = 8,9, 8,9, 5,4 Гц), 6,99 – 7,05 (m, 1H), 7,09 – 7,17 (m, 2H), 7,26 – 7,35 (m, 3H), 7,38 (d, 1H, <i>J</i> = 8,2 Гц), 7,52 (d, 1H, <i>J</i> = 8,0 Гц), 7,59 (dd, 2H, <i>J</i> = 7,7, 1,9 Гц), 8,00 (s, 3H), 8,92 (d, 1H, <i>J</i> = 8,2 Гц).		

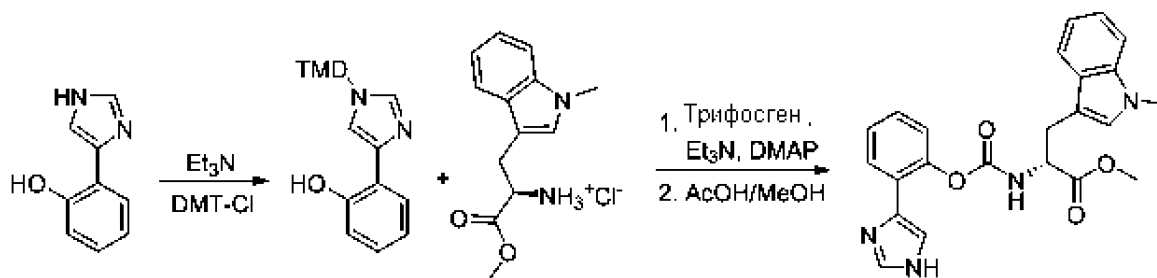
Общий метод генерации моно-, дисульфатных и гидросульфатных солей индоксимода и пролекарств индоксимода.

[00147] К раствору свободного основания (1,22 ммоль) в сухом ТГФ (10 мл) при 0 °С прибавили серную кислоту (0,611 ммоль или 1,22 ммоль) в виде раствора в ТГФ (2 мл) и раствор оставили нагреваться до комн. темп. После перемешивания в течение 2-6 ч, растворитель отогнали и сырой продукт перемешивали с метил-*трет*-бутиловым эфиром, твердое вещество отфильтровали и сушили в вакууме с получением желаемого продукта.

#	Соединение	Название	Выход (%)
NLG-1628		(2 <i>R</i>)-1-(2,3-дигидроксипропокси)-3-(1-метил-1H-индол-3-ил)-1-оксoproпан-2-аминий сульфат	43
	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆): 3,05-3,19 (m, 2H), 3,29 - 3,40 и 3,44-3,55 (два		

	m, 2H), 3,62-3,69 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,89-3,99 (m, 2H), 4,07 – 4,12 (m, 1H), 6,25 (br s, 2H), 7,03 (t, 1H, $J = 7,7$ Гц), 7,11-7,21 (m, 2H), 7,40 (d, 1H, $J = 8,1$ Гц), 7,51-7,57 (m, 1H).		
NLG-1630		(S)-5-амино-1-(((R)-1-этокси-3-(1-метил-1H-индол-3-ил)-1-оксопропан-2-ил)амино)-1,5-диоксопентан-2-аминий сульфат	83
	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) : 1,10 (t, 3H, $J = 7,1$ Гц), 1,63-1,74 (m, 1H), 1,75-1,86 (m, 1H), 2,02-2,07 (m, 2H), 3,13 (qd, 2H, $J = 14,5, 6,8$ Гц), 3,52 (dd, 1H, $J = 7,4, 5,0$ Гц), 3,72 (s, 3H), 4,04 (q, 2H, $J = 7,1$ Гц), 4,55 (q, 1H, $J = 1,6$ Гц), 6,47 (br s, 2H), 6,85 (s, 1H), 7,03 (t, 1H, $J = 7,5$ Гц), 7,10 -7,19 (m, 2H), 7,29 (s, 1H), 7,38 (d, 1H, $J = 8,2$ Гц), 7,51 (d, 1H, $J = 7,9$ Гц), 8,59 (d, 1H, $J = 7,9$ Гц).		
NLG-1663		(R)-4-(((2-аммонио-3-(1-метил-1H-индол-3-ил)пропаноил)окси)метил)пиперидин-1-ий гидросульфат	25
	(ДМСО- d_6) 1,08-1,30 (m, 2H), 1,42-1,59 (m, 2H), 1,64-,178 (m, 1H), 2,64-2,84 (m, 2H), 3,11-3,35 (m, 4H), 3,75 (s, 3H), 3,81-3,90 (m, 2H), 4,22-4,27 (m, 1H), 5,79 (br s, 7H), 7,06 (t, 1H, $J = 7,4$ Гц), 7,11-7,24 (m, 2H), 7,43 (d, 1H, $J = 8,1$ Гц), 7,51 (d, 1H, $J = 7,7$ Гц), 8,17 (s, 1H), 8,39 (s, 2H), 8,51 (s, 1H)		
NLG-1667		(R)-1-карбокси-2-(1-метил-1H-индол-3-ил)этан-1-аминий гидросульфат	30
	(ДМСО- d_6) 3,17 (dd, 1H, $J = 15,1, 7,2$ Гц), 3,27 (dd, 1H, $J = 15,0, 5,3$ Гц), 3,74 (s, 3H), 3,96 (t, 1H, $J = 6,2$ Гц), 7,04 (t, 1H, $J = 7,4$ Гц), 7,12-7,21 (m, 2H), 7,41 (d, 1H, $J = 8,2$ Гц), 7,58 (d, 1H, $J = 8,0$ Гц), 8,52 (br s, 4H)		

NLG-1669		(S)-6-(((R)-1-карбокси-2-(1-метил-1H-индол-3-ил)этил)амино)-6-оксогексан-1,5-диаминий сульфат	82
	¹ H ЯМР(ДМСО- <i>d</i> ₆ , 400 МГц): δ = 1,08 – 1,58 (m, 7H), 2,55 – 2,71 (m, 2H), 3,03 (dd, 1H, <i>J</i> = 14,6, 8,8 Гц), 3,21 (dd, 1H, <i>J</i> = 14,6, 4,9 Гц), 3,63 (s, 1H), 3,72 (s, 3H), 4,53 (d, 1H, <i>J</i> = 7,9 Гц), 7,02 (t, 1H, <i>J</i> = 7,4 Гц), 7,09 – 7,18 (m, 2H), 7,37 (d, 1H, <i>J</i> = 8,2 Гц), 7,56 (d, 1H, <i>J</i> = 7,9 Гц), 8,25 (br s, 6H) м.д.		
NLG-1691		этил-N ^α -((S)-2-(λ ⁴ -азанил)-4-метилпентаноил)-1-метил-D-триптофанат сульфат	29
	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆): 0,72 – 0,78 (m, 6H), 1,11 (t, 3H, <i>J</i> = 7,2, 7,2 Гц), 1,14 – 1,18 (m, 1H), 1,22 – 1,30 (m, 1H), 1,45 (dt, 1H, <i>J</i> = 13,5, 6,8, 6,8 Гц), 3,00 – 3,08 (m, 1H), 3,15 (dd, 1H, <i>J</i> = 14,5, 5,6 Гц), 3,70 (s, 3H), 4,05 (q, 2H, <i>J</i> = 7,1, 7,1, 7,1 Гц), 4,54 (q, 1H, <i>J</i> = 7,5, 7,5, 7,4 Гц), 7,00 (t, 1H, <i>J</i> = 7,5, 7,5 Гц), 7,11 (m, 2H), 7,36 (d, 1H, <i>J</i> = 8,2 Гц), 7,49 (d, 1H, <i>J</i> = 7,9 Гц), 8,48 (d, 1H, <i>J</i> = 7,9 Гц).		



Синтез (R)-метил-2-(((2-(1H-имидазол-4-ил)фенокси)карбонил)амино)-3-(1-метил-1H-индол-3-ил)пропаноата (NLG-1264)

[00148] К раствору 2-(1H-имидазол-4-ил)фенола (1,0 ммоль) (полученного согласно J.Med.Chem., 2008, 51 (16), pp 4968–4977) в ДМФА (3 мл) прибавили триэтиламин (1,1 ммоль). После перемешивания в течение 10 мин по каплям прибавили раствор 4,4'-диметокситритилхлорида (1,0 ммоль) в ДМФА (2 мл). После перемешивания в течение ночи в атмосфере азота реакционную смесь вылили в ледяную воду (10 мл). Твердое вещество отфильтровали, промыли холодной водой и растворили в этилацетате. Органическую фазу сушили над Na₂SO₄ и концентрированный сырой продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. К суспензии (*R*)-метил 2-амино-3-(1-метил-1H-индол-3-ил)пропаноата (0,5 ммоль) (полученного, как описано в Paul Cox, Donald Crai г, Stephanos Ioannidis, Volker S.Rahn, Tetrahedron Letters 2005, 46, 4687) в ДХМ (3 мл) прибавили трифосген (0,5 ммоль) и Et₃N (2,0 ммоль) при 0 °C. Раствор оставили перемешиваться в течение 1 ч и концентрировали досуха. Сырой остаток немедленно использовали на следующей стадии без очистки. Сырой остаток растворили в ДХМ (5 мл), прибавили производное фенилимидазола (0,5 ммоль) и DMAP (1,5 ммоль) Полученный раствор оставили перемешиваться при комн. темп. в течение ночи. Растворитель удалили при пониженном давлении и сырой остаток отфильтровали через пробку силикагеля и концентрировали. К остатку прибавили MeOH (3 мл) и AcOH (2 мл) и раствор перемешивали при комн. темп. в течение 30 мин. Раствор разбавили водой и сделали щелочным, используя твердый K₂CO₃ (pH ~ 8-9). Водный раствор экстрагировали EtOAc и объединенные органические фазы промывали водой, насыщенным водным раствором хлорида натрия и сушили (Na₂SO₄). Сырой остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением соединения (выход 21%), ¹H ЯМР: 3,20-3,48 (m, 2H), 3,66 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 4,61-4,75 (m, 1H), 6,57 (d, 1H, J = 7,2 Гц), 6,90-7,30 (m, 7 H), 7,50-7,58 (m, 1H), 7,10-7,76 (m, 2H).

Пример 2: Характеризация твердой формы свободного основания индоксимода

[00149] D-1MT (чистота ВЭЖХ 99,6%) свободное основание представляет собой белый порошок, и он отображает двулучепреломление, форму иглы и кристаллический внешний вид под поляризованным световым микроскопом (PLM) и методом рентгеноструктурного анализа на порошке (пРСА) (Фигура 1). Он только иллюстрирует одиночный эндотермический пик расплава с началом при 293,8°C путем гравиметрического анализа (ТГА) и дифференциальной сканирующей колориметрии (ДСК) и ~0,01% потерю веса от 30-200°C,

что означает ангидратную форму. Эта кристаллическая форма негигроскопична (0,09% прирост веса от 0 до 80% относительной влажности), и не показывает изменений после метода динамической сорбции паров (DVS). Кроме того, исследования стабильности твердой порошковой формы показывают, что D-1MT является химически стабильным в испытанных условиях (25°C/60%RH, 40°C, 40°C/75%RH, 60°C и 70°C) в течение 4 недель. Кроме того, он также стабилен в растворе в 0,1 н HCl и 50 мМ фосфатных буферах с pH 2-8 при 25°C в течение 24 часов, тогда как он показывает минимальное разложение (0,45% -3,3%) при pH 2 и pH 8 буферов с 0,3% H₂O₂ (наибольшие найденные примеси RRT=0,58).

Пример 3: Характеризация растворимости свободного основания индоксимода

[00150] Растворимость индоксимода в виде свободного основания в буферных или небуферизованных растворах, а также в имитируемых биологических жидкостях (SGF, FaSSIF или FeSSIF) проиллюстрирована на Фигуре 5 (открытые символы). Растворимость индоксимода в водных растворах с pH 2-8 равна 1,8-2,0 мг/мл, с более высокой растворимостью при pH <1,5 или >10. Указанная низкая растворимость в нейтральном диапазоне pH, вероятно, связана с высокой молекулярной энергией упаковки индоксимода в кристалле, что отражается в очень высокой температуре плавления 293,8°C. Эта низкая растворимость индоксимода в диапазоне pH, соответствующем pH кишечника, может частично объяснить предельное поглощение дозы при дозах выше 800 мг у людей. Поэтому мы изучили, могут ли соли или дисперсии индоксимода, полученные способом сухого распыления, повышать растворимость и воздействие после перорального введения.

Пример 4: Характеризация солей индоксимода и их растворимости

[00151] Было произведено несколько солей индоксимода и оценены их физико-химические свойства (Таблица 2). Гидрохлоридная, сульфатная, фосфатная, гемифосфатная, мезилатная и геми-мезилатная соли представляли собой белые порошки, которые проявляли кристаллические свойства при исследовании с помощью PLM и ПРСА и были безводными при исследовании с помощью ТГА. Эти соли показали более низкую температуру плавления, чем свободное основание, что свидетельствует о повышенной растворимости в воде в диапазоне pH между >1,5 и <10. Большинство из этих солей показали увеличение

растворимости до ~ 4,7-8,6 мг/мл в воде и 5,5-10,6 мг/мл в SGF, причем гидрохлоридная соль показала очень значительное увеличение до > 200 мг/мл в воде или SGF.

[00152] Другой протестированной солью индоксимода была соль малеиновой кислоты, которая показала низкую температуру плавления 194 °C и плохую кристалличность при исследовании с помощью PLM и пРСА. Эта соль имеет вид липкого белого порошка гидратной или сольватной формы (4,5% потеря веса на ТГА).

[00153] Тозилатная соль иллюстрирует появление коричневого масла, которое может быть выгодным, поскольку это может увеличить кишечную абсорбцию активного компонента.

[00154] Другие соли имели менее благоприятные физико-химические свойства. Например, лактат и N-метилглюкамин не образуют соли с кристаллом индоксимода, и показал смесь свободных кристаллов индоксимода и кристаллов N-метилглюкамина или лактата.

[00155] Натриевая соль не проявляла кристаллической морфологии, это был гидрат или сольват с очень низкой плавкостью и множественными пиками разложения по ТГА или ДСК и, таким образом, он не был дополнительно охарактеризован.

Таблица 2: Физико-химические свойства индоксимода и его солей

Соль	Внешний вид	ДСК (точка плавления и разложения)	ТГА (потеря веса)	Стехиометрия (API:кислота)	Чистота	Кристалличность		Гигроскопичность (0-80% RH)	Растворимость (25°C, мг/мл)	
						PLM	пРСА		Вода (pH)	SGF (pH)
Свободное основание	Безводный белый порошок	293,80°C	~ 0,01% (30 - 200°C)	-	99,6	Да	Да(Свободное основание)	0,09	1,8 (6,03)	3,6 (2,32)
HCl соль	Безводный белый порошок	230,59°C	~ 0,13% (30 - 120°C)	1 : 1,05	99,7	Да	HCl соль форма 1	0,017	> 200 (1,06)	> 200 (1,03)
Сульфат	Безводный белый порошок	225,86°C	~ 1,89% (26 - 120°C)	1 : 0,51	99,6	Да	Сульфат форма 1	3,4	4,7 (2,03)	5,5 (1,68)
Гемифосфат	Безводный белый порошок	216,1°C	~ 0,6% (30 - 150°C)	1 : 0,60	99,0	Да	Фосфат форма 1	-	8,6 (2,42)	10,6 (2,05)
Фосфат	Безводный белый порошок	225,09°C	~ 0,15% (30 - 150°C)	1 : 1,01	98,9	Да	Фосфат форма 1	1,7	8,32 (Нет данных)	9,83 (Нет данных)
Гемимезилат	Безводный белый порошок	266,2°C	~ 0,3% (30 - 150°C)	1 : 0,56	99,7	Да	Слабокристаллический	-	5,5 (2,34)	6,0 (1,84)
Мезилат	Безводный белый порошок	209,71°C	~ 0,18% (30 - 150°C)	1 : 0,98	99,5	Да	Мезилат + Свободн	0,12*	5,1 (1,84)	6,0 (1,43)

							ое основан ие			
Малеат	Гидрат или сольват	102,6°C 194,3°C	~ 4,5% (25 - 150°C)	1 : 0,50	99,3	Да	Малеат форма 1	-	-	-
Тозилат	Коричневое масло	-	-	-	97,3	Нет	Нет данных	-	-	-
Лактат	Белая суспензия			1:01			Молочн ая кислота + Свободн ое основан ие			
N- метилглюк амин	Белая суспензия			1:01			Глюкам ин + Свободн ое основан ие			
Натриевая соль	Гидрат или сольват	63,82°C	~ 16,9% (30 - 100°C)	1 : 1,03	98,8	Нет	Na соль форма 1	-	-	-

Пример 4: Дисперсии индоксимода, полученные способом сухого распыления

[00156] Был составлен перечень препаратов дисперсии индоксимода, полученных путем сухого распыления (SDD), чтобы оценить, удалось ли какому-либо SDD-препарату увеличить молекулярное поглощение, создавая и поддерживая перенасыщенное состояние индоксимода в желудочно-кишечной жидкости, чтобы можно было усилить его абсорбцию. В этом исследовании SDD-препараты были сделаны двумя способами: горячий способ сухого распыления – раствор препарата нагревали до 110 °C до сухого распыления, и основной способ сухого распыления - pH препарата повышали до ~ 11,5 (комнатная температура) до распыления сухим. Производительность каждой композиции SDD исследовали с помощью теста на растворение *in vitro* в смоделированном желудочном буфере (GB) и имитируемой кишечной жидкости (SIF). Как проиллюстрировано в Таблице 3, $C_{\max GB}$ представляла собой максимальную концентрацию индоксимода в растворе, когда достаточное количество композиции SDD растворили в GB в течение 30 мин; $C_{\max 90}$ представляла собой максимальную концентрацию индоксимода в растворе, когда SDD растворяли в SIF в течение 90 мин; $UltraC_{90}$ представляет собой концентрацию в SIF после 90 мин растворения с последующим ультрацентрифугированием для удаления любых частиц и $UltraC_{1200}$ представляет собой концентрацию в SIF после 1200 мин растворения с последующим ультрацентрифугированием для удаления любых частиц. Ожидалось, что повышенные концентрации индоксимода в GB и SIF увеличивают поглощение индоксимода, когда препарат SDD дозируется как у животных, так и у людей. Другим критерием оценки этих SDD-препаратов была физическая и химическая стабильность индоксимода в этих препаратах. Было обнаружено, что препараты SDD, полученные способом сухого распыления, были в целом более стабильными, чем композиции, полученные с помощью основного способа сухого распыления. Дополнительно, более высокая лекарственная нагрузка в порошке была предпочтительной, поскольку она могла уменьшить количество дозы конечной композиции. Основываясь на всех этих критериях, были выбраны две формы SSD для дальнейших исследований ФК *in vivo* у обезьян. Первый представлял собой 50% индоксимод/50% PVPVA-64, который показал 1,8-кратное увеличение прогнозируемой концентрации в кишечнике, чем индоксимод ($UltraC_{90}$ 3293 нг/мл vs 1849 нг/мл); и второй представлял собой- 50% индоксимод/50% аффинизол 126, который показал в 2,3 раза более высокую прогнозируемую концентрацию в кишечнике,

чем индоксимод (UltraC₉₀ 4340 нг/мл по сравнению с 1849 нг/мл). Эти SDD были получены горячим процессом сухого распыления, которое показало лучшие свойства стабильности.

Таблица 3: Исследования растворимости препаратов индоксимода, распыленных способом сухого распыления

Композиция	Способ процесса	C _{max} GB (мкг/мл)	C _{max} 90 (мкг/мл)	UltraC ₉₀ (мкг/мл)	UltraC ₁₂₀₀ (мкг/мл)
Индоксимод API (контроль)	Нет данных	5,154	2,213	1,849	1,854
10% Индоксимод/ 90% Affinisol 126	горячий способ сухого распыления	6,253	3,027	2,982	3,392
25% Индоксимод/ 75% Affinisol 126	основной способ сухого распыления	7,466	4,064	3,023	3,096
25% Индоксимод/ 75% HPMC-E3	основной способ сухого распыления	17,281	7,313	3,943	3,171
25% Индоксимод/ 75% PVPVA-64	основной способ сухого распыления	20,116	9,349	2,531	2,908
25% Индоксимод/ 75% Affinisol 126	горячий способ сухого распыления	6,831	3,932	3,892	3,976
25% Индоксимод/ 75% Eudragit L100	горячий способ сухого распыления	4,015	2,487	2,494	2,598
25% Индоксимод/ 75% PVPVA-64	горячий способ сухого распыления	8,488	3,623	3,372	2,840
50% Индоксимод/ 50% PVPVA-64	основной способ сухого распыления	10,442	4,745	4,828	2635
50% Индоксимод/ 50% HPMC E3	основной способ сухого распыления	9,967	4,630	4,802	3,067
50% Индоксимод/ 50% Affinisol 126	горячий способ сухого распыления	6,078	3,455	3,690	3,471
50% Индоксимод/ 50% Affinisol 912	горячий способ сухого распыления	5,931	3,352	3,599	3,228

50% Индоксимод/ 50% PVPVA-64	горячий способ сухого распыления	8,481	3,695	3,293	3,018
50% Индоксимод/ 50% Affinisol 126	горячий способ сухого распыления	8,995	4,187	4,340	4,194

Пример 5: Фармакокинетическое сравнение свободного основания индоксимода, солей индоксимода и SDD индоксимода у яванских макак

[00157] Чтобы определить, способны ли соли или SDD, которые показывают увеличение растворимости по сравнению со свободным основанием индоксимода, приводить к увеличению максимальной концентрации (C_{max}) и суммарного воздействия ($AUC_{0-\infty}$) индоксимода, мы провели сравнительное перекрестное фармакокинетическое исследование на яванских макаках, которое является распространенным видом, используемым для прогнозирования пероральной биодоступности для человека. Двум группам из 4 обезьян (все самцы) перорально вводили 275 мкмоль/кг (группа 1) или 825 мкмоль/кг (группа 2): 1) капсулы со свободным основанием индоксимода; 2) капсулы с гидрохлоридом индоксимода; 3) капсулы с гемифосфатом индоксимода; 4) суспензию SDD1 (индоксимод 50%/50%PVPVA-64, (мас./мас.)) и 5) суспензию SDD2 (индоксимод 50%/Affinisol 126 50% (мас./мас.)). Каждой обезьяне вводили каждый из 5 дозированных препаратов каждые 7 дней, и образцы крови получали через 0, 0,25 ч, 0,5 ч, 1 ч, 2 ч, 4 ч, 6 ч, 8 ч, 12 ч, 24 ч, 36 ч и 48 ч. Концентрацию индоксимода в плазме оценивали с помощью ЖХ-МС/МС аналитического метода. C_{max} и $AUC_{(0-48 \text{ ч})}$ рассчитывали с помощью некомпартментного анализа, используя программное обеспечение WinNonLin (Certara). Для индоксимода в препарате капсулы, животным в группе 1 перорально вводили дозы в 3 капсулах А и животным в группе 2 перорально вводили дозы в 4 капсулах В. Композиции капсул А и В проиллюстрированы в Таблице 4. Для индоксимода в препарате SDD, животным в группе 1 вводили дозу 4 мл/кг 15 мг индоксимода/мл суспензии, а животным в группе 2 вводили дозу 4 мл/кг 45 мг индоксимода/ мл суспензии. Композиции суспензии SDD были приготовлены в 0,5% метилцеллюлозе (Methocel).

Таблица 4: Состав капсул, содержащих индоксимод в форме его свободного основания или солевых формах для перорального введения яванским макакам

Молекулярная масса (г/моль)	Свободное основание индоксимода	Индоксимод HCl		Индоксимод PO_4H_3		0,5
		Кап А	Кап В	Кап А	Кап В	
Активный компонент (мг)	100	225	116,7	262,5	122,4	275,5
Avicel PH101 (мг)	17,9	40,2	20,8	46,9	21,9	49,2
Маннит (мг)	17,9	40,2	20,8	46,9	21,9	49,2
Кроскармеллоза натрия (мг)	7,1	16,1	8,3	18,8	8,7	19,7
Суммарное	142,9	321,4	166,7	375	174,9	393,6

[00158] Средние значения параметров C_{max} и $\text{AUC}_{(0-48 \text{ ч})}$ значения параметров, наблюдаемые в каждой группе после введения доз с каждым препаратом индоксимода, показаны в Таблице 5. Процент увеличения этих значений, а также величина Р-величина, полученная для сравнения каждого препарата с показателем свободного основания индоксимода, показана в Таблице 5. Дозирование капсул HCl индоксимода приводит к значительному увеличению C_{max} (31-65%) и воздействию (37-53%) при обоих протестированных уровнях дозы по сравнению с дозированием капсул свободного основания индоксимода. Аналогично, капсулы гемифосфата индоксимода привели к значительному увеличению C_{max} (7-44%) и воздействию (27-34%). Напротив, индоксимод в составе SDD1 или SDD2 вызывал значительное увеличение C_{max} (15-94%), но не увеличивал суммарную экспозицию по отношению к капсулам свободного основания индоксимода. По этим причинам соли индоксимода в их гидрохлоридах, гемифосфатных или фосфатных солях предпочтительнее по сравнению с индоксимодом в его форме свободного основания, либо в капсулах, либо в распылительных сухих дисперсиях.

Таблица 5: Сравнение Стах и суммарного воздействия ($AUC_{0 \rightarrow \infty}$) между свободного основания индоксимода и его солями или сдисперсиями путем сухого распыления у обезьян

	индоксимод				
	индоксимод	индоксимод	индоксимод	индоксимод	индоксимод
	Свободное основание	индоксимод HCl	индоксимод 0,5.H ₃ PO ₄	индоксимод PVPVA-64	индоксимод Affinisol 126
Доза	275 мкмоль/кг				
Число животных	4	4	4	4	4
Стах, среднее (μМ)	12,9±3,3	21,3±8,9	18,5±4,8	25±5	21,3±5
% Повышение по сравнению со свободным основанием индоксимода	Нет данных	65	44	94	65
Р величина	Нет данных	0,047	0,033	0,010	0,017
AUC(0->48 ч) (μМ.ч)	66±17	101±18	89±15	72,5±18	83±25
% Повышение по сравнению со свободным основанием индоксимода	Нет данных	53	34	9	26
Р величина	Нет данных	0,043	0,065	0,36	0,2
Доза	825 мкмоль/кг				
Число животных	4	4	4	4	4

С _{тах} , среднее (μM)	25,6±12,8	33,4±12	23,4±12,7	29,4±10	33,7 ±8,4
% Повышение по сравнению со свободным основанием индоксимода	Нет данных	31	7	15	32
	Нет данных				0,02
Р величина	данных	0,010	0,042	0,041	5
AUC(0->48 ч) (μM.h)	127±73	173±75	161±81	141±61	136± 57
% Повышение по сравнению со свободным основанием индоксимода	Нет данных	37	27	11	7
	Нет данных				
Р величина	данных	0,012	0,015	0,18	0,29

[00159] В данном исследовании показано, что гидрохлоридная и фосфатная соли индоксимода могут приводить к увеличению фармакокинетических параметров С_{тах} и AUC по отношению к свободному основанию в диапазоне доз между 275-825 мкмоль/кг.

Пример 6: Фармакокинетическое исследование индоксимод-содержащих солей в составе капсул у крыс

[00160] Чтобы определить, увеличило ли образование соли максимальную концентрацию (С_{тах}) и суммарное воздействие (AUC_{0->∞}) индоксимода у крыс, мы проверили гидрохлоридную, фосфатную, сульфатную и мезилатную соли индоксимода, и сформовали их в капсулы путем их смешивания с соответствующими эксципиентами. Были исследованы три уровня доз: 37, 185 или 500 мкмоль/кг.

[00161] Изготовили желатиновые капсулы (Тограс, емкостью 20 мг), содержащие 11,4, 28,6 или 50 мкмоль/капсула индоксимода или его солей с или без эксципиентов, состоящих из микрокристаллической целлюлозы, моногидрата лактозы, кроскармеллозы натрия и стеарата магния в пропорциях, проиллюстрированных в Таблице 6,1-6,3. Капсулы

заполняли вручную и однородность состава типичного образца капсул из каждой партии проверяли по весу и по ЖХ-МС/МС для определения среднего содержания индоксимода.

Таблица 6,1: Состав капсул А, содержащих индоксимод в форме его свободного основания или солевых формах, для перорального введения крысам при 37 мкмоль/кг

	Индоксимод Свободное основание		индоксимод HCl		индоксимод H ₃ PO ₄		индоксимод H ₂ SO ₄		индоксимод CH ₃ SO ₃ H	
Молекулярная масса (г/моль)	218,26		254,76		316,25		316,33		314,36	
	(мг)	%(мас./ мас.)	(мг)	%(мас./ мас.)	(мг)	%(мас./ мас.)	(мг)	%(мас./ мас.)	(мг)	%(мас./ мас.)
Активный компонент	2,50	12,50	2,92	14,59	3,62	18,11	3,62	18,11	3,60	18,00
Микрокристалл ическая целлюлоза	7,45	37,25	7,3	36,50	7,1	35,50	7,1	35,49	7,1	35,50
Моногидрат лактозы	7,45	37,25	7,3	36,50	7,1	35,50	7,1	35,49	7,1	35,50
Кроскармеллоз а натрия	2,4	12,00	2,28	11,40	1,98	9,90	1,98	9,90	2	10,00
Стеарат магния	0,2	1,00	0,2	1,00	0,2	1,00	0,2	1,00	0,2	1,00
Суммарное	20,00	100	20,00	100	20,00	100	20,00	100	20,00	100
мкмоль/капсула	11,4		11,4		11,4		11,4		11,4	
Капсулы/живот ное	1		1		1		1		1	
мкмоль/кг	37		37		37		37		37	
мг свободного основания/кг	8		8		8		8		8	

Таблица 6,2: Состав капсул В, содержащих индоксимод в форме его свободного основания или солевых формах для перорального введения крысам при 185 мкмоль/кг

	индоксимод Свободное основание	индоксимод HCl	D1mT0,5.H ₃ PO ₄
Молекулярная масса (г/моль)	218,26	254,76	267,3
	(мг) %(мас./мас .)	(мг) %(мас./мас .)	(мг) %(мас./мас .)
Активный компонент	6,25 31%	7,3 37%	7,65 38%
Микрокристаллическая целлюлоза	5,55 28%	5,1 26%	5,05 25%
Моногидрат лактозы	5,55 28%	5,1 26%	5,05 25%
Кроскармеллоза натрия	2,45 12%	2,3 12%	2,05 10%
Стеарат магния	0,2 1%	0,2 1%	0,2 1%
Суммарное	20,0 100 0	20,0 100 0	20,0 100 0
мкмоль/капсула	28,6	28,6	28,6
Капсулы/животное	2	2	2
мкмоль/кг	185	185	185
мг свободного основания/кг	40	40	40

Таблица 6,3: Состав капсул С, содержащих индоксимод в виде свободного или солевых формах для перорального введения крысам при 500 мкмоль/кг

Молекулярная масса	индоксимод Свободное основание	индоксимод HCl	D1mT0,5.H ₃ PO ₄
(г/моль)	218,26	254,76	267,3
	(мг) %(мас./мас.	(мг) %(мас./мас.	(мг) %(мас./мас.

	)	))	)
Активный компонент	10,8 3 100%	12, 6 100%	13,2 7 100%
Суммарное	10,8 3 100	12, 6 100	13,2 100 7
мкмоль/капсула	50	50	50
Капсулы/животное	3	3	3
мкмоль/кг	500	500	500
мг свободного основания/кг	110	110	110

[00162] Для исследования фармакокинетического профиля, достигнутого путем введения доз индоксимода в форме его свободного основания или солевых формах, крысам вводили путем внутрижелудочной доставки с 1 капсулой А, 2 капсулами В или 3 капсулами С для достижения уровней дозы 37, 185 и 500 мкмоль/кг (эквивалент 8, 40 и 110 мг / кг индоксимода, соответственно). Крыс переставали кормить за 16 часов до дозирования, чтобы устранить любые смешивающие пищевые эффекты, и прием пищи был возвращен через 2 часа после введения доз. Образцы крови получали от каждой крысы через 0,15 мин, 30 мин, 1 ч, 2 ч, 4 ч, 6 ч, 10 ч, 24 ч, 48 ч и 72 ч после введения доз. Концентрацию индоксимода в плазме определяли с помощью ЖХ-МС/МС и фармакокинетические параметры рассчитывали с использованием программного обеспечения WinNonLin (Certara).

[00163] Наиболее релевантными фармакокинетическими параметрами, которые были оценены, была максимальная концентрация индоксимода (C_{max}) и суммарное воздействие ($AUC_{0-\infty}$). Таблицы 7.1-7.3 и Фигура 6 иллюстрируют суммарные результаты эксперимента.

[00164] Соль гидрохлорида индоксимода приводит к нестатистически значимому снижению C_{max} на уровне низких доз, статистически значимому увеличению в промежуточной дозе и статистически значимому снижению на высоком уровне. Лекарственное воздействие (AUC) для гидрохлоридной соли не показало значительного изменения на уровне низких и высоких доз, но показало значительное увеличение на

промежуточном уровне. Различное поведение гидрохлорида индоксимода у грызунов по сравнению с приматами является неожиданным на основании профиля растворимости и растворения этой соли, и оно не означает зависимости от дозы, что подчеркивает важность проведения видоспецифических и дозозависимых тестов для прогнозирования фармакокинетических профилей у людей.

[00165] Фосфат и гемифосфат индоксимода показали значительное увеличение C_{max} и AUC при низких и промежуточных уровнях дозы, но значительное снижение C_{max} и нестатистически значимое снижение экспозиции на самом высоком уровне дозы.

[00166] Дозозависимая корреляция для C_{max} и AUC для форм свободного основания, HCl и PO_4H_3 форм индоксимода проиллюстрирована на Фигуре 6. На этой фигуре показано увеличение C_{max} для солей HCl и PO_4H_3 по отношению к свободному основанию при низких и промежуточных уровнях дозы, но насыщение в кривой доза-реакция C_{max} на самом высоком уровне дозы, которое не наблюдается для свободного основания. Кривая зависимости доза-эффект для AUC иллюстрирует более линейное увеличение AUC с дозой, за исключением соли PO_4H_3 , для которой, оно по-видимому, увеличивается меньше, чем пропорциональная доза при самом высоком уровне дозы.

[00167] Аналогичным образом, другие солевые формы индоксимода, такие как сульфат или мезилат, увеличивают C_{max} и AUC ~30-40% когда исследовались при 37 мкмоль/кг.

[00168] Данные исследования показывают, что гидрохлоридные и фосфатные соли индоксимода имеют повышенную растворимость по отношению к форме свободного основания и показывают увеличенные значения параметра C_{max} и AUC.

Таблица 7,1: Сравнение C_{max} и суммарного воздействия ($AUC_{0-\infty}$) между свободным основанием индоксимода и его солевыми формами у крыс, которым вводили 37 мкмоль/кг

Доза: 37 мкмоль/кг	индоксимод	индокси	индоксим	индокс	индокси
	Свободное основание	мод HCl	од H_3PO_4	имод H_2SO_4	мод CH_3SO_3H
Число животных	11	4	10	4	4

Стах, среднее (мкМ)	15,9±8	9,5±2	22,3±9	22,6±7	20,3±2
% Повышение по сравнению со свободным основанием индоксимода	Нет данных	-40	40	42	28
Р величина	Нет данных	0,069	0,044	0,077	0,18
AUC(0->∞) (Мкм.ч)	390±166	299±77	558±185	553±196	537±194
% Повышение по сравнению со свободным основанием индоксимода	Нет данных	-23	43	42	38
Р величина	Нет данных	0,159	0,018	0,065	0,2

Таблица 7,2: Сравнение Стах и суммарного воздействия ($AUC_{0-\infty}$) между свободным основанием индоксимода и его солевыми формами у крыс, которым вводили 185 мкмоль/кг

Доза: 185 мкмоль/кг	индоксимод Свободное основание	индоксимод HCl	индоксимод H ₃ PO ₄
Число животных	8	6	6
Стах, среднее (мкМ)	20,8±4	38,4±10	40,9±5
% Повышение по сравнению со свободным основанием индоксимода	Нет данных	84	96
Р величина	Нет данных	<0,0001	<0,0001
AUC(0->∞) (мкМ.ч)	1080±478	1493±728	1446±645
% Повышение по сравнению со свободным основанием индоксимода	Нет данных	38	34
Р величина	Нет данных	<0,0001	<0,0001

Таблица 7,3: Сравнение *Stax* и суммарного воздействия ($AUC_{0-\infty}$) между свободным основанием индоксимода и его солевыми формами у крыс, которым вводили 500 мкмоль/кг

Доза: 500 мкмоль/кг	индоксимод Свободное основание	индоксимод HCl	индоксимод H ₃ PO ₄
Число животных	6	5	6
<i>Stax</i> , среднее (мкМ)	76,2±25	44,4±8	37,2±10
% Повышение по сравнению со свободным основанием индоксимода	Нет данных	-42	-51
P величина	Нет данных	0,012	0,0027
$AUC(0-\infty)$ (мкМ.ч)	2871±1379	2706±847	1902±1288
% Повышение по сравнению со свободным основанием индоксимода	Нет данных	-6	-34
P величина	Нет данных	0,41	0,12

Пример 7: Фармакокинетическое исследования пролекарства индоксимода в жидком препарате

[00169] Фармакокинетический профиль индоксимода, полученный после перорального введения нескольких пролекарств индоксимода, испытывали таким образом, что отражали только различия в проницаемости кишечника и конверсию пролекарства в индоксимод *in vivo* без отражения различий в форме твердого вещества, таких как различия в полиморфных кристаллах или аморфных твердых телах, которые могут влиять на растворимость или скорость сольubilизации для различных пролекарств. Поэтому индоксимод и каждое из его пролекарств сольubilизировали в соответствующей несущей среде, которая представляла собой либо физиологический раствор, Cremaphor®:этанол:физиологический раствор (10:10:80), либо Chremaphor:EtOH:физиологический раствор:HCl (10:10:80:0,1н). Индоксимод или его пролекарства растворяли в концентрации 1 мг/мл и дозировали крысам пероральным зондом в 10 мл/кг для достижения конечной дозы 10 мг/кг; или растворяли при 25 мг/мл и дозировали крысам перорально кормлением через желудочный зонд при 2 мл/кг для

достижения конечной дозы 50 мг/кг; или растворяли в концентрации 10 мг/мл и дозировали перорально мышам через желудочный зонд при 5 мл/кг для достижения конечной дозы 50 мг/кг. Образцы крови (0,1-0,2 мл) собирали из бедренной артерии у крыс или ретро-орбитальным кровотечением у мышей, и плазму немедленно собирали центрифугированием и хранили на сухом льду, чтобы избежать гидролиза пролекарства после сбора плазмы. Образцы крови собирали через 0,15 мин, 30 мин, 1 ч, 2 ч, 4 ч, 6 ч, 10 ч, 24 ч, 48 ч и 72 ч после введения доз у крыс или через 0,30 мин, 1 ч, 2 ч, 4 ч, 6 ч, 16 ч и 24 ч после введения доз у мышей. Концентрацию индоксимода и каждого пролекарства в плазме определяли с помощью ЖХ-МС/МС, а фармакокинетические параметры рассчитывали для индоксимода и его пролекарств. Фармакокинетические параметры отражают среднее значение индивидуальных значений параметров, полученных от каждой отдельной крысы (n) или один общий параметр из одной фармакокинетической кривой, полученной из образцов крови от группы мышей (n).

[00170] Таблицы 8.1 и 8.2 иллюстрируют C_{max} и $AUC_{(0 \rightarrow \infty)}$ индоксимода, полученные после введения как доз индоксимода, так и каждого из исследуемых пролекарств. Поскольку пероральное введение всем крысам осуществляли в той же дозе 10 мг/кг, но каждое пролекарство имеет разную молекулярную массу, чтобы сравнить значения C_{max} и $AUC_{(0 \rightarrow \infty)}$, полученные после введения доз каждого пролекарства по сравнению с дозами индоксимода в виде свободного основания, измеренные C_{max} и $AUC_{(0 \rightarrow \infty)}$, и были нормированы путем умножения их на отношение Молекулярная масса_{Prodrug}/Молекулярная масса_{индоксимода}, таким образом, предполагая линейную фармакокинетику в пределах 2-кратного диапазона доз.

[00171] Таблица 8.1 иллюстрирует, что некоторые пролекарства приводят к эффективному увеличению либо C_{max} , AUC , либо обоих фармакокинетических параметров. Поскольку пролекарства вводили в полностью растворимой форме, это позволяет предположить, что те пролекарства, которые проявляют повышенную C_{max} и/или AUC индоксимода в плазме, осуществляют это с помощью механизма, который включает комбинацию факторов, включая повышенную проницаемость пролекарства через стенку кишечника, снижение клиренса пролекарства по отношению к индоксимуду и хорошую скорость превращения пролекарства в индоксимод *in vivo*. Не каждая

пролекарственная форма индоксимода приводила к усиленной максимальной концентрации и воздействию индоксимода по сравнению с введением индоксимода. В частности, воздействие (AUC) на индоксимод, по-видимому, усиливается при введении доз NLG-1563, NLG-1564, NLG-1566, NLG-1548, NLG-1572, NLG-1557, NLG-1559, NLG-1570, NLG-1565, NLG-1554, NLG-1558, NLG-1551 и NLG-1547, тогда как C_{max} индоксимода, кажется, улучшается при введении доз NLG-1557, NLG-1558, NLG-1554, NLG-1566, NLG-1570, NLG-1283 и NLG-1263.

[00172] Таблица 8.2 иллюстрирует пролекарства, которые не приводят к эффективному увеличению C_{max} индоксимода и воздействию индоксимода при пероральном дозировании крысам при 10 мг/кг, что указывает на то, что некоторые из этих химических замещений могут либо снижать проницаемость, либо скорость конверсии в индоксимод, либо увеличить скорость клиренса пролекарства путями, которые не приводят к конверсии в индоксимод, либо комбинации этих эффектов.

[00173] Таблица 8.3 иллюстрирует пролекарства, которые были испытаны при пероральным введением доз крысам при 50 мг/кг. NLG-1283 обуславливает повышение C_{max} и AUC при введении доз крысам при 50 мг/кг. Однако это пролекарство приводит к уменьшению C_{max} и AUC при введении доз мышам при 50 мг/кг. И наоборот, сильно подобная молекула NLG-1284 не вызывает значительного увеличения C_{max} или AUC при дозе 50 мг/кг у крыс, но она вызывает значительное увеличение C_{max} и AUC у мышей, что указывает на то, что разные виды имеют разные скорости абсорбции, выведения и метаболизации этих пролекарств и, что минимальные изменения в структуре молекул могут влиять на результат у разных видов. Исследование дозо-зависимой ФК было проведено у мышей, которым вводили дозы при 10, 50 и 100 мг/кг индоксимода или при аналогичных дозах для пролекарства NLG-1626 или NLG-1665. Оговоркой о сравнении между дозирующими пролекарствами и индоксимодом в качестве свободного основания было то, что пролекарства полностью растворялись в дозирующем составе, тогда как индоксимод был нерастворим в дозах 50 и 100 мг/кг. Это может привести к зависящему от времени эффекту контролируемого высвобождения для индоксимода, который может привести к более низким C_{max} , но более высоким AUC, чем при дозировке в полностью растворимой форме. NLG-1626 и NLG-1665 показали значительное увеличение C_{max} индоксимода по сравнению с тем, что наблюдается при дозировании индоксимода во

взвешенном состоянии при всех протестированных дозах. Тем не менее, NLG-1626 показало дозозависимое увеличение AUC для индоксимода, где процент увеличения AUC снижается при более высоких дозах. Данные Таблицы 8.3 также указывают на то, что образование карбаматов на аминогруппе индоксимода приводит к пролекарствам с выраженным снижением фармакокинетических параметров для индоксимода.

Пример 8: Фармакокинетическое исследование солей пролекарства индоксимода в препарате в твердых капсулах у крыс

[00174] Чтобы проверить, какие пролекарства имеют наилучший комбинированный набор фармакологических свойств (скорость сольюбилизации, растворимость, проницаемость кишечника, скорость клиренса и скорость метаболизма до индоксимода), необходимые для достижения более высоких концентраций индоксимода в плазме и повышенного воздействия индоксимода после перорального введения в капсульной композиции, пролекарства, которые показали повышенную St_{max} индоксимода или воздействие индоксимода, при дозировании в растворе, получали в нескольких солевых формах и смешивали с эксципиентами с образованием порошкообразной смеси. Данные смеси были составлены так, что каждая капсула содержала одну и ту же молярную дозу каждого пролекарства. Были приготовлены желатиновые капсулы (Тограс, емкостью 20 мг), содержащие 11 мкмоль/капсула А, 28 мкмоль/капсула В или 50 мкмоль/капсула С свободного основания индоксимода (2,5, 6,3 или 11,4 мг/капсула соответственно) или его пролекарства в разнообразных солевых формах в смеси эксципиента, состоящей из микрокристаллической целлюлозы, моногидрата лактозы, кроскармеллозы натрия и стеарата магния в пропорциях, показанных в Таблицах 9.1a и 9.1b. Состав и однородность типичного образца капсул из каждой партии были проверены по весу и по ЖХ-МС/МС для определения среднего содержания индоксимода или пролекарства.

[00175] Для проверки фармакокинетического профиля, полученного путем дозирования пролекарств индоксимода в разных солевых формах, дозы в 1 капсуле А (11 мкмоль/капсула) или в 2 капсулах В (28 мкмоль/капсула) или 3 капсулах С (50 мкмоль/капсула) вводили крысам путем внутрижелудочной доставки. Исследуемые дозы были эквивалентны 8 мг/кг (37 мкмоль/кг) эквивалента индоксимода при дозировке 1 капсула А из 11 мкмоль/капсула, 40 мг/кг (185 мкмоль/кг) эквивалента индоксимода при

дозе 2 капсулы В 28 мкмоль/капсула и 110 мг/кг (500 мкмоль/кг) эквивалента индоксимода при дозировании 3 капсулы С 50 мкмоль/капсула. Крыс переставали кормить за 16 часов до дозирования, чтобы устранить любые смешивающие пищевые эффекты, и прием пищи был возвращен через 2 часа после введения доз. Образцы крови получали от каждой крысы через 0,15 мин, 30 мин, 1 ч, 2 ч, 4 ч, 6 ч, 10 ч, 24 ч, 48 ч и 72 ч после введения доз. Концентрацию индоксимода в плазме определяли с помощью ЖХ-МС/МС и фармакокинетические параметры рассчитывали с использованием программного обеспечения WinNonLin (Certara).

[00176] Наиболее релевантными оцененными фармакокинетическими параметрами были максимальная концентрация индоксимода (C_{max}) и суммарное воздействие индоксимода ($AUC_{0 \rightarrow \infty}$). Таблицы 10,1 и 10,2 иллюстрируют суммарные результаты эксперимента.

[00177] Статистическое сопоставление фармакокинетических параметров показало, что этил- N^{α} -(L-лейцил)-1-метил-*D*-триптофанат в форме его гидрохлоридной (NLG-1564), фосфатной (NLG-1665), мезилатной (NLG-1666) или безилатной (NLG-1671) солей, которые дозировали при 37-185 мкмоль/кг, были способны значительно ($p < 0,05$) увеличить воздействие индоксимода на 33-127%, тогда как его сульфатная соль (NLG-1691) не привела к значительному увеличению C_{max} или AUC в тех дозах. Аналогично, значительные увеличения C_{max} наблюдались для NLG-1564, NLG-1665 и NLG-1666. При дозах 500 мкмоль/кг, NLG-1564 гидрохлорид, показал минимальное повышение C_{max} и AUC по сравнению с индоксимодом.

[00178] Таблица 10.2 иллюстрирует, что 2,3-дигидроксипропил 1-метил-*D*-триптофанат в форме его фосфата (NLG-1626) приводил к значительному повышению C_{max} (37-153%) и AUC (46-75%), тогда как его гидрохлоридная (NLG-1558) и сульфатная (NLG-1628) соли приводили к менее значимому повышению C_{max} и AUC . Интересно отметить, что мезилатная соль 2,3-дигидроксипропил 1-метил-*D*-триптофаната (NLG-1627) привела к уменьшению C_{max} и AUC , считая, что это снижение не было статистически значимым.

[00179] Таблица 10,2 также иллюстрирует, что этил- N^{α} -(L-метионил)-1-метил-*D*-триптофанатная (HCl и фосфатная соли, NLG-3272) показывают статистически значимое повышение C_{max} и AUC при дозах 37-500 мкмоль/кг.

[00180] Другие лекарства, которые исследовали, включали: а) этил- N^{α} -(L-глутаминил)-1-метил-D-триптофанат (свободное основание, HCl, фосфатная или мезилатная соли), б) N^{α} -глицил-1-метил-D-триптофан (HCl или фосфанатная соль), в) метил- N^{β} -((R)-1-этокси-3-(1-метил-1*H*-индол-3-ил)-1-оксопропан-2-ил)-L-аспарагинат (HCl форма) и г) N^{α} -(L-лизил)-1-метил-D-триптофан (свободное основание, HCl, сульфатные или фосфатные соли). Данные пролекарства приводили к незначительным и нестатистически значимым изменениям C_{max} или AUC для индоксимода по сравнению с эквивалентной молярной дозой индоксимода (Таблица 10,3).

[00181] Интересно, что пиперидин-4-илметил 1-метил-D-триптофанат в форме его HCl или фосфанатной солей (NLG-1563 и NLG-1664) приводил к статистически значимому снижению C_{max} (69-79%, $p < 0,004$) и AUC (54-64%, $p < 0,014$) для индоксимода. Поскольку это соединение показало увеличение C_{max} (24%) и AUC (75%) при пероральном введении через раствор, разница в скорости сольubilизации или конечной растворимости может объяснять наблюдаемые различия при введении в виде порошка.

Пример 9: Фармакокинетическое исследование солей пролекарства индоксимода в препарате с твердой капсулой у яванских макак

[00182] Поскольку крыса иллюстрирует не насыщающееся линейное увеличение воздействия с дозами индоксимода до 100 мг/кг, в то время как у людей наблюдается насыщаемое воздействие выше доз 10 мг/кг, мы решили оценить два пролекарства у приматов, которые могут стать лучшей моделью для прогнозирования фармакокинетики человека, чем крысы. Яванским макакам (4,5-5 кг) вводили индоксимод, NLG-1564 HCl или NLG-3272 HCl в дозах 92, 275 или 875 мкмоль/кг методом перекрестного исследования, где каждое животное получало такую же молярную дозу либо индоксимода, NLG1564 HCl, либо NLG-3272 HCl каждые 7 дней. Капсулы получали в соответствии с составом препарата, описанным в Таблице 9.2. Обезьянам 1 или 3 капсулы А (458 мкмоль/капсула) или 4 капсулы В (1032 мкмоль/капсула) вводили перорально. Образцы крови были собраны через 0,5 мин, 15 мин, 30 мин, 1, 2, 4, 8, 12, 24, 26 и 48 ч после введения дозы и концентрации пролекарства и индоксимода анализировали с помощью метода ЖХ-МС/МС.

[00183] Данные в Таблице 11,1 иллюстрируют, что NLG-1564 HCl статистически значимым образом повышает C_{max} индоксимода от ~ 230-500% и AUC от 195-518%. Аналогично, NLG-3272 HCl статистически значимым образом повышает C_{max} индоксимода от ~ 305-411% и AUC до 136-393%. Увеличение показателей фармакодинамики у приматов неожиданно превосходило результаты, наблюдаемые у крыс, что указывает на то, что у приматов пролекарства индоксимода по данному изобретению может обеспечить значительное улучшение максимальной концентрации и воздействия индоксимода и, как ожидается, улучшить воздействие препарата и терапевтическую эффективность у пациентов.

Таблица 8.1: Стах и AUC для индоксимода после перорального введения крысам с растворами индоксимода или его пролекарствами

Идентификационный номер пролекарства	Название	Форма соли	Молекулярная масса (г/моль)	Доза (мг/кг)	Стах (нМ)	Норм. Стах (мкМ)	% Изменения в Стах	AUC _(0-∞) (мкМ.ч)	Норм. AUC _(0-∞) (мкМ.ч)	% Изменения в Норм. AUC
индоксимод	1-метил- <i>D</i> -триптофан	HCl	218	10	517,3	17,3	0	508	508	0
NLG-1563	пиперидин-4-илметил 1-метил- <i>D</i> -триптофанат	HCl	389	10	512,1	21,5	24	500	889	75
NLG-1564	этил-N ^α -(L-лейцил)-1-метил- <i>D</i> -триптофанат	HCl	396	10	39,3	16,2	-6	490	888	75
NLG-1566	этил-N ^α -(L-глутаминил)-1-метил- <i>D</i> -триптофанат	HCl	411	10	513	24,4	41	428	806	58
NLG-1548	N ^α -(L-лизил)-1-метил- <i>D</i> -триптофан	HCl	419	10	58,7	16,7	-3	414	795	56
NLG-1572	2-(тетрагидро-2 <i>H</i> -пиран-4-ил)этил-1-метил- <i>D</i> -триптофанат	HCl	367	10	38,9	15	-14	460	774	52
NLG-1557	2-(диметиламино)этил-1-метил- <i>D</i> -триптофанат	HCl	362	10	323,8	39,5	128	440	731	44
NLG-1559	(2-этокси-2-оксидо-1,3,2-диоксафосфолан-4-ил)метил 1-метил- <i>D</i> -триптофанат	HCl	419	10	38,8	16,9	-2	327	628	23
NLG-1570	N ^α -(L-лейцил)-1-метил- <i>D</i> -триптофан	HCl	368	10	314,5	24,4	41	366	617	21
NLG-1565	этил-N ^α -(L-изолейцил)-1-метил- <i>D</i> -триптофанат	HCl	396	10	37,1	12,8	-26	334	606	19
NLG-1554	N ^α -глицил-1-метил- <i>D</i> -триптофан гидрохлорид	HCl	312	10	319,6	28	62	419	599	18
NLG-1558	2,3-дигидроксипропил 1-метил- <i>D</i> -триптофанат	HCl	329	10	522,1	33,3	92	395	595	17
NLG-1551	<i>O</i> -(1-метил- <i>D</i> -триптофил)- <i>L</i> -серин	HCl	378	10	37,7	13,3	-23	339	588	16
NLG-1547	N ^α -(L-глутамил)-1-метил- <i>D</i> -триптофан	HCl	384	10	310	17,6	2	326	574	13

NLG-1283	этил-1-метил- <i>D</i> -триптофанат	HCl	283	10	3	17	22	27	350	454	-11
----------	-------------------------------------	-----	-----	----	---	----	----	----	-----	-----	-----

Таблица 8.2: Стах и AUC для индоксимода после перорального введения крысам с растворами индоксимода или его пролекарствами

Идентификационный номер пролекарства	Название	Форма соли	Молекулярная масса (г/моль)	Доза (мг/кг)	п	Стах (мкМ)	Норм. Стах (мкМ)	% Изменение в Норм. Стах	AUC _(0-∞) (мкМ·ч)	Норм. AUC _(0-∞) (мкМ·ч)	% Изменение в Норм. AUC
индоксимод	1-метил- <i>D</i> -триптофан	HCl	218	10	5	17,3	17,3	0	508	508	0
NLG-1575	N ^α -(<i>L</i> -фенилаланил)-1-метил- <i>D</i> -триптофан	HCl	402	10	3	6,4	11,9	-31	231	425	-16
NLG-1560	N ^α -(<i>L</i> -триптофил)-1-метил- <i>D</i> -триптофан	HCl	368	10	3	7,1	12	-31	246	415	-18
NLG-1569	N ^α -(<i>L</i> -глутаминил)-1-метил- <i>D</i> -триптофан	HCl	383	10	3	4,8	8,5	-51	212	372	-27
NLG-1553	N ^α -(<i>L</i> -валил)-1-метил- <i>D</i> -триптофан	HCl	354	10	3	8,8	14,2	-18	209	338	-33
NLG-1574	этил-N ^α -(<i>L</i> -фенилаланил)-1-метил- <i>D</i> -триптофанат	HCl	430	10	3	4	7,9	-54	167	329	-35
NLG-1571	N ^α -(<i>L</i> -изолейцил)-1-метил- <i>D</i> -триптофан	HCl	368	10	3	7,4	12,5	-28	187	316	-38
NLG-1555	N ^α -(<i>L</i> -аланил)-1-метил- <i>D</i> -триптофан	HCl	326	10	3	9	13,4	-22	207	310	-39
NLG-1549	1-метил-N ^α -(1-метил- <i>D</i> -триптофил)- <i>D</i> -триптофан	HCl	455	10	3	1,5	3	-83	126	262	-48
NLG-1556	1-метил- <i>D</i> -триптофил- <i>L</i> -валин	HCl	354	10	3	1	1,6	-91	125	202	-60
NLG-1546	N ^α -(<i>D</i> -триптофил)-1-метил- <i>D</i> -триптофан	HCl	441	10	3	1,6	3,2	-82	90	182	-64
NLG-1561	2-(пиперидин-4-ил)этил-1-метил- <i>D</i> -	HCl	402	10	3	1,3	2,4	-86	59,9	110	-78

	триптофанат										
NLG-1567	этил-N ^α -(D-триптофил)-1-метил-D-триптофанат	HCl	469	10	3	0	0	-100	0	0	-100

n: количество крыс, используемых для определения средних фармакокинетических параметров.

С_{max} (мкМ): максимальная концентрация индоксимода, наблюдаемая в плазме. Значение представляет собой среднее $\bar{n}$ значений.

Норм.С_{max} (мкМ): максимальная средняя концентрация индоксимода, рассчитанная путем умножения наблюдаемого С_{max} индоксимода в плазме на отношение Молекулярной массы каждого пролекарства и Молекулярной массы индоксимода и на отношение дозы индоксимода и пролекарства (в мг/кг). Это нормализует С_{max} до той же молярной дозы (мкмоль/кг).

% Изменение в Норм.С_{max}: Расчитано в виде $[\text{С}_{\text{max}} (\text{индоксимод из пролекарства}) / \text{С}_{\text{max}} (\text{индоксимод из индоксимода}) - 1] \times 100$

AUC_(0->∞) (мкМ.ч): Площадь под кривой [индоксимод] по сравнению со временем наблюдения в плазме. Значение представляет собой среднее $\bar{n}$ значений.

Норм.AUC_(0->∞) (мкМ.ч): среднее AUC рассчитано путем умножения наблюдаемой AUC_(0->∞) индоксимода в плазме на соотношение Молекулярной массы каждого пролекарства и Молекулярной массы индоксимода и на соотношение дозы индоксимода и пролекарства (в мг/кг). Это нормализует AUC до той же молярной дозы (мкмоль/кг).

% Изменение в AUC_(0->∞): Рассчитано как $[\text{AUC}_{(0->∞)} (\text{индоксимод из пролекарства}) / \text{AUC}_{(0->∞)} (\text{индоксимод из индоксимода}) - 1] \times 100$

Таблица 8.3: Фармакокинетические параметры для индоксимода после перорального введения индоксимода или его пролекарств мышам или крысам

n	Виды	Путь	Доза (мг/кг)	Молекулярная масса (g/mol)	Форма соли	Название	Лекарство/Пролекарство
1	Крыса	PO	50	218	HCl	1-метил-D-триптофан	индоксимод
1	Крыса	PO	50	290	FB	N ^α -(этоксикарбонил-1-метил-D-триптофан	NLG-1277
1	Крыса	PO	50	333	FB	1-метил-N ^α -((неопентилокси)карбонил)-D-триптофан	NLG-1278
1	Крыса	PO	50	290	FB	1-метил-N ^α -((неопентилокси)карбонил)-D-триптофан	NLG-1280
1	Крыса	PO	50	246	HCl	этил-1-метил-D-триптофанат	NLG-1283
1	Крыса	PO	50	261	FB	изопропил-1-метил-D-триптофанат	NLG-1284
1	Крыса	PO	50	345	HCl	бензил 1-метил-D-триптофанат	NLG-1338
3	Крыса	PO	50	441	HCl	N ^α -(D-триптофил)-1-метил-D-триптофан	NLG-1546
10	Мышь	PO	10	218	FB	1-метил-D-триптофан	индоксимод
10	Мышь	PO	50	218	FB	1-метил-D-триптофан	индоксимод
7	Мышь	PO	50	218	HCl	1-метил-D-триптофан	индоксимод
10	Мышь	PO	100	218	FB	1-метил-D-триптофан	индоксимод
10	Мышь	PO	13,3	390	H ₃ PO ₄	2,3-дигидроксипропил 1-метил-D-триптофанат	NLG-1626
10	Мышь	PO	66,5	390	H ₃ PO ₄	2,3-дигидроксипропил 1-метил-D-триптофанат	NLG-1626
10	Мышь	PO	133	390	H ₃ PO ₄	2,3-дигидроксипропил 1-метил-D-триптофанат	NLG-1626
10	Мышь	PO	14	457	H ₃ PO ₄	этил-N ^α -(L-лейцил)-1-метил-D-триптофанат	NLG-1665
10	Мышь	PO	70	457	H ₃ PO ₄	этил-N ^α -(L-лейцил)-1-метил-D-триптофанат	NLG-1665
10	Мышь	PO	140	457	H ₃ PO ₄	этил-N ^α -(L-лейцил)-1-метил-D-триптофанат	NLG-1665
7	Мышь	PO	50	290	FB	N ^α -(этоксикарбонил-1-метил-D-триптофан	NLG-1277
7	Мышь	PO	50	290	FB	1-метил-N ^α -((неопентилокси)карбонил)-D-триптофан	NLG-1280
7	Мышь	PO	50	246	HCl	этил-1-метил-D-триптофанат	NLG-1283
7	Мышь	PO	50	261	FB	изопропил-1-метил-D-триптофанат	NLG-1284

% Повышение Норм. AUC	Доза Норм. AUC _(0-∞) (мкгМ.ч)	AUC _(0-∞) (мкгМ.ч)	% Изменение в Норм. C _{max}	Доза Норм. C _{max} (мкгМ)	C _{max} (мкгМ)	t _{1/2} (ч)	T _{max} (ч)
0%	1323	1323	0%	27	27	28	8
-83%	229	172	-78%	6	4,5	25	4
-100%	5,5	3,6	-99%	0,15	0,1	27,4	2
-72%	374	281	-73%	7,2	5,4	30	8
126%	2988	2645	143%	66	58	27	6
-21%	1051	877	4%	28	23,4	21	6
-22%	1028	650	4%	28	17,8	20	8
-86%	182	90	-88%	3,2	1,6	58	10
0%	34	34	0%	9	9	1,8	0,5
0%	137	137	0%	30	30	2,7	1
-55%	61	61	-47%	16	16	2,2	1
0%	325	325	0%	43	43	3,5	1
74%	59	44	99%	18	13,3	4,6	0,5
59%	218	162	120%	66	49,1	4,4	0,75
0%	326	242	122%	96	71	3,7	0,75
-18%	28	19	8%	10	6,5	1,5	0,5
7%	147	98	66%	50	33,3	2,3	0,75
-23%	252	168	170%	116	77,6	2,7	0,5
-100%	0,39	0,29	-99%	0,17	0,13	1,1	0,5
-100%	0	0	-100%	BLQ	BLQ	Нет данных	Нет данных
-78%	30,5	27	-10%	27,1	24	3,9	0,25
91%	261	218	180%	84	70	4,4	0,5

Таблица 9.1а: Композиции в капсулах – пероральное введение крысам

Активный компонент	Название	Форма соли			% мас./мас.				
			Доза (мкмоль/капсула)	п капсул/крыса	Активный компонент	Микрокристаллическая целлюлоза	Моногидрат лактозы	Кроскармеллоза	Стеарат магния
индоксимод	1-метил-D-триптофан	свободное основание	11	1	12,5	37,3	37,3	12,0	1,0
индоксимод	1-метил-D-триптофан	свободное основание	28	2	31,3	27,8	27,8	12,3	1,0
индоксимод	1-метил-D-триптофан	свободное основание	50	3	100	0	0	0	0
NLG-1676	N ^α -(L-лизил)-1-метил-D-триптофан	свободное основание	11	1	19,8	33,0	33,0	13,2	1,0
NLG-1548	N ^α -(L-лизил)-1-метил-D-триптофан	HCl	11	1	24,0	32,5	32,5	10,0	1,0
NLG-1669	N ^α -(L-лизил)-1-метил-D-триптофан	H ₂ SO ₄	11	1	25,5	31,5	31,5	10,5	1,0
NLG-1670	N ^α -(L-лизил)-1-метил-D-триптофан	H ₃ PO ₄	11	1	31,1	29,0	29,0	9,9	1,0
NLG-1564	этил-N ^α -(L-лейцил)-1-метил-D-триптофанат	HCl	11	1	22,7	32,0	32,0	12,3	1,0
NLG-1564	этил-N ^α -(L-лейцил)-1-метил-D-триптофанат	HCl	28	2	57,6	16,2	16,2	10,0	1,0
NLG-1564	этил-N ^α -(L-лейцил)-1-метил-D-триптофанат	HCl	50	3	100	0	0	0	0
NLG-1665	этил-N ^α -(L-лейцил)-1-метил-D-триптофанат	H ₃ PO ₄	11	1	26,0	30,8	30,8	11,5	1,0
NLG-1665	этил-N ^α -(L-лейцил)-1-метил-D-триптофанат	H ₃ PO ₄	28	2	53,1	17,7	17,7	10,5	1,0
NLG-1666	этил-N ^α -(L-лейцил)-1-метил-D-триптофанат	CH ₃ SO ₃ H	11	1	25,3	31,3	31,3	11,2	1,0
NLG-1671	этил-N ^α -(L-лейцил)-1-метил-D-триптофанат	Безилат	11	1	29,6	30,0	30,0	9,4	1,0
NLG-1691	этил-N ^α -(L-лейцил)-1-метил-D-триптофанат	H ₂ SO ₄	11	1	23,4	31,5	31,5	12,6	1,0
NLG-1558	2,3-дигидроксипропил метил-D-триптофанат 1-	HCl	11	1	18,8	33,5	33,5	13,2	1,0
NLG-1626	2,3-дигидроксипропил метил-D-триптофанат 1-	H ₃ PO ₄	11	1	22,4	32,5	32,5	11,6	1,0
NLG-1626	2,3-дигидроксипропил метил-D-триптофанат 1-	H ₃ PO ₄	28	2	55,9	16,7	16,7	9,6	1,0
NLG-1627	2,3-дигидроксипропил метил-D-триптофанат 1-	CH ₃ SO ₃ H	11	1	22,2	32,3	32,3	12,3	1,0
NLG-1628	2,3-дигидроксипропил метил-D-триптофанат 1-	H ₂ SO ₄	11	1	19,6	33,5	33,5	12,4	1,0
NLG-1672	этил-N ^α -(L-глутаминил)-1-метил-D-триптофанат	свободное основание	11	1	21,4	32,5	32,5	12,5	1,0
NLG-1566	этил-N ^α -(L-глутаминил)-1-метил-D-триптофанат	HCl	11	1	23,5	31,3	31,3	13,0	1,0
NLG-1629	этил-N ^α -(L-глутаминил)-1-метил-D-триптофанат	H ₃ PO ₄	11	1	27,1	30,5	30,5	10,9	1,0

NLG-1630	этил-N ^α -(L-глутаминил)-1-метил-D-триптофанат	H ₂ SO ₄	11	1	24,3	31,2	31,2	12,2	1,0
NLG-1631	этил-N ^α -(L-глутаминил)-1-метил-D-триптофанат	CH ₃ SO ₃ H	11	1	26,9	30,0	30,0	12,1	1,0

Таблица 9.1б: Композиции в капсулах – пероральное введение крысам

Активный компонент	Название	Форма соли			% мас./мас.				
			Доза (мкмоль/капсула)	в капсул/крыса	Активный компонент	Микрокристаллическая целлюлоза	Моногидрат лактозы	Кроскармеллоза	Стеарат магния
NLG-1563	пиперидин-4-илметил 1-метил-D-триптофанат	HCl	11	1	22,2	32,0	32,0	12,8	1,0
NLG-1664	пиперидин-4-илметил 1-метил-D-триптофанат	H ₃ PO ₄	11	1	29,3	28,8	28,8	12,2	1,0
NLG-1663	пиперидин-4-илметил 1-метил-D-триптофанат	H ₂ SO ₄	11	1	27,6	29,5	29,5	12,5	0,9
NLG-1585	метил-N ⁴ -((R)-1-этокси-3-(1-метил-1H-индол-3-ил-1-оксопропан-2-ил)-L-аспарагинат	HCl	11	1	23,6	31,5	31,5	12,4	1,0
NLG-1554	N ^α -глицил-1-метил-D-триптофан гидрохлорид	HCl	11	1	17,9	33,5	33,5	14,1	1,0
NLG-1677	N ^α -глицил-1-метил-D-триптофан гидрохлорид	H ₃ PO ₄	11	1	22,2	31,7	31,7	13,4	0,9
NLG-3272	этил-N ^α -(L-метионил)-1-метил-D-триптофанат	H ₃ PO ₄	11	1	27,2	30,4	30,4	11,0	1,0
NLG-3272	этил-N ^α -(L-метионил)-1-метил-D-триптофанат	H ₃ PO ₄	28	2	48,3	21,6	21,6	7,8	0,7
NLG-3272	этил-N ^α -(L-метионил)-1-метил-D-триптофанат	HCl	11	1	23,7	31,9	31,9	11,5	1,0
NLG-3272	этил-N ^α -(L-метионил)-1-метил-D-триптофанат	HCl	28	2	43,7	23,5	23,5	8,5	0,8
NLG-3272	этил-N ^α -(L-метионил)-1-метил-D-триптофанат	HCl	50	3	100	0	0	0	0
NLG-3380	N ^α -(L-метионил)-1-метил-D-триптофан	HCl	11	1	23,3	32,0	32,0	11,5	1,0
NLG-3380	N ^α -(L-метионил)-1-метил-D-триптофан	HCl	28	2	42	24,2	24,2	8,8	0,8
NLG-3380	N ^α -(L-метионил)-1-метил-D-триптофан	H ₃ PO ₄	28	2	45,6	22,7	22,7	8,2	0,7

Таблица 9.2: Композиции в капсулах – пероральное введение обезьянам

Активный компонент	Название	Форма соли	Доза (мкмоль/капсула)	в дозируемых капсул	% мас./мас.				
					Активный компонент	Микрокристаллическая целлюлоза	Маннит	Кроскармеллоза	Стеарат магния
индоксимод	1-метил-D-триптофан	свободное основание	458	1, 3	70	12,5	12,5	5,0	0,0

					% мас./мас.				
Активный компонент	Название	Форма соли	Доза (мг./мл./капсула)	п дозируемых капсул	Активный компонент	Микрокристаллическая целлюлоза	Маннит	Кроскармеллоза	Стеарат магния
индоксимод	1-метил-D-триптофан	свободное основание	1032	4	70	12,5	12,5	5,0	0,0
NLG-1564	этил-N ^α -(L-лейцил)-1-метил-D-триптофанат	HCl	458	1, 3	70	12,5	12,5	5,0	0,0
NLG-1564	этил-N ^α -(L-лейцил)-1-метил-D-триптофанат	HCl	1032	4	70	12,5	12,5	5,0	0,0
NLG-3272	этил-N ^α -(L-метионил)-1-метил-D-триптофанат	HCl	458	1, 3	70	12,5	12,5	5,0	0,0
NLG-3272	этил-N ^α -(L-метионил)-1-метил-D-триптофанат	HCl	1032	4	70	12,5	12,5	5,0	0,0

Таблица 10.1: Сравнение $Stax$ и суммарного воздействия ($AUC_{0-\infty}$) между свободным основанием индоксимода и его пролекарствами в разных солевых формах после перорального введения крысам в капсулах

Лекарство/ Идентификационный номер пролекарства	Название	Форма соли	Доза (мкмоль/кг)	n	$Stax$ (мкМ)	% Изменение $Stax$	p- величина	$AUC_{(0-\infty)}$ (мкМ.ч)	% Изменение в AUC	p- величина
индоксимод	1-метил-D-триптофан	свободное основание	37	11	15,9±8	0		390±166	0	
индоксимод	1-метил-D-триптофан	свободное основание	185	8	20,8±4	0		1080±478	0	
индоксимод	1-метил-D-триптофан	свободное основание	500	6	76,2±25	0		2871±1379	0	
NLG-1676	N ^α -(L-лизил)- 1-метил-D-триптофан	свободное основание	37	4	13,3±2	-17	0,26	340±57	-13	0,28
NLG-1548	N ^α -(L-лизил)- 1-метил-D-триптофан	HCl	37	4	17,2±9	8	0,39	350±83	-10	0,33
NLG-1669	N ^α -(L-лизил)- 1-метил-D-триптофан	H ₂ SO ₄	37	4	15,3±5	-4	0,44	446±101	10	0,27
NLG-1670	N ^α -(L-лизил)- 1-метил-D-триптофан	H ₃ PO ₄	37	4	11,5±4	4	0,15	325±61	-17	0,23
NLG-1564	этил-N ^α -(L-лейцил)-1-метил-D-триптофанат	HCl	37	4	30,4±10	92	0,005	664±134	70	0,006
NLG-1564	этил-N ^α -(L-	HCl	185	8	44,2±10	112	<0,0001	1860±609	87	<0,0001

	лейцил)-1-метил-D-триптофанат									
NLG-1564	этил-N ^α -(L-лейцил)-1-метил-D-триптофанат	HCl	500	6	80,0±22	5	0,39	3300±391	15	0,26
NLG-1665	этил-N ^α -(L-лейцил)-1-метил-D-триптофанат	H ₃ PO ₄	37	7	29,2±13	84	0,008	628±145	61	0,003
NLG-1665	этил-N ^α -(L-лейцил)-1-метил-D-триптофанат	H ₃ PO ₄	185	10	35,3±7	69	0,0001	1433±858	33	0,024
NLG-1666	этил-N ^α -(L-лейцил)-1-метил-D-триптофанат	CH ₃ SO ₃ H	37	4	33,6±3	111	0,0004	886±273	127	0,0004
NLG-1671	этил-N ^α -(L-лейцил)-1-метил-D-триптофанат	Безилат	37	4	20,5±2	29	0,14	565±82	45	0,034
NLG-1691	этил-N ^α -(L-лейцил)-1-метил-D-триптофанат	H ₂ SO ₄	37	4	12,2±4	-23	0,19	369±145	-5	0,41

Таблица 10.2: Сравнение C_{max} и суммарного воздействия ($AUC_{0-\infty}$) между свободным основанием индоксимода и его пролекарствами в разных солевых формах после перорального введения крысам в капсулах

Лекарство/ Идентификац ионный номер пролекарства	Название	Форма соли	Доза (мкмоль/кг)	n	C_{max} (мкМ)	% Изменение C_{max}	p- величина	$AUC_{(0->\infty)}$ (мкМ.ч)	% Изменение в AUC	p- величина
индоксимод	1-метил-D-триптофан	свободное основание	37	11	15,9±8	0		390±166	0	
индоксимод	1-метил-D-триптофан	свободное основание	185	8	20,8±4	0		1080±478	0	
индоксимод	1-метил-D-триптофан	свободное основание	500	6	76,2±25	0		2871±1379	0	
NLG-1558	2,3-дигидроксипропил 1-метил-D-триптофанат	HCl	37	4	20,2±5	28	0,16	472±58	21	0,18
NLG-1626	2,3-дигидроксипропил 1-метил-D-триптофанат	H ₃ PO ₄	37	8	21,7±3	37	0,032	571±95	46	0,0067
NLG-1626	2,3-дигидроксипропил 1-метил-D-триптофанат	H ₃ PO ₄	185	7	52,8±23	153	0,0002	1896±765	75	0,014
NLG-1627	2,3-	CH ₃ SO ₃ H	37	4	11,6±5	-27	0,16	285±39	-27	0,12

	дигидроксипропил 1-метил-D-триптофанат									
NLG-1628	2,3-дигидроксипропил 1-метил-D-триптофанат	H ₂ SO ₄	37	4	17,6±2	2	0,34	472±120	21	0,19
NLG-3380	N ^α -(L-метионил)-1-метил-D-триптофан	HCl	37	8	18,4±7	16	0,25	485±130	24	0,099
NLG-3380	N ^α -(L-метионил)-1-метил-D-триптофан	HCl	185	8	92,7±69	345	0,005	3043±2700	181	0,003
NLG-3380	N ^α -(L-метионил)-1-метил-D-триптофан	H ₃ PO ₄	185	2	45,4±15	118	0,0009	1794±761	66	0,00002
NLG-3272	этил-N ^α -(L-метионил)-1-метил-D-триптофанат	H ₃ PO ₄	37	8	21,0±11	32	0,13	400±136	2	0,45
NLG-3272	этил-N ^α -(L-метионил)-1-метил-D-триптофанат	H ₃ PO ₄	185	8	31,1±8	49	0,003	1236±498	14	0,27

NLG-3272	этил-N ^α -(L-метионил)-1-метил-D-триптофанат	HCl	37	8	19,2±6	21	0,16	439±114	13	0,24
NLG-3272	этил-N ^α -(L-метионил)-1-метил-D-триптофанат	HCl	185	8	52,4±15	152	<0,0001	1898±852	76	0,017
NLG-3272	этил-N ^α -(L-метионил)-1-метил-D-триптофанат	HCl	500	6	121±46	59	0,031	4269±1255	49	0,048

Таблица 10.3: Сравнение $Stax$ и суммарного воздействия ($AUC_{0-\infty}$) между свободным основанием индоксимода и его пролекарствами в разных солевых формах после перорального введения крысам в капсулах

Лекарство/ Идентификацион- ный номер пролекарства	Название	Форма соли	Доза (мкмоль/кг)	n	$Stax$ (мкМ)	% Изме- нение $Stax$	p- вели- чина	$AUC_{(0--\infty)}$ (мкМ.ч)	% Изменение в AUC	p- вели- чина
индоксимод	1-метил-D-триптофан	свободное основание	37	11	15,9±8			390±166		
индоксимод	1-метил-D-триптофан	свободное основание	185	8	20,8±4			1080±478		
индоксимод	1-метил-D-триптофан	свободное основание	500	6	76,2±25			2871±1379		
NLG-1672	этил-N ^α -(L-глутаминил)-1- метил-D-триптофанат	свободное основание	37	4	16,7±9	5	0,43	327±12	-16	0,24
NLG-1566	этил-N ^α -(L-глутаминил)-1- метил-D-триптофанат	HCl	37	4	17,8±4	12	0,33	386±89	-1	0,48
NLG-1629	этил-N ^α -(L-глутаминил)-1- метил-D-триптофанат	H ₃ PO ₄	37	4	10,9±3	-32	0,12	280±21	-28	0,11
NLG-1630	этил-N ^α -(L-глутаминил)-1- метил-D-триптофанат	H ₂ SO ₄	37	4	19±8	20	0,25	314±105	-20	0,21
NLG-1631	этил-N ^α -(L-глутаминил)-1- метил-D-триптофанат	CH ₃ SO ₃ H	37	4	16,5±6	4	0,45	342±97	-12	0,3
NLG-1563	пиперидин-4-илметил 1- метил-D-триптофанат	HCl	37	4	4,9±0,4	-69	0,008	180±18	-54	0,014
NLG-1664	пиперидин-4-илметил 1- метил-D-триптофанат	H ₃ PO ₄	37	4	3,3±1	-79	0,004	141±45	-64	0,006

NLG-1585	метил-N ⁴ -(R)-1-этокси-3-(1-метил-1 <i>H</i> -индол-3-ил-1-оксопропан-2-ил)-L-аспарагинат	HCl	37	4	19,9±6	25	0,18	409±72	5	0,41
NLG-1554	N ^α -глицил-1-метил-D-триптофан гидрохлорид	HCl	37	4	17,5±2	10	0,35	394±103	1	0,48
NLG-1677	N ^α -глицил-1-метил-D-триптофан гидрохлорид	H ₃ PO ₄	37	4	15,4±5	-3	0,45	403±153	3	0,45

Таблица 11.1: Сравнение C_{max} и суммарного воздействия (AUC_{0-∞}) между свободным основанием индоксимода и различными солевыми формами его пролекарств после перорального введения доз яванским макакам в виде капсул

Лекарство/ Идентификационный номер пролекарства	Название	Форма соли	Доза(мкмоль/кг)	n	C _{max} (мкМ)	% Изменение C _{max}	p- величина	AUC _(0- ∞) (мкМ.ч)	% Изменение в AUC	p- величина
индоксимод	1-метил-D-триптофан	свободное основание	92	3	8,2±0,4			38,5±4		
индоксимод	1-метил-D-триптофан	свободное основание	275	3	17,5±3			74,9±5		
индоксимод	1-метил-D-триптофан	свободное основание	875	3	27,8±8			165±52		
NLG-1564	этил-N ^α -(L-лейцил)-1-метил-D-триптофанат	HCl	92	3	50,6±8	518	0,0004	114±2	195	<0,0001
NLG-1564	этил-N ^α -(L-лейцил)-1-метил-D-	HCl	275	3	101±28	476	0,003	463±36	518	<0,0001

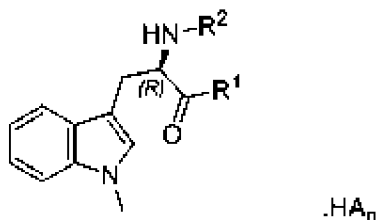
	триптофанат									
NLG-1564	этил-N ^α -(L-лейцил)-1-метил-D-триптофанат	HCl	875	2	92±17	230	0,005	853±349	416	0,017
NLG-3272	этил-N ^α -(L-метионил)-1-метил-D-триптофанат	HCl	92	3	33±5	305	0,0005	90,7±11	136	0,0007
NLG-3272	этил-N ^α -(L-метионил)-1-метил-D-триптофанат	HCl	275	3	88±32	402	0,009	370±113	393	0,005
NLG-3272	этил-N ^α -(L-метионил)-1-метил-D-триптофанат	HCl	875	3	142±57	411	0,013	761±516	369	0,059

Ссылки

1. McGaha, T.L., et al., *Amino acid catabolism: a pivotal regulator of innate and adaptive immunity*. Immunol Rev, 2012. **249**(1): p. 135-57.
2. Li, L., et al., *Altered tryptophan metabolism as a paradigm for good and bad aspects of immune privilege in chronic inflammatory diseases*. Front Immunol, 2012. **3**: p. 109.
3. Munn, D.H., et al., *Prevention of allogeneic fetal rejection by tryptophan catabolism*. science, 1998. **281**(5380): p. 1191-3.
4. Muller, A.J., et al., *Inhibition of indoleamine 2,3-dioxygenase, an immunoregulatory target of the cancer suppression gene Bin1, potentiates cancer chemotherapy*. Nat Med, 2005. **11**(3): p. 312-9.
5. Peterson, A.C., et al., *Evaluation of functionalized tryptophan derivatives and related compounds as competitive inhibitors of indoleamine 2,3-dioxygenase*. Medicinal Chemistry Research, 1994. **3**: p. 531-544.
6. Hou, D.Y., et al., *Inhibition of indoleamine 2,3-dioxygenase in dendritic cells by stereoisomers of 1-methyl-tryptophan correlates with antitumor responses*. Cancer Res, 2007. **67**(2): p. 792-801.
7. Metz, R., et al., *IDO inhibits a tryptophan sufficiency signal that stimulates mTOR: A novel IDO effector pathway targeted by D-1-methyl-tryptophan*. Oncoimmunology, 2012. **1**(9): p. 1460-1468.
8. Sharma, M.D., et al., *Plasmacytoid dendritic cells from mouse tumor-draining lymph nodes directly activate mature Tregs via indoleamine 2,3-dioxygenase*. J Clin Invest, 2007. **117**(9): p. 2570-82.
9. Sharma, M.D., et al., *Indoleamine 2,3-dioxygenase controls conversion of Foxp3⁺ Tregs to TH17-like cells in tumor-draining lymph nodes*. Blood, 2009.
10. Holmgaard, R.B., et al., *Indoleamine 2,3-dioxygenase is a critical resistance mechanism in antitumor T cell immunotherapy targeting CTLA-4*. J Exp Med, 2013. **210**(7): p. 1389-402.
11. Munn, D.H., et al., *GCN2 kinase in T cells mediates proliferative arrest and anergy induction in response to indoleamine 2,3-dioxygenase*. Immunity, 2005. **22**(5): p. 633-42.
12. Fallarino, F., et al., *The combined effects of tryptophan starvation and tryptophan catabolites down-regulate T cell receptor zeta-chain and induce a regulatory phenotype in naive T cells*. J Immunol, 2006. **176**(11): p. 6752-61.
13. Kumar, S., et al., *Structure based development of phenylimidazole-derived inhibitors of indoleamine 2,3-dioxygenase*. J Med Chem, 2008. **51**(16): p. 4968-77.
14. Banerjee, T., et al., *A key in vivo antitumor mechanism of action of natural product-based brassinins is inhibition of indoleamine 2,3-dioxygenase*. Oncogene, 2008. **27**(20): p. 2851-7.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Пролекарство индоксимода в форме свободного основания или соли согласно Формуле 2:



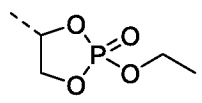
Формула 2

где:

(a) R^1 представляет собой -OH, -OC₂₋₃алкил, -OCH₂CH(OH)CH₂OH, -O(CH₂)₂N(CH₃)₂, -OC₁₋₃алкил- R^3 , -NHC^(S)HR⁴(COOH), -NHC^(R)HR⁴(COOH), -OC₁₋₆алкил R^6 , -OC₁₋₂алкил- $C^{(S)}$ H(NH₂)(COOH), или -OC₁₋₂алкил- $C^{(R)}$ H(NH₂)(COOH);

(b) R^2 представляет собой H, -C(O) $C^{(S)}$ H(NH₂) R^4 , -C(O) $C^{(R)}$ H(NH₂) R^4 , -C(O)CH₂ $C^{(S)}$ H(NH₂), -C(O)CH₂ $C^{(S)}$ H(NH₂)C(O)OCH₃ или -C(O)NHR⁵;

(c) R^3 представляет собой тетрагидропиран или



(d) R^4 представляет собой H, -C₁₋₅алкил, -(CH₂)₁₋₂SH, C₁₋₅алкилSC₁₋₅алкил, C₁₋₅алкилOC₁₋₅алкил, -CH₂- R^6 , -CH₂OH, -CH(OH)CH₃, -(CH₂)₁₋₂C(O)NH₂, -(CH₂)₁₋₃C(O)OH, -(CH₂)₁₋₄NH₂ или -(CH₂)₁₋₃NC(=NH₂)NH₂;

(e) $C^{(S)}$ и $C^{(R)}$ представляют собой углероды с *S* или *R* стереохимией, соответственно, когда R^4 не представляет собой H;

(f) R^5 представляет собой H, C₁₋₆алкил R^6 или R^6 ;

(g) R^6 представляет собой арил, алкиларил, гетероарил, циклоалкил или гетероциклоалкил, причем арил, алкиларил, гетероарил, циклоалкил или гетероциклоалкил необязательно замещен одним, двумя или тремя R^7 группами;

(h) каждый R^7 независимо представляет собой галоген, циано, нитро, -OR, -N(R)₂, -SR, -C(O)OR, C₁₋₆алкил, C₁₋₆галогеналкил, -C(O)N(R)₂, -C(O)R, -S(O)R, -S(O)OR, -S(O)N(R)₂, -S(O)₂R, -S(O)₂OR, -S(O)₂N(R)₂, -OC(O)R, -OC(O)OR, -OC(O)N(R)₂, -N(R)C(O)R, -N(R)C(O)OR или -N(R)C(O)N(R)₂, причем R представляет собой H или C₁₋₄алкил;

при условии, что R^1 не может представлять собой $-\text{OH}$, когда R^2 представляет собой H , и соединение не может представлять собой N^α -*трет*-бутоксикарбонил-1-метил-*D*-триптофан или бензил- N^α -(*трет*-бутоксикарбонил)-1-метил-*D*-триптофанат; и

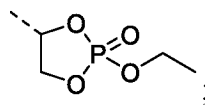
HA_n представляет собой фармацевтически приемлемую кислоту.

2. Пролекарство по п. 1, где:

(a) R^1 представляет собой $-\text{OH}$, $-\text{OC}_{2-3}$ алкил, $-\text{OCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ или $-\text{OC}_{1-3}$ алкил- R^3 ;

(b) R^2 представляет собой H или $-\text{C}(\text{O})\text{C}^{(S)}\text{H}(\text{NH}_2)\text{R}^4$;

(c) R^3 представляет собой тетрагидропиран или



(d) R^4 представляет собой H , $-\text{C}_{1-5}$ алкил, $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{SH}$, $-(\text{CH}_2)_{1-3}\text{SCH}_3$, $-(\text{CH}_2)_{1-3}\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{R}^6$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$, $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_{1-3}\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-(\text{CH}_2)_{1-4}\text{NH}_2$, или $-(\text{CH}_2)_{1-3}\text{NC}(=\text{NH}_2)\text{NH}_2$;

(e) $\text{C}^{(S)}$ представляет собой углерод с *S* стереохимией, когда R^4 не представляет собой H ;

(f) R^6 представляет собой арил, алкиларил, гетероарил, циклоалкил или гетероциклоалкил, причем арил, алкиларил, гетероарил, циклоалкил или гетероциклоалкил необязательно замещен одним, двумя или тремя R^7 группами;

(g) каждый R^7 независимо представляет собой галоген, циано, нитро, $-\text{OR}$, $-\text{N}(\text{R})_2$, $-\text{SR}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}$, C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}$, $-\text{S}(\text{O})\text{OR}$, $-\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R})_2$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{OR}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R})_2$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R})_2$, $-\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{O})\text{R}$, $-\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{O})\text{OR}$ или $-\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R})_2$, причем R представляет собой H или C_{1-4} алкил;

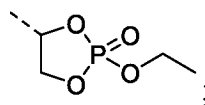
при условии, что R^1 не может представлять собой $-\text{OH}$, когда R^2 представляет собой H .

3. Пролекарство по п. 1, где:

(a) R^1 представляет собой $-\text{OH}$, $-\text{OC}_{2-3}$ алкил, $-\text{OCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ или $-\text{OC}_{1-3}$ алкил- R^3 ;

(b) R^2 представляет собой H или $-\text{C}(\text{O})\text{C}^{(S)}\text{H}(\text{NH}_2)\text{R}^4$;

(c) R^3 представляет собой тетрагидропиран или



(d) R^4 представляет собой H , $-\text{C}_{1-5}$ алкил, $-(\text{CH}_2)_2\text{SCH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{R}^6$, $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_{1-3}\text{C}(\text{O})\text{OH}$ или $-(\text{CH}_2)_{1-4}\text{NH}_2$;

(e) $C^{(S)}$ представляет собой углерод с S стереохимией, когда R^4 не представляет собой H;

(f) R^6 представляет собой арил, алкиларил или гетероарил, причем арил, алкиларил или гетероарил необязательно замещен одной R^7 группой;

(g) каждый R^7 независимо представляет собой галоген, циано, нитро, -OR, -N(R)₂, -SR, -C(O)OR, -C₁₋₆алкил, C₁₋₆галогеналкил, -C(O)N(R)₂, -C(O)R, -S(O)R, -S(O)OR, -S(O)N(R)₂, -S(O)₂R,

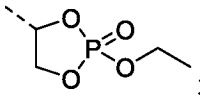
-S(O)₂OR, -S(O)₂N(R)₂, -OC(O)R, -OC(O)OR, -OC(O)N(R)₂, -N(R)C(O)R, -N(R)C(O)OR или -N(R)C(O)N(R)₂, причем R представляет собой H или C₁₋₄алкил;

при условии, что R^1 не может представлять собой -OH, когда R^2 представляет собой H.

4. Пролекарство по п. 1, где

(a) R^1 представляет собой -OH, -OC₂₋₃алкил, -OCH₂CH(OH)CH₂OH, -O(CH₂)₂N(CH₃)₂ или -OC₁₋₃алкил- R^3 ;

(b) R^2 представляет собой H или -C(O) $C^{(S)}$ H(NH₂) R^4 ;

(c) R^3 представляет собой тетрагидропиран или ;

(d) R^4 представляет собой -CH₂CH(CH₃)₂, -(CH₂)₂SCH₃, - $C^{(S)}$ H(CH₃)CH₂CH₃, -CH₂- R^6 , -(CH₂)₂C(O)NH₂, -(CH₂)₃C(O)OH, или -(CH₂)₄NH₂;

(e) $C^{(S)}$ представляет собой углерод с S стереохимией;

(f) R^6 представляет собой фенил;

при условии, что R^1 не может представлять собой -OH, когда R^2 представляет собой H.

5. Пролекарство по п. 1, где:

(a) R^1 представляет собой -OC₂₋₃алкил или -OCH₂CH(OH)CH₂OH;

(b) R^2 представляет собой H или -C(O) $C^{(S)}$ H(NH₂) R^4 ;

(c) R^4 представляет собой -CH₂CH(CH₃)₂, -(CH₂)₂SCH₃ или -(CH₂)₂C(O)NH₂;

(d) $C^{(S)}$ представляет собой углерод с S стереохимией;

при условии, что R^1 не может представлять собой -OH, когда R^2 представляет собой H.

6. Пролекарство, содержащее одно из следующих соединений:

этил- N^w -(L -лейцил)-1-метил- D -триптофанат;

этил- N^w -(L -метионил)-1-метил- D -триптофанат;

2,3-дигидроксипропил-1-метил- D -триптофанат;

N^a -(*L*-лейцил)-1-метил-*D*-триптофан;

N^a -(*L*-метионил)-1-метил-*D*-триптофан;

этил- N^a -(*L*-изолейцил)-1-метил-*D*-триптофанат;

N^a -(*L*-глицил)-1-метил-*D*-триптофан;

(*S*)-5-амино-6-(((*R*)-1-карбокси-2-(1-метил-1*H*-индол-3-ил)этил)амино)-6-оксогексановая кислота;

N^a -(*L*-лизил)-1-метил-*D*-триптофан;

N^a -(*L*-фенилаланил)-1-метил-*D*-триптофан;

этил- N^a -(*L*-глутаминил)-1-метил-*D*-триптофанат;

2-(диметиламино)этил-1-метил-*D*-триптофанат;

(2-этокси-2-оксидо-1,3,2-диоксафосфолан-4-ил)метил 1-метил-*D*-триптофанат;

2-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)этил-1-метил-*D*-триптофанат;

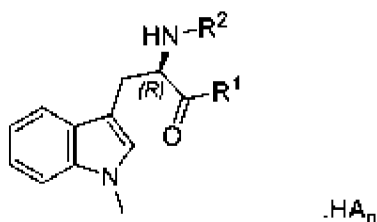
этил-1-метил-*D*-триптофанат; или

изопропил-1-метил-*D*-триптофанат; или его фармацевтически приемлемую соль.

7. Пролекарство по п. 6, где соединение представляет собой этил- N^a -(*L*-лейцил)-1-метил-*D*-триптофанат или его фармацевтически приемлемую соль.

8. Пролекарство по любому из пп. 1-7, где указанная фармацевтически приемлемая кислота, выбрана из группы, состоящей из PO_4H_3 (фосфорной кислоты), SO_4H_2 (серной кислоты), HCl (соляной кислоты), HSO_3CH_3 (метансульфоукислоты), $\text{C}_6\text{H}_5\text{SO}_3\text{H}$ (бензолсульфоукислоты), уксусной кислоты, аскорбиновой кислоты, аспарагиновой кислоты, глутаминовой кислоты, глутаровой кислоты, молочной кислоты, малеиновой кислоты, малоновой кислоты, щавелевой кислоты, янтарной кислоты, фумаровой кислоты, винной кислоты и лимонной кислоты, причем стехиометрическое соотношение n кислоты равно 0, 0,5, 1 или 2, так что пролекарство является нейтрально заряженным.

9. Фармацевтическая композиция пролекарства индоксимода в форме свободного основания или соли согласно Формуле 2:



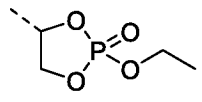
Формула 2

где:

(a) R^1 представляет собой -OH, -OC₂₋₃алкил, -OCH₂CH(OH)CH₂OH, -O(CH₂)₂N(CH₃)₂, -OC₁₋₃алкил- R^3 , -NHC^(S)HR⁴(COOH), -NHC^(R)HR⁴(COOH), -OC₁₋₆алкил R^6 , -OC₁₋₂алкил-C^(S)H(NH₂)(COOH), или -OC₁₋₂алкил-C^(R)H(NH₂)(COOH);

(b) R^2 представляет собой H, -C(O)C^(S)H(NH₂) R^4 , -C(O)C^(R)H(NH₂) R^4 , -C(O)CH₂C^(S)H(NH₂), -C(O)CH₂C^(S)H(NH₂)C(O)OCH₃ или -C(O)NHR⁵;

(c) R^3 представляет собой тетрагидропиран или



(d) R^4 представляет собой H, -C₁₋₅алкил, -(CH₂)₁₋₂SH, C₁₋₅алкилSC₁₋₅алкил, C₁₋₅алкилOC₁₋₅алкил, -CH₂- R^6 , -CH₂OH, -CH(OH)CH₃, -(CH₂)₁₋₂C(O)NH₂, -(CH₂)₁₋₃C(O)OH, -(CH₂)₁₋₄NH₂ или -(CH₂)₁₋₃NC(=NH₂)NH₂;

(e) C^(S) и C^(R) представляют собой углероды с *S* или *R* стереохимией, соответственно, когда R^4 не представляет собой H;

(f) R^5 представляет собой H, C₁₋₆алкил R^6 или R^6 ;

(g) R^6 представляет собой арил, алкиларил, гетероарил, циклоалкил или гетероциклоалкил, причем арил, алкиларил, гетероарил, циклоалкил или гетероциклоалкил необязательно замещен одним, двумя или тремя R^7 группами;

(h) каждый R^7 независимо представляет собой галоген, циано, нитро, -OR, -N(R)₂, -SR, -C(O)OR, C₁₋₆алкил, C₁₋₆галогеналкил, -C(O)N(R)₂, -C(O)R, -S(O)R, -S(O)OR, -S(O)N(R)₂, -S(O)₂R, -S(O)₂OR, -S(O)₂N(R)₂, -OC(O)R, -OC(O)OR, -OC(O)N(R)₂, -N(R)C(O)R, -N(R)C(O)OR или -N(R)C(O)N(R)₂, причем R представляет собой H или C₁₋₄алкил;

при условии, что R^1 не может представлять собой -OH, когда R^2 представляет собой H, и соединение не может представлять собой N^α-*трет*-бутоксикарбонил-1-метил-*D*-триптофан или бензил-N^α-(*трет*-бутоксикарбонил)-1-метил-*D*-триптофанат; и

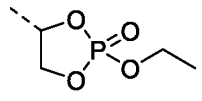
HAn представляет собой фармацевтически приемлемую кислоту.

10. Фармацевтическая композиция по п. 9, где:

(a) R^1 представляет собой -OH, -OC₂₋₃алкил, -OCH₂CH(OH)CH₂OH, -O(CH₂)₂N(CH₃)₂ или -OC₁₋₃алкил- R^3 ;

(b) R^2 представляет собой H или -C(O)C^(S)H(NH₂) R^4 ;

(c) R^3 представляет собой тетрагидропиран или



(d) R^4 представляет собой H, -C₁₋₅алкил, -(CH₂)₁₋₂SH, -(CH₂)₁₋₃SCH₃, -(CH₂)₁₋₃OCH₃, -CH₂- R^6 , -CH₂OH, -CH(OH)CH₃, -(CH₂)₁₋₂C(O)NH₂, -(CH₂)₁₋₃C(O)OH, -(CH₂)₁₋₄NH₂, или -(CH₂)₁₋₃NC(=NH₂)NH₂;

(e) C^(S) представляет собой углерод с *S* стереохимией, когда R^4 не представляет собой H;

(f) R^6 представляет собой арил, алкиларил, гетероарил, циклоалкил или гетероциклоалкил, причем арил, алкиларил, гетероарил, циклоалкил или гетероциклоалкил необязательно замещен одним, двумя или тремя R^7 группами;

(g) каждый R^7 независимо представляет собой галоген, циано, нитро, -OR, -N(R)₂, -SR, -C(O)OR, C₁₋₆алкил, C₁₋₆галогеналкил, -C(O)N(R)₂, -C(O)R, -S(O)R, -S(O)OR, -S(O)N(R)₂, -S(O)₂R, -S(O)₂OR, -S(O)₂N(R)₂, -OC(O)R, -OC(O)OR, -OC(O)N(R)₂, -N(R)C(O)R, -N(R)C(O)OR или -N(R)C(O)N(R)₂, причем R представляет собой H или C₁₋₄алкил;

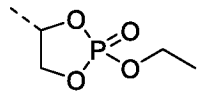
при условии, что R^1 не может представлять собой -OH, когда R^2 представляет собой H.

11. Фармацевтическая композиция по п. 9, где:

(a) R^1 представляет собой -OH, -OC₂₋₃алкил, -OCH₂CH(OH)CH₂OH, -O(CH₂)₂N(CH₃)₂ или -OC₁₋₃алкил- R^3 ;

(b) R^2 представляет собой H или -C(O)C^(S)H(NH₂) R^4 ;

(c) R^3 представляет собой тетрагидропиран или



(d) R^4 представляет собой H, -C₁₋₅алкил, -(CH₂)₂SCH₃, -CH₂- R^6 , -(CH₂)₁₋₂C(O)NH₂, -(CH₂)₁₋₃C(O)OH или -(CH₂)₁₋₄NH₂;

(e) C^(S) представляет собой углерод с *S* стереохимией, когда R^4 не представляет собой H;

(f) R^6 представляет собой арил, алкиларил или гетероарил, причем арил, алкиларил или гетероарил необязательно замещен одной R^7 группой;

(g) каждый R^7 независимо представляет собой галоген, циано, нитро, -OR, -N(R)₂, -SR, -C(O)OR, -C₁₋₆алкил, C₁₋₆галогеналкил, -C(O)N(R)₂, -C(O)R, -S(O)R, -S(O)OR, -

$S(O)N(R)_2$, $-S(O)_2R$,

$-S(O)_2OR$, $-S(O)_2N(R)_2$, $-OC(O)R$, $-OC(O)OR$, $-OC(O)N(R)_2$, $-N(R)C(O)R$, $-N(R)C(O)OR$
или $-N(R)C(O)N(R)_2$, причем R представляет собой H или C_{1-4} алкил;

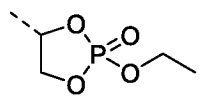
при условии, что R^1 не может представлять собой $-OH$, когда R^2 представляет собой H .

12. Фармацевтическая композиция по п. 9, где

(a) R^1 представляет собой $-OH$, $-OC_{2-3}$ алкил, $-OCH_2CH(OH)CH_2OH$, $-O(CH_2)_2N(CH_3)_2$
или $-OC_{1-3}$ алкил- R^3 ;

(b) R^2 представляет собой H или $-C(O)C^{(S)}H(NH_2)R^4$;

(c) R^3 представляет собой тетрагидропиран или



(d) R^4 представляет собой $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-(CH_2)_2SCH_3$, $-C^{(S)}H(CH_3)CH_2CH_3$, $-CH_2-R^6$, $-(CH_2)_2C(O)NH_2$, $-(CH_2)_3C(O)OH$, или $-(CH_2)_4NH_2$;

(e) $C^{(S)}$ представляет собой углерод с S стереохимией;

(f) R^6 представляет собой фенил;

при условии, что R^1 не может представлять собой $-OH$, когда R^2 представляет собой H .

13. Фармацевтическая композиция по п. 9, где:

(a) R^1 представляет собой $-OC_{2-3}$ алкил или $-OCH_2CH(OH)CH_2OH$;

(b) R^2 представляет собой H или $-C(O)C^{(S)}H(NH_2)R^4$;

(c) R^4 представляет собой $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-(CH_2)_2SCH_3$ или $-(CH_2)_2C(O)NH_2$;

(d) $C^{(S)}$ представляет собой углерод с S стереохимией;

при условии, что R^1 не может представлять собой $-OH$, когда R^2 представляет собой H .

14. Фармацевтическая композиция, содержащая одно из следующих соединений:

этил- N^{α} -(L -лейцил)-1-метил- D -триптофанат;

этил- N^{α} -(L -метионил)-1-метил- D -триптофанат;

2,3-дигидроксипропил-1-метил- D -триптофанат;

N^{α} -(L -лейцил)-1-метил- D -триптофан;

N^{α} -(L -метионил)-1-метил- D -триптофан;

этил- N^{α} -(L -изолейцил)-1-метил- D -триптофанат;

N^{α} -(L -глицил)-1-метил- D -триптофан;

(*S*)-5-амино-6-(((*R*)-1-карбокси-2-(1-метил-1*H*-индол-3-ил)этил)амино)-6-оксогексановая кислота;

N^α-(*L*-лизил)-1-метил-*D*-триптофан;

N^α-(*L*-фенилаланил)-1-метил-*D*-триптофан;

этил-*N*^α-(*L*-глутаминил)-1-метил-*D*-триптофанат;

2-(диметиламино)этил-1-метил-*D*-триптофанат;

(2-этокси-2-оксидо-1,3,2-диоксафосфолан-4-ил)метил 1-метил-*D*-триптофанат;

2-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)этил-1-метил-*D*-триптофанат;

этил-1-метил-*D*-триптофанат; или

изопропил-1-метил-*D*-триптофанат; или его фармацевтически приемлемую соль.

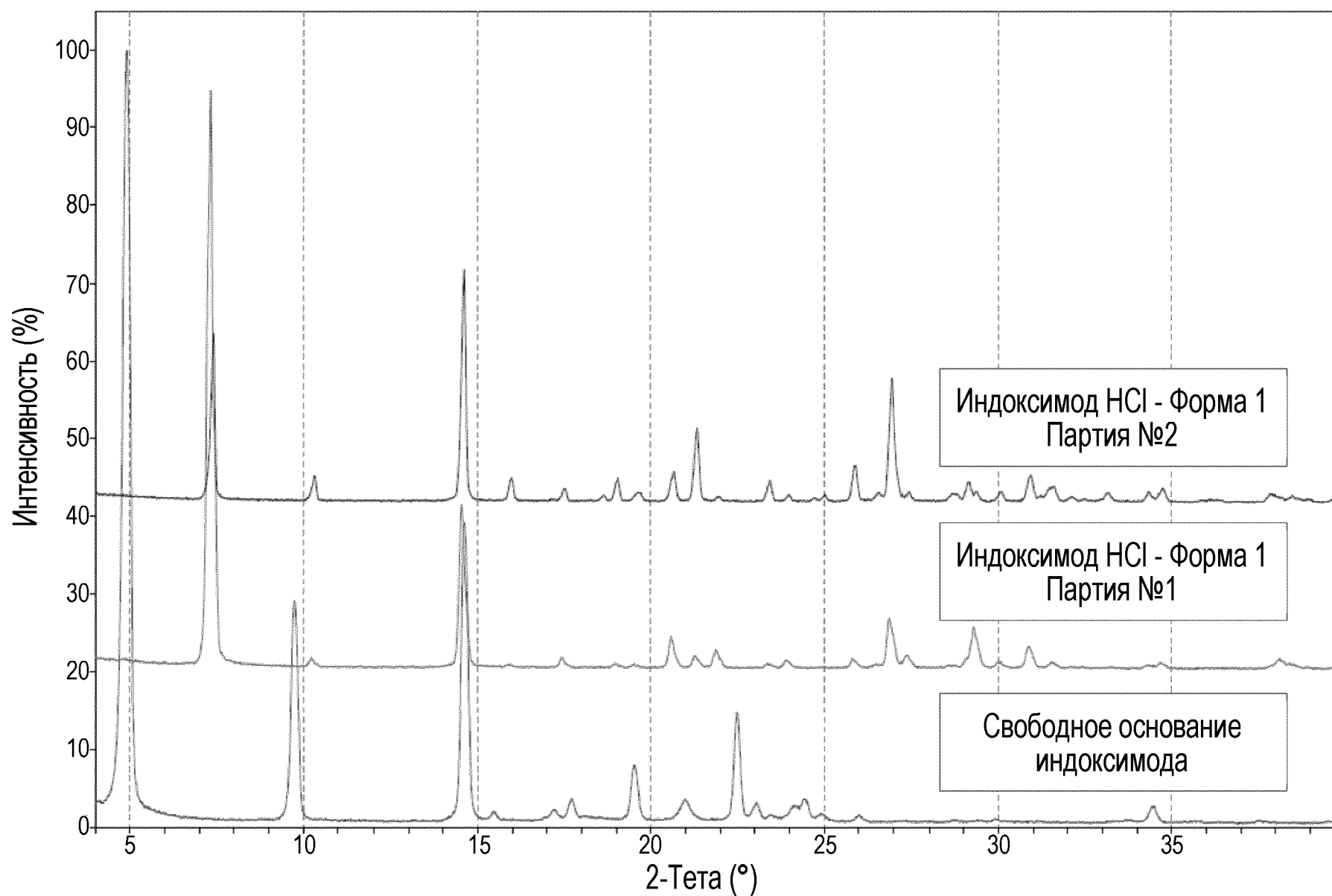
15. Фармацевтическая композиция по п. 14, где соединение представляет собой этил-*N*^α-(*L*-лейцил)-1-метил-*D*-триптофанат или его фармацевтически приемлемую соль.

16. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 9-15, где указанная фармацевтически приемлемая кислота, выбрана из группы, состоящей из PO₄H₃ (фосфорной кислоты), SO₄H₂ (серной кислоты), HCl (соляной кислоты), HSO₃CH₃ (метансульфоикислоты), C₆H₅SO₃H (бензолсульфоикислоты), уксусной кислоты, аскорбиновой кислоты, аспарагиновой кислоты, глутаминовой кислоты, глутаровой кислоты, молочной кислоты, малеиновой кислоты, малоновой кислоты, щавелевой кислоты, янтарной кислоты, фумаровой кислоты, винной кислоты и лимонной кислоты, причем стехиометрическое соотношение *n* кислоты равно 0, 0,5, 1 или 2, так что пролекарство является нейтрально заряженным.

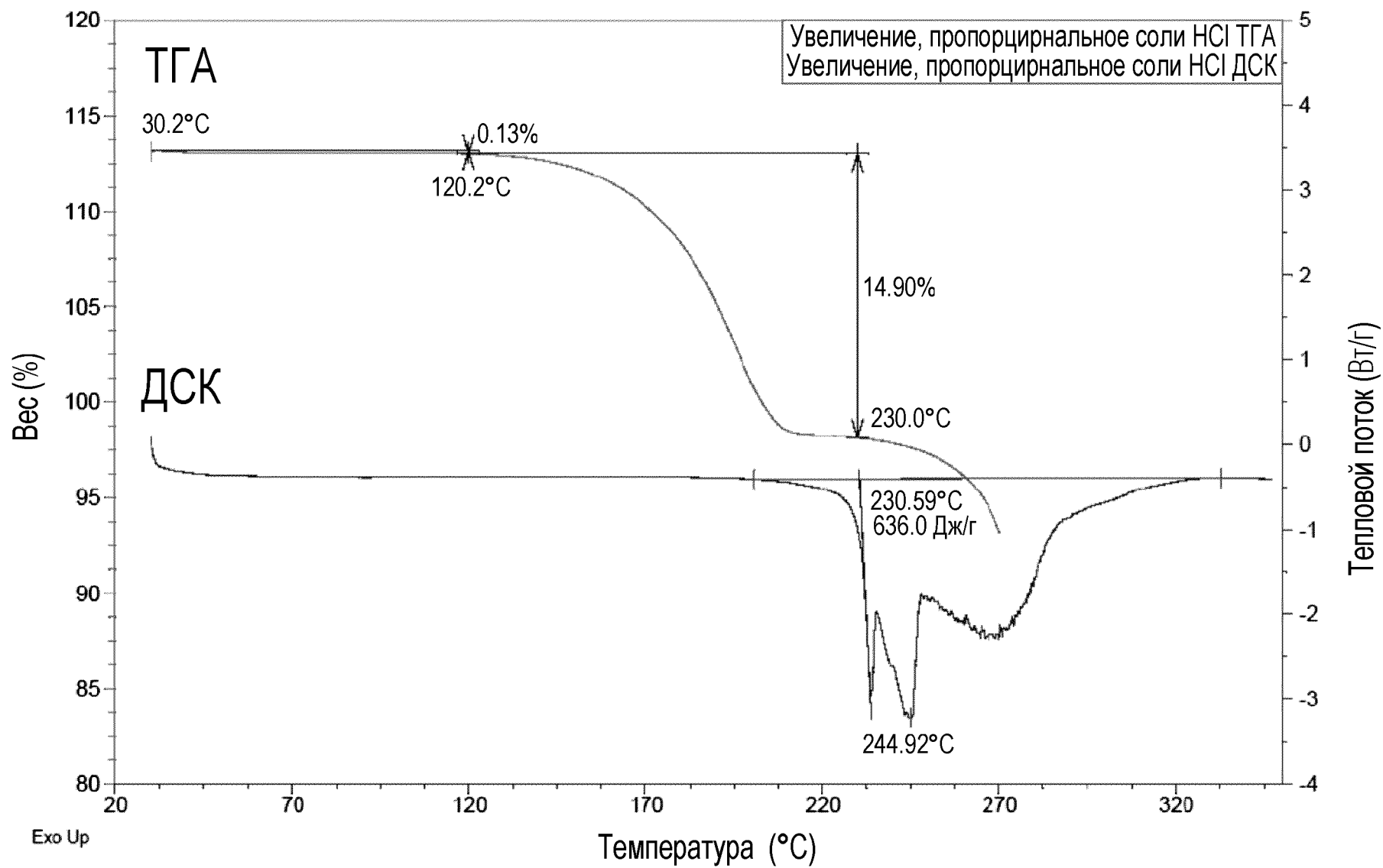
17. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 9-16, отличающаяся тем, что композиция находится в твердой капсуле, таблетке или пиллюле.

18. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 9-16, отличающаяся тем, что композиция находится в растворимой капсуле.

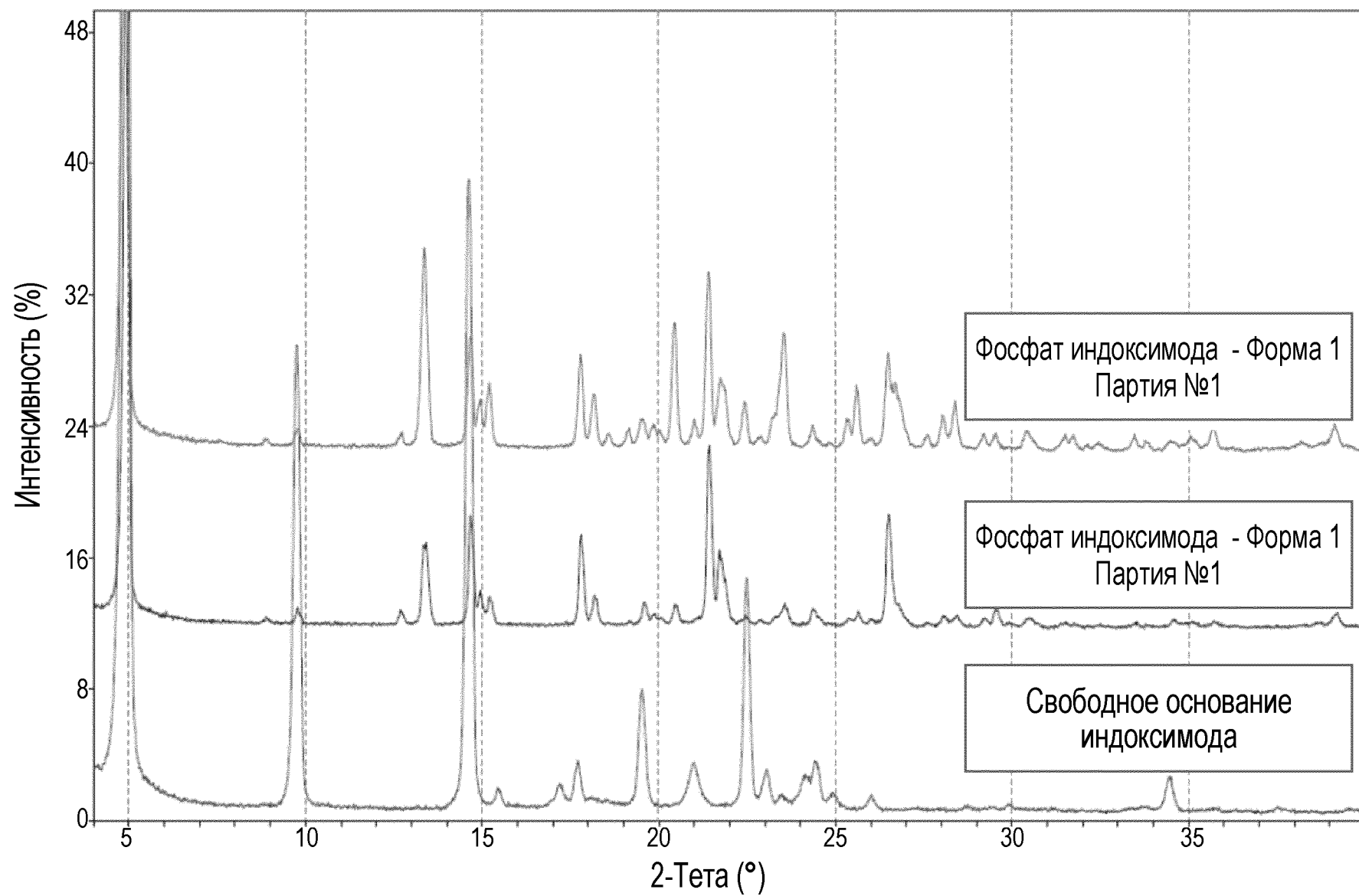
По доверенности



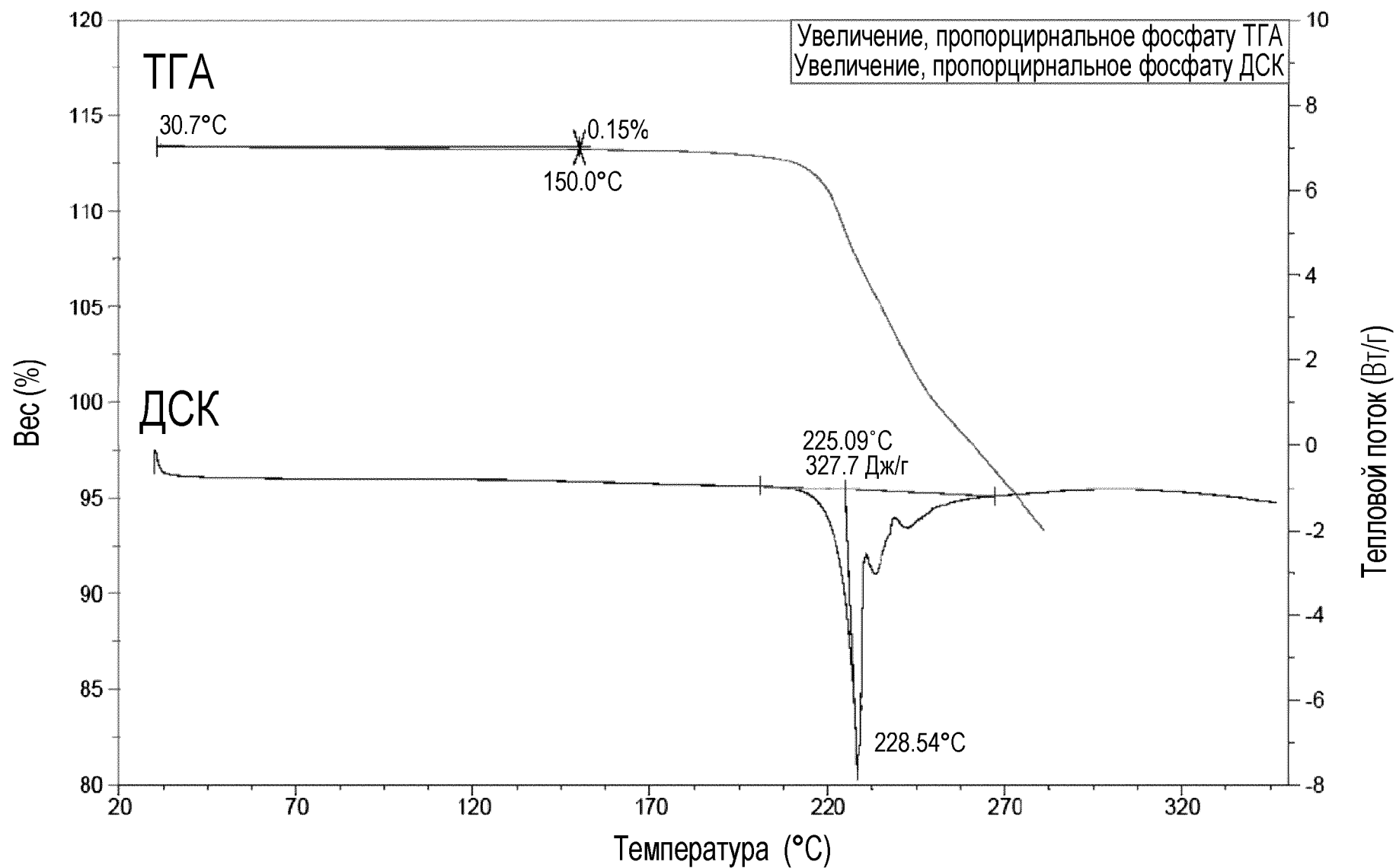
Фигура 1: пРСА индоксимода и индоксимода HCl



Фигура 2: ТГА и ДСК анализ индоксимода HCl

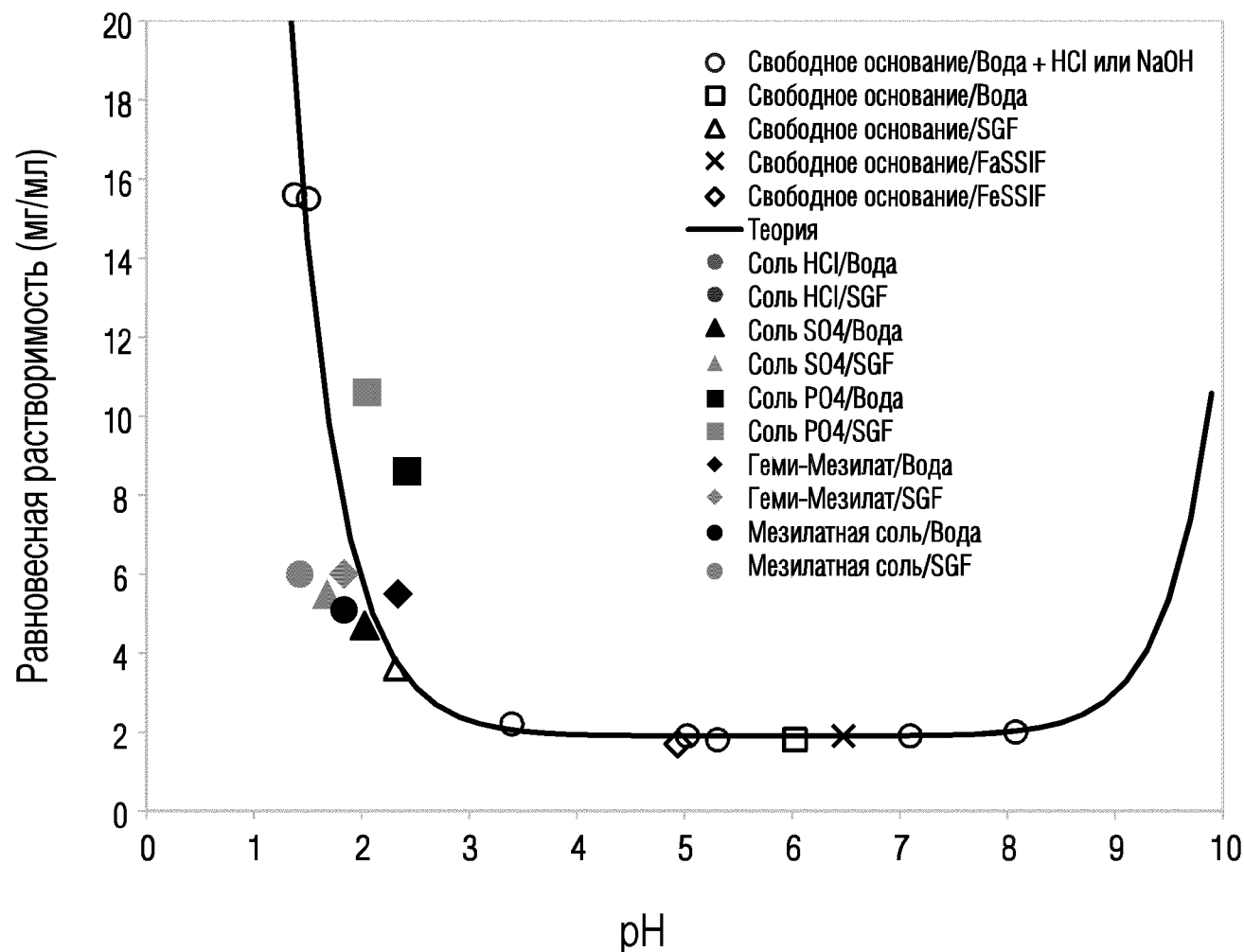


Фигура 3: пРСА индоксимода и фосфата индоксимода



Фигура 4: ТГА и ДСК анализ фосфата индоксимода

Растворимость индоксимода в воде при 25°C



Растворитель	Растворимость (мг/мл)	pH
Вода	1.8	6.03
SGF	3.6	2.32
FASSIF	1.9	6.48
FeSSIF	1.7	4.94
0.1N HCl	15.5	1.51
pH 0.5-1.5	15.6	1.38
pH 2.5-3.5	2.2	3.4
pH 4.5-5.5	1.9	5.03
pH 6.5-7.5	1.8	5.31

Теория:

$$S = S_0 \cdot (1 + 10^{(pK_{a1} - pH)} + 10^{(pH - pK_{a2})})$$

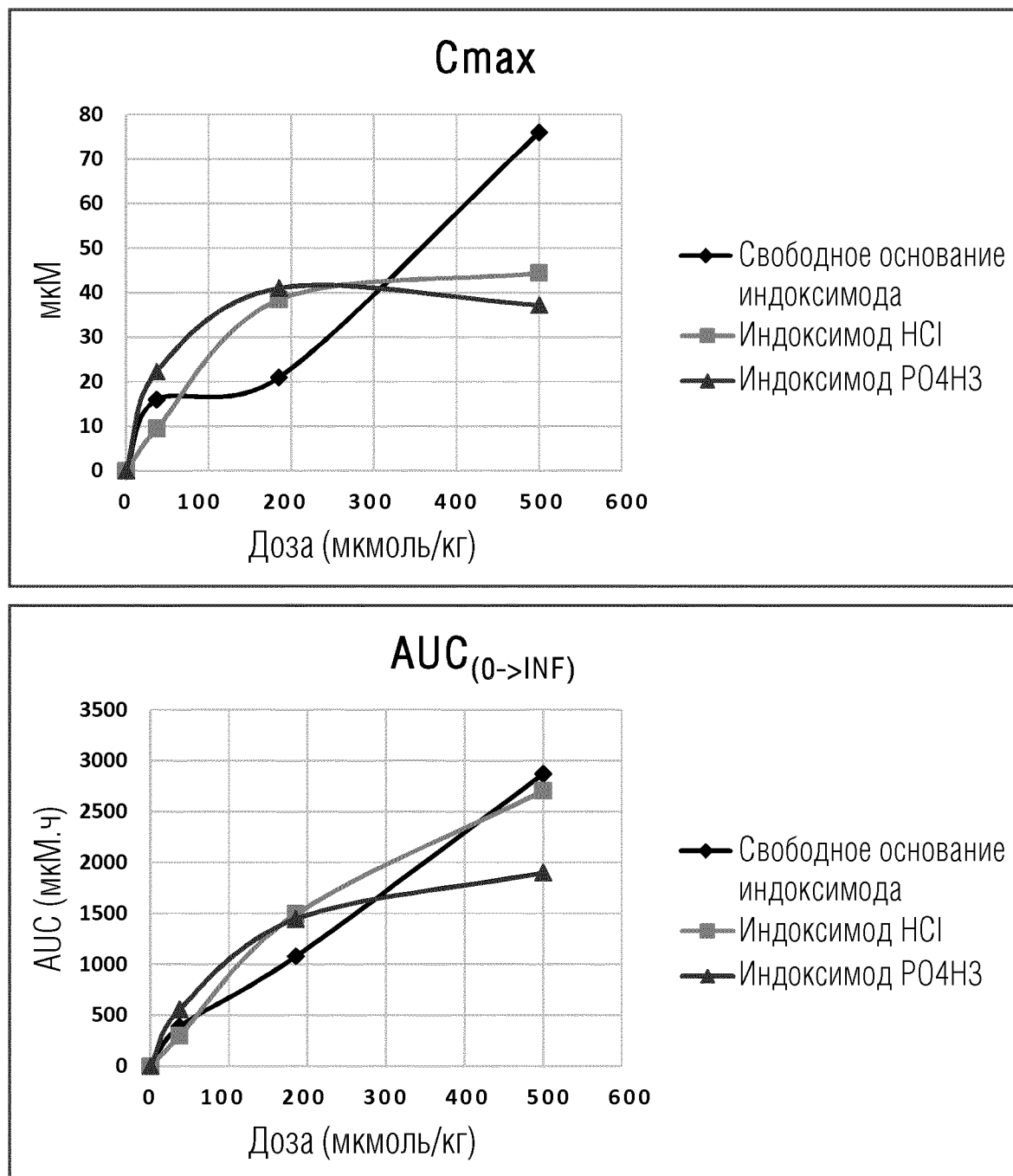
S: растворимость

S₀: собственная растворимость

pK_{a1} = 2.32 (кислотный)

pK_{a2} = 9.24 (щелочной)

Фигура 5: Растворимость индоксимода и его солей в различных растворителях



Фигура 6: Дозозависимость C_{max} и AUC для индоксимода и его солей для крыс после перорального введения в форме капсул