



(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2021.08.04

(21) Номер заявки
201891057

(22) Дата подачи заявки
2016.10.28

(51) Int. Cl. **C07F 5/02** (2006.01)
C07F 5/04 (2006.01)
A61K 31/69 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
C07D 207/16 (2006.01)

(54) (3R,4S)-3-АМИНО-1-((S)-2-АМИНОПРОПАНОИЛ)-4-(3-БОРОНОПРОПИЛ)ПИРРОЛИДИН-3-КАРБОНОВАЯ КИСЛОТА, КОМПОЗИЦИИ НА ЕЕ ОСНОВЕ И ЕЕ ПРИМЕНЕНИЕ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РАКА

(31) 62/248,632; 62/281,964; 62/323,034

(32) 2015.10.30; 2016.01.22; 2016.04.15

(33) US

(43) 2018.12.28

(86) PCT/US2016/059342

(87) WO 2017/075363 2017.05.04

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
КАЛИТЕРА БАЙОСАЙЕНСИЗ, ИНК.
(US)

(72) Изобретатель:
Сьегрен Эрик Б., Ли Джим, Ван Зандт
Майкл, Уайтхаус Даррен (US)

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

(56) CAS Registry Number:
1374395-07-9. CA Index Name: "3-
Pyrrolidinecarboxylic acid, 3-amino-4-(3-
boronopropyl)-1-[(5,7-dimoro-1,2,3,4-tetrahydro-3-
isoquinoliny)carbonyl]-, (3R,4S)-rel-". STN Entry
Date: 24 May 2012 (Last update: 28 May 2012). 24
May 2012 (2012/05/24)

WO-A1-2012058065

Scheit, K. and Bauer, G. Synergistic effects
between catalase inhibitors and modulators of nitric
oxide metabolism on tumor cell apoptosis. Anticancer
research (01 October 2014), Vol.34, No. 10, pages:
5337-5350. Retrieved from: <[http://ar.iiarjournals.org/
content/34/10/5337.full.pdf+html](http://ar.iiarjournals.org/content/34/10/5337.full.pdf+html)>. 01 Oct 2014
(2014/10/01) Whole document.

Curtis, B. et al. Secondary amines containing
one aromatic nitro group: preparation, nitrosation,
sustained nitric oxide release, and the synergistic
effects of released nitric oxide and an arginase
inhibitor on vascular smooth muscle cell proliferation.
Bioorganic & medicinal chemistry (01 March
2013), Vol. 21, No. 5, pages: 1123-1135. Retrieved
from: <[https:// www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/
PMC3574223/ pdf/nihms434525.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3574223/pdf/nihms434525.pdf)>01 Mar 2013
(2013/03/01) Whole document.

Gritli-Linde, A. et al. Opposing effects of
suramin and DL-alpha-difluoromethylornithine on
polyamine metabolism contribute to a synergistic
action on B16 melanoma cell growth in vitro.
Anticancer Research (March 1998), Vol. 18, No. 2A,
pages: 863-870. 31 Mar 1998 (1998/03/31) Whole
document.

Sandgren, S. and Belting, M. Suramin
selectively inhibits carcinoma cell growth that is
dependent on extracellular polyamines. Anticancer
Research (March 2003), Vol. 23, No. 2B, pages:
1223-1228. 31 Mar 2003 (2003/03/31) Whole
document.

WO-A1-2015061752

Selamnia, M. et al. Alpha-
Difluoromethylornithine (DFMO) as a potent arginase
activity inhibitor in human colon carcinoma cells.
Biochemical pharmacology (15 April 1998), Vol. 55,
No. 8, pages: 1241-1245. 15 Apr 1998 (1998/04/15)
Title and Abstract

WO-A1-2016153078

CN-A-105879030

WO-A1-2016210106

(57) Изобретение относится к (3R,4S)-3-амино-1-((S)-2-аминопропаноил)-4-(3-боронопропил)пирролидин-3-карбоновой кислоте и ее фармацевтически приемлемой соли или сольвату. Изобретение также относится к фармацевтической композиции на основании вышеуказанного соединения и к его применению для изготовления лекарственного средства для лечения рака. Описанное соединение и фармацевтическая композиция на его основе демонстрируют ингибиторную активность в отношении аргиназы. Также представлены способы лечения рака ингибиторами аргиназы по изобретению.

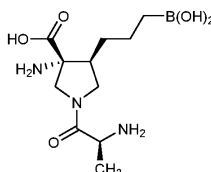
Предпосылки создания изобретения

Рак характеризуется неконтролируемым ростом клеток в организме, что приводит к инвазии в основные органы и часто к смерти. Первоначально в фармакологическом лечении рака использовались неспецифические цитотоксические средства, которые были нацелены на все быстро делящиеся клетки, включая нормальные клетки. Эти неспецифические цитотоксические средства обладают противоопухолевыми эффектами, но их применение часто ограничено тяжелой токсичностью. По мере развития понимания белков и путей, которые позволяют раковым клеткам размножаться, появились более новые направленно действующие средства, которые блокируют специфические белки, которые активируются в раковых клетках.

Перспективной областью для разработки терапевтических средств, которые решают проблемы, возникающие при лечении рака, является иммуноонкология, также называемая иммунологией опухолей. Некоторые типы опухолей развили механизмы, позволяющие избежать их разрушения иммунной системой организма. Иммунология опухолей является терапевтической областью, сфокусированной на активации собственной иммунной системы организма для атаки и уничтожения опухолей. Природная аминокислота аргинин тесно связана с опухолевой иммунологией, так как она имеет важное значение для активации, роста и выживания цитотоксических Т-клеток, борющихся с раком в организме. Однако уровни аргинина истощаются в микроокружении опухоли аргиназой, ферментом, продуцируемым и секретируемым нейтрофилами и миелоидными супрессорными клетками (MDSC), которые накапливаются у больных раком пациентов множественных гистотипов. Фактически, повышенные уровни фермента аргиназы наблюдались в плазме пациентов с карциномой почек, раком молочной железы, хроническим миелогенным лейкозом, раком пищевода, раком предстательной железы, немелкоклеточным раком легкого, глиобластомой и острым миелоидным лейкозом. Поэтому существует потребность в разработке ингибиторов аргиназы, которые восстанавливают уровни аргинина в микроокружении опухоли, тем самым способствуя убивающей опухоль активности цитотоксических Т-клеток.

Сущность изобретения

Изобретение обеспечивает новое соединение, являющееся ингибитором аргиназы. Соединение по изобретению имеют структуру формулы



(I) ;

или фармацевтически приемлемую соль или сольват такого соединения.

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

В некоторых вариантах осуществления изобретение обеспечивает применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли для изготовления лекарственного средства для лечения рака.

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

Краткое описание чертежей

Фиг. 1 представляет график, показывающий объем опухоли в динамике по времени. Ингибитор аргиназы (соединение 10), вводимый в виде отдельно взятого средства, замедляет рост опухоли по сравнению с контролем у мышей с имплантированными клетками карциномы легкого Льюиса.

Фиг. 2 представляет график, показывающий объем опухоли в динамике по времени. Клетки мышинной карциномы легкого Madison 109 имплантировали balb/c мышам и мышам вводили перорально носитель или ингибитор аргиназы соединение 10 два раза в день (N=10 на группу).

Фиг. 3 представляет график, показывающий объем опухоли в динамике по времени. Клетки мышинной меланомы B16F10 имплантировали C57.B1/6 мышам и мышам вводили перорально носитель или ингибитор аргиназы соединение 10 два раза в день (N=10 на группу).

Фиг. 4 состоит из панелей А и В и показывает рост клеток карциномы молочной железы 4T1, имплантированных ортотопически самкам balb/c мышей и обработанных либо носителем; либо соединением 10 (100 мг/кг п/о два раза в день); либо анти-CTLA-4 (5 мг/кг и/п в дни 2, 5, 8) плюс анти-PD-1 (5 мг/кг и/п в дни 3, 6 и 9); либо комбинацией соединения 10 с анти-CTLA-4 и анти-PD-1 (N=10 на группу; *P < 0,05; ***P < 0,001, **** P < 0,0001 по сравнению с носителем).

Фиг. 5 представляет график, показывающий объем опухоли в динамике по времени. Самкам C57.B1/6 мышей имплантировали подкожно(п/к) 1×10^6 B16.F10 клеток мышинной меланомы. В день 2 мышей рандомизировали в следующие группы n=10 мышей; 1) Носитель перорально(п/о) два раза в день; 2) Соединение 10, 100 мг/кг п/о два раза в день; 3) Эпакадостат, 100 мг/кг п/о два раза в день; или

4) Соединение 10 и Эпакадостат (каждый по 100 мг/кг п/о два раза в день). Опухоли измеряли циркулями три раза в неделю и объем опухоли рассчитывали с использованием формулы расчета объема опухоли (мм^3) = $(a \times b^2/2)$, где 'b' означает наименьший диаметр и 'a' означает наибольший перпендикулярный диаметр. *Р-значение < 0,05 (ANOVA).

Фиг. 6 представляет график, показывающий объем опухоли в динамике по времени. Самкам мышей balb/c имплантировали подкожно 1×10^6 клеток мышинной карциномы толстой кишки CT26. В день 2 мышей рандомизировали в следующие группы, n=10 мышей; 1) Носитель п/о два раза в день, начиная в день 2; 2) Соединение 10, 100 мг/кг п/о два раза в день, начиная в день 2; 3) Гемцитабин, 50 мг/кг интраперитонеально (и/п) в дни 10 и 16; или 4) Соединение 10 и Гемцитабин при их соответствующих схемах введения. Опухоли измеряли циркулями три раза в неделю и объем опухоли рассчитывали с использованием формулы расчета объема опухоли (мм^3) = $(a \times b^2/2)$, где 'b' означает наименьший диаметр и 'a' означает наибольший перпендикулярный диаметр. *Р-значение < 0,05 (ANOVA).

Фиг. 7 представляет график, показывающий объем опухоли в динамике по времени. Самкам balb/c мышей имплантировали подкожно 1×10^6 клеток мышинной карциномы толстой кишки CT26. В день 2 мышей рандомизировали в следующие группы, n=10 мышей; 1) Носитель п/о два раза в день; 2) Соединение 10, 100 мг/кг п/о два раза в день; 3) анти-PD-L1 (клон 10f.9g2), 5 мг/кг и/п в дни 5, 7, 9, 11, 13 и 15; или 4) Соединение 10 и анти-PD-L1. Опухоли измеряли циркулями три раза в неделю и объем опухоли рассчитывали с использованием формулы расчета объема опухоли (мм^3) = $(a \times b^2/2)$, где 'b' означает наименьший диаметр и 'a' означает наибольший перпендикулярный диаметр.

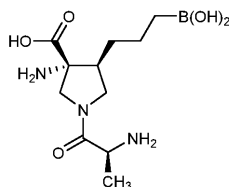
Фиг. 8 показывает процент выживаемости по прошествии определенного времени. Самкам balb/c мышей имплантировали подкожно 5×10^4 клеток мышинной карциномы легкого Madison 109. В день 2 мышей рандомизировали в следующие группы, n=10 мышей; 1) Носитель п/о два раза в день; 2) Соединение 10, 100 мг/кг п/о два раза в день; 3) Облучение всего тела (рентгеновское) 2 Гр в дни 10-14 и дни 17-21; или 4) Соединение 10 и облучение. Опухоли измеряли циркулями два раза в неделю и объем опухоли рассчитывали с использованием формулы расчета объема опухоли (мм^3) = $(a \times b^2/2)$, где 'b' означает наименьший диаметр и 'a' означает наибольший перпендикулярный диаметр. *Р значение < 0,05 (лог-ранговый критерий).

Подробное описание изобретения

Настоящее изобретение обеспечивает малые молекулы, являющиеся ингибиторами аргиназы.

Соединения по изобретению

Изобретение обеспечивает соединение, имеющее структуру



(I) ;

или его фармацевтически приемлемую соль или сольват. В некоторых вариантах осуществления соединения по изобретению, являющиеся ингибиторами аргиназы, могут быть рацемическими. В некоторых вариантах осуществления соединения по изобретению, являющиеся ингибиторами аргиназы, могут быть обогащены одним энантиомером. Например, соединение по изобретению может иметь больше чем 30% эи, 40% эи, 50% эи, 60% эи, 70% эи, 80% эи, 90% эи или даже 95% или больше эи.

Соединения по изобретению имеют более чем один стереоцентр. Соответственно, соединения по изобретению могут быть обогащены одним или несколькими диастереомерами. Например, соединение по изобретению может иметь больше чем 30% ди, 40% ди, 50% ди, 60% ди, 70% ди, 80% ди, 90% ди или даже 95% или больше ди. В некоторых вариантах осуществления соединения по изобретению имеют по существу одну изомерную конфигурацию по одному или нескольким стереогенным центрам и имеют несколько изомерных конфигураций по остальным стереогенным центрам.

Способы лечения

Некоторые конкретные подходы к активации Т-клеток показали значительные новые перспективы в лечении опухолей. Один такой подход включает активацию Т-клеток путем блокады антигена Т-клеточной поверхности CTLA-4 антителом ипилимумабом. Второй подход заключается в предотвращении активации иммунных контрольных точек путем блокирования взаимодействия белка запрограммированной клеточной гибели 1, или PD-1, экспрессируемого на Т-клетках, и его лиганда, PD-L1, присутствующего во многих опухолях. Третий подход заключается в активации Т-клеточного рецептора путем обеспечения ключевых стимулирующих факторов или питательных веществ, таких как триптофан.

Было показано, что ингибиторы индоламинадиоксигеназы, или IDO, восстанавливают внеклеточ-

ный триптофан, без которого Т-клеточный рецептор не может активироваться.

Аргинин, как и триптофан, представляет собой аминокислоту, которая является фундаментальной для функции цитотоксических Т-клеток. Без аргинина опухолеспецифические цитотоксические Т-клетки не могут экспрессировать функциональный Т-клеточный рецептор на их поверхности и, как результат, неспособны к активации, пролиферации или поддержания эффективного противоопухолевого ответа. В ответ на секретируемые опухолью факторы супрессорные клетки миелоидного происхождения, или MDSC, накапливаются вокруг опухоли и секретируют фермент аргиназу, приводя к истощению аргинина в микроокружении опухоли.

Истощение аргинина из-за повышенных уровней аргиназы наблюдалось при почечно-клеточной карциноме и остром миелоидном лейкозе. Кроме того, существенные MDSC инфильтраты наблюдали в опухолях поджелудочной железы, молочной железы и других типах опухолей. Некоторые варианты осуществления настоящего изобретения обеспечивают способ лечения рака путем повышения уровней аргинина в микроокружении опухоли, что позволяет активировать цитотоксические Т-клетки организма.

Один способ повышения уровней аргинина в микроокружении опухоли заключается в ингибировании аргиназы. Ингибиторы аргиназы, такие как соединения по изобретению, могут промотировать противоопухолевый иммунный ответ путем восстановления уровней аргинина, что позволяет активировать цитотоксические Т-клетки организма.

Соответственно, в некоторых вариантах осуществления изобретение обеспечивает способы для лечения или профилактики рака, включающие введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения по изобретению или фармацевтической композиции, включающей указанное соединение.

В некоторых вариантах осуществления рак, который лечится способами по изобретению, представляет собой острый лимфобластный лейкоз (ALL), острый миелоидный лейкоз (AML), аденокарциному, анальный рак, рак аппендикса, атипичную тератоидную/рабдоидную опухоль, базальноклеточную карциному, рак желчных протоков, рак мочевого пузыря, рак кости, опухоль головного мозга, астроцитому, опухоль головного и спинного мозга, глиому ствола головного мозга, атипичную тератоидную/рабдоидную опухоль центральной нервной системы, эмбриональные опухоли центральной нервной системы, рак молочной железы, бронхиальные опухоли, лимфому Беркитта, карциноидную опухоль, карциному неизвестного происхождения, рак центральной нервной системы, цервикальный рак, детский рак, хордому, хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL), хронический миелогенный лейкоз (CML), хронические миелопролиферативные расстройства, рак толстой кишки, колоректальный рак, краниофарингиому, кожную Т-клеточную лимфому, дуктальную карциному in situ (DCIS), эмбриональные опухоли, эндометриальный рак, эпендимобластому, эпендимому, рак пищевода, эстезионейробластому, саркому Юинга, экстракраниальную эмбрионально-клеточную опухоль, экстрагонадальную эмбрионально-клеточную опухоль, рак внепеченочного желчного протока, рак глаза, фиброзную гистиоцитому кости, рак желчного пузыря, гастральный рак, желудочно-кишечную карциноидную опухоль, желудочно-кишечные стромальные опухоли (GIST), эмбрионально-клеточную опухоль, экстракраниальную эмбрионально-клеточную опухоль, экстрагонадальную эмбрионально-клеточную опухоль, эмбрионально-клеточную опухоль яичников, гестационную трофобластическую опухоль, глиому, волосистоклеточный лейкоз, рак головы и шеи, рак сердца, гепатоцеллюлярный рак, гистиоцитоз, рак из клеток Лангерганса, лимфому Ходжкина, гипофарингеальный рак, интраокулярную меланому, опухоли из островковых клеток, саркому Капоши, рак почки, гистиоцитоз из клеток Лангерганса, рак гортани, лейкоз, рак губы и полости рта, рак печени, лобулярную карциному in situ (LCIS), рак легкого, лимфому, СПИД-связанную лимфому, макроглобулинемию, рак мужской молочной железы, медуллобластому, медуллоэпителиому, меланому, карциному из клеток Меркеля, злокачественную мезотелиому, метастатический плоскоклеточный рак шеи неизвестного происхождения, срединную карциному с вовлечением NUT гена, рак ротовой полости, синдром множественной эндокринной неоплазии, множественную миелому/плазмноклеточную опухоль, фугоидный микоз, миелодиспластический синдром, миелодиспластическое/миелопролиферативное новообразование, хронический миелогенный лейкоз (CML), острый миелоидный лейкоз (AML), миелому, множественную миелому, хроническое миелопролиферативное расстройство, рак носовой полости, рак придаточных пазух носа, назофарингеальный рак, нейробластому, неходжкинскую лимфому, немелкоклеточный рак легкого, рак ротовой полости, рак полости рта, рак губы, орофарингеальный рак, остеосаркому, рак яичника, панкреатический рак, папилломатоз, параганглиому, рак придаточных пазух носа, рак носовой полости, рак паращитовидной железы, рак полового члена, фарингеальный рак, феохромоцитому, пинеальные паренхиматозные опухоли промежуточной дифференциации, пинеобластому, опухоль гипофиза, плазмноклеточную опухоль, плевропульмональную бластому, рак молочной железы, первичную лимфому центральной нервной системы (ЦНС), рак предстательной железы, рак прямой кишки, почечноклеточный рак, рак почечных лоханок, рак уретры, переходноклеточный рак, ретинобластому, рабдомиосаркому, рак слюнной железы, саркому, синдром Сезари, рак кожи, мелкоклеточный рак легкого, рак тонкого кишечника, саркому мягких тканей, плоскоклеточную карциному, плоскоклеточный рак шеи неизвестного происхождения, рак желудка, супратенториальные примитивные нейроэктодермальные опухоли, Т-клеточную лимфому, тестикулярный рак, рак горла, тимому, карциному тимуса, рак

щитовидной железы, переходноклеточный рак почечной лоханки и уретры, гестационную трофобластическую опухоль, неизвестного происхождения, необычный рак у детей, уретральный рак, рак матки, саркому матки, макроглобулинемию Вальденстрема или опухоль Вильмса.

В некоторых вариантах осуществления рак, который лечится способами по изобретению, представляет собой разновидность острого миелоидного лейкоза (AML), рака мочевого пузыря, рака молочной железы, колоректального рака, хронического миелогенного лейкоза (CML), рака пищевода, гастрального рака, рака легкого, меланомы, мезотелиомы, немелкоклеточной карциномы легкого (NSCLC), рака яичника, панкреатического рака, рака предстательной железы, рака почки или рака кожи.

В некоторых вариантах осуществления рак, который лечится способами по изобретению, представляет собой разновидность острого миелоидного лейкоза (AML), рака молочной железы, колоректального рака, хронического миелогенного лейкоза (CML), рака пищевода, гастрального рака, рака легкого, меланомы, немелкоклеточной карциномы легкого (NSCLC), панкреатического рака, рака предстательной железы или рака почки.

В некоторых вариантах осуществления рак выбран из рака мочевого пузыря, рака молочной железы (включая TNBC), цервикального рака, колоректального рака, хронического лимфоцитарного лейкоза (CLL), диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы (DLBCL), эзофагеальной аденокарциномы, глиобластомы, рака головы и шеи, лейкоза (острого и хронического), низкодифференцированной глиомы, рака легкого (включая аденокарциному, немелкоклеточный рак легкого и плоскоклеточную карциному), лимфомы Ходжкина, не-ходжкинской лимфомы (NHL), меланомы, множественной миеломы (MM), рака яичника, панкреатического рака, рака предстательной железы, рака почки (включая светлоклеточную карциному почки и папиллярный тип почечноклеточного рака) и рака желудка.

Комбинированная терапия является важным методом лечения во многих случаях заболеваний, таких как рак. Недавние научные достижения расширили наше понимание патофизиологических процессов, лежащих в основе этих и других комплексных заболеваний. Это лучшее понимание дало толчок к разработке новых терапевтических подходов с использованием комбинаций лекарственных средств, направленных на множественные терапевтические мишени, для улучшения ответной реакции на лечение, минимизации развития резистентности или сведения к минимуму неблагоприятных событий. В условиях, когда комбинированная терапия обеспечивает значительные терапевтические преимущества, растет интерес к разработке комбинаций с новыми исследуемыми лекарственными средствами, такими как ингибиторы аргиназы.

При рассмотрении введения нескольких терапевтических средств вместе, следует озадачиться тем, какие именно лекарственные взаимодействия будут наблюдаться. Это действие может быть положительным (когда эффект препарата усиливается) или антагонистическим (когда эффект препарата снижается), или может вызвать новый побочный эффект, который не возникает при отдельном введении.

Когда взаимодействие вызывает повышение эффекта взаимодействия одного или обоих препаратов, степень, в которой конечный эффект комбинированных лекарственных средств больше, чем введение одного только лекарственного средства, может быть рассчитана, давая в результате то, что называется "комбинированным индексом", (CI) (Chou and Talalay, 1984). Комбинированный индекс при значении или около 1 считается "аддитивным"; тогда как значение больше 1 считается "синергетическим".

Настоящее изобретение обеспечивает способы комбинированной терапии для лечения или профилактики рака, включающие ингибитор аргиназы (например, соединение по изобретению) и одно или несколько дополнительных химиотерапевтических средств.

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

В некоторых вариантах осуществления химиотерапевтическое средство является иммуностимулирующим средством. Например, иммуностимулирующее средство может представлять собой противовоспалительное средство.

Химиотерапевтическое средство, которое можно совместно вводить с ингибиторами аргиназы, описанными в настоящей заявке, в способах по изобретению, включают аминоксипропидин, амсакрин, анастрозол, аспарагиназу, AZD5363, Вакцина на основе бациллы Кальметта-Жерена (бцж), бикалутамид, блеомидин, бортезомиб, бусерелин, бусульфид, кампотексин, капецитабин, карбоплатин, карфилзомиб, кармустин, хлорамбуцил, хлорохин, цисплатин, кладрибин, клодронат, кобиметиниб, колхицин, циклофосфамид, ципротерон, цитарабин, дакарбазин, дактиномицин, даунорубин, деметоксиферидин, дексаметазон, дихлорацетат, диэнострол, диэтилстильбэстрол, доцетаксел, доксорубин, эпоакдостат, эпирубин, эрлотиниб, эстрадиол, эстрамустин, этопозид, эверолимус, экземестан, филграстин, флударабин, флуорокортизон, фторурацил, флуоксиместерон, флутамид, гемцитабин, генистеин, госсерелин, гидроксимочевину, идарубин, ифосфамид, иматиниб, интерферон, иринотекан, леналидомид, летрозол, лейковорин, лейпролид, левамизол, ломустин, лонидамин, мехлоретамин, медроксипрогестерон, мегестрол, мелфалан, меркаптопурин, месна, метформин, метотрексат, милтефосин, митомицин, митотан, митоксантрон, МК-2206, нилутамид, нокадазол, октреотид, олапариб, оксалиплатин, паклитаксел, памидронат, пазопаниб, пентостатин, перифосин, пликамицин, помалидомид, порфирин, прокарбазин, ралтитрексед, ритуксимаб, рукапариб, селуметиниб, сорафениб, стрептозоцин, сунитиниб, сурамин, талазопариб, та-

моксифен, темозоломид, темсиролимус, тенипозид, тестостерон, талидомид, тиогуанин, тиотепа, титано-цен дихлорид, топотекан, траметиниб, трастузумаб, третиноин, велипариб, винбластин, винкристин, виндезин или винорелбин.

В некоторых вариантах осуществления химиотерапевтические средства, которые можно вводить с ингибиторами аргиназы, описанными в настоящей заявке, в способах по изобретению, включают абаго-вомаб, адекватумаб, афутузумаб, анатумомаб мафенатокс, аполизумаб, атезолизумаб, блинатумомаб, катумаксомаб, дурвалумаб, эпакадостат, эпратузумаб, инотузумаб озогамин, интелумумаб, ипилиму-маб, исатуксимаб, ламбролизумаб, ниволумаб, окаратузумаб, олататумаб, пембролизумаб, пидилизумаб, тицилимумаб, самализумаб или тремелимумаб.

В некоторых вариантах осуществления химиотерапевтическое средство представляет собой ипили-мумаб, ниволумаб, пембролизумаб или пидилизумаб.

Множество комбинированных терапий было разработано для лечения рака. В некоторых вариантах осуществления соединения по изобретению можно совместно вводить с комбинированной терапией. Примеры комбинированных терапий, с которыми можно совместно вводить соединения по изобретению, включены в табл. 1.

Таблица 1. Примеры комбинированных терапий для лечения рака

Название	Терапевтические средства
ABV	Доксорубин, Блеомицин, Винбластин
ABVD	Доксорубин, Блеомицин, Винбластин, Дакарбазин
AC (рак молочной железы)	Доксорубин, Циклофосфамид
AC (Саркома)	Доксорубин, Цисплатин
AC (Нейробластома)	Циклофосфамид, Доксорубин
ACE	Циклофосфамид, Доксорубин, Этопозид
ACe	Циклофосфамид, Доксорубин
AD	Доксорубин, Дакарбазин
AP	Доксорубин, Цисплатин
ARAC-DNR	Цитарабин, Даунорубин
B-CAVe	Блеомицин, Ломустин, Доксорубин, Винбластин
BCVPP	Кармустин, Циклофосфамид, Винбластин, Прокарбазин, Преднизон
BEACOPP	Блеомицин, Этопозид, Доксорубин, Циклофосфамид, Винкристин, Прокарбазин, Преднизон, Филграстим
BEp	Блеомицин, Этопозид, Цисплатин
BIP	Блеомицин, Цисплатин, Ифосфамид, Месна
BOMP	Блеомицин, Винкристин, Цисплатин, Митомицин
CA	Цитарабин, Аспарагиназа
CAVO	Цисплатин, Метотрексат, Блеомицин, Винкристин
CAF	Циклофосфамид, Доксорубин, Фторурацил
CAL-G	Циклофосфамид, Даунорубин, Винкристин, Преднизон, Аспарагиназа
CAMP	Циклофосфамид, Доксорубин, Метотрексат, Прокарбазин
CAP	Циклофосфамид, Доксорубин, Цисплатин

CaT	Карбоплатин, Паклитаксел
CAV	Циклофосфамид, Доксорубицин, Винкристин
CAVE ADD	CAV и Этопозид
CA-VP16	Циклофосфамид, Доксорубицин, Этопозид
CC	Циклофосфамид, Карбоплатин
CDDP/VP-16	Цисплатин, Этопозид
CEF	Циклофосфамид, Эпирубицин, Фторурацил
CEPP (B)	Циклофосфамид, Этопозид, Преднизон, с или без/ Блеомицина
CEV	Циклофосфамид, Этопозид, Винкристин
CF	Цисплатин, Фторурацил или Карбоплатин Фторурацил
CHAP	Циклофосфамид или Циклофосфамид, Алтретамин, Доксорубицин, Цисплатин
ChlVPP	Хлорамбуцил, Винбластин, Прокарбазин, Преднизон
CHOP	Циклофосфамид, Доксорубицин, Винкристин, Преднизон
CHOP-BLEO	Добавить Блеомицин к CHOP
CISCA	Циклофосфамид, Доксорубицин, Цисплатин
CLD-BOMP	Блеомицин, Цисплатин, Винкристин, Митомицин
CMF	Метотрексат, Фторурацил, Циклофосфамид
CMFP	Циклофосфамид, Метотрексат, Фторурацил, Преднизон
CMFVP	Циклофосфамид, Метотрексат, Фторурацил, Винкристин, Преднизон
CMV	Цисплатин, Метотрексат, Винбластин
CNF	Циклофосфамид, Митоксантрон, Фторурацил
CNOP	Циклофосфамид, Митоксантрон, Винкристин, Преднизон
COB	Цисплатин, Винкристин, Блеомицин
CODE	Цисплатин, Винкристин, Доксорубицин, Этопозид

COMLA	Циклофосфамид, Винкристин, Метотрексат, Лейковорин, Цитарабин
COMP	Циклофосфамид, Винкристин, Метотрексат, Преднизон
Режим Купера	Циклофосфамид, Метотрексат, Фторурацил, Винкристин, Преднизон
COP	Циклофосфамид, Винкристин, Преднизон
COPE	Циклофосфамид, Винкристин, Цисплатин, Этопозид
COPP	Циклофосфамид, Винкристин, Прокарбазин, Преднизон
CP (Хронический лимфоцитарный лейкоз)	Хлорамбуцил, Преднизон
CP (Рак яичника)	Циклофосфамид, Цисплатин
CT	Цисплатин, Паклитаксел
CVD	Цисплатин, Винбластин, Дакарбазин
CVI	Карбоплатин, Этопозид, Ифосфамид, Месна
CVP	Циклофосфамид, Винкристин, Преднизон
CVPP	Ломустин, Прокарбазин, Преднизон
CYVADIC	Циклофосфамид, Винкристин, Доксорубицин, Дакарбазин
DA	Даунорубицин, Цитарабин
DAT	Даунорубицин, Цитарабин, Тиогуанин
DAV	Даунорубицин, Цитарабин, Этопозид
DCT	Даунорубицин, Цитарабин, Тиогуанин
DHAP	Цисплатин, Цитарабин, Дексаметазон
DI	Доксорубицин, Ифосфамид
DTIC/Тамоксифен	Дакарбазин, Тамоксифен
DVP	Даунорубицин, Винкристин, Преднизон
EAP	Этопозид, Доксорубицин, Цисплатин
EC	Этопозид, Карбоплатин
EEP	Этопозид, Фторурацил, Цисплатин
ELF	Этопозид, Лейковорин, Фторурацил

EMA 86	Митоксантрон, Этопозид, Цитарабин
EP	Этопозид, Цисплатин
EVA	Этопозид, Винбластин
FAC	Фторурацил, Доксорубицин, Циклофосфамид
FAM	Фторурацил, Доксорубицин, Митомицин
FAMTX	Метотрексат, Лейковорин, Доксорубицин
FAP	Фторурацил, Доксорубицин, Цисплатин
F-CL	Фторурацил, Лейковорин
FEC	Фторурацил, Циклофосфамид, Эпирубицин
FED	Фторурацил, Этопозид, Цисплатин
FL	Флутамид, Лейпролид
FZ	Флутамид, Госерелин ацетат имплант
HDMTX	Метотрексат, Лейковорин
Hexa-CAF	Алтретамин, Циклофосфамид, Метотрексат, Фторурацил
ICE-T	Ифосфамид, Карбоплатин, Этопозид, Паклитаксел, Месна
IDMTX/6-MP	Метотрексат, Меркаптопурин, Лейковорин
IE	Ифосфамид, Этопозид, Месна
IfoVP	Ифосфамид, Этопозид, Месна
IPA	Ифосфамид, Цисплатин, Доксорубицин
M-2	Винкристин, Кармустин, Циклофосфамид, Преднизон, Мелфалан
MAC-III	Метотрексат, Лейковорин, Дактиномицин, Циклофосфамид
MACC	Метотрексат, Доксорубицин, Циклофосфамид, Ломустин
MACOP-B	Метотрексат, Лейковорин, Доксорубицин, Циклофосфамид, Винкристин, Блеомицин, Преднизон
MAID	Месна, Доксорубицин, Ифосфамид, Дакарбазин
m-BACOD	Блеомицин, Доксорубицин, Циклофосфамид, Винкристин, Дексаметазон, Метотрексат, Лейковорин

MBC	Метотрексат, Блеомицин, Цисплатин
MC	Митоксантрон, Цитарабин
MF	Метотрексат, Фторурацил, Лейковорин
MICE	Ифосфамид, Карбоплатин, Этопозид, Месна
MINE	Месна, Ифосфамид, Митоксантрон, Этопозид
mini-BEAM	Кармустин, Этопозид, Цитарабин, Мелфалан
MOBP	Блеомицин, Винкристин, Цисплатин, Митомицин
MOP	Мехлоретамин, Винкристин, Прокарбазин
MOPP	Мехлоретамин, Винкристин, Прокарбазин, Преднизон
MOPP/ABV	Мехлоретамин, Винкристин, Прокарбазин, Преднизон, Доксорубицин, Блеомицин, Винбластин
MP (множественная миелома)	Мелфалан, Преднизон
MP (Рак предстательной железы)	Митоксантрон, Преднизон
MTX/6-MO	Метотрексат, Меркаптопурин
MTX/6-MP/VP	Метотрексат, Меркаптопурин, Винкристин, Преднизон
MTX-CDDPAdr	Метотрексат, Лейковорин, Цисплатин, Доксорубицин
MV (рак молочной железы)	Митомицин, Винбластин
MV (острый миелоцитарный лейкоз)	Митоксантрон, Этопозид
M-VAC Метотрексат	Винбластин, Доксорубицин, Цисплатин
MVP Митомицин	Винбластин, Цисплатин
MVPP	Мехлоретамин, Винбластин, Прокарбазин, Преднизон

NFL	Митоксантрон, Фторурацил, Лейковорин
NOVP	Митоксантрон, Винбластин, Винкристин
OPA	Винкристин, Преднизон, Доксорубицин
OPPA	Добавить Прокарбазин к OPA
PAC	Цисплатин, Доксорубицин
PAC-I	Цисплатин, Доксорубицин, Циклофосфамид
PA-CI	Цисплатин, Доксорубицин
PC	Паклитаксел, Карбоплатин или Паклитаксел, Цисплатин
PCV	Ломустин, Прокарбазин, Винкристин
PE	Паклитаксел, Эстрамустин
PFL	Цисплатин, Фторурацил, Лейковорин
POC	Преднизон, Винкристин, Ломустин
ProMACE	Преднизон, Метотрексат, Лейковорин, Доксорубицин, Циклофосфамид, Этопозид
ProMACE/cytaBOM	Преднизон, Доксорубицин, Циклофосфамид, Этопозид, Цитарабин, Блеомицин, Винкристин, Метотрексат, Лейковорин, Кортимоксазол
ProMACE/MOPP	Преднизон, Доксорубицин, Циклофосфамид, Этопозид, Мехлоретамин, Винкристин, Прокарбазин, Метотрексат, Лейковорин
Pt/VM	Цисплатин, Тенипозид
PVA	Преднизон, Винкристин, Аспарагиназа
PVB	Цисплатин, Винбластин, Блеомицин
PVDA	Преднизон, Винкристин, Даунорубицин, Аспарагиназа
SMF	Стрептозоцин, Митомицин, Фторурацил
TAD	Мехлоретамин, Доксорубицин, Винбластин, Винкристин, Блеомицин, Этопозид, Преднизон
TCF	Паклитаксел, Цисплатин, Фторурацил
TIP	Паклитаксел, Ифосфамид, Месна, Цисплатин
TTT	Метотрексат, Цитарабин, Гидрокортизон
Топо/CTX	Циклофосфамид, Топотекан, Месна

VAB-6	Циклофосфамид, Дактиномицин, Винбластин, Цисплатин, Блеомицин
VAC	Винкристин, Дактиномицин, Циклофосфамид
VACAdr	Винкристин, Циклофосфамид, Доксорубицин, Дактиномицин, Винкристин
VAD	Винкристин, Доксорубицин, Дексаметазон
VATH	Винбластин, Доксорубицин, Тиотепа, Флоуксиместерон
VBAP	Винкристин, Кармустин, Доксорубицин, Преднизон
VBCMP	Винкристин, Кармустин, Мелфалан, Циклофосфамид, Преднизон
VC	Винорелбин, Цисплатин
VCAP	Винкристин, Циклофосфамид, Доксорубицин, Преднизон
VD	Винорелбин, Доксорубицин
VelP	Винбластин, Цисплатин, Ифосфамид, Месна
VIP	Этопозид, Цисплатин, Ифосфамид, Месна
VM	Митомицин, Винбластин
VMCP	Винкристин, Мелфалан, Циклофосфамид, Преднизон
VP	Этопозид, Цисплатин
V-TAD	Этопозид, Тиогуанин, Даунорубицин, Цитарабин
5+2	Цитарабин, Даунорубицин, Митоксантрон
7+3	Цитарабин с/, Даунорубицином или Идарубицином или Митоксантроном
"8 в 1"	Метилпреднизолон, Винкристин, Ломустин, Прокарбазин, Гидроксимочевина, Цисплатин, Цитарабин, Дакарбазин

В некоторых вариантах осуществления совместно вводимое химиотерапевтическое средство выбрано из ингибитора метаболического фермента, такого как транспортеры глюкозы, гексокиназа, пируваткиназа M2, лактатдегидрогеназа 1 или 2, киназа пируватдегидрогеназы, синтаза жирных кислот и глутаминаза. В некоторых вариантах осуществления, ингибитор ингибирует лактатдегидрогеназу 1 или 2 или глутаминазу. В некоторых вариантах осуществления ингибитор представляет собой CB-839.

Иммунонаправленные средства (также известные как иммуноонкологические средства) действуют против опухолей путем модуляции иммунных клеток. Область иммунотерапии рака быстро развивается, при этом постоянно происходит идентификация новых мишеней (Chen and Mellman, 2013; Morrissey et al., 2016; Kohrt et al., 2016). Настоящее изобретение обеспечивает комбинацию иммуноонкологического средства и ингибитора глутаминазы.

Примеры иммуноонкологических средств включают средства, которые модулируют иммунные контрольные точки, такие как 2B4, 4-1BB (CD137), AaR, B7-H3, B7-H4, BAFR, BTLA, CD2, CD7, CD27, CD28, CD30, CD40, CD80, CD83 лиганд, CD86, CD160, CD200, CDS, CEACAM, CTLA-4, GITR, HVEM, ICAM-1, KIR, LAG-3, LAIR1, LFA-1 (CD11a/CD18), LIGHT, NKG2C, NKp80, OX40, PD-1, PD-L1, PD-L2, SLAMF7, TGFR β , TIGIT, Tim3 и VISTA.

Иммуноонкологические средства могут быть в форме антител, пептидов, малых молекул или вирусов.

В некоторых вариантах осуществления совместно вводимое химиотерапевтическое средство представляет собой иммуноонкологическое терапевтическое средство, такое как ингибитор аргиназы, CTLA-4, индоламин 2,3-диоксигеназы и/или PD-1/PD-L1. В некоторых вариантах осуществления иммуноонкологическое терапевтическое средство представляет собой абаговомаб, адекатумумаб, афутузумаб, алемтузумаб, анатумомаб мафенатокс, аполизумаб, атезолизумаб, авелумаб, блинатумомаб, BMS-936559, ка-

тумаксомаб, дурвалумаб, эпакадостат, эспратузумаб, индоксимод, инотузумаб озогамицин, интелумумаб, ипилимумаб, исатуксимаб, ламбролизумаб, MED14736, MPDL3280A, ниволумаб, окаратузумаб, офату-
 мумаб, олататумаб, пембролизумаб, пидилизумаб, ритуксимаб, тицилимумаб, самализумаб или тремели-
 мумаб. Альтернативно, иммуноонкологическое терапевтическое средство представляет собой абагово-
 маб, адекватумумаб, афутузумаб, анатумомаб мафенатокс, аполизумаб, атезолизумаб, блинатумомаб, ка-
 тумаксомаб, дурвалумаб, эпакадостат, эспратузумаб, индоксимод, инотузумаб озогамицин, интелумумаб,
 ипилимумаб, исатуксимаб, ламбролизумаб, ниволумаб, окаратузумаб, олататумаб, пембролизумаб, пи-
 дилизумаб, тицилимумаб, самализумаб или тремелимумаб. В некоторых вариантах осуществления им-
 муноонкологическое средство представляет собой индоксимод, ипилимумаб, ниволумаб, пембролизумаб
 или пидилизумаб. В некоторых вариантах осуществления иммуноонкологическое терапевтическое сред-
 ство представляет собой ипилимумаб.

Примеры иммуноонкологических средств раскрыты в Adams, J. L. et al., "Big Opportunities for Small Molecules in Immuno-Oncology" *Nature Reviews Drug Discovery* 2015, 14, page 603-621, содержание кото-
 рого включено в настоящую заявку посредством ссылки.

В некоторых вариантах осуществления совместное вводимое химиотерапевтическое средство пред-
 ставляет собой провоспалительное средство. В некоторых вариантах осуществления провоспалительное
 средство, вводимое с ингибиторами аргиназы по изобретению, представляет собой цитокин или хемокин.

Провоспалительные цитокины продуцируются преимущественно активированными макрофагами и
 вовлечены в позитивную регуляцию воспалительных реакций. Примеры провоспалительных цитокинов
 включают IL-1, IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α и IFN- γ .

Хемокины представляют собой группу небольших цитокинов. Провоспалительные хемокины про-
 моотируют рекрутмент и активацию множественных линий лейкоцитов (например, лимфоцитов, макро-
 фагов). Хемокины объединяет их первичная структура и несколько консервативных аминокислотных
 остатков. В частности, хемокины обычно включают два или четыре цистеиновых остатка, которые вно-
 сят вклад в трехмерную структуру через образование дисульфидных связей. Хемокины могут быть отне-
 сены к одной из четырех групп: C-C хемокины, C-X-C хемокины, C хемокины и C-X₃-C хемокины. C-X-
 C хемокины включают ряд сильных хемоаттрактантов и активаторов нейтрофилов, таких как интерлей-
 кин 8 (IL-8), PF4 и нейтрофил-активирующий пептид-2 (NAP-2). C-C хемокины включают, например,
 RANTES (хемокин, экспрессируемый и секретируемый Т-клетками при активации), макрофагальные
 воспалительные белки 1-альфа и 1-бета (MIP-1 α и MIP-1 β), эотаксин и человеческие моноцитарные хе-
 мотаксические белки 1-3 (MCP-1, MCP-2, MCP-3), которые были охарактеризованы как хемоаттрактанты
 и активаторы моноцитов или лимфоцитов. Соответственно, иллюстративные провоспалительные хемо-
 кины включают MIP-1 α , MIP-1 β , MIP-1 γ , MCP-1, MCP-2, MCP-3, IL-8, PF4, NAP-2, RANTES, CCL2,
 CCL3, CCL4, CCL5, CCL11, CXCL2, CXCL8 и CXCL10.

В некоторых вариантах осуществления способ лечения или профилактики рака дополнительно
 включает применение одного или нескольких не-химических способов лечения рака, таких как лучевая
 терапия, хирургическая операция, термоабляция, фокусированная ультразвуковая терапия, криотерапия
 или комбинации вышеперечисленных.

Клеточные пути работают скорее как паутина, а не как супермагистрали. Существует множество
 альтернативных возможностей или запасных путей, которые активируются в ответ на ингибирование
 пути. Этот альтернативный путь промотирует появление резистентных клеток или организмов под се-
 лективным давлением направленного действующего средства, приводя к лекарственной резистентности и
 клиническому рецидиву.

В некоторых вариантах осуществления изобретения химиотерапевтическое средство вводят одно-
 временно с ингибитором аргиназы. В некоторых вариантах осуществления химиотерапевтическое сред-
 ство вводят в пределах примерно от 5 мин до примерно 168 чв до или после ингибитора аргиназы.

Настоящее изобретение обеспечивает комбинированные терапии, включающие иммуноонкологиче-
 ское средство, выбранное из ингибиторов CTLA-4, индоламин 2,3-диоксигеназы и PD-1/PD-L1, и инги-
 битор аргиназы формулы (I). В некоторых вариантах осуществления комбинированная терапия лечит
 или предотвращает рак, иммунологическое расстройство или хроническую инфекцию.

В некоторых вариантах осуществления изобретения обеспечивает способы для лечения или профи-
 лактики иммунологического заболевания, включающие введение субъекту, нуждающемуся в этом, тера-
 певтически эффективного количества соединения по изобретению или фармацевтической композиции,
 включающей указанное соединение.

Аргиназа играет несколько центральных ролей в организме. В дополнение к модулированию им-
 мунных реакций аргиназа участвует в регулировании уровней оксида азота, влияющих на вазодилатацию
 и бронходилатацию (Jung et al., 2010; Morris, 2010). Фиброз и ремоделирование также зависят от актив-
 ности аргиназы, которая функционирует в восходящих процессах для продукции пролина, коллагена и
 полиамина (Kitowska et al., 2008; Grasmann et al., 2015).

В некоторых вариантах осуществления изобретения обеспечивает способ для лечения или профи-
 лактики заболевания или состояния, связанного с экспрессией или активностью аргиназы I, аргиназы II

или их комбинации у субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения согласно изобретению или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата

В некоторых вариантах осуществления изобретение обеспечивает применение соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемой соли для изготовления лекарственного средства для лечения рака, где рак выбран из острого миелоидного лейкоза (AML), рака мочевого пузыря, рака молочной железы, колоректального рака, хронического миелогенного лейкоза (CML), рака пищевода, гастроинтестинального рака, рака легких, меланомы, мезотелиомы, немелкоклеточной карциномы легкого (NSCLC), рака яичника, панкреатического рака, рака предстательной железы, рака почки, рака кожи, рака желчных протоков, множественной миеломы, аденокарциномы, рака головы и шеи и эндометриального рака.

В некоторых вариантах осуществления изобретение обеспечивает применение соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемой соли для изготовления лекарственного средства для лечения рака, где лекарственное средство вводят совместно с одним или более дополнительными химиотерапевтическими средствами, где одно или несколько дополнительных химиотерапевтических средств включают аминоксифенил, амсакрин, анастрозол, аспарагиназу, AZD5363, вакцину на основе бациллы Кальметта-Жерена (бцж), бикалутамид, блеомицин, бортезомиб, бусерелин, бусульфид, кампотецин, капецитабин, карбоплатин, карфилзомиб, кармустин, хлорамбуцил, хлорохин, цисплатин, кладрибин, клодронат, кобиметиниб, колхицин, циклофосфамид, ципротерон, цитарабин, дакарбазин, дактиномицин, даунорубин, деметоксифенил, дексаметазон, дихлорацетат, диэнострол, диэтилстильбэстрол, доцетаксел, доксорубин, эпирубин, эрлотиниб, эстрадиол, эстрамустин, этопозид, эверолимус, экземестан, филграстин, флударабин, флуорокортизон, фторурацил, флуоксиместерон, флутамид, гемцитабин, генистеин, гoserелин, гидроксимочевину, идарубин, ифосфамид, иматиниб, интерферон, иринотекан, леналидомид, летрозол, лейковорин, лейпролид, левамизол, ломустин, лонидамин, мехлоретамин, медроксипрогестерон, мегестрол, мелфалан, меркаптопурин, месна, метформин, метотрексат, милтефосин, митомицин, митотан, митоксантрон, MK-2206, нилутамид, нокадазол, октреотид, олапариб, оксалиплатин, паклитаксел, памидронат, пазопаниб, пентостатин, перифосин, пликамицин, помалидомид, порфирин, прокарбазин, ралтитрексед, ритуксимаб, рукапариб, селуметиниб, сорафениб, стрептозоцин, сунитиниб, сурамин, талазопариб, тамоксифен, темозоломид, темсиролимус, тенипозид, тестостерон, талидомид, тиогуанин, тиоптепа, титаноцен дихлорид, топотекан, траметиниб, трастузумаб, третиноин, велипариб, винбластин, винкристин, виндесин или винорелбин, абагомаб, адекатумумаб, афутузумаб, анатутумаб мафенатокс, аполизумаб, блинатумаб, катумаксумаб, дурвалумаб, эпратузумаб, инотузумаб озогомицин, интелумумаб, ипилимумаб, исатуксимаб, ламбролизумаб, ниволумаб, ократузумаб, олататумаб, пембролизумаб, пидилизумаб, тицилимумаб, самализумаб или тремелимуаb.

В некоторых вариантах осуществления изобретение обеспечивает применение соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемой соли для изготовления лекарственного средства для лечения рака, где рак выбран из острого миелоидного лейкоза (AML), рака мочевого пузыря, рака молочной железы, колоректального рака, хронического миелогенного лейкоза (CML), рака пищевода, гастроинтестинального рака, рака легких, меланомы, мезотелиомы, немелкоклеточной карциномы легкого (NSCLC), рака яичника, панкреатического рака, рака предстательной железы, рака почки, рака кожи, рака желчных протоков, множественной миеломы, аденокарциномы, рака головы и шеи и эндометриального рака.

В некоторых вариантах осуществления изобретение обеспечивает применение фармацевтической композиции по изобретению для изготовления лекарственного средства для лечения рака, где лекарственное средство вводят совместно с одним или более дополнительными химиотерапевтическими средствами, где одно или несколько дополнительных химиотерапевтических средств включают аминоксифенил, амсакрин, анастрозол, аспарагиназу, AZD5363, вакцину на основе бациллы Кальметта-Жерена (бцж), бикалутамид, блеомицин, бортезомиб, бусерелин, бусульфид, кампотецин, капецитабин, карбоплатин, карфилзомиб, кармустин, хлорамбуцил, хлорохин, цисплатин, кладрибин, клодронат, кобиметиниб, колхицин, циклофосфамид, ципротерон, цитарабин, дакарбазин, дактиномицин, даунорубин, деметоксифенил, дексаметазон, дихлорацетат, диэнострол, диэтилстильбэстрол, доцетаксел, доксорубин, эпирубин, эрлотиниб, эстрадиол, эстрамустин, этопозид, эверолимус, экземестан, филграстин, флударабин, флуорокортизон, фторурацил, флуоксиместерон, флутамид, гемцитабин, генистеин, гoserелин, гидроксимочевину, идарубин, ифосфамид, иматиниб, интерферон, иринотекан, леналидомид, летрозол, лейковорин, лейпролид, левамизол, ломустин, лонидамин, мехлоретамин, медроксипрогестерон, мегестрол, мелфалан, меркаптопурин, месна, метформин, метотрексат, милтефосин, митомицин, митотан, митоксантрон, MK-2206, нилутамид, нокадазол, октреотид, олапариб, оксалиплатин, паклитаксел, памидронат, пазопаниб, пентостатин, перифосин, пликамицин, помалидомид, порфирин, прокарбазин, ралтитрексед, ритуксимаб, рукапариб, селуметиниб, сорафениб, стрептозоцин, сунитиниб, сурамин, талазопариб, тамоксифен, темозоломид, темсиролимус, тенипозид, тестостерон, талидомид, тиогуанин, тиоптепа, титаноцен дихлорид, топотекан, траметиниб, трастузумаб, третиноин, велипариб, винбластин, винкристин, виндесин или винорелбин, абагомаб, адекатумумаб, афутузумаб, анатутумаб мафенатокс, аполизумаб, блинатумаб, катумаксумаб, дурвалумаб, эпратузумаб, инотузумаб озогомицин, интелумумаб, ипилимумаб, исатуксимаб, ламбролизумаб, ниволумаб, ократузумаб, олататумаб, пембролизумаб, пи-

дилизумаб, тицилиумаб, самализумаб или тремелиумаб.

Как используется в настоящей заявке, терапевтическое средство, которое "предотвращает" расстройство или состояние, относится к соединению, которое, в статистическом образце, уменьшает возникновение расстройства или состояния в обработанном образце относительно необработанного контрольного образца или задерживает начало или уменьшает тяжесть одного или нескольких симптомов расстройства или состояния по сравнению с необработанным контрольным образцом.

Термин "лечение" включает профилактическое и/или терапевтическое лечение. Термин "профилактическое или терапевтическое" лечение является принятым в данной области и включает введение хозяину одной или нескольких композиций по изобретению. Если средство вводят до клинического проявления нежелательного состояния (например, заболевания или другого нежелательного состояния животного-хозяина), то лечение является профилактическим (то есть оно защищает хозяина от развития нежелательного состояния), тогда как если его вводят после проявления нежелательного состояния, лечение является терапевтическим (т.е. оно предназначено для уменьшения, улучшения или стабилизации существующего нежелательного состояния или побочных эффектов).

Фармацевтические композиции

В некоторых вариантах осуществления изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию, включающую соединение по изобретению, или его фармацевтически приемлемую соль; и фармацевтически приемлемый носитель.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение обеспечивает фармацевтический препарат, подходящий для введения человеку, включающий соединение по изобретению и один или несколько фармацевтически приемлемых эксципиентов. В некоторых вариантах осуществления фармацевтические препараты могут использоваться для лечения или профилактики состояния или заболевания, как описано в настоящей заявке. В некоторых вариантах осуществления фармацевтические препараты имеют достаточно низкую пирогенную активность, что делает их пригодными для введения пациенту, такому как человек.

Композиции и способы настоящего изобретения можно использовать для лечения индивидуума, нуждающегося в этом. В некоторых вариантах осуществления индивидуум является млекопитающим, таким как человек, или отличным от человека млекопитающим. При введении животному, например человеку, композицию или соединение предпочтительно вводят в виде фармацевтической композиции, содержащей, например, соединение по изобретению и фармацевтически приемлемый носитель. Фармацевтически приемлемые носители хорошо известны в данной области и включают, например, водные растворы, такие как вода или физиологически забуференный солевой раствор или другие растворители или носители, такие как гликоли, глицерин, масла, такие как оливковое масло или инъеклируемые органические сложные эфиры. В некоторых предпочтительных вариантах осуществления, когда такие фармацевтические композиции предназначены для введения человеку, в частности, для инвазивных путей введения (то есть путей, таких как инъекция или имплантация, которые обходят транспорт или диффузию через эпителиальный барьер), водный раствор не содержит пирогенов, или, по существу, не содержит пирогенов. Эксципиенты могут быть выбраны, например, для осуществления замедленного высвобождения средства или селективного воздействия на одну или несколько клеток, тканей или органов. Фармацевтическая композиция может быть в стандартной дозированной форме, такой как таблетка, капсула (включая вскрываемую капсулу и желатиновую капсулу), гранула, лиофил для восстановления, порошок, раствор, сироп, суппозиторий, инъекция или т.п. Композиция может также присутствовать в трансдермальной системе доставки, например, в кожном пластыре. Композиция может также присутствовать в растворе, подходящем для местного введения, таком как глазные капли.

Фармацевтически приемлемый носитель может содержать физиологически приемлемые вещества, которые действуют, например, для стабилизации, повышения растворимости или для увеличения абсорбции соединения, такого как соединение по изобретению. Такие физиологически приемлемые вещества включают, например, углеводы, такие как глюкоза, сахароза или декстраны, антиоксиданты, такие как аскорбиновая кислота или глутатион, хелатирующие агенты, низкомолекулярные белки или другие стабилизаторы или эксципиенты. Выбор фармацевтически приемлемого носителя, включая физиологически приемлемое вещество, зависит, например, от способа введения композиции. Препараты или фармацевтическая композиция могут представлять собой самоэмульгируемую систему доставки лекарственного средства или самомикроэмульгируемую систему доставки лекарственного средства. Фармацевтическая композиция (препарат) также может представлять собой липосому или другую полимерную матрицу, которые могут содержать включенное в них, например, соединение по изобретению. Липосомы, например, содержащие фосфолипиды или другие липиды, являются нетоксичными, физиологически приемлемыми и метаболизируемыми носителями, которые относительно просты в получении и введении.

Фраза "фармацевтически приемлемый" используется в настоящей заявке для обозначения тех соединений, материалов, композиций и/или лекарственных форм, которые в рамках здравого медицинского суждения подходят для использования в контакте с тканями людей и животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергических реакций или других проблем или осложнений, соизмеримо с разумным соотношением польза/риск.

Используемая в настоящей заявке фраза "фармацевтически приемлемый носитель" означает фармацевтически приемлемый материал, композицию или носитель, такой как жидкий или твердый наполнитель, разбавитель, эксципиент, растворитель или инкапсулирующий материал. Каждый носитель должен быть "приемлемым" в смысле совместимости с другими ингредиентами композиции и не причинять вреда пациенту. Некоторые примеры веществ, которые могут служить в качестве фармацевтически приемлемых носителей, включают: (1) сахара, такие как лактоза, глюкоза и сахароза; (2) крахмалы, такие как кукурузный крахмал и картофельный крахмал; (3) целлюлозу и ее производные, такие как натрий карбоксиметилцеллюлоза, этилцеллюлоза и ацетат целлюлозы; (4) порошкообразный трагакант; (5) солод; (6) желатин; (7) тальк; (8) эксципиенты, такие как масло какао и воски для суппозиторий; (9) масла, такие как арахисовое масло, масло семян хлопчатника, 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 физиологический раствор; (18) раствор Рингера; (19) этиловый спирт; (20) фосфатные буферные растворы; и (21) другие нетоксичные совместимые вещества, используемые в фармацевтических препаратах.

Фармацевтическую композицию (препарат) можно вводить субъекту любым из нескольких путей введения, в том числе, например, перорально (например, жидкие лекарственные формы для перорального введения, например, водные или неводные растворы или суспензии, таблетки, капсулы (включая вскрываемые капсулы) и желатиновые капсулы), болюсы, порошки, гранулы, пасты для нанесения на язык); путем абсорбции через слизистую оболочку полости рта (например, сублингвально); анально, ректально или вагинально (например, в виде пессария, крема или пены); парентерально (в том числе внутримышечно, внутривенно, подкожно или интратекально, например, в виде стерильного раствора или суспензии); интраназально; внутрибрюшинно; подкожно; трансдермально (например, в виде пластыря, наносимого на кожу); и местно (например, в виде крема, мази или аэрозоля, наносимого на кожу, или в виде глазных капель). Соединение также может быть сформулировано для ингаляции. В некоторых вариантах осуществления соединение может быть просто растворено или суспензировано в стерильной воде. Подробную информацию о соответствующих путях введения и композициях, подходящих для этого, можно найти, например, в патентах США №№ 6110973, 5763493, 5731000, 5541231, 5427798, 5358970 и 4172896, а также в патентах, цитируемых в них.

Композиции могут быть удобно представлены в стандартной дозированной форме и могут быть получены любыми способами, хорошо известными в фармацевтике. Количество активного ингредиента, которое можно комбинировать с материалом-носителем для получения единичной стандартной лекарственной формы, будет варьироваться в зависимости от хозяина, принимающего лечение, конкретного способа введения. Количество активного ингредиента, которое можно комбинировать с материалом-носителем для получения единичной стандартной лекарственной формы, обычно представляет собой такое количество соединения, которое дает терапевтический эффект. Как правило, из ста процентов это количество будет составлять от около 1 до около девяноста девяти процентов активного ингредиента, предпочтительно от около 5 до около 70 процентов, наиболее предпочтительно от около 10 до около 30 процентов.

Способы получения этих препаратов или композиций включают стадию объединения активного соединения, такого как соединение по изобретению, с носителем и, необязательно, с одним или несколькими вспомогательными ингредиентами. Как правило, композиции получают путем приведения соединения по настоящему изобретению в однородную тесную ассоциацию с жидкими носителями или тонкоизмельченными твердыми носителями, или и теми и другими, а затем, при необходимости, формование продукта.

Композиции по изобретению, подходящие для перорального введения, могут быть в форме капсул (включая вскрываемые капсулы и желатиновые капсулы), облаток, пилюль, таблеток, лепешек (с использованием ароматизированной основы, обычно сахарозы и аравийской камеди или трагаканта), лиофилизированных препаратов, порошков, гранул или в виде раствора или суспензии в водной или неводной жидкости, или в виде жидкой эмульсии масло-в-воде или вода-в-масле, или в виде эликсира или сиропа, или в виде пастилок (с использованием инертного основания, такого как желатин и глицерин, сахароза и аравийская камедь) и/или в виде жидкости для полоскания рта и т.п., каждая такая композиция содержит заданное количество соединения по настоящему изобретению в качестве активного ингредиента. Композиции или соединения также можно вводить в виде болюса, электуария или пасты.

Для получения твердых дозированных форм для перорального введения (капсулы (включая вскрываемые капсулы и желатиновые капсулы), таблетки, пилюли, драже, порошки, гранулы и тому подобное) активный ингредиент смешивают с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми носителями, такими как цитрат натрия или дикальцийфосфат, и/или любыми из следующих: (1) наполнители или создающие объем вещества, такие как крахмалы, лактоза, сахароза, глюкоза, маннит и/или кремневая кислота; (2) связующие, такие как, например, карбоксиметилцеллюлоза, альгинаты, желатин, поливинилпирролидон, сахароза и/или аравийская камедь; (3) увлажнители, такие как глицерин; (4) разрыхлители, такие как агар-агар, карбонат кальция, картофельный или тапиоковый крахмал, альгиновая кислота, неко-

торые силикаты и карбонат натрия; (5) замедлители растворения, такие как парафин; (6) ускорители абсорбции, такие как соединения четвертичного аммония; (7) смачивающие вещества, такие как, например, цетиловый спирт и глицерин моностеарат; (8) абсорбенты, такие как каолин и бентонитовая глина; (9) смазывающие вещества, такие как тальк, стеарат кальция, стеарат магния, твердые полиэтиленгликоли, лаурилсульфат натрия и их смеси; (10) комплексообразующие вещества, такие как модифицированные и немодифицированные циклодекстрины; и (11) красители. В случае капсул (включая вскрываемые капсулы и желатиновые капсулы), таблеток и пилюль, фармацевтические композиции могут также содержать буферные агенты. Твердые композиции аналогичного типа также можно использовать в качестве наполнителей в мягких и твердых желатиновых капсулах с использованием таких эксципиентов, как лактоза или молочные сахара, а также высокомолекулярные полиэтиленгликоли и т.п.

Таблетку можно получить путем прессования или формования, необязательно с одним или несколькими вспомогательными ингредиентами. Прессованные таблетки можно получить с использованием связывающего вещества (например, желатина или гидроксипропилметилцеллюлозы), смазывающего вещества, инертного разбавителя, консерванта, разрыхлителя (например, натрий крахмалгликолята или сшитой натрийкарбоксиметилцеллюлозы), поверхностно-активного вещества или диспергирующего вещества. Формованные таблетки можно получить путем формования в подходящей машине смеси порошкообразного 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 быть с риской или могут быть получены с покрытиями и оболочками, такими как энтеросолюбильные покрытия и другие покрытия, хорошо известные в области формулирования фармацевтических препаратов. Они также могут быть сформулированы таким образом, чтобы обеспечить медленное или контролируемое высвобождение активного ингредиента с использованием, например, гидроксипропилметилцеллюлозы в различных пропорциях для обеспечения желаемого профиля высвобождения, других полимерных матриц, липосом и/или микросфер. Они могут быть стерилизованы, например, путем фильтрации через фильтр, удерживающий бактерии, или путем введения стерилизующих агентов в форме стерильных твердых композиций, которые могут быть растворены в стерильной воде или какой-либо другой стерильной инъекционной среде непосредственно перед использованием. Эти композиции могут также необязательно содержать вещества, делающие композицию непрозрачной, и могут представлять собой композиции, которые высвобождают активный ингредиент(ингредиенты) только или преимущественно в определенной части желудочно-кишечного тракта, необязательно, замедленным образом. Примеры композиций для заключения в них лекарственного средства, которые можно использовать, включают полимерные вещества и воски. Активный ингредиент также может быть в микроинкапсулированной форме, если необходимо, с одним или несколькими из вышеописанных эксципиентов.

Жидкие лекарственные формы, подходящие для перорального введения, включают фармацевтически приемлемые эмульсии, лиофилизированные композиции для восстановления, микроэмульсии, растворы, суспензии, сиропы и эликсиры. В дополнение к активному ингредиенту жидкие лекарственные формы могут содержать инертные разбавители, обычно используемые в данной области, такие как, например, вода или другие растворители, циклодекстрины и их производные, солюбилизующие агенты и эмульгаторы, такие как этиловый спирт, изопропиловый спирт, этиленкарбонат, этилацетат, бензиловый спирт, бензилбензоат, пропиленгликоль, 1,3-бутиленгликоль, масла (в частности, масло семян хлопчатника, арахисовое, кукурузное, зародышевое (например, из зародышей пшеницы), оливковое, касторовое и кунжутное масло), глицерин, тетрагидрофуриловый спирт, полиэтиленгликоли и сложные эфиры сорбитана и жирных кислот и их смеси.

Помимо инертных разбавителей пероральные композиции могут также включать адъюванты, такие как смачивающие агенты, эмульгаторы и суспендирующие вещества, подсластители, отдушки, красители, ароматизаторы и консерванты.

Суспензии, помимо активных соединений, могут содержать суспендирующие агенты, например, этоксилированные изостеариловые спирты, сложные эфиры полиоксиэтиленсорбита и сорбитана, микрокристаллическую целлюлозу, метагидроксид алюминия, бентонит, агар-агар и трагакант и их смеси.

Фармацевтические композиции для ректального, вагинального или уретрального введения могут быть представлены в виде суппозитория, который может быть получен путем смешивания одного или нескольких активных соединений с одним или несколькими подходящими нераздражающими эксципиентами или носителями, включающими, например, масло какао, полиэтиленгликоль, воск для суппозитория или салицилат, и который является твердым при комнатной температуре, но жидким при температуре тела и, следовательно, будет плавиться в прямой кишке или влагалище и высвобождать активное соединение.

Препараты фармацевтических композиций для введения в рот могут быть представлены в виде жидкостей для полоскания рта или перорального спрея или пероральной мази.

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

кишечник.

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

Лекарственные формы для местного или трансдермального введения включают порошки, спреи, мази, пасты, кремы, лосьоны, гели, растворы, пластыри и препараты для ингаляции. Активное вещество можно смешать в стерильных условиях с фармацевтически приемлемым носителем и с любыми консервантами, буферами или пропеллентами, которые могут потребоваться.

Мази, пасты, кремы и гели могут содержать, в дополнение к активному соединению, эксципиенты, 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.

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

Трансдермальные пластыри имеют дополнительное преимущество обеспечения контролируемой доставки соединения по настоящему изобретению в организм. Такие лекарственные формы могут быть получены путем растворения или диспергирования активного соединения в соответствующей среде. Усилители абсорбции также можно использовать для увеличения потока соединения через кожу. Скорость такого потока можно регулировать либо путем обеспечения мембраны, контролирующей скорость, либо путем диспергирования соединения в полимерной матрице или геле.

Офтальмологические препараты, глазные мази, порошки, растворы и т.п. также рассматриваются как входящие в объем настоящего изобретения. Иллюстративные офтальмологические препараты описаны в публикациях США 2005/0080056, 2005/0059744, 2005/0031697 и 2005/004074 и в патенте США № 658124, содержание которых включено в настоящую заявку посредством ссылки. Если это желательно, жидкие офтальмологические препараты имеют свойства, подобные слезной жидкости, внутриглазной жидкости или жидкой части стекловидного тела, или совместимы с такими жидкостями. Предпочтительным способом введения является местное введение (например, местное введение, такое как глазные капли, или введение через имплантат).

Фразы "парентеральное введение" и "вводимые парентерально", как они используются в настоящей заявке, означают способы введения, отличные от энтерального и местного введения, обычно путем инъекции, и включают, без ограничения, внутривенную, внутримышечную, внутриартериальную, интракальную, интракапсулярную, интраорбитальную, внутрисердечную, внутрикожную, интраперитонеальную, транстрахеальную, подкожную, субкутикулярную, внутрисуставную, субкапсулярную, субарахноидальную, интраспинальную и интрасеральную инъекцию и инфузию. Фармацевтические композиции, подходящие для парентерального введения, включают одно или несколько активных соединений в комбинации с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми стерильными изотоническими водными или неводными растворами, дисперсиями, суспензиями или эмульсиями или стерильными порошками, которые могут быть восстановлены в стерильные инъекционные растворы или дисперсии непосредственно перед использованием, которые могут содержать антиоксиданты, буферы, бактериостаты, растворенные вещества, которые делают композицию изотоничной с кровью предполагаемого реципиента, или суспендирующие вещества или загустители.

Примеры подходящих водных и неводных носителей, которые можно использовать в фармацевтических композициях по изобретению, включают воду, этанол, полиолы (такие как глицерин, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль и т.п.) и подходящие их смеси, растительные масла, такие как оливковое масло, и органические сложные эфиры для инъекций, такие как этилолеат. Необходимую текучесть можно поддерживать, например, путем использования материалов для покрытия, таких как лецитин, путем поддержания требуемого размера частиц в случае дисперсий и путем использования поверхностно-активных веществ.

Эти композиции могут также содержать адъюванты, такие как консерванты, смачивающие вещества, эмульгаторы и диспергирующие вещества. Предотвращение действия микроорганизмов можно обеспечить за счет включения различных антибактериальных и противогрибковых средств, например parabena, хлорбутанола, фенолсорбиновой кислоты и т.п. Также может быть желательно включать в композиции изотонические агенты, такие как сахара, хлорид натрия и т.п. Кроме того, пролонгированную абсорбцию инъекционной фармацевтической формы можно получить путем включения веществ, которые замедляют абсорбцию, таких как моностеарат алюминия и желатин.

В некоторых случаях, чтобы продлить действие лекарственного средства, желательно замедлить абсорбцию лекарственного средства из подкожной или внутримышечной инъекции. Это может достигаться за счет использования жидкой суспензии кристаллического или аморфного вещества, имеющего плохую водорастворимость. Скорость поглощения лекарственного средства тогда зависит от скорости его растворения, которая, в свою очередь, может зависеть от размера кристалла и кристаллической формы. Аль-

тернативно, замедленную абсорбцию парентерально вводимой лекарственной формы получают путем растворения или суспендирования лекарственного средства в масляном носителе.

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

Для использования в способах настоящего изобретения 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 можно осуществлять с использованием перезагружаемых или биоразлагаемых устройств. В последние годы были разработаны и испытаны на практике *in vivo* различные полимерные устройства с медленным высвобождением для контролируемой доставки лекарственных средств, включая белковые биофармацевтические препараты. Множество биосовместимых полимеров (в том числе гидрогели), включая как биоразлагаемые, так и нерастворимые полимеры, можно использовать для получения имплантата для длительного высвобождения соединения на конкретном целевом участке.

Фактические уровни доз активных ингредиентов в фармацевтических композициях могут варьироваться таким образом, чтобы получить количество активного ингредиента, которое эффективно для достижения желаемого терапевтического ответа для конкретного пациента, композиции и способа введения, не являясь при этом токсичным для пациента.

Выбранный уровень дозы будет зависеть от множества факторов, включая активность конкретного соединения или комбинации используемых соединений, или сложного эфира, соли или амида такого соединения, путь введения, времени введения, скорость экскреции конкретного соединения(соединений), продолжительность лечения, другие лекарственные средства, соединения и/или вещества, используемые в комбинации с конкретным соединением(соединениями), возраст, пол, массу тела, состояние, общее состояние здоровья и предшествующую медицинскую историю пациента, которого лечат, и подобные факторы, хорошо известные в медицине.

Врач или ветеринар, имеющий обычные навыки в данной области, сможет легко определить и назначить терапевтически эффективное количество требуемой фармацевтической композиции. Например, врач или ветеринар может начать с доз фармацевтической композиции или соединения на уровнях ниже, чем требуется для достижения желаемого терапевтического эффекта, и постепенно увеличивать дозировку до достижения желаемого эффекта. Под "терапевтически эффективным количеством" подразумевается концентрация соединения, которая является достаточной для того, чтобы вызвать желаемый терапевтический эффект. Понятно, что эффективное количество соединения будет варьироваться в зависимости от массы тела, пола, возраста и истории болезни субъекта. Другие факторы, которые влияют на эффективное количество, могут включать, но не ограничиваются этим, тяжесть состояния пациента, расстройство, подлежащее лечению, стабильность соединения и, если это желательно, другой тип терапевтического средства, вводимого с соединением по изобретению. Большую общую дозу можно доставлять с использованием нескольких введений средства. Способы определения эффективности и доз известны специалистам в данной области (Isselbacher et al. (1996) *Harrison's Principles of Internal Medicine* 13 ed., 1814-1882, включенный в настоящую заявку посредством ссылки).

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

При желании, эффективную суточную дозу активного соединения можно вводить в виде одной, двух, трех, четырех, пяти, шести или более субдоз, вводимых отдельно через соответствующие интервалы в течение дня, необязательно, в единичных дозированных формах. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения активное соединение можно вводить два или три раза в день. В предпочтительных вариантах осуществления активное соединение вводят один раз в день.

Пациент, получающий это лечение, представляет собой любое животное, нуждающееся в этом, включая приматов, в частности людей, и других млекопитающих, таких как лошади, крупный рогатый скот, свиньи и овцы; и домашнюю птицу и домашних животных в целом.

В некоторых вариантах осуществления соединения по изобретению можно использовать отдельно или вводить совместно с другим типом терапевтического средства. Как используется в настоящей заявке, термин "совместное введение" относится к любой форме введения двух или более различных терапевтических соединений таким образом, чтобы второе соединение вводилось тогда, когда ранее введенное терапевтическое соединение все еще эффективно в организме (например, оба соединения одновременно

эффективны у пациента, что может включать синергические эффекты двух соединений). Например, разные терапевтические соединения можно вводить либо в одной и той же композиции, либо в отдельных композициях, как одновременно, так и последовательно. В некоторых вариантах осуществления разные терапевтические соединения можно вводить через один час, 12 ч, 24 ч, 36 ч, 48 ч, 72 ч или неделю друг за другом. Таким образом, индивидуум, получающий такое лечение, может получить пользу от совместного эффекта разных терапевтических соединений.

В некоторых вариантах осуществления совместное введение соединений по изобретению с одним или несколькими дополнительными терапевтическими средствами (например, одним или несколькими дополнительными химиотерапевтическими средствами) обеспечивает улучшенную эффективность по сравнению с каждым индивидуальным введением соединения по изобретению или одного или нескольких дополнительных терапевтических средств. В некоторых таких вариантах осуществления совместное введение обеспечивает аддитивный эффект, при этом аддитивный эффект относится к сумме каждого из эффектов отдельного введения соединения по изобретению и одного или нескольких дополнительных терапевтических средств.

Настоящее изобретение включает применение фармацевтически приемлемых солей соединений по изобретению в композициях и способах по настоящему изобретению. Термин "фармацевтически приемлемая соль" в контексте настоящей заявки включает соли, образованные из неорганических или органических кислот, включая, например, хлористо-водородную, бромисто-водородную, серную, азотную, перхлорную, фосфорную, муравьиную, уксусную, молочную, малеиновую, фумаровую, янтарную, винную, гликолевую, салициловую, лимонную, метансульфоновую, бензолсульфоновую, бензойную, малоновую, трифторуксусную, трихлоруксусную, нафталин-2-сульфоновую, щавелевую, миндальную и другие кислоты. Фармацевтически приемлемые солевые формы могут включать формы, в которых соотношение молекул, образующих соль, не равно 1:1. Например, соль может включать более одной молекулы неорганической или органической кислоты на молекулу основания, например, две молекулы хлористоводородной кислоты на молекулу соединения по изобретению. В качестве другого примера, соль может включать менее одной молекулы неорганической или органической кислоты на молекулу основания, например, две молекулы соединения по изобретению на молекулу винной кислоты.

В других вариантах осуществления изобретения предусматриваемые соли по изобретению включают, но не ограничиваются этим, алкил, диалкил, триалкил или тетраалкиламмониевые соли. В некоторых вариантах осуществления изобретения предусматриваемые соли по изобретению включают, но не ограничиваются этим, соли L-аргинина, бенентамина, бензатина, бетаина, гидроксида кальция, холина, деанола, диэтанолamina, диэтиламина, 2-(диэтиламино)этанола, этаноламина, этилендиамина, N-метилглюкамина, гидабамина, 1H-имидазола, лития, лизина, магния, 4-(2-гидроксиэтил)морфолина, пиперазина, калия, 1-(2-гидроксиэтил)пирролидина, натрия, триэтанолamina, трометаминa и цинка. В некоторых вариантах осуществления изобретения предусматриваемые соли по изобретению включают, но не ограничиваются этим, соли Na, Ca, K, Mg, Zn или других металлов.

Фармацевтически приемлемые кислотно-аддитивные соли могут также существовать в виде различных сольватов, например, с водой, метанолом, этанолом, диметилформамидом и т.п. Могут быть также получены смеси таких сольватов. Источник такого сольвата может быть из растворителя кристаллизации, изначально присутствующий в растворителе, используемом для получения или кристаллизации, или не относящийся к такому растворителю.

В композициях также могут присутствовать смачивающие вещества, эмульгаторы и смазывающие вещества, такие как лаурилсульфат натрия и стеарат магния, а также красители, разделительные агенты, агенты для покрытия, подсластители, отдушки и ароматизаторы, консерванты и антиоксиданты.

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

Изобретение, которое описано в целом, будет более понятным со ссылкой на следующие примеры, которые включены просто для иллюстрации некоторых аспектов и вариантов осуществления настоящего изобретения и не предназначены для ограничения изобретения.

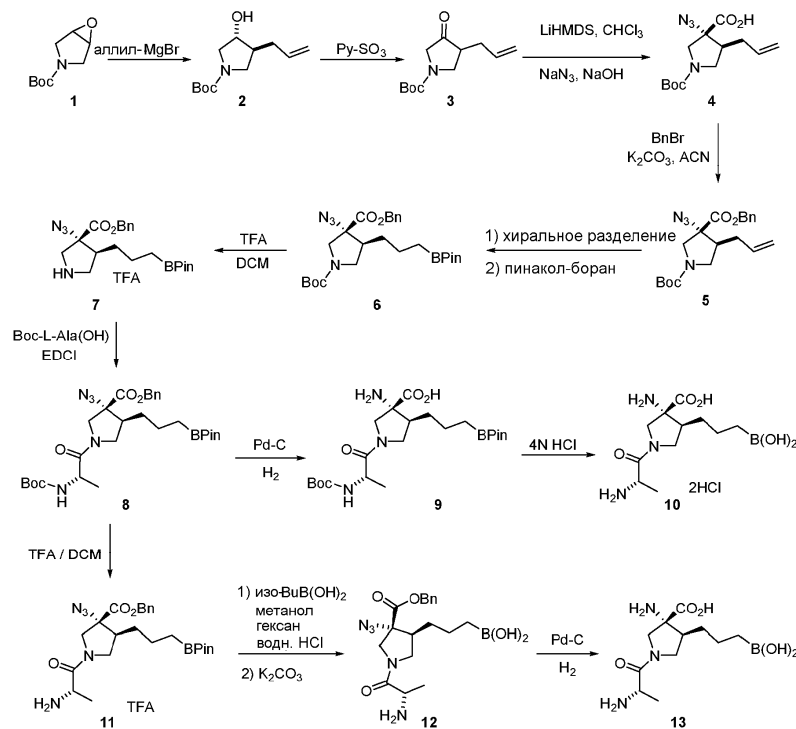
Примеры

Пример 1. Способы синтеза.

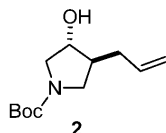
Схема ниже и описанные далее экспериментальные процедуры иллюстрируют общий способ, который можно использовать для получения примеров, включенных в изобретение. Варьирования в способе могут быть предпочтительными в зависимости от желательной солевой формы. Например, если желательна соль хлористоводородной кислоты, промежуточное соединение 8 можно обработать газообразным водородом в присутствии палладия на углеводе с получением промежуточного аминокислотного соединения 9. Последующая обработка водным раствором хлористоводородной кислоты дает целевой ингибитор аргиназы 10 в виде соли хлористоводородной кислоты.

Если желательна форма свободного основания, промежуточное соединение 8 можно использовать в модифицированной процедуре. В данном случае, обработка трифторуксусной кислотой, затем изобутиробороновой кислотой дает промежуточное аминное соединение 12. Последующее восстановление азида и удаление защитной группы бензильного эфира с использованием газообразного водорода в присутствии палладия на углеороде дает целевой ингибитор аргиназы 13 в виде свободного основания. Подробное описание этих способов представлено ниже.

Синтез (3R,4S)-3-амино-1-((S)-2-аминопропаноил)-4-(3-боронопропил)пирролидин-3-карбоновой кислоты, дигидрохлоридной соли (10).

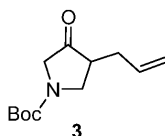


Стадия 1. Синтез трет-бутил-транс-3-аллил-4-гидрокси-пирролидин-1-карбоксилата (2, рацемический)



Аллилмагнийбромид (1,037 мл, 713 ммоль, 0,69 М в диэтиловом эфире) охлаждали до 0°C и осторожно обрабатывали трет-бутил 6-окса-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилатом (60 г, 323,9 ммоль) в безводном диэтиловом эфире (324 мл, 1 М). После завершения добавления реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин, медленно гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония (500 мл), экстрагировали диэтиловым эфиром (2×400 мл), сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Очистка колоночной флэш-хроматографией (20-40% этилацетата в гептане) давала трет-бутил-транс-3-аллил-4-гидрокси-пирролидин-1-карбоксилат (2, 64,33 г, 87% выход) в виде бледно-желтого масла. ¹H-ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ_H: 5,80 (1H, м), 5,06 (2H, м), 4,07 (1H, м), 3,57 (2H, м), 3,22 (1H, м), 3,08 (1H, м), 2,26-2,10 (2H, м) и 1,45 (9H, с).

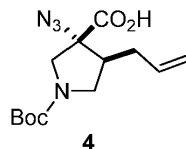
Стадия 2. Синтез трет-бутил-3-аллил-4-оксопирролидин-1-карбоксилата (3, рацемический)



В атмосфере сухого азота, охлажденный льдом раствор трет-бутил-транс-3-аллил-4-гидрокси-пирролидин-1-карбоксилата (2, 60 г, 264 ммоль) и диизопропилэтиламина (132,2 мл, 799,8 ммоль) в дихлорметане (750 мл, 0,35 м) обрабатывали по каплям раствором комплекса триоксид серы-пиридин (94,95 г, 596,6 ммоль) в безводном DMSO (750 мл) при такой скорости, чтобы поддерживать реакционную смесь ниже 10°C. После завершения добавления смесь перемешивали при 3°C в течение 15 мин, гасили водой (380 мл) и экстрагировали этилацетатом (500 мл, затем 2×300 мл). Объединенный органический раствор промывали два раза водой (200 мл), один раз насыщенным водным раствором хло-

рида натрия (200 мл), сушили (MgSO_4) и концентрировали. Полученное неочищенное масло очищали дистилляцией при 105°C (0,4 мм рт.ст.) с получением трет-бутил 3-аллил-4-оксопирролидин-1-карбоксилата (3, 58 г, 83% выход) в виде бесцветного масла. ^1H -ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ_{H} : 5,74 (1H, м), 5,09 (2H, м), 4,02 (1H, м), 3,88 (1H, д, $J=19,4$ Гц), 3,68 (1H, д, $J=19,4$ Гц), 3,31 (1H, дд, $J=9,4, 8,3$ Гц), 2,65 (1H, м), 2,54 (1H, м), 2,18 (1H, м) и 1,45 (9H, с).

Стадия 3. Синтез транс-4-аллил-3-азидо-1-(трет-бутоксикарбонил)пирролидин-3-карбоновой кислоты (4, рацемическая)

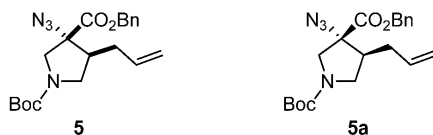


Раствор хлороформа (26,86 мл, 333 ммоль) и TMS-Cl (32,86 мл, 257,1 ммоль) в безводном THF (300 мл) охлаждали до -78°C . После перемешивания в течение 10 мин добавляли LHMDs (1M в THF, 249 мл, 249 ммоль) при такой скорости, чтобы температура оставалась ниже -60°C (приблизительно 30 мин). После перемешивания еще в течение 30 мин при $-60 - -70^\circ\text{C}$ (реакционная смесь становится мутной) раствор нагревали до -20°C (реакционная смесь становится прозрачной) и обрабатывали трет-бутил-3-аллил-4-оксопирролидин-1-карбоксилатом (3, 30 г, 133,2 ммоль) в DMF (90 мл) и ацетатом тетрабутиламмония (3,69 г, 12,24 ммоль) в DMF (90 мл) при такой скорости, чтобы внутренняя реакционная температура оставалась ниже -20°C (реакционная смесь становится мутной). После завершения добавления реакционную смесь нагревали до комнатной температуры при перемешивании до тех пор, пока исходный кетон не был израсходован (по данным ТСХ), затем выливали в насыщенный водный раствор NH_4Cl и экстрагировали при помощи EtOAc (3×100 мл). Объединенные органические слои промывали последовательно насыщенным водным раствором NH_4Cl и насыщенным водным раствором NaCl (2×80 мл), сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали.

В атмосфере азота, неочищенное TMS-защищенное промежуточное соединение растворяли в безводном THF (300 мл), охлаждали до 0°C и осторожно обрабатывали уксусной кислотой (7,5 мл, 130,9 ммоль) и TBAF (1M в THF, 133,2 мл, 133,2 ммоль) по каплям. После завершения добавления реакционную смесь перемешивали еще в течение 10 мин при 0°C , затем выливали в насыщенный водный раствор NaHCO_3 и экстрагировали при помощи EtOAc (3×100 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором NaCl , сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали с получением неочищенного спиртового промежуточного соединения.

Неочищенный спирт растворяли в диоксане (200 мл), охлаждали до 0°C и обрабатывали предварительно охлажденным (0°C) раствором азиды натрия (14,04 г, 399,5 ммоль) и NaOH (15,98 г, 399,5 ммоль) в воде (200 мл) по каплям. Полученной реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры при перемешивании в течение ночи, затем гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl и экстрагировали при помощи EtOAc (500 мл). Водный слой отделяли и экстрагировали при помощи EtOAc (2×300 мл). Объединенные органические слои промывали водой и насыщенным водным раствором NaCl , сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали с получением неочищенной транс-4-аллил-3-азидо-1-(трет-бутоксикарбонил)пирролидин-3-карбоновой кислоты (4, неочищенная 45 г), которую использовали без дополнительной очистки. ^1H -ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ_{H} : 5,80 (1H, м), 5,06 (2H, м), 4,05 (1H, дд, $J=9,9, 4,9$ Гц), 3,59 (2H, м), 3,22 (1H, дд, $J=11,6, 4,4$ Гц), 3,08 (1H, дд, $J=11,0, 5,2$ Гц), 2,24-2,04 (2H, м), 1,65 (1H, шир.с, OH) и 1,45 (9H, с).

Стадия 4: Синтез транс-3-бензил-1-(трет-бутил)-4-аллил-3-азидопирролидин-1,3-дикарбоксилата

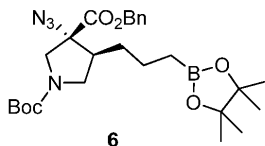


Раствор неочищенной транс-4-аллил-3-азидо-1-(трет-бутоксикарбонил)пирролидин-3-карбоновой кислоты (4, 39,5 г, 133 ммоль - рассчитанное количество, предполагая 100% выход от предыдущих стадий) и K_2CO_3 (92,04 г, 666 ммоль) в ацетонитриле (317 мл) охлаждали до 0°C и обрабатывали бензиломбромидом (17,52 мл, 146,5 ммоль). После перемешивания в течение ночи при комнатной температуре раствор концентрировали, растворяли в EtOAc (600 мл), промывали насыщенным водным раствором NaCl , сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали. Очистка хроматографией на силикагеле (10-30% EtOAc в гексане) давала транс-3-бензил-1-(трет-бутил)-4-аллил-3-азидопирролидин-1,3-дикарбоксилат в виде желтой жидкости (5, 40 г, 78% выход).

Продукт разделяли на его энантиомеры с использованием колонки Chiral Technologies Chiralpak ADH с изопропиловым спиртом и гексаном (2:98) в качестве элюента. Анализ разделенных энантиомеров с использованием аналитической Chiralpak ADH колонки (4,6 $\times$ 250 мм) с тем же элюентом и скоростью потока 1,0 мл/мин и УФ детекцией (210 нм) давал желательный энантиомер (3-бензил-1-(трет-

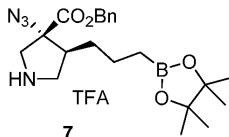
бутил) (3R,4S)-4-аллил-3-азидопирролидин-1,3-дикарбоксилат, 5a) с временем удерживания 13,5 мин и нежелательный энантиомер (3-бензил-1-(трет-бутил) (3S,4R)-4-аллил-3-азидопирролидин-1,3-дикарбоксилат, 5b) при 10,3 мин, каждый с энантиомерным избытком приблизительно 98%. ^1H -ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ_{H} : 7,37 (5H, с), 5,62 (1H, м), 5,25 (2H, м), 5,00 (2H, м), 3,88 (1H, дд, $J=37,2$, 12,0 Гц), 3,58 (1H, ддд, $J=37,2$, 11,0, 7,0 Гц), 3,42 (1H, дд, $J=21,4$, 12,0 Гц), 3,28 (1H, ддд, $J=28,3$, 11,0, 5,4 Гц), 2,41 (1H, м), 2,11 (1H, м), 1,80 (1H, м) и 1,44 (9H, с).

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



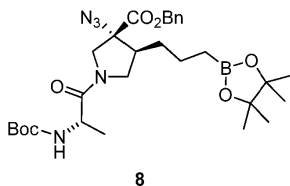
Перемешиваемый раствор 3-бензил-1-(трет-бутил) (3R,4S)-4-аллил-3-азидопирролидин-1,3-дикарбоксилата (5a, 16,4 г, 42,4 ммоль) в безводном метиленхлориде (130 мл), в атмосфере азота, обрабатывали бис(1,5-циклооктадиен)диридий(I) дихлоридом (0,75 г, 1,12 ммоль) и 1,2-бис(дифенилфосфино)этаном (0,894 г, 2,24 ммоль) и реакцию смесь перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре и затем охлаждали до -25°C . 4,4,5,5-тетраметил[1,3,2]диоксаборолан (9,83 мл, 67,75 ммоль) добавляли по каплям и затем реакционной смеси давали медленно нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 20 ч. Добавляли воду (60 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин и затем метиленхлорид удаляли при пониженном давлении. Оставшуюся водную фазу экстрагировали этилацетатом (3×100 мл). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали в вакууме. Твердый остаток пропускали через короткую пробку из силикагеля, элюируя при помощи 15-30% этилацетата в гексане, с получением (3R,4S)-3-бензил 1-трет-бутил 3-азидо-4-(3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пропил)пирролидин-1,3-дикарбоксилата (6, 12,5 г, 57%). ^1H -ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ_{H} : 7,35 (5H, м), 5,23 (2H, м), 3,85 (1H, дд, $J=39,3$, 11,8 Гц), 3,60 (1H, м), 3,37 (1H, дд, $J=24,3$, 11,8 Гц), 3,25 (1H, ддд, $J=40$, 10,6, 6,6 Гц), 2,33 (1H, м), 1,43 (9H, с), 1,39-1,26 (3H, м), 1,21 (12H, с), 1,07 (1H, м) и 0,68 (2H, м).

Стадия 6. Синтез (3R,4S)-3-бензил-3-азидо-4-(3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пропил)пирролидин-3-карбоксилата, соли трифторуксусной кислоты (7)



Раствор (3R,4S)-3-бензил 1-трет-бутил 3-азидо-4-(3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пропил)пирролидин-1,3-дикарбоксилата (6, 10,2 г, 19,8 ммоль) растворяли в безводном метиленхлориде (160 мл), охлаждали до 0°C и обрабатывали трифторуксусной кислотой (40 мл). Реакционной смеси затем давали нагреться, перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч и затем концентрировали при пониженном давлении с получением вязкого масла. Полученное масло подвергали азеотропной перегонке с безводным толуолом (3×100 мл) для удаления остаточной трифторуксусной кислоты и затем сушили в высоком вакууме с получением (3R,4S)-3-бензил-3-азидо-4-(3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пропил)пирролидин-3-карбоксилата, соли трифторуксусной кислоты (7) в виде очень вязкого масла (10,56 г), которое медленно превращалось в стекловидное вещество. ^1H -ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ_{H} : 9,7 (1H, шир. м (обмен), NH), 7,55 (1H, шир. с (обмен), NH), 7,38 (5H, м), 5,31 (1H, д, $J=11,7$ Гц), 5,26 (1H, д, $J=11,7$ Гц), 3,77 (1H, д, $J=12,5$ Гц), 3,65 (1H, дд, $J=11,8$, 7,8 Гц), 3,32 (1H, д, $J=12,4$ Гц), 3,18 (1H, м), 2,54 (1H, м), 1,45-1,26 (3H, м), 1,22 (12H, с), 1,02 (1H, м) и 0,63 (2H, т, $J=7,4$ Гц).

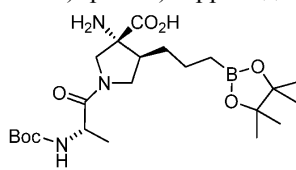
Стадия 7. Синтез (3R,4S) -3-бензил-3-азидо-1-((S)-2-((трет-бутоксилкарбонил)амино)пропаноил)-4-(3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пропил)пирролидин-3-карбоксилата (8)



К перемешиваемому раствору (3R,4S)-3-бензил-3-азидо-4-(3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пропил)пирролидин-3-карбоксилата, соли трифторуксусной кислоты (7, 10,56 г, 19,8 ммоль) в безводном метиленхлориде (150 мл) добавляли DMAP (50 мг, каталитическ.) и HOBt (50 мг, каталитическ.) и N-(трет-бутоксикарбонил)-L-аланин (5,62 г, 29,7 ммоль). Реакционную смесь охлаждали до 0°C в атмосфере сухого азота и затем обрабатывали EDCI (5,69 г, 29,7 ммоль) и триэтиламино (8,3 мл, 59,4

ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч и затем давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 ч при этой температуре. Реакционную смесь выливали в воду (100 мл), перемешивали в течение 20 мин и затем фазы разделяли. Водную фазу экстрагировали 3×50 мл метилхлорида. Объединенную органическую фазу промывали водой, 1N раствором хлористоводородной кислоты и насыщенным соевым раствором, затем сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаточное масло пропускали через слой силикагеля, элюируя при помощи 5-50% этилацетата в гексане, с получением (3R,4S)-3-бензил-3-азидо-1-((S)-2-((трет-бутоксилкарбонил)амино)пропаноил)-4-(3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пропил)пирролидин-3-карбоксилата (8) в виде бесцветного масла (9,50 г, 82%), наблюдаемого в виде 1:1 смеси ротамеров согласно данным ЯМР при комнатной температуре; ¹H-ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ_H: 7,56 (5H, м), 5,40 (0,5H, д, J=8,0 Гц, NH) и 5,34 (0,5H, д, J=8,0 Гц, NH), 5,29-5,19 (2H, м), 4,39 (0,5H, дкв., J=7,2, 7,0 Гц) и 4,30 (0,5H, дкв., J=7,2, 7,0 Гц), 4,06 (0,5H, д, J=13,0 Гц) и 3,89 (0,5H, д, J=11,1 Гц), 3,81 (0,5H, дд, J=12,0, 7,3 Гц) и 3,69 (0,5H, J=10,0, 7,0 Гц), 3,61 (0,5H, д, J=11,1 Гц) и 3,47 (0,5H, д, J=13,0 Гц), 3,54 (0,5H, дд, J=10,0, 6,0 Гц) и 3,33 (0,5H, дд, J=12,0, 6,3 Гц), 2,41 (1H, м), 1,43 (4,5H, с) и 1,42 (4,5H, с), 1,40-1,28 (3H, м), 1,31 (1,5H, д, J=6,8 Гц) и 1,20 (1,5H, J=6,8 Гц), 1,22 (12H, с), 1,04 (1H, м) и 0,67 (2H, м).

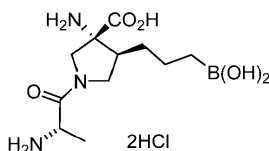
Стадия 8. Синтез (3R,4S)-3-амино-1-((S)-2-((трет-бутоксилкарбонил)амино)пропаноил)-4-(3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пропил)пирролидин-3-карбоновой кислоты (9)



9

(3R,4S)-3-бензил-3-азидо-1-((S)-2-((трет-бутоксилкарбонил)амино)пропаноил)-4-(3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пропил)пирролидин-3-карбоксилат (8, 9, 48 г, 16,2 ммоль) растворяли в 1:1 смеси этилацетата и этанола (120 мл). Добавляли 10% палладий на угле (500 мг) и раствор дегазировали в вакууме и продували водородом (водородный баллон). Эту процедуру продувки повторяли 3× и затем реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода в течение 5 ч. Реакционную смесь снова помещали в вакуум для удаления остаточного водорода и затем фильтровали через слой целита, с промывкой этанолом 4×30 мл. Раствор концентрировали до ~ 20 мл в вакууме и затем фильтровали через 4 мкм шприцевой фильтр для удаления следовых количеств палладия. Раствор концентрировали досуха в вакууме и использовали без дополнительной очистки. ЖХ-МС: ESI+ (0,1% HCOOH в IPA/воде): m/z для C₂₂H₄₀BN₃O₇: ожидаемая 469,3, наблюдаемая 492,3 (M+Na)⁺, 470,3 (M+H)⁺, 414,2 (M+H-ⁱBu)⁺, 370,3 (M+H-Boc)⁺, ESI-: 468,0 (M-H)⁻.

Стадия 9. Синтез (3R,4S)-3-амино-1-((S)-2-аминопропаноил)-4-(3-боронопропил)пирролидин-3-карбоновой кислоты, дигидрохлоридной соли (10).



10

Суспензию (3R,4S)-3-амино-1-((S)-2-((трет-бутоксилкарбонил)амино)пропаноил)-4-(3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пропил)пирролидин-3-карбоновой кислоты (с предыдущей стадией) в 4N растворе хлористо-водородной кислоты (50 мл) перемешивали при 50°C в течение 16 ч и затем охлаждали до комнатной температуры. Реакционную смесь разбавляли при помощи 50 мл воды и затем промывали 5× метилхлоридом. Водную фазу концентрировали досуха при пониженном давлении, поддерживая водяную баню при или ниже 50°C. Полученное масло растворяли в воде (30 мл) и концентрировали. Эту процедуру повторяли 2× с дополнительными 30 мл аликвотами воды и затем сушили в вакууме с получением бледно-желтого пенистого вещества.

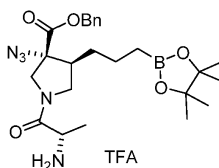
Dowex 550A-UPW гидроксид смолу (75 г) промывали водой, метанолом (2×) и водой и затем сушили при пониженном давлении. Пенообразный остаток от реакции гидролиза растворяли в воде (100 мл) и обрабатывали промытой смолой Dowex (75 г) и перемешивали в течение 60 мин до тех пор, пока образец водного раствора больше не был положительным в тесте с нингидрином. Смесь фильтровали и смолу промывали последовательно водой, метанолом, метилхлоридом, метанолом, метилхлоридом, метанолом и в завершение водой и быстро сушили при пониженном давлении.

Смолу затем перемешивали с 2N раствором хлористоводородной кислоты (50 мл) в течение 15 мин и водную фазу сливали в воронку из спекшегося стекла/фильтровальную колбу и сохраняли. Это повторяли три раза с 2N раствором хлористо-водородной кислоты (3×50 мл) и последнее размешивание смолы фильтровали и промывали водой (20 мл). Объединенный водный фильтрат концентрировали в вакууме и

остаточное пенное вещество растворяли три раза в воде (20 мл) и концентрировали для удаления остаточной HCl.

Не совсем белое пенное твердое вещество затем растворяли в 30 мл воды, замораживали при -78°C и лиофилизировали досуха (36 ч) с получением продукта, (3R,4S)-3-амино-1-((S)-2-аминопропаноил)-4-(3-боронопропил)пирролидин-3-карбоновой кислоты (10) в форме ее дигидрохлоридной соли, в виде не совсем белого порошка (4,90 г, 84% за 2 стадии). Конечное соединение получали в виде 3:2 смеси ротамеров, при комнатной температуре. ^1H -ЯМР (D_2O , 400 МГц): δ_{H} : 4,16-4,04 (1,6H, м), 3,95 (0,4H, м), 3,85 (0,6H, м), 3,68 (0,4H, м), 3,47-3,35 (1,6H, м), 3,18 (0,4H, м), 2,58 (0,6H, м) и 2,47 (0,4H, м), 1,52 (1H, м), 1,38 (1,2H, д, $J=7,3$ Гц) и 1,34 (1,8H, д, $J=7,0$ Гц), 1,32-1,09 (3H, м) и 0,64 (2H, м). ЖХ-МС: ESI+ (0,1% HCOOH в IPA/воде): m/z для $\text{C}_{11}\text{H}_{22}\text{BN}_3\text{O}_5$: ожидаемая 287,2, наблюдаемая 288,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 270,2 ($\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}$) $^+$, 252,2 ($\text{M}+\text{H}-2\text{H}_2\text{O}$) $^+$, ESI-: 268,2 ($\text{M}-\text{H}-\text{H}_2\text{O}$) $^-$.

Синтез (3R,4S)-3-амино-1-((S)-2-аминопропаноил)-4-(3-боронопропил)пирролидин-3-карбоновой кислоты (13)

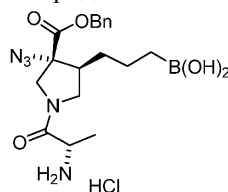


11

Стадия 1. Синтез (3R,4S)-бензил-1-((S)-2-аминопропаноил)-3-азидо-4-(3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксaborolan-2-ил)пропил)пирролидин-3-карбоксилата, TFA соли (11).

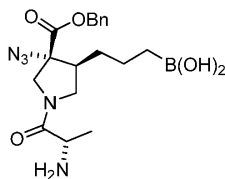
Раствор (3R,4S)-бензил-3-азидо-1-((S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)пропаноил)-4-(3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксaborolan-2-ил)пропил)пирролидин-3-карбоксилата (30,04 г, 51,31 ммоль) в безводном дихлорметане (250 мл) охлаждали до 0°C и затем добавляли по каплям раствор TFA (50 мл) в дихлорметане (50 мл) в течение 10 мин. Раствору давали нагреться до комнатной температуры и затем перемешивали при этой температуре в течение 3 ч, пока ТСХ анализ не показал, что исходное вещество полностью израсходовано. Реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением бледно-желтого масла. Это масло растворяли в толуоле (100 мл) и концентрировали. Азеотропный метод повторяли три раза с получением продукта (11) в форме TFA соли (30,85 г) в виде бледно-желтого масла. ^1H -ЯМР (400 МГц, D_4 -MeOH) δ : 7,39 (4H, м), 7,15 (1H, м), 5,29 (2H, дд, $J=14, 12$ Гц), 4,25-3,20 (5H, м), 2,51 (1H, м), 1,50-1,25 (6H, включая 1,47 (1,5H, д, $J=7,0$ Гц) и 1,31 (1,5H, д, $J=6,9$ Гц (ротамеры аланина))), 1,20 (12H, с), 1,07 (1H, м) и 0,65 (2H, м). ЖХМС (ESI +ve): $\text{C}_{24}\text{H}_{36}\text{BN}_5\text{O}_5$ m/z рассчитано 485,3, найдено 486,2 (MH^+).

Стадия 2. Синтез (3-((3S,4R)-1-((S)-2-аминопропаноил)-4-азидо-4-((бензилокси)карбонил)пирролидин-3-ил)пропил)бороновой кислоты, гидрохлоридной соли



TFA соль (3R,4S)-бензил-1-((S)-2-аминопропаноил)-3-азидо-4-(3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксaborolan-2-ил)пропил)пирролидин-3-карбоксилата (30,76 г, 51,31 ммоль), растворяли в бифазной смеси метанола (200 мл) и гексана (400 мл). Добавляли изобутилбороновую кислоту (18,31 г, 179,6 ммоль) и затем 2N раствор хлористоводородной кислоты (50,85 мл, 101,7 ммоль). Реакционную смесь интенсивно перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Метанольную фазу отделяли и промывали гексаном (5×100 мл) и затем концентрировали в вакууме с получением бороновой кислоты в форме гидрохлоридной соли в виде не совсем белое пенного вещества. ^1H -ЯМР (400 МГц, D_2O) δ : 7,48-7,42 (5H, м), 5,31 (2H, м), 4,22 (1H, дд, $J=13, 6,5$ Гц), 3,95-3,10 (4H, м), 2,71-2,51 (1H, м), 1,40-1,25 (3H, м), 1,25-0,98 (4H, м, включая 1,20 (1,5H, д, $J=6,9$ Гц) и 1,07 (1,5H, д, $J=6,9$ Гц (ротамеры аланина))) и 0,69 (2H, м). ЖХМС (ESI +ve): $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{BN}_5\text{O}_5$ m/z рассчитано 403,2, найдено 404,2 (MH^+).

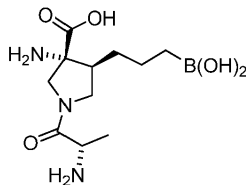
Стадия 3. Синтез (3-((3S,4R)-1-((S)-2-аминопропаноил)-4-азидо-4-((бензилокси)карбонил) пирролидин-3-ил)пропил)бороновой кислоты (12)



12

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

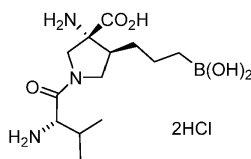
Стадия 4. Синтез (3R,4S)-3-амино-1-((S)-2-аминопропаноил)-4-(3-боронопропил)-ил)пирролидин-3-карбоксилата (13)



13

Азидобензиловый эфир (3-((3S,4R)-1-((S)-2-аминопропаноил)-4-азидо-4-((бензилокси)карбонил)пирролидин-3-ил)пропил)бороновой кислоты (9,70 г, 24,06 ммоль) суспендировали в смеси воды (300 мл) и этилацетата (30 мл) и интенсивно перемешивали. Добавляли 10% палладий на угле (2,6 г, 0,1 экв.) и затем смесь перемешивали, вакуумировали в условиях слабого вакуума и продували водородом. Вакуумирование/продувку повторяли 3× для удаления воздуха и его обмена с водородом и затем реакционную смесь интенсивно перемешивали в течение ночи при комнатной температуре под водородным баллоном, в это время ЖХМС анализ отфильтрованной аликвоты показал полное восстановление групп азидо и бензилового эфира. Реакционную смесь помещали в вакуум для удаления водорода и затем продували азотом, фильтровали через слой целита (с 3 водными промывками) и затем раствор концентрировали до примерно 50 мл в вакууме. Полученный водный раствор фильтровали через 4 мкм фильтр (для удаления следов Pd) и затем концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (13) в виде белого порошка (6,45 г, 93%). ¹H-ЯМР (400 МГц, D₂O) δ: 4,12 (1H, м), 4,05 (1H, м), 3,92 (1H, м), 3,60-3,22 (2H, м), 2,47-2,18 (1H, м), 1,58-1,31 (6H, м, включая 1,46 (3H, д, J=6,9 Гц)), 1,24-1,19 (1H, м) и 0,79 (2H, м). ЖХМС (ESI +ve): C₁₁H₂₀BN₃O₅ m/z рассчитано 287,2, найдено 269,9 (MH⁺ - H₂O), 251,9 (MH⁺ - 2H₂O) и (ESI -ve): C₁₁H₂₀BN₃O₅ m/z рассчитано 287,2, найдено 267,7 (M-H-H₂O).

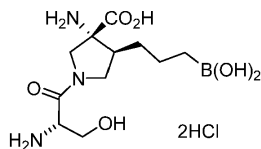
(3R,4S)-3-Амино-1-((S)-2-амино-3-метилбутаноил)-4-(3-боронопропил)пирролидин-3-карбоновая кислота, дигидрохлорид (14)



14

Дигидрохлорид (3R,4S)-3-амино-1-((S)-2-амино-3-метилбутаноил)-4-(3-боронопропил)пирролидин-3-карбоновой кислоты получали способом, аналогичным процедуре получения соединения 10, за исключением того, что (трет-бутоксикарбонил)-L-валин использовали в качестве карбоновой кислоты в реакционной смеси с 7. Конечное соединение получали в виде смеси ротамеров, при комнатной температуре. ¹H-ЯМР (D₂O, 400 МГц): δ_H: 4,10 (1H, м), 3,96-3,87 (2H, м), 3,42-3,36 (1H, м), 3,07-2,91 (1H, м), 2,55 (0,7H, м) и 2,40 (0,3H, м), 2,11 (1H, м), 1,51 (1H, м), 1,34-1,10 (3H, м), 0,92 (3H, д, J=6,9 Гц), 0,87 (3H, д, J=6,9 Гц), 0,65 (2H, м). ЖХ-МС: ESI+ (0,1% HCOOH в IPA/воде): m/z для C₁₁H₂₆BN₃O₅: ожидаемая 315,2, наблюдаемая 326,3 (M+H+HCOOH-H₂O)⁺, 298,3 (M+H-H₂O)⁺, 280,3 (M+H-2H₂O)⁺, ESI-: 296,2 (M-H-H₂O).

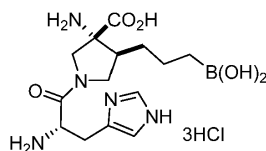
(3R,4S)-3-Амино-1-((S)-2-амино-3-гидроксипропаноил)-4-(3-боронопропил)пирролидин-3-карбоновая кислота, дигидрохлорид (15)



15

Дигидрохлорид (3R,4S)-3-амино-1-((S)-2-амино-3-гидроксипропаноил)-4-(3-боронопропил)пирролидин-3-карбоновой кислоты получали способом, аналогичным процедуре получения соединения 10, за исключением того, что (S)-3-(трет-бутоксикарбонил)-2,2-диметилпирролидин-4-карбоновую кислоту использовали в качестве карбоновой кислоты в реакционной смеси с 7. Конечное соединение выделяли в виде 2:1 смеси ротамеров при комнатной температуре. ^1H -ЯМР (D_2O , 400 МГц): δ_{H} : 4,21 (1H, м), 4,11 (1H, д, $J=13,0$ Гц), 3,93 (1H, дд, $J=11,5$, 8,6 Гц), 3,86-3,74 (2H, м), 3,47 (1H, м), 3,04-2,96 (1H, м), 2,56 (0,7H, м) и 2,44 (0,3H, м), 1,51 (1H, м), 1,29-1,12 (3H, м), 0,64 (2H, м). ЖХ-МС: ESI+ (0,1% HCOOH в IPA/воде): m/z для $\text{C}_{11}\text{H}_{22}\text{BN}_3\text{O}_6$: ожидаемая 303,16, наблюдаемая 314,2 ($\text{M}+\text{H}+\text{HCOOH}-\text{H}_2\text{O}$) $^+$, 286,2 ($\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}$) $^+$, 268,2 ($\text{M}+\text{H}-2\text{H}_2\text{O}$) $^+$, ESI-: 284,1 ($\text{M}-\text{H}-\text{H}_2\text{O}$) $^-$.

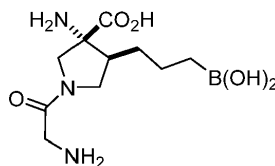
транс-3-Амино-1-((S)-2-амино-3-(1H-имидазол-4-ил)пропаноил)-4-(3-боронопропил)пирролидин-3-карбоновая кислота, тригидрохлорид (16)



16

Тригидрохлорид транс-3-амино-1-((S)-2-амино-3-(1H-имидазол-4-ил)пропаноил)-4-(3-боронопропил)пирролидин-3-карбоновой кислоты получали способом, аналогичным процедуре получения соединения 10, за исключением того, что (трет-бутоксикарбонил)-L-гистидин использовали в качестве карбоновой кислоты и рацемический 5 использовали вместо 5a. ^1H -ЯМР (D_2O , 400 МГц): δ_{H} : 8,57 (1H, д, $J=9,0$ Гц), 7,33 (1H, д, $J=16,9$ Гц), 4,20-3,70 (3H, м), 3,51 (1H, м), 3,37-3,24 (3H, м), 2,58 (1H, м), 1,50 (1H, м), 1,39-1,11 (3H, м) и 0,68 (2H, м). ЖХ-МС: ESI+ (0,1% HCOOH в IPA/воде): m/z для $\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{BN}_5\text{O}_5$: ожидаемая 353,18, наблюдаемая 354,41 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 336,44 ($\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}$) $^+$, 318,49 ($\text{M}+\text{H}-2\text{H}_2\text{O}$) $^+$.

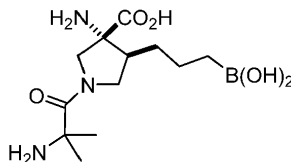
(3R,4S)-3-Амино-4-(3-боронопропил)-1-глицилпирролидин-3-карбоновая кислота (17)



17

(3R,4S)-3-Амино-4-(3-боронопропил)-1-глицилпирролидин-3-карбоновую кислоту получали способом, аналогичным процедуре получения соединения 13, за исключением того, что (трет-бутоксикарбонил)глицин использовали в качестве карбоновой кислоты в реакционной смеси с 7. Конечное соединение выделяли в виде 3:2 смеси ротамеров при комнатной температуре. ^1H -ЯМР (D_2O , 400 МГц): δ_{H} : 4,08-3,83 (2H, м), 3,91 (2H, д, $J=4,6$ Гц), 3,63-3,53 (1H, м), 3,40-3,22 (1H, м), 2,57-2,37 (1H, м), 1,61 (1H, м), 1,50-1,35 (2H, м), 1,25 (1H, м) и 0,78 (2H, м). ЖХ-МС: ESI+ (0,1% HCOOH в IPA/воде): m/z для $\text{C}_{10}\text{H}_{20}\text{BN}_3\text{O}_5$: ожидаемая 273,15, наблюдаемая 256,2 ($\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}$) $^+$, 238,2 ($\text{M}+\text{H}-2\text{H}_2\text{O}$) $^+$; ESI-: 254,2 ($\text{M}-\text{H}-\text{H}_2\text{O}$) $^-$.

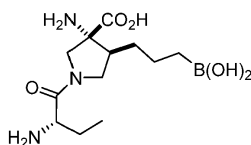
(3R,4S)-3-Амино-1-(2-амино-2-метилпропаноил)-4-(3-боронопропил)пирролидин-3-карбоновая кислота (18)



18

(3R,4S)-3-Амино-1-(2-амино-2-метилпропаноил)-4-(3-боронопропил)пирролидин-3-карбоновую кислоту получали способом, аналогичным процедуре получения соединения 13, за исключением того, что 2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-метилпропановую кислоту использовали в качестве карбоновой кислоты в реакционной смеси с 7. Конечное соединение выделяли в виде 2:1 смеси ротамеров при комнатной температуре. ^1H -ЯМР (D_2O , 400 МГц): δ_{H} : 4,38-3,88 (2H, м), 3,72-3,63 (1H, м), 3,40-3,08 (1H, м), 2,75-2,52 (1H, м), 1,71 и 1,69 (4H, с и 2H, с, CMe_2 2:1 ротамеры), 1,64 (1H, м), 1,55-1,41 (2H, м), 1,31 (1H, м) и 0,81 (2H, м). ЖХ-МС: ESI+ (0,1% HCOOH в IPA/воде): m/z для $\text{C}_{12}\text{H}_{24}\text{BN}_3\text{O}_5$: ожидаемая 301,18, наблюдаемая 284,0 ($\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}$) $^+$, 266,0 ($\text{M}+\text{H}-2\text{H}_2\text{O}$) $^+$, ESI-: 281,8 ($\text{M}-\text{H}-\text{H}_2\text{O}$) $^-$.

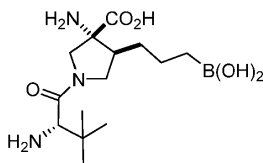
(3R,4S)-3-Амино-1-((S)-2-аминобутаноил)-4-(3-боронопропил)пирролидин-3-карбоновая кислота (19)



19

(3R,4S)-3-Амино-1-((S)-2-аминобутаноил)-4-(3-боронопропил)пирролидин-3-карбоновую кислоту получали способом, аналогичным процедуре получения соединения 13, за исключением того, что (S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)бутановую кислоту использовали в качестве карбоновой кислоты в реакционной смеси с 7. Конечное соединение выделяли в виде 2:1 смеси ротамеров при комнатной температуре. ^1H -ЯМР (D_2O , 400 МГц): δ_{H} : 4,07-3,87 (3H, м), 3,62-3,27 (2H, м), 2,45-2,17 (1H, м), 1,80 (2H, м), 1,58 (1H, м), 1,50-1,33 (2H, м), 1,21 (1H, м), 0,99 (3H, м) и 0,79 (2H, м). ЖХ-МС: ESI $^+$ (0,1% HCOOH в IPA/воде): m/z для $\text{C}_{12}\text{H}_{24}\text{BN}_3\text{O}_5$: ожидаемая 301,18, наблюдаемая 284,2 ($\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}$) $^+$; ESI $^-$: 282,4 ($\text{M}-\text{H}-\text{H}_2\text{O}$) $^-$.

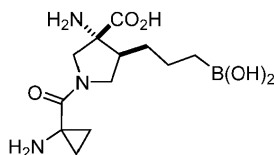
(3R,4S)-3-Амино-1-((S)-2-амино-3,3-диметилбутаноил)-4-(3-боронопропил)пирролидин-3-карбоновая кислота (20).



20

(3R,4S)-3-Амино-1-((S)-2-амино-3,3-диметилбутаноил)-4-(3-боронопропил)пирролидин-3-карбоновую кислоту получали способом, аналогичным процедуре получения соединения 13, за исключением того, что (S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3,3-диметилбутановую кислоту использовали в качестве карбоновой кислоты в реакционной смеси с 7. Конечное соединение выделяли в виде 2:1 смеси ротамеров при комнатной температуре. ^1H -ЯМР (D_2O , 400 МГц): δ_{H} 4,21-3,92 (2H, м), 3,81 [(0,67H, с) и 3,71 (0,33H, с) 2:1 ротамеры CHN], 3,66-3,33 (2H, м), 2,47-2,17 (1H, м), 1,59 (1H, м), 1,51-1,35 (2H, м), 1,23 (1H, м), 1,06 и 1,04 [(6H, с) и (3H, с) tBu 2:1 ротамеры] и 0,81 (2H, м). ЖХ-МС: ESI $^+$ (0,1% HCOOH в IPA/воде): m/z для $\text{C}_{14}\text{H}_{28}\text{BN}_3\text{O}_5$: ожидаемая 329,21, наблюдаемая 312,4 ($\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}$) $^+$, 294,4 ($\text{M}+\text{H}-2\text{H}_2\text{O}$) $^+$, ESI $^-$: 310,4 ($\text{M}-\text{H}-\text{H}_2\text{O}$) $^-$.

(3R,4S)-3-Амино-1-(1-аминоциклоргорапе-1-карбонил)-4-(3-боронопропил)пирролидин-3-карбоновая кислота (21)



21

(3R,4S)-3-Амино-1-(1-аминоциклоргорапе-1-карбонил)-4-(3-боронопропил)пирролидин-3-карбоновую кислоту получали способом, аналогичным процедуре получения соединения 13, за исключением того, что (S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-циклопропилауксусную кислоту использовали в качестве карбоновой кислоты в реакционной смеси с 7. Конечное соединение выделяли в виде 3:2 смеси ротамеров при комнатной температуре. ^1H -ЯМР (D_2O , 400 МГц): δ_{H} : 4,37-3,99 (2H, м), 3,85-3,30 (2H, м), 2,54-2,38 (1H, м), 1,61 (1H, м), 1,47-1,33 (2H, м), 1,24 (1H, м), 1,09 (1H, м), 0,97 (1H, м), 0,89 (2H, м) и 0,81 (2H, м). ЖХ-МС: ESI $^+$ (0,1% HCOOH в IPA/воде) : m/z для $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{BN}_3\text{O}_5$: ожидаемая 299,17, наблюдаемая 282,1 ($\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}$) $^+$, 264,1 ($\text{M}+\text{H}-2\text{H}_2\text{O}$) $^+$, ESI $^-$: 280,2 ($\text{M}-\text{H}-\text{H}_2\text{O}$) $^-$.

Пример 2. Исследования пероральной биодоступности.

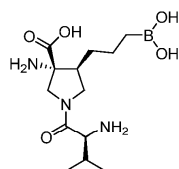
Растворы для введения соединений получали при 2,5 и 5 мг/мл в воде. Самок C57BL/6 мышей (16-20 г) от Charles River Laboratories (Hollister, California) размещали в клетках по меньшей мере за 3 дня до введения доз. Облученный корм для грызунов PicoLab 5053 обеспечивали ad libitum на протяжении всего испытания. Соединения вводили один раз соответствующим животным через желудочный зонд либо при 25, либо 50 мг/кг (10 мл/кг). Образцы крови собирали (3 животных на точку времени) через 30 мин и 1, 2, 4, 8 ч после введения дозы для 25 мг/кг испытаний и через 1 ч для 50 мг/кг испытаний. Образцы крови поддерживали на мокром льду и затем центрифугировали в течение 10 мин в рефрижераторной центрифуге. Полученную плазму отделяли, переносили в помеченные полипропиленовые пробирки и хранили замороженной в морозильнике с установленной температурой ниже -70°C до анализа.

Образцы плазмы анализировали на ЖХ-МС системе. 50 мл образца плазмы смешивали с 100 мл раствора ацетонитрила/воды (80:20) с 0,1% TFA, содержащего 100 нг/мл внутреннего стандарта. Смесь подвергали вихревому перемешиванию и центрифугировали. 30 мкл спернатанта переносили в 96-

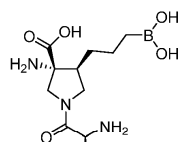
луночный планшет, содержащий 90 мкл воды с 0,1% муравьиной кислоты. 20 мл полученного раствора вводили в систему SCIEX QTRAP4000 ЖХ/МС/МС, снабженную источником электрораспылительной ионизации для количественного определения.

Пероральные фармакокинетические (PK) параметры рассчитывали с использованием некомпартментного анализа данных концентрация-время, используя программу Phoenix WinNonLin 6.3 (Pharsight, Mountain View, CA). Площадь под кривой концентрация-время (AUC) оценивали с использованием линейно-логарифмического метода трапеций, рассчитывали от времени введения до последней измеряемой концентрации.

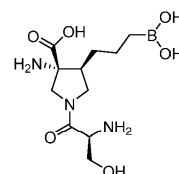
Значения AUC для иллюстративных соединений показаны ниже:



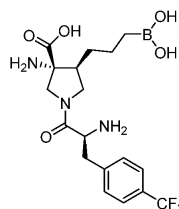
Валин
AUC = 13701



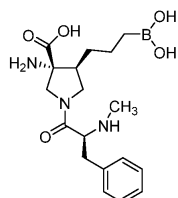
Аланин
AUC = 13727



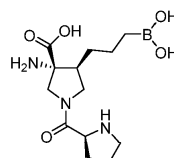
Серин
AUC = 14784



Трифторметил
фенилаланин
AUC = 5783



N-метил
фенилаланин
AUC = 262

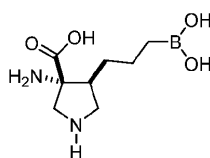


Пролин
AUC = 4930

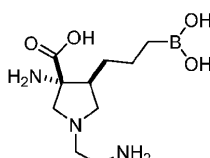
По сравнению с пролин, трифторметилфенилаланин и N-метилфенилаланин-производными соединениями, пероральная экспозиция для аланиновых, валиновых и сериновых производных является более предпочтительной.

Пример 3. Фармакокинетические исследования.

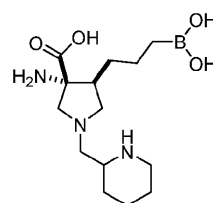
Фармакокинетику соединений по изобретению исследовали у мышей после введения одной дозы (50 мг/кг) в одной точке времени (1 ч). Концентрации в плазме определяли, как описано в примере 2. Результаты для иллюстративных соединений показаны ниже:



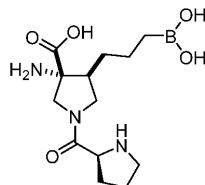
Конц. в плазме = 6.43 мкМ



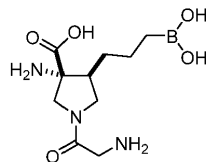
Конц. в плазме = 1.63 мкМ



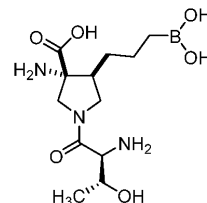
Конц. в плазме = 0.34 мкМ



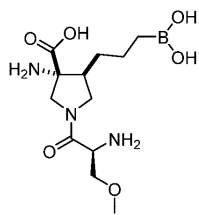
Конц. в плазме = 4.98 мкМ



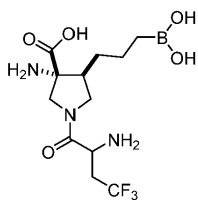
Конц. в плазме = 18.07 мкМ



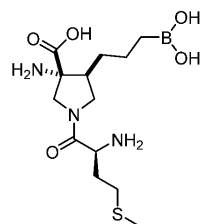
Конц. в плазме = 26.50 мкМ



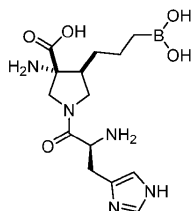
Конц. в плазме = 53.90 мкМ



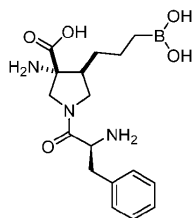
Конц. в плазме = 32.80 мкМ



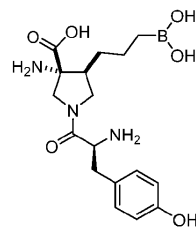
Конц. в плазме = 31.95 мкМ



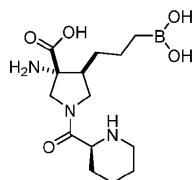
Конц. в плазме = 28.67 мкМ



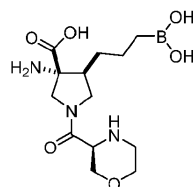
Конц. в плазме = 32.13 мкМ



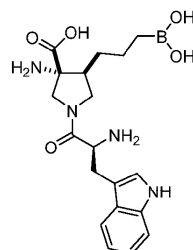
Конц. в плазме = 22.27 мкМ



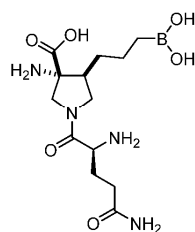
Конц. в плазме = 22.33 мкМ



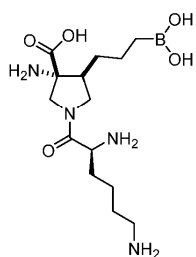
Конц. в плазме = 8.96 мкМ



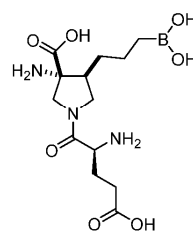
Конц. в плазме = 30.33 мкМ



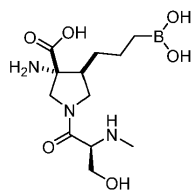
Конц. в плазме = 14.43 мкМ



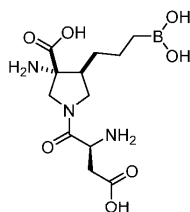
Конц. в плазме = 30.83 мкМ



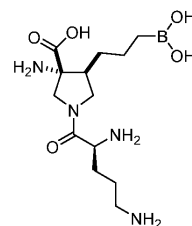
Конц. в плазме = 10.24 мкМ



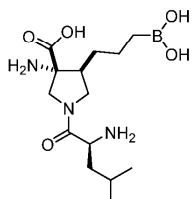
Конц. в плазме = 0.74 мкМ



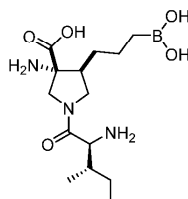
Конц. в плазме = 8.24 мкМ



Конц. в плазме = 14.83 мкМ



Конц. в плазме = 65.60 мкМ



Конц. в плазме = 41.03 мкМ

Пример 4. Противоопухолевая активность соединения 10 как отдельно используемого средства.

Испытание эффективности для лечения карциномы легкого Льюиса.

Самкам C57.B1/6 мышей (n=40) имплантировали подкожно 1×10^6 клеток карциномы легкого Льюиса, суспендированных в PBS. На следующий день после имплантации мышей рандомизировали в 4 группы n=10 мышей для следующих обработок при введении перорально два раза в день вплоть до окончания испытания: 1) Носитель (вода); 2) Соединение 10 при 50 мг/кг, сформулированное в воде; 3) Соединение 10 при 100 мг/кг, сформулированное в воде; или 4) Соединение 10 при 200 мг/кг, сформулированное в воде. Опухоли измеряли три раза в неделю электронными циркулями и объем опухолей рассчитывали по следующей формуле: объем опухоли (мм^3) = $(a \times b^2) / 2$, где 'b' означает наименьший диаметр и 'a' означает наибольший перпендикулярный диаметр. ***P-значение < 0,001, ****P-значение < 0,0001 (двусторонний T-критерий). Результаты показаны на фиг. 1.

Испытание эффективности на Madison109.

Самкам balb/c мышей (n=20) имплантировали подкожно 5×10^4 Madison109 клеток мышиной карциномы легкого, суспендированных в PBS. На следующий день после имплантации мышей рандомизировали в 2 группы n=10 мышей для следующих обработок при введении перорально два раза в день вплоть до окончания испытания: 1) Носитель (вода); или 2) Соединение 10 при 100 мг/кг, сформулированное в воде. Опухоли измеряли три раза в неделю электронными циркулями и объем опухолей рассчитывали по следующей формуле: объем опухоли (мм^3) = $(a \times b^2) / 2$, где 'b' означает наименьший диаметр и 'a' означает наибольший перпендикулярный диаметр. *P-значение < 0,05 (двусторонний T-критерий). Результаты показаны на фиг. 2.

Испытание эффективности на B16.

Самкам C57.B1/6 мышей (n=20) имплантировали подкожно 2×10^6 B16F10 клеток мышиной меланомы, суспендированных в PBS. На следующий день после имплантации мышей рандомизировали в 2 группы n=10 мышей для следующих обработок при введении перорально два раза в день вплоть до окончания испытания: 1) Носитель (вода); или 2) Соединение 10 при 100 мг/кг, сформулированное в воде. Опухоли измеряли три раза в неделю электронными циркулями и объем опухолей рассчитывали по следующей формуле: объем опухоли (мм^3) = $(a \times b^2) / 2$, где 'b' означает наименьший диаметр и 'a' означает наибольший перпендикулярный диаметр. ***P-значение < 0,001 (двусторонний T-критерий). Результаты показаны на фиг. 3.

Пример 5. Испытание комбинированной терапии 4T1.

Самкам balb/c мышей (n=40) имплантировали в жировое тело молочной железы 1×10^5 4T1 клеток мышиной карциномы молочной железы, суспендированных в PBS. На следующий день после имплантации мышей рандомизировали в 4 группы n=10 мышей для следующих обработок: 1) Носитель (вода), вводимый перорально два раза в день вплоть до окончания испытания; 2) Соединение 10 при 100 мг/кг, сформулированное в воде, вводимое перорально два раза в день вплоть до окончания испытания; 3) Комбинация анти-PD-1 (клон RMPI-14), вводимая и/п при 5 мг/кг в дни 3, 6 и 9 после имплантации, плюс анти-CTLA-4 (клон 9H10), вводимый и/п при 5 мг/кг в дни 2, 5 и 8 после введения дозы; или 4) тройная комбинация соединения 10 плюс анти-PD-1 плюс анти-CTLA-4 при их соответствующих схемах введения. Опухоли измеряли три раза в неделю электронными циркулями и объем опухолей рассчитывали по

следующей формуле: объем опухоли (мм^3)= $(a \times b^2/2)$, где 'b' означает наименьший диаметр и 'a' означает наибольший перпендикулярный диаметр. ***Р-значение < 0,001 (двусторонний Т-критерий). В день 25 мышей умерщвляли и легкие перфундировали Индийскими чернилами (25% в PBS), затем собирали и фиксировали в смеси 100% этанол:10% нейтральный забуференный формалин:уксусная кислота при соотношении 10:1:0,5. Количество метастазов в легких подсчитывали вручную слепым образом. Результаты показаны на фиг. 4.

Включение посредством ссылки.

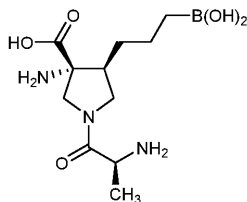
Все публикации и патенты, указанные в настоящей заявке, включены в настоящую заявку посредством ссылки во всей их полноте, как если бы каждая отдельная публикация или патент были специально и индивидуально указаны как включенные посредством ссылки. В случае противоречий, преимущество имеет настоящая заявка, включая любые определения, содержащиеся в настоящей заявке.

Эквиваленты.

Хотя были обсуждены конкретные варианты осуществления настоящего изобретения, представленное выше описание является иллюстративным, а не ограничивающим. Многие варианты изобретения будут очевидны специалистам в данной области при рассмотрении настоящего описания и представленной ниже формулы изобретения. Полный объем изобретения должен определяться путем ссылки на формулу изобретения, вместе с полным объемом ее эквивалентов, и на описание, вместе с такими вариантами.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, имеющее структуру



или его фармацевтически приемлемая соль или сольват.

2. Фармацевтическая композиция, включающая терапевтически эффективное количество соединения по п.1 или его фармацевтически приемлемой соли.

3. Фармацевтическая композиция по п.2, дополнительно включающая фармацевтически приемлемый носитель.

4. Применение соединения по п.1 или его фармацевтически приемлемой соли для изготовления лекарственного средства для лечения рака, где рак выбран из острого миелоидного лейкоза (AML), рака мочевого пузыря, рака молочной железы, колоректального рака, хронического миелогенного лейкоза (CML), рака пищевода, гастрального рака, рака легких, меланомы, мезотелиомы, немелкоклеточной карциномы легкого (NSCLC), рака яичника, панкреатического рака, рака предстательной железы, рака почки, рака кожи, рака желчных протоков, множественной миеломы, аденокарциномы, рака головы и шеи и эндометриального рака.

5. Применение по п.4, где раком является рак мочевого пузыря.

6. Применение по п.4, где раком является колоректальный рак.

7. Применение по п.4, где раком является рак пищевода.

8. Применение по п.4, где раком является гастральный рак.

9. Применение по п.4, где раком является рак легких.

10. Применение по п.4, где раком является меланома.

11. Применение по п.4, где раком является мезотелиома.

12. Применение по п.4, где раком является немелкоклеточная карцинома легкого (NSCLC).

13. Применение по п.4, где раком является рак яичника.

14. Применение по п.4, где раком является рак почки.

15. Применение по п.4, где раком является рак желчных протоков.

16. Применение по п.4, где раком является множественная миелома.

17. Применение по п.4, где раком является аденокарцинома.

18. Применение по п.4, где раком является рак головы и шеи.

19. Применение по п.4, где раком является эндометриальный рак.

20. Применение по любому из пп.4-19, где лекарственное средство вводят совместно с одним или более дополнительных химиотерапевтических средств, где одно или несколько дополнительных химиотерапевтических средств включают аминоглутетимид, амсакрин, анастрозол, аспарагиназу, AZD5363, вакцину на основе бациллы Кальметта-Жерена (бцж), бикалутамид, блеомицин, бортезомиб, бусерелин, бусульфид, кампотедин, капецитабин, карбоплатин, карфилзомиб, кармустин, хлорамбуцил, хлорохин, цисплатин, кладрибин, клодронат, кобиметиниб, колхицин, циклофосфамид, ципротерон, цитарабин,

дакарбазин, дактиномицин, даунорубин, деметоксивиридин, дексаметазон, дихлорацетат, диенэстрол, диэтилстильбэстрол, доцетаксел, доксорубин, эпирубин, эрлотиниб, эстрадиол, эстрамустин, этопозид, эверолимус, экзестан, филграстин, флударабин, флудрокортисон, фторурацил, флуоксиместерон, флутамид, гемцитабин, генистеин, гoserелин, гидроксимочевину, идарубин, ифосфамид, иматиниб, интерферон, иринотекан, леналидомид, летрозол, лейковорин, лейпролид, левамизол, ломустин, лонидамин, мехлоретамин, медроксипрогестерон, мегестрол, мелфалан, меркаптопурин, месна, метформин, метотрексат, милтефосин, митомицин, митотан, митоксантрон, МК-2206, нилутамид, нокодазол, октреотид, олапариб, оксалиплатин, паклитаксел, памидронат, пазопаниб, пентостатин, перифосин, пликамицин, помалидомид, порфирин, прокарбазин, ралтитрексед, ритуксимаб, рукапариб, селуметиниб, сорафениб, стрептозоцин, сунитиниб, сурамин, талазопариб, тамоксифен, темозоломид, темсиролиму, тенипозид, тестостерон, талидомид, тиогуанин, тиотепа, титаноцен дихлорид, топотекан, траметиниб, трастузумаб, третиноин, велипариб, винбластин, винкристин, виндесин или винорелбин, абаговомаб, адекатумумаб, афтузумаб, анатутумаб мафенатокс, аполизумаб, блинатумомаб, катумаксомаб, дурвалумаб, эспратузумаб, инотузумаб озогамин, интелумумаб, ипилимумаб, исатуксимаб, ламбролизумаб, ниволумаб, окаратузумаб, олататумаб, пембролизумаб, пидилизумаб, тицилимумаб, самализумаб или тремелизумаб.

21. Применение по п.20, где одно или несколько дополнительных химиотерапевтических средств включают ипилимумаб, ниволумаб, пембролизумаб или пидилизумаб.

22. Применение по п.20, где дополнительным терапевтическим агентом является гемцитабин.

23. Применение по любому из пп.4-22, где лекарственное средство вводят совместно с одним или несколькими нехимическими способами лечения рака, выбранными из лучевой терапии, хирургической операции, термоабляции, фокусированной ультразвуковой терапии, криотерапии или комбинации вышеперечисленных.

24. Применение фармацевтической композиции по п.2 или 3 для изготовления лекарственного средства для лечения рака, где рак выбран из острого миелоидного лейкоза (AML), рака мочевого пузыря, рака молочной железы, колоректального рака, хронического миелоидного лейкоза (CML), рака пищевода, гастрального рака, рака легких, меланомы, мезотелиомы, немелкоклеточной карциномы легкого (NSCLC), рака яичника, панкреатического рака, рака предстательной железы, рака почки, рака кожи, рака желчных протоков, множественной миеломы, аденокарциномы, рака головы и шеи и эндометриального рака.

25. Применение по п.24, где раком является рак мочевого пузыря.

26. Применение по п.24, где раком является колоректальный рак.

27. Применение по п.24, где раком является рак пищевода.

28. Применение по п.24, где раком является гастральный рак.

29. Применение по п.24, где раком является рак легких.

30. Применение по п.24, где раком является меланома.

31. Применение по п.24, где раком является мезотелиома.

32. Применение по п.24, где раком является немелкоклеточная карцинома легкого (NSCLC).

33. Применение по п.24, где раком является рак яичника.

34. Применение по п.24, где раком является рак почки.

35. Применение по п.24, где раком является рак желчных протоков.

36. Применение по п.24, где раком является множественная миелома.

37. Применение по п.24, где раком является аденокарцинома.

38. Применение по п.24, где раком является рак головы и шеи.

39. Применение по п.24, где раком является эндометриальный рак.

40. Применение по любому из пп.24-39, где лекарственное средство вводят совместно с одним или более дополнительных химиотерапевтических средств, где одно или несколько дополнительных химиотерапевтических средств включают аминоглутетимид, амсакрин, анастрозол, аспарагиназу, AZD5363, вакцину на основе бациллы Кальметта-Жерена (бцж), бикалутамид, блеомицин, бортезомиб, бусерелин, бусульфид, кампотецин, капецитабин, карбоплатин, карфилзомиб, кармустин, хлорамбуцил, хлорохин, цисплатин, кладрибин, клодронат, кобиметиниб, колхицин, циклофосфамид, ципротерон, цитарабин, дакарбазин, дактиномицин, даунорубин, деметоксивиридин, дексаметазон, дихлорацетат, диенэстрол, диэтилстильбэстрол, доцетаксел, доксорубин, эпирубин, эрлотиниб, эстрадиол, эстрамустин, этопозид, эверолимус, экзестан, филграстин, флударабин, флудрокортисон, фторурацил, флуоксиместерон, флутамид, гемцитабин, генистеин, гoserелин, гидроксимочевину, идарубин, ифосфамид, иматиниб, интерферон, иринотекан, леналидомид, летрозол, лейковорин, лейпролид, левамизол, ломустин, лонидамин, мехлоретамин, медроксипрогестерон, мегестрол, мелфалан, меркаптопурин, месна, метформин, метотрексат, милтефосин, митомицин, митотан, митоксантрон, МК-2206, нилутамид, нокодазол, октреотид, олапариб, оксалиплатин, паклитаксел, памидронат, пазопаниб, пентостатин, перифосин, пликамицин, помалидомид, порфирин, прокарбазин, ралтитрексед, ритуксимаб, рукапариб, селуметиниб, сорафениб, стрептозоцин, сунитиниб, сурамин, талазопариб, тамоксифен, темозоломид, темсиролиму, тенипозид, тестостерон, талидомид, тиогуанин, тиотепа, титаноцен дихлорид, топотекан, траметиниб, трастузумаб, третиноин, велипариб, винбластин, винкристин, виндесин или винорелбин, абаговомаб, адекатумумаб,

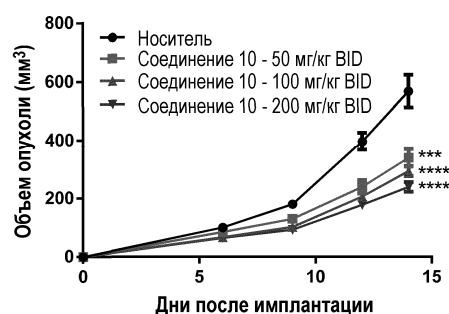
афутузумаб, анатутумаб мафенатокс, аполизумаб, блинатумомаб, катумаксомоаб, дурвалумаб, эспратузумаб, инотузумаб озогамидин, интелумумаб, ипилимумаб, исатуксимаб, ламбролизумаб, ниволумаб, окатузумаб, олататумаб, пембролизумаб, пидилизумаб, тицилимумаб, самализумаб или тремелизумаб.

41. Применение по п.40, где одно или несколько дополнительных химиотерапевтических средств включают ипилимумаб, ниволумаб, пембролизумаб или пидилизумаб.

42. Применение по п.40, где химиотерапевтическим средством является гемцитабин.

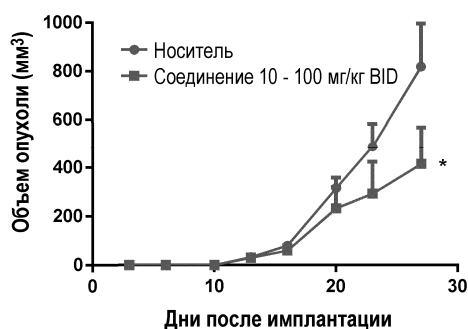
43. Применение по любому из пп.24-42, где лекарственное средство вводят совместно с одним или несколькими нехимическими способами лечения рака, выбранными из лучевой терапии, хирургической операции, термоабляции, фокусированной ультразвуковой терапии, криотерапии или комбинации вышеперечисленных.

Модель LLC



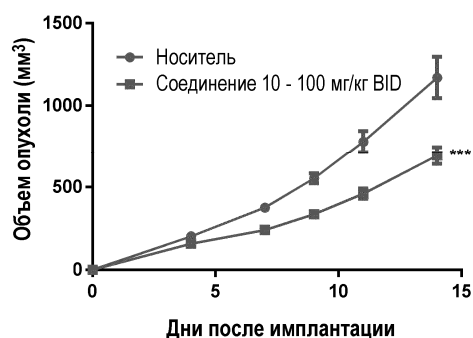
Фиг. 1

Модель Madison109

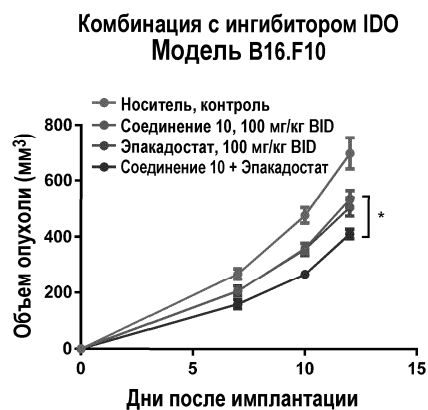
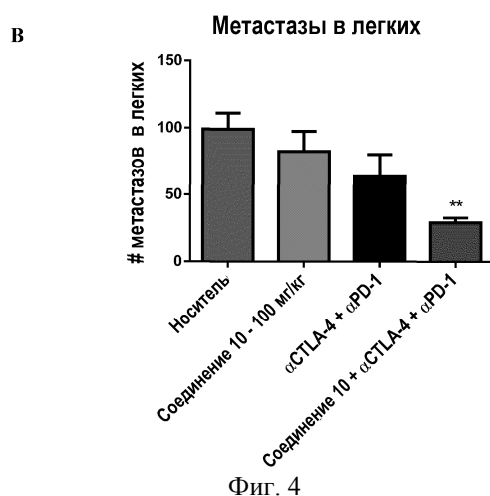
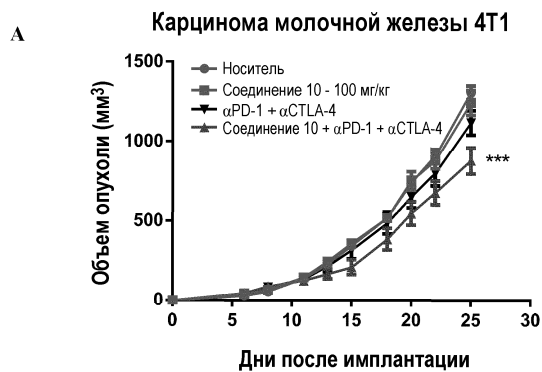


Фиг. 2

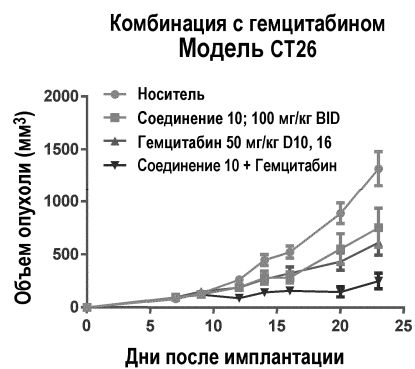
Модель B16.F10



Фиг. 3

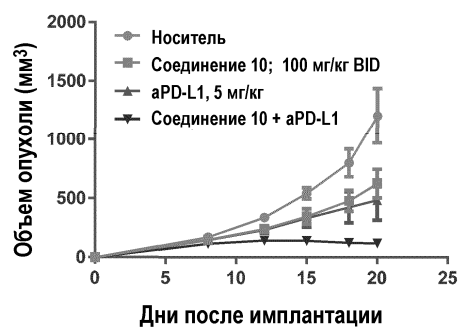


Фиг. 5



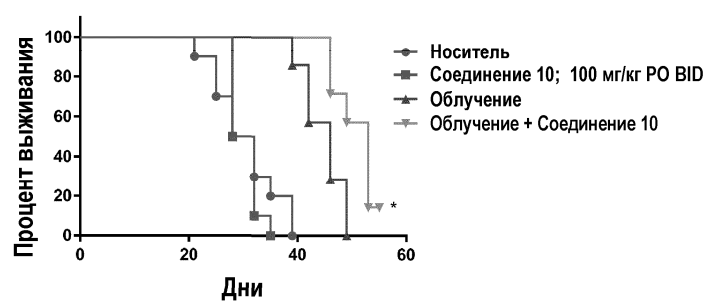
Фиг. 6

Комбинация с PD-L1
Модель СТ26



Фиг. 7

Комбинация с облучением
Модель Madison109



Фиг. 8

