

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202091267** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2020.11.03

(51) Int. Cl. *A61K 38/08* (2019.01)
C07K 7/06 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2019.01.11

**(54) 1,2,4-ОКСАДИАЗОЛЬНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ
СИГНАЛЬНЫХ ПУТЕЙ CD47**

(31) 201841001438

(32) 2018.01.12

(33) IN

(86) PCT/IB2019/050219

(87) WO 2019/138367 2019.07.18

(71) Заявитель:

**ОРИДЖЕН ДИСКАВЕРИ
ТЕКНОЛОДЖИС ЛИМИТЕД (IN)**

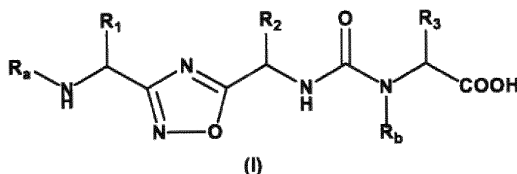
(72) Изобретатель:

**Сасикумар Поттайил Говиндан
Наир, Рамачандра Муралидхара,
Наремаддепалли Ситхарамая Сетти
Сударсхан, Ченнакришнаредди
Гундала (IN)**

(74) Представитель:

Нилова М.И. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I), композициям, способам и применениям, включающим указанное соединение формулы (I), которые ингибируют сигнальный путь CD47. Настоящее изобретение также относится к способам получения указанных соединений и их применениям для лечения заболеваний или нарушений, опосредованных CD47.



A1

202091267

202091267

A1

1,2,4-ОКСАДИАЗОЛЬНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ СИГНАЛЬНЫХ ПУТЕЙ CD47

РОДСТВЕННАЯ ЗАЯВКА

5 Настоящая заявка испрашивает приоритет на основании предварительной заявки на патент Индии № 201841001438, поданной 12 января 2018 года; содержание которой включено в настоящую заявку во всей полноте посредством ссылки.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

Настоящее изобретение относится к терапевтически эффективным 1,2,4-оксадиазольным соединениям формулы (I) в качестве ингибиторов сигнального пути CD47. Изобретение также относится к фармацевтическим композициям, содержащим указанные соединения или их фармацевтически приемлемые соли или амиды или сложные эфиры или стереоизомеры.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

10 Для антагонистических антител, направленных на CTLA-4, PD-1 и PD-L1, которые воздействуют на адаптивную иммунную систему, преимущественно на Т-клетки, была показана впечатляющая клиническая эффективность в отношении широкого спектра раковых заболеваний. Несмотря на эффективность этих ингибиторов контрольных точек Т-клеток для подгруппы пациентов, у большинства пациентов по-прежнему не наблюдается приемлемый клинический ответ. Также известно, что белки контрольных точек на поверхности клеток врожденной иммунной системы регулируют иммунный ответ. Повышающая регуляция CD47, который входит в число белков контрольной точки врожденной иммунной системы, наблюдается при 15 широком спектре злокачественных образований, при которых происходит отрицательная регуляция фагоцитоза, опосредованного макрофагами. Опосредованный CD47 фагоцитоз происходит, главным образом, через взаимодействия с SIRP α , экспрессируемым на поверхности макрофагов. Было показано, что блокирование SIRP α /CD47 значительно усиливает фагоцитоз опухолевых клеток и созревание дендритных клеток для улучшенного представления антигена, что приводит к существенному усилению 20 противоопухолевого ответа в доклинических моделях рака (M. P. Chao et al. Curr Opin Immunol. 2012 (2): 225–232).

CD-47 в качестве мишени для уничтожения опухолевых клеток

CD47, также называемый интегрин-ассоциированным белком (IAP), антигеном рака яичника OA3, Rh-связанным антигеном и MER6, представляет собой трансмембранный белок, который у человека кодируется 25 геном CD47. CD47 принадлежит к суперсемейству иммуноглобулинов и взаимодействует с мембранными интегринами, а также связывает лиганды тромбоспондин-1 (TSP-1) и сигнально-регуляторный белок альфа (SIRP α). Больше всего известна ключевая роль CD47 для предотвращения фагоцитарного удаления здоровых клеток за счет связывания с экспрессируемым фагоцитами сигнально-регуляторным белком альфа (SIRP α). SIRP α , ингибиторный белок, экспрессируемый на поверхности макрофагов, после активации подавляет 30 фагоцитоз клеток, экспрессирующих CD47. Указанная ось CD47/SIRP α является важным гомеостатическим механизмом, который предупреждает удаление здоровых нормальных клеток, экспрессирующих CD47. И

наоборот, понижающая регуляция CD47 в поврежденных, старых и находящихся в избытке клетках обеспечивает их своевременное удаление.

CD47 экспрессируется практически во всех незлокачественных клетках, и блокирование CD47, или снижение экспрессии CD47, или изменения в распределении в мембране могут выступать маркерами старых или поврежденных клеток, в частности, красных кровяных телец (RBC). В качестве альтернативы, блокирование SIRPα также позволяет поглощать мишени, фагоцитоз которых обычно не происходит, в случае клеток, в которых также присутствуют префагоцитарные сигналы. CD47 представляет собой экспрессируемый в больших количествах трансмембранный гликопротеин, содержащий один Ig-подобный домен и пять трансмембранных областей, который действует в качестве клеточного лиганда SIRPα, связывание с которым опосредовано через NH₂-концевой V-подобный домен в SIRPα. SIRPα экспрессируется, главным образом, на поверхности миелоидных клеток, включая макрофаги, гранулоциты, миелоидные дендритные клетки (DC), тучные клетки и их предшественники, включая гемопоэтические стволовые клетки.

Конститутивная повышающая регуляция CD47 также наблюдается при ряде раковых заболеваний, таких как неходжкинская лимфома (НХЛ), острый миелоидный лейкоз (ОМЛ), рак молочной железы, толстой кишки, глиобластома, глиома, рак яичника, мочевого пузыря и предстательной железы. Повышенная экспрессия CD47 опухолевыми клетками эффективно помогает им избежать иммунологического надзора и уничтожения клетками врожденной иммунной системы.

Было показано, что CD47 можно рассматривать в качестве потенциальной мишени для лечения атеросклероза. Причина этого заключается в том, что процесс атерогенеза, т.е. образования атером на стенках артерий, связан с повышающей регуляцией CD47, которая придает злокачественным клеткам устойчивость к запрограммированному удалению клеток, или «эффероцитозу». Указанный эффект эффероцитоза обращается вспять при введении антител, блокирующих CD47, которые нормализуют клиренс болезненной сосудистой ткани и ослабляют атеросклероз в нескольких мышинных моделях (Kojima Y, et al., Nature. 2016 Aug 4; 536 (7614): 86-90). Кроме того, сообщалось, что блокирование CD47 химерным белком CD47-Fc обеспечивает эффективную регуляцию при патологическом экспериментальном аутоиммунном энцефаломиелите (ЭАЭ), животной модели рассеянного склероза (РС), и предоставляет потенциальную терапевтическую мишень для предотвращения и лечения РС (Gao Q et al., J Autoimmun. 2016 May; 69: 74-85).

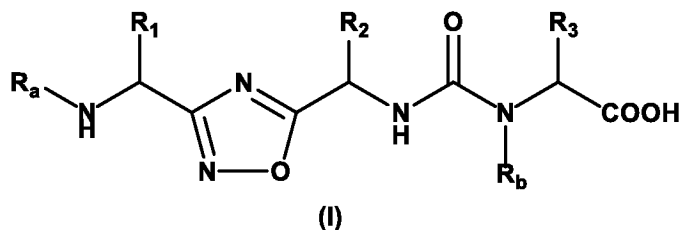
Было опубликовано несколько публикаций, таких как US20160304609, WO2016188449, US20170081407, WO2017194627 и WO2017194634, в которых описаны соединения (т.е. антитела и пептиды), модулирующие CD47.

Несмотря на некоторые последние достижения, по-прежнему сохраняется неудовлетворенная потребность в эффективных ингибиторах CD47, которые блокируют сигнальный путь SIRP1α-CD47, для лечения раковых заболеваний, опосредованных повышенным уровнем экспрессии CD47.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В настоящем изобретении предложены соединения и их фармацевтически приемлемые соли. Указанные соединения могут подавлять и/или ингибировать сигнальный путь CD47.

Согласно одному из аспектов в настоящем изобретении предложены соединения формулы (I):



или их фармацевтически приемлемые соли или амиды или сложные эфиры или стереоизомеры; где

5 R_a представляет собой водород или ацил; и R_1 представляет собой водород, $-(CH_2)_2CONH_2$, $-(CH_2)_2COOH$, $-CH_2COOH$, $-(CH_2)_3NH(C=NH)NH_2$, $-(CH_2)_4NH_2$, $-CH_2CONH_2$, $-CH(CH_3)-CH_2-CH_3$, $-CH_2$ -арил или $-CH_2$ -гетероарил, причем указанные арил и гетероарил являются незамещенными; или R_a и R_1 совместно с атомами, к которым они присоединены, образуют пирролидиновое кольцо, необязательно замещенное оксо- группой;

10 R_2 представляет собой водород, $-CH_2-OH$, $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$, $-(CH_2)_2CONH_2$, $-(CH_2)_2COOH$, $-CH_2$ -арил или $-CH_2$ -гетероарил; причем указанные арил и гетероарил являются незамещенными;

R_b представляет собой водород; и R_3 представляет собой водород, $-CH_2$ -арил, $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$, $-CH_2COOH$, $-CH(CH_3)-CH_2-CH_3$, $-CH_2-CH(CH_3)_2$, $-(CH_2)_2CONH_2$, $-(CH_2)_2COOH$, $-(CH_2)_4NH_2$ или $-CH_2$ -гетероарил; причем указанные арил и гетероарил являются незамещенными; или R_b и R_3 совместно с атомами, к которым они присоединены, образуют пирролидиновое кольцо.

15 Согласно другому аспекту настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям, содержащим соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль или амид или сложный эфир или стереоизомер, и к способам получения указанных композиций.

Согласно еще одному аспекту настоящего изобретения предложен способ лечения заболеваний или нарушений, опосредованных CD47, включающий введение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или амида или сложного эфира или стереоизомера.

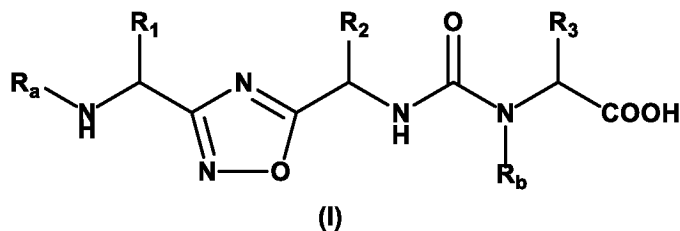
ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В настоящем изобретении предложены 1,2,4-оксадiazольные соединения и их производные в качестве терапевтических агентов, подходящих для лечения нарушений, опосредованных CD-47.

25 Каждый вариант реализации предложен для объяснения изобретения, но не ограничения изобретения. Действительно, специалистам в данной области техники будет понятно, что можно проводить разнообразные модификации и изменения соединений, композиций и способов, описанных в настоящем документе, не выходя за рамки объема и сущности изобретения. Например, отличительные признаки, проиллюстрированные или описанные как часть одного варианта реализации, могут быть применены в другом варианте реализации с образованием еще одного дополнительного варианта реализации. Таким образом, предполагается, что настоящее изобретение включает указанные модификации и изменения и их эквиваленты. Другие задачи, отличительные признаки и аспекты настоящего изобретения описаны в

последующем подробном описании или станут очевидными после его изучения. Специалисту в данной области техники следует понимать, что настоящее обсуждение приведено для описания исключительно примерных вариантов реализации, и его не следует рассматривать как ограничивающее более широкие аспекты настоящего изобретения.

5 В определенных вариантах реализации в настоящем изобретении предложено соединение формулы (I):



или его фармацевтически приемлемая соль или амид или сложный эфир или стереоизомер; где

10 R_a представляет собой водород или ацил; и R_1 представляет собой водород, $-(CH_2)_2CONH_2$, $-(CH_2)_2COOH$, $-CH_2COOH$, $-(CH_2)_3NH(C=NH)NH_2$, $-(CH_2)_4NH_2$, $-CH_2CONH_2$, $-CH(CH_3)-CH_2-CH_3$, $-CH_2$ -арил или $-CH_2$ -гетероарил; причем указанные арил и гетероарил являются незамещенными; или R_a и R_1 совместно с атомами, к которым они присоединены, образуют пирролидиновое кольцо, необязательно замещенное оксо-группой;

R_2 представляет собой водород, $-CH_2-OH$, $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$, $-(CH_2)_2CONH_2$, $-(CH_2)_2COOH$, $-CH_2$ -арил или $-CH_2$ -гетероарил; причем указанные арил и гетероарил являются незамещенными;

15 R_b представляет собой водород; и R_3 представляет собой водород, $-CH_2$ -арил, $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$, $-CH_2COOH$, $-CH(CH_3)-CH_2-CH_3$, $-CH_2-CH(CH_3)_2$, $-(CH_2)_2CONH_2$, $-(CH_2)_2COOH$, $-(CH_2)_4NH_2$ или $-CH_2$ -гетероарил; причем указанные арил и гетероарил являются незамещенными; или R_b и R_3 совместно с атомами, к которым они присоединены, образуют пирролидиновое кольцо.

20 В определенных других вариантах реализации в настоящем изобретении предложено соединение формулы (I):

где

R_a представляет собой водород; и R_1 представляет собой водород, $-(CH_2)_2CONH_2$, $-(CH_2)_2COOH$, $-(CH_2)_3NH(C=NH)NH_2$, $-(CH_2)_4NH_2$, $-CH_2CONH_2$, $-CH_2$ -арил или $-CH_2$ -гетероарил; или R_a и R_1 совместно с атомами, к которым они присоединены, образуют пирролидиновое кольцо;

25 R_2 представляет собой водород, $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$, $-(CH_2)_2CONH_2$, $-(CH_2)_2COOH$, $-CH_2$ -арил или $-CH_2$ -гетероарил;

R_b представляет собой водород; и R_3 представляет собой водород, $-CH_2$ -арил, $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$, $-(CH_2)_2CONH_2$, $-(CH_2)_2COOH$, $-(CH_2)_4NH_2$ или $-CH_2$ -гетероарил; или R_b и R_3 совместно с атомами, к которым они присоединены, образуют пирролидиновое кольцо.

В определенных вариантах реализации в настоящем изобретении предложено соединение формулы (I),
где:

5 R_a представляет собой водород или ацил; и R_1 представляет собой водород, $-\text{CH}_2\text{COOH}$, $-(\text{CH}_2)_3\text{NH}(\text{C}=\text{NH})\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CONH}_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ или $-\text{CH}_2$ -гетероарил; причем указанные арил и
гетероарил являются незамещенными; или R_a и R_1 совместно с атомами, к которым они присоединены,
образуют пирролидиновое кольцо, необязательно замещенное оксо-группой;

R_2 представляет собой водород, $-\text{CH}_2-\text{OH}$ или $-\text{CH}_2$ -гетероарил; причем указанный гетероарил является
незамещенным;

10 R_b представляет собой водород; и R_3 представляет собой $-\text{CH}_2$ -арил, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{COOH}$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$
 CH_2-CH_3 , $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-(\text{CH}_2)_2\text{COOH}$ или $-(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$; причем указанный арил является незамещенным.

В определенных вариантах реализации в настоящем изобретении предложено соединение формулы (I):
где

R_a представляет собой водород или ацил; и R_1 представляет собой $-(\text{CH}_2)_2\text{CONH}_2$, $-(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_3\text{NH}(\text{C}=\text{NH})\text{NH}_2$ или $-\text{CH}_2$ -гетероарил; причем указанный гетероарил является незамещенным;

15 R_2 представляет собой; $-(\text{CH}_2)_3\text{NHC}(\text{=NH})\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_2\text{CONH}_2$, $-(\text{CH}_2)_2\text{COOH}$ или $-\text{CH}_2$ -арил; причем
указанный арил является незамещенным;

R_b представляет собой водород; и R_3 представляет собой водород, $-(\text{CH}_2)_2\text{CONH}_2$ или $-\text{CH}_2$ -гетероарил;
причем указанный гетероарил является незамещенным; или R_b и R_3 совместно с атомами, к которым они
присоединены, образуют пирролидиновое кольцо.

20 В определенных вариантах реализации R_1 представляет собой водород, $-(\text{CH}_2)_2\text{CONH}_2$, $-(\text{CH}_2)_2\text{COOH}$,
 $-(\text{CH}_2)_3\text{NH}(\text{C}=\text{NH})\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CONH}_2$, $\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2$ -арил или $-\text{CH}_2$ -гетероарил; причем
указанный гетероарил является незамещенным.

25 В определенных вариантах реализации R_1 представляет собой водород, $-(\text{CH}_2)_2\text{CONH}_2$, $-(\text{CH}_2)_2\text{COOH}$,
 $-(\text{CH}_2)_3\text{NH}(\text{C}=\text{NH})\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CONH}_2$, $\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2$ -фенил, $-\text{CH}_2$ -индолил или $-\text{CH}_2$ -
имидазолил.

В определенных вариантах реализации R_1 представляет собой водород, $-(\text{CH}_2)_2\text{CONH}_2$, $-(\text{CH}_2)_2\text{COOH}$,
 $-(\text{CH}_2)_3\text{NH}(\text{C}=\text{NH})\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CONH}_2$, $-\text{CH}_2$ -фенил или $-\text{CH}_2$ -имидазолил.

В определенных вариантах реализации R_1 представляет собой $-(\text{CH}_2)_2\text{CONH}_2$, $-(\text{CH}_2)_2\text{COOH}$, $-(\text{CH}_2)_3\text{NH}(\text{C}=\text{NH})\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CONH}_2$, $-\text{CH}_2$ -фенил или $-\text{CH}_2$ -имидазолил.

30 В определенных вариантах реализации R_1 представляет собой $-(\text{CH}_2)_2\text{CONH}_2$, $-(\text{CH}_2)_2\text{COOH}$, $-(\text{CH}_2)_3\text{NH}(\text{C}=\text{NH})\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$ или $-\text{CH}_2$ -имидазолил.

В определенных вариантах реализации R_1 представляет собой $-(CH_2)_2CONH_2$, $-(CH_2)_2COOH$, $-(CH_2)_3NH(C=NH)NH_2$, $-(CH_2)_4NH_2$, $-CH_2CONH_2$ или $-CH_2$ -фенил.

В определенных вариантах реализации R_1 представляет собой $-(CH_2)_2CONH_2$, $-(CH_2)_2COOH$, $-(CH_2)_3NH(C=NH)NH_2$ или $-(CH_2)_4NH_2$.

5 В определенных вариантах реализации R_1 представляет собой $-(CH_2)_3NH(C=NH)NH_2$, $-(CH_2)_2CONH_2$ или $-(CH_2)_2COOH$.

В определенных вариантах реализации R_1 представляет собой $-(CH_2)_2COOH$, $-CH_2COOH$, $-CH_2CONH_2$, $-CH(CH_3)-CH_2-CH_3$ или $-CH_2$ -арил; причем указанный арил является незамещенным.

В определенных вариантах реализации R_1 представляет собой $-(CH_2)_2CONH_2$ или $-(CH_2)_2COOH$.

10 В определенных вариантах реализации R_a представляет собой водород. В определенных вариантах реализации R_a представляет собой ацил. В определенных вариантах реализации R_a представляет собой ацетил.

В других вариантах реализации в формуле (I) R_a и R_1 совместно с атомами, к которым они присоединены, образуют пирролидиновое кольцо, необязательно замещенное оксо-группой.

15 В определенных вариантах реализации R_2 представляет собой водород, $-CH_2-OH$, $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$, $-(CH_2)_2CONH_2$, $-(CH_2)_2COOH$, $-CH_2$ -фенил, $-CH_2$ -индолил или $-CH_2$ -имидазолил.

В определенных вариантах реализации R_2 представляет собой водород, $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$, $-(CH_2)_2CONH_2$, $-(CH_2)_2COOH$, $-CH_2$ -фенил или $-CH_2$ -имидазолил.

В определенных вариантах реализации R_2 представляет собой водород, $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$, $-(CH_2)_2CONH_2$, $-(CH_2)_2COOH$ или $-CH_2$ -фенил.

20 В определенных вариантах реализации R_2 представляет собой водород, $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$, $-(CH_2)_2COOH$ или $-CH_2$ -фенил.

В определенных вариантах реализации R_2 представляет собой водород, $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$, $-(CH_2)_2CONH_2$ или $-(CH_2)_2COOH$.

25 В определенных вариантах реализации R_2 представляет собой водород, $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$, $-(CH_2)_2CONH_2$ или $-(CH_2)_2COOH$.

В определенных вариантах реализации R_2 представляет собой водород, $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$, $-(CH_2)_2CONH_2$, $-(CH_2)_2COOH$ или $-CH_2$ -фенил.

В определенных вариантах реализации R_2 представляет собой водород или $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$.

30 В определенных вариантах реализации R_3 представляет собой водород, $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$, $-CH_2COOH$, $-CH(CH_3)-CH_2-CH_3$, $-CH_2-CH(CH_3)_2$, $-(CH_2)_2CONH_2$, $-(CH_2)_2COOH$, $-(CH_2)_4NH_2$, $-CH_2$ -фенил, $-CH_2$ -индолил или $-CH_2$ -имидазолил.

В определенных вариантах реализации R_3 представляет собой водород, $-\text{CH}_2$ -фенил, $-(\text{CH}_2)_3\text{NHC}(=\text{NH})\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_2\text{CONH}_2$, $-(\text{CH}_2)_2\text{COOH}$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$ или $-\text{CH}_2$ -имидазолил.

5 В определенных вариантах реализации R_3 представляет собой водород, $-(\text{CH}_2)_2\text{CONH}_2$, $-(\text{CH}_2)_2\text{COOH}$, $-(\text{CH}_2)_3\text{NH}(\text{C}=\text{NH})\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CONH}_2$, $\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2$ -фенил, $-\text{CH}_2$ -индолил или $-\text{CH}_2$ -имидазолил.

В определенных вариантах реализации R_3 представляет собой водород, $-\text{CH}_2$ -фенил, $-(\text{CH}_2)_3\text{NHC}(=\text{NH})\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_2\text{CONH}_2$, $-(\text{CH}_2)_2\text{COOH}$, $-(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$ или $-\text{CH}_2$ -гетероарил, причем указанный гетероарил является незамещенным.

10 В определенных вариантах реализации R_3 представляет собой водород, $-\text{CH}_2$ -фенил, $-(\text{CH}_2)_3\text{NHC}(=\text{NH})\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_2\text{CONH}_2$, $-(\text{CH}_2)_2\text{COOH}$, $-(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$ или $-\text{CH}_2$ -имидазолил.

В определенных вариантах реализации R_3 представляет собой водород, $-\text{CH}_2$ -фенил, $-(\text{CH}_2)_3\text{NHC}(=\text{NH})\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_2\text{CONH}_2$, $-(\text{CH}_2)_2\text{COOH}$ или $-(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$.

15 В определенных вариантах реализации R_3 представляет собой водород, $-\text{CH}_2$ -фенил, $-(\text{CH}_2)_3\text{NHC}(=\text{NH})\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_2\text{CONH}_2$ или $-(\text{CH}_2)_2\text{COOH}$.

В определенных вариантах реализации R_3 представляет собой водород, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, CH_3COOH или $-\text{CH}_2$ -гетероарил, причем указанный гетероарил является незамещенным.

В определенных вариантах реализации R_3 представляет собой $-\text{CH}_2$ -фенил, $-(\text{CH}_2)_3\text{NHC}(=\text{NH})\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_2\text{COOH}$ или $-(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$.

20 В определенных вариантах реализации R_b и R_3 совместно с атомами, к которым они присоединены, образуют пирролидиновое кольцо.

В других вариантах реализации в настоящем изобретении предложено соединение формулы (I):

где

25 R_a представляет собой водород или ацил, и R_1 представляет собой водород, $-(\text{CH}_2)_2\text{CONH}_2$, $-(\text{CH}_2)_2\text{COOH}$, $-(\text{CH}_2)_3\text{NH}(\text{C}=\text{NH})\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CONH}_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2$ -фенил, $-\text{CH}_2$ -индолил или $-\text{CH}_2$ -имидазолил, причем указанные фенил, индолил и имидазолил являются незамещенными; или R_a и R_1 совместно с атомами, к которым они присоединены, образуют пирролидиновое кольцо, необязательно замещенное оксо-группой;

30 R_2 представляет собой водород, $\text{CH}_2\text{-OH}$, $-(\text{CH}_2)_3\text{NHC}(=\text{NH})\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_2\text{CONH}_2$, $-(\text{CH}_2)_2\text{COOH}$, $-\text{CH}_2$ -фенил, $-\text{CH}_2$ -индолил или $-\text{CH}_2$ -имидазолил, причем указанный имидазолил является незамещенным;

R_b представляет собой водород; и R_3 представляет собой водород, $-\text{CH}_2$ -фенил, $-(\text{CH}_2)_3\text{NHC}(=\text{NH})\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_2\text{CONH}_2$, $-\text{CH}_2\text{COOH}$, $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-(\text{CH}_2)_2\text{CONH}_2$, $-(\text{CH}_2)_2\text{COOH}$, $-(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2$ -индолил или $-\text{CH}_2$ -имидазолил.

CH₂-имидазолил; причем указанные фенил, индолил и имидазолил являются незамещенными; или R_b и R₃ совместно с атомами, к которым они присоединены, образуют пирролидиновое кольцо.

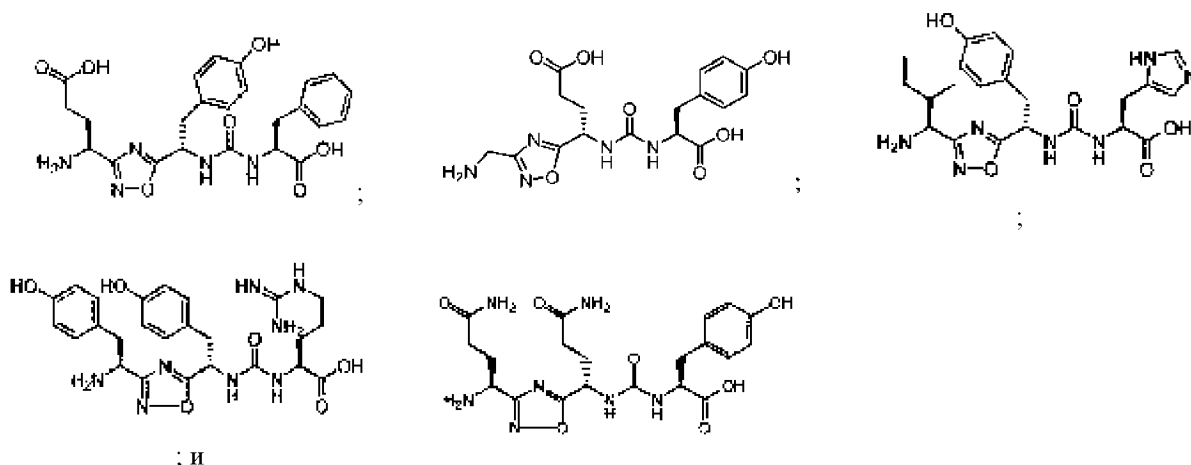
В определенных вариантах реализации в настоящем изобретении предложено соединение формулы (I), где:

5 R_a представляет собой водород; R₁ представляет собой водород, -(CH₂)₂CONH₂, -(CH₂)₂COOH, -(CH₂)₃NH(C=NH)NH₂, -(CH₂)₄NH₂, -CH₂CONH₂, -CH₂-фенил или -CH₂-имидазолил; или R_a и R₁ совместно с атомами, к которым они присоединены, образуют пирролидиновое кольцо;

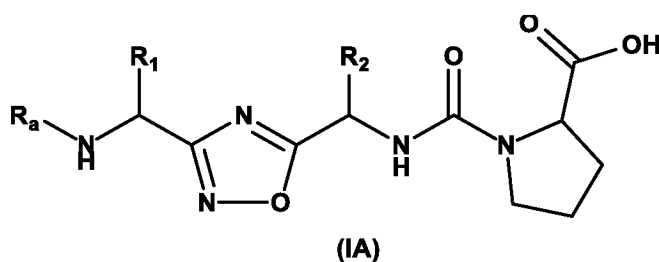
R₂ представляет собой водород, -(CH₂)₃NHC(=NH)NH₂, -(CH₂)₂CONH₂, -(CH₂)₂COOH, -CH₂-фенил или -CH₂-имидазолил;

10 R_b представляет собой водород; R₃ представляет собой водород, -CH₂-фенил, -(CH₂)₃NHC(=NH)NH₂, -(CH₂)₂CONH₂, -(CH₂)₂COOH, -(CH₂)₄NH₂ или -CH₂-имидазолил; или R_b и R₃ совместно с атомами, к которым они присоединены, образуют пирролидиновое кольцо.

В определенных вариантах реализации соединение не является одним из



15 В определенных вариантах реализации в настоящем изобретении предложено соединение формулы (IA):



или его фармацевтически приемлемая соль или амид или сложный эфир или стереоизомер; где R₁, R_a и R₂ такие, как определено для соединения формулы (I).

В определенных вариантах реализации R_1 представляет собой водород, $-\text{CH}_2\text{-COOH}$, $-\text{CH}_2\text{-CONH}_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{-CH}_2\text{-CH}_3$, $-(\text{CH}_2)_2\text{CONH}_2$, $-(\text{CH}_2)_2\text{COOH}$, $-(\text{CH}_2)_3\text{NH}(\text{C}=\text{NH})\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{-фенил}$, $-\text{CH}_2\text{-индолил}$ или $-\text{CH}_2\text{-имидазолил}$.

5 В определенных вариантах реализации R_1 представляет собой водород, $-(\text{CH}_2)_2\text{CONH}_2$, $-(\text{CH}_2)_2\text{COOH}$, $-(\text{CH}_2)_3\text{NH}(\text{C}=\text{NH})\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{-фенил}$ или $-\text{CH}_2\text{-имидазолил}$.

В определенных вариантах реализации R_1 представляет собой $-(\text{CH}_2)_2\text{CONH}_2$, $-(\text{CH}_2)_2\text{COOH}$, $-(\text{CH}_2)_3\text{NH}(\text{C}=\text{NH})\text{NH}_2$ или $-(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$.

В определенных вариантах реализации R_1 представляет собой $-(\text{CH}_2)_2\text{CONH}_2$ или $-(\text{CH}_2)_2\text{COOH}$.

10 В определенных вариантах реализации R_2 представляет собой водород, $-\text{CH}_2\text{-OH}$, $-(\text{CH}_2)_2\text{CONH}_2$, $-(\text{CH}_2)_3\text{NHC}(\text{=NH})\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_2\text{COOH}$ или $-\text{CH}_2\text{-фенил}$.

В определенных вариантах реализации R_2 представляет собой водород, $-(\text{CH}_2)_3\text{NHC}(\text{=NH})\text{NH}_2$ или $-(\text{CH}_2)_2\text{COOH}$.

В определенных вариантах реализации R_2 представляет собой водород, $-(\text{CH}_2)_2\text{CONH}_2$ или $-(\text{CH}_2)_2\text{COOH}$.

15 В других вариантах реализации в настоящем изобретении предложено соединение формулы (IA): где

R_a представляет собой водород; и R_1 представляет собой водород, $-(\text{CH}_2)_2\text{CONH}_2$, $-(\text{CH}_2)_2\text{COOH}$, $-(\text{CH}_2)_3\text{NH}(\text{C}=\text{NH})\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{-фенил}$ или $-\text{CH}_2\text{-имидазолил}$;

R_2 представляет собой водород, $-(\text{CH}_2)_3\text{NHC}(\text{=NH})\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_2\text{CONH}_2$, $-(\text{CH}_2)_2\text{COOH}$, $-\text{CH}_2\text{-фенил}$ или $-\text{CH}_2\text{-имидазолил}$.

20 В определенных вариантах реализации в настоящем изобретении предложено соединение формулы (IA):

где

25 R_a представляет собой водород; и R_1 представляет собой водород, $-\text{CH}_2\text{-COOH}$, $-\text{CH}_2\text{-CONH}_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{-CH}_2\text{-CH}_3$, $-(\text{CH}_2)_2\text{CONH}_2$, $-(\text{CH}_2)_2\text{COOH}$, $-(\text{CH}_2)_3\text{NH}(\text{C}=\text{NH})\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{-фенил}$, $-\text{CH}_2\text{-индолил}$ или $-\text{CH}_2\text{-имидазолил}$; причем указанные фенил, индолил и имидазолил являются незамещенными;

R_2 представляет собой водород, $-\text{CH}_2\text{-OH}$, $-(\text{CH}_2)_2\text{CONH}_2$, $-(\text{CH}_2)_3\text{NHC}(\text{=NH})\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_2\text{COOH}$ или $-\text{CH}_2\text{-фенил}$, причем указанный фенил является незамещенным.

В других вариантах реализации в настоящем изобретении предложено соединение формулы (IA):

30 где

R_a представляет собой водород; и R_1 представляет собой водород, $-(CH_2)_2CONH_2$, $-(CH_2)_2COOH$, $-(CH_2)_3NH(C=NH)NH_2$, $-CH_2COOH$, $-CH_2CONH_2$, $-(CH_2)_4NH_2$, $-CH(CH_3)-CH_2-CH_3$, $-CH_2$ -фенил, $-CH_2$ -индолил или $-CH_2$ -имидазолил;

R_2 представляет собой водород, $-CH_2-OH$, $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$, $-(CH_2)_2COOH$, $-CH_2$ -фенил или $-CH_2$ -имидазолил.

В других вариантах реализации в настоящем изобретении предложено соединение формулы (IA):

где

R_a представляет собой водород; и R_1 представляет собой водород, $-(CH_2)_2CONH_2$, $-(CH_2)_2COOH$, $-(CH_2)_3NH(C=NH)NH_2$, $-(CH_2)_4NH_2$, $-CH(CH_3)-CH_2-CH_3$, $-CH_2$ -фенил или $-CH_2$ -имидазолил;

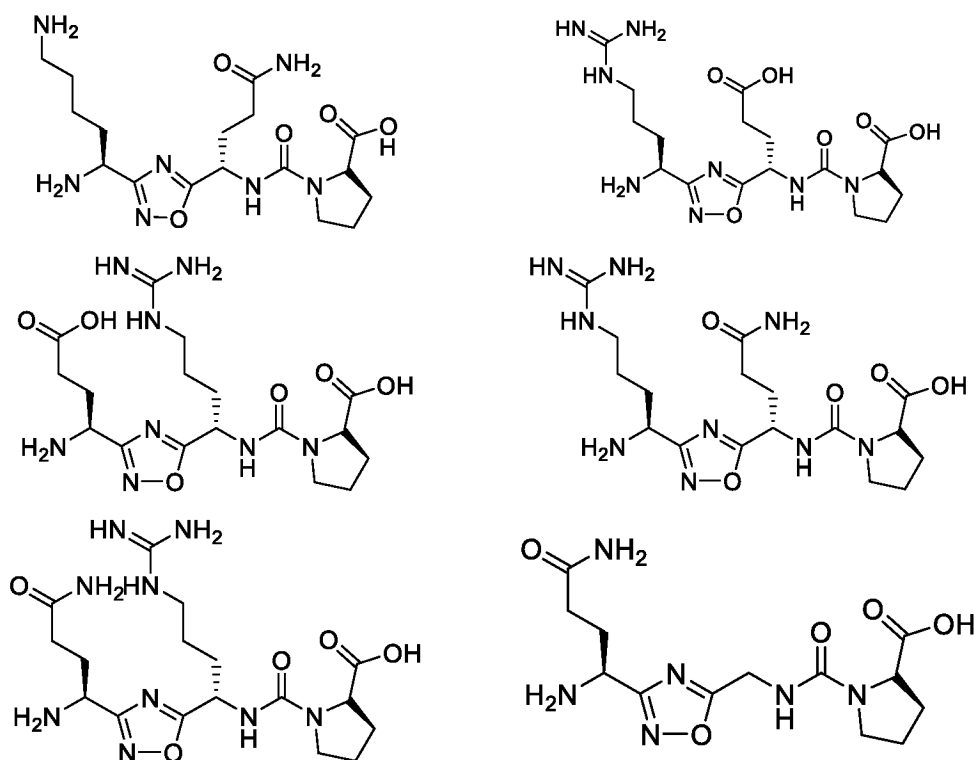
R_2 представляет собой водород, $-CH_2-OH$, $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$, $-(CH_2)_2COOH$, $-CH_2$ -фенил или $-CH_2$ -имидазолил.

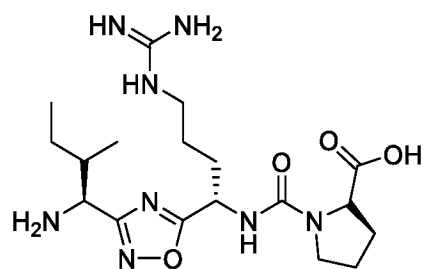
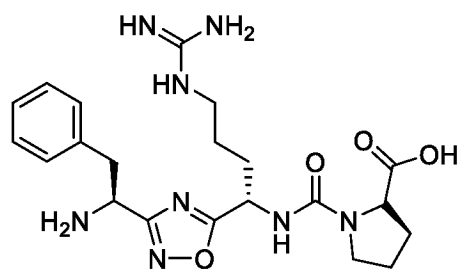
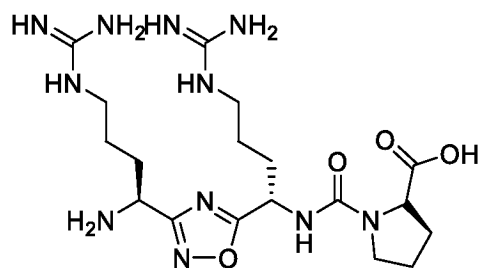
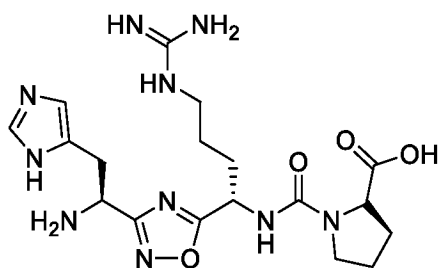
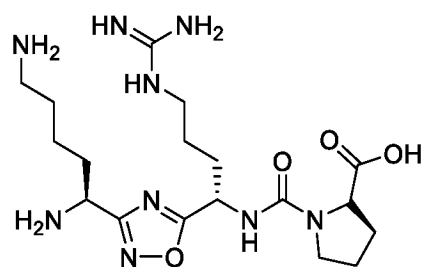
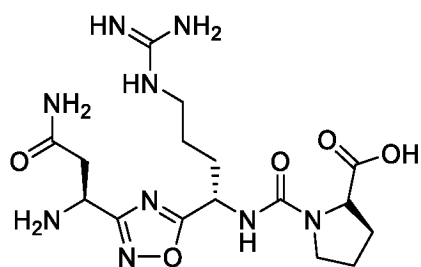
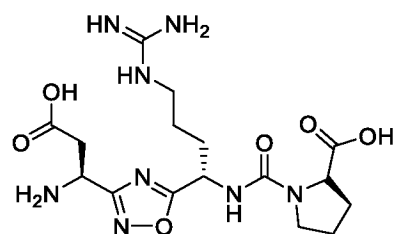
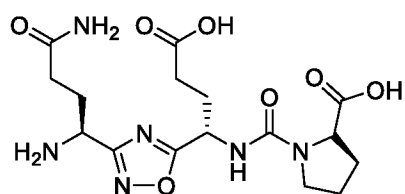
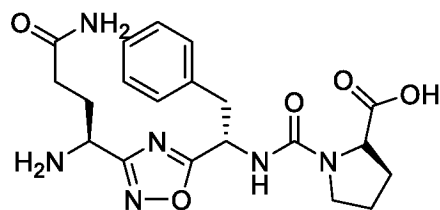
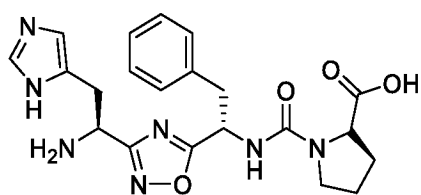
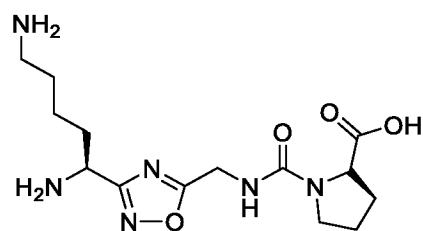
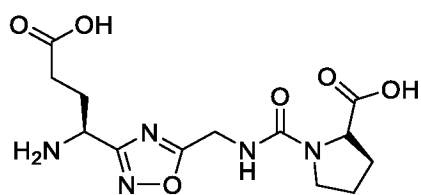
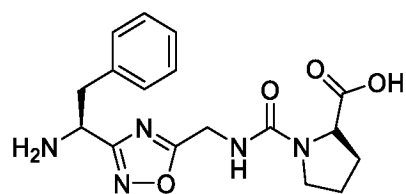
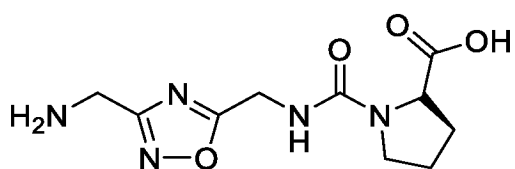
В других вариантах реализации в настоящем изобретении предложено соединение формулы (IA): где

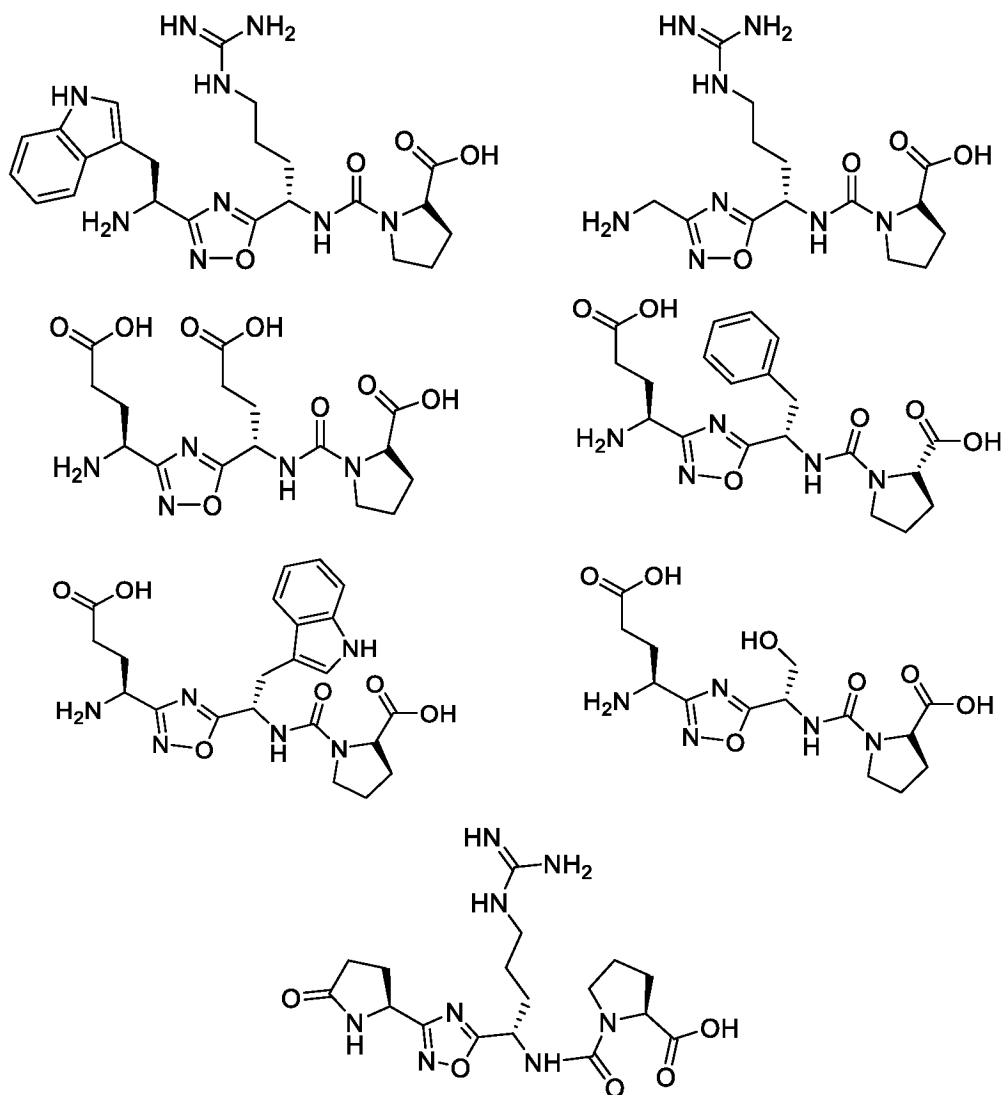
R_a представляет собой водород; и R_1 представляет собой $-(CH_2)_2CONH_2$, $-(CH_2)_2COOH$, $-(CH_2)_3NH(C=NH)NH_2$ или $-(CH_2)_4NH_2$;

R_2 представляет собой водород, $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$, $-(CH_2)_2COOH$, $-CH_2$ -фенил или $-CH_2$ -имидазолил.

В определенных вариантах реализации соединения формулы (IA) выбраны из

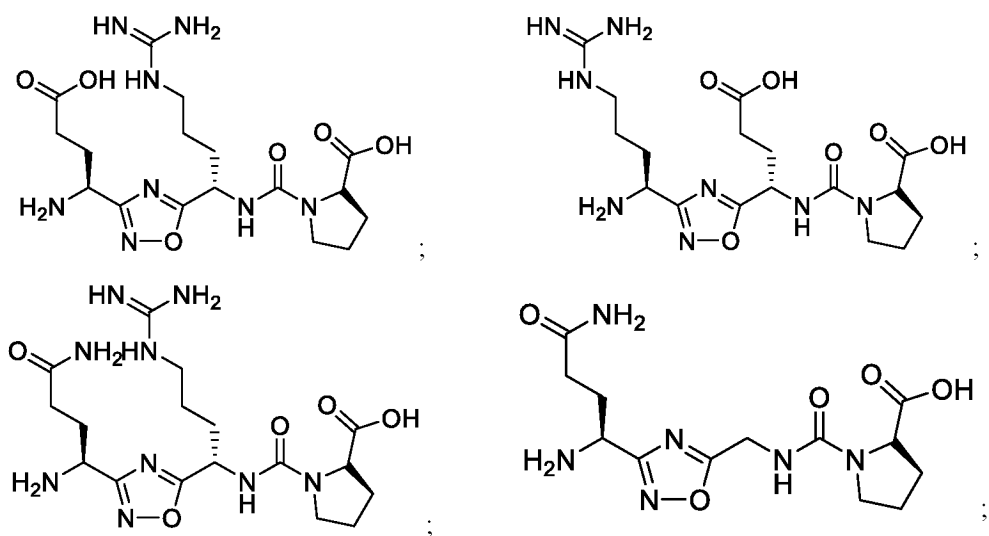


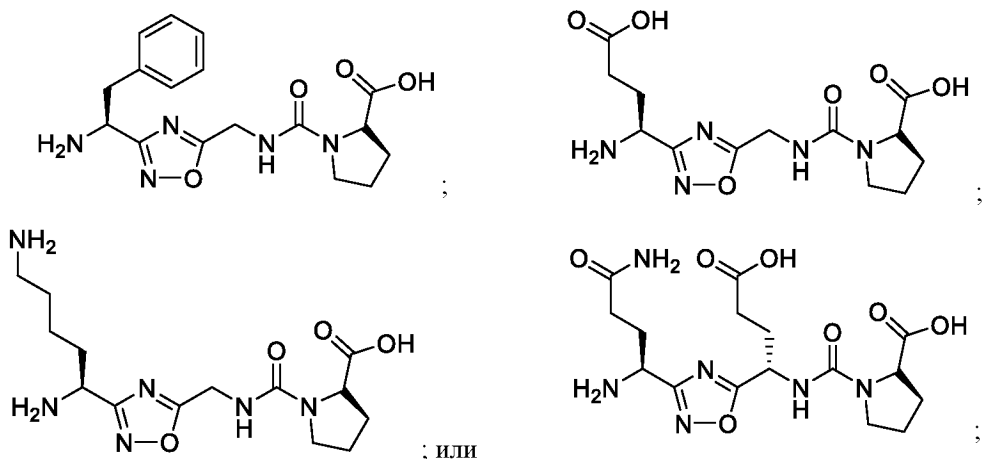




или их фармацевтически приемлемых солей или амидов или сложных эфиров или стереоизомеров.

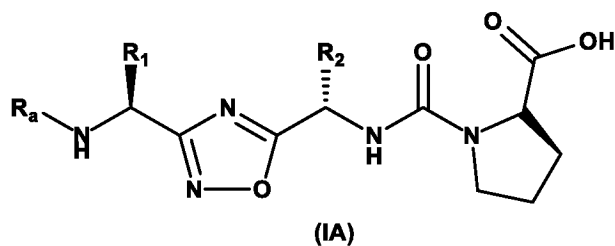
В определенных вариантах реализации соединения формулы (I) выбраны из



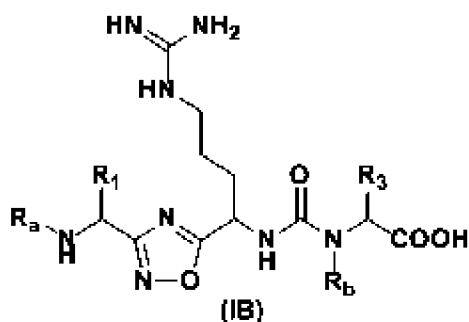


или их фармацевтически приемлемых солей или амидов или сложных эфиров или стереоизомеров.

В определенных вариантах реализации настоящего изобретения соединение формулы (IA) также может быть изображено с указанием абсолютной стереохимии как



5 В определенных вариантах реализации в настоящем изобретении предложено соединение формулы (IB):



или его фармацевтически приемлемая соль или амид или сложный эфир или стереоизомер; где R₁, R_a, R_b и R₃ такие, как определено для соединения формулы (I).

10 В других вариантах реализации в настоящем изобретении предложено соединение формулы (IA):

где

R₁ представляет собой водород, -CH₂-COOH, -CH₂-CONH₂, -CH(CH₃)-CH₂-CH₃, -(CH₂)₂CONH₂, -(CH₂)₂COOH, -(CH₂)₃NH(C=NH)NH₂, -(CH₂)₄NH₂, -CH₂-индолил, -CH₂-имидазолил или -CH₂-фенил;

R_b представляет собой водород; R_3 представляет собой водород, $-\text{CH}_2\text{-COOH}$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{-CH}_2\text{-CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{-CH}(\text{CH}_3)_2$, $-(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_2\text{CONH}_2$, $-(\text{CH}_2)_2\text{COOH}$, $-\text{CH}_2\text{-фенил}$, $\text{CH}_2\text{-имидазолил}$ или $\text{CH}_2\text{-имидазолил}$; или R_b представляет собой водород. В определенных вариантах реализации в формуле (IB) R_b и R_3 совместно с атомами, к которым они присоединены, образуют пирролидиновое кольцо.

5 В определенных вариантах реализации R_1 представляет собой водород, $-\text{CH}_2\text{-COOH}$, $-\text{CH}_2\text{-CONH}_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{-CH}_2\text{-CH}_3$, $-(\text{CH}_2)_2\text{CONH}_2$, $-(\text{CH}_2)_2\text{COOH}$, $-(\text{CH}_2)_3\text{NH}(\text{C}=\text{NH})\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{-индолил}$, $-\text{CH}_2\text{-имидазолил}$ или $-\text{CH}_2\text{-фенил}$.

В определенных вариантах реализации R_1 представляет собой водород, $-(\text{CH}_2)_2\text{CONH}_2$, $-(\text{CH}_2)_2\text{COOH}$, $-(\text{CH}_2)_3\text{NH}(\text{C}=\text{NH})\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$ или $-\text{CH}_2\text{-фенил}$.

10 В определенных вариантах реализации R_1 представляет собой $-(\text{CH}_2)_2\text{CONH}_2$ или $-(\text{CH}_2)_2\text{COOH}$.

В определенных вариантах реализации R_3 представляет собой водород, $-\text{CH}_2\text{-фенил}$, $-(\text{CH}_2)_2\text{CONH}_2$ или $-(\text{CH}_2)_2\text{COOH}$.

15 В определенных вариантах реализации R_b представляет собой водород; R_3 представляет собой водород, $-\text{CH}_2\text{-COOH}$, $-\text{CH}_2\text{-CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{-CH}_2\text{-CH}_3$, $-(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_2\text{CONH}_2$, $-(\text{CH}_2)_2\text{COOH}$, $-\text{CH}_2\text{-фенил}$, $\text{CH}_2\text{-имидазолил}$ или $\text{CH}_2\text{-имидазолил}$; или R_b представляет собой водород. В определенных вариантах реализации в формуле (IB) R_b и R_3 совместно с атомами, к которым они присоединены, образуют пирролидиновое кольцо.

В определенных вариантах реализации R_3 представляет собой водород или $-\text{CH}_2\text{-фенил}$.

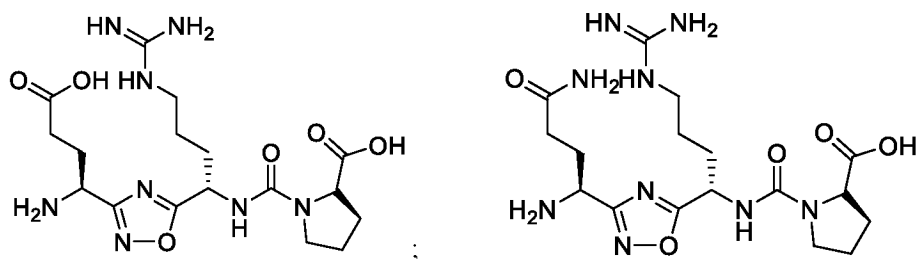
20 В определенных вариантах реализации в формуле (IB) R_b представляет собой водород. В определенных вариантах реализации в формуле (IB) R_b и R_3 совместно с атомами, к которым они присоединены, образуют пирролидиновое кольцо.

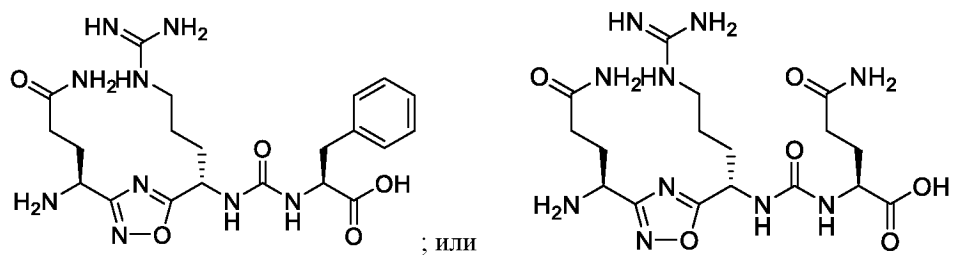
В определенных вариантах реализации в настоящем изобретении предложено соединение формулы (IB), где:

R_1 представляет собой $-(\text{CH}_2)_2\text{CONH}_2$ или $-(\text{CH}_2)_2\text{COOH}$;

25 R_b представляет собой водород; и R_3 представляет собой водород или $-\text{CH}_2\text{-фенил}$; или R_b и R_3 совместно с атомами, к которым они присоединены, образуют пирролидиновое кольцо.

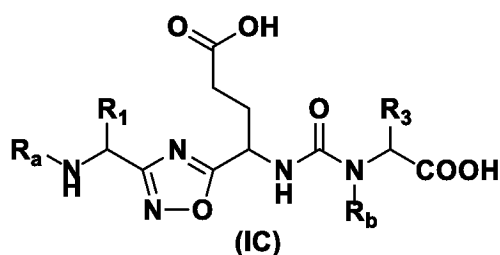
В определенных вариантах реализации соединения формулы (I) выбраны из





или их фармацевтически приемлемых солей или амидов или сложных эфиров или стереоизомеров.

В определенных вариантах реализации в настоящем изобретении предложено соединение формулы (IC):



5 или его фармацевтически приемлемая соль или амид или сложный эфир или стереоизомер; где R_1 , R_a , R_3 и R_b такие, как определено для соединения формулы (I).

В определенных вариантах реализации R_1 представляет собой $-(CH_2)_2COOH$, $-(CH_2)_2CONH_2$, $-(CH_2)_3NH(C=NH)NH_2$ или $-(CH_2)_4NH_2$.

10 В определенных вариантах реализации R_1 представляет собой $-(CH_2)_2CONH_2$, $-(CH_2)_3NH(C=NH)NH_2$ или $-(CH_2)_4NH_2$.

В определенных вариантах реализации R_1 представляет собой $-(CH_2)_2CONH_2$ или $-(CH_2)_3NH(C=NH)NH_2$.

15 В определенных вариантах реализации в формуле (IC) R_a представляет собой водород. В определенных вариантах реализации в формуле (IC) R_a и R_1 совместно с атомами, к которым они присоединены, образуют пирролидиновое кольцо.

В определенных вариантах реализации R_3 представляет собой водород, $-CH_2$ -фенил, $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$, $-CH_2$ -имидазолил; или R_b и R_3 совместно с атомами, к которым они присоединены, образуют пирролидиновое кольцо.

20 В определенных вариантах реализации R_3 представляет собой водород, $-CH_2$ -фенил, $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$ или $-CH_2$ -имидазолил.

В определенных вариантах реализации в формуле (IC) R_b представляет собой водород. В определенных вариантах реализации в формуле (IC) R_b и R_3 совместно с атомами, к которым они присоединены, образуют пирролидиновое кольцо.

В других вариантах реализации в настоящем изобретении предложено соединение формулы (IC): где

R_1 представляет собой $-(CH_2)_2COOH$, $-(CH_2)_2CONH_2$, $-(CH_2)_3NH(C=NH)NH_2$ или $-(CH_2)_4NH_2$; и

R_3 представляет собой водород, $-CH_2$ -фенил, $-(CH_2)_2CONH_2$ или $-(CH_2)_2COOH$.

В других вариантах реализации в настоящем изобретении предложено соединение формулы (IC): где

5 R_a представляет собой водород; и R_1 представляет собой $-(CH_2)_2CONH_2$, $-(CH_2)_3NH(C=NH)NH_2$ или $-(CH_2)_4NH_2$; или R_a и R_1 совместно с атомами, к которым они присоединены, образуют пирролидиновое кольцо; и

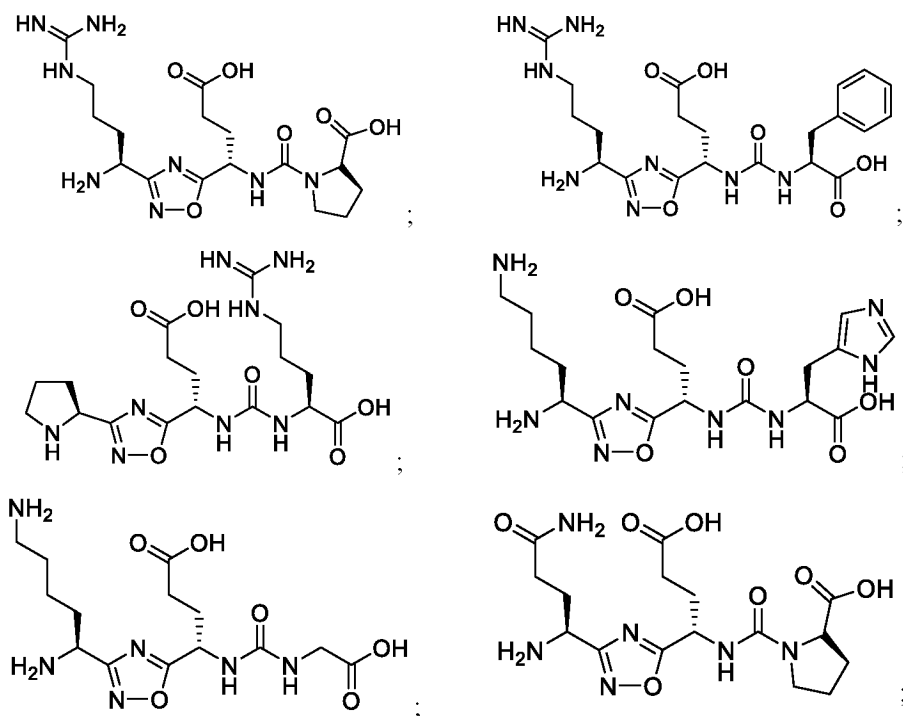
10 R_b представляет собой водород; и R_3 представляет собой $-CH_2$ -фенил, $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$ или $-CH_2$ -имидазолил; или R_b и R_3 совместно с атомами, к которым они присоединены, образуют пирролидиновое кольцо.

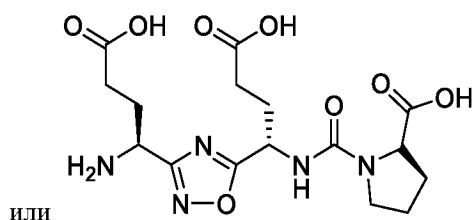
В других вариантах реализации в настоящем изобретении предложено соединение формулы (IC): где

R_a представляет собой водород; и R_1 представляет собой $-(CH_2)_2CONH_2$ или $-(CH_2)_3NH(C=NH)NH_2$; или R_a и R_1 совместно с атомами, к которым они присоединены образуют пирролидиновое кольцо; и

15 R_b представляет собой водород; и R_3 представляет собой водород, $-CH_2$ -фенил, $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$ или $-CH_2$ -имидазолил; или R_b и R_3 совместно с атомами, к которым они присоединены, образуют пирролидиновое кольцо.

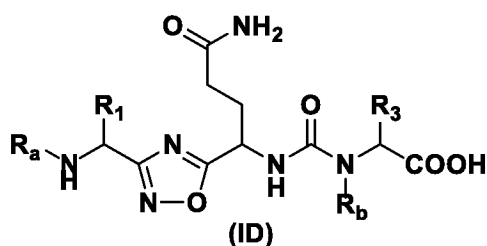
В определенных вариантах реализации соединения формулы (I) выбраны из





или их фармацевтически приемлемых солей или амидов или сложных эфиров или стереоизомеров.

В определенных вариантах реализации в настоящем изобретении предложено соединение формулы (ID):



5 или его фармацевтически приемлемая соль или амид или сложный эфир или стереоизомер; где R_1 , R_a , R_3 и R_b такие, как определено для соединения формулы (I).

В определенных вариантах реализации R_1 представляет собой $-(CH_2)_3NH(C=NH)NH_2$, $-(CH_2)_4NH_2$ или $-CH_2CONH_2$.

10 В определенных вариантах реализации R_3 представляет собой водород, $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$ или $-(CH_2)_4NH_2$.

В определенных вариантах реализации в формуле (ID) R_b представляет собой водород. В определенных вариантах реализации в формуле (ID) R_b и R_3 совместно с атомами, к которым они присоединены, образуют пирролидиновое кольцо.

15 В определенных вариантах реализации, где R_b представляет собой водород; R_3 представляет собой водород, $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$ или $-(CH_2)_4NH_2$; или R_b и R_3 совместно с атомами, к которым они присоединены, образуют пирролидиновое кольцо.

В других вариантах реализации в настоящем изобретении предложено соединение формулы (ID): где

R_1 представляет собой $-(CH_2)_3NH(C=NH)NH_2$, $-(CH_2)_4NH_2$ или $-CH_2CONH_2$;

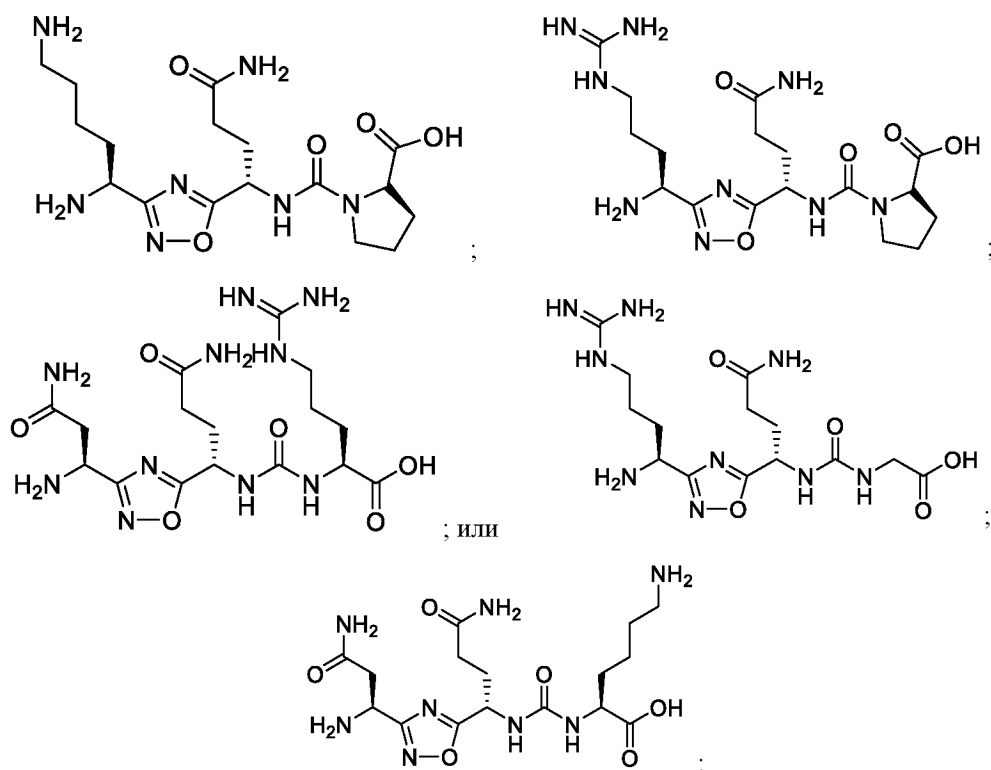
20 R_b представляет собой водород; R_3 представляет собой водород, $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$ или $-(CH_2)_4NH_2$; или R_b и R_3 совместно с атомами, к которым они присоединены, образуют пирролидиновое кольцо.

В других вариантах реализации в настоящем изобретении предложено соединение формулы (ID): где

R_1 представляет собой $-(CH_2)_3NH(C=NH)NH_2$, $-(CH_2)_4NH_2$ или $-CH_2CONH_2$;

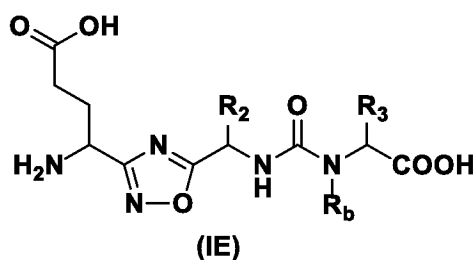
R_b представляет собой водород; и R_3 представляет собой водород, $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$ или $-(CH_2)_4NH_2$; или R_b и R_3 совместно с атомами, к которым они присоединены, образуют пирролидиновое кольцо.

В определенных вариантах реализации соединения формулы (I) выбраны из



или их фармацевтически приемлемых солей или амидов или сложных эфиров или стереоизомеров.

5 В определенных вариантах реализации в настоящем изобретении предложено соединение формулы (IE):



или его фармацевтически приемлемая соль или амид или сложный эфир или стереоизомер, где R_2 , R_3 и R_b такие, как определено для соединения формулы (I).

10 В определенных вариантах реализации R_2 представляет собой водород, $-CH_2-OH$, $-(CH_2)_2COOH$, $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$, $-CH_2$ -фенил или $-CH_2$ -индолил.

В определенных вариантах реализации R_2 представляет собой водород или $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$.

В других вариантах реализации в настоящем изобретении предложено соединение формулы (ID):

где

R_2 представляет собой водород, $-\text{CH}_2\text{-OH}$, $-(\text{CH}_2)_2\text{COOH}$, $-(\text{CH}_2)_3\text{NHC(=NH)NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{-фенил}$ или $-\text{CH}_2\text{-индол}$;

5 R_3 представляет собой водород, $-\text{CH}_2\text{-COOH}$, $-(\text{CH}_2)_2\text{COOH}$, $-\text{CH}_2\text{-CH(CH}_3)_2$, $-\text{CH(CH}_3)\text{-CH}_2\text{-CH}_3$, $-(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{-фенил}$, $-\text{CH}_2\text{-индолил}$ или $-\text{CH}_2\text{-имидазолил}$, или R_b и R_3 совместно с атомами, к которым они присоединены, образуют пирролидиновое кольцо.

В определенных вариантах реализации в формуле (IE) R_b и R_3 совместно с атомами, к которым они присоединены, образуют пирролидиновое кольцо.

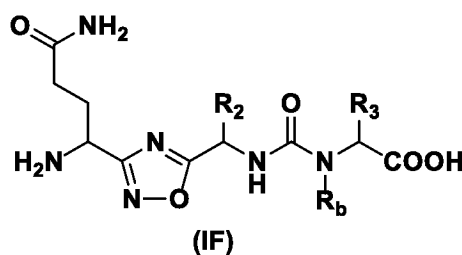
10 В определенных вариантах реализации R_2 представляет собой водород, $-(\text{CH}_2)_3\text{NHC(=NH)NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{-OH}$, $-(\text{CH}_2)_2\text{COOH}$, $-\text{CH}_2\text{-фенил}$ или $-\text{CH}_2\text{-индолил}$.

В других вариантах реализации в настоящем изобретении предложено соединение формулы (IE): где

R_2 представляет собой водород или $-(\text{CH}_2)_3\text{NHC(=NH)NH}_2$; R_b и R_3 совместно с атомами, к которым они присоединены, образуют пирролидиновое кольцо.

15 В определенных вариантах реализации R_3 представляет собой водород, $-\text{CH}_2\text{-COOH}$, $-(\text{CH}_2)_2\text{COOH}$, $-\text{CH}_2\text{-CH(CH}_3)_2$, $-\text{CH(CH}_3)\text{-CH}_2\text{-CH}_3$, $-(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{-фенил}$, $-\text{CH}_2\text{-индолил}$ или $-\text{CH}_2\text{-имидазолил}$, или R_b и R_3 совместно с атомами, к которым они присоединены, образуют пирролидиновое кольцо.

В определенных вариантах реализации в настоящем изобретении предложено соединение формулы (IF):



20 или его фармацевтически приемлемая соль или амид или сложный эфир или стереоизомер; где R_2 , R_3 и R_b такие, как определено для соединения формулы (I).

В определенных вариантах реализации R_2 представляет собой водород, $-\text{CH}_2\text{-фенил}$, $-(\text{CH}_2)_3\text{NHC(=NH)NH}_2$ или $-(\text{CH}_2)_2\text{COOH}$.

25 В определенных вариантах реализации R_3 представляет собой $-\text{CH}_2\text{-фенил}$, $-(\text{CH}_2)_2\text{CONH}_2$, $-(\text{CH}_2)_2\text{COOH}$ или $-(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$.

В определенных вариантах реализации R_3 представляет собой $-\text{CH}_2\text{-фенил}$, $-(\text{CH}_2)_2\text{CONH}_2$ или $-(\text{CH}_2)_2\text{COOH}$.

В определенных вариантах реализации в формуле (IF) R_b представляет собой водород. В определенных вариантах реализации в формуле (IF) R_b и R_3 совместно с атомами, к которым они присоединены, образуют пирролидиновое кольцо.

В определенных вариантах реализации в настоящем изобретении предложено соединение формулы (IF): где

R_2 представляет собой водород, $-\text{CH}_2$ -фенил, $-(\text{CH}_2)_3\text{NHC}(=\text{NH})\text{NH}_2$ или $-(\text{CH}_2)_2\text{COOH}$;

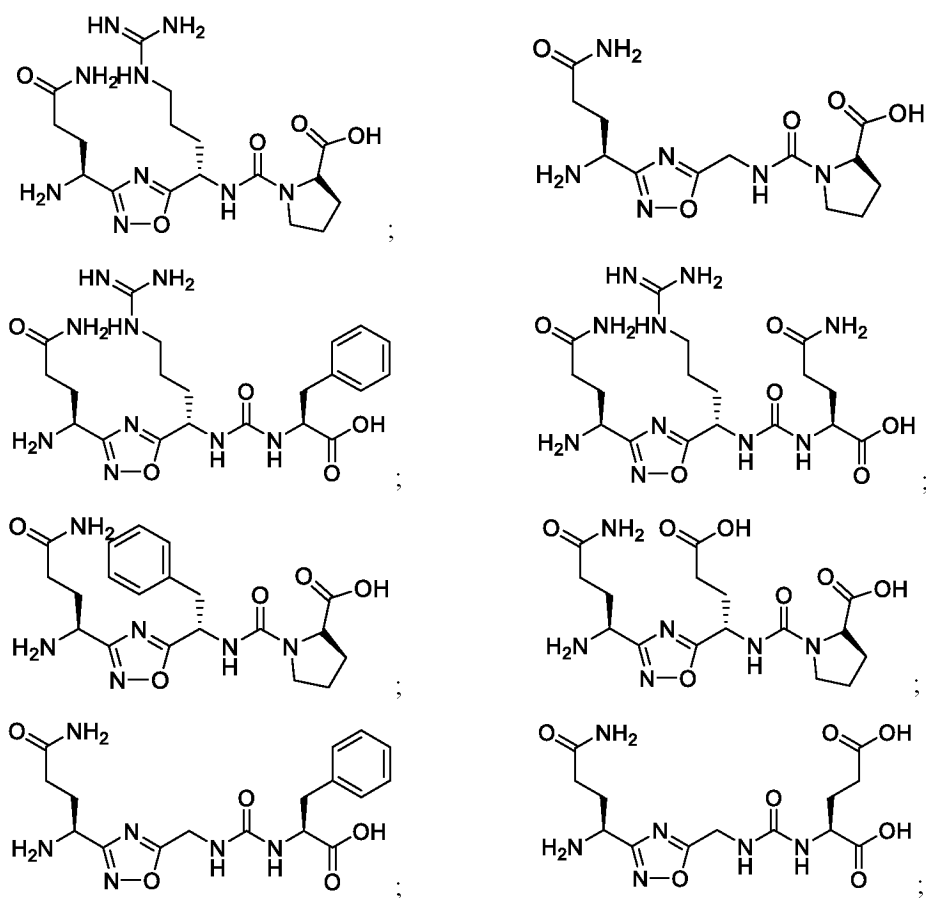
R_3 представляет собой $-\text{CH}_2$ -фенил, $-(\text{CH}_2)_2\text{CONH}_2$, $-(\text{CH}_2)_2\text{COOH}$ или $-(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$.

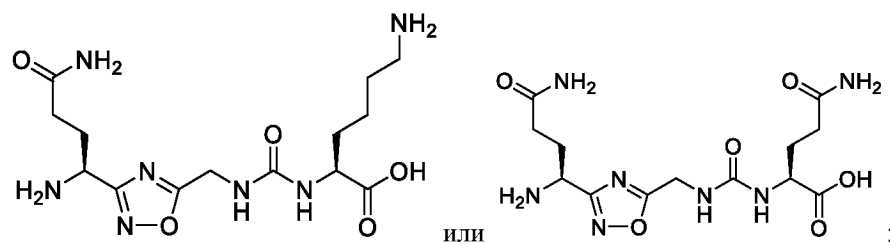
В определенных вариантах реализации в настоящем изобретении предложено соединение формулы (IF): где

R_2 представляет собой водород, $-\text{CH}_2$ -фенил, $-(\text{CH}_2)_3\text{NHC}(=\text{NH})\text{NH}_2$ или $-(\text{CH}_2)_2\text{COOH}$;

R_b представляет собой водород; и R_3 представляет собой $-\text{CH}_2$ -фенил, $-(\text{CH}_2)_2\text{CONH}_2$ или $-(\text{CH}_2)_2\text{COOH}$; или R_b и R_3 совместно с атомами, к которым они присоединены, образуют пирролидиновое кольцо.

В определенных вариантах реализации соединения формулы (I) выбраны из





или их фармацевтически приемлемых солей или амидов или сложных эфиров или стереоизомеров.

В определенных вариантах реализации R_a представляет собой водород; и R_1 представляет собой водород, $-(CH_2)_2CONH_2$, $-(CH_2)_2COOH$, $-(CH_2)_3NH(C=NH)NH_2$, $-(CH_2)_4NH_2$, $-CH_2CONH_2$, $-CH_2$ -арил или $-CH_2$ -гетероарил; или R_a и R_1 совместно с атомами, к которым они присоединены, образуют пирролидиновое кольцо;

R_2 представляет собой водород, $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$, $-(CH_2)_2CONH_2$, $-(CH_2)_2COOH$, $-CH_2$ -арил или $-CH_2$ -гетероарил;

R_b представляет собой водород; и R_3 представляет собой водород, $-CH_2$ -арил, $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$, $-(CH_2)_2CONH_2$, $-(CH_2)_2COOH$, $-(CH_2)_4NH_2$ или $-CH_2$ -гетероарил; или R_b и R_3 совместно с атомами, к которым они присоединены, образуют пирролидиновое кольцо.

В определенных вариантах реализации R_a представляет собой водород; и R_1 представляет собой водород, $-(CH_2)_2CONH_2$, $-(CH_2)_2COOH$, $-(CH_2)_3NH(C=NH)NH_2$, $-(CH_2)_4NH_2$, $-CH_2CONH_2$, $-CH_2$ -фенил или $-CH_2$ -имидазолил; или R_a и R_1 совместно с атомами, к которым они присоединены, образуют пирролидиновое кольцо;

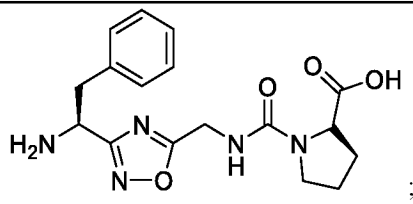
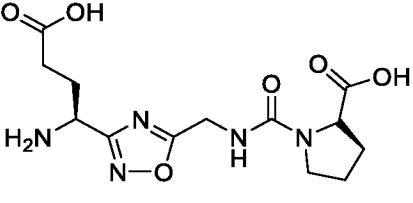
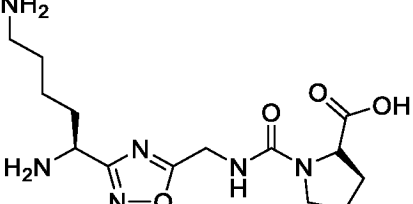
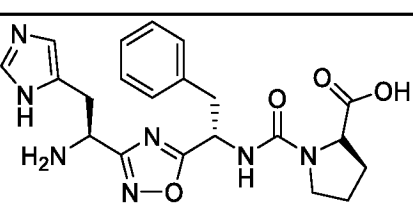
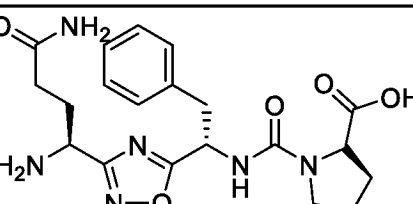
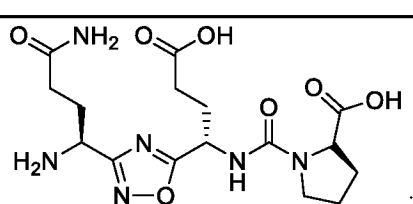
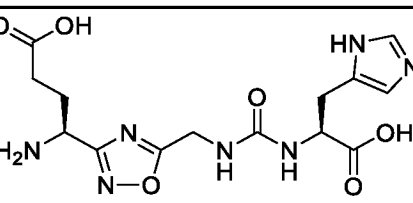
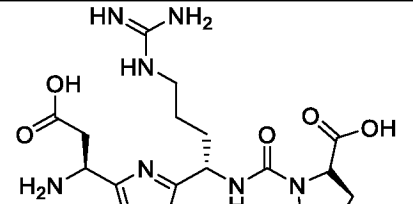
R_2 представляет собой водород, $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$, $-(CH_2)_2CONH_2$, $-(CH_2)_2COOH$, $-CH_2$ -фенил или $-CH_2$ -имидазолил;

R_b представляет собой водород; и R_3 представляет собой водород, $-CH_2$ -фенил, $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$, $-(CH_2)_2CONH_2$, $-(CH_2)_2COOH$, $-(CH_2)_4NH_2$ или $-CH_2$ -имидазолил; или R_b и R_3 совместно с атомами, к которым они присоединены, образуют пирролидиновое кольцо.

В определенных вариантах реализации в настоящем изобретении предложено соединение, выбранное из:

Соединение	Структура
1	

Соединение	Структура
9	
10	
11	
12	
13	
14	
15	

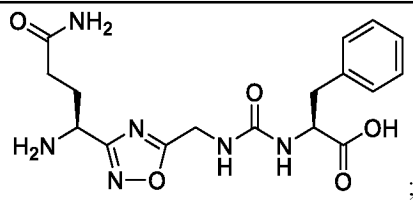
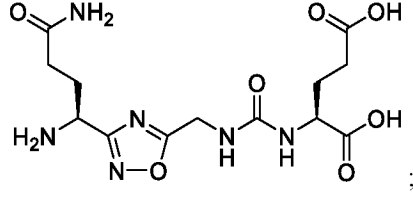
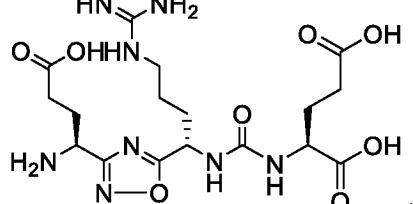
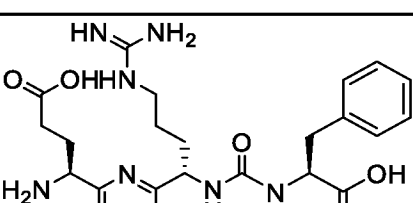
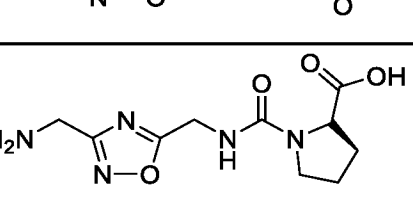
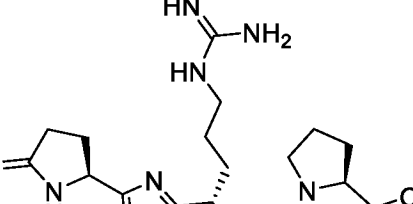
Соединение	Структура
16	
17	
18	
19	
20	
21	
22	
23	

Соединение	Структура
24	
25	
26	
27	
28	
29	

Соединение	Структура
30	
31	
32	
33	
34	
35	

Соединение	Структура
36	
37	
38	
39	
40	
41	

Соединение	Структура
42	
43	
44	
45	
46	
47	
48	

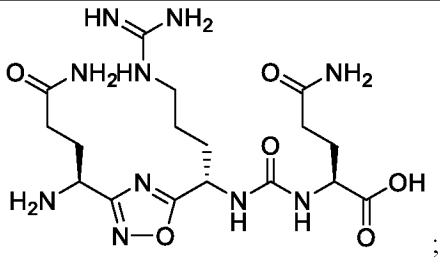
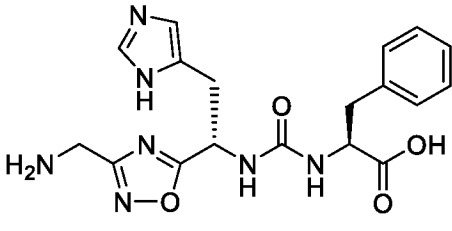
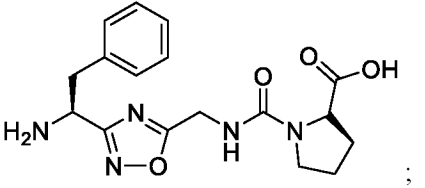
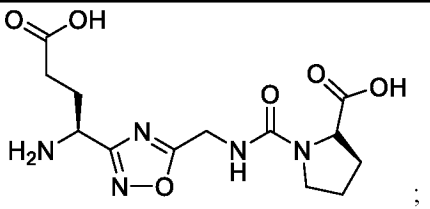
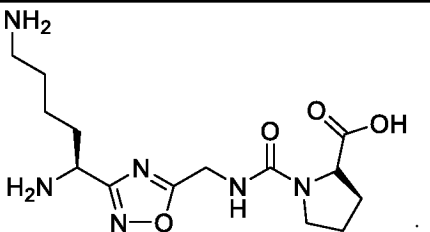
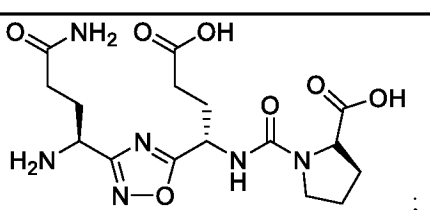
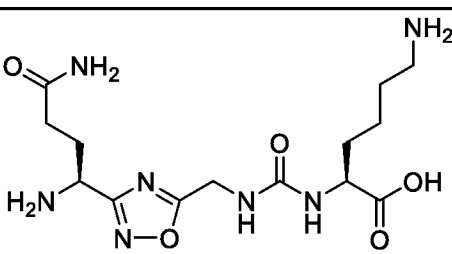
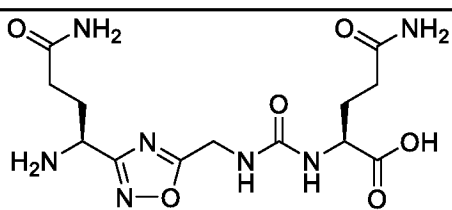
Соединение	Структура
49	
50	
51	
52	
53	
54	

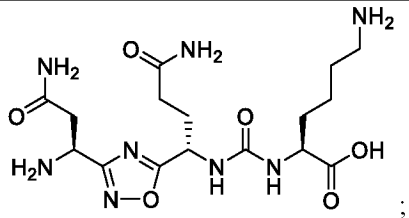
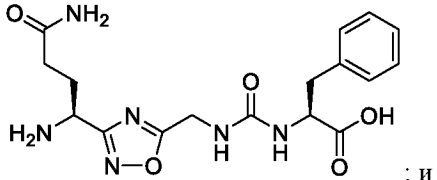
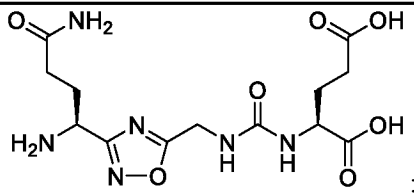
или их фармацевтически приемлемых солей или амидов или сложных эфиров или стереоизомеров.

В определенных вариантах реализации в настоящем изобретении предложено соединение, выбранное из:

Соединение	Структура
------------	-----------

2	
3	
5	
6	
7	
8	
10	

12	
14	
16	
17	
18	
21	
41	
42	

43	
49	
50	

или их фармацевтически приемлемых солей или амидов или сложных эфиров или стереоизомеров.

В определенных вариантах реализации в настоящем изобретении предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединения, такие как описано в настоящем документе, необязательно в смеси с фармацевтически приемлемым носителем или разбавителем.

5 В настоящем изобретении также предложены способы получения составов описанных соединений для фармацевтического введения.

Композиции и способы согласно настоящему изобретению можно применять для лечения индивидуума, нуждающегося в этом. В определенных вариантах реализации индивидуум представляет собой млекопитающее, такое как человек, или млекопитающее, не являющееся человеком. При введении животному, такому как человек, композицию или соединение предпочтительно вводят в виде фармацевтической композиции, содержащей, например, соединение согласно изобретению и фармацевтически приемлемый носитель. В предпочтительном варианте реализации, если указанные фармацевтические композиции предназначены для введения человеку, в частности, для инвазивных способов введения (т.е. способов, таких как инъекция или имплантация, при которых требуется преодоление эпителиального барьера для транспорта или диффузии), водный раствор является апиrogenным или по существу апиrogenным. Вспомогательные вещества могут быть выбраны, например, для задержки высвобождения агента или селективного направленного действия на одну или более клеток, тканей или органов. Фармацевтическая композиция может присутствовать в стандартной лекарственной форме, такой как таблетка, капсула (включая вскрываемую капсулу и желатиновую капсулу), гранула, лиофил для перерастворения, порошок, раствор, сироп, суппозиторий, инъекция и т.д. Композиция может также присутствовать в системе чрескожной доставки, например, в кожном пластыре. Композиция также может присутствовать в растворе, подходящем для местного применения, таком как глазные капли.

25 Фармацевтически приемлемый носитель может содержать физиологически приемлемые агенты, действие которых, например, заключается в стабилизации, повышении растворимости или повышении всасывания соединения согласно настоящему изобретению. Указанные физиологически приемлемые агенты

включают, например, углеводы, такие как глюкоза, сахароза или декстраны, антиоксиданты, такие как аскорбиновая кислота или глутатион, хелатообразующие агенты, низкомолекулярные белки или другие стабилизаторы или вспомогательные вещества. Выбор фармацевтически приемлемого носителя, включая физиологически приемлемый агент, зависит, например, от способа введения композиции. Препарат фармацевтической композиции может представлять собой самоэмульгирующуюся систему доставки лекарственного средства или самомикроэмульгирующуюся систему доставки лекарственного средства. Фармацевтическая композиция (препарат) также может представлять собой липосому или другую полимерную матрицу, в которую включено, например, соединение согласно изобретению. Липосомы, которые, например, содержат фосфолипиды или другие липиды, представляют собой нетоксичные физиологически приемлемые и метаболизирующиеся носители, которые относительно просто получать и вводить.

Фразу «фармацевтически приемлемый» используют в настоящем документе для описания соединений, материалов, композиций и/или лекарственных форм, которые в рамках обоснованного медицинского суждения подходят для применения в контакте с тканями человека и животных, не вызывая чрезмерную токсичность, раздражение, аллергический ответ или другую проблему или осложнение, и имеют приемлемое отношение польза/риск.

Фраза «фармацевтически приемлемый носитель» в настоящем документе обозначает фармацевтически приемлемое вещество, композицию или наполнитель, такой как жидкий или твердый наполнитель, разбавитель, вспомогательное вещество, растворитель или инкапсулирующее вещество. Каждый носитель должен быть «приемлемым» с точки зрения совместимости с другими ингредиентами состава и безвредности для пациента. Некоторые примеры веществ, которые можно применять в качестве фармацевтически приемлемых носителей, включают: (1) сахара, такие как лактоза, глюкоза и сахароза; (2) крахмалы, такие как кукурузный крахмал и картофельный крахмал; (3) целлюлозу и ее производные, такие как карбоксиметилцеллюлоза натрия, этилцеллюлоза и ацетат целлюлозы; (4) порошковый трагакант; (5) солод; (6) желатин; (7) тальк; (8) вспомогательные вещества, такие как масло какао и воски для суппозиториев; (9) масла, такие как арахисовое масло, хлопковое масло, сафлоровое масло, кунжутное масло, оливковое масло, кукурузное масло и соевое масло; (10) гликоли, такие как пропиленгликоль; (11) полиолы, такие как глицерин, сорбит, маннит и полиэтиленгликоль; (12) сложные эфиры, такие как этилолеат и этиллаурат; (13) агар; (14) буферные агенты, такие как гидроксид магния и гидроксид алюминия; (15) альгиновую кислоту; (16) апирогенную воду; (17) изотонический солевой раствор; (18) раствор Рингера; (19) этиловый спирт; (20) фосфатные буферные растворы; и (21) другие нетоксичные совместимые вещества, применяемые в фармацевтических составах.

Фармацевтическую композицию (препарат) можно вводить субъекту любым из ряда способов введения, включая, например, пероральный (например, в жидких лекарственных формах, таких как водные или неводные растворы или суспензии, таблетках, капсулах (включая вскрываемые капсулы и желатиновые капсулы), болюсах, порошках, гранулах, пастах для нанесения на язык); всасывание через слизистую оболочку полости рта (например, подязычно); анальный, ректальный или вагинальный (например, в виде пессария, крем или пенки); парентеральный (включая внутримышечный, внутривенный, подкожный или интратекальный, например, в виде стерильного раствора или суспензии); интраназальный; интраперитонеальный; подкожный; чрескожный (например, в виде пластыря, нанесенного на кожу); и

местный (например, в виде крема, мази или распыляемого состава, нанесенного на кожу, или в виде глазных капель). Соединение также может быть включено в состав, подходящий для ингаляции. В определенных вариантах реализации соединение может быть просто растворено или суспендировано в стерильной воде.

Композиции для удобства могут присутствовать в стандартной лекарственной форме и могут быть получены любыми способами, хорошо известными в области фармацевтики. Количество активного ингредиента, который можно объединять с веществом-носителем для получения стандартной лекарственной формы для однократного введения, может быть разным в зависимости от пациента, которого лечат, конкретного способа введения. Количество активного ингредиента, который можно объединять с веществом-носителем для получения стандартной лекарственной формы для однократного введения, в целом, представляет собой такое количество соединения, которое обеспечивает терапевтический эффект. В общем случае, указанное количество находится в диапазоне от примерно 1 процента до примерно девяноста девяти процентов активного ингредиента, предпочтительно от примерно 5 процентов до примерно 70 процентов, наиболее предпочтительно от примерно 10 процентов до примерно 30 процентов из ста процентов.

Способы получения указанных составов или композиций включают стадию объединения активного соединения, такого как соединение согласно настоящему изобретению, с носителем и необязательно с одним или более вспомогательными ингредиентами. В целом, составы получают путем равномерного и тщательного объединения соединения согласно настоящему изобретению с жидкими носителями или мелкодисперсными твердыми носителями или с обоими указанными видами носителей и, при необходимости, последующего придания формы продукту.

Составы согласно изобретению, подходящие для перорального введения, могут иметь форму капсул (включая вскрываемые капсулы и желатиновые капсулы), крахмальных капсул, таблеток, леденцов (включающих ароматизированную основу, как правило, сахарозу или трагакант), лиофилов, порошков, гранул или раствора или суспензии в водной или неводной жидкости или жидкой эмульсии типа масло-в-воде или вода-в-масле или эликсира или сиропа или пастилок (включающих инертную основу, такую как желатин и глицерин или сахароза и аравийская камедь) и/или растворов для полоскания рта и т.д., каждый из которых содержит предварительно определенное количество соединения согласно настоящему изобретению в качестве активного ингредиента. Композиции или соединения также можно вводить в виде болюса, каши или пасты.

Для получения твердых лекарственных форм для перорального введения (капсул (включая вскрываемые капсулы и желатиновые капсулы), таблеток, пилюль, драже, порошков, гранул и т.д.) активный ингредиент смешивают с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями, такими как цитрат натрия или фосфат дикальция, и/или с любым из следующего: (1) наполнителями или объемообразующими агентами, такими как крахмалы, лактоза, сахароза, глюкоза, маннит и/или кремниевая кислота; (2) связывающими веществами, такими как, например, карбоксиметилцеллюлоза, альгинаты, желатин, поливинилпирролидон, сахароза и/или аравийская камедь; (3) смачивающими веществами, такими как глицерин; (4) разрыхлителями, такими как агар-агар, карбонат кальция, картофельный или тапиоковый крахмал, альгиновая кислота, некоторые силикаты и карбонат натрия; (5) агентами, препятствующими растворению, такими как парафин; (6) ускорителями всасывания, такими как четвертичные аммонийные соединения; (7) увлажнителями, такими как, например, цетиловый спирт и глицерилмоностеарат; (8)

абсорбентами, такими как каолин и бентонитовая глина; (9) смазывающими веществами, такими как тальк, стеарат кальция, стеарат магния, твердые полиэтиленгликоли, лаурилсульфат натрия и их смеси; (10) комплексообразующими агентами, такими как, например, модифицированные и немодифицированные циклодекстрины; и (11) красителями. В случае капсул (включая вскрываемые капсулы и желатиновые капсулы), таблеток и пилюль фармацевтические композиции также могут содержать буферные агенты. Твердые композиции схожего типа также можно применять в качестве наполнителей в мягких и твердых желатиновых капсулах с применением вспомогательных веществ, таких как лактоза или молочные сахара, а также высокомолекулярные полиэтиленгликоли и т.д.

Таблетка может быть получена путем прессования или формования необязательно совместно с одним или более вспомогательными ингредиентами. Прессованные таблетки могут быть получены с использованием связывающего вещества (например, желатина или гидроксипропилметилцеллюлозы), смазывающего вещества, инертного разбавителя, консерванта, разрыхлителя (например, натрия крахмала гликолята или поперечно сшитой карбоксиметилцеллюлозы натрия), поверхностно-активного или диспергирующего агента. Формованные таблетки могут быть получены формованием в подходящем аппарате смеси порошкового соединения, смоченного инертным жидким разбавителем.

Таблетки и другие твердые лекарственные формы фармацевтических композиций, такие как драже, капсулы (включая вскрываемые капсулы и желатиновые капсулы), пилюли и гранулы, необязательно могут содержать насечки или могут быть получены с использованием покрытий и оболочек, таких как кишечнорастворимые покрытия и другие покрытия, хорошо известные в области получения фармацевтических составов. Они также могут быть получены с возможностью медленного или контролируемого высвобождения активного ингредиента с использованием, например, гидроксипропилметилцеллюлозы в разных отношениях для обеспечения желаемого профиля высвобождения, других полимерных матриц, липосом и/или микросфер. Они могут быть стерилизованы, например, путем фильтрования через фильтр, удерживающий бактерии, или включения стерилизующих агентов в виде стерильных твердых композиций, которые могут быть растворены в стерильной воде или какой-либо другой стерильной инъекционной среде непосредственно перед применением. Указанные композиции также могут необязательно содержать замутнители и могут представлять собой композиции, которые высвобождают активный(-ые) ингредиенты(-ы) только или предпочтительно в определенном участке желудочно-кишечного тракта необязательно с задержкой. Примеры заливочных композиций, которые можно применять, включают полимерные вещества и воски. Активный ингредиент также может присутствовать в микроинкапсулированной форме при необходимости совместно с одним или более описанными выше вспомогательными веществами.

Жидкие лекарственные формы, подходящие для перорального введения, включают фармацевтически приемлемые эмульсии, лиофилы для перерастворения, микроэмульсии, растворы, суспензии, сиропы и эликсиры. Помимо активного ингредиента жидкие лекарственные формы могут содержать инертные разбавители, обычно применяемые в данной области техники, такие как, например, вода или другие растворители, агенты, повышающие растворимость, и эмульгаторы, такие как этиловый спирт, изопропиловый спирт, этилкарбонат, этилацетат, бензиловый спирт, бензилбензоат, пропиленгликоль, 1,3-бутенгликоль, масла (в частности, хлопковое, арахисовое, кукурузное, зародышевое, оливковое, касторовое

и кунжутное масла), глицерин, тетрагидрофуриловый спирт, полиэтиленгликоли и сложные эфиры жирных кислот и сорбитана и их смеси.

5 Помимо инертных разбавителей пероральные композиции также могут включать адъюванты, такие как увлажнители, эмульгаторы и суспендирующие агенты, подсластители, вкусоароматические добавки, красители, ароматизаторы и консерванты.

Суспензии, помимо активных соединений, могут содержать суспендирующие агенты, такие как, например, этоксилированные изостеариловые спирты, полиоксиэтиленсорбит и сложные эфиры сорбитана, микрокристаллическая целлюлоза, метагидроксид алюминия, бентонит, агар-агар и трагакант и их смеси.

10 Составы фармацевтических композиций для ректального, вагинального или уретрального введения могут быть представлены в виде суппозитория, который может быть получен смешением одного или более активных соединений с одним или более подходящими нераздражающими вспомогательными веществами или носителями, содержащими, например, масло какао, полиэтиленгликоль, воск для суппозиториев или салицилат, и которые являются твердыми при комнатной температуре, но жидкими при температуре тела и, следовательно, плавятся в прямой кишке или полости влагалища и высвобождают активное соединение.

15 Составы фармацевтических композиций для введения в полость рта могут быть представлены в виде жидкости для полоскания полости рта, или перорального распыляемого состава или пероральной мази.

20 В качестве альтернативы или в дополнение, композиции могут быть получены с возможностью доставки через катетер, стент, проволоочный интродьюсер или другое внутрисветное устройство. Использование указанных устройств может быть особенно эффективным для доставки в мочевой пузырь, мочеиспускательный канал, мочеточник, прямую кишку или кишечник.

Составы, подходящие для внутривагинального введения, также включают pessaries, тампоны, кремы, гели, пасты, пенки или распыляемые составы, содержащие известные носители, считающиеся пригодными в данной области техники.

25 Лекарственные формы для местного или чрескожного введения включают порошки, распыляемые составы, мази, пасты, кремы, лосьоны, гели, растворы, пластыри и ингаляционные препараты. Активное соединение может быть смешано в стерильных условиях с фармацевтически приемлемым носителем и любыми консервантами, буферами или вытеснителями, если это требуется.

30 Мази, пасты, кремы и гели помимо активного соединения могут содержать вспомогательные вещества, такие как животные и растительные жиры, масла, воски, парафины, крахмал, трагакант, производные целлюлозы, полиэтиленгликоли, силиконы, бентониты, кремниевую кислоту, тальк и оксид цинка или их смеси.

35 Порошки и распыляемые составы могут содержать помимо активного соединения вспомогательные вещества, такие как лактоза, тальк, кремниевая кислота, гидроксид алюминия, силикаты кальция и полиамидный порошок или смеси указанных веществ. Распыляемые составы могут дополнительно содержать стандартные вытеснители, такие как хлорфторуглеводороды и летучие незамещенные углеводороды, такие как бутан и пропан.

Чрескожные пластыри обладают дополнительным преимуществом, обеспечивая контролируемую доставку соединения согласно настоящему изобретению в организм. Указанные лекарственные формы могут быть получены растворением или диспергированием активного соединения в подходящей среде. Также можно применять усилители всасывания для повышения прохождения соединения через кожу. Скорость этого прохождения можно контролировать, либо обеспечивая контролируемую скорость мембрану, либо диспергируя соединение в полимерной матрице или геле.

Фразы «парентеральное введение» и «вводимый парентерально» в настоящем документе обозначают способы введения, отличные от кишечного и местного введения, которые проводят, как правило, путем инъекции, и включают без ограничений внутривенную, внутримышечную, внутриартериальную, интратекальную, внутрикапсулярную, внутриорбитальную, внутрисердечную, внутрикожную, интраперитонеальную, транстрахеальную, подкожную, субкутикулярную, внутрисуставную, субкапсулярную, субарахноидальную, интраспинальную и внутригрудинную инъекцию и инфузию.

Фармацевтические композиции, подходящие для парентерального введения, содержат одно или более активных соединений в комбинации с одним или более фармацевтически приемлемыми стерильными изотоническими водными или неводными растворами, дисперсиями, суспензиями или эмульсиями или стерильными порошками, которые непосредственно перед применением можно перерастворять с получением стерильных инъекционных растворов или дисперсий, которые могут содержать антиоксиданты, буферы, бактериостаты, растворенные вещества, которые делают состав изотоничным с кровью предполагаемого потребителя, или суспендирующие агенты или загустители.

Примеры подходящих водных и неводных носителей, которые можно применять в фармацевтических композициях согласно изобретению, включают воду, этанол, полиолы (такие как глицерин, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль и т.д.) и их подходящие смеси, растительные масла, такие как оливковое масло, и подходящие для инъекций органические сложные эфиры, такие как этилолеат. Необходимую текучесть можно поддерживать, например, с использованием материалов покрытий, таких как лецитин, сохраняя требуемый размер частиц в случае дисперсий, а также с использованием поверхностно-активных веществ.

Указанные композиции также могут содержать адъюванты, такие как консерванты, увлажнители, эмульгаторы и диспергирующие агенты. Предотвращение действия микроорганизмов может быть обеспечено путем включения разных антибактериальных и противогрибковых агентов, например, парабена, хлорбутанола, фенолсорбиновой кислоты и т.д. Также было бы желательным включение в композиции изотонических агентов, таких как сахара, хлорид натрия и т.д. Кроме того, пролонгирование всасывание инъекционной фармацевтической формы может быть обеспечено путем включения агентов, которые задерживают всасывание, таких как моностеарат алюминия и желатин.

В некоторых случаях для продления действия лекарственного средства желательно замедлить всасывание лекарственного средства после подкожной или внутримышечной инъекции. Это может быть достигнуто с использованием жидкой суспензии кристаллического или аморфного вещества, имеющего низкую растворимость в воде. Скорость всасывания лекарственного средства в этом случае зависит от скорости его растворения, которая, в свою очередь, может зависеть от размера кристаллов и кристаллической

формы. В качестве альтернативы, всасывание вводимой парентерально лекарственной формы задерживают путем растворения или суспендирования лекарственного средства в масляном наполнителе.

Инъекционные формы депо получают путем образования матриц биоразлагаемых полимеров, таких как полилактид-полигликолид, микроинкапсулированных предложенными соединениями. В зависимости от отношения лекарственного средства к полимеру и природы конкретного применяемого полимера можно контролировать высвобождение лекарственного средства. Примеры других биоразлагаемых полимеров включают сложные поли(ортоэфиры) и поли(ангидриды). Инъекционные составы депо также получают путем заключения лекарственного средства в липосомы или микроэмульсии, совместимые с тканями организма.

Для применения в способах согласно настоящему изобретению активные соединения можно вводить как таковые или в виде фармацевтической композиции, содержащей, например, от 0,1 до 99,5% (более предпочтительно от 0,5 до 90%) активного ингредиента в комбинации с фармацевтически приемлемым носителем.

Способы введения также могут быть обеспечены с использованием перезаряжаемых или биоразлагаемых устройств. В последние годы были разработаны и испытаны *in vivo* разнообразные полимерные устройства с замедленным высвобождением для контролируемой доставки лекарственных средств, включая белковые биофармацевтические препараты. Для получения имплантата для длительного высвобождения соединения в конкретном целевом участке можно применять разнообразные биосовместимые полимеры (включая гидрогели), включая как биоразлагаемые, так и небiorазлагаемые полимеры.

Фактическую дозировку активных ингредиентов в фармацевтических композициях можно изменять таким образом, чтобы получать количество активного ингредиента, которое является эффективным для достижения желательного терапевтического ответа для конкретного пациента, композиции и способа введения в отсутствие токсичности для пациента.

Выбранная дозировка зависит от ряда факторов, включая активность конкретного применяемого соединения или комбинации соединений или их сложных эфиров, солей или амидов, способ введения, время введения, скорость выведения конкретного(-ых) применяемого(-ых) соединения(-ий), продолжительность лечения, применение других лекарственных средств, возраст, пол, массу тела, состояние, общее состояние здоровья и анамнез пациента, которого лечат, и схожие факторы, хорошо известные в области медицины.

В целом, подходящая дневная доза активного соединения, применяемого в композициях и способах согласно изобретению, представляет собой такое количество соединения, которое соответствует наименьшей дозе, эффективно обеспечивающей терапевтический эффект. Указанная эффективная доза, в общем случае, зависит от факторов, описанных выше.

При желании, эффективную дневную дозу активного соединения можно вводить в виде одной, двух, трех, четырех, пяти, шести или более поддоз по отдельности с соответствующими интервалами в течение дня необязательно в стандартных лекарственных формах. В определенных вариантах реализации настоящего изобретения активное соединение можно вводить два или три раза в день. В предпочтительных вариантах реализации активное соединение вводят один раз в день.

Пациентом, получающим указанное лечение, является любое животное, нуждающееся в этом, включая приматов, в частности человека, и других млекопитающих, таких как лошади, крупный рогатый скот, свиньи и овцы, и домашняя птица, а также домашние животные, в целом.

5 В композициях также могут присутствовать увлажнители, эмульгаторы и смазывающие вещества, такие как лаурилсульфат натрия и стеарат магния, а также красители, антиадгезионные агенты, агенты покрытия, подсластители, вкусоароматические добавки и ароматизаторы, консерванты и антиоксиданты.

10 Примеры фармацевтически приемлемых антиоксидантов включают: (1) водорастворимые антиоксиданты, такие как аскорбиновая кислота, цистеина гидрохлорид, бисульфат натрия, метабисульфит натрия, сульфит натрия и т.д.; (2) растворимые в маслах антиоксиданты, такие как аскорбилпальмитат, бутилированный гидроксианизол (БГА), бутилированный гидрокситолуол (БГТ), лецитин, пропилгаллат, альфа-токоферол и т.д.; и (3) агенты, образующие хелаты с металлами, такие как лимонная кислота, этилендиаминтетрауксусная кислота (ЭДТА), сорбит, винная кислота, фосфорная кислота и т.д.

15 В определенных вариантах реализации соединения, описанные в настоящем документе, усиливают фагоцитарную активность макрофагов в отношении раковой клетки, например, клетки ОМЛ. В других вариантах реализации фагоцитарная активность усиливается, например, на 1%, 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80% или 90%, по сравнению с макрофагами в отсутствие соединений, описанных в настоящем документе.

В определенных вариантах реализации в настоящем изобретении предложены применения соединений согласно настоящему изобретению для получения лекарственного средства.

20 В определенных вариантах реализации в настоящем изобретении предложены применения соединений согласно настоящему изобретению для получения лекарственного средства, например, для лечения рака.

В определенных вариантах реализации в настоящем изобретении предложены способы лечения рака, где способ включает введение соединений согласно настоящему изобретению, например, в терапевтически эффективном количестве, субъекту, нуждающемуся в этом.

25 В определенных вариантах реализации в настоящем изобретении предложены способы подавления роста опухолевых клеток и/или метастазов путем введения соединения согласно настоящему изобретению, например, в терапевтически эффективном количестве, субъекту, нуждающемуся в этом.

30 В определенных вариантах реализации в настоящем изобретении предложено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или амид или сложный эфир или стереоизомер для лечения рака, где

R_a представляет собой водород; и R_1 представляет собой водород, $-(CH_2)_2CONH_2$, $-(CH_2)_2COOH$, $-CH_2COOH$, $-(CH_2)_3NH(C=NH)NH_2$, $-(CH_2)_4NH_2$, $-CH_2CONH_2$, $-CH(CH_3)-CH_2-CH_3$, $-CH_2$ -арил или $-CH_2$ -гетероарил, причем указанные арил и гетероарил являются незамещенными; или R_a и R_1 совместно с атомами, к которым они присоединены, образуют пирролидиновое кольцо, необязательно замещенное оксо-группой;

R₂ представляет собой водород, -CH₂-ОН, -(CH₂)₃NHC(=NH)NH₂, -(CH₂)₂CONH₂, -(CH₂)₂COOH, -CH₂-арил или -CH₂-гетероарил; причем указанные арил и гетероарил являются незамещенными;

5 R_b представляет собой водород; и R₃ представляет собой водород, -CH₂-арил, -(CH₂)₃NHC(=NH)NH₂, -CH₂COOH, -CH(CH₃)-CH₂-CH₃, -CH₂-CH(CH₃)₂, -(CH₂)₂CONH₂, -(CH₂)₂COOH, -(CH₂)₄NH₂ или -CH₂-гетероарил; причем указанные арил и гетероарил являются незамещенными; или R_b и R₃ совместно с атомами, к которым они присоединены, образуют пирролидиновое кольцо.

Типовые опухолевые клетки включают клетки рака, включая, но не ограничиваясь ими, меланому, рак почки, рак предстательной железы, рак молочной железы, рак толстой кишки и рак легкого, рак кости, рак поджелудочной железы, рак кожи, рак головы и шеи, кожную или внутриглазную злокачественную меланому, рак матки, рак яичника, рак прямой кишки, рак области анального отверстия, рак желудка, рак яичек, карциному фаллопиевых труб, карциному эндометрия, карциному шейки матки, карциному влагалища, карциному вульвы, лимфому Ходжкина, неходжкинскую лимфому, рак пищевода, рак тонкого кишечника, рак эндокринной системы, рак щитовидной железы, рак паращитовидной железы, рак надпочечников, саркому мягких тканей, рак мочепускающего канала, рак пениса, хронические или острые лейкозы, включая острый миелоидный лейкоз, хронический миелоидный лейкоз, острый лимфобластный лейкоз, хронический лимфоцитарный лейкоз, детские солидные опухоли, лимфоцитарную лимфому, рак мочевого пузыря, рак почки или мочеточника, карциному почечной лоханки, новообразования в центральной нервной системе (ЦНС), немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ), первичную лимфому ЦНС, опухолевый ангиогенез, опухоль позвоночника, глиому ствола головного мозга, аденому гипофиза, саркому Капоши, эпидермоидный рак, плоскоклеточный рак, Т-клеточную лимфому, В-клеточные лимфомы, раковые заболевания, вызванные факторами окружающей среды, включая рак, вызванный асбестозом (например, мезотелиому) и комбинации указанных раковых заболеваний.

В определенных вариантах реализации в настоящем изобретении предложены применения соединений согласно настоящему изобретению для получения лекарственного средства для лечения бактериальной, вирусной и грибковой инфекции, а также способы введения соединений согласно настоящему изобретению, например, в терапевтически эффективном количестве, для лечения бактериальной, вирусной или грибковой инфекции.

В других вариантах реализации настоящего изобретения предложены способы лечения инфекции путем блокирования пути CD-47, включающие введение соединения согласно настоящему изобретению субъекту, нуждающемуся в этом, например, в терапевтически эффективном количестве.

В определенных вариантах реализации в изобретении предложены применения соединений согласно настоящему изобретению для ингибирования пути CD-47.

В определенных вариантах реализации в настоящем изобретении предложены способы лечения инфекционного заболевания у субъекта, включающие введение соединения согласно настоящему изобретению, например, в терапевтически эффективном количестве, для лечения инфекционного заболевания.

Типовые инфекционные заболевания включают, но не ограничиваются ими, ВИЧ, грипп, герпес, жиа́рдиаз, малярию, лейшманиоз, патогенную инфекцию, вызванную вирусом гепатита (А, В и С), вирусом герпеса (например, VZV, HSV-I, HAV-6, HSV-II и CMV), вирусом Эпштейна-Барра, аденовирусом, вирусом гриппа, флавивирусами, эховирусом, риновирусом, коксакивирусом, респираторно-синцитиальным вирусом, вирусом свинки, ротавирусом, вирусом кори, вирусом краснухи, парвовирусом, вирусом осповакцины, вирусом HTLV, вирусом денге, папилломавирусом, вирусом моллюска, полиовирусом, вирусом бешенства, вирусом JC и вирусом арбовирусного энцефалита, патогенную инфекцию, вызванную бактерией хламидией, бактерией риккетсией, микобактерией, стафилококками, стрептококками, пневмококками, менингококками и конококками, клебсиеллой, протеусом, серратией, псевдомонадами, *E. coli*, легионеллой, дифтерией, сальмонеллой, бациллами, бактериями холеры, столбняка, ботулизма, сибирской язвы, чумы, лептоспироза и болезни Лайма, патогенную инфекцию, вызванную грибами *Candida* (*albicans*, *krusei*, *glabrata*, *tropicalis* и т.д.), *Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus* (*fumigatus*, *niger* и т.д.), Genus *Mucorales* (*mucor*, *absidia*, *rhizopus*), *Sporothrix schenckii*, *Blastomyces dermatitidis*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Coccidioides immitis* и *Histoplasma capsulatum*, и патогенную инфекцию, вызванную паразитами *Entamoeba histolytica*, *Balantidium coli*, *Naegleria fowleri*, *Acanthamoeba* sp., *Giardia lamblia*, *Cryptosporidium* sp., *Pneumocystis carinii*, *Plasmodium vivax*, *Babesia microti*, *Trypanosoma brucei*, *Trypanosoma cruzi*, *Leishmania donovani*, *Toxoplasma gondii*, *Nippostrongylus brasiliensis*.

В определенных вариантах реализации в настоящем изобретении предложен способ лечения или задержки прогрессирования атеросклероза или рассеянного склероза, опосредованного CD47, у индивидуума, включающий введение указанному индивидууму эффективного количества соединения формулы (I).

В определенных вариантах реализации в настоящем изобретении предложены способы лечения атеросклероза и рассеянного склероза у субъекта, включающие введение терапевтически эффективного количества соединения формулы (I).

Соединения можно применять как таковые или, предпочтительно, в составе фармацевтической композиции, в которой соединение смешано с одним или более фармацевтически приемлемыми веществами.

Термин «лечение» включает профилактическое и/или терапевтическое лечение. Термин «профилактическое или терапевтическое» лечение общепризнан в данной области техники и включает введение хозяину одной или более предложенных композиций. Лечение, если его проводят до клинических проявлений нежелательного состояния (например, заболевания или другого нежелательного состояния животного-хозяина), является профилактическим (т.е. оно защищает хозяина от развития нежелательного состояния), при этом, если его проводят после проявления нежелательного состояния, то лечение является терапевтическим (т.е. оно предназначено для снижения, ослабления или стабилизации существующего нежелательного состояния или его побочных эффектов).

В настоящем документе термин «соединение(-я)» включает соединения формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID), (IE), (IF) и их фармацевтически приемлемые соли или стереоизомеры.

Термин «арил» в настоящем документе включает, если конкретно не указано иное, замещенные или незамещенные состоящие из одного кольца ароматические группы, в которых каждый атом в кольце представляет собой углерод. Предпочтительно кольцо представляет собой 5-7-членное кольцо, более

предпочтительно 6-членное кольцо. Термин «арил» также включает полициклические системы колец, содержащие два или более циклических колец, в которых два или более атомов углерода являются общими для двух соседних колец, причем по меньшей мере одно из колец является ароматическим, а, например, другие циклические кольца могут представлять собой циклоалкилы, циклоалкенилы, циклоалкинилы, арилы, гетероарилы и/или гетероциклилы. Арильные группы включают бензол, нафталин, фенантрен и т.д. Предпочтительно термин «арил» включает фенил.

Термин «гетероарил» включает, если конкретно не указано иное, замещенные или незамещенные ароматические структуры, содержащие одно кольцо, предпочтительно 5-7-членные кольца, более предпочтительно 5-6-членные кольца, в структуры которых включен по меньшей мере один гетероатом, предпочтительно от одного до четырех гетероатомов, более предпочтительно один или два гетероатома. Термины «гетероарил» и «гетарил» также включают полициклические системы колец, содержащие два или более циклических колец, в которых два или более атомов углерода являются общими для двух соседних колец, причем по меньшей мере одно из колец является гетероароматическим, а, например, другие циклические кольца могут представлять собой циклоалкилы, циклоалкенилы, циклоалкинилы, арилы, гетероарилы и/или гетероциклилы. Гетероарильные группы включают, например, пиррол, фуран, тиафен, имидазол, оксазол, тиазол, пиразол, пиридин, пиразин, пиридазин, индол, 1,2,4-оксадиазол, 1,3,4-оксадиазол, 1,3,4-тиадиазол, бензимидазол, пиримидин и т.д. Гетероарильная группа может быть замещена по одному или более положениям, если это допускается валентностью, любыми необязательными заместителями, описанными в настоящем документе. Предпочтительно термин «гетероарил» включает имидазолил и индолил.

Термин «ацил» известен в данной области техники и относится к группе, представленной общей формулой алкил-C(O)—. Примеры «ацильных» групп включают, но не ограничиваются ими, ацетил, пропионил и бутирил.

В настоящем документе терапевтическое средство, которое «предупреждает» нарушение или состояние, относится к соединению, которое в статистической выборке снижает число случаев нарушения или состояния в выборке после лечения по сравнению с контрольной выборкой без лечения или задерживает проявление или снижает тяжесть одного или более симптомов нарушения или состояния по сравнению с контрольной выборкой без лечения.

Термин «лечение» включает профилактическое и/или терапевтическое лечение. Термин «профилактическое или терапевтическое» лечение общепризнан в данной области техники и включает введение хозяину одной или более предложенных композиций. Лечение, если его проводят до клинических проявлений нежелательного состояния (например, заболевания или другого нежелательного состояния животного-хозяина), является профилактическим (т.е. оно защищает хозяина от развития нежелательного состояния), при этом, если его проводят после проявления нежелательного состояния, то лечение является терапевтическим (т.е. оно предназначено для снижения, ослабления или стабилизации существующего нежелательного состояния или его побочных эффектов).

В настоящем документе фраза «задержка прогрессирования» относится к процедурами или применениям, которые предназначены для временной задержки развития заболевания или симптомов

заболевания (включая временную задержку появления или возникновения по меньшей мере одного симптома конкретного заболевания).

Предполагается, что термин «пролекарство» включает соединения, которые в физиологических условиях превращаются в терапевтически активные агенты согласно настоящему изобретению (например, в соединении формулы (I)). Общим способом получения пролекарства является включение одного или более выбранных фрагментов, которые гидролизуются в физиологических условиях и высвобождают целевую молекулу. В других вариантах реализации пролекарство превращается в результате ферментной активности животного-хозяина. Например, сложные эфиры или карбонаты (например, сложные эфиры или карбонаты спиртов или карбоновых кислот) являются предпочтительными пролекарствами согласно настоящему изобретению. В определенных вариантах реализации некоторые или все соединения формулы (I) в составе, представленном выше, могут быть заменены на соответствующее подходящее пролекарство, например, где гидроксил в исходном соединении присутствует в виде сложного эфира или карбоната, или группа карбоновой кислоты в исходном соединении присутствует в виде сложного эфира.

В настоящем документе термин «содержать» или «содержащий», в общем случае, используются во включительном значении, то есть, допускают наличие одного или более дополнительных (неуказанных) отличительных признаков или компонентов.

В настоящем документе термин «включающий», а также другие формы, такие как «включать», «включает» и «включая», являются неограничивающими.

В настоящем документе термин «заболевание» или «нарушение» относится к патологическому состоянию в организме, вызванному причинами или в условиях, включая, но не ограничиваясь ими, инфекции, приобретенные состояния, генетические состояния, и характеризующемуся симптомами, позволяющими идентифицировать его. Заболевания и нарушения также включают те, что вызваны в отсутствие соединений, таких как модуляторы TIGIT.

В настоящем документе «пациент» или «субъект» или «индивидуум», которого лечат, включает человека и животных, не являющихся человеком, включая млекопитающих. Млекопитающие включают приматов, таких как человек, шимпанзе, гориллы и обезьяны; домашних животных, таких как собаки, лошади, кошки, свиньи, козы, коровы; и грызунов, таких как мыши, крысы, хомяки и песчанки.

Настоящее изобретение включает фармацевтически приемлемые соли соединений согласно изобретению и их применение в композициях и способах согласно настоящему изобретению. В определенных вариантах реализации предполагаемые соли согласно изобретению включают, но не ограничиваются ими, соли алкил-, диалкил-, триалкил- или тетраалкиламмония. В определенных вариантах реализации предполагаемые соли согласно изобретению включают, но не ограничиваются ими, соли L-аргинина, бенэнтамина, бензатина, бетанина, гидроксида кальция, холина, деанола, диэтанолamina, диэтиламина, 2-(диэтиламино)этанола, этанолamina, этилендиамина, N-метилглюкамина, гидрабина, 1H-имидазола, лития, L-лизина, магния, 4-(2-гидроксиэтил)морфолина, пиперазина, калия, 1-(2-гидроксиэтил)пирролидина, натрия, триэтанолamina, трометанина и цинка. В определенных вариантах реализации предполагаемые соли согласно изобретению включают, но не ограничиваются ими, соли Na, Ca, K, Mg, Zn или других металлов.

Фармацевтически приемлемые соли присоединения кислоты также могут существовать в виде разных сольватов, например, с водой, метанолом, этанолом, диметилформамидом и т.д. Также можно получать смеси указанных сольватов. Источником образования указанного сольвата может являться использование кристаллизационного растворителя, использование для получения или кристаллизации растворителя, имеющего характерные свойства, или внесение затравки в указанный растворитель.

Предполагается, что в настоящем документе термин «фармацевтически приемлемая соль» включает все соли, известные и применяемые в области фармацевтических препаратов. Фармацевтически приемлемые соли включают, но не ограничиваются ими, соли аминов, включая, но не ограничиваясь ими, хлорпрокаин, холин, N,N'-дибензилэтилендиамин, аммоний, диэтаноламин и другие гидроксиалкиламины, этилендиамин, N-метилглюкамин, прокаин, N-бензилфенэтиламин, 1-пара-хлорбензил-2-пирролидин-1'-илметилбензимидазол, диэтиламин и другие алкиламины, пиперазин и трис(гидроксиметил)аминометан; соли щелочных металлов, включая, но не ограничиваясь ими, литий, калий и натрий; соли щелочноземельных металлов, включая, но не ограничиваясь ими, барий, кальций и магний; соли переходных металлов, включая, но не ограничиваясь ими, цинк; и соли других металлов, включая, но не ограничиваясь ими, гидрофосфат натрия и фосфат динатрия; а также включают, но не ограничиваются ими, соли минеральных кислот, включая, но не ограничиваясь ими, гидрохлориды и сульфаты; и соли органических кислот, включая, но не ограничиваясь ими, ацетаты, лактаты, малаты, тартраты, цитраты, аскорбаты, сукцинаты, бутираты, валераты и фумараты. Примеры фармацевтически приемлемых солей включают ацетат, лактобионат, бензолсульфонат, лаурат, бензоат, малат, бикарбонат, малеат, бисульфат, манделат, битартрат, мезилат, борат, метилбромид, метилнитрат, эдетат кальция, метилсульфат, камзилат, мукат, карбонат, нафзилат, бромид, хлорид, нитрат, клавуланат, соль N-метилглюкамина, цитрат, аммонийную соль, дигидрохлорид, олеат, эдетат, оксалат, эдизилат, памоат (эмбонат), эстолат, пальмитат, эзилат, пантотенат, фумарат, фосфат/дифосфат, глюцептат, полигалактуронат, глюконат, салицилат, глутамат, стеарат, гликоллиларсанилат, сульфат, гексилрезорцинат, субацетат, соль гидабамина, сукцинат, гидробромид, таннат, гидрохлорид, тартрат, гидроксинафтоат, теоклат, йодид, тозилат, триэтиодид, лактат, паноат и валерат, которые можно применять в лекарственной форме для модификации растворимости или характеристик гидролиза или можно применять в составах с замедленным высвобождением или составах пролекарств. Получение фармацевтически приемлемых солей, описанных выше, и других типичных фармацевтически приемлемых солей более полно описано в Berg et al., "Pharmaceutical Salts," J. Pharm. Sci. 66: 1-19 (1977).

В определенных предпочтительных вариантах реализации настоящее изобретение включает фармацевтически приемлемые соли соединений согласно изобретению и их применение в композициях и способах согласно настоящему изобретению. В определенных вариантах реализации предполагаемые соли согласно изобретению включают, но не ограничиваются ими, соли алкил-, диалкил-, триалкил- или тетраалкиламмония. В определенных вариантах реализации предполагаемые соли согласно изобретению включают, но не ограничиваются ими, соли L-аргинина, бенэнтамина, бензатина, бетаина, гидроксида кальция, холина, деанола, диэтанолamina, диэтиламина, 2-(диэтиламино)этанола, этаноламина, этилендиамина, N-метилглюкамина, гидабамина, 1H-имидазола, лития, L-лизина, магния, 4-(2-гидроксиэтил)морфолина, пиперазина, калия, 1-(2-гидроксиэтил)пирролидина, натрия, триэтанолamina, трометаминa и цинка. В определенных вариантах реализации предполагаемые соли согласно изобретению включают, но не ограничиваются ими, соли Na, Ca, K, Mg, Zn или других металлов.

Фармацевтически приемлемые соли присоединения кислоты также могут существовать в виде разных сольватов, например, с водой, метанолом, этанолом, диметилформамидом и т.д. Также можно получать смеси указанных сольватов. Источником образования указанного сольвата может являться использование кристаллизационного растворителя, использование для получения или кристаллизации растворителя, имеющего характерные свойства, или внесение затравки в указанный растворитель.

Термин «стереоизомеры» относится к любым энантиомерам, диастереоизомерам или геометрическим изомерам, например, соединений согласно изобретению. Если соединения согласно изобретению являются хиральными, то они могут существовать в рацемической или оптически активной форме. Так как фармацевтическая активность рацематов или стереоизомеров соединений согласно изобретению может быть разной, то применение соединений, обогащенных одним из энантиомеров, могло бы быть желательным. В этих случаях конечный продукт или даже промежуточные вещества могут быть разделены на энантиомерные соединения химическими или физическими средствами, известными специалистам в данной области техники, или же могут применяться как таковые в синтезе. В случае рацемических аминов диастереомеры получают из смеси путем приведения во взаимодействие с оптически активным разделяющим агентом. Примерами подходящих разделяющих агентов являются оптически активные кислоты, такие как R- и S-формы винной кислоты, диацетилвинной кислоты, дибензоилвинной кислоты, миндальной кислоты, яблочной кислоты, молочной кислоты, подходящих N-защищенных аминокислот (например, N-бензоилпролина или N-бензолсульфонилпролина) или разных оптически активных камфорсульфокислот. Кроме того, предпочтительным является хроматографическое разделение энантиомеров с использованием оптически активного разделяющего агента (например, динитробензоилфенилглицина, триацетата целлюлозы или других производных углеводов или превращенных в хиральные вещества метакрилатных полимеров, иммобилизованных на силикагеле).

Термин «сложный эфир» в настоящем документе относится к группе $-C(O)OR_{11}$, где R_{11} представляет собой гидрокарбильную группу.

Термин «амид» в настоящем документе относится к группе $-C(O)NH_2$.

В определенных вариантах реализации соединения согласно изобретению могут представлять собой рацематы. В определенных вариантах реализации соединения согласно изобретению могут быть обогащены одним из энантиомеров. Например, соединение согласно изобретению может иметь э.и. более 30%, э.и. 40%, э.и. 50%, э.и. 60%, э.и. 70%, э.и. 80%, э.и. 90% или э.и. 95% или более. В определенных вариантах реализации соединения согласно изобретению могут содержать более одного стереоцентра. В определенных из указанных вариантов реализации соединения согласно изобретению могут быть обогащены одним или более диастереомерами. Например, соединение согласно изобретению может иметь д.и. более 30%, д.и. 40%, д.и. 50%, д.и. 60%, д.и. 70%, д.и. 80%, д.и. 90% или даже д.и. 95% или более.

Термин «субъект» включает млекопитающих (в частности, человека) и других животных, таких как домашние животные (например, комнатные животные, включая кошек и собак) и недомашние животные (такие как дикие животные).

Сокращения, используемые в описании, в целом, приведены ниже и имеют конкретное указанное значение.

°C (градусы Цельсия); % (уровень в процентах); ACN (ацетонитрил), солевой раствор (раствор NaCl); CH₂Cl₂/ДХМ (дихлорметан); Вос (трет-бутоксикарбонил); DIC: N,N'-диизопропилкарбодимид; ДМФА (диметилформамид); EtOH (этанол); Et₂NH (диэтиламин); ECF (этилхлорформиат), Fmoc (9-флуоренилметоксикарбонил); г (граммы); ч (часы); ВЭЖХ (высокоэффективная жидкостная хроматография); К₂СО₃ (карбонат калия); ЖХМС (жидкостная хроматография-масс-спектрометрия); ммоль (миллимоли); М (молярность); мкл (микролитр); мл (миллилитр); мг (миллиграмм); мин (минуты); NaHCO₃ (бикарбонат натрия); NMM (N-метилморфолин); Na₂SO₄ (сульфат натрия); NH₃ (аммиак), NH₂OH.HCl (гидрохлорид гидроксилamina), HOBt (гидроксibenзотриазол); преп-ВЭЖХ (препаративная высокоэффективная жидкостная хроматография); ТЭА/Et₃N (триэтиламин); ТГФ (тетрагидрофуран); ТФУК (трифторуксусная кислота); ТФУКА (ангидрид трифторуксусной кислоты), TIPS (триизопропилсилан); t_R (время удерживания).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

В настоящем изобретении предложены способы получения соединений формулы (I) согласно процедурам, приведенным в следующих примерах, с использованием соответствующих веществ. Специалистам в данной области техники будет понятно, что для получения указанных соединений можно вносить известные изменения в условия и способы в последующих методиках получения. Кроме того, при помощи подробно описанных способов специалист в данной области техники сможет получить дополнительные соединения согласно настоящему изобретению.

Промежуточные соединения или исходные вещества, требуемые для синтеза, являются коммерчески доступными (из коммерческих источников, таких как Sigma-Aldrich, USA или Germany; Chem-Impex USA; G.L. Biochem, China, и Spectrochem, India), или, в качестве альтернативы, указанные промежуточные соединения или исходные вещества могут быть получены способами, известными из литературы. Изобретение более подробно описано в следующих конкретных примерах.

Способы аналитической ВЭЖХ:

Способ-1:

Колонка: ZIC-HILLIC (Sequant), C18 (4,6 X 250 мм, 5 мкм) 200 Å

Расход: 1,0 мл/мин; темп. колонки: 25,0°C

Подвижная фаза: A= 5 mM ацетат аммония pH-4,0 (уксусная кислота), IACN

Градиент (Время/% B): 0/85, 2/85, 20/40, 20,1/85, 30/85.

Способ 2:

Колонка: Phenomenex Aeris peptide C18 (2) 100A (250 x 4,6 мм, 3,6 мкм)

Расход: 1,0 мл/мин; темп. колонки: 25,0°C

Подвижная фаза: A= 0,1% ТФУК (водн.), B=ACN

Градиент (время/% В): 0/2, 2/2, 15/70, 20/95, 25/100, 30/100, 32/2, 42/2

Способ препаративной ВЭЖХ:

Препаративную ВЭЖХ проводили на колонке Phenomenex Luna 5 мкм 100 Å (250 мм × 21,2 мм, 5 мкм), расход: 15,0 мл/мин. Используемые условия элюирования: буфер А: 0,1% муравьиная кислота в воде, буфер В: ацетонитрил, равновесие в колонке устанавливали с использованием 0% буфера В, элюировали с градиентом от 0% до 10% буфера В в течение 30 минут.

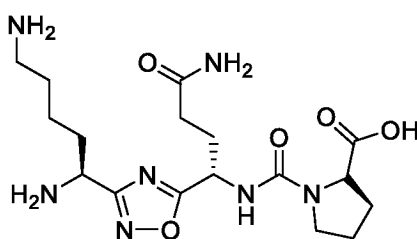
ЖХМС проводили на тройном квадрупольном спектрометре AP1 2000 LC/MS/MS с системой ВЭЖХ Agilent 1100 серии с использованием G1315 В DAD, колонки Mercury MS или на одноквадрупольном спектрометре Agilent LC/MSD VL с системой ВЭЖХ Agilent 1100 серии с использованием G1315 В DAD, колонки Mercury MS или на одноквадрупольном масс-спектрометре Shimadzu LCMS 2020 с системой СВЭЖХ Prominence UFLC с использованием SPD-20 А DAD.

ЖХМС проводили на тройном квадрупольном спектрометре AP1 2000 LC/MS/MS (Applied Biosystems) с системой ВЭЖХ Agilent 1100 серии с использованием G1315 В DAD, колонки Mercury MS или на одноквадрупольном спектрометре Agilent LC/MSD VL с системой ВЭЖХ Agilent 1100 серии с использованием G1315 В DAD, колонки Mercury MS или на одноквадрупольном масс-спектрометре Shimadzu LCMS 2020 с системой СВЭЖХ Prominence UFLC с использованием SPD-20 А DAD.

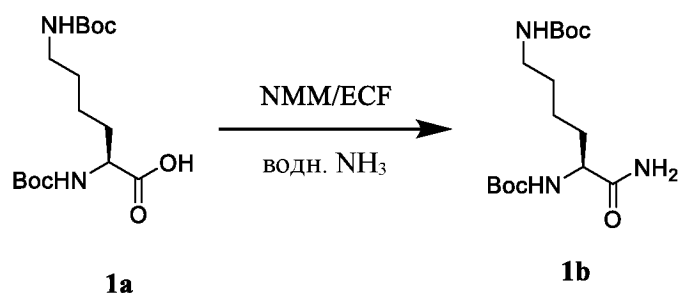
В одном из вариантов реализации настоящего изобретения предложено получение соединений формулы (I) в соответствии со способами, приведенными в последующем(-их) примере(-ах), с использованием соответствующих веществ. Специалистам в данной области техники будет понятно, что для получения указанных соединений можно вносить известные изменения в условия и способы в последующих методиках получения. Кроме того, при помощи подробно описанных способов специалист в данной области техники сможет получить дополнительные соединения согласно настоящему изобретению.

Исходные вещества, в общем случае, доступны в коммерческих источниках, таких как Sigma-Aldrich, India или Germany; Combi-Blocks USA, Ark Pharm USA, Chem-Impex USA; G.L. Biochem, China, и Spectrochem, India.

Пример 1: (((S)-4-амино-1-(3-((S)-1,5-диаминопентил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-4-оксобутил)карбамоил)-L-пролин (соединение 1)

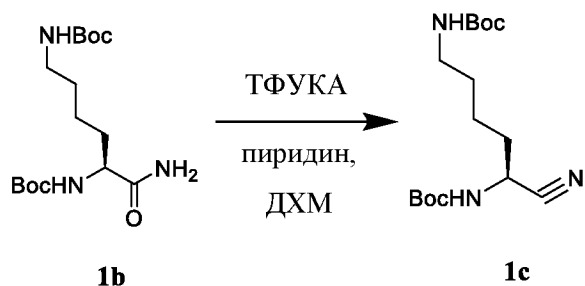


Синтез соединения 1b



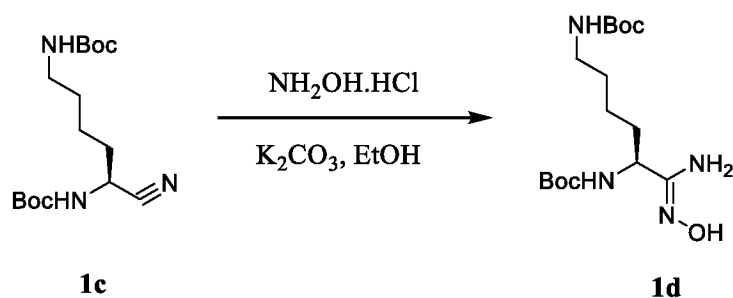
В раствор соединения **1a** (6,0 г, 17,3 ммоль) в ТГФ (60 мл) добавляли этилхлорформиат (2,47 мл, 25,9 ммоль) и NMM (2,9 мл, 25,9 ммоль) и перемешивали при -20°C в течение 20 минут. Через 20 минут к активно перемешиваемому ангидриду, полученному в результате указанного взаимодействия, добавляли 25% водн. аммиак (24 мл) и перемешивали реакционную массу при 0-5°C в течение 30 минут. Подтверждали полноту прохождения взаимодействия в анализе ТСХ. Выпаривали летучие вещества при пониженном давлении и разделяли в воде и этилацетате. Промывали органический слой раствором NaHCO₃, затем раствором лимонной кислоты и соевым раствором. Сушили выделенный органический слой над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении с получением 5,6 г соединения **1b**. ЖХМС: 346,4 [M+H]⁺.

10 Синтез соединения **1c**



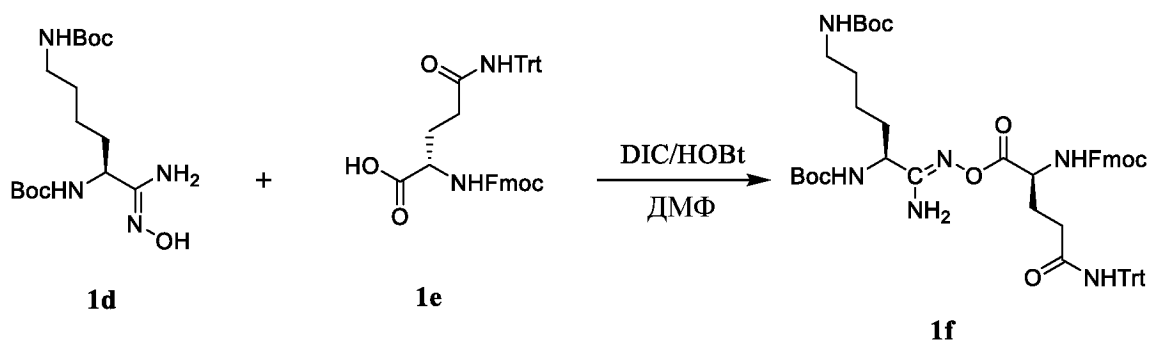
В раствор соединения **1b** (5,6 г, 16,2 ммоль), пиридина (7,84 мл, 97,2 ммоль) в ДХМ (60 мл) добавляли ангидрид трифторуксусной кислоты (6,85 мл, 48,6 ммоль) при 0°C и перемешивали при комнатной температуре в течение часа. Подтверждали завершение взаимодействия в анализе ТСХ. Выпаривали летучие вещества при пониженном давлении и разделяли в воде и CH₂Cl₂. Промывали органический слой раствором NaHCO₃, затем лимонной кислотой и соевым раствором. Сушили выделенный органический слой над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении с получением 5,42 г соединения **1c**, которое непосредственно использовали на следующей стадии.

Синтез соединения **1d**



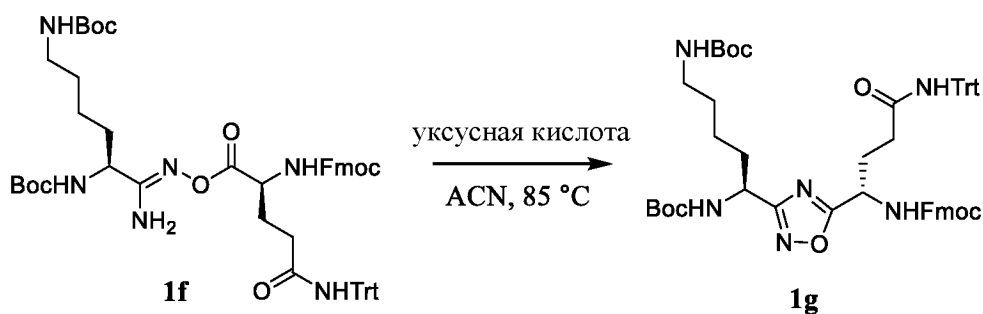
В раствор соединения **1c** (5,4 г, 16,5 ммоль) в EtOH (60 мл) добавляли гидрохлорид гидроксилamina (3,43 г, 49,5 ммоль), воду (10 мл) и K₂CO₃ (4,54 г, 32,9 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Подтверждали завершение взаимодействия в анализе ТСХ. После завершения взаимодействия экстрагировали соединение из воды с использованием CH₂Cl₂, затем промывали органический слой водой, соевым раствором и концентрировали при пониженном давлении с получением 5,8 г соединения **1d**. ЖХМС: 361,3 [M+H]⁺.

Синтез соединения **1f**



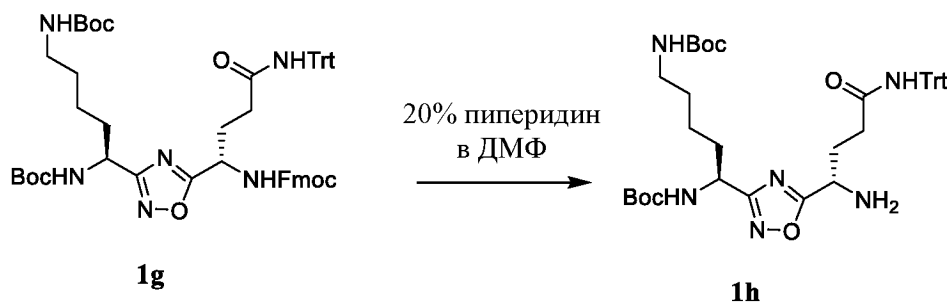
В раствор Fmoc-Gln(Trt)-OH (соединение **1e**) (9,83 г, 16,1 ммоль) в ДМФА (100 мл) добавляли HOBt (3,24 г, 24,0 ммоль) и DIC (3,36 мл, 24,0 ммоль) при 0°C и перемешивали в течение 15 минут. В реакционную массу добавляли соединение **1d** (5,8 г, 16,1 ммоль) при указанной температуре и перемешивали реакционную смесь в течение часа при той же температуре, затем перемешивали при комнатной температуре еще 2 часа. Подтверждали завершение взаимодействия в анализе ТСХ. Гасили реакцию ледяной водой; отфильтровывали осажденное твердое вещество; промывали водой (150 мл) и сушили при сильно пониженном давлении с получением 8,62 г соединения **1f**. ЖХМС: 953,7 [M+H]⁺.

Синтез соединения **1g**



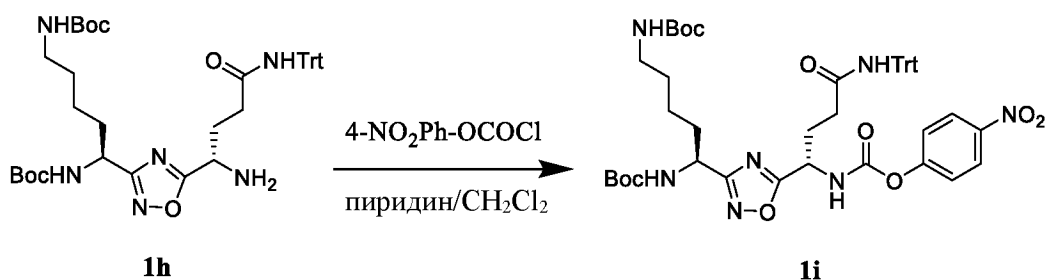
В раствор соединения **1f** (5,0 г, 5,0 ммоль) в ацетонитриле (50 мл) добавляли уксусную кислоту (5 мл) при комнатной температуре и кипятили реакционную массу с обратным холодильником при 85°C в течение 12 часов. Подтверждали завершение взаимодействия в анализе ТСХ. Выпаривали летучие вещества при пониженном давлении с получением неочищенного полутвердого вещества, которое разбавляли водой и этилацетатом. Промывали органический слой раствором NaHCO₃, затем лимонной кислотой и соевым раствором. Сушили органический слой над Na₂SO₄; фильтровали и выпаривали при пониженном давлении с получением неочищенного твердого вещества. Очищали соединение путем колоночной хроматографии с получением 4,3 г указанного в заголовке соединения. ЖХМС: 935,6 [M+H]⁺.

Синтез соединения **1h**



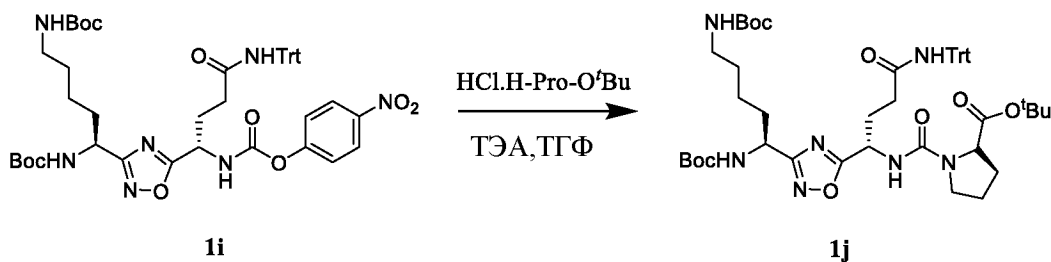
В 20% раствор пиперидина в ДМФА (20 мл) добавляли соединение **1g** (4,3 г, 4,5 ммоль) при 0°C и перемешивали реакционную массу при той же температуре в течение часа. Подтверждали завершение взаимодействия в анализе ТСХ. После завершения взаимодействия гасили реакцию ледяной водой и отфильтровывали полученный белый осадок и сушили в вакууме. Разбавляли полученный неочищенный продукт гексаном, перемешивали и фильтровали с получением 3,0 г соединения **1h**. ЖХМС: 713,4 [M+H]⁺.

Синтез соединения **1i**



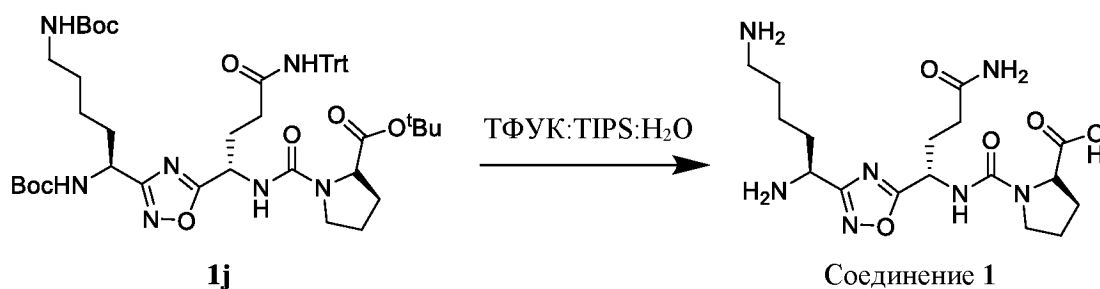
В раствор соединения **1h** (1,5 г, 2,1 ммоль) в CH₂Cl₂ (15 мл) добавляли пиридин (0,33 мл, 4,2 ммоль) и перемешивали полученный раствор при комнатной температуре в течение 10 минут. В полученную выше смесь добавляли 4-нитрофенилхлорформат (0,84 г, 4,2 ммоль) в CH₂Cl₂ (15 мл) и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение часа. После завершения взаимодействия (подтверждали путем ТСХ) разбавляли смесь CH₂Cl₂ (50 мл) и промывали водой (100 мл×2), 1н. HCl (100 мл×2), водой, затем соевым раствором (100 мл × 2). Сушили органический слой над Na₂SO₄; фильтровали и выпаривали при пониженном давлении с получением 0,72 г соединения **1i**, которое использовали на следующей стадии без какой-либо дополнительной очистки. ЖХМС: 878,9 [M-100].

Синтез соединения **1j**



В раствор H-Pro-O^tBu.HCl (0,21 г, 1,23 ммоль) и соединения **1i** (0,72 г, 0,82 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли ТЭА (0,34 мл, 2,46 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали в течение 12 часов. Выпаривали летучие вещества и разделяли в этилацетате и воде. Разбавляли реакционную смесь ледяной водой и экстрагировали EtOAc. Отделяли органический слой и сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Очищали полученное неочищенное соединение путем колоночной хроматографии и элюировали соединение смесью 50% этилацетата в гексане. Выход: 0,5 г соединения **1j**. ЖХМС: 910,6 [M+H]⁺.

Синтез соединения 1



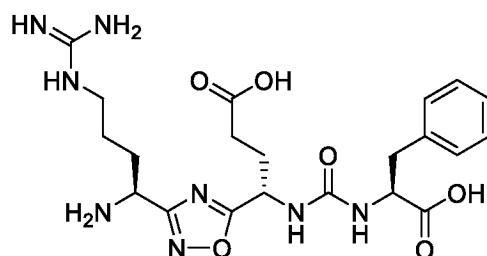
В специальную смесь (10 мл) ТФУК:ТІРС:Н₂О (95:2,5:2,5) добавляли соединение **1j** (0,5 г, 0,55 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Выпаривали полученную реакционную смесь при пониженном давлении, разбавляли диэтиловым эфиром и фильтровали с получением 0,2 г неочищенного соединения **1**. Очищали неочищенное твердое вещество способом препаративной ВЭЖХ, описанным в экспериментальных условиях. ЖХМС: 412,2 [M+H]⁺. ВЭЖХ_{tr} (мин): 9,6.

Приведенные ниже соединения получали способом, схожим с тем, что описан в примере 1 (соединение **1**), с использованием соответствующих измененных реагентов, растворителей и реакционных условий. Описательные данные соединений приведены ниже в таблице.

Соединение	Структура	Наблюдаемая масса [M+H] ⁺
2.		441,4
3.		441,2

Соединение	Структура	Наблюдаемая масса [M+H] ⁺
4.		440,3
5.		440,5
6.		341,4

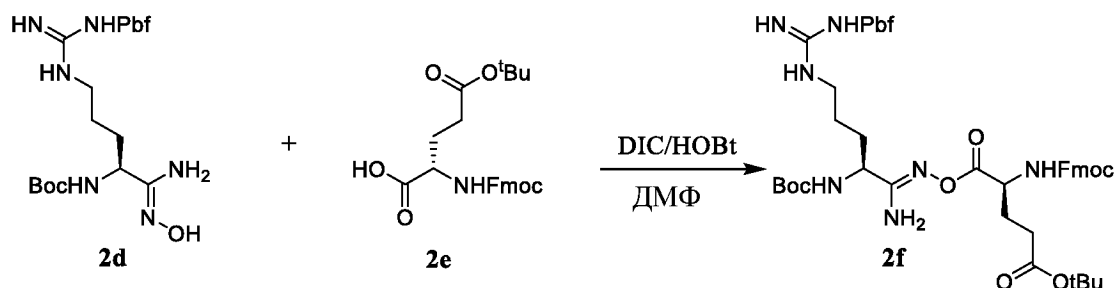
Пример 2: (S)-4-(3-((S)-1-амино-4-гуанидинобутил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-4-(3-((S)-1-карбокси-2-фенилэтил)уреидо)масляная кислота (соединение 7)



5 Синтез соединения 2b

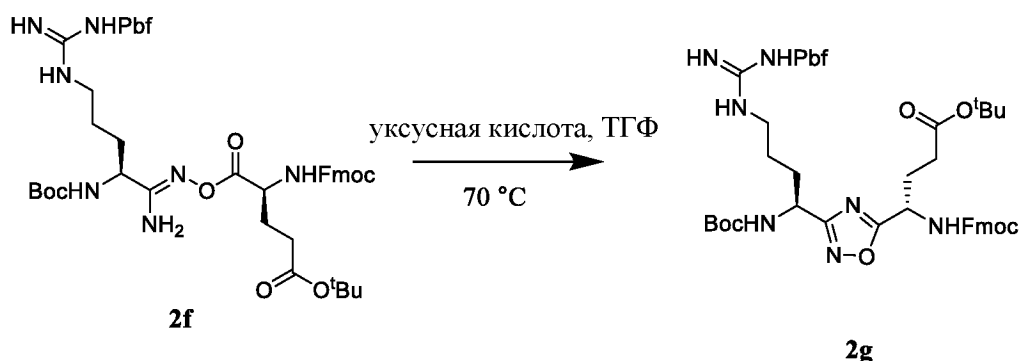


В раствор соединения **2a** (8,0 г, 15,18 ммоль) в ТГФ (45 мл) добавляли этилхлорформат (1,75 мл, 18,23 ммоль) и NMM (2,0 мл, 18,23 ммоль) и перемешивали полученную смесь при -20°C в течение 20 минут. Через



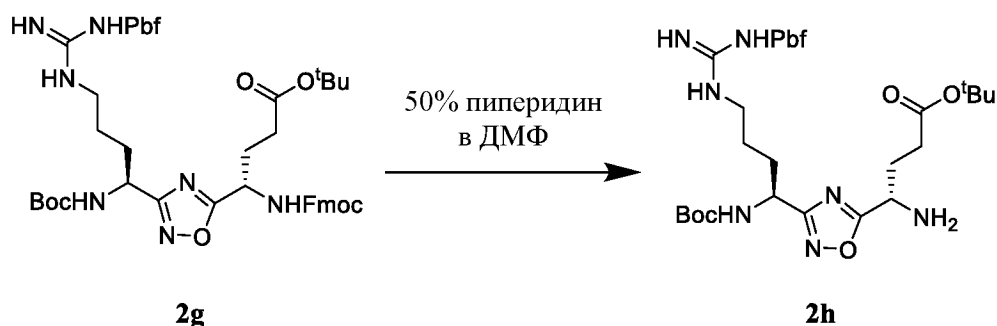
В раствор Fmoc-Glu(O^tBu)-OH (соединение **2e**) (4,0 г, 9,02 ммоль) в ДМФА (60 мл) добавляли HOBt (2,28 г, 16,9 ммоль) и DIC (2,62 мл, 16,9 ммоль) при 0°C и перемешивали полученную смесь в течение 15 минут. Затем в полученную выше смесь добавляли соединение **2d** (6,1 г, 11,28 ммоль) при указанной температуре и продолжали перемешивать реакционную смесь в течение часа, а затем при комнатной температуре в течение 2 часов. Подтверждали завершение взаимодействия в анализе ТСХ. Гасили реакцию ледяной водой, отфильтровывали осажденное твердое вещество, промывали водой (150 мл) и сушили при сильно пониженном давлении. Помещали твердое вещество в 10% MeOH в ДХМ и промывали органический слой 10% NaHCO₃, водой и соевым раствором. Сушили органический слой над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением 8,0 г соединения **2f**. ЖХМС: 948,7 [M+H]⁺.

Синтез соединения **2g**



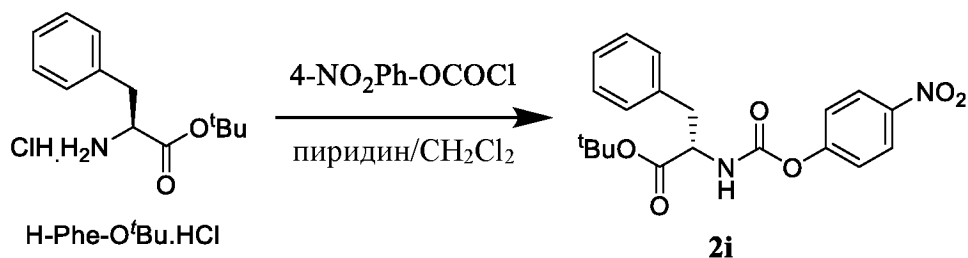
В раствор соединения **2f** (7,0 г, 7,38 ммоль) в ТГФ (70 мл) добавляли уксусную кислоту (7 мл) при комнатной температуре и кипятили полученную смесь с обратным холодильником при 70°C в течение 12 часов. Подтверждали завершение взаимодействия в анализе ТСХ. Выпаривали летучие вещества при пониженном давлении с получением неочищенного полутвердого вещества, которое разбавляли водой и этилацетатом. Промывали органический слой раствором NaHCO₃, затем соевым раствором. Сушили органический слой над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении с получением неочищенного твердого вещества. Очищали соединение путем колоночной хроматографии (силикагель 60-120 меш) с получением 5,4 г соединения **2g**. ЖХМС: 930,5 [M+H]⁺.

Синтез соединения **2h**



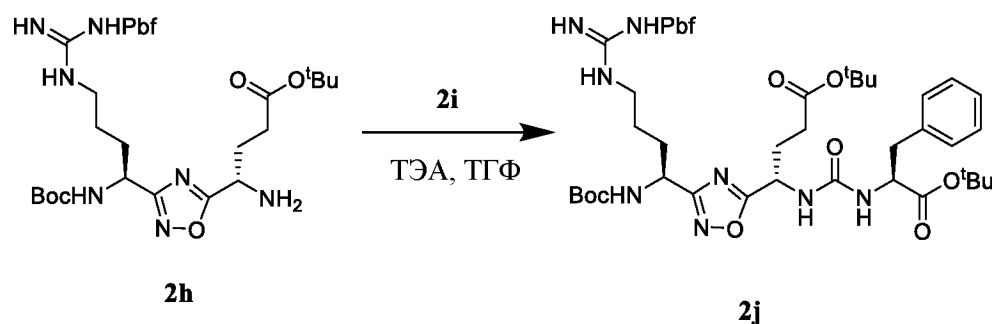
В 50% раствор пиперидина в ДМФА (20 мл) добавляли соединение **2g** (5,4 г, 5,80 ммоль) при 0°C и перемешивали при указанной температуре в течение 2 часов. Подтверждали завершение взаимодействия в анализе ТСХ. Гасили реакцию водой (100 мл), отфильтровывали полученный осадок. Растворяли полученное твердое вещество в этилацетате и промывали органический слой 10% NaHCO₃, водой и соевым раствором. Органический слой сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Разбавляли полученный неочищенный продукт гексаном и отфильтровывали полученный осадок, затем промывали гексаном с получением 3,0 г соединения **2h**. ЖХМС708,6 [M+H]⁺.

Синтез соединения **2i**



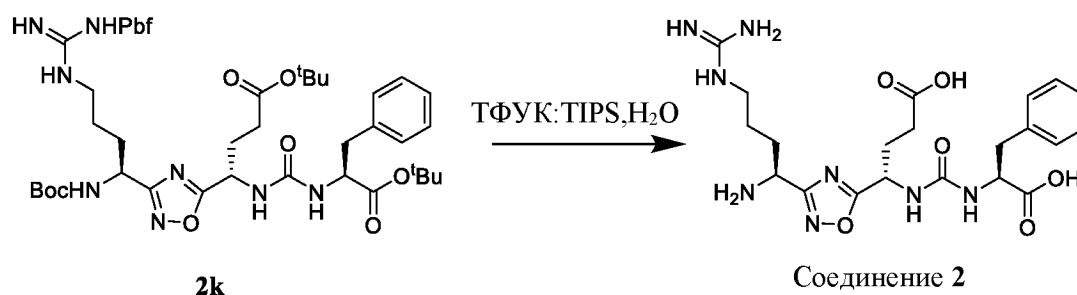
В раствор H-Phe-O^tBu.HCl (2,0 г, 7,75 ммоль) в CH₂Cl₂ (20 мл) добавляли пиридин (0,75 мл, 9,3 ммоль) и перемешивали полученный раствор при комнатной температуре в течение 10 минут. В полученную реакционную смесь добавляли раствор 4-нитрофенилхлорформата (1,87 г, 9,30 ммоль) в CH₂Cl₂ (20 мл) и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 3 часов. После завершения взаимодействия (подтверждали путем ТСХ) разбавляли смесь CH₂Cl₂ (50 мл) и промывали водой (100 мл × 2), 10% лимонной кислотой (100 мл × 2), водой (100 мл), затем соевым раствором (100 мл). Сушили органический слой над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении с получением 1,7 г соединения **2i**, которое использовали на следующей стадии без какой-либо дополнительной очистки.

Синтез соединения **2j**



В раствор соединения **2h** (1,0 г, 1,41 ммоль) и соединения **2i** (0,54 г, 1,41 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли ТЭА (0,29 мл, 2,1 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали в течение 3 часов. Выпаривали летучие вещества и разделяли в EtOAc и воде. Разбавляли реакционную смесь ледяной водой и экстрагировали EtOAc, затем промывали 10% K₂CO₃ (100 мл x 4), водой и соевым раствором. Отделяли органический слой и сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Разбавляли полученный неочищенный продукт гексаном и отфильтровывали полученный осадок, затем промывали гексаном с получением 0,98 г соединения **2j**. ЖХМС: 955,6 [M+H]⁺.

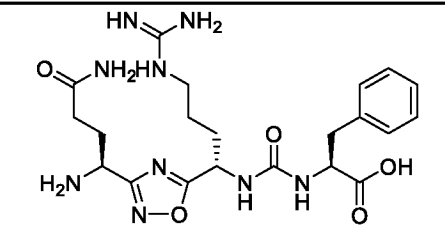
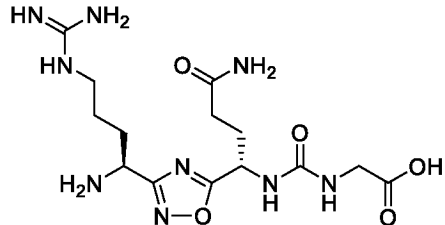
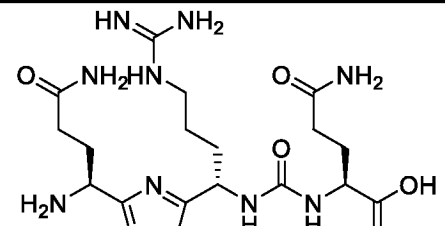
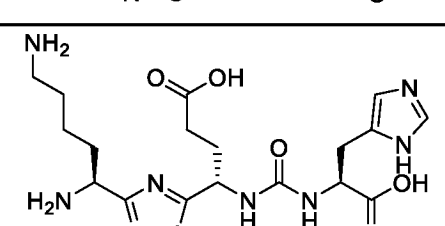
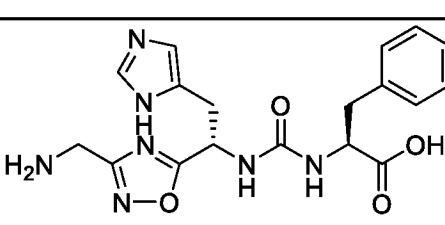
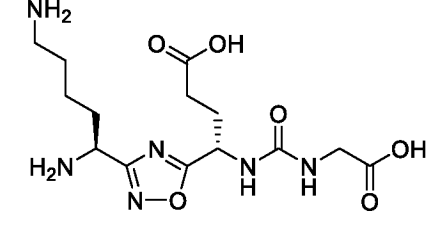
Синтез соединения 7



В специальную смесь (5 мл) трифторуксусная кислота:ТІРS:вода (95:2,5:2,5) добавляли соединение **2j** (0,5 г, 5,2 ммоль). Перемешивали раствор для отщепления при комнатной температуре в течение 3 часов. Выпаривали полученную реакционную смесь при пониженном давлении, разбавляли диэтиловым эфиром и фильтровали с получением 0,34 г неочищенного соединения **2**. Очищали неочищенное твердое вещество способом препаративной ВЭЖХ, как описано в экспериментальных условиях. ЖХМС: 491,1 [M+H]⁺. ВЭЖХ **tr**: (мин): 11,1

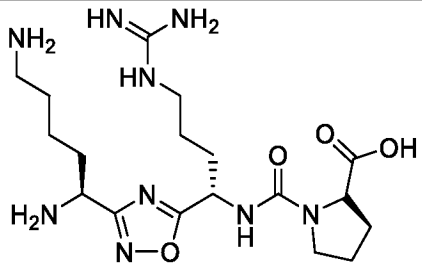
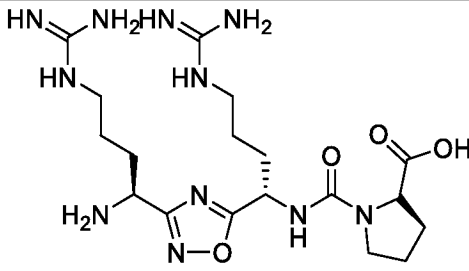
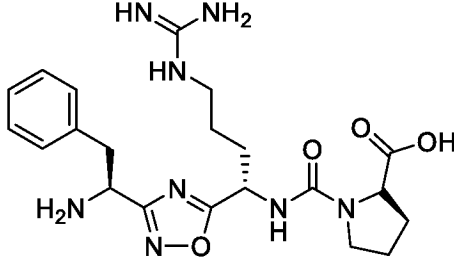
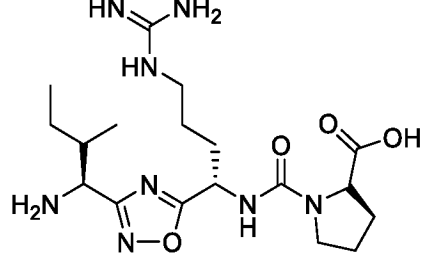
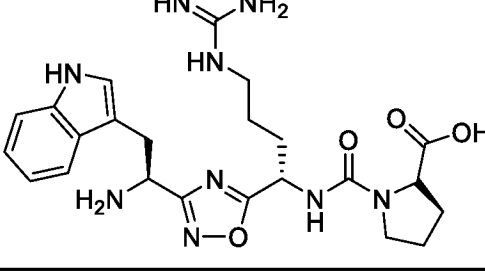
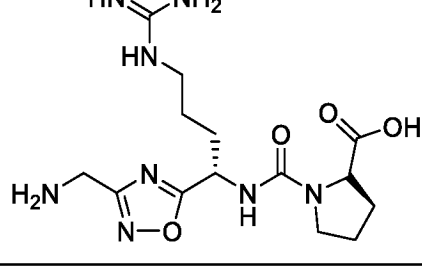
Приведенные ниже соединения получали способом, схожим с тем, что описан в примере 2 (соединение 7), с использованием соответствующих измененных реагентов, растворителей и реакционных условий. Описательные данные соединений приведены ниже в таблице.

Соединение	Структура	Наблюдаемая масса [M+H] ⁺
8.		441,25
9.		457,2

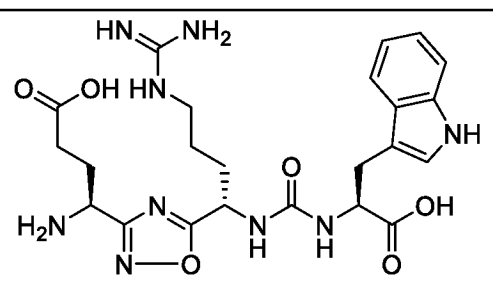
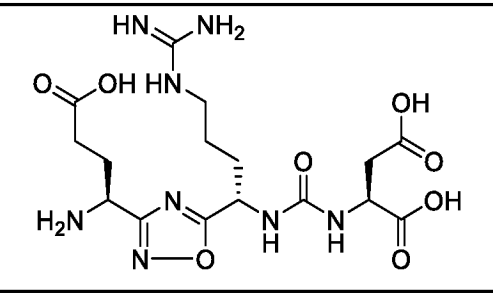
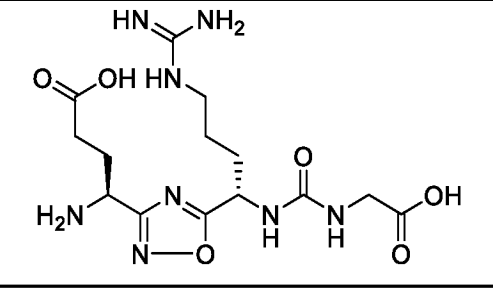
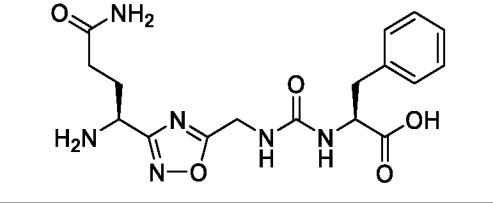
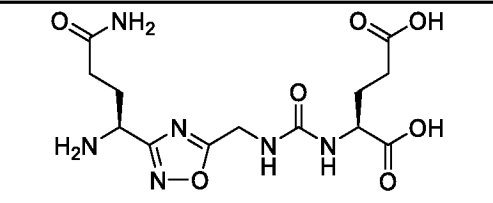
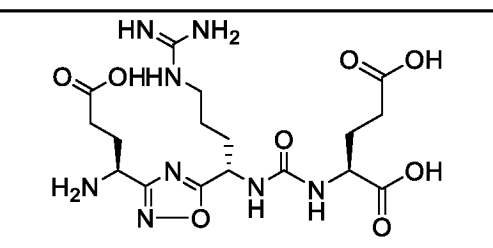
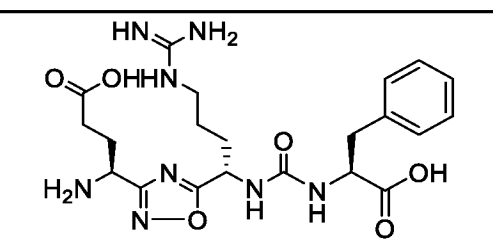
Соединение	Структура	Наблюдаемая масса $[M+H]^+$
10.		490,6
11.		400,3
12.		471,7
13.		453,8
14.		400,2
15.		373,0

Приведенные ниже соединения также получали способом, схожим с тем, что описан в примере 1 (соединение 1), с использованием соответствующих измененных реагентов, растворителей и реакционных условий. Описательные данные соединений приведены ниже в таблице.

Соединение	Структура	Наблюдаемая масса
16		360,1 (M+1)
17		342,3 (M+1)
19		439,9 (M+1)
20		431,0 (M+1)
21		413,1 (M+1)
22		382,0 (M+1)
23		427,0 (M+1)
24		473,4 (M+1)

Соединение	Структура	Наблюдаемая масса
25		440,5 (M+1)
27		468,5 (M+1)
28		459,5 (M+1)
29		425,4 (M+1)
30		498,4(M+1)
31		369,4 (M+1)

Соединение	Структура	Наблюдаемая масса
32		414,3 (M+1)
33		432,3 (M+1)
35		372,0 (M+1)
36		480,8 (M+1)
37		457,4 (M+1)
38		483,4 (M+1)
39		469,3 (M+1)

Соединение	Структура	Наблюдаемая масса
46		530,3 (M+1)
47		459,1 (M+1)
48		401,0 (M+1)
49		491,3 (M+1)
50		373,2 (M+1)
51		473,4 (M+1)
52		473,4(M+1)

Реагенты

DPBS (Gibco), RPMI 1640 С HEPES И L-GLN-500 ML (Lonza), рекомбинантный человеческий М-КСФ (R&D systems), моноклональное антитело к CD47 (B6H12), функциональное антитело (Ebioscience), мышиный изотипный контроль IgG1-каппа, Functional Grade (Ebioscience), вакутейнер (с наконечником Люэра для сбора нескольких проб) (BD), вакутейнер (гепарин натрия(NH) 158 единиц USP), пробирки для сбора крови (BD), Histopaque (плотность-1,077 г/мл) (SIGMA 1077), раствор трипанового синего (SIGMA-T8154), гемоцитометр (Bright line-SIGMA Z359629), набор для инфузии с иглой-бабочкой (JMS), буфер для диссоциации клеток (Gibco), 48-луночные стерильные плоскодонные планшеты (Corning), клетки Raji, экспрессирующие люциферазу (получены в лаборатории трансфицированием гена люциферазы в клетки Raji) люминометр, гигромицин В (Invitrogen), система для исследования люциферазы Bright Glo (Promega), 96-луночный планшет, из полистирола, с высокой степенью связывания, с белыми плоскодонными лунками (Sigma CLS3912), APC антимышиное/человеческое антитело к CD11b (Biolegend), клетки H929, CFSE (Ebioscience), эмбриональная бычья сыворотка (Gibco, кат.№: 10437028), круглодонные пробирки FAC (BD), проточный цитометр BD FACS Verse, 96-луночные планшеты со сверхнизким прикреплением клеток (Corning).

Протокол - 1: Исследование фагоцитоза на основе люциферазы

Проводили исследование фагоцитоза *in vitro* для оценки способности исследуемых соединений усиливать фагоцитарную активность макрофагов. Выделяли моноциты из крови здоровых доноров и выращивали в течение 6-8 дней с использованием 10% среды RPMI (мемориальный институт Розуэлл-Парк) и рекомбинантного человеческого М-КСФ для дифференцировки в макрофаги. Заменяли среду через день. После дифференцировки собирали налипшие макрофаги, осторожно соскабливая их, и выращивали в 10% RPMI в течение ночи при плотности 0,1 миллиона клеток на лунку в 48-луночном планшете для тканевых культур. Одновременно с этим выращивали клетки Raji, экспрессирующие люциферазу, в 10% среде RPMI со 100 мкг/мл гигромицина В в колбе для тканевых культур. В день исследования фагоцитоза макрофаги подвергали сывороточному голоданию в течение 2 часов. Инкубировали 0,4 миллиона клеток Raji, экспрессирующих люциферазу, на лунку совместно с античеловеческим очищенным антителом к CD47 B6H12 или с мышиным антителом изотипного контроля IgG1 К или с разными концентрациями исследуемого соединения в бессывороточной среде в течение 30 минут при 37°C и добавляли в соответствующие лунки 48-луночного планшета с высеванными макрофагами. Через 2 часа дважды промывали клетки ФБР и в каждую лунку добавляли по 100 мкл бессывороточной RPMI. Кроме того, в каждую лунку добавляли по 50 мкл реагента Bright Glow, после чего перемешивали клетки и инкубировали в течение 5 минут без доступа света. Анализировали люминесценцию на анализаторе планшетов после переноса содержимого каждой лунки в белый планшет. Интенсивность люминесценции указывала на уровень фагоцитоза. Каждое экспериментальное условие исследовали в двух повторностях. Результаты для некоторых соединений согласно изобретению приведены ниже в таблице.

Соединение	Нормированный фагоцитоз, % (при 10 мкМ)
1	39

Соединение	Нормированный фагоцитоз, % (при 10 мкМ)
3	42
6	66
7	58
8	20
9	38
12	44
13	49
14	47

Протокол - 2: Исследование фагоцитоза на основе FACS

Выделяли моноциты из крови здоровых доноров и выращивали в течение 6-8 дней с использованием 10% среды RPMI (мемориальный институт Розуэлл-Парк) и рекомбинантного человеческого М-КСФ для дифференцировки в макрофаги. Заменяли среду через день. Одновременно с этим выращивали клетки H929 в 10% среде RPMI совместно с 50 мкг/мл бета-меркаптоэтанола в колбе для тканевых культур. В день исследования фагоцитоза слипшиеся макрофаги подвергали сывороточному голоданию в течение 2 часов в среде RPMI. В это же время окрашивали клетки H929 0,3 мкМ красителем CFSE. После промывки инкубировали 0,2 миллиона окрашенных CFSE клеток H929 совместно с античеловеческим антителом к CD47 или мышиным антителом изотипного контроля IgG1 К или с различными концентрациями исследуемого соединения в бессывороточной среде в течение 30 минут при 37°C. После 2 часов сывороточного голодания диссоциировали макрофаги с использованием буфера для диссоциации клеток и собирали, осторожно соскабливая их, и добавляли в концентрации 0,05 миллиона клеток на лунку в соответствующие лунки 96-луночного планшета со сверхнизким прикреплением клеток, в который были высеяны клетки H929. Проводили фагоцитоз течение 2 часов. Через 2 часа промывали клетки ФБР и окрашивали 1 мкл препарата античеловеческого антитела к CD11b-APC в 100 мкл ФБР в течение 30 минут при 4°C без доступа света. Дополнительно промывали клетки и фиксировали в 100 мкл фиксирующего буфера до сбора образцов методом проточной цитометрии. Измеряли уровень фагоцитоза клеток H929 человеческими макрофагами путем сбора образцов методом проточной цитометрии. Образцы, полученные методом проточной цитометрии, анализировали при помощи программного обеспечения FlowJo. Каждое экспериментальное условие исследовали в двух повторностях. Клетки с положительным статусом FITC (CFSE) и CD11b-APC рассматривали как фагоцитированные макрофагами. Исходные данные уровня фагоцитоза макрофагами в % получали в виде листа Excel в FlowJo. Уровень фагоцитоза в % для изотипного контроля (фоновый фагоцитоз) вычитали из значения фагоцитоза в % для макрофагов, обработанных соединением, а также для других контрольных опытов для получения скорректированных значений фагоцитоза. Скорректированные значения фагоцитоза для образцов, обработанных соединением, нормировали по уровню фагоцитоза для положительного контроля (B6H12) по формуле

нормированный фагоцитоз, % = [(скорректированный фагоцитоз, %, для соединения)/ (скорректированный фагоцитоз для В6Н12) *100]

Соединение	Нормированный фагоцитоз, % (при 10 мкМ)
1	45
2	37
3	73
5	56
6	74
7	38
8	40
10	28
12	20
13	29
14	26
15	62
16	27
17	33
19	52
21	13
22	33
23	60
24	37
29	26
30	23
31	58
32	46
33	31
35	35
37	17
39	23
40	27
41	31
43	43
44	20
46	30
47	18
48	29
49	35

Соединение	Нормированный фагоцитоз, % (при 10 мкМ)
50	26
51	24
52	77

Пример-4: Эффективность соединения 6 в модели сингенной лимфомы A20

В настоящем исследовании эффективности в модели сингенной лимфомы A20 использовали самок мышей Balb/c (BALB/cAnNTac) (возрастом 6-8 недель), выведенных в лаборатории. Всех животных маркировали индивидуальными пометками на хвосте и выдерживали в клетках с прикрепленными идентификационными картами, которые включали код исследования, даты проведения эксперимента, пол и число животных. Во время эксперимента животных взвешивали ежедневно. Клеточную линию A20 (линия В-клеточной лимфомы, полученная из спонтанных образований из ретикулярных клеток, обнаруженных у старой мыши BALB/cAnN) приобретали в ATCC. Когда средний объем опухоли достигал примерно 75 мм³, животных случайным образом распределяли с учетом объема опухоли на четыре группы по двенадцать животных в каждой группе. После рандомизации по разным группам лечения начинали введение носителя и соединения 6. Введение во всех случаях проводили перорально два раза в день в дозах 3 мг/кг, 10 мг/кг и 30 мг/кг. Лечение продолжали в течение 21 дня, после чего оценивали общую эффективность и переносимость на основании изменений объема опухоли и массы тела, наблюдаемых в период лечения. На 21 день лечения последовательно умерщвляли животных из всех групп лечения через 1 час после введения заключительной дозы.

Отмечали массу тела отдельных животных перед введением исследуемого соединения в течение всего периода эксперимента. Отслеживали смертность/заболеваемость животных раз в день в течение всего периода эксперимента, а также наблюдали клинические признаки раз в день в течение всего периода эксперимента. Объем опухоли измеряли у животных из всех групп лечения три раза в неделю (раз каждые 2-3 дня) с использованием цифровых штангенциркулей Vernier. По этическим соображениям во всех группах лечения/контрольных группах животных умерщвляли гуманными методами, если средняя масса опухоли превышала 10% от массы тела животного. В качестве меры эффективности вычисляли значения % Т (лечение)/С(контроль) и % TGI (% подавления роста опухоли). Построение графиков и статистический анализ проводили при помощи GraphPad Prism®, версия 7.0. Для анализа данных об объеме опухоли проводили статистическое сравнение на 21 день во всех группах при помощи однофакторного ANOVA с использованием критерия множественных сравнений Даннетта. Оценку результатов всех анализов и сравнений проводили на уровне 5% ($p < 0,05$). Значение «р» менее 0,05 рассматривали как значимое.

Соединение 6 хорошо переносилось в отсутствие каких-либо признаков снижения массы тела и/или клинических признаков токсичности. С точки зрения противоопухолевой эффективности для соединения 6 было продемонстрировано статистически значимое подавление роста опухоли (TGI) во всех исследуемых дозировках. Лечение соединением 6 обеспечивало значения подавления роста опухоли 53%, 64% и 67% для доз 3 мг/кг, 10 мг/кг и 30 мг/кг, соответственно.

Подавление роста опухоли соединением 6 в модели A20

Группа	Соединение	Доза	TGI (%)
1	Носитель, контроль	0 мг/кг (bid)	-
2	Соединение 6	3 мг/кг (bid)	53*
3	Соединение 6	10 мг/кг (bid)	64**
4	Соединение 6	30 мг/кг (bid)	67**

Статистика: однофакторный ANOVA, критерий множественных сравнений Даннетта: *- $p < 0,05$; **- $p < 0,01$

5

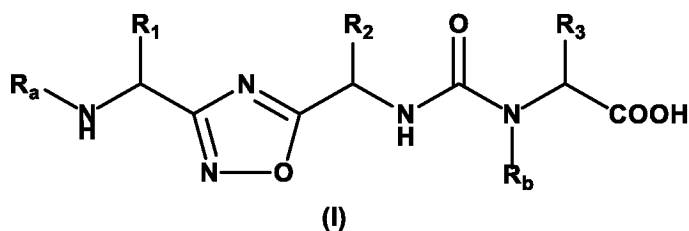
10

15

20

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I):



или его фармацевтически приемлемая соль или амид или сложный эфир или стереоизомер; где

5 R_a представляет собой водород или ацил; и R_1 представляет собой водород, $-(CH_2)_2CONH_2$, $-(CH_2)_2COOH$, $-CH_2COOH$, $-(CH_2)_3NH(C=NH)NH_2$, $-(CH_2)_4NH_2$, $-CH_2CONH_2$, $-CH(CH_3)-CH_2-CH_3$, $-CH_2$ -арил или $-CH_2$ -гетероарил; причем указанные арил и гетероарил являются незамещенными; или R_a и R_1 совместно с атомами, к которым они присоединены, образуют пирролидиновое кольцо, необязательно замещенное оксо- группой;

10 R_2 представляет собой водород, $-CH_2-OH$, $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$, $-(CH_2)_2CONH_2$, $-(CH_2)_2COOH$, $-CH_2$ -арил или $-CH_2$ -гетероарил; причем указанные арил и гетероарил являются незамещенными;

R_b представляет собой водород; и R_3 представляет собой водород, $-CH_2$ -арил, $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$, $-CH_2COOH$, $-CH(CH_3)-CH_2-CH_3$, $-CH_2-CH(CH_3)_2$, $-(CH_2)_2CONH_2$, $-(CH_2)_2COOH$, $-(CH_2)_4NH_2$ или $-CH_2$ -гетероарил; причем указанные арил и гетероарил являются незамещенными; или R_b и R_3 совместно с атомами, к которым они присоединены, образуют пирролидиновое кольцо.

2. Соединение по п.1, отличающееся тем, что

R_a представляет собой водород; и R_1 представляет собой водород, $-(CH_2)_2CONH_2$, $-(CH_2)_2COOH$, $-(CH_2)_3NH(C=NH)NH_2$, $-(CH_2)_4NH_2$, $-CH_2CONH_2$, $-CH_2$ -арил или $-CH_2$ -гетероарил; где указанные арил и гетероарил являются незамещенными; или R_a и R_1 совместно с атомами, к которым они присоединены, образуют пирролидиновое кольцо;

R_2 представляет собой водород, $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$, $-(CH_2)_2CONH_2$, $-(CH_2)_2COOH$, $-CH_2$ -арил или $-CH_2$ -гетероарил; где указанные арил и гетероарил являются незамещенными;

R_b представляет собой водород; и R_3 представляет собой водород, $-CH_2$ -арил, $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$, $-(CH_2)_2CONH_2$, $-(CH_2)_2COOH$, $-(CH_2)_4NH_2$ или $-CH_2$ -гетероарил; где указанные арил и гетероарил являются незамещенными; или R_b и R_3 совместно с атомами, к которым они присоединены, образуют пирролидиновое кольцо.

3. Соединение по п.1, отличающееся тем, что R_1 представляет собой водород, $-(CH_2)_2CONH_2$, $-(CH_2)_2COOH$, $-(CH_2)_3NH(C=NH)NH_2$, $-(CH_2)_4NH_2$, $-CH_2CONH_2$, $-CH(CH_3)-CH_2-CH_3$, $-CH_2$ -фенил, $-CH_2$ -индолил или $-CH_2$ -имидазолил.

4. Соединение по п.1, отличающееся тем, что R_1 представляет собой водород, $-(CH_2)_2CONH_2$, $-(CH_2)_2COOH$, $-(CH_2)_3NH(C=NH)NH_2$, $-(CH_2)_4NH_2$, $-CH_2CONH_2$, $-CH_2$ -фенил или $-CH_2$ -имидазолил.
5. Соединение по п.1, отличающееся тем, что R_1 представляет собой $-(CH_2)_2CONH_2$, $-(CH_2)_2COOH$, $-(CH_2)_3NH(C=NH)NH_2$, $-(CH_2)_4NH_2$, $-CH_2CONH_2$, $-CH_2$ -фенил или $-CH_2$ -имидазолил.
- 5 6. Соединение по любому из пп. 1-5, отличающееся тем, что R_2 представляет собой водород, $-CH_2-OH$, $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$, $-(CH_2)_2CONH_2$, $-(CH_2)_2COOH$, $-CH_2$ -фенил, $-CH_2$ -индолил или $-CH_2$ -имидазолил.
7. Соединение по любому из пп. 1-5, отличающееся тем, что R_2 представляет собой водород, $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$, $-(CH_2)_2CONH_2$, $-(CH_2)_2COOH$, $-CH_2$ -фенил или $-CH_2$ -имидазолил.
8. Соединение по любому из пп. 1-5, отличающееся тем, что R_2 представляет собой водород, $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$, $-(CH_2)_2CONH_2$, $-(CH_2)_2COOH$ или $-CH_2$ -фенил.
- 10 10. Соединение по любому из пп. 1-8, отличающееся тем, что R_3 представляет собой водород, $-CH_2$ -фенил, $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$, $-CH_2COOH$, $-CH(CH_3)-CH_2-CH_3$, $-CH_2-CH(CH_3)_2$, $-(CH_2)_2CONH_2$, $-(CH_2)_2COOH$, $-(CH_2)_4NH_2$, $-CH_2$ -фенил, $-CH_2$ -индолил или $-CH_2$ -имидазолил.
- 15 11. Соединение по любому из пп. 1-8, отличающееся тем, что R_3 представляет собой водород, $-CH_2$ -фенил, $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$, $-(CH_2)_2CONH_2$, $-(CH_2)_2COOH$, $-CH(CH_3)-CH_2-CH_3$, $-CH_2-CH(CH_3)_2$, $-(CH_2)_4NH_2$ или $-CH_2$ -имидазолил.
12. Соединение по п.1, отличающееся тем, что R_b и R_3 совместно с атомами, к которым они присоединены, образуют пирролидиновое кольцо.
- 20 13. Соединение по п.1, представленное соединением формулы (I), отличающееся тем, что

R_a представляет собой водород или ацил; и R_1 представляет собой водород, $-CH_2COOH$, $-(CH_2)_3NH(C=NH)NH_2$, $-CH_2CONH_2$, $-CH(CH_3)-CH_2-CH_3$ или $-CH_2$ -гетероарил; или R_a и R_1 совместно с атомами, к которым они присоединены, образуют пирролидиновое кольцо, необязательно замещенное оксо- группой;

R_2 представляет собой водород, $-CH_2-OH$ или $-CH_2$ -гетероарил;

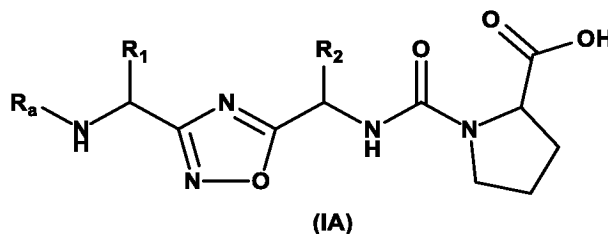
R_b представляет собой водород; и R_3 представляет собой $-CH_2$ -арил, $-CH_2COOH$, $-CH(CH_3)-CH_2-CH_3$, $-CH_2-CH(CH_3)_2$, $-(CH_2)_2COOH$ или $-(CH_2)_4NH_2$.
14. Соединение по п.1, представленное соединением формулы (I),
- 30 отличающееся тем, что

R_a представляет собой водород; и R_1 представляет собой $-(CH_2)_2CONH_2$, $-(CH_2)_4NH_2$, $-(CH_2)_3NH(C=NH)NH_2$ или $-CH_2$ -гетероарил;

R_2 представляет собой $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$, $-(CH_2)_2CONH_2$, $-(CH_2)_2COOH$ или $-CH_2$ -арил;

R_b представляет собой водород; и R_3 представляет собой водород, $-(CH_2)_2CONH_2$ или $-CH_2$ -гетероарил; или R_b и R_3 совместно с атомами, к которым они присоединены, образуют пирролидиновое кольцо.

15. Соединение по п.1, представленное соединением формулы (IA):



или его фармацевтически приемлемая соль или амид или сложный эфир или стереоизомер; где R_1 , R_a и R_2 такие, как определено по п.1.

16. Соединение по п.15, отличающееся тем, что R_1 представляет собой водород, $-CH_2-COOH$, $-CH_2-CONH_2$, $-CH(CH_3)-CH_2-CH_3$, $-(CH_2)_2CONH_2$, $-(CH_2)_2COOH$, $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$, $-(CH_2)_4NH_2$, $-CH_2$ -фенил, $-CH_2$ -индолил или $-CH_2$ -имидазолил.

17. Соединение по п.15, отличающееся тем, что R_1 представляет собой $-(CH_2)_2CONH_2$ или $-(CH_2)_2COOH$.

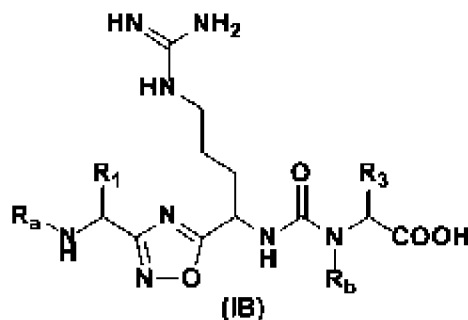
18. Соединение по п.15, отличающееся тем, что R_2 представляет собой водород, $-CH_2-OH$, $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$, $-(CH_2)_2CONH_2$, $-(CH_2)_2COOH$, $-CH_2$ -фенил или $-CH_2$ -имидазолил.

19. Соединение по п.15, отличающееся тем, что

R_a представляет собой водород; и R_1 представляет собой водород, $-CH_2-COOH$, $-CH_2-CONH_2$, $-CH(CH_3)-CH_2-CH_3$, $-(CH_2)_2CONH_2$, $-(CH_2)_2COOH$, $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$, $-(CH_2)_4NH_2$, $-CH_2$ -фенил, $-CH_2$ -индолил или $-CH_2$ -имидазолил;

R_2 представляет собой водород, $-CH_2-OH$, $-(CH_2)_2CONH_2$, $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$, $-(CH_2)_2COOH$ или $-CH_2$ -фенил.

20. Соединение по п.1, представленное соединением формулы (IB):



или его фармацевтически приемлемая соль или амид или сложный эфир или стереоизомер; где R_1 , R_a , R_b и R_3 такие, как определено по п.1.

21. Соединение по п.20, отличающееся тем, что R_1 представляет собой водород, $-\text{CH}_2\text{-COOH}$, $-\text{CH}_2\text{-CONH}_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{-CH}_2\text{-CH}_3$, $-(\text{CH}_2)_2\text{CONH}_2$, $-(\text{CH}_2)_2\text{COOH}$, $-(\text{CH}_2)_3\text{NH}(\text{C}=\text{NH})\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{-индолил}$, $-\text{CH}_2\text{-имидазоллил}$ или $-\text{CH}_2\text{-фенил}$.

22. Соединение по п.20, отличающееся тем, что R_1 представляет собой водород, $-(\text{CH}_2)_2\text{CONH}_2$, $-(\text{CH}_2)_2\text{COOH}$, $-(\text{CH}_2)_3\text{NH}(\text{C}=\text{NH})\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$ или $-\text{CH}_2\text{-фенил}$.

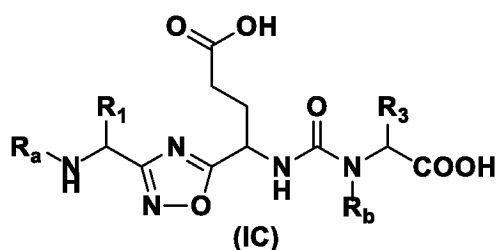
23. Соединение по п.20, отличающееся тем, что R_b представляет собой водород; R_3 представляет собой водород, $-\text{CH}_2\text{-COOH}$, $-\text{CH}_2\text{-CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{-CH}_2\text{-CH}_3$, $-(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_2\text{CONH}_2$, $-(\text{CH}_2)_2\text{COOH}$, $-\text{CH}_2\text{-фенил}$, $\text{CH}_2\text{-индолил}$ или $\text{CH}_2\text{-имидазоллил}$; или R_b и R_3 совместно с атомами, к которым они присоединены, образуют пирролидиновое кольцо.

24. Соединение по п.20, отличающееся тем, что:

R_1 представляет собой водород, $-\text{CH}_2\text{-COOH}$, $-\text{CH}_2\text{-CONH}_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{-CH}_2\text{-CH}_3$, $-(\text{CH}_2)_2\text{CONH}_2$, $-(\text{CH}_2)_2\text{COOH}$, $-(\text{CH}_2)_3\text{NH}(\text{C}=\text{NH})\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{-индолил}$, $-\text{CH}_2\text{-имидазоллил}$ или $-\text{CH}_2\text{-фенил}$;

R_b представляет собой водород; R_3 представляет собой водород, $-\text{CH}_2\text{-COOH}$, $-\text{CH}_2\text{-CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{-CH}_2\text{-CH}_3$, $-(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_2\text{CONH}_2$, $-(\text{CH}_2)_2\text{COOH}$, $-\text{CH}_2\text{-фенил}$, $\text{CH}_2\text{-имидазоллил}$ или $\text{CH}_2\text{-имидазоллил}$; или R_b и R_3 совместно с атомами, к которым они присоединены, образуют пирролидиновое кольцо.

25. Соединение по п.1, представленное соединением формулы (IC):



или его фармацевтически приемлемая соль или амид или сложный эфир или стереоизомер; где R_1 , R_a , R_3 и R_b такие, как определено по п.1.

26. Соединение по п.25, отличающееся тем, что R_a представляет собой водород; R_1 представляет собой $-(\text{CH}_2)_2\text{COOH}$, $-(\text{CH}_2)_2\text{CONH}_2$, $-(\text{CH}_2)_3\text{NH}(\text{C}=\text{NH})\text{NH}_2$ или $-(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$; или R_a и R_1 совместно с атомами, к которым они присоединены, образуют пирролидиновое кольцо.

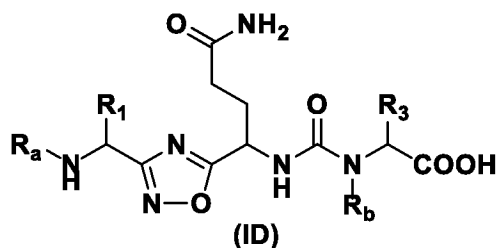
27. Соединение по п.25, отличающееся тем, что R_b представляет собой водород; R_3 представляет собой водород, $-\text{CH}_2\text{-фенил}$, $-(\text{CH}_2)_2\text{CONH}_2$ или $-(\text{CH}_2)_2\text{COOH}$; или R_b и R_3 совместно с атомами, к которым они присоединены, образуют пирролидиновое кольцо.

28. Соединение по п.25, отличающееся тем, что:

R_a представляет собой водород; R_1 представляет собой $-(CH_2)_2COOH$, $-(CH_2)_2CONH_2$, $-(CH_2)_3NH(C=NH)NH_2$ или $-(CH_2)_4NH_2$; или R_a и R_1 совместно с атомами, к которым они присоединены, образуют пирролидиновое кольцо;

5 R_b представляет собой водород; R_3 представляет собой водород, $-CH_2$ -фенил, $-(CH_2)_2CONH_2$ или $-(CH_2)_2COOH$; или R_b и R_3 совместно с атомами, к которым они присоединены, образуют пирролидиновое кольцо.

29. Соединение по п.1, представленное соединением формулы (ID):



10 или его фармацевтически приемлемая соль или амид или сложный эфир или стереоизомер; где R_1 , R_a , R_3 и R_b такие, как определено по п.1.

30. Соединение по п.29, отличающееся тем, что R_1 представляет собой $-(CH_2)_3NH(C=NH)NH_2$, $-(CH_2)_4NH_2$ или $-CH_2CONH_2$.

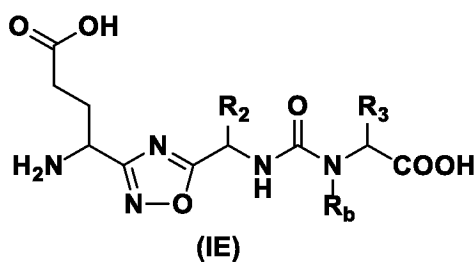
15 31. Соединение по п.29, отличающееся тем, что R_b представляет собой водород; R_3 представляет собой водород, $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$ или $-(CH_2)_4NH_2$; или R_b и R_3 совместно с атомами, к которым они присоединены, образуют пирролидиновое кольцо.

32. Соединение по п.29, отличающееся тем, что:

R_1 представляет собой $-(CH_2)_3NH(C=NH)NH_2$, $-(CH_2)_4NH_2$ или $-CH_2CONH_2$;

R_b представляет собой водород; R_3 представляет собой водород, $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$ или $-(CH_2)_4NH_2$; или R_b и R_3 совместно с атомами, к которым они присоединены, образуют пирролидиновое кольцо.

20 33. Соединение по п.1, представленное соединением формулы (IE):



или его фармацевтически приемлемая соль или амид или сложный эфир или стереоизомер; где R_2 , R_3 и R_b такие, как определено по п.1.

34. Соединение по п.33, отличающееся тем, что R_2 представляет собой водород, $-\text{CH}_2\text{-OH}$, $-(\text{CH}_2)_2\text{COOH}$, $-(\text{CH}_2)_3\text{NHC(=NH)NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{-фенил}$ или $-\text{CH}_2\text{-индолил}$.

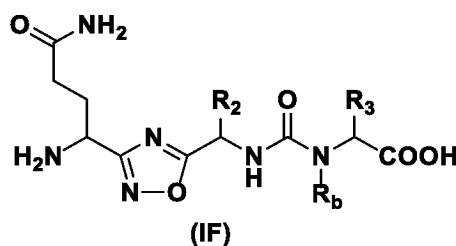
35. Соединение по п.33, отличающееся тем, что R_3 представляет собой водород, $-\text{CH}_2\text{-COOH}$, $-(\text{CH}_2)_2\text{COOH}$, $-\text{CH}_2\text{-CH(CH}_3)_2$, $-\text{CH(CH}_3)\text{-CH}_2\text{-CH}_3$, $-(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{-фенил}$, $-\text{CH}_2\text{-индолил}$ или $-\text{CH}_2\text{-имидазолил}$; или R_b и R_3 совместно с атомами, к которым они присоединены, образуют пирролидиновое кольцо.

36. Соединение по п.33, отличающееся тем, что:

R_2 представляет собой водород, $-\text{CH}_2\text{-OH}$, $-(\text{CH}_2)_2\text{COOH}$, $-(\text{CH}_2)_3\text{NHC(=NH)NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{-фенил}$ или $-\text{CH}_2\text{-индолил}$;

10 R_3 представляет собой водород, $-\text{CH}_2\text{-COOH}$, $-(\text{CH}_2)_2\text{COOH}$, $-\text{CH}_2\text{-CH(CH}_3)_2$, $-\text{CH(CH}_3)\text{-CH}_2\text{-CH}_3$, $-(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{-фенил}$, $-\text{CH}_2\text{-индолил}$ или $-\text{CH}_2\text{-имидазолил}$; или R_b и R_3 совместно с атомами, к которым они присоединены, образуют пирролидиновое кольцо.

37. Соединение по п.1, представленное соединением формулы (IF):



15 или его фармацевтически приемлемая соль или амид или сложный эфир или стереоизомер; где R_2 , R_3 и R_b такие, как определено по п.1.

38. Соединение по п.37, отличающееся тем, что R_2 представляет собой водород, $-\text{CH}_2\text{-фенил}$, $-(\text{CH}_2)_3\text{NHC(=NH)NH}_2$ или $-(\text{CH}_2)_2\text{COOH}$.

39. Соединение по п.37, отличающееся тем, что R_3 представляет собой $-\text{CH}_2\text{-фенил}$, $-(\text{CH}_2)_2\text{CONH}_2$, $-(\text{CH}_2)_2\text{COOH}$ или $-(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$.

40. Соединение по п.37, отличающееся тем, что

R_2 представляет собой водород, $-\text{CH}_2\text{-фенил}$, $-(\text{CH}_2)_3\text{NHC(=NH)NH}_2$ или $-(\text{CH}_2)_2\text{COOH}$;

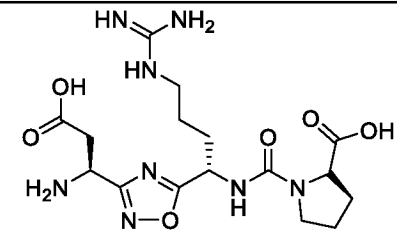
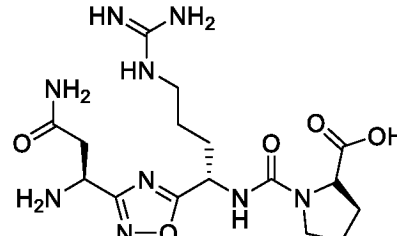
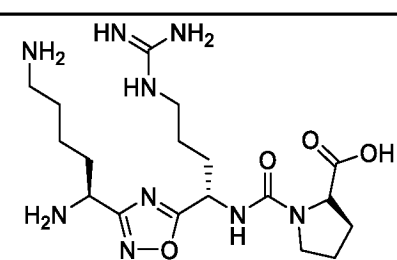
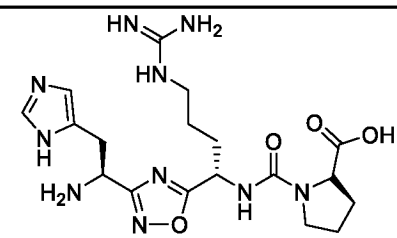
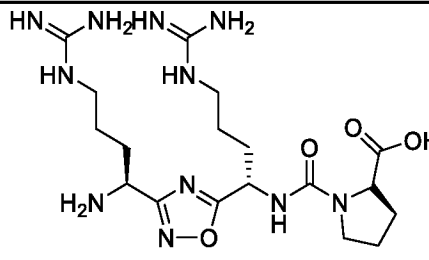
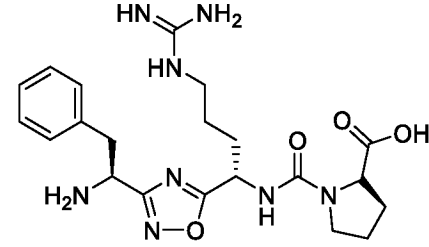
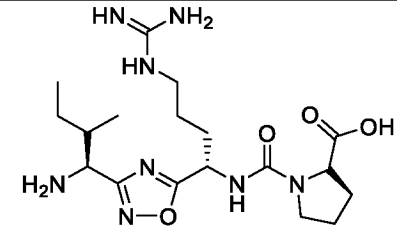
R_3 представляет собой $-\text{CH}_2\text{-фенил}$, $-(\text{CH}_2)_2\text{CONH}_2$, $-(\text{CH}_2)_2\text{COOH}$ или $-(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$.

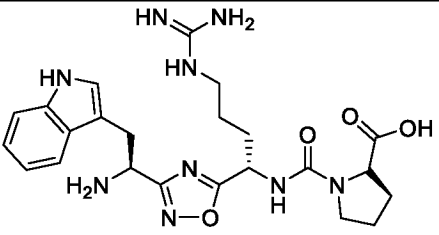
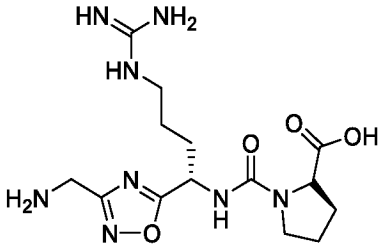
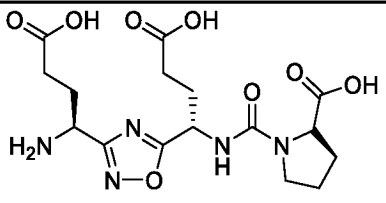
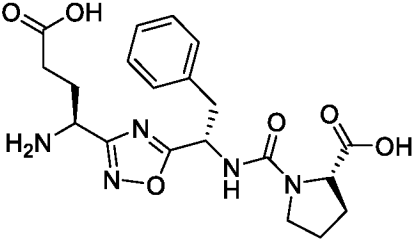
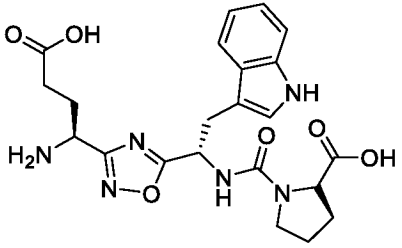
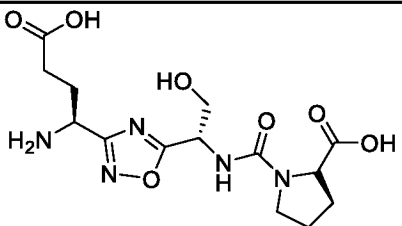
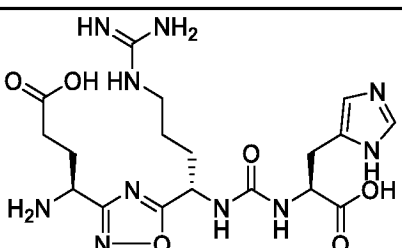
41. Соединение, выбранное из

Соединение	Структура
1	
2	
3	
4	
5	
6	
7	

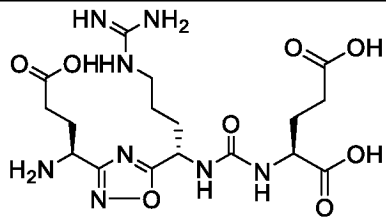
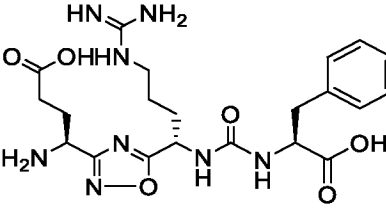
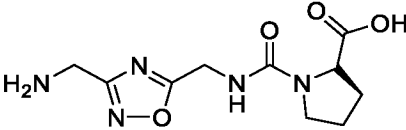
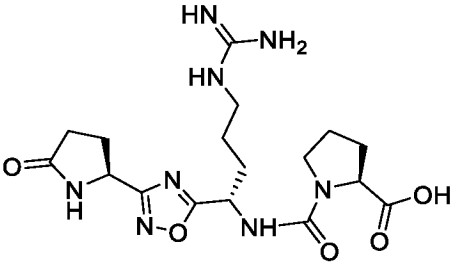
Соединение	Структура
8	
9	
10	
11	
12	
13	
14	

Соединение	Структура
15	
16	
17	
18	
19	
20	
21	
22	

Соединение	Структура
23	
24	
25	
26	
27	
28	
29	

Соединение	Структура
30	
31	
32	
33	
34	
35	
36	

Соединение	Структура
37	
38	
39	
40	
41	
42	
43	

Соединение	Структура
51	
52	
53	
54	

или его фармацевтически приемлемая соль или амид или сложный эфир или стереоизомер.

42. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I) по любому из пп. 1-41 и фармацевтически приемлемый носитель.

43. Соединение по любому из пп. 1-41 для применения в качестве лекарственного средства.

5 44. Способ модуляции фагоцитарной активности макрофагов в отношении раковой клетки или опухолевой клетки у индивидуума, включающий введение указанному индивидууму эффективного количества соединения формулы (I) по любому из пп. 1-41.

45. Способ по п.44, отличающийся тем, что указанная опухолевая раковая клетка представляет собой клетку рака, выбранного из меланомы, рака почки, рака предстательной железы, рака молочной железы, рака толстой кишки и рака легкого, рака кости, рака поджелудочной железы, рака кожи, рака головы и шеи, кожной или внутриглазной злокачественной меланомы, рака матки, рака яичника, рака прямой кишки, рака области анального отверстия, рака желудка, рака яичек, карциномы фаллопиевых труб, карциномы эндометрия, карциномы шейки матки, карциномы влагалища, карциномы вульвы, лимфомы Ходжкина, неходжкинской лимфомы, рака пищевода, рака тонкого кишечника, рака эндокринной системы, рака щитовидной железы, рака паращитовидной железы, рака надпочечников, саркомы мягких тканей, рака мочепускающего канала, рака пениса, хронических или острых лейкозов, включая острый миелоидный лейкоз (ОМЛ), хронический миелоидный лейкоз, острый лимфобластный лейкоз, хронический лимфоцитарный лейкоз,

10

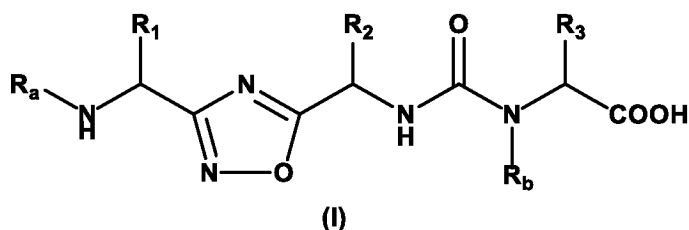
15

- детских солидных опухолей, лимфоцитарной лимфомы, рака мочевого пузыря, рака почки или мочеточника, карциномы почечной лоханки, новообразований в центральной нервной системе (ЦНС), немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ), первичной лимфомы ЦНС, опухолевого ангиогенеза, опухоли позвоночника, глиомы ствола головного мозга, аденомы гипофиза, саркомы Капоши, эпидермоидного рака, плоскоклеточного рака, Т-клеточной лимфомы, В-клеточных лимфом, раковых заболеваний, вызванных факторами окружающей среды, включая рак, вызванный асбестозом (например, мезотелиому) и комбинаций указанных раковых заболеваний.
46. Способ по п.44, отличающийся тем, что указанная раковая клетка представляет собой клетку ОМЛ.
47. Способ лечения или задержки прогрессирования заболеваний или нарушений, опосредованных CD47, у индивидуума, включающий введение указанному индивидууму эффективного количества соединения формулы (I) по любому из пп. 1-41.
48. Способ по п.47, отличающийся тем, что указанное заболевание или нарушение, опосредованное CD47, представляет собой рак.
49. Способ по п.48, отличающийся тем, что указанное раковое заболевание выбрано из меланомы, рака почки, рака предстательной железы, рака молочной железы, рака толстой кишки и рака легкого, рака кости, рака поджелудочной железы, рака кожи, рака головы и шеи, кожной или внутриглазной злокачественной меланомы, рака матки, рака яичника, рака прямой кишки, рака области анального отверстия, рака желудка, рака яичек, карциномы фаллопиевых труб, карциномы эндометрия, карциномы шейки матки, карциномы влагалища, карциномы вульвы, лимфомы Ходжкина, неходжкинской лимфомы, рака пищевода, рака тонкого кишечника, рака эндокринной системы, рака щитовидной железы, рака паращитовидной железы, рака надпочечников, саркомы мягких тканей, рака мочеиспускательного канала, рака пениса, хронических или острых лейкозов, включая острый миелоидный лейкоз, хронический миелоидный лейкоз, острый лимфобластный лейкоз, хронический лимфоцитарный лейкоз, детских солидных опухолей, лимфоцитарной лимфомы, рака мочевого пузыря, рака почки или мочеточника, карциномы почечной лоханки, новообразований в центральной нервной системе (ЦНС), немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ), первичной лимфомы ЦНС, опухолевого ангиогенеза, опухоли позвоночника, глиомы ствола головного мозга, аденомы гипофиза, саркомы Капоши, эпидермоидного рака, плоскоклеточного рака, Т-клеточной лимфомы, В-клеточных лимфом, раковых заболеваний, вызванных факторами окружающей среды, включая рак, вызванный асбестозом (например, мезотелиому) и комбинаций указанных раковых заболеваний.
50. Способ по п.47, отличающийся тем, что указанное заболевание или нарушение, опосредованное CD47, представляет собой бактериальную, вирусную или грибковую инфекцию.
51. Способ по п.50, отличающийся тем, что указанное инфекционное заболевание представляет собой ВИЧ, грипп, герпес, жиа́рдиаз, малярию, лейшманиоз, патогенную инфекцию, вызванную вирусом гепатита (А, В и С), вирусом герпеса (например, VZV, HSV-I, HAV-6, HSV-II и CMV), вирусом Эпштейна-Барра, аденовирусом, вирусом гриппа, флавивирусами, эховирусом, риновирусом, коксакивирусом, коронавирусом, респираторно-синцитиальным вирусом, вирусом свинки, ротавирусом, вирусом кори, вирусом краснухи, парвовирусом, вирусом осповакцины, вирусом HTLV, вирусом денге, папилломавирусом, вирусом моллюска, полиовирусом, вирусом бешенства, вирусом JC и вирусом арбовирусного энцефалита, патогенную инфекцию,

вызванную бактерией хламидией, бактерией риккетсией, микобактерией, стафилококками, стрептококками, пневмококками, менингококками и конококками, клебсиеллой, протеусом, серратией, псевдомонадами, *E. coli*, легионеллой, дифтерией, сальмонеллой, бациллами, бактериями холеры, столбняка, ботулизма, сибирской язвы, чумы, лептоспироза и болезни Лайма, патогенную инфекцию, вызванную грибами *Candida* (albicans, krusei, glabrata, tropicalis и т.д.), *Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus* (fumigatus, niger и т.д.), Genus *Mucorales* (*mucor*, *absidia*, *rhizopus*), *Sporothrix schenckii*, *Blastomyces dermatitidis*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Coccidioides immitis* и *Histoplasma capsulatum*, и патогенную инфекцию, вызванную паразитами *Entamoeba histolytica*, *Balantidium coli*, *Naegleria fowleri*, *Acanthamoeba* sp., *Giardia lamblia*, *Cryptosporidium* sp., *Pneumocystis carinii*, *Plasmodium vivax*, *Babesia microti*, *Trypanosoma brucei*, *Trypanosoma cruzi*, *Leishmania donovani*, *Toxoplasma gondii* или *Nippostrongylus brasiliensis*.

52. Способ лечения или задержки прогрессирования атеросклероза и рассеянного склероза, опосредованных CD47, у индивидуума, включающий введение указанному индивидууму эффективного количества соединения формулы (I) по любому из пп. 1-41.

53. Соединение формулы (I) по любому из пп. 1-41



или его фармацевтически приемлемая соль или амид или сложный эфир или стереоизомер для лечения рака, где

R_a представляет собой водород или ацил; и R_1 представляет собой водород, $-(CH_2)_2CONH_2$, $-(CH_2)_2COOH$, $-CH_2COOH$, $-(CH_2)_3NH(C=NH)NH_2$, $-(CH_2)_4NH_2$, $-CH_2CONH_2$, $-CH(CH_3)-CH_2-CH_3$, $-CH_2$ -арил или $-CH_2$ -гетероарил; причем указанные арил и гетероарил являются незамещенными; или R_a и R_1 совместно с атомами, к которым они присоединены, образуют пирролидиновое кольцо, необязательно замещенное оксо-группой;

R_2 представляет собой водород, $-CH_2-OH$, $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$, $-(CH_2)_2CONH_2$, $-(CH_2)_2COOH$, $-CH_2$ -арил или $-CH_2$ -гетероарил; причем указанные арил и гетероарил являются незамещенными;

R_b представляет собой водород; и R_3 представляет собой водород, $-CH_2$ -арил, $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$, $-CH_2COOH$, $-CH(CH_3)-CH_2-CH_3$, $-CH_2-CH(CH_3)_2$, $-(CH_2)_2CONH_2$, $-(CH_2)_2COOH$, $-(CH_2)_4NH_2$ или $-CH_2$ -гетероарил; причем указанные арил и гетероарил являются незамещенными; или R_b и R_3 совместно с атомами, к которым они присоединены, образуют пирролидиновое кольцо.