

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202191138 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.03.31

(22) Дата подачи заявки
2016.10.28

(51) Int. Cl. C07F 5/02 (2006.01)
A61K 31/69 (2006.01)
A61K 39/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
C07D 207/16 (2006.01)
C07D 207/04 (2006.01)

(54) КОМПОЗИЦИИ И СПОСОБЫ ДЛЯ ИНГИБИРОВАНИЯ АКТИВНОСТИ АРГИНАЗЫ

(31) 62/248,632; 62/281,964; 62/323,034
(32) 2015.10.30; 2016.01.22; 2016.04.15
(33) US
(62) 201891057; 2016.10.28
(71) Заявитель:
КАЛИТЕРА БАЙОСАЙЕНСИЗ, ИНК.
(US)

(72) Изобретатель:
Сьегрен Эрик Б., Ли Джим, Ван Зандт
Майкл, Уайтхаус Даррен (US)
(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(57) Изобретение относится к новому классу соединений, которые демонстрируют ингибиторную активность в отношении аргиназы, и фармацевтическим композициям, включающим соединения по изобретению. Также в настоящей заявке представлены способы лечения рака ингибиторами аргиназы по изобретению.

202191138
A1

202191138

A1

КОМПОЗИЦИИ И СПОСОБЫ ДЛЯ ИНГИБИРОВАНИЯ АКТИВНОСТИ АРГИНАЗЫ**Родственные заявки**

Настоящая заявка испрашивает преимущество приоритета согласно предварительной патентной заявке США № 62/248632, поданной 30 октября 2015 года; предварительной патентной заявке США № 62/281964, поданной 22 января 2016 года; и предварительной патентной заявке США № 62/323034, поданной 15 апреля 2016 года, которые включены в настоящую заявку посредством ссылки во всей их полноте.

Предпосылки создания изобретения

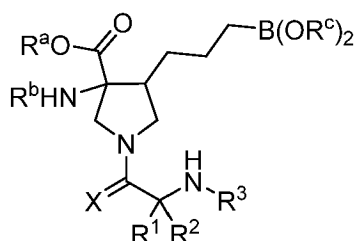
Рак характеризуется неконтролируемым ростом клеток в организме, что приводит к инвазии в основные органы и часто к смерти. Первоначально в фармакологическом лечении рака использовались неспецифические цитотоксические средства, которые были нацелены на все быстро делящиеся клетки, включая нормальные клетки. 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 миелотгенным 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

В некоторых вариантах осуществления изобретение обеспечивает ряд новых соединений, являющихся ингибиторами аргиназы. Соединения по изобретению имеют структуру формулы (I):



(I);

или фармацевтически приемлемая соль или пролекарство такого соединения;

где:

R^a представляет собой H или выбран из необязательно замещенного алкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, гетероциклоалкила, (циклоалкил) алкила, (гетероциклоалкил) алкила, арила, гетероарила, аралкила и гетероаралкила;

R^b представляет собой H или выбран из необязательно замещенного алкила, алкенила, алкинила, ацила, $-C(O)O(алкил)$ и $-C(O)O(арил)$;

каждый R^c независимо выбран из H или алкила, или два присутствующих R^c взяты вместе с промежуточными $-O-B-O-$ атомами с образованием необязательно замещенного бор-содержащего кольца;

X представляет собой O или S;

R^1 и R^2 каждый независимо выбран из H и необязательно замещенного алкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, (циклоалкил) алкила, гетероциклоалкила, (гетероциклоалкил) алкила,

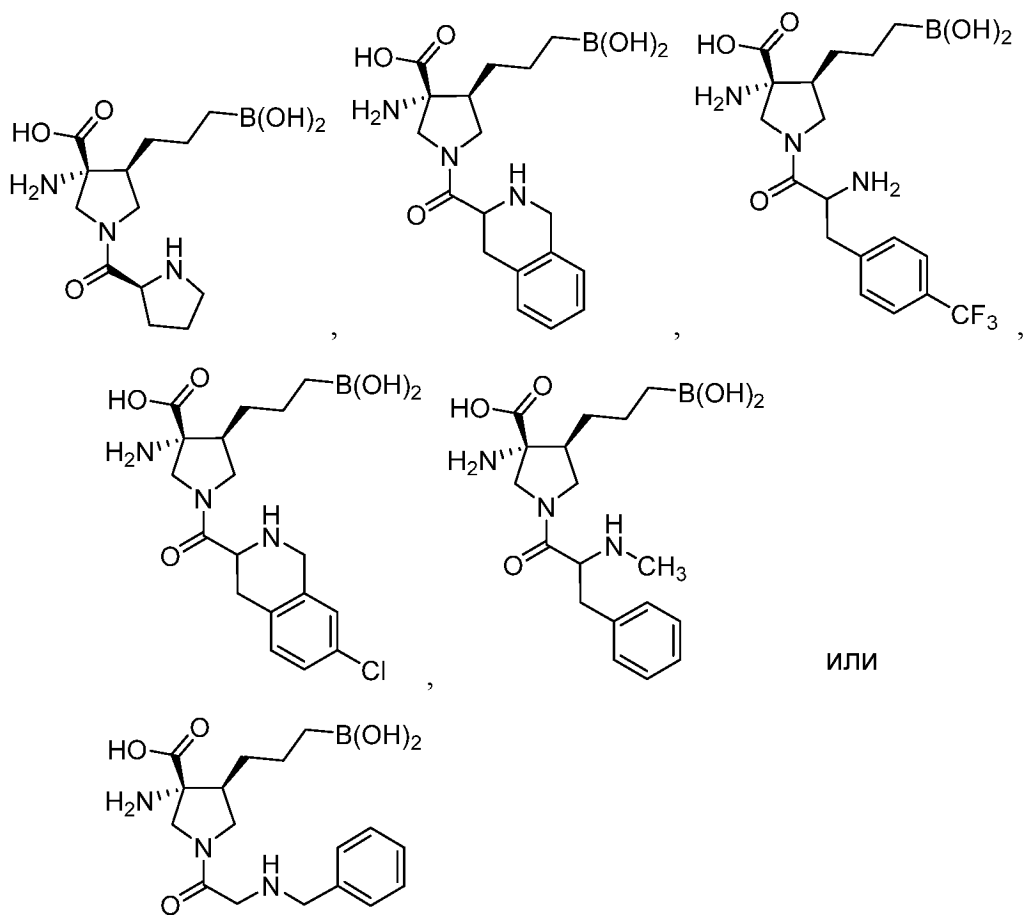
арила, гетероарила, аралкила и гетероаралкила;

или R^1 и R^2 взяты вместе с промежуточными атомами с образованием необязательно замещенного 5-7-членного кольца; и

R^3 представляет собой H или необязательно замещенный алкил;

или R^1 и R^3 взяты вместе с промежуточными атомами с образованием необязательно замещенного 5-7-членного кольца;

при этом соединение не является:



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

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. *P-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 СТ26. 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 СТ26. 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.

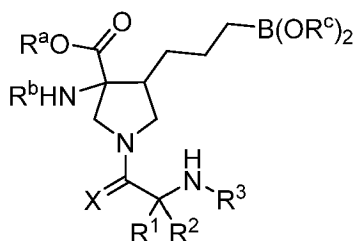
Фиг. 8 показывает процент выживаемости по прошествии определенного времени. Самкам balb/c мышей имплантировали подкожно 5×10^4 клеток мышинной карциномы легкого Madison 109. В день 2 мышей рандомизировали в следующие группы, $n=10$ мышей; 1) Носитель п/о два раза в день; 2) Соединение 10, 100 мг/кг п/о 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

В некоторых вариантах осуществления изобретение обеспечивает соединение, имеющее структуру формулы (I):



(I);

или его фармацевтически приемлемую соль или пролекарство;

где:

R^a представляет собой H или выбран из необязательно замещенного алкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, гетероциклоалкила, (циклоалкил) алкила, (гетероциклоалкил) алкила, арила, гетероарила, аралкила и гетероаралкила;

R^b представляет собой H или выбран из необязательно замещенного алкила, алкенила, алкинила, ацила, $-C(O)O(алкил)$ и $-C(O)O(арил)$;

каждый R^c независимо выбран из H или алкила, или два присутствующих R^c взяты вместе с промежуточными $-O-B-O-$ атомами с образованием необязательно замещенного бор-содержащего кольца;

X представляет собой O или S;

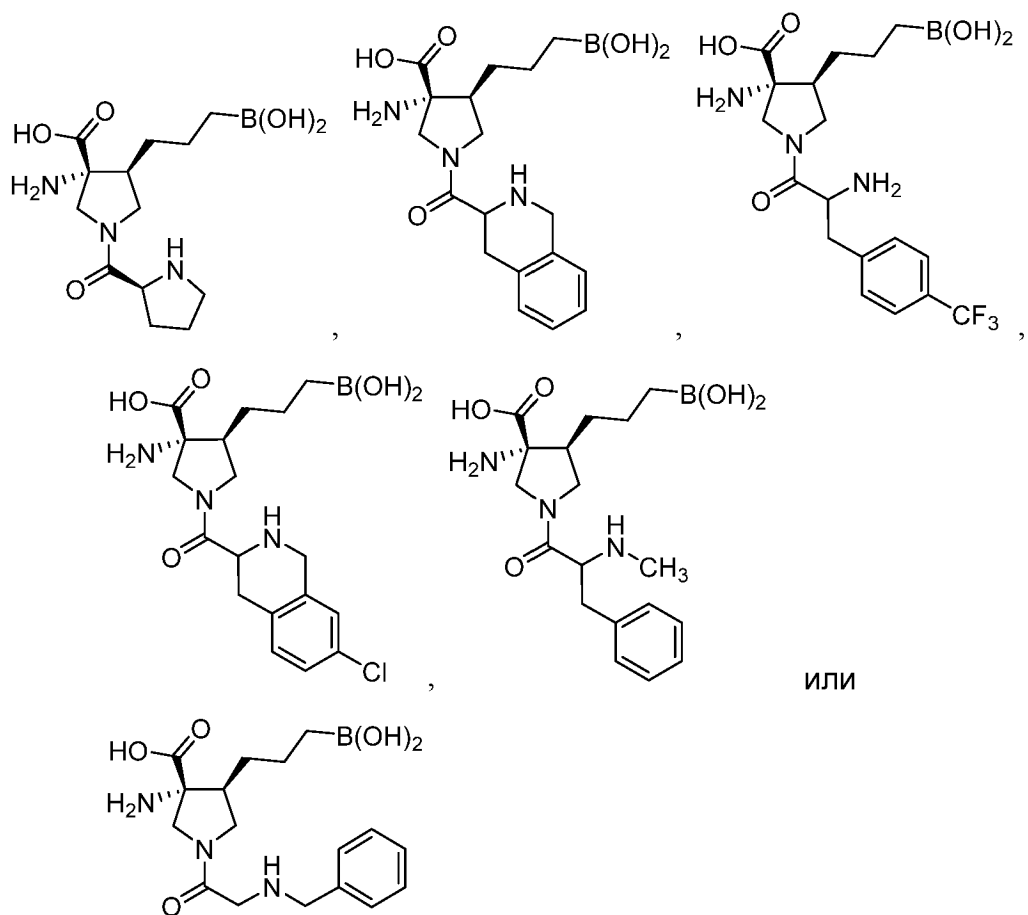
R^1 и R^2 каждый независимо выбран из H и необязательно замещенного алкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, (циклоалкил) алкила, гетероциклоалкила, (гетероциклоалкил) алкила, арила, гетероарила, аралкила и гетероаралкила; или

R^1 и R^2 взяты вместе с промежуточными атомами с образованием необязательно замещенного 5-7-членного кольца; и

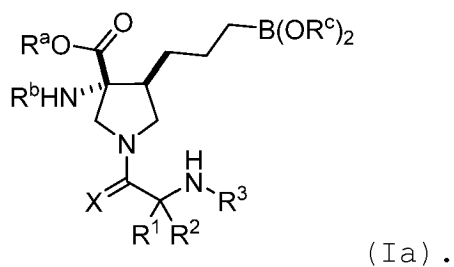
R^3 представляет собой H или необязательно замещенный алкил;

или R^1 и R^3 взяты вместе с промежуточными атомами с образованием необязательно замещенного 5-7-членного кольца;

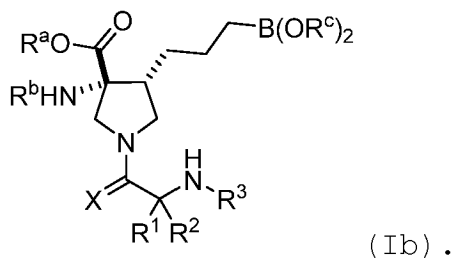
при этом соединение не является:



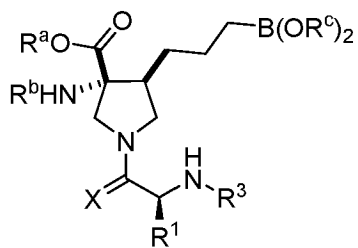
В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) имеет структуру формулы (Ia) :



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

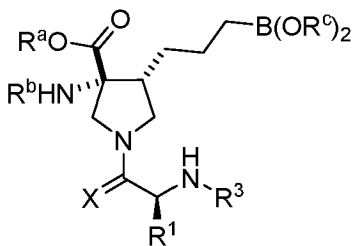


В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) имеет структуру формулы (Ic) :



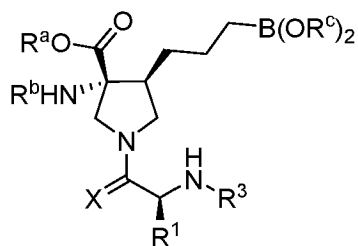
(Ic) .

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



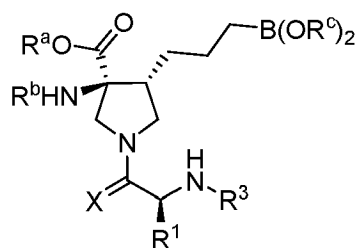
(Id) .

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



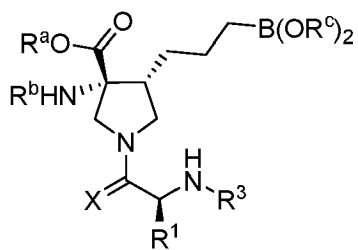
(Ie) .

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



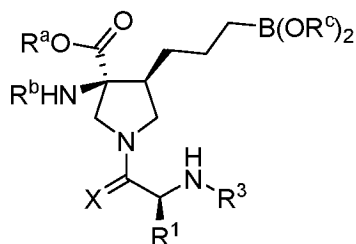
(If) .

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



(Ig) .

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



(Ih) .

В некоторых вариантах осуществления любой из формул (I), (Ia) и (Ib) R^2 представляет собой H.

В некоторых вариантах осуществления любой из представленных выше формул R^a представляет собой H или необязательно замещенный алкил. В некоторых предпочтительных вариантах осуществления R^a представляет собой H.

В некоторых вариантах осуществления любой из представленных выше формул R^b представляет собой H или необязательно замещенный алкил или ацил. В некоторых предпочтительных вариантах осуществления R^b представляет собой H.

В некоторых вариантах осуществления любой из представленных выше формул R^c представляет собой H для каждого случая.

В некоторых вариантах осуществления любой из представленных выше формул два присутствующих R^c взяты вместе с образованием необязательно замещенного диоксаборолана, диоксабороланона, диоксабороландиона, диоксаборинана, диоксаборинанона или диоксаборинандиона.

В некоторых вариантах осуществления любой из представленных выше формул X представляет собой O.

В некоторых вариантах осуществления любой из представленных выше формул, если R^1 представляет собой H, тогда R^3 не является бензилом.

В некоторых вариантах осуществления любой из представленных выше формул, R^1 представляет собой H.

В некоторых вариантах осуществления любой из представленных выше формул, если R^1 представляет собой бензил, тогда R^3 не является метилом.

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой необязательно замещенный аралкил, гетероаралкил, (циклоалкил)алкил или (гетероциклоалкил)алкил.

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой необязательно замещенный аралкил или гетероаралкил.

В некоторых таких вариантах осуществления R^1 представляет собой бензил.

В некоторых других таких вариантах осуществления R^1 не является бензилом, замещенным группой $-CF_3$.

Еще в некоторых других таких вариантах осуществления R^1 представляет собой гетероаралкил, такой как $-CH_2-(1H\text{-имидазол-4-ил})$.

В некоторых вариантах осуществления любой из представленных выше формул R^1 представляет собой необязательно замещенный алкил, алкенил или алкинил.

В некоторых таких вариантах осуществления R^1 представляет собой алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидроксигруппы, галогена, галогеналкила, алкокси, $-SH$, $-S\text{-(алкил)}$, $-SeH$, $-Se\text{-(алкил)}$, арила, гетероарила, циклоалкила, гетероциклоалкила, амино, карбоновой кислоты, сложного эфира, гуанидино и амидо.

В некоторых таких вариантах осуществления R^1 представляет собой алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидроксигруппы, галогена, галогеналкила, алкокси, $-SH$, $-S\text{-(алкил)}$, $-SeH$, $-Se\text{-(алкил)}$, гетероарила, циклоалкила, гетероциклоалкила, амино, карбоновой кислоты, сложного эфира, гуанидино и амидо.

В некоторых таких вариантах осуществления R^1 представляет собой алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидроксигруппы, алкокси, галогеналкила и $-S\text{-(алкил)}$.

В некоторых вариантах осуществления R^1 выбран из необязательно замещенного циклоалкила, гетероциклоалкила, арила и гетероарила.

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой боковую цепь аминокислоты Arg, His, Lys, Asp, Glu, Ser, Thr, Asn, Gln, Cys, Sec, Gly, Ala, Val, Ile, Leu, Met, Phe, Tyr или Trp.

В некоторых вариантах осуществления R^1 и R^2 взяты вместе с промежуточными атомами с образованием необязательно замещенного 5-7-членного кольца.

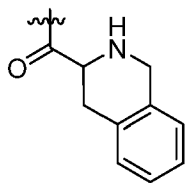
В некоторых вариантах осуществления R^1 и R^2 взяты вместе с промежуточными атомами с образованием необязательно замещенного 3-7-членного кольца, такого как 3-членное кольцо.

В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой H.

В некоторых вариантах осуществления R^1 и R^3 взяты вместе с промежуточными атомами с образованием замещенного 5-членного кольца.

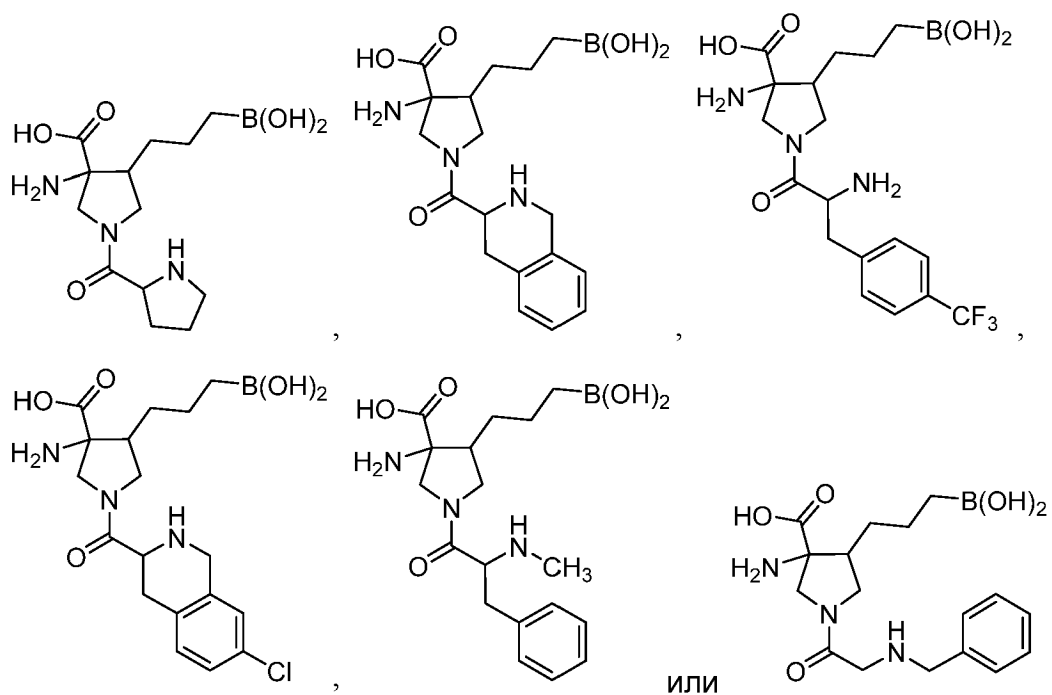
В некоторых вариантах осуществления R^1 и R^3 взяты вместе с промежуточными атомами с образованием необязательно замещенного 6- или 7-членного кольца.

В некоторых вариантах осуществления R^1 и R^3 , взятые вместе с промежуточными атомами, не образуют тетрагидроизохинолинильное

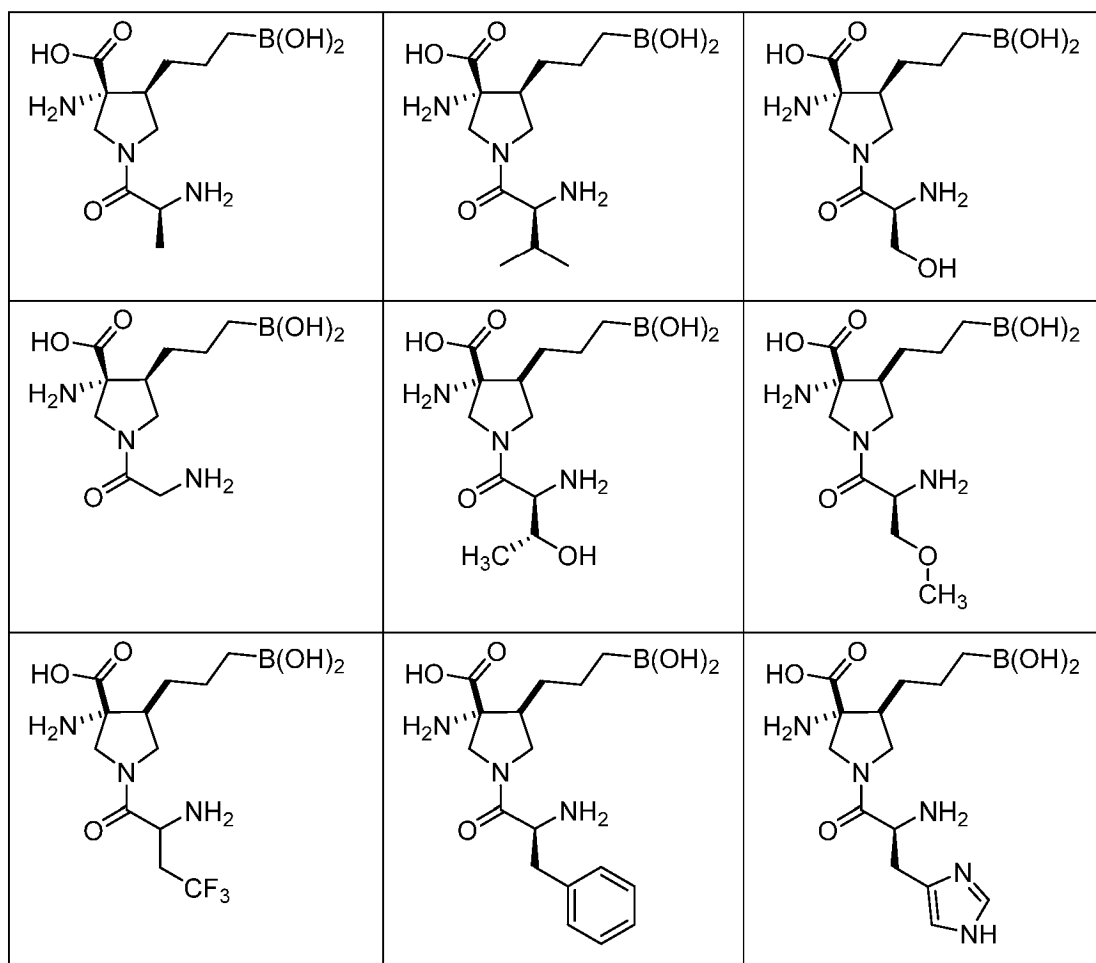


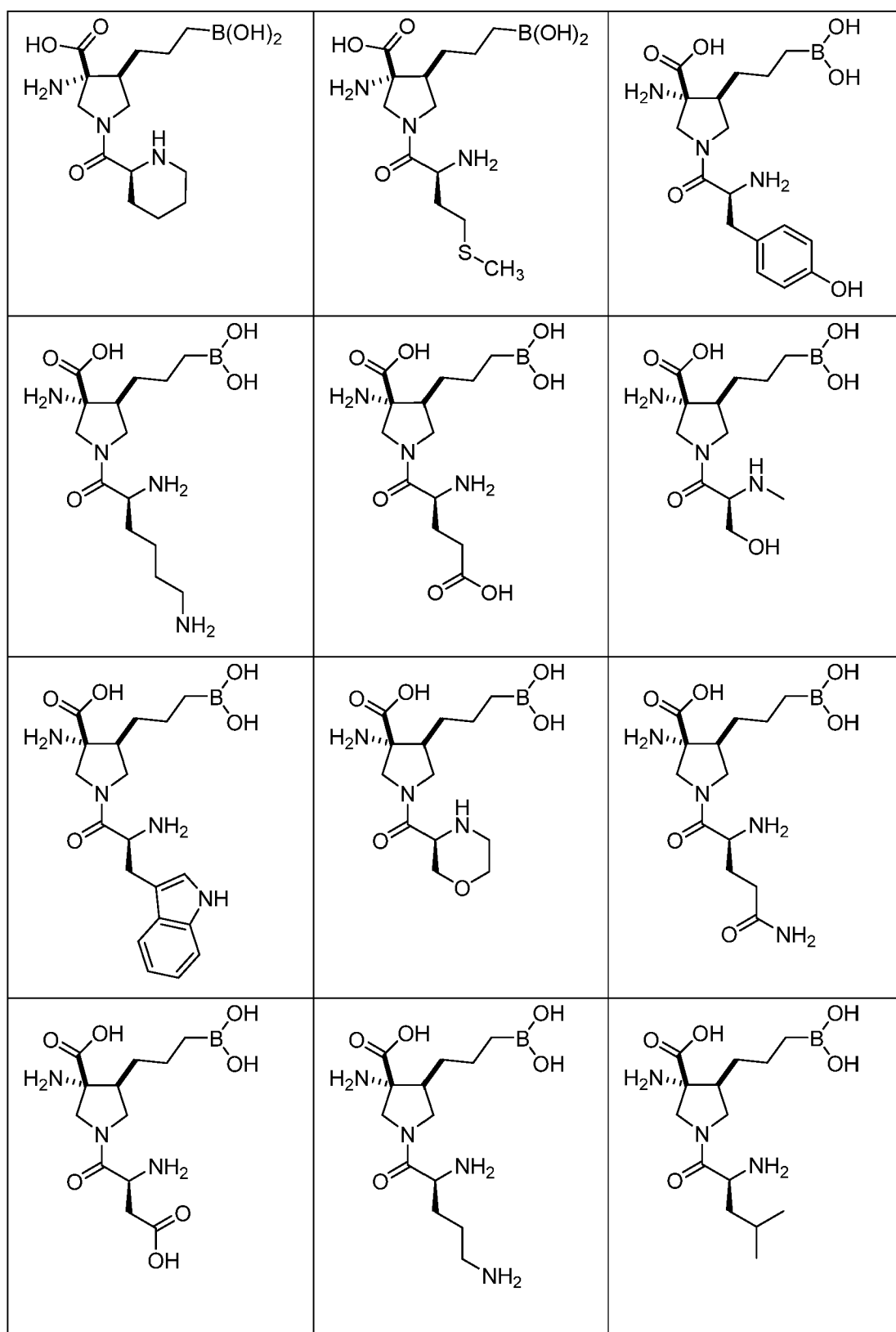
кольцо, например, .

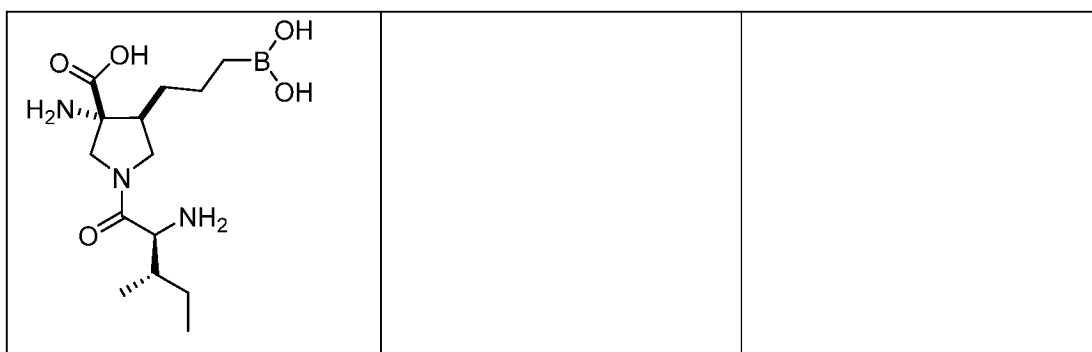
В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) не является:



В некоторых вариантах осуществления соединение по изобретению имеет структуру, выбранную из:







или фармацевтически приемлемая соль или пролекарство такого соединения.

В некоторых вариантах осуществления соединение может представлять собой пролекарство, например, где гидроксил в исходном соединении представлен в виде сложного эфира или карбоната, карбоновая кислота, присутствующая в исходном соединении, представлена в виде сложного эфира, или амино группа представлена в виде амида. В некоторых таких вариантах осуществления пролекарство метаболизируется до активного исходного соединения *in vivo* (например, сложный эфир гидролизуеться до соответствующего гидроксила или карбоновой кислоты).

В некоторых вариантах осуществления бороновая кислота может существовать в форме циклического или линейного ангидрида. В некоторых вариантах осуществления бороновая кислота существует в форме 6-членного кольцевого ангидрида и также известна как бороксин.

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.

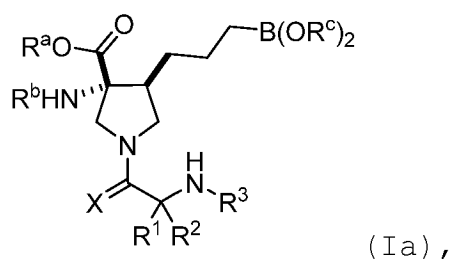
Соединения по изобретению имеют более чем один стереоцентр. Соответственно, соединения по изобретению могут быть обогащены одним или несколькими диастереомерами. Например, соединение по изобретению может иметь больше чем 30% ди, 40% ди, 50% ди, 60% ди, 70% ди, 80% ди, 90% ди или даже 95% или больше ди. 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.

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

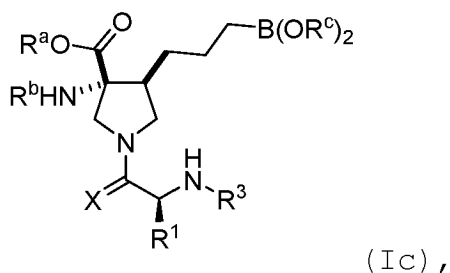
В контексте настоящей заявки, простые связи, показанные без стереохимии, не указывают стереохимию соединения. Соединение формулы (I) является примером соединения, для которого не указана никакая стереохимия.

В контексте настоящей заявки, заштрихованные или выделенные жирным шрифтом не-клинообразные связи показывают относительную, но не абсолютную, стереохимическую конфигурацию (например, не проводят различие между энантиомерами данного диастереомера). Например, в формуле (Ia),

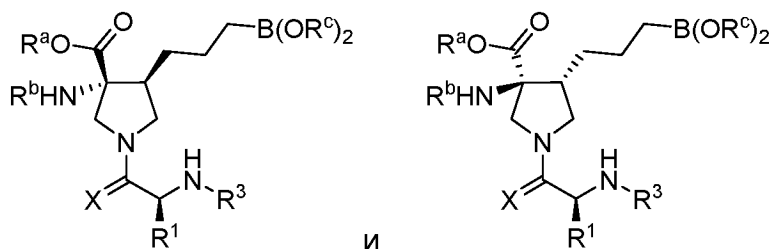


выделенные жирным шрифтом не-клинообразные связи показывают, что $-CO_2R^a$ группа и $(CH_2)_3B(OR^c)_2$ группа сконфигурированы так, что находятся *цис* относительно друг друга, но выделенные жирным шрифтом не-клинообразные связи не представляют абсолютную (*т.е.* *R* или *S*) конфигурацию соединения.

В контексте настоящей заявки, заштрихованные или выделенные жирным шрифтом клинообразные связи показывают абсолютную стереохимическую конфигурацию. Например, в формуле (Ic),



выделенная жирным шрифтом клинообразная связь показывает абсолютную конфигурацию стереоцентра, к которому она присоединена, тогда как выделенные жирным шрифтом не-клинообразные связи показывают, что $-\text{CO}_2\text{R}^a$ группа и $(\text{CH}_2)_3\text{B}(\text{OR}^c)_2$ группа сконфигурированы так, что находятся *цис* относительно друг друга, но не показывают абсолютную конфигурацию этих стереоцентров. Поэтому соединение формулы (Ic) представляет собой в целом два изомера:



В некоторых вариантах осуществления терапевтический препарат соединения по изобретению может быть обогащен с обеспечением преимущественно одного энантиомера соединения. Энантиомерно обогащенная смесь может включать, например, по меньшей мере 60 мол. процентов одного энантиомера, или более предпочтительно по меньшей мере 75, 90, 95 или даже 99 мол. процентов. В некоторых вариантах осуществления соединение, обогащенное одним энантиомером, является по существу свободным от другого энантиомера, где по существу свободный означает, что данное вещество составляет меньше чем 10% или меньше чем 5% или меньше чем 4% или меньше чем 3% или меньше чем 2% или меньше чем 1% по сравнению с количеством другого энантиомера, например, в композиции или смеси соединения. Например, если композиция или смесь соединения содержит 98 грамм первого энантиомера и 2 грамм второго энантиомера, можно будет сказать, что она содержит 98 мол. процентов первого энантиомера и только 2% второго энантиомера.

В некоторых вариантах осуществления терапевтический препарат может быть обогащен с обеспечением преимущественно одного диастереомера соединения по изобретению. Диастереомерно обогащенная смесь может включать, например, по меньшей мере 60 мол. процентов одного диастереомера, или более предпочтительно

по меньшей мере 75, 90, 95 или даже 99 мол. процентов.

В некоторых вариантах осуществления соединения по изобретению демонстрируют улучшенный фармакокинетический профиль по сравнению с существующими ингибиторами аргиназы.

В некоторых вариантах осуществления соединения по изобретению демонстрируют улучшенную биодоступность по сравнению с существующими ингибиторами аргиназы.

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 внеклеточный 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 (например, соединения формулы I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, Ig или Ih) 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, не-ходжкинскую 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 парашитовидной железы, рак полового члена, фарингеальный рак, феохромоцитому, пинеальные паренхиматозные

опухоли промежуточной дифференциации, пинеобластома, опухоль гипофиза, плазмноклеточную опухоль, плевропульмональную бластома, рак молочной железы, первичную лимфому центральной нервной системы (ЦНС), рак предстательной железы, рак прямой кишки, почечноклеточный рак, рак почечных лоханок, рак уретры, переходноклеточный рак, ретинобластома, 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 (ММ), 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 провоспалительное средство.

Химиотерапевтическое средство, которое можно совместно вводить с ингибиторами аргиназы, описанными в настоящей заявке, в способах по изобретению, включают аминоксипропимид, амсакрин, анастрозол, аспарагиназу, AZD5363, Вакцина на основе бациллы Кальметта-Жерена (бцж), бикалутамид, блеомицин, бортезомиб, бусерелин, бусульфид, кампотексин, капецитабин, карбоплатин, карфилзомиб, кармустин, хлорамбуцил, хлорохин, цисплатин, кладрибин, клодронат, кобиметиниб, колхицин, циклофосфамид, ципротерон, цитарабин, дакарбазин, дактиномицин, даунорубицин, деметоксифлуридин, дексаметазон, дихлорацетат, диэтилэстроген, диэтилэтилэстроген, доцетаксел, доксорубицин, эпаксидостат, эпирубицин, эрлотиниб, эстрадиол, эстрамустин, этопозид, эверолимус, экземестан, филграстин, флударабин, флуорокортизон, фторурацил, флуоксиместерон, флутамид, гемцитабин, генистеин, гоместерин, гидроксимочевину, идарубицин, 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, темсиролимус, тенипозид, тестостерон, талидомид, тиогуанин, тиотепа, титаноцен 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 абаговомаб, адекватумумаб, афутузумаб, анатумомаб мафенатокс, аполизумаб, атезолизумаб, блинатумомаб, катумаксомаб, дурвалумаб, эпакадостат, эпратузумаб, инотузумаб озогамин, интелумумаб, ипилимумаб, исатуксимаб, ламбролизумаб, ниволумаб, окаратузумаб, олататумаб, пембролизумаб, пидилизумаб, тицилимумаб, самализумаб или тремелимумаб.

В некоторых вариантах осуществления химиотерапевтическое средство представляет собой ипилимумаб, 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 Таблицу 1.

Таблица 1

Примеры комбинированных терапий для лечения рака.

Название	Терапевтические средства
ABV	Доксорубин, Блеомицин, Винбластин
ABVD	Доксорубин, Блеомицин, Винбластин, Дакарбазин
АС (рак молочной железы)	Доксорубин, Циклофосфамид
АС (Саркома)	Доксорубин, Цисплатин
АС (Нейробластома)	Циклофосфамид, Доксорубин

ACE	Циклофосфамид, Доксорубицин, Этопозид
ACe	Циклофосфамид, Доксорубицин
AD	Доксорубицин, Дакарбазин
AP	Доксорубицин, Цисплатин
ARAC-DNR	Цитарабин, Даунорубицин
B-CAVe	Блеомицин, Ломустин, Доксорубицин, Винбластин
BCVPP	Кармустин, Циклофосфамид, Винбластин, Прокарбазин, Преднизон
BEACOPP	Блеомицин, Этопозид, Доксорубицин, Циклофосфамид, Винкристин, Прокарбазин, Преднизон, Филграстим
BER	Блеомицин, Этопозид, Цисплатин
BIP	Блеомицин, Цисплатин, Ифосфамид, Месна
BOMP	Блеомицин, Винкристин, Цисплатин, Митомицин
CA	Цитарабин, Аспарагиназа
CABO	Цисплатин, Метотрексат, Блеомицин, Винкристин
CAF	Циклофосфамид, Доксорубицин, Фторурацил
CAL-G	Циклофосфамид, Даунорубицин, Винкристин, Преднизон, Аспарагиназа
CAMP	Циклофосфамид, Доксорубицин, Метотрексат, Прокарбазин
CAP	Циклофосфамид, Доксорубицин, Цисплатин
CaT	Карбоплатин, Паклитаксел
CAV	Циклофосфамид, Доксорубицин, Винкристин
CAVE ADD	CAV и Этопозид
CA-VP16	Циклофосфамид, Доксорубицин, Этопозид
CC	Циклофосфамид, Карбоплатин
CDDP/VP-16	Цисплатин, Этопозид
CEF	Циклофосфамид, Эпирубицин, Фторурацил
CEPP (B)	Циклофосфамид, Этопозид, Преднизон, с 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
CORE	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
EFP	Этопозид, Фторурацил, Цисплатин
ELF	Этопозид, Лейковорин, Фторурацил
EMA 86	Митоксантрон, Этопозид, Цитарабин
EP	Этопозид, Цисплатин
EVA	Этопозид, Винбластин
FAC	Фторурацил, Доксорубицин, Циклофосфамид
FAM	Фторурацил, Доксорубицин, Митомицин
FAMTX	Метотрексат, Лейковорин, Доксорубицин
FAP	Фторурацил, Доксорубицин, Цисплатин
F-CL	Фторурацил, Лейковорин
FEC	Фторурацил, Циклофосфамид, Эпирубицин
FED	Фторурацил, Этопозид, Цисплатин
FL	Флутамид, Лейпролид
FZ	Флутамид, Госерелин ацетат имплант
HDMTX	Метотрексат, Лейковорин

Неха-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
MASS	Метотрексат, Доксорубицин, Циклофосфамид, Ломустин
MACOP-B	Метотрексат, Лейковорин, Доксорубицин, Циклофосфамид, Винкристин, Блеомицин, Преднизон
MAID	Месна, Доксорубицин, Ифосфамид, Дакарбазин
m-BACOD	Блеомицин, Доксорубицин, Циклофосфамид, Винкристин, Дексаметазон, Метотрексат, Лейковорин
MBC	Метотрексат, Блеомицин, Цисплатин
MC	Митоксантрон, Цитарабин
MF	Метотрексат, Фторурацил, Лейковорин
MICE	Ифосфамид, Карбоплатин, Этопозид, Месна
MINE	Месна, Ифосфамид, Митоксантрон, Этопозид
mini-BEAM	Кармустин, Этопозид, Цитарабин, Мелфалан
MOBP	Блеомицин, Винкристин, Цисплатин, Митомицин
MOP	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-МО	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
VBAR	Винкристин, Кармустин, Доксорубицин, Преднизон
VBCMP	Винкристин, Кармустин, Мелфалан, Циклофосфамид, Преднизон
VC	Винорелбин, Цисплатин
VCAP	Винкристин, Циклофосфамид, Доксорубицин, Преднизон

VD	Винорелбин, Доксорубицин
VelP	Винбластин, Цисплатин, Ифосфамид, Месна
VIP	Этопозид, Цисплатин, Ифосфамид, Месна
VM	Митомицин, Винбластин
VMCP	Винкристин, Мелфалан, Циклофосфамид, Преднизон
VP	Этопозид, Цисплатин
V-TAD	Этопозид, Тиогуанин, Даунорубицин, Цитарабин
5+2	Цитарабин, Даунорубицин, Митоксантрон
7+3	Цитарабин с/, Даунорубицином или Идарубицином 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 СВ-839.

Иммуно-направленные 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, BAFFR, 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, адекватумумаб, афутузумаб, алемтузумаб, анатумомаб мафенатокс, аполизумаб, атезолизумаб, авелумаб, блинатумомаб, BMS-936559, катумаксомаб, дурвалумаб, эпакадостат, эпратузумаб, индоксимод, инотузумаб озогамин, интелумумаб, ипилимумаб, исатуксимаб, ламбролизумаб, MED14736, MPDL3280A, ниволумаб, окаратузумаб, офатумумаб, олататумаб, пембролизумаб, пидилизумаб, ритуксимаб, тицилимумаб, самализумаб или тремелимумаб. Альтернативно, иммуноонкологическое терапевтическое средство представляет собой абаговомаб, адекватумумаб, афутузумаб, анатумомаб мафенатокс, аполизумаб, атезолизумаб, блинатумомаб, катумаксомаб, дурвалумаб, эпакадостат, эпратузумаб, индоксимод, инотузумаб озогамин, интелумумаб, ипилимумаб, исатуксимаб, ламбролизумаб, ниволумаб, окаратузумаб, олататумаб, пембролизумаб, пидилизумаб, тицилимумаб, самализумаб или тремелимумаб. В некоторых вариантах осуществления иммуноонкологическое средство представляет собой индоксимод, ипилимумаб, ниволумаб, пембролизумаб или пидилизумаб. В некоторых вариантах осуществления иммуноонкологическое терапевтическое средство представляет собой ипилимумаб.

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

В некоторых вариантах осуществления совместно вводимое химиотерапевтическое средство представляет 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 промотируют рекрутмент и активацию множественных линий лейкоцитов (например, лимфоцитов, макрофагов). Хемокины объединяет их первичная структура и несколько консервативных аминокислотных остатков. В частности, хемокины обычно включают два или четыре цистеиновых остатка, которые вносят вклад в трехмерную структуру через образование дисульфидных связей. Хемокины могут быть отнесены 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 интерлейкин 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), зотаксин и человеческие моноцитарные хемотаксические белки 1-3 (MCP-1, MCP-2, MCP-3), которые были охарактеризованы как хемоаттрактанты и активаторы моноцитов или лимфоцитов. Соответственно, иллюстративные провоспалительные хемокины включают MIP-1 α , MIP-1 β , MIP-1 γ , MCP-1, MCP-2, MCP-3, IL-8, PF4, NAP-2, RANTES, CCL2, CCL3, CCL4, CCL5, CCL11, CXCL2, CXCL8 и CXCL10.

В некоторых вариантах осуществления способ лечения или профилактики рака дополнительно включает применение одного или нескольких 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 супермагистраль. Существует множество альтернативных возможностей или запасных путей, которые активируются в ответ на ингибирование пути. Этот альтернативный путь промотирует появление резистентных клеток или организмов под селективным давлением направленно действующего средства, приводя к лекарственной резистентности и клиническому рецидиву.

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

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

В некоторых вариантах осуществления изобретение обеспечивает способы для лечения или профилактики иммунологического заболевания, включающие введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения по изобретению (например, соединения формулы I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, Ig или Ih) или фармацевтической композиции, включающей указанное соединение.

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

В некоторых вариантах осуществления способ для лечения или

профилактики иммунологического заболевания дополнительно включает совместное введение иммуноонкологического терапевтического средства, описанного выше.

В некоторых вариантах осуществления изобретение обеспечивает способы для лечения или профилактики хронической инфекции, включающие введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения по изобретению (например, соединения формулы I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, Ig или Ih) или фармацевтической композиции, включающей указанное соединение.

В некоторых вариантах осуществления хроническая инфекция выбрана из инфекции мочевого пузыря, синдрома хронической усталости, цитомегаловируса/вируса Эпштейна-Барра, фибромиалгии, вируса гепатита В (HBV), вируса гепатита С (HCV), ВИЧ/СПИД вируса, микоплазмозной инфекции и инфекций мочевых путей.

В некоторых вариантах осуществления способ для лечения или профилактики хронической инфекции дополнительно включает совместное введение иммуноонкологического терапевтического средства, описанного выше.

Аргиназа играет несколько центральных ролей в организме. В дополнение к модулированию иммунных 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 активности аргиназы, которая функционирует в восходящих процессах для продукции пролина, коллагена и полиамина (Kitowska et al., 2008; Grasemann et al., 2015).

В некоторых вариантах осуществления изобретение обеспечивает способ для лечения или профилактики заболевания или состояния, связанного с экспрессией или активностью аргиназы I, аргиназы II или их комбинации у субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или стереоизомера.

В некоторых вариантах осуществления заболевание или состояние выбрано из сердечно-сосудистых расстройств,

сексуальных расстройств, нарушений заживления ран, желудочно-кишечных расстройств, аутоиммунных расстройств, иммунных расстройств, инфекций, легочных расстройств и гемолитических расстройств.

В некоторых вариантах осуществления заболевание или состояние представляет собой сердечно-сосудистое расстройство, выбранное из системной гипертензии, интерстициального легочного заболевания, легочной артериальной гипертензии (РАН), легочной артериальной гипертензии в высокогорных условиях, ишемического реперфузионного (IR) поражения, инфаркта миокарда и атеросклероза.

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

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

В некоторых вариантах осуществления заболевание или состояние представляет собой легочное расстройство, выбранное из химически-индуцированного фиброза легких, идиопатического фиброза легких, кистозного фиброза, хронического обструктивного легочного заболевания (COPD) и астмы.

В некоторых вариантах осуществления заболевание или состояние представляет собой аутоиммунное расстройство, выбранное из энцефаломиелита, рассеянного склероза, антифосфолипидного синдрома 1, аутоиммунной гемолитической анемии, хронической воспалительной демиелинизирующей полирадикулоневропатии, герпетиформного дерматита, дерматомиозита, злокачественной миастении, пемфигуса, ревматоидного артрита, синдрома мышечной скованности, диабета 1 типа, анкилозирующего спондилита, пароксизмальной ночной гемоглобинурии (PNH), пароксизмальной холодной гемоглобинурии, тяжелой идиопатической аутоиммунной гемолитической анемии и синдрома Гудпасчера.

В некоторых вариантах осуществления заболевание или состояние представляет собой иммунное расстройство, выбранное из опосредованной миелоидными супрессорными клетками (MDSC) Т-

клеточной дисфункции, вируса иммунодефицита человека (ВИЧ), аутоиммунного энцефаломиелимита и АВО несовместимости реакций переливания.

В некоторых вариантах осуществления заболевание или состояние представляет собой опосредованную миелоидными супрессорными клетками (MDSC) Т-клеточную дисфункцию.

В некоторых вариантах осуществления заболевание или состояние представляет собой гемолитическое расстройство, выбранное из серповидноклеточного заболевания, талассемий, наследственного сфероцитоза, стоматоцитоза, микроангиопатических гемолитических анемий вследствие дефицита пируваткиназы, вызванной инфекцией анемии, анемии, индуцированной сердечно-легочным шунтированием и механическим сердечным клапаном, и химически-индуцированной анемии.

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

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

В некоторых вариантах осуществления заболевание или состояние представляет собой инфекцию, выбранную из паразитарной инфекции, вирусной инфекции и бактериальной инфекции. В некоторых вариантах бактериальная инфекция представляет собой туберкулез.

В некоторых вариантах осуществления заболевание или состояние представляет собой ишемическое реперфузионное (IR) поражение (ИР), выбранное из ИР печени, ИР почки и ИР миокарда.

В некоторых вариантах осуществления заболевание или состояние выбрано из воспаления почек, псориаза, лейшманиоза, нейродегенеративных заболеваний, заживления ран, вируса иммунодефицита человека (ВИЧ), вируса гепатита В (HBV), инфекций *H.pylori*, фиброзных расстройств, артрита, кандидоза, заболевания периодонта, келоидов, адено tonsиллярного заболевания,

африканской сонной болезни и болезни Шагаса.

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

В других вариантах осуществления настоящее изобретение обеспечивает способ идентификации терапевтического средства, эффективного для повышения уровня аргинина в опухоли, включающий:

а) измерение первого уровня аргинина в опухоли;
b) контактирование опухоли с терапевтическим средством, таким как соединение формулы (I); и

с) измерение второго уровня аргинина в опухоли;

где, когда второй уровень аргинина больше, чем первый уровень аргинина, тогда терапевтическое средство является эффективным для повышения уровня аргинина в опухоли.

В некоторых вариантах осуществления этот способ осуществляют *in vitro*. В альтернативных вариантах осуществления этот способ осуществляют *in vivo*.

В некоторых вариантах осуществления (например, когда способ осуществляют *in vivo*) стадия контактирования опухоли с терапевтическим средством включает введение терапевтического средства субъекту. В некоторых вариантах осуществления субъект может представлять собой человека.

Уровень аргинина можно измерить, например, методом ВЭЖХ, масс-спектрометрии, ЖХМС или другими аналитическими методами, известными специалистам в данной области. Изобретение также обеспечивает способ идентификации терапевтического средства, эффективного для повышения уровня аргинина в опухоли у субъекта, включающий:

а) измерение первого уровня аргинина в опухоли субъекта;
b) введение субъекту терапевтического средства, такого как соединение формулы (I); и

с) измерение второго уровня аргинина в опухоли субъекта;

где, когда второй уровень аргинина больше, чем первый уровень аргинина, тогда терапевтическое средство является эффективным для повышения уровня аргинина в опухоли субъекта.

В некоторых вариантах осуществления стадия введения включает пероральное введение терапевтического средства. Альтернативно, стадия введения может включать парентеральное введение терапевтического средства. Другие способы введения обсуждаются ниже.

В некоторых вариантах осуществления субъект представляет собой человека.

В контексте настоящей заявки, термин "в опухоли" относится ко всей опухолевой массе и микроокружению опухоли. Например, опухолевая масса может включать, но никоим образом не ограничивается этим, раковые (опухолевые) клетки, Т-клетки, макрофаги и стромальные клетки. "Микроокружение опухоли" является принятым в данной области термином и относится к клеточному окружению, в котором опухоль существует, и включает, например, окружающие кровеносные сосуды, иммунные клетки, другие клетки, фибробласты, сигнальные молекулы и внеклеточный матрикс. Поэтому измерение аргинина "в опухоли" относится к измерению аргинина в опухолевой массе или в ее микроокружении.

Соответственно, в некоторых вариантах осуществления способов, описанных в настоящей заявке, измеряют первый и второй уровни аргинина в опухолевых клетках.

В других вариантах осуществления первый и второй уровни аргинина измеряют в стромальных клетках, ассоциированных с опухолью.

В некоторых вариантах осуществления терапевтическое средство представляет собой соединение формулы (I). Иллюстративные соединения описаны в настоящей заявке.

В некоторых вариантах осуществления, в которых терапевтическое средство является эффективным для повышения уровня аргинина в опухоли, терапевтическое средство может быть эффективным для лечения опухоли.

В других вариантах осуществления настоящее изобретение обеспечивает способ оценки ответа опухоли на средство аргининовой терапии, включающий:

- а) измерение первого уровня аргинина в опухоли ракового

пациента;

b) введение пациенту средства аргининовой терапии; и

c) измерение второго уровня аргинина в опухоли пациента, оценивая таким образом ответ опухоли на средство аргининовой терапии.

В некоторых вариантах осуществления, если второй уровень аргинина больше, чем первый уровень аргинина, тогда опухоль является респонсивной к средству аргининовой терапии (т.е. лечится им). Повышение уровня аргинина в опухолевой массе или в микроокружении опухоли может указывать на повышение количества цитотоксических Т-клеток или повышение активности цитотоксических Т-клеток.

"Средство аргининовой терапии" в контексте настоящей заявки, означает терапевтическое средство, которое может вызывать повышение уровня аргинина в рассматриваемой системе (например, опухолевой массе и ее микроокружении). Предпочтительно, средство аргининовой терапии представляет собой ингибитор аргиназы. Более предпочтительно, ингибитор аргиназы представляет собой соединение формулы (I).

В других вариантах осуществления настоящее изобретение обеспечивает способ оценки противораковой эффективности средства аргининовой терапии, включающий:

a) измерение первого уровня аргинина в опухоли ракового пациента;

b) введение пациенту средства аргининовой терапии; и

c) измерение второго уровня аргинина в опухоли пациента, оценивая таким образом противораковую эффективность средства аргининовой терапии.

В некоторых вариантах осуществления, когда второй уровень аргинина больше, чем первый уровень аргинина, тогда средство аргининовой терапии является эффективным для лечения рака у пациента.

В некоторых вариантах осуществления средство аргининовой терапии представляет собой ингибитор аргиназы.

Настоящее изобретение также обеспечивает способ для лечения

или профилактики рака, включающий совместное введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества средства аргининовой терапии и одного или нескольких дополнительных химиотерапевтических средств.

В некоторых вариантах осуществления введение средства аргининовой терапии осуществляет повышение уровня аргинина в опухоли субъекта по сравнению с уровнем аргинина в опухоли до введения.

В некоторых вариантах осуществления введение средства аргининовой терапии осуществляет повышение уровня аргинина в опухолевых клетках субъекта по сравнению с уровнем аргинина в опухолевых клетках до введения.

Подобным образом, введение средства аргининовой терапии может вызвать повышение уровня аргинина в стромальных клетках, ассоциированных с опухолью субъекта, по сравнению с уровнем аргинина в стромальных клетках до введения.

В некоторых вариантах осуществления средство аргининовой терапии представляет собой ингибитор аргиназы. Ряд иллюстративных ингибиторов аргиназы описан в настоящей заявке. В конкретных вариантах осуществления ингибитор аргиназы представляет собой соединение, имеющее структуру любой из формул I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, Ig или Ih, которые описаны в настоящей заявке.

В других вариантах осуществления изобретение обеспечивает способы для оценки противораковой эффективности режима комбинированной терапии, включающие:

a) измерение первого уровня аргинина в опухоли ракового пациента;

b) совместное введение пациенту средства аргининовой терапии и одного или нескольких дополнительных химиотерапевтических средств; и

c) измерение второго уровня аргинина в опухоли пациента, оценивая таким образом противораковую эффективность режима комбинированной терапии.

В некоторых вариантах осуществления, когда второй уровень аргинина больше, чем первый уровень аргинина, тогда режим

комбинированной терапии эффективен для лечения рака у пациента.

В некоторых вариантах осуществления средство аргининовой терапии, используемое в режиме комбинированной терапии, представляет собой ингибитор аргиназы, такой как соединение любой из формул I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, Ig или Ih.

В некоторых вариантах осуществления режим комбинированной терапии более эффективен, чем терапевтический режим введения ингибитора аргиназы как отдельно используемого средства или терапевтический режим введения дополнительного химиотерапевтического средства как отдельно используемого средства.

Определения

Термин "ацил" является принятым в данной области и относится к группе, представленной общей формулой углеводородC(O)-, предпочтительно алкилC(O)-.

Термин "ациламино" является принятым в данной области и относится к амино группе, замещенной ацильной группой, и может быть представлен, например, формулой углеводородC(O)NH-.

Термин "ацилокси" является принятым в данной области и относится к группе, представленной общей формулой углеводородC(O)O-, предпочтительно алкилC(O)O-.

Термин "алкокси" относится к алкильной группе, предпочтительно низшей алкильной группе, содержащей кислород, присоединенный к ней. Репрезентативные алкокси группы включают метокси, этокси, пропокси, трет-бутокси и т.п.

Термин "алкоксиалкил" относится к алкильной группе, замещенной алкокси группой, и может быть представлен общей формулой алкил-O-алкил.

Термин "алкенил", в контексте настоящей заявки, относится к алифатической группе, содержащей, по меньшей мере, одну двойную связь, и предназначен для включения как "незамещенных алкенилов", так и "замещенных алкенилов", последние из которых относятся к алкенильным группам, содержащим заместители, заменяющие водород на одном или нескольких атомах углерода алкенильной группы. Такие заместители могут присутствовать на одном или нескольких

атомах углерода, которые включены или не включены в одну или несколько двойных связей. Более того, такие заместители включают все заместители, предусматриваемые для алкильных групп, как обсуждается ниже, за исключением случаев, когда это недопустимо с точки зрения стабильности. Например, предполагается замещение алкенильных групп одной или несколькими алкильными, карбоциклическими, арильными, гетероциклическими или гетероарильными группами.

"Алкильная" группа или "алкан" представляет собой неразветвленный или разветвленный неароматический углеводород, который является полностью насыщенным. Обычно алкильная группа с прямой или разветвленной цепью содержит от 1 до 20 атомов углерода, предпочтительно от 1 до 10, если не указано иное. Примеры линейных и разветвленных алкильных групп включают метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил, гексил, пентил и октил. C_1 - C_6 линейную или разветвленную алкильную группу также называют "низшей алкильной" группой.

Кроме того, термин "алкил" (или "низший алкил"), как он используется в описании, примерах и формуле изобретения, предназначен для включения как "незамещенных алкилов", так и "замещенных алкилов", последние относятся к алкильным группам, содержащим заместители, заменяющие один или несколько атомов водорода на одном или нескольких углеродах углеводородного скелета. Такие заместители, если не указано иное, могут включать, например, галоген, гидроксил, карбонил (такой как карбоксил, алкоксикарбонил, формил или ацил), тиокарбонил (такой как тиоэфир, тиацетат, или тиоформиат), алкоксил, фосфорил, фосфат, фосфонат, фосфинат, амино, амидо, амидин, имин, циано, нитро, азидо, сульфгидрил, алкилтио, сульфат, сульфонат, сульфоамил, сульфоамидо, сульфонил, гетероциклил, аралкил, гуанидино или ароматическую или гетероароматическую группу. Специалистам в данной области техники будет понятно, что группы, используемые для замещения в углеводородной цепи, сами могут быть замещены, если это необходимо. Например, заместители замещенного алкила могут включать замещенные и незамещенные

формы amino, азидо, имино, амидо, фосфорильных (включая фосфонат и фосфинат), сульфонильных (включая сульфат, сульфонамидо, сульфоамид и сульфонат) и силильных групп, а также простые эфиры, алкилтио группы, карбонилы (включая кетоны, альдегиды, карбоксилаты и сложные эфиры), $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$ и т.п. Иллюстративные замещенные алкилы описаны ниже. Циклоалкилы могут быть дополнительно замещены алкилами, алкенилами, алкокси группами, алкилтио группами, аминокалкилами, карбонил-замещенными алкилами, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$ и т.п.

Термин " C_{x-y} ", при использовании в сочетании с химической группой, такой как ацил, ацилокси, алкил, алкенил, алкинил или алкокси, включает группы, которые содержат от x до y атомов углерода в цепи. Например, термин " C_{x-y} алкил" относится к замещенным или незамещенным насыщенным углеводородным группам, включая алкильные группы с линейной цепью и разветвленной цепью, которые содержат от x до y атомов углерода в цепи, включая галогеналкильные группы, такие как трифторметил и 2,2,2-трифторэтил и т.д. C_0 -алкил обозначает водород, где группа находится в конечном положении, связь, если она внутренняя. Термины " C_{2-y} алкенил" и " C_{2-y} алкинил" относятся к замещенным или незамещенным ненасыщенным алифатическим группам, аналогичным по длине и возможному замещению алкилам, описанным выше, но которые содержат по меньшей мере одну двойную или тройную связь, соответственно.

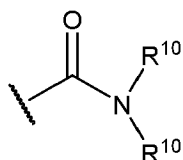
Термин "алкиламино", в контексте настоящей заявки, относится к аминогруппе, замещенной, по меньшей мере, одной алкильной группой.

Термин "алкилтио", в контексте настоящей заявки, относится к тиольной группе, замещенной алкильной группой, и может быть представлен общей формулой алкилS-.

Термин "алкинил", в контексте настоящей заявки, относится к алифатической группе, содержащей, по меньшей мере, одну тройную связь, и предназначен для включения как "незамещенных алкинилов", так и "замещенных алкинилов", последние относятся к алкинильным группам, содержащим заместители, заменяющие водород на одном или

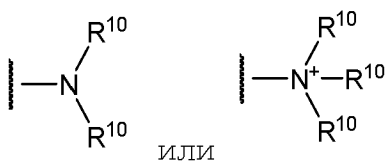
нескольких атомах углерода алкинильной группы. Такие заместители могут присутствовать на одном или нескольких атомах углерода, которые включены или не включены в одну или несколько тройных связей. Более того, такие заместители включают все, которые предусматриваются для алкильных групп, как обсуждалось выше, за исключением случаев, когда это недопустимо с точки зрения стабильности. Например, предполагается замещение алкинильных групп одной или несколькими алкильными, карбоциклическими, арильными, гетероциклическими или гетероарильными группами.

Термин "амид", в контексте настоящей заявки, относится к группе



где каждый R^{10} независимо представляет собой водород или углеводородную группу, или два R^{10} взяты вместе с N атомом, с которым они связаны, с образованием гетероцикла, содержащего 4–8 атомов в кольцевой структуре.

Термины "амин" и "амино" являются принятыми в данной области и относятся как к незамещенным, так и к замещенным аминам и их солям, например, к группе, которая может быть представлена как



где каждый R^{10} независимо представляет собой водород или углеводородную группу, или два R^{10} взяты вместе с N атомом, с которым они связаны, с образованием гетероцикла, содержащего 4–8 атомов в кольцевой структуре.

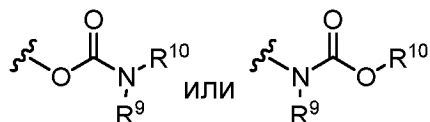
Термин "аминоалкил", в контексте настоящей заявки, относится к алкильной группе, замещенной амино группой.

Термин "аралкил", в контексте настоящей заявки, относится к алкильной группе, замещенной арильной группой.

Термин "арил" в контексте настоящей заявки включает замещенные или незамещенные однокольцевые ароматические группы,

в которых каждый атом кольца представляет собой углерод. Предпочтительно, кольцо представляет собой 5-7-членное кольцо, более предпочтительно 6-членное кольцо. Термин "арил" также включает полициклические кольцевые системы, имеющие два или более циклических кольца, в которых два или более атомов углерода являются общими для двух смежных колец, где по меньшей мере одно из колец является ароматическим, например, другие циклические кольца могут быть циклоалкилами, циклоалкенилами, циклоалкинилами, арилами, гетероарилами и/или гетероциклами. Арильные группы включают бензол, нафталин, фенантрен, фенол, анилин и т.п.

Термин "карбамат" является принятым в данной области и относится к группе



где R^9 и R^{10} независимо представляют собой водород или углеводородную группу, такую как алкильная группа, или R^9 и R^{10} взяты вместе с промежуточным атомом(ами), с образованием гетероцикла, содержащего 4-8 атомов в кольцевой структуре.

Термины "карбоцикл" и "карбоциклический", в контексте настоящей заявки, относятся к насыщенному или ненасыщенному кольцу, в котором каждый атом кольца является углеродом. Термин карбоцикл включает как ароматические карбоциклы, так и неароматические карбоциклы. Неароматические карбоциклы включают как циклоалкановые кольца, в которых все атомы углерода насыщены, так и циклоалкеновые кольца, которые содержат по меньшей мере одну двойную связь. "Карбоцикл" включает 5-7-членные моноциклические и 8-12-членные бициклические кольца. Каждое кольцо бициклического карбоцикла может быть выбрано из насыщенных, ненасыщенных и ароматических колец. Карбоцикл включает бициклические молекулы, в которых один, два или три или более атомов являются общими для двух колец. Термин "конденсированный карбоцикл" относится к бициклическому карбоциклу, в котором каждое из колец имеет два смежных атома,

которые являются общими с другим кольцом. Каждое кольцо конденсированного карбоцикла может быть выбрано из насыщенных, ненасыщенных и ароматических колец. В иллюстративном варианте осуществления ароматическое кольцо, например, фенил, может быть конденсировано с насыщенным или ненасыщенным кольцом, например, циклогексаном, циклопентаном или циклогексеном. Любая комбинация насыщенных, ненасыщенных и ароматических бициклических колец, как позволяет валентность, включена в определение "карбоциклический". Примеры "карбоциклов" включают циклопентан, циклогексан, бицикло[2.2.1]гептан, 1,5-циклооктадиен, 1,2,3,4-тетрагидронафталин, бицикло[4.2.0]окт-3-ен, нафталин и адамантан. Примеры конденсированных карбоциклов включают декалин, нафталин, 1,2,3,4-тетрагидронафталин, бицикло[4.2.0]октан, 4,5,6,7-тетрагидро-1H-инден и бицикло[4.1.0]гепт-3-ен. "Карбоциклы" могут быть замещены в любом одном или нескольких положениях, которые могут содержать атом водорода.

"Циклоалкильная" группа представляет собой циклический углеводород, который является полностью насыщенным. "Циклоалкил" включает моноциклические и бициклические кольца. Как правило, моноциклическая циклоалкильная группа содержит от 3 до 10 атомов углерода, более типично от 3 до 8 атомов углерода, если не указано иное. Второе кольцо бициклического циклоалкила может быть выбрано из насыщенных, ненасыщенных и ароматических колец. Циклоалкил включает бициклические молекулы, в которых один, два или три или более атомов являются общими для двух колец. Термин "конденсированный циклоалкил" относится к бициклическому циклоалкилу, в котором каждое из колец имеет два смежных атома, которые являются общими с другим кольцом. Второе кольцо конденсированного бициклического циклоалкила может быть выбрано из насыщенных, ненасыщенных и ароматических колец. "Циклоалкенильная" группа представляет собой циклический углеводород, содержащий одну или несколько двойных связей.

Термин "(циклоалкил)алкил", в контексте настоящей заявки, относится к алкильной группе, замещенной циклоалкильной группой.

Термин "карбонат" является принятым в данной области и относится к группе $-\text{OCO}_2\text{-R}^{10}$, где R^{10} представляет собой углеводородную группу.

Термин "карбокси", в контексте настоящей заявки, относится к группе, представленной формулой $-\text{CO}_2\text{H}$.

Термин "сложный эфир", в контексте настоящей заявки, относится к группе $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{10}$, где R^{10} представляет собой углеводородную группу.

Термин "простой эфир", в контексте настоящей заявки, относится к углеводородной группе, связанной через кислород к другой углеводородной группой. Соответственно, эфирный заместитель углеводородной группы может представлять собой углеводород-О-. Простые эфиры могут быть либо симметричными, либо несимметричными. Примеры простых эфиров включают, но не ограничиваются этим, гетероцикл-О-гетероцикл и арил-О-гетероцикл. Простые эфиры включают "алкоксиалкильные" группы, которые могут быть представлены общей формулой алкил-О-алкил.

Термины "галоген" и "гало" в контексте настоящей заявки означает галоген и включают хлор, фтор, бром и иод.

Термин "гетероаралкил", в контексте настоящей заявки, относится к алкильной группе, замещенной гетероарильной группой.

Термин "гетероалкил", в контексте настоящей заявки, относится к насыщенной или ненасыщенной цепи из атомов углерода и по меньшей мере одного гетероатома, где никакие два гетероатома не являются смежными.

Термин "гетероарил" включает замещенные или незамещенные ароматические моноциклические структуры, предпочтительно 5-7-членные кольца, более предпочтительно 5-6-членные кольца, кольцевые структуры которых включают по меньшей мере один гетероатом, предпочтительно один-четыре гетероатома, более предпочтительно один или два гетероатома. Термины "гетероарил" также включают полициклические кольцевые системы, имеющие два или более циклических колец, в которых два или более атомов углерода являются общими для двух смежных колец, где по меньшей

мере одно из колец является гетероароматическим, например, другие циклические кольца могут быть циклоалкилами, циклоалкенилами, циклоалкинилами, арилами, гетероарилами и/или гетероциклами. Гетероарильные группы включают, например, пиррол, фуран, тиафен, имидазол, оксазол, тиазол, пиразол, пиридин, пиразин, пиридазин и пиримидин и т.п.

Термин "гетероатом", в контексте настоящей заявки, означает атом любого другого элемента, кроме углерода или водорода. Предпочтительными гетероатомами являются азот, кислород и сера.

Термины "гетероциклоалкил", "гетероцикл" и "гетероциклический" относятся к замещенным или незамещенным неароматическим кольцевым структурам, предпочтительно к 3-10-членным кольцам, более предпочтительно к 3-7-членным кольцам, кольцевые структуры которых включают по меньшей мере один гетероатом, предпочтительно от одного до четырех гетероатомов, более предпочтительно один или два гетероатома. Термины "гетероциклоалкил" и "гетероциклический" также включают полициклические кольцевые системы, имеющие два или более циклических кольца, в которых два или более атомов углерода являются общими для двух смежных колец, где по меньшей мере одно из колец является гетероциклическим, например, другие циклические кольца могут представлять собой циклоалкилы, циклоалкенилы, циклоалкинилы, арилы, гетероарилы и/или гетероциклы. Гетероциклоалкильные группы включают, например, пиперидин, пиперазин, пирролидин, морфолин, лактоны, лактамы и т.п.

Термин "(гетероциклоалкил) алкил", в контексте настоящей заявки, относится к алкильной группе, замещенной гетероциклоалкильной группой.

Термин "углеводород", в контексте настоящей заявки, относится к группе, которая связана через атом углерода, который не имеет =O или =S заместителя, и типично имеет по меньшей мере одну углерод-водородную связь и преимущественно углеродный скелет, но необязательно может включать гетероатомы. Таким образом, группы, такие как метил, этоксиэтил, 2-пиридил и

трифторметил, считаются углеводородом в целях настоящей заявки, но такие заместители, как ацетил (который имеет =O заместитель на связывающем углероде) и этокси (который связан через кислород, а не углерод), не считаются таковым. Углеводородные группы включают, но не ограничиваются этим, арил, гетероарил, карбоцикл, гетероциклил, алкил, алкенил, алкинил и их комбинации.

Термин "гидроксиалкил", в контексте настоящей заявки, относится к алкильной группе, замещенной гидроксигруппой.

Термин "низший", при использовании в сочетании с химической группой, такой как ацил, ацилокси, алкил, алкенил, алкинил или алкокси, включает группы, в которых в заместителе содержится десять или менее атомов водорода, предпочтительно шесть или меньше. "Низший алкил", например, относится к алкильной группе, которая содержит десять или менее атомов углерода, предпочтительно шесть или менее. В некоторых вариантах осуществления ацил, ацилокси, алкил, алкенил, алкинил или алкокси-заместители, определенные в настоящей заявке, представляют собой, соответственно, низший ацил, низший ацилокси, низший алкил, низший алкенил, низший алкинил или низший алкокси, независимо от того, существуют ли они отдельно или в сочетании с другими заместителями, например, как в описании гидроксиалкила и аралкила (в этом случае, например, атомы в арильной группе не учитываются при подсчете атомов углерода в алкильном заместителе).

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

Термин "силил" относится к кремниевой группе с тремя

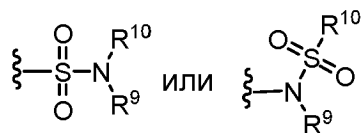
углеводородными группами, присоединенными к ней.

Термин "замещенный" относится к группам, содержащим заместители, заменяющие водород на одном или нескольких атомах углерода основной цепи. Должно быть понятно, что "замещение" или "замещенный" включает подразумеваемое условие, что такое замещение соответствует допустимой валентности замещаемого атома и заместителя и что замена приводит к стабильному соединению, например, которое самопроизвольно не подвергается трансформации, такой как перегруппировка, циклизация, элиминация и т.д. Термин "замещенный", в контексте настоящей заявки, включает все допустимые заместители органических соединений. В широком аспекте допустимые заместители включают ациклические и циклические, разветвленные и неразветвленные, карбоциклические и гетероциклические, ароматические и неароматические заместители органических соединений. Допустимые заместители для соответствующих органических соединений могут включать один или несколько заместителей, и они могут быть одинаковыми или отличными друг от друга. Для целей настоящего изобретения, гетероатомы, такие как азот, могут иметь водородные заместители и/или любые допустимые заместители органических соединений, описанные в настоящей заявке, которые удовлетворяют валентности гетероатомов. Заместители могут включать любые заместители, описанные в настоящей заявке, например, галоген, гидроксил, карбонил (такой как карбоксил, алкоксикарбонил, формил или ацил), тиокарбонил (такой как тиоэфир, тиацетат или тиоформиат), алкоксил, фосфорил, фосфат, фосфонат, фосфинат, амино, амидо, амидин, имин, циано, нитро, азидо, сульфгидрил, алкилтио, сульфат, сульфонат, сульфамойл, сульфонамидо, сульфонил, гетероциклил, аралкил или ароматическую или гетероароматическую группу. Специалистам в данной области техники должно быть понятно, что заместители сами могут быть замещены, если это необходимо. Если конкретно не указано как "незамещенный", ссылки на химические группы понимаются как замещенные варианты. Например, ссылка на "арильную" группу или фрагмент подразумевает включение как замещенных, так и

незамещенных вариантов.

Термин "сульфат" является принятым в данной области и относится к группе $-\text{OSO}_3\text{H}$ или ее фармацевтически приемлемой соли.

Термин "сульфонамид" является принятым в данной области и относится к группе, представленной общей формулой



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

Термин "сульфоксид" является принятым в данной области и относится к группе $-\text{S}(\text{O})-\text{R}^{10}$, где R^{10} представляет собой углеводород.

Термин "сульфонат" является принятым в данной области и относится к группе SO_3H или ее фармацевтически приемлемой соли.

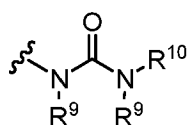
Термин "сульфон" является принятым в данной области и относится к группе $-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^{10}$, где R^{10} представляет собой углеводород.

Термин "тиоалкил", в контексте настоящей заявки, относится к алкильной группе, замещенной тиольной группой.

Термин "сложный тиоэфир", в контексте настоящей заявки, относится к группе $-\text{C}(\text{O})\text{SR}^{10}$ или $-\text{SC}(\text{O})\text{R}^{10}$, где R^{10} представляет собой углеводород.

Термин "тиоэфир", в контексте настоящей заявки, является эквивалентным простому эфиру, где кислород заменен серой.

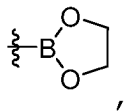
Термин "мочевина" является принятым в данной области и может быть представлен общей формулой



где R^9 и R^{10} независимо представляет собой водород или углеводород, такой как алкил, или любые присутствующие R^9 , взятые

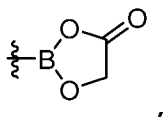
вместе с R¹⁰ и промежуточным атомом(атомами), образуют гетероцикл, содержащий 4-8 атомов в кольцевой структуре.

Термин "диоксаборолан", в контексте настоящей заявки, относится к химической группе, представленной общей формулой:



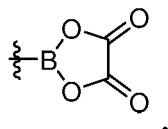
где диоксаборолан необязательно замещен в любом замещаемом положении одним или несколькими заместителями, включая, но не ограничиваясь этим, алкил (например, замещенный алкил), гидроксипалкил, алкоксил, карбоксиалкил, -COOH, арил, гетероарил, аралкил, гетероаралкил и т.д. Альтернативно, диоксаборолан может быть замещен в двух смежных замещаемых положениях так, чтобы два заместителя вместе с промежуточными атомами образовывали необязательно замещенное циклоалкильное или арильное кольцо (как, например, в катехолатобор-).

Термин "диоксабороланон", в контексте настоящей заявки, относится к химической группе, представленной общей формулой:

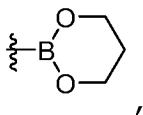


где диоксабороланон необязательно замещен в любом замещаемом положении одним или несколькими заместителями, включая, но не ограничиваясь этим, алкил (например, замещенный алкил), гидроксипалкил, алкоксил, карбоксиалкил, -COOH, арил, гетероарил, аралкил, гетероаралкил и т.д.

Термин "диоксабороландион", в контексте настоящей заявки, относится к химической группе, представленной общей формулой:

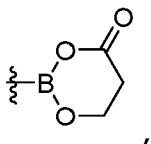


Термин "диоксаборинан", в контексте настоящей заявки, относится к химической группе, представленной общей формулой:



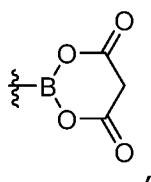
где диоксаборинан необязательно замещен в любом замещаемом положении одним или несколькими заместителями, включая, но не ограничиваясь этим, алкил (например, замещенный алкил), гидроксипалкил, алкоксил, карбоксиалкил, $-\text{COOH}$, арил, гетероарил, аралкил, гетероаралкил и т.д. Альтернативно, диоксаборинан может быть замещен в двух смежных замещаемых положениях так, чтобы два заместителя вместе с промежуточными атомами образовывали необязательно замещенное циклоалкильное или арильное кольцо.

Термин "диоксаборинанон", в контексте настоящей заявки, относится к химической группе, представленной общей формулой:



где диоксаборинанон необязательно замещен в любом замещаемом положении одним или несколькими заместителями, включая, но не ограничиваясь этим, алкил (например, замещенный алкил), гидроксипалкил, алкоксил, карбоксиалкил, $-\text{COOH}$, арил, гетероарил, аралкил, гетероаралкил и т.д.

Термин "диоксаборинандион", в контексте настоящей заявки, относится к химической группе, представленной общей формулой:



где диоксаборинандион необязательно замещен в любом замещаемом положении одним или несколькими заместителями, включая, но не ограничиваясь этим, алкил (например, замещенный алкил), гидроксипалкил, алкоксил, карбоксиалкил, $-\text{COOH}$, арил, гетероарил, аралкил, гетероаралкил и т.д.

"Защитная группа" относится к группе атомов, которые при присоединении к реакционноспособной функциональной группе в молекуле маскируют, уменьшают или предотвращают реакцию

способность функциональной группы. Как правило, защитная группа может быть выборочно удалена по желанию в ходе синтеза. Примеры защитных групп можно найти в Greene and Wuts, *Protective Groups in Organic Chemistry*, 3rd Ed., 1999, John Wiley & Sons, NY и Harrison et al., *Compendium of Synthetic Organic Methods*, Vols. 1-8, 1971-1996, John Wiley & Sons, NY. Репрезентативные азот-защитные группы включают, но не ограничиваются этим, формил, ацетил, трифторацетил, бензил, бензилоксикарбонил («CBZ»), трет-бутоксикарбонил («Boc»), триметилсилил («TMS»), 2-триметилсилилэтансульфонил («TES»), тритил и замещенные тритильные группы, аллилоксикарбонил, 9-флуоренилметилоксикарбонил («Fmoc»), нитро-вератрилоксикарбонил («NVOC») и т.п. Репрезентативные гидроксил-защитные группы включают, но не ограничиваются этим, такие, где гидроксильная группа либо ацилируется (этерифицируется), либо алкилируется, такие как бензиловые и тритиловые эфиры, а также простые алкиловые эфиры, тетрагидропираниловые простые эфиры, триалкилсилиловые эфиры (например, TMS или TIPS группы), гликолевые эфиры, такие как производные этиленгликоля и пропиленгликоля, и аллиловые эфиры.

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.

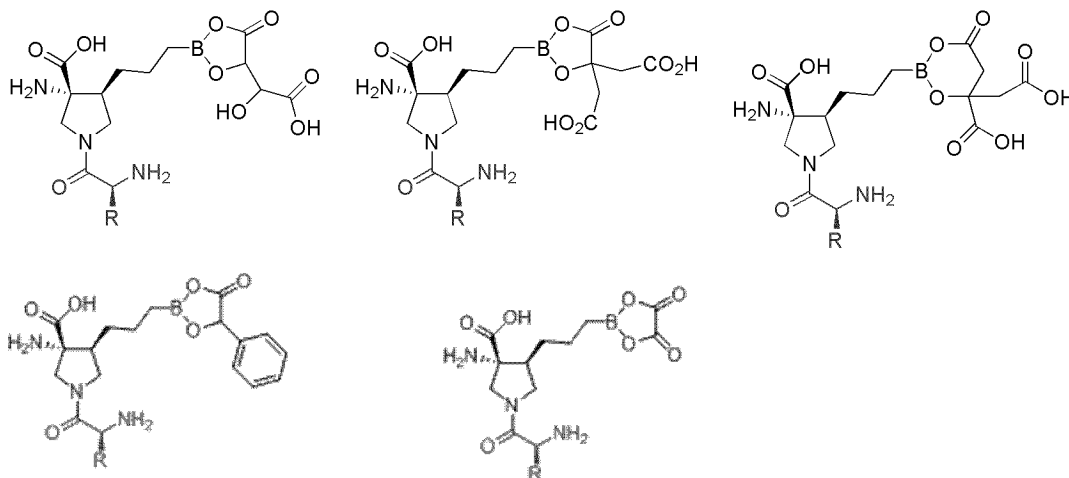
Термин "лечение" включает профилактическое и/или терапевтическое лечение. Термин "профилактическое или терапевтическое" лечение является принятым в данной области и включает введение хозяину одной или нескольких композиций по изобретению. Если средство вводят до клинического проявления нежелательного 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).

Термин "пролекарство" предназначен для охвата соединений, которые в физиологических условиях превращаются в терапевтически активные средства по настоящему изобретению (например, соединение формулы I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, Ig или Ih). Общим способом получения пролекарства является включение одной или нескольких выбранных групп, которые гидролизуются в физиологических условиях с обеспечением желаемой молекулы. В других вариантах осуществления пролекарство преобразуется посредством ферментативной активности животного-хозяина. Например, сложные эфиры или карбонаты (например, сложные эфиры или карбонаты спиртов или карбоновых кислот) являются предпочтительными пролекарствами по настоящему изобретению. Альтернативно, амиды (например, амид аминокислот) могут представлять собой пролекарство по изобретению. В некоторых вариантах осуществления некоторые или все соединения формулы I в композиции, представленной выше, могут быть заменены соответствующим подходящим пролекарством, например, где гидроксил в исходном соединении представлен в виде сложного эфира или карбоната, или карбоновая кислота, присутствующая в исходном соединении, представлена в виде сложного эфира.

В других предпочтительных вариантах осуществления пролекарства по изобретению включают соединения, в которых бороновая кислота этерифицирована или иным образом модифицирована с образованием производного бороновой кислоты, способного гидролизаться в физиологических условиях до исходной бороновой кислоты. Например, соединения по изобретению включают тартратные или цитратные "эфиры" бороновых кислот, в том числе, когда бор образует борацикл путем связывания с двумя гетероатомами тартратной или цитратной группы. Аналогично,

соединения по изобретению включают сложные эфиры миндальной кислоты или щавелевой кислоты и исходных бороновых кислот. Репрезентативные сложные эфиры бороновых кислот представлены ниже:



Фармацевтические композиции

В некоторых вариантах осуществления изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию, включающую соединение по изобретению, такое как соединение формулы I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, Ig или Ih, или его фармацевтически приемлемую соль; и фармацевтически приемлемый носитель.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение обеспечивает фармацевтический препарат, подходящий для введения человеку, включающий любое соединение по изобретению (например, соединение формулы I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, Ig или Ih) 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.

Один вариант осуществления настоящего изобретения обеспечивает фармацевтический набор, включающий соединение по изобретению, такое как соединение формулы I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, Ig или Ih, или его фармацевтически приемлемую соль и необязательные указания, как вводить соединение.

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. Препарат 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 суппозиториев; (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 суспендировано 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 фармации. 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 асосциацию 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, некоторые 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, метакрилат 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 внутрипросветное 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, интратекальную, интракапсулярную, интраорбитальную, внутрисердечную, внутрикожную, интраперитонеальную, транстрахеальную, подкожную, субкутикулярную, внутрисуставную, субкапсулярную, субарахноидальную, интраспинальную и интратермальную 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 парабена, 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. Альтернативно, 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 часов, 24 часов, 36 часов, 48 часов, 72 часов 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 (например, соединения формулы I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, Ig или Ih) 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, хлористоводородную, бромистоводородную, серную, азотную, перхлорную, фосфорную, муравьиную, уксусную, молочную, малеиновую, фумаровую, янтарную, винную, гликолевую, салициловую, лимонную, метансульфоновую, бензолсульфоновую, бензойную, малоновую, трифторуксусную, трихлоруксусную, нафталин-2-сульфоновую, щавелевую, миндальную и другие кислоты. Фармацевтически приемлемые солевые формы могут включать формы, в которых соотношение молекул, 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 формулы I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, Ig или Ih. В качестве другого примера, соль может включать менее одной молекулы неорганической или органической кислоты на молекулу основания, например, две молекулы соединения формулы I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, Ig или Ih 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, гидрабамина, 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) маслорастворимые 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

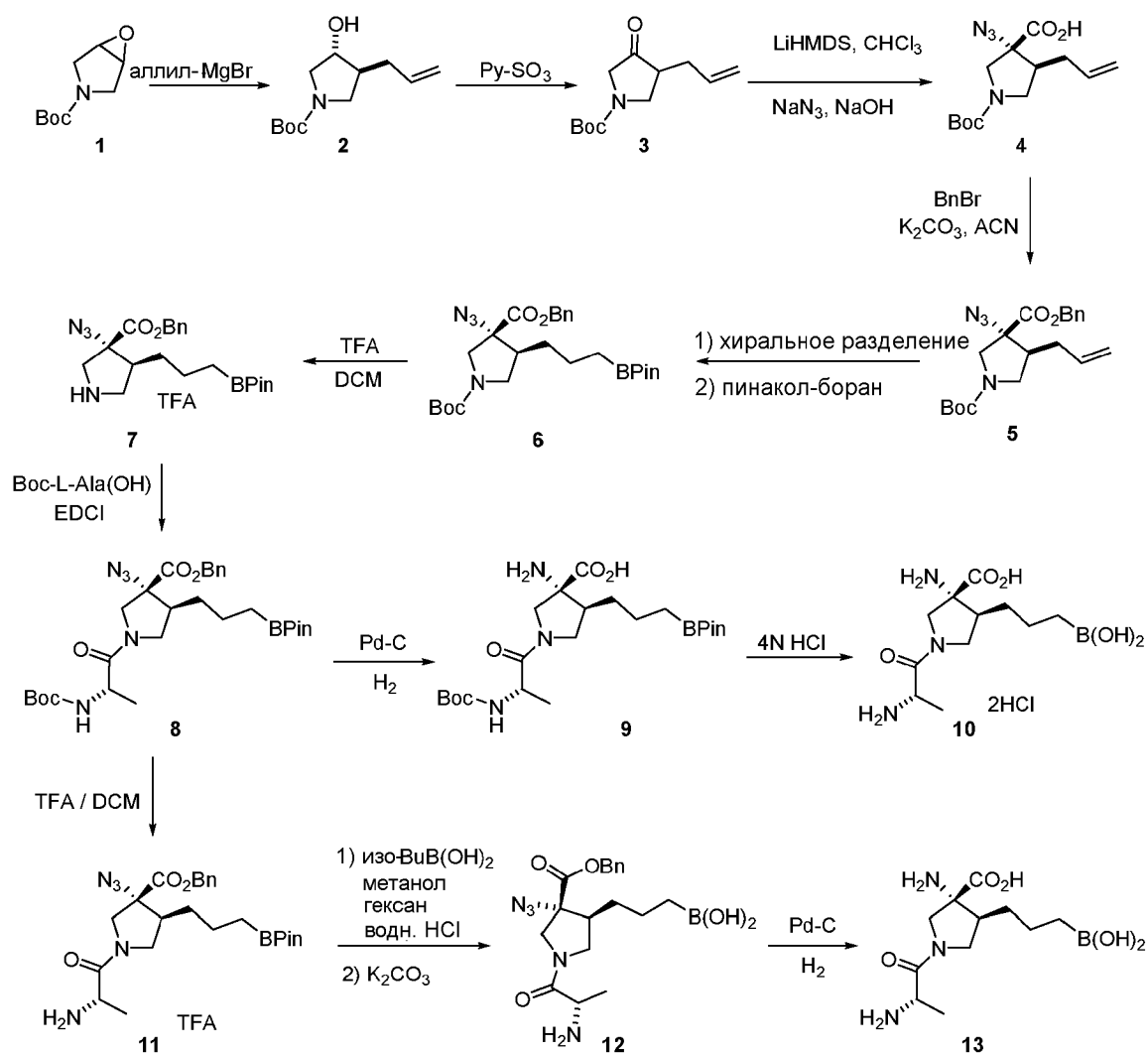
Пример 1: Способы синтеза

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 углеороде с получением промежуточного аминокислотного соединения **9**. Последующая обработка водным раствором хлористоводородной кислоты дает целевой ингибитор аргиназы **10** в виде соли хлористоводородной кислоты.

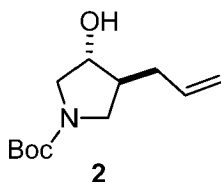
Если желательна форма свободного основания, промежуточное соединение **8** можно использовать в модифицированной процедуре. В

данном случае, обработка трифторуксусной кислотой, затем изобутилбороновой кислотой дает промежуточное аминное соединение **12**. Последующее восстановление азида и удаление защитной группы бензилового 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).

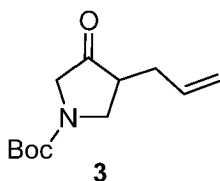


Стадия 1: Синтез трет-бутил-транс-3-аллил-4-гидроксипирролидин-1-карбоксилата (2, рацемический):



Аллилмагниийбромид (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 минут, 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-гидроксипирролидин-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).

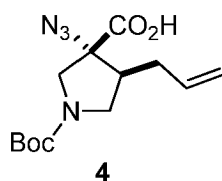
Стадия 2: Синтез трет-бутил-3-аллил-4-оксопирролидин-1-карбоксилата (3, рацемический):



В атмосфере сухого азота, охлажденный льдом раствор *трет*-бутил-*транс*-3-аллил-4-гидроксипирролидин-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 минут, 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 хлорида 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)



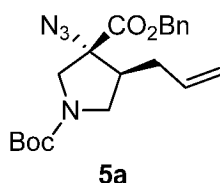
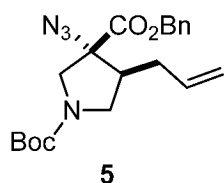
Раствор хлороформа (26,86 мл, 333 ммоль) и TMS-Cl (32,86 мл, 257,1 ммоль) в безводном THF (300 мл) охлаждали до -78°C . После перемешивания в течение 10 минут добавляли LHMDs (1M в THF, 249 мл, 249 ммоль) при такой скорости, чтобы температура оставалась ниже -60°C (приблизительно 30 минут). После перемешивания еще в течение 30 минут 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 (1 М в THF, 133,2 мл, 133,2 ммоль) по каплям. После завершения добавления реакционную смесь перемешивали еще в течение 10 минут при 0°C, затем выливали в насыщенный водный раствор NaHCO₃ и экстрагировали при помощи EtOAc (3×100 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором NaCl, сушили над MgSO₄, 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 азидата 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 NH₄Cl 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 MgSO₄, 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 (CDCl₃, 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).

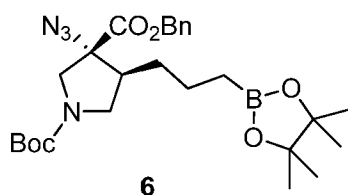
Стадия 4: Синтез *транс*-3-бензил-1-(*трет*-бутил)-4-аллил-3-азидопирролидин-1,3-дикарбоксилата



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 K₂CO₃ (92,04 г, 666 ммоль) в ацетонитриле (317 мл) охлаждали до 0°C и обрабатывали бензилбромидом (17,52 мл, 146,5 ммоль). После перемешивания в течение ночи при комнатной температуре раствор концентрировали, растворяли в EtOAc (600 мл), промывали насыщенным водным раствором NaCl, сушили над MgSO₄, 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).

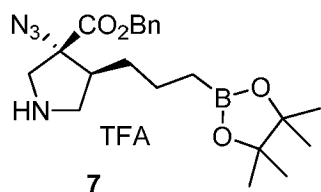
Продукт разделяли на его энантиомеры с использованием колонки Chiral Technologies Chiralpak ADH с изопропиловым спиртом и гексаном (2:98) в качестве элюента. Анализ разделенных энантиомеров с использованием аналитической Chiralpak ADH колонки (4,6×250 мм) с тем же элюентом и скоростью потока 1,0 мл/мин и УФ детекцией (210 нм) давал желательный энантиомер (3-бензил-1-(*трет*-бутил) (3*R*,4*S*)-4-аллил-3-азидопирролидин-1,3-дикарбоксилат, **5a**) с временем удерживания 13,5 минут и нежелательный энантиомер (3-бензил-1-(*трет*-бутил) (3*S*,4*R*)-4-аллил-3-азидопирролидин-1,3-дикарбоксилат, **5b**) при 10,3 мин, каждый с энантиомерным избытком приблизительно 98%. ¹H-ЯМР (CDCl₃, 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 (3*R*,4*S*)-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 реакционную смесь перемешивали в течение 30 минут при комнатной температуре и затем охлаждали до -25°C . 4,4,5,5-тетраметил[1,3,2]диоксаборолан (9,83 мл, 67,75 ммоль) добавляли по каплям и затем реакционной смеси давали медленно нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 20 часов. Добавляли воду (60 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение 10 минут 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).

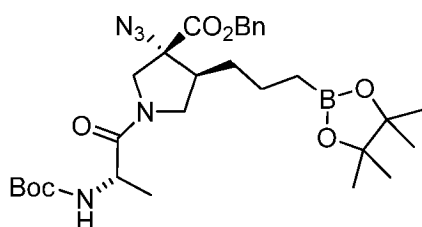
Стадия 6: Синтез (3R,4S)-3-бензил-3-азидо-4-(3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пропил)пирролидин-3-карбоксилата, соли трифторуксусной кислоты (**7**).



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 часов 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 (CDCl₃, 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**)

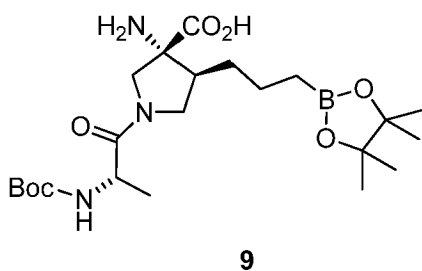


8

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

часа и затем давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 часов при этой температуре. Реакционную смесь выливали в воду (100 мл), перемешивали в течение 20 минут и затем фазы разделяли. Водную фазу экстрагировали 3×50 мл метиленхлорида. Объединенную органическую фазу промывали водой, 1 N 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).

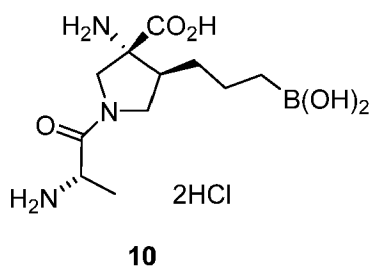
Стадия 8: Синтез (3R,4S)-3-амино-1-((S)-2-((трет-бутоксилкарбонил)амино)пропаноил)-4-(3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пропил)пирролидин-3-карбоновой кислоты (**9**).



(3R,4S)-3-бензил-3-азидо-1-((S)-2-((трет-

бутоксилкарбонил) амино) пропаниоил) -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 3х и затем реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода в течение 5 часов. Реакционную смесь снова помещали в вакуум для удаления остаточного водорода и затем фильтровали через слой целита, с промывки этанолом 4х30 мл. Раствор концентрировали до ~ 20 мл в вакууме и затем фильтровали через 4мкм 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-аминопропаниоил)-4-(3-боронопропил) пирролидин-3-карбоновой кислоты, дигидрохлоридной соли (10).



Суспензию (3R, 4S)-3-амино-1-((S)-2-((трет-бутоксилкарбонил) амино) пропаниоил) -4- (3- (4, 4, 5, 5-тетраметил-1, 3, 2-диоксаборолан-2-ил) пропил) пирролидин-3-карбоновой кислоты (с предыдущей стадии) в 4N растворе хлористоводородной кислоты (50 мл) перемешивали при 50°C в течение 16 часов и затем охлаждали до комнатной температуры. Реакционную смесь разбавляли при помощи 50 мл воды и затем промывали 5х метиленхлоридом. 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

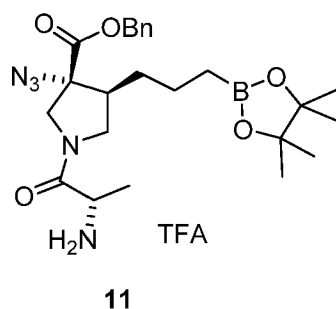
повторяли 2× с дополнительными 30 мл аликвотами воды и затем сушили в вакууме с получением бледно-желтого пенистого вещества.

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 минут до тех пор, пока образец водного раствора больше не был положительным в тесте с нингидрином. Смесь фильтровали и смолу промывали последовательно водой, метанолом, метиленхлоридом, метанолом, метиленхлоридом, метанолом и в завершение водой и быстро сушили при пониженном давлении.

Смолу затем перемешивали с 2N раствором хлористоводородной кислоты (50 мл) в течение 15 минут и водную фазу сливали в воронку из спекшегося стекла/фильтровальную колбу и сохраняли. Это повторяли три раза с 2N раствором хлористоводородной кислоты (3×50 мл) и последнее размешивание смолы фильтровали и промывали водой (20 мл). Объединенный водный фильтрат концентрировали в вакууме и остаточное пенистое вещество растворяли три раза в воде (20 мл) и концентрировали для удаления остаточной HCl.

Не совсем белое пенистое твердое вещество затем растворяли в 30 мл воды, замораживали при -78°C и лиофилизировали досуха (36 часов) 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 ($\text{M}-\text{H}-\text{H}_2\text{O}$)⁻.

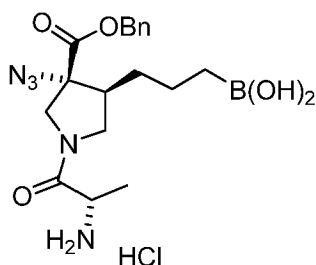
Синтез (3R,4S)-3-амино-1-((S)-2-аминопропаноил)-4-(3-боронопропил)пирролидин-3-карбоновой кислоты (13)



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

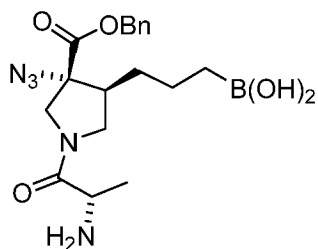
Раствор (3R, 4S)-бензил-3-азидо-1-((S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)пропаноил)-4-(3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пропил)пирролидин-3-карбоксилата (30,04 г, 51,31 ммоль) в безводном дихлорметане (250 мл) охлаждали до 0°C и затем добавляли по каплям раствор TFA (50 мл) в дихлорметане (50 мл) в течение 10 минут. Раствору давали нагреться до комнатной температуры и затем перемешивали при этой температуре в течение 3 часов, 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, D₄-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): C₂₄H₃₆BN₅O₅ m/z рассчитано 485,3, найдено 486,2 (MН⁺).

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-диоксаборолан-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 часов. 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 пенистого 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**).

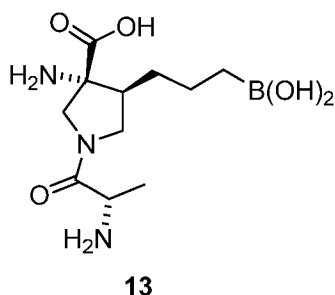


12

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, $\text{D}_4\text{-MeOH}$) δ : 7,44 – 7,36 (5H, м), 5,31 (1H, д, $J=1,8\text{ Гц}$), 5,27 (1H, д, $J=1,8\text{ Гц}$) 4,05 (1H, дд, $J=12, 5\text{ Гц}$), 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, $J=6,8\text{ Гц}$) и 1,07 (1,5H, д, $J=6,8\text{ Гц}$ (ротамеры аланина))) и 0,63 (2H, м). ЖХМС (ESI +ve): $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{BN}_5\text{O}_5$ m/z рассчитано 403,2, найдено 404,7 (MH^+).

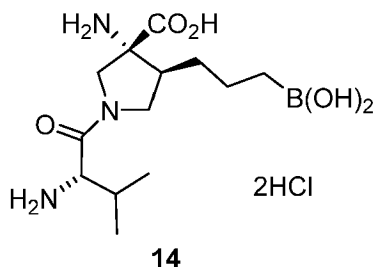
Стадия 4: синтез (3*R*,4*S*)-3-амино-1-((*S*)-2-аминопропаноил)-4-(3-боронопропил)-ил) пирролидин-3-карбоксилата (**13**).



Азидобензиловый эфир (3-((3*S*,4*R*)-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 3х 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 азида 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, D_2O) 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, $J=6,9\text{ Гц}$)), 1,24–1,19 (1H, м) и 0,79 (2H, м). ЖХМС

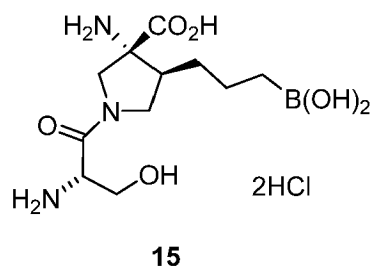
(ESI +ve): $C_{11}H_{20}BN_3O_5$ m/z рассчитано 287,2, найдено 269,9 ($MH^+ - H_2O$), 251,9 ($MH^+ - 2H_2O$) и (ESI -ve): $C_{11}H_{20}BN_3O_5$ m/z рассчитано 287,2, найдено 267,7 ($M-H-H_2O$).

(3R,4S)-3-Амино-1-((S)-2-амино-3-метилбутаноил)-4-(3-боронопропил) пирролидин-3-карбоновая кислота, дигидрохлорид (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 (D_2O , 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 $C_{11}H_{26}BN_3O_5$: ожидаемая 315,2, наблюдаемая 326,3 ($M+H+HCOOH-H_2O$) $^+$, 298,3 ($M+H-H_2O$) $^+$, 280,3 ($M+H-2H_2O$) $^+$, ESI-: 296,2 ($M-H-H_2O$) $^-$.

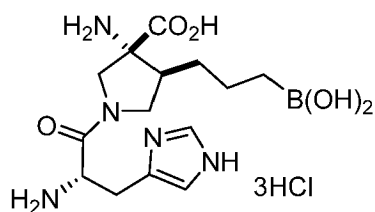
(3R,4S)-3-Амино-1-((S)-2-амино-3-гидроксипропаноил)-4-(3-боронопропил) пирролидин-3-карбоновая кислота, дигидрохлорид (15).



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-диметилоксазолидин-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 ($\text{M}-\text{H}-\text{H}_2\text{O}$) $^-$.

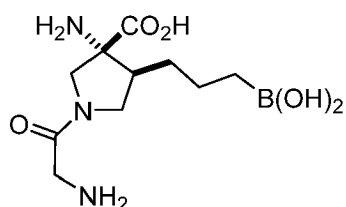
транс-3-амино-1-((*S*)-2-амино-3-(1H-имидазол-4-ил) пропаноил)-4-(3-боронопропил) пирролидин-3-карбоновая кислота, тригидрохлорид (16**).**



16

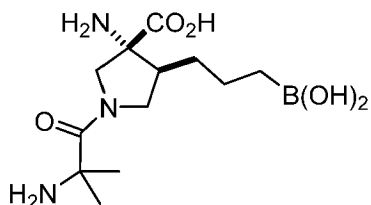
Тригидрохлорид **транс-3-амино-1-((*S*)-2-амино-3-(1H-имидазол-4-ил) пропаноил)-4-(3-боронопропил) пирролидин-3-карбоновой кислоты** получали способом, аналогичным процедуре получения соединения **10**, за исключением того, что (*трет*-бутоксикарбонил)-L-гистидин использовали в качестве карбоновой кислоты 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 ($\text{M}-\text{H}-\text{H}_2\text{O}$) $^-$.

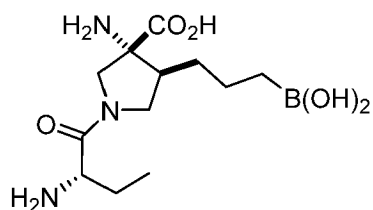
(3R,4S)-3-амино-1-(2-амино-2-метилпропаноил)-4-(3-боронопропил)пирролидин-3-карбоновая кислота (18).

**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 ($M+H-H_2O$)⁺, 266,0 ($M+H-2H_2O$)⁺, ESI⁻: 281,8 ($M-H-H_2O$)⁻.

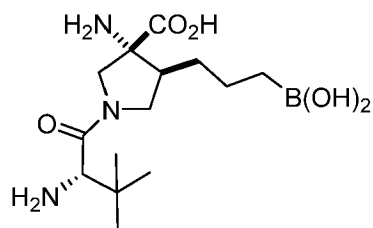
(3R,4S)-3-амино-1-((S)-2-аминобутаноил)-4-(3-боронопропил)пирролидин-3-карбоновая кислота (19).



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 (D₂O, 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 C₁₂H₂₄BN₃O₅: ожидаемая 301,18, наблюдаемая 284,2 ($M+H-H_2O$)⁺; ESI⁻: 282,4 ($M-H-H_2O$)⁻.

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

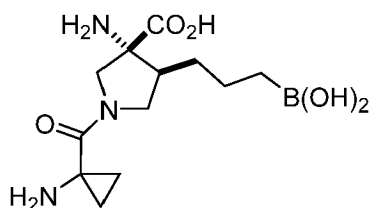


20

(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 (D₂O,

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-аминоциклопропане-1-карбонил)-4-(3-боронопропил)пирролидин-3-карбоновая кислота (21).



21

(3R,4S)-3-амино-1-(1-аминоциклопропане-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-циклопропилуксусную 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

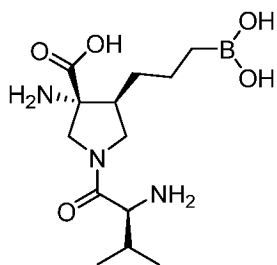
Растворы для введения соединений получали при 2,5 и 5 мг/мл в воде. Самок C57BL/6 мышей (16–20 г) от Charles River Laboratories (Hollister, California) размещали в клетках по меньшей мере за 3 дня до введения доз. Облученный корм для грызунов PicoLab 5053 обеспечивали *ad libitum* на протяжении всего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

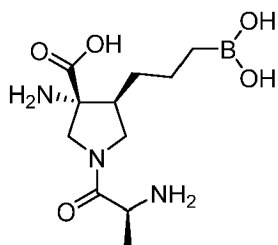
Образцы плазмы анализировали на ЖХ-МС системе. 50 мл образца плазмы смешивали с 100 мл раствора ацетонитрила/воды (80:20) с 0,1% TFA, содержащего 100 нг/мл внутреннего стандарта. Смесь подвергали вихревому перемешиванию и центрифугировали. 30 мкл спернатанта переносили в 96-луночный планшет, содержащий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

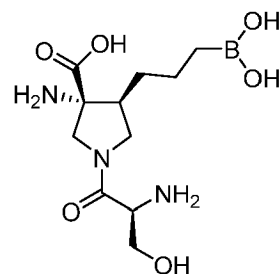
Значения AUC для иллюстративных соединений показаны ниже:



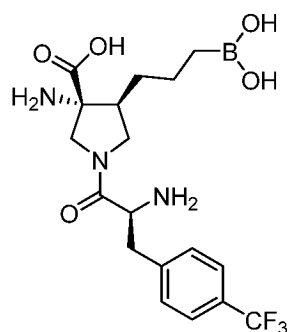
Валин
AUC = 13701



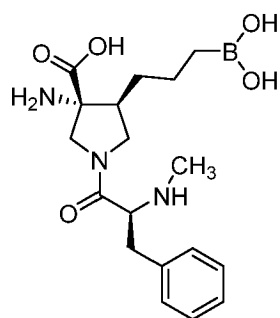
Аланин
AUC = 13727



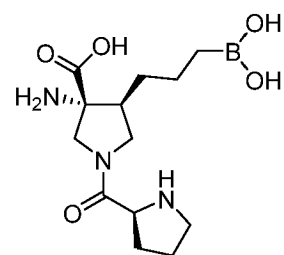
Серин
AUC = 14784



Трифторметил
фенилаланин
AUC = 5783



N-метил
фенилаланин
AUC = 262

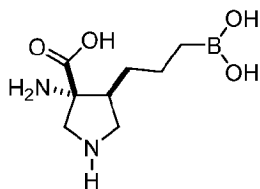


Пролин
AUC = 4930

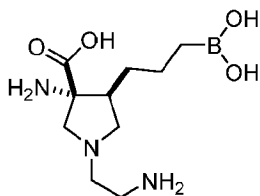
По сравнению с пролин, трифторметилфенилаланин и N-метилфенилаланин-производными соединениями, пероральная экспозиция для аланиновых, валиновых и сериновых производных является более предпочтительной.

Пример 3: Фармакокинетические исследования

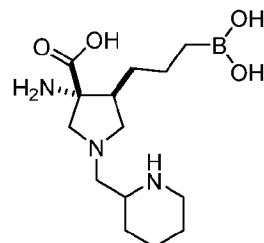
Фармакокинетику соединений по изобретению исследовали у мышей после введения одной дозы (50 мг/кг) в одной точке времени (1 час). Концентрации в плазме определяли, как описано в Примере 2. Результаты для иллюстративных соединений показаны ниже:



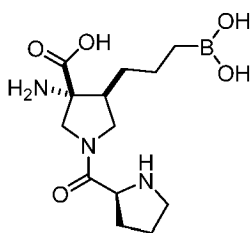
Конц. в плазме = 6.43 мкМ



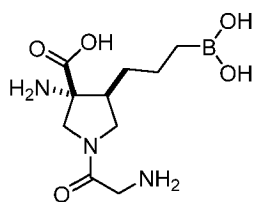
Конц. в плазме = 1.63 мкМ



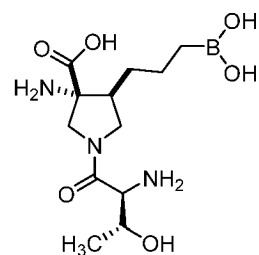
Конц. в плазме = 0.34 мкМ



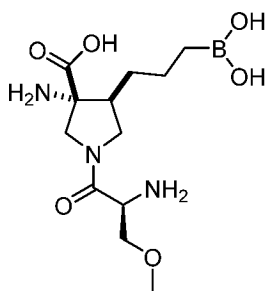
Конц. в плазме = 4.98 мкМ



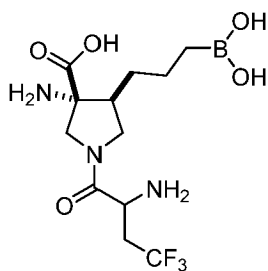
Конц. в плазме = 18.07 мкМ



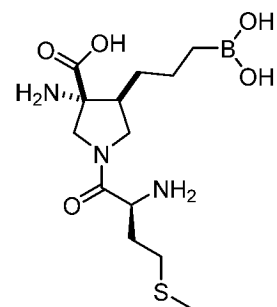
Конц. в плазме = 26.50 мкМ



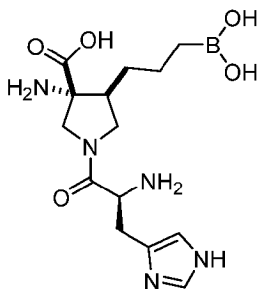
Конц. в плазме = 53.90 мкМ



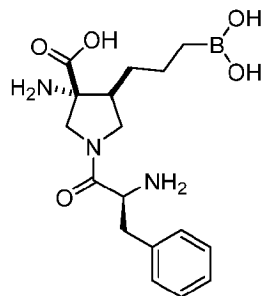
Конц. в плазме = 32.80 мкМ



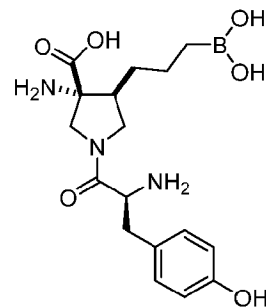
Конц. в плазме = 31.95 мкМ



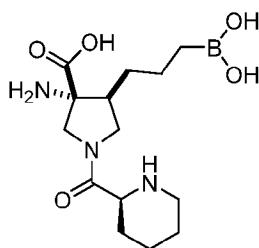
Конц. в плазме = 28.67 мкМ



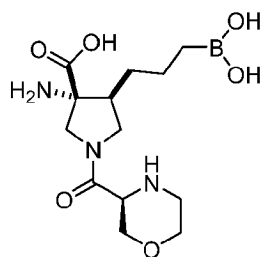
Конц. в плазме = 32.13 мкМ



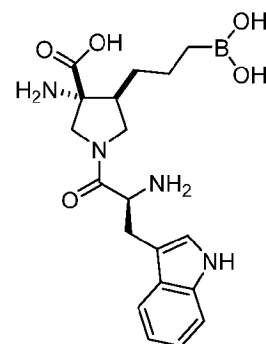
Конц. в плазме = 22.27 мкМ



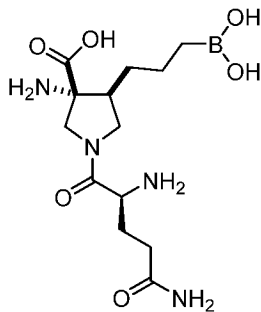
Конц. в плазме = 22.33 мкМ



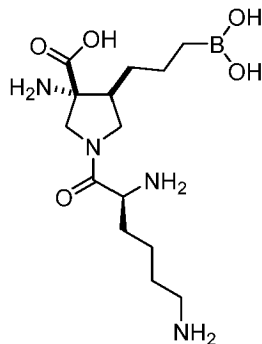
Конц. в плазме = 8.96 мкМ



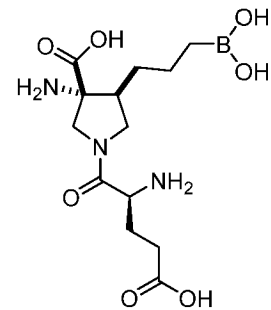
Конц. в плазме = 30.33 мкМ



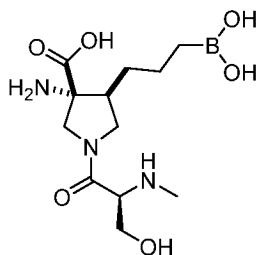
Конц. в плазме = 14.43 мкМ



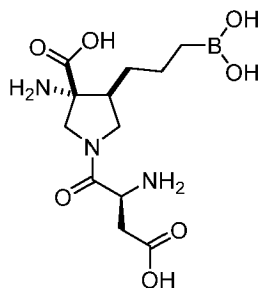
Конц. в плазме = 30.83 мкМ



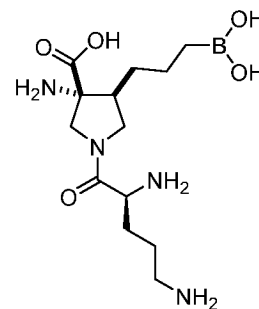
Конц. в плазме = 10.24 мкМ



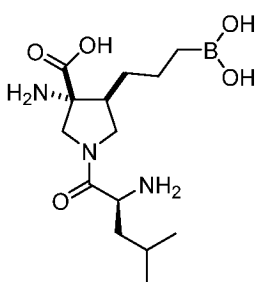
Конц. в плазме = 0.74 мкМ



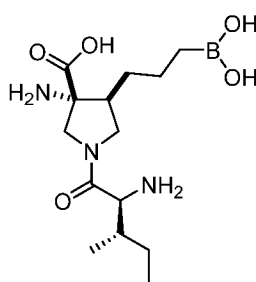
Конц. в плазме = 8.24 мкМ



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. ***Р-значение < 0,001, ****Р-значение < 0,0001 (двусторонний Т-критерий). Результаты показаны на Фиг. 1.

Испытание эффективности на Madison109

Самкам balb/c мышей (n=20) имплантировали подкожно 5×10^4 Madison109 клеток мышинной 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 мышинной 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 мышинной 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 RMP1-14), 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

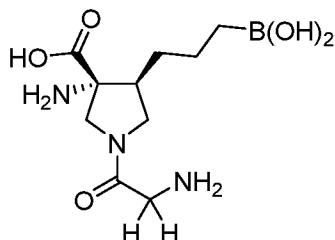
Все публикации и патенты, указанные в настоящей заявке, включены в настоящую заявку посредством ссылки во всей их полноте, как если бы каждая отдельная публикация или патент были специально и индивидуально указаны как включенные посредством ссылки. В случае противоречий, преимущество имеет настоящая 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. Соединение по п.1, которое представляет собой сольват.
3. Соединение по п. 1, которое представляет собой сольват с водой, сольват с метанолом, сольват с этанолом, сольват диметилформамидом.
4. Производное сложного эфира бороновой кислоты соединения по п. 1, отличающееся тем, что фрагмент бороновой кислоты соединения этерифицирован.
5. Производное сложного эфира бороновой кислоты по п. 4, отличающееся тем, что производное сложного эфира бороновой кислоты представляет собой сложный эфир цитрата или сложный эфир винной кислоты.
6. Сложный эфир карбоновой кислоты соединения по п.1, где фрагмент карбоновой кислоты соединения этерифицирован.
7. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1-3, производное сложного эфира бороновой кислоты по пп. 4 или 5 или производное сложного эфира карбоновой кислоты по п. 6.
8. Соединение по п. 1, которое представляет его фармацевтически приемлемую соль.

9. Соединение по п.8, где фармацевтически приемлемая соль представляет собой соль хлористоводородной кислоты, соль

бромистоводородной кислоты, соль серной кислоты, соль азотной кислоты, соль перхлорной кислоты, соль фосфорной кислоты, соль муравьиной кислоты, соль уксусной кислоты, соль молочной кислоты, соль малеиновой кислоты, соль фумаровой кислоты, соль янтарной кислоты, соль винной кислоты, соль гликолевой кислоты, соль салициловой кислоты, соль лимонной кислоты, соль метансульфоновой кислоты, соль бензолсульфоновой кислоты, соль бензойной кислоты, соль малоновой кислоты, соль трифторуксусной кислоты, соль трихлоруксусной кислоты, соль нафталин-2-сульфоновой кислоты, соль щавелевой кислоты, или соль миндальной кислоты, предпочтительно соль винной кислоты.

10. Соединение по п. 9, где фармацевтически приемлемая соль представляет собой соль винной кислоты, которая содержит две молекулы соединения по п.1 на одну молекулу винной кислоты.

11. Способ лечения рака, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-3, производного сложного эфира бороновой кислоты по пп. 4 или 5, производного сложного эфира карбоновой кислоты по п. 6, фармацевтической композиции по п. 7 или фармацевтически приемлемой соли по любому из пп. 8-10.

12. Способ по п.11, где рак выбран из острого миелоидного лейкоза (AML), рака мочевого пузыря, рака молочной железы, колоректального рака, хронического миелогенного лейкоза (CML), рака пищевода, рака желудка, рака легкого, меланомы, мезотелиомы, немелкоклеточной карциномы легкого (NSCLC), рака яичника, панкреатического рака, рака предстательной железы, рака почки, рака кожи, рака желчных протоков, множественной миеломы, карциномы надпочечников, рака головы и шеи и рака эндометрия, предпочтительно рак выбран из рака мочевого пузыря, колоректального рака, рака пищевода, рака желудка, рака легких, меланомы, мезотелиомы, немелкоклеточной карциномы легкого (NSCLC), рака яичников, рака почек, рака желчных протоков,

множественной миеломы, адренокортикальной карциномы, рака головы и шеи и рака эндометрия.

13. Способ по любому одному из пунктов 11 или 12, дополнительно включающий совместное введение одного или более дополнительных химиотерапевтических средств.

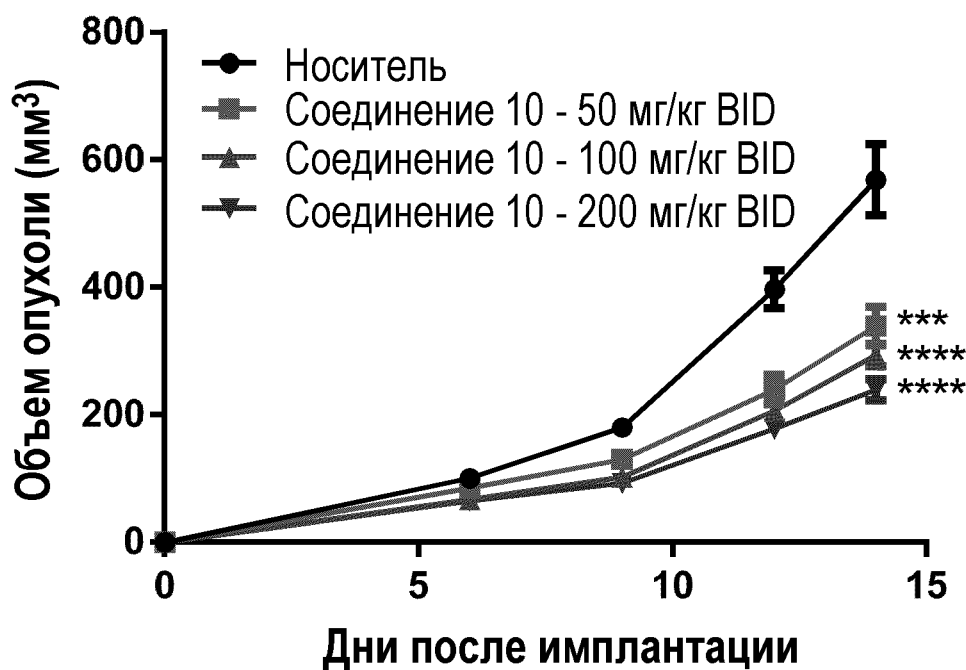
14. Способ по п.13, где одно или более дополнительных химиотерапевтических средств включает:

(а) где одно или несколько дополнительных химиотерапевтических средств включают аминоклутетимид, амсакрин, анастрозол, аспарагиназу, AZD5363, вакцину на основе бациллы Кальметта-Жерена (бцж), бикалутамид, блеомицин, бортезомиб, бусерелин, бусульфан, кампотecin, капецитабин, карбоплатин, карфилзомиб, кармустин, хлорамбуцил, хлорохин, цисплатин, кладрибин, клодронат, кобиметиниб, колхицин, циклофосфамид, ципротерон, цитарабин, дакарбазин, дактиномицин, даунорубин, дементоксиридиин, дексаметазон, дихлорацетат, диенэстрол, диэтилстильбэстрол, доцетаксел, доксорубин, эпирубин, эрлотиниб, эстрадиол, эстрамустин, этопозид, эверолимус, экземестан, филграстим, флударабин, флудрокортизон, 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, темсиролимус, тенипозид, тестостерон, талидомид, тиогуанин, тиотепа, титаноцен дихлорид, топотекан, траметиниб, трастузумаб, третиноин, велипариб, винбластин, винкрестин, виндезин или винорелбин или

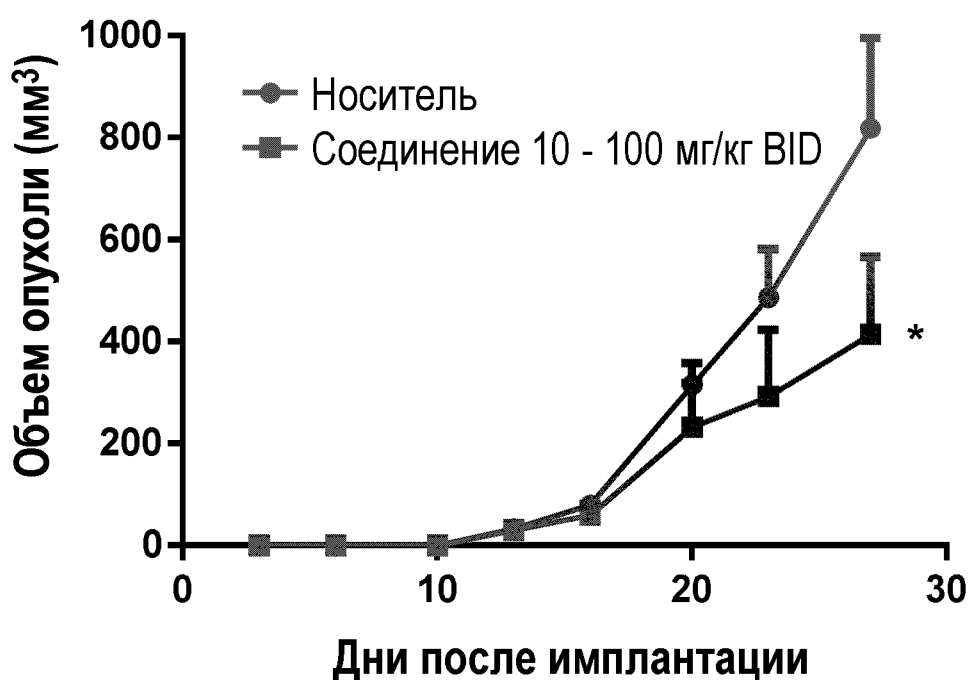
(b) где одно или несколько дополнительных химиотерапевтических средств включают абаговомаб, адекватумумаб, афутузумаб, алемтузумаб, анатумомаб мафенатокс, аполизумаб, атезолизумаб, авелумаб, блинатумомаб, BMS-936559, катумаксомаб, дурвалумаб, эпакадостат, эпратузумаб, индоксимод, инотузумаб озогамицин, интелумумаб, ипилимумаб, исатуксимаб, ламбролизумаб, MED14736, MPDL3280A, ниволумаб, окаратузумаб, офатумумаб, олататумаб, пембролизумаб, пидилизумаб, ритуксимаб, тицилимумаб, самализумаб или тремелимумаб.

15. Способ по любому из пунктов 11-14, где способ 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.

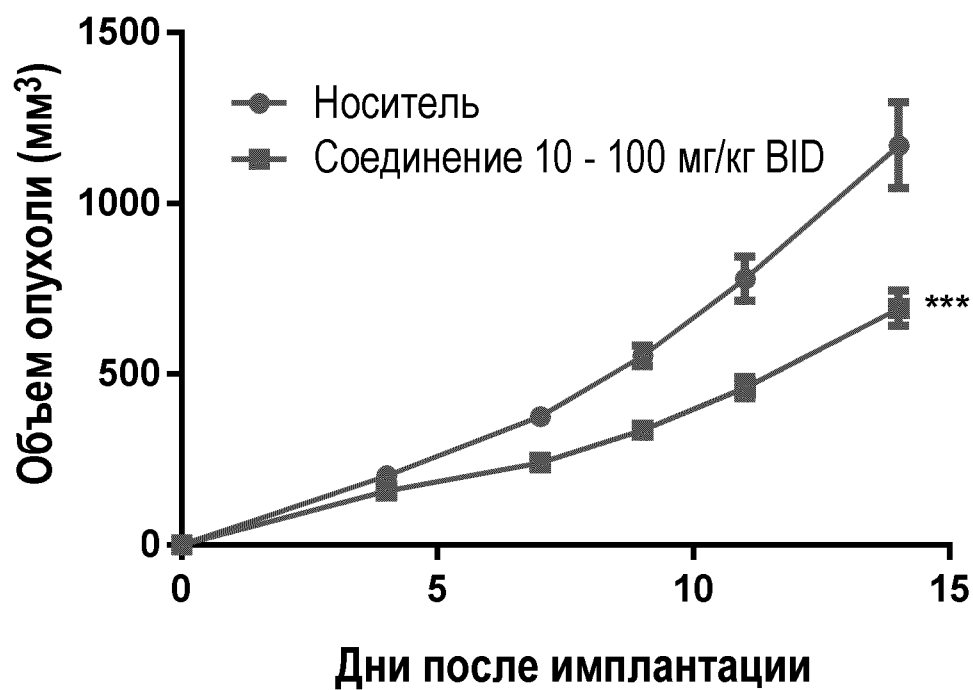
1/5

Модель LLC

ФИГ.1

Модель Madison109

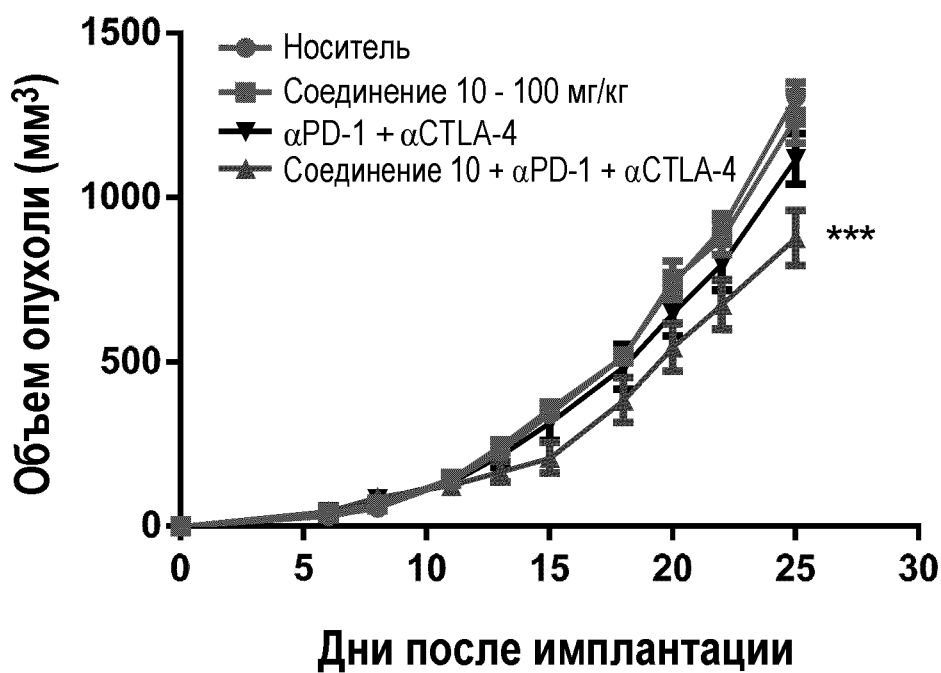
ФИГ.2

Модель B16.F10

ФИГ.3

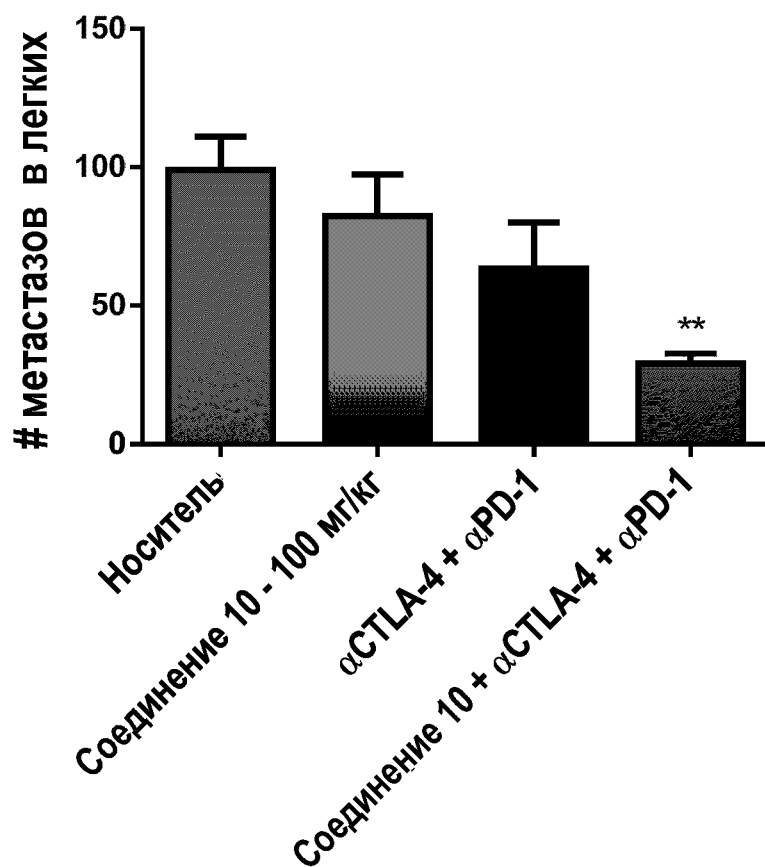
A

Карцинома молочной железы 4T1



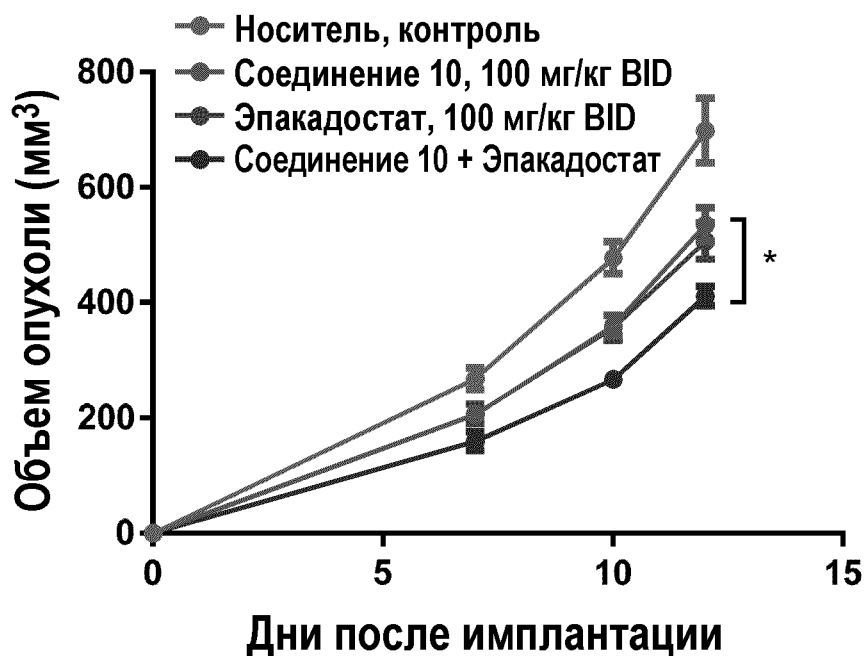
B

Метастазы в легких



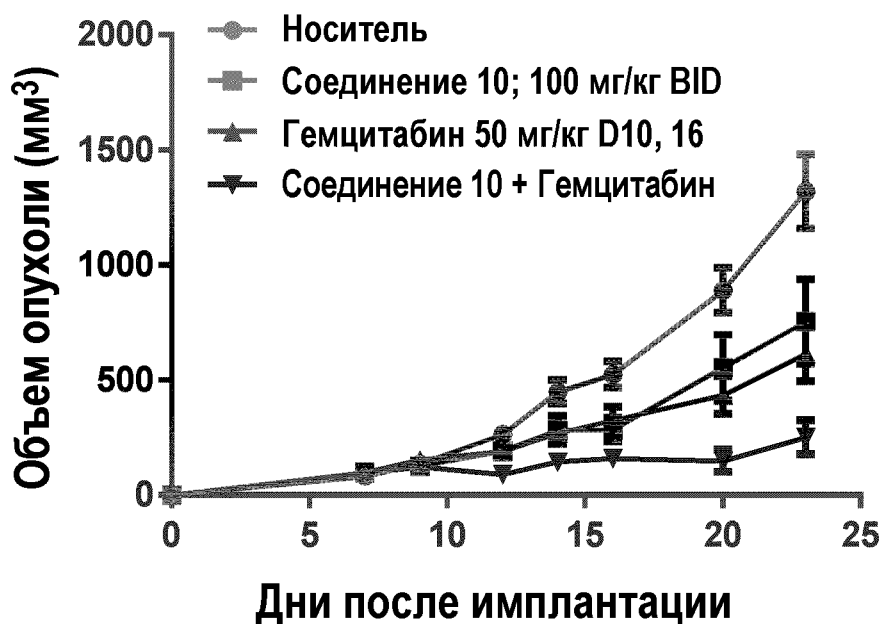
ФИГ.4

Комбинация с ингибитором IDO Модель B16.F10



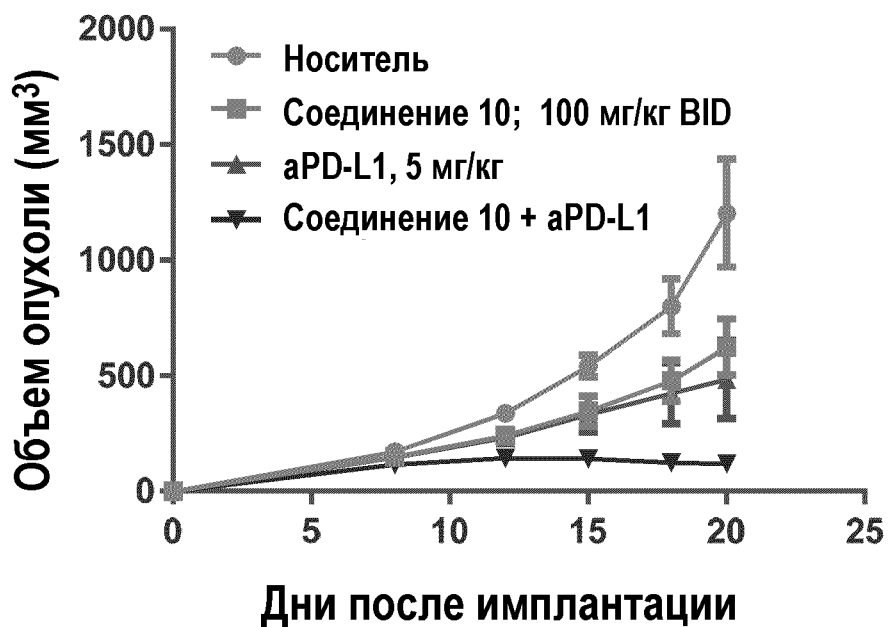
ФИГ.5

Комбинация с гемцитабином Модель СТ26



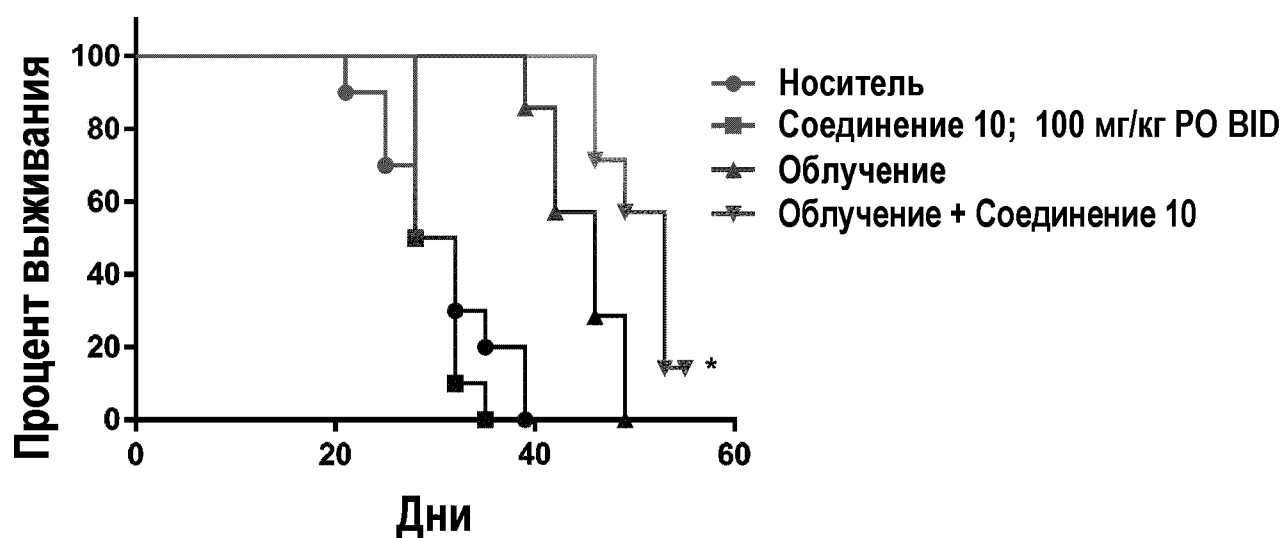
ФИГ.6

Комбинация с PD-L1 Модель СТ26



ФИГ.7

Комбинация с облучением Модель Madison109



ФИГ.8

ОТЧЕТ О ПАТЕНТНОМ ПОИСКЕ
(статья 15(3) ЕАПК и правило 42 Патентной инструкции к ЕАПК)

Номер евразийской заявки:

202191138

А. КЛАССИФИКАЦИЯ ПРЕДМЕТА ИЗОБРЕТЕНИЯ:

C07F 5/02 (2006.01) **C07D 207/04** (2006.01)
A61K 31/69 (2006.01)
A61K 39/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
C07D 207/16 (2006.01)

Согласно Международной патентной классификации (МПК)

Б. ОБЛАСТЬ ПОИСКА:

Просмотренная документация (система классификации и индексы МПК)

C07F 5/02, A61K 31/69, A61K 39/00, A61P 35/00, C07D 207/16, C07D 207/04

Электронная база данных, использовавшаяся при поиске (название базы и, если, возможно, используемые поисковые термины)
Eapatis, Espacenet, Google, Google Scholar, Reaxys, PatentScope

В. ДОКУМЕНТЫ, СЧИТАЮЩИЕСЯ РЕЛЕВАНТНЫМИ

Категория*	Ссылки на документы с указанием, где это возможно, релевантных частей	Относится к пункту №
Y	WO2012058065 (A1) (MARS INC et al.) 2012-05-03 формула изобретения, [0406]-[0411], весь документ	1-15
Y	SCHEIT K et al, Synergistic effects between catalase inhibitors and modulators of nitric oxide metabolism on tumor cell apoptosis., ANTICANCER RESEARCH, 2014, Vol 34, No. 10, p. 5337-5350, доступная on-line: https://ar.iijournals.org/content/anticancer/34/10/5337.full.pdf весь документ	13-15
Y	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, 2013, Vol. 21, No. 5, p. 1123-1135 doi:10.1016/j.bmc.2012.12.043 весь документ	13-15

☐ последующие документы указаны в продолжении

* Особые категории ссылочных документов:

«А» - документ, определяющий общий уровень техники

«D» - документ, приведенный в евразийской заявке

«Е» - более ранний документ, но опубликованный на дату подачи евразийской заявки или после нее

«О» - документ, относящийся к устному раскрытию, экспонированию и т.д.

"Р" - документ, опубликованный до даты подачи евразийской заявки, но после даты испрашиваемого приоритета"

«Т» - более поздний документ, опубликованный после даты приоритета и приведенный для понимания изобретения

«Х» - документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска, порочащий новизну или изобретательский уровень, взятый в отдельности

«У» - документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска, порочащий изобретательский уровень в сочетании с другими документами той же категории

«&» - документ, являющийся патентом-аналогом

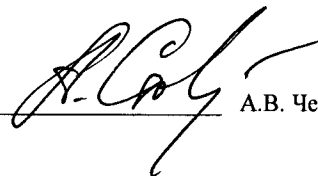
«L» - документ, приведенный в других целях

Дата проведения патентного поиска: **10/02/2022**

Уполномоченное лицо:

Заместитель начальника Управления экспертизы

Начальник отдела химии и медицины

 А.В. Чебан