



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **123700** (13) **C2**  
(51) МПК (2021.01)  
**A61K 31/69** (2006.01)  
A61P 35/00

НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО  
"УКРАЇНСЬКИЙ ІНСТИТУТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ"

**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД**

<b>(21)</b> Номер заявки: <b>а 2018 00583</b>	<b>(72)</b> Винахідник(и): <b>Грос Метью І. (US),</b> <b>Стегерда Сьюзанн М. (US),</b> <b>Лі Вейцюнь (US)</b>
<b>(22)</b> Дата подання заявки: <b>23.06.2016</b>	<b>(73)</b> Володілець (володільці): <b>КАЛІТЕРА БАЙОСАЙЄНСИЗ, ІНК.,</b> 343 Oyster Point Blvd., Suite 200, South San Francisco, CA 94080, United States of America (US)
<b>(24)</b> Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності: <b>20.05.2021</b>	<b>(74)</b> Представник: <b>Бочаров Максим Анатолійович, реєстр.</b> <b>№367</b>
<b>(31)</b> Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: <b>62/183,524</b>	<b>(56)</b> Перелік документів, взятих до уваги експертизою: US 2014371175 A1, 18.12.2014 WO 2010/085797 A2, 29.07.2010 WO 2012/058065 A1, 03.05.2012 WO 2013/158262 A1, 24.10.2013 Yang JC, Hughes M, Kammula U, Royal R, Sherry RM, Topalian SL, et al. . Ipilimumab (anti-CTLA4 antibody) causes regression of metastatic renal cell cancer associated with enteritis and hypophysitis. J Immunother. (2007); 30(8):825-830 Peggs KS, Quezada SA, Chambers CA, et al. Blockade of CTLA-4 on both effector and regulatory T cell compartments contributes to the antitumor activity of anti-CTLA-4 antibodies. J Exp Med. 2009;206:1717-1725
<b>(32)</b> Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: <b>23.06.2015</b>	
<b>(33)</b> Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: <b>US</b>	
<b>(41)</b> Публікація відомостей про заявку: <b>26.11.2018, Бюл.№ 22</b>	
<b>(46)</b> Публікація відомостей про державну реєстрацію: <b>19.05.2021, Бюл.№ 20</b>	
<b>(86)</b> Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ <b>PCT/US2016/038983,</b> <b>23.06.2016</b>	

**(54) КОМПОЗИЦІЇ І СПОСОБИ ІНГІБУВАННЯ АКТИВНОСТІ АРГІНАЗИ**

**(57) Реферат:**

Винахід стосується способу лікування раку, який включає спільне введення пацієнту інгібітора CTLA-4 і інгібітора аргінази.

UA 123700 C2



За даною заявкою запитується переважний пріоритет відповідно до попередньої заявки США № 62/183524, поданої 23 червня 2015, вміст якої включений в даний опис за допомогою посилання у всій його повноті.

Рівень техніки

Рак характеризується неконтрольованим ростом клітин в організмі, призводячи до інвазії основних органів і часто до смерті. Від самого початку, при медикаментозному лікуванні раку використовували неспецифічні цитотоксичні засоби, які націлені на всі клітини, що швидко діляться, у тому числі нормальні клітини. Ці неспецифічні цитотоксичні засоби володіють протипухлинним ефектом, але їх застосування часто обмежене важкою токсичністю. У міру осмислення білків і шляхів, які дають можливість раковим клітинам успішно розвиватися, були розроблені нові, більшою мірою націлені засоби, які блокують специфічні білки, що активуються в ракових клітинах.

Галуззю розвитку терапії, яка з'явилася, що спрямована на рішення проблем, що виникають при лікуванні раку, є імунна онкологія, також називана як онкоімунологія. Розроблено механізми деяких типів пухлин, щоб уникнути руйнування імунної системи організму. Онкоімунологія є терапевтичною галуззю, зосередженою на активації власної імунної системи організму для атаки і знищення пухлини. Існуюча в природі амінокислота аргінін бере участь в імунології пухлини, що є важливим для активації, росту і виживання цитотоксичних Т-клітин організму, які борються з раком. Однак рівні аргініну виснажуються в мікрооточенні пухлини аргіназою, ферментом, що продукується і секретується мієлоїдними супресорними клітинами (MDSC), які накопичуються в пацієнтів з раком множинних гістотипів. Фактично, підвищені рівні ферменту аргінази спостерігаються в плазмі пацієнтів з ренальною клітинною карциномою, раком молочної залози, хронічним мієлолейкозом, раком стравоходу, раком передміхурової залози, недрібноклітинним раком легенів, гліобластою і гострим мієлобластним лейкозом. Таким чином, існує необхідність у розробці інгібіторів аргінази, які відновлюють рівні аргініну в мікрооточенні пухлини, промотуючи активність пухлинного кілінгу цитотоксичних Т-клітин.

Суть винаходу

У деяких аспектах даний винахід надає способи ідентифікації ефективності терапевтичного засобу щодо збільшення рівня аргініну в пухлині, що включають:

- а) вимірювання першого рівня аргініну в пухлині;
  - б) приведення в контакт даної пухлини з терапевтичним засобом; і
  - с) вимірювання другого рівня аргініну в даній пухлині;
- у якому, коли другий рівень аргініну вище, ніж перший рівень аргініну, даний терапевтичний засіб є ефективним щодо збільшення рівня аргініну в даній пухлині.

У деяких аспектах даний винахід надає способи ідентифікації ефективності терапевтичного засобу щодо збільшення рівня аргініну в пухлині в суб'єкта, що включають:

- а) вимірювання першого рівня аргініну в пухлині суб'єкта;
  - б) введення даному суб'єктові терапевтичного засобу; і
  - с) вимірювання другого рівня аргініну в даній пухлині даного суб'єкта;
- у якому, коли другий рівень аргініну вищий, ніж перший рівень аргініну, даний терапевтичний засіб є ефективним відносно збільшення рівня аргініну в даній пухлині даного суб'єкта.

В інших аспектах даний винахід надає способи оцінки реакції пухлини на засіб аргінінової терапії, що включають:

- а) вимірювання першого рівня аргініну в пухлині пацієнта, хворого на рак;
- б) введення даному пацієнтові засобу аргінінової терапії; і
- с) вимірювання другого рівня аргініну в даній пухлині даного пацієнта, оцінюючи, таким чином, реакцію даної пухлини на засіб аргінінової терапії.

Даний винахід також надає способи оцінки протиракової ефективності засобу аргінінової терапії, що включають:

- а) вимірювання першого рівня аргініну в пухлині пацієнта, хворого на рак;
- б) введення даному пацієнтові засобу аргінінової терапії; і
- с) вимірювання другого рівня аргініну в даній пухлині даного пацієнта, оцінюючи, таким чином, протиракову ефективність засобу аргінінової терапії.

Даний винахід додатково надає способи лікування або профілактики раку, що включають введення суб'єктові, що потребує цього, терапевтично ефективної кількості засобу аргінінової терапії. Засобами аргінінової терапії може бути інгібітор аргінази, такий як сполука будь-якої з формул I, II або III. У деяких варіантах здійснення способи додатково включають спільне введення одного або більше додаткових хіміотерапевтичних засобів.

Також надані способи оцінки протиракової ефективності режиму комбінованої терапії, що включають:

а) вимірювання першого рівня аргініну в пухлині пацієнта, хворого на рак;  
 б) спільне введення даному пацієнтові засобу аргінінової терапії і одного або більше додаткових хіміотерапевтичних засобів; і

5 с) вимірювання другого рівня аргініну в даній пухлині даного пацієнта, оцінюючи, таким чином, протиракову ефективність режиму даної комбінованої терапії.

Даний винахід додатково надає фармацевтичні набори, що включають хіміотерапевтичний засіб, інгібітор аргінази, такий як сполука будь-якої з формул I, II або III, і необов'язково інструкції про те, як вводити даний хіміотерапевтичний засіб та інгібітор аргінази.

Докладний опис фігур

10 На фіг.1 зображене відновлення аргініну в пухлинах на мишачих моделях раку легенів, раку молочної залози, раку товстої кишки і меланоми. Разова доза інгібітору аргінази сполуки 190909 підвищує рівень аргініну в мікрооточенні пухлини щодо носія (контроль) для декількох типів раку.

15 На фіг.2 показаний ряд гістограм, які демонструють, що інгібітор аргінази сполука 190909 відновлює рівні аргініну в мікрооточенні пухлини, але не в тканині печінки в контрольний момент часу 16 годин після дозування. Ці результати демонструють, що ефективність сполуки 190909 проявляється не за рахунок загальної токсичності даної сполуки.

20 На фіг.3 показані дві діаграми залежності об'єму пухлини від часу. Інгібітор аргінази сполука 190909, введений у вигляді окремого засобу, гальмує ріст пухлини щодо носія (контроль). У сполученні з антитілом анти-CTLA-4, однак, сполука 190909 гальмує ріст пухлини навіть більше, ніж сполука 190909 як така.

25 На фіг.4 показані дві панелі, А і В, і показаний ряд зображень імуногістохімії CD3+Т-клітин при карциномі легенів Льюїса (LLC) після обробки носієм, тільки інгібітором аргінази сполукою 190909, тільки антитілом анти-CTLA-4 і комбінованою терапією з інгібітором аргінази сполукою 190909 і анти-CTLA-4 антитілом (панель А). Т-клітинний інфільтрат у пухлинах LLC також представлений графічно (панель В).

Докладний опис даного винаходу

30 Даний винахід оснований на дивовижному відкритті того, що малі молекули інгібіторів аргінази, описані в даному описі, ефективні для підвищення рівнів аргініну в мікрооточенні пухлини. Даний винахід належить до застосування таких інгібіторів аргінази в різних способах лікування раку.

Відповідно, даний винахід надає спосіб ідентифікації ефективності терапевтичного засобу відносно збільшення рівня аргініну в пухлині, що включає:

35 а) вимірювання першого рівня аргініну в пухлині;  
 б) приведення в контакт даної пухлини з терапевтичним засобом; і  
 с) вимірювання другого рівня аргініну в даній пухлині;  
 у якому, коли другий рівень аргініну вищий, ніж перший рівень аргініну, даний терапевтичний засіб є ефективним щодо збільшення рівня аргініну в даній пухлині.

40 У деяких варіантах здійснення даний спосіб здійснюють *in vitro*. В альтернативних варіантах здійснення даний спосіб здійснюють *in vivo*.

У деяких варіантах здійснення (наприклад, коли даний спосіб здійснюють *in vivo*), стадія приведення в контакт даної пухлини з терапевтичним засобом включає введення терапевтичного засобу суб'єктові. У деяких варіантах здійснення суб'єктом може бути людина.

45 Рівень аргініну може бути вимірюваний, наприклад, за допомогою ВЕРХ, мас-спектрометрії, РХМС або інших аналітичних методик, відомих фахівцям у даній галузі техніки. У прикладі 5 описане вимірювання аргініну за допомогою РХМС.

Даний винахід також надає спосіб ідентифікації ефективності терапевтичного засобу відносно збільшення рівня аргініну в пухлині в суб'єкта, що включає:

50 а) вимірювання першого рівня аргініну в пухлині суб'єкта;  
 б) введення даному суб'єктові терапевтичного засобу; і  
 с) вимірювання другого рівня аргініну в даній пухлині даного суб'єкта;  
 у якому, коли другий рівень аргініну вище, ніж перший рівень аргініну, даний терапевтичний засіб є ефективним щодо збільшення рівня аргініну в даній пухлині даного суб'єкта.

55 У деяких варіантах здійснення стадія введення включає пероральне введення терапевтичного засобу. Альтернативно, стадія введення може включати парентеральне введення терапевтичного засобу. Додаткові методи введення описані в даному описі.

У деяких варіантах здійснення суб'єктом є людина.

60 Як використано в даному описі, термін "у пухлині" належить до всієї маси пухлини і мікрооточенню пухлини. Наприклад, маса пухлини може включати, але, не обмежуючись ними, ракові (пухлинні) клітини, Т-клітини, макрофаги і стромальні клітини. "Мікрооточення пухлини" є

визнаним терміном у даній галузі та належить до клітинного середовища, у якому існує пухлина, і включає, наприклад, оточуючі кровоносні судини, імунні клітини, інші клітини, фібробласти, сигнальні молекули і позаклітинний матрикс. Таким чином, вимірювання аргініну "у пухлині" належить до вимірювання аргініну в масі пухлини або в її мікрооточенні.

5 Відповідно, у деяких варіантах здійснення способів, описаних у даному описі, перший і другий рівні аргініну вимірюють у клітинах даної пухлини.

В інших варіантах здійснення перший і другий рівні аргініну вимірюють у стромальних клітинах, зв'язаних з даною пухлиною.

10 У деяких варіантах здійснення терапевтичний засіб являє собою інгібітор аргінази (наприклад, сполуку формули I, II або III). Ілюстративними інгібіторами аргінази є такі, як описано нижче.

У деяких варіантах здійснення, у яких терапевтичний засіб є ефективним відносно збільшення рівня аргініну в пухлині, даний терапевтичний засіб може бути ефективним при лікуванні пухлини.

15 В інших варіантах здійснення даний винахід надає спосіб оцінки реакції пухлини на засіб аргінінової терапії, що включає:

а) вимірювання першого рівня аргініну в пухлині пацієнта, хворого на рак;

б) введення даному пацієнтові засобу аргінінової терапії; і

20 с) вимірювання другого рівня аргініну в даній пухлині даного пацієнта, оцінюючи, таким чином, реакцію даної пухлини на засіб аргінінової терапії.

У деяких варіантах здійснення, якщо другий рівень аргініну вищий, ніж перший рівень аргініну, тоді пухлина реагує на (тобто піддається лікуванню) засіб аргінінової терапії. Збільшення аргініну в масі пухлини або в мікрооточенні даної пухлини може вказувати на збільшення числа цитотоксичних Т-клітин або збільшення активності цитотоксичних Т-клітин.

25 "Засіб аргінінової терапії", як використано в даному описі, означає терапевтичний засіб, що може призвести до збільшення рівня аргініну в системі, що представляє інтерес, (наприклад, масі пухлини і її мікрооточенні).

У деяких варіантах здійснення засобом аргінінової терапії є інгібітор аргінази (наприклад, сполука формули I, II або III).

30 В інших варіантах здійснення даний винахід надає спосіб оцінки протиракової ефективності засобу аргінінової терапії, що включає:

а) вимірювання першого рівня аргініну в пухлині пацієнта, хворого на рак;

б) введення даному пацієнтові засобу аргінінової терапії; і

35 с) вимірювання другого рівня аргініну в даній пухлині даного пацієнта, оцінюючи, таким чином, протиракову ефективність засобу аргінінової терапії.

У деяких варіантах здійснення, коли другий рівень аргініну вищий, ніж перший рівень аргініну, засіб аргінінової терапії є ефективним при лікуванні раку в пацієнта.

У деяких варіантах здійснення засобом аргінінової терапії є інгібітор аргінази.

40 Даний винахід також надає спосіб лікування або профілактики раку, що включає спільне введення суб'єктові, що потребує цього, терапевтично ефективної кількості засобу аргінінової терапії і одного або більше додаткових хіміотерапевтичних засобів.

У деяких варіантах здійснення введення засобу аргінінової терапії призводить до збільшення рівня аргініну в пухлині суб'єкта, у порівнянні з рівнем аргініну в даній пухлині перед введенням.

45 У деяких варіантах здійснення введення засобу аргінінової терапії призводить до збільшення рівня аргініну в клітинах пухлини суб'єкта, у порівнянні з рівнем аргініну в клітинах даної пухлини перед введенням.

Аналогічним чином, введення засобу аргінінової терапії може вплинути на збільшення рівня аргініну в стромальних клітинах, пов'язаних з даною пухлиною даного суб'єкта, у порівнянні з рівнем аргініну в стромальних клітинах перед введенням.

50 У деяких варіантах здійснення засобом аргінінової терапії є інгібітор аргінази. Ряд прикладів інгібіторів аргінази описаний у даному описі. В особливих варіантах здійснення інгібітором аргінази є сполука, що має структуру кожної з формул I, II або III, які описані нижче.

55 В інших варіантах здійснення даний винахід надає способи оцінки протиракової ефективності режиму комбінованої терапії, що включають:

а) вимірювання першого рівня аргініну в пухлині пацієнта, хворого на рак;

б) спільне введення даному пацієнтові засобу аргінінової терапії і одного або більше додаткових хіміотерапевтичних засобів; і

60 с) вимірювання другого рівня аргініну в даній пухлині даного пацієнта, оцінюючи, таким чином, протиракову ефективність режиму даної комбінованої терапії.

У деяких варіантах здійснення, коли другий рівень аргініну вищий, ніж перший рівень аргініну, режим даної комбінованої терапії є ефективним при лікуванні раку в даного пацієнта.

У деяких варіантах здійснення засобом аргінінової терапії, використовуваним в режимі комбінованої терапії, є інгібітор аргінази, такий як сполука будь-якої з формул I, II або III.

У деяких варіантах здійснення режим комбінованої терапії є більш ефективним, ніж режим терапії тільки інгібітором аргінази як єдиним засобом або режим терапії тільки додатковим хіміотерапевтичним засобом як єдиним засобом.

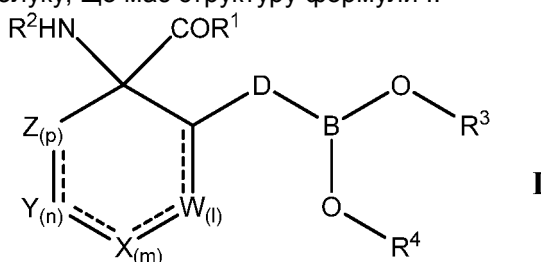
Даний винахід також надає фармацевтичні набори, що включають хіміотерапевтичний засіб, інгібітор аргінази і необов'язково інструкції про те, як вводити даний хіміотерапевтичний засіб та інгібітор аргінази.

Інгібітори аргінази для застосування в даному винаході

Даний винахід надає способи лікування або профілактики раку, що включають спільне введення суб'єктові, що потребує цього, терапевтично ефективної кількості засобу аргінінової терапії і одного або більше додаткових хіміотерапевтичних засобів.

У деяких переважних варіантах здійснення будь-якого зі способів, описаних у даному описі, засобом аргінінової терапії є інгібітор аргінази.

У деяких варіантах здійснення інгібітор аргінази, використовуваний у способах даного винаходу, являє собою сполуку, що має структуру формули I:



де

R¹ вибраний з -OH, OR<sup>a</sup> і NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>;

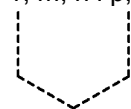
R<sup>a</sup> вибраний з водню, заміщеного або незаміщеного алкілу, циклоалкілу, арилу, (гетероциклоалкіл)алкілу, (гетероарил)алкілу та аралкілу;

R<sup>b</sup> та R<sup>c</sup>, кожен незалежно, вибраний з H, -OH, заміщеного або незаміщеного алкілу, -SO<sub>2</sub>(алкілу), -SO<sub>2</sub>(арилу), (гетероциклоалкіл)алкілу та (гетероарил)алкілу;

R² вибраний з H, заміщеного або незаміщеного алкілу та (алкіл)C(O)-;

W, X, Y і Z, кожен незалежно, вибраний зі зв'язку, -C(R')(R'')-, -C(R''')<sub>2</sub>-, -CR''', -NR''', -N-, -O-, -C(O)- і -S-, таким чином, що не більше, ніж три з W, X, Y і Z одночасно являють собою зв'язок; і немає двох суміжних членів W, X, Y і Z, що одночасно являють собою -O-, -S-, -N- або -NR'''-;

1, m, n і p, кожен незалежно, дорівнює 1 або 2;



необов'язково являє собою один або більше подвійних зв'язків;

R³ і R⁴, кожен незалежно, вибраний з водню, заміщеного або незаміщеного алкілу і C(O)-R', або

R³ і R⁴, разом з атомом бору, з яким вони зв'язані, утворюють 5- або 6-членне кільце, що є повністю насиченим або частково насиченим;

D вибраний із заміщеного або незаміщеного алкілену, алкенілену, алкінілену, арилену та циклоалкілену,

де одна або більше груп -CH₂- в D необов'язково і незалежно замінені групою Q, що вибрана з O, NR', S, SO, SO₂ і CR'R''; або

де будь-які дві суміжні групи -CH₂- необов'язково замінені двома членами циклоалкіленільної групи (формуючи, таким чином, конденсовану біциклічну систему);

за умови, що D не включає дві суміжні групи Q, вибраних з O, NR', S, SO і SO₂; і

R', R'' і R''', кожен незалежно, вибраний з H, OH, S(O)R<sup>d</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>d</sup>, алкілу, арилу, -NH₂, -NH(алкілу), -N(алкіл)<sub>2</sub>, -C(O)NR<sup>e</sup>, -C(O)(алкілу), -C(O)(арилу), -C(O)O(алкілу), -C(O)O(арилу), циклоалкілу, гетероциклоалкілу, -C(O)(гетероциклоалкілу), гетероарилу, аралкілу, -C(O)(аралкілу), -C(O)(арилу), (циклоалкіл)алкілу, (гетероарил)алкілу- і (гетероциклоалкіл)алкілу;

де R<sup>d</sup> і R<sup>e</sup>, кожен незалежно, вибраний з H, заміщеного або незаміщеного алкілу, аралкілу, арилу, гідроксyalкілу, аміноалкілу, циклоалкілу, гетероциклоалкілу, гетероарилу, NR'R'C(O)- і (арил)циклоалкілену-;

де будь-який алкіл, алкеніл, алкініл, арил, гетероарил, циклоалкіл або гетероциклоалкіл є необов'язково додатково заміщеним;

або її фармацевтично прийнятну сіль, стереоізомер, таутомер або їх проліки.

У деяких варіантах здійснення сполуки формули I,

5  $R^1$  вибраний з -OH,  $OR^a$  і  $NR^bR^c$ ;

$R^a$  вибраний з водню,  $(C_1-C_6)$ алкілу із прямим або розгалуженим ланцюгом,  $(C_3-C_8)$ циклоалкілу,  $(C_3-C_{14})$ арилу,  $(C_3-C_{14})$ гетероциклоалкіл- $(C_1-C_6)$ алкілену-,  $(C_3-C_{14})$ гетероарил- $(C_1-C_6)$ алкілену- і  $(C_3-C_{14})$ арил- $(C_1-C_6)$ алкілену-;

10  $R^b$  і  $R^c$ , кожен незалежно, вибраний з H, -OH, прямого або розгалуженого  $(C_1-C_6)$ алкілу,  $-SO_2-$   $(C_1-C_6)$ алкілу,  $(C_3-C_{14})$ арил- $-SO_2-$ ,  $(C_3-C_{14})$ гетероциклоалкіл- $(C_1-C_6)$ алкілену- і  $(C_3-C_{14})$ гетероарил- $(C_1-C_6)$ алкілену-;

$R^2$  вибраний з H, прямого або розгалуженого  $(C_1-C_6)$ алкілу і  $(C_1-C_6)$ алкіл- $C(O)-$ ;

15 W, X, Y і Z, кожен незалежно, вибраний зі зв'язку,  $-C(R''')(R''')$ -,  $-C(R''')_2$ -,  $-CR''''$ -,  $-NR''''$ -,  $-N-$ ,  $-O-$ ,  $-C(O)-$  і  $-S-$ , таким чином, що не більш, ніж три з W, X, Y і Z одночасно являють собою зв'язок; і немає двох суміжних членів W, X, Y і Z, що одночасно являють собою  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-N-$  або  $-NR''''$ ;

1, m, n і p, кожен незалежно, дорівнює 1 або 2;



необов'язково являє собою один або більше подвійних зв'язків;

$R^3$  і  $R^4$ , кожен незалежно, вибраний з водню, прямого або розгалуженого  $(C_1-C_6)$ алкілу і  $C(O)-R'$ , або

20  $R^3$  і  $R^4$ , разом з атомом бору, з яким вони зв'язані, утворюють 5- або 6-членне кільце, що є повністю насиченим або частково насиченим;

D вибраний із прямого або розгалуженого  $(C_3-C_5)$ алкілену, прямого або розгалуженого  $(C_2-C_8)$ алкенілену, прямого або розгалуженого  $(C_2-C_8)$ алкінілену,  $(C_3-C_{14})$ арилу і  $(C_3-C_{14})$ циклоалкілену,

25 де одна або більше груп  $-CH_2-$  в D необов'язково і незалежно замінені групою Q, що вибрана з O,  $NR'$ , S,  $SO$ ,  $SO_2$  і  $CR'R''$ ; або

де будь-які дві суміжні групи  $-CH_2-$  необов'язково замінені двома членами  $(C_3-C_{14})$ циклоалкіленільної групи;

за умови, що D не включає двох суміжних груп Q, вибраних з O,  $NR'$ , S,  $SO$  і  $SO_2$ ; і

30  $R'$ ,  $R''$  і  $R'''$ , кожен незалежно, вибраний з H, OH,  $S(O)R^d$ ,  $S(O)_2R^d$ ,  $(C_1-C_8)$ алкілу,  $(C_3-C_6)$ арилу,  $-NH_2$ ,  $-NH(C_1-C_6)$ алкілу,  $-N[(C_1-C_6)алкіл]_2$ ,  $-C(O)NR^dR^e$ ,  $-C(O)(C_1-C_6)алкілу$ ,  $-C(O)(C_3-C_{14})арилу$ ,  $-C(O)O(C_1-C_6)алкілу$ ,  $-C(O)O(C_3-C_{14})арилу$ ,  $(C_3-C_6)циклоалкілу$ ,  $(C_3-C_{14})гетероциклоалкілу$ ,  $-C(O)(C_3-C_{14})гетероциклоалкілу$ ,  $(C_3-C_{14})гетероарилу$ ,  $(C_3-C_{14})арил-(C_1-C_6)алкілену$ ,  $-C(O)(C_3-C_{14})арил-(C_1-C_6)алкілену$ ,  $-C(O)(C_3-C_{14})арилу$ ,  $(C_3-C_6)циклоалкіл-(C_1-C_6)алкілену$ ,  $(C_3-C_{14})гетероарил-(C_1-C_6)алкілену$  і  $(C_3-C_{14})гетероцикл-(C_1-C_6)алкілену$ ;

35 де будь-який алкіл, алкілен, арил, гетероарил, циклоалкіл або гетероциклоалкіл необов'язково заміщений однією або більше групами, вибраними з галогену, оксо,  $-COOH$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-OH$ ,  $-NR^dR^e$ ,  $-NR^gS(O)_2R^h$ ,  $(C_1-C_6)$ алкокси,  $(C_3-C_{14})арилу$ ,  $(C_1-C_6)галогеналкілу$  та  $(C_3-C_{14})арилокси$ ;

40 де  $R^d$ ,  $R^e$ ,  $R^g$  і  $R^h$ , кожен незалежно, вибраний з H, прямого або розгалуженого  $(C_1-C_6)$ алкілу, необов'язково заміщеного  $(C_3-C_{14})арил-(C_1-C_6)алкілену$ -, необов'язково заміщеного  $(C_3-C_{14})арилу$ ,  $(C_1-C_6)гідроксіалкілу$ ,  $(C_1-C_6)аміноалкілу$ ,  $H_2N(C_1-C_6)алкілену$ -, необов'язково заміщеного  $(C_3-C_6)циклоалкілу$ , необов'язково заміщеного  $(C_3-C_{14})гетероциклоалкілу$ , необов'язково заміщеного  $(C_3-C_{14})гетероарилу$ , необов'язково заміщеного  $(C_3-C_{14})арил-(C_1-C_6)алкілену$ -,  $NR'R'C(O)-$  і  $(C_3-C_6)арил-(C_3-C_{14})циклоалкілену$ -.

У додаткових варіантах здійснення сполуки формули I,

$R^1$  вибраний з -OH,  $OR^a$  і  $NR^bR^c$ ;

50  $R^a$  вибраний з водню,  $(C_1-C_6)$ алкілу із прямим або розгалуженим ланцюгом,  $(C_3-C_8)$ циклоалкілу,  $(C_3-C_{14})арилу$ ,  $(C_3-C_{14})гетероциклоалкіл-(C_1-C_6)алкілену$ -,  $(C_3-C_{14})гетероарил-(C_1-C_6)алкілену$ - і  $(C_3-C_{14})арил-(C_1-C_6)алкілену$ ;

$R^b$  і  $R^c$ , кожен незалежно, вибраний з H, -OH, прямого або розгалуженого  $(C_1-C_6)$ алкілу,  $-SO_2-$   $(C_1-C_6)алкілу$ ,  $(C_3-C_{14})арил- $-SO_2-$$ ,  $(C_3-C_{14})гетероциклоалкіл-(C_1-C_6)алкілену$ - і  $(C_3-C_{14})гетероарил-(C_1-C_6)алкілену$ ;

$R^2$  вибраний з H, прямого або розгалуженого  $(C_1-C_6)$ алкілу і  $(C_1-C_6)$ алкіл- $C(O)-$ ;

55 W, X, Y і Z, кожен незалежно, вибраний зі зв'язку  $-C(R''')(R''')$ -,  $-CR''''$ -,  $-NR''''$ -,  $-N-$ ,  $-O-$ ,  $-C(O)-$  і  $-S-$ , таким чином, що не більше трьох з W, X, Y і Z одночасно являють собою зв'язок; і

немає суміжних членів W, X, Y і Z, що одночасно являють собою  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-N-$  або  $-NR''''$ ;

1, m, n і p, кожен незалежно, дорівнює 1 або 2;



необов'язково являє собою один або більше подвійних зв'язків;

$R^3$  і  $R^4$ , кожен незалежно, вибраний з водню, прямого або розгалуженого ( $C_1$ - $C_6$ )алкілу і  $C(O)$ - $R'$ , або

5  $R^3$  і  $R^4$ , разом з атомом бору, з яким вони зв'язані, утворюють 5- або 6-членне кільце, що є повністю насиченим або частково насиченим;

D вибраний із прямого або розгалуженого ( $C_3$ - $C_5$ )алкілену, прямого або розгалуженого ( $C_2$ - $C_8$ )алкенілену, прямого або розгалуженого ( $C_2$ - $C_8$ )алкінілену, ( $C_3$ - $C_{14}$ )арилілену і ( $C_3$ - $C_{14}$ )циклоалкілену,

10 де одна або більше груп  $-CH_2-$  в D необов'язково і незалежно замінені групою Q, що вибрана з O,  $NR'$ , S, SO,  $SO_2$  і  $CR'R''$ ; або

де будь-які дві суміжні групи  $-CH_2-$  необов'язково замінені двома членами ( $C_3$ - $C_{14}$ )циклоалкіленільної групи;

за умови, що D не включає двох суміжних груп Q, вибраних з O,  $NR'$ , S, SO і  $SO_2$ ; і

15  $R'$ ,  $R''$  і  $R'''$ , кожен незалежно, вибраний з H, OH, ( $C_1$ - $C_8$ )алкілу, ( $C_3$ - $C_6$ )арилу,  $-NH_2$ ,  $-NH(C_1$ - $C_6$ )алкілу,  $-N[(C_1$ - $C_6$ )алкіл] $_2$ ,  $-C(O)(C_1$ - $C_6$ )алкілу,  $-C(O)(C_3$ - $C_{14})$ арилу,  $-C(O)O(C_1$ - $C_6$ )алкілу,  $-C(O)O(C_3$ - $C_{14})$ арилу, ( $C_3$ - $C_6$ )циклоалкілу, ( $C_3$ - $C_{14}$ )гетероциклоалкілу, ( $C_3$ - $C_{14}$ )гетероарилу, ( $C_3$ - $C_{14}$ )арил-( $C_1$ - $C_6$ )алкілену-, ( $C_3$ - $C_6$ )циклоалкіл-( $C_1$ - $C_6$ )алкілену-, ( $C_3$ - $C_{14}$ )гетероарил-( $C_1$ - $C_6$ )алкілену- і ( $C_3$ - $C_{14}$ )гетероцикл-( $C_1$ - $C_6$ )алкілену-;

20 де будь-який алкіл, алкілен, арил, гетероарил, циклоалкіл або гетероциклоалкіл необов'язково заміщений однією або більше групами, вибраними з галогену, оксо,  $-COOH$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-OH$ ,  $-NR^dR^e$ ,  $NR^gS(O)_2R^h$ , ( $C_1$ - $C_6$ )алкокси і ( $C_3$ - $C_{14}$ )арилокси;

25 де  $R^d$ ,  $R^e$ ,  $R^g$  і  $R^h$ , кожен незалежно, вибраний з H, прямого або розгалуженого ( $C_1$ - $C_6$ )алкілу, необов'язково заміщеного ( $C_3$ - $C_{14}$ )арил( $C_1$ - $C_6$ )алкілену-, необов'язково заміщеного ( $C_3$ - $C_{14}$ )арилу, ( $C_1$ - $C_6$ )гідроксіалкілу, ( $C_1$ - $C_6$ )аміноалкілу,  $H_2N(C_1$ - $C_6$ )алкілену-, необов'язково заміщеного ( $C_3$ - $C_6$ )циклоалкілу, необов'язково заміщеного ( $C_3$ - $C_{14}$ )гетероциклоалкілу, необов'язково заміщеного ( $C_3$ - $C_{14}$ )гетероарилу, необов'язково заміщеного ( $C_3$ - $C_{14}$ )арил-( $C_1$ - $C_6$ )алкілену-,  $NR'R''C(O)$ - і ( $C_3$ - $C_6$ )арил-( $C_3$ - $C_{14}$ )циклоалкілену-.

У деяких варіантах здійснення сполуки формули I, D вибраний з:

30  $-L^1-L^2-CH_2-CH_2-$ ,

$-CH_2-L^1-L^2-CH_2-$ ,

$-CH_2-CH_2-L^1-L^2$ ,

$-L^1-CH_2-CH_2-L^2-$ ,

$-L^1-CH_2-L^2-CH_2-$ ,

35  $-CH_2-L^1-CH_2-L^2-$ ,

$-L^1-CH_2-CH_2-$ ,

$-CH_2-L^1-CH_2-$ ,

$-CH_2-CH_2-L^1-$ ,

$-L^2-CH_2-CH_2-$ ,

40  $-CH_2-L^2-CH_2-$  і

$-CH_2-CH_2-L^2-$ ,

де  $L^1$  і  $L^2$  незалежно вибрані з O,  $NR'$ , S, SO,  $SO_2$  і  $CR'R''$ ; і

коли  $L^1$  і  $L^2$  є суміжними один відносно одного, тоді  $L^1$  і  $L^2$  одночасно не являють собою O,  $NR'$ , S, SO або  $SO_2$ .

45 У деяких варіантах здійснення D являє собою прямий або розгалужений ( $C_3$ - $C_5$ )алкілен. У деяких переважних варіантах здійснення D являє собою пропілен.

У деяких варіантах здійснення  $R^1$  являє собою  $-OH$ .

У деяких варіантах здійснення кожний з  $R^2$ ,  $R^3$  і  $R^4$  являє собою водень.

50 У деяких варіантах здійснення інгібітор аргінази являє собою основу на карбоциклі структуру. Відповідно, у деяких таких варіантах здійснення кожний з W, X, Y і Z являє собою  $-C(R''')_2-$ . Альтернативно, у деяких таких варіантах здійснення щонайменше два з W, X, Y і Z



являють собою  $-CR'''$  і

являє собою один або більше подвійних зв'язків. В інших





альтернативних варіантах здійснення кожний з W, X, Y і Z являє собою  $-CR'''$  і являє собою один або більше подвійних зв'язків.

В деяких варіантах здійснення, де  $R'''$  являє собою H. В альтернативних варіантах здійснення щонайменше один із присутніх  $R'''$  не є H.

5 У деяких варіантах здійснення інгібітор аргінази являє собою основу на карбоциклі структуру, що має від 3 до 10, від 3 до 8, від 4 до 8, від 4 до 7, від 5 до 7 або від 5 до 6 атомів у кільці. У деяких таких варіантах здійснення  $l+m+n+p=3$ . В інших варіантах здійснення  $l+m+n+p=4$ .

10 У деяких варіантах здійснення інгібітор аргінази являє собою основу на гетероциклі структуру. Відповідно, у деяких таких варіантах здійснення щонайменше один з W, X, Y або Z вибраний з  $-NR'''$ ,  $-N$ ,  $-O$  і  $-S$ .

У деяких варіантах здійснення будь-який один з W, X, Y і Z являє собою  $-NH$ , і кожний з трьох, що залишилися, являє собою  $-C(R''')_2$ . У деяких таких варіантах здійснення X являє собою NH.

15 У деяких варіантах здійснення, де  $R'''$  являє собою H. В альтернативних варіантах здійснення щонайменше один із присутніх  $R'''$  не є H.

Основа на гетероциклі структура може необов'язково включати ненасиченість. У деяких варіантах здійснення будь-який один з W, X, Y і Z являє собою  $-N$  і щонайменше один з трьох,



20 що залишилися, являє собою  $-CR'''$ , і являє собою один або більше подвійних зв'язків. У деяких варіантах здійснення будь-який один з W, X, Y і Z являє собою  $-N$ , і кожний з



трьох, що залишилися, являє собою  $-CR'''$ , і являє собою один або більше подвійних зв'язків.

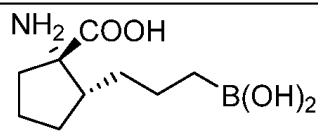
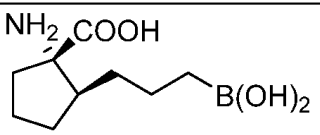
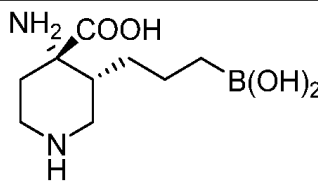
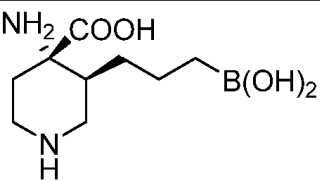
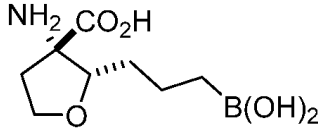
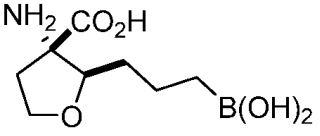
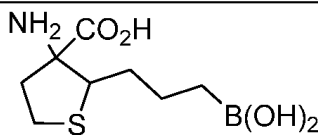
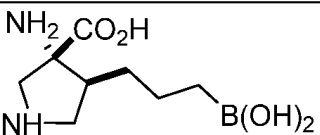
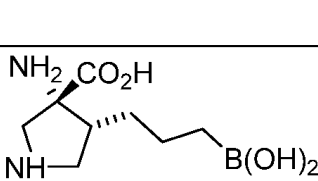
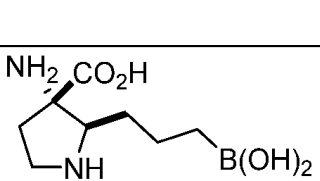
В деяких варіантах здійснення X являє собою  $-N$ .

25 У деяких варіантах здійснення, де  $R'''$  являє собою H. В альтернативних варіантах здійснення щонайменше один із присутніх  $R'''$  не є H.

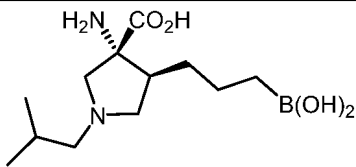
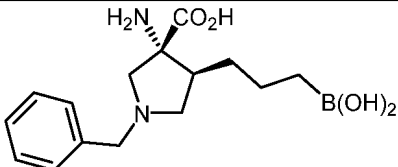
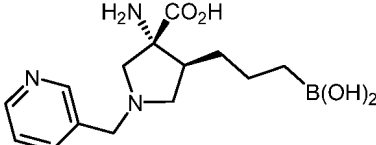
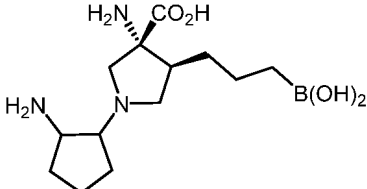
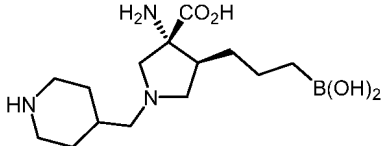
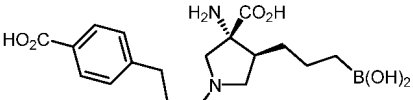
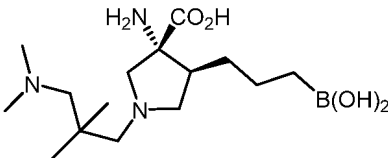
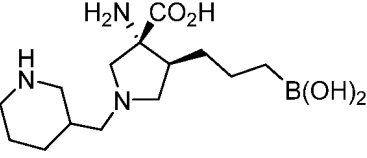
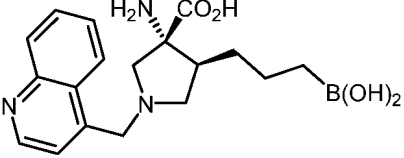
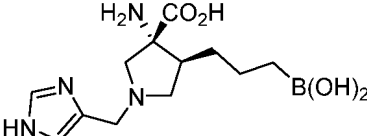
У деяких варіантах здійснення інгібітор аргінази являє собою основу на гетероциклі структуру, що має від 3 до 10, від 3 до 8, від 4 до 8, від 4 до 7, від 5 до 7 або від 5 до 6 атомів у кільці. У деяких варіантах здійснення сума l, m, n і p дорівнює 3, 4, 5 або 6. У деяких варіантах здійснення  $l+m+n+p=4$ .

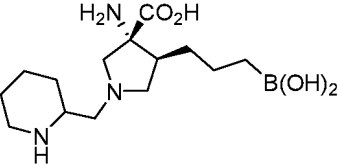
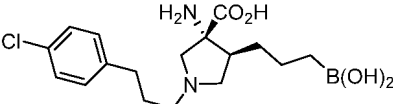
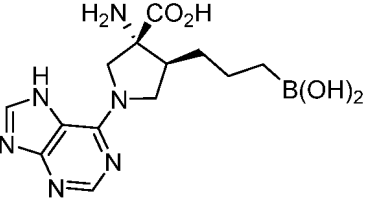
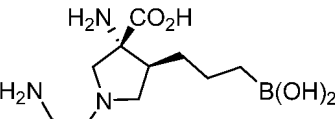
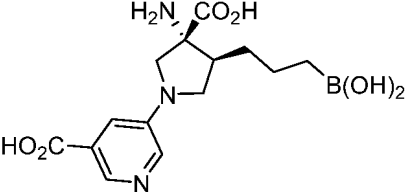
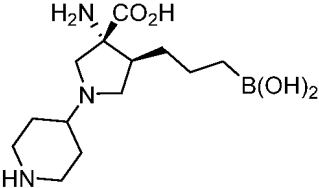
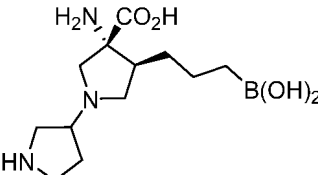
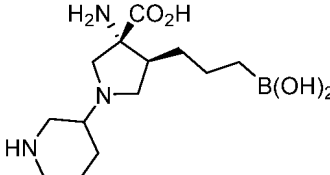
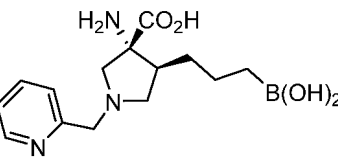
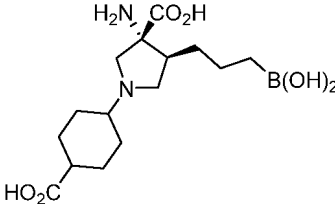
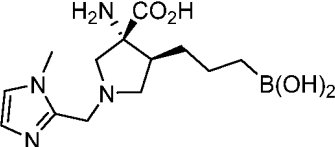
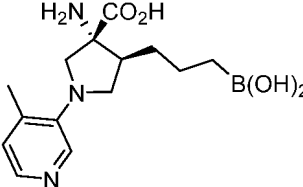
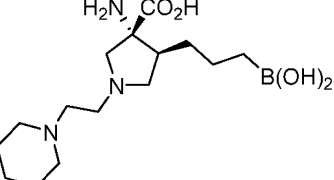
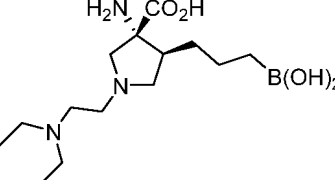
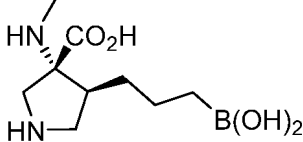
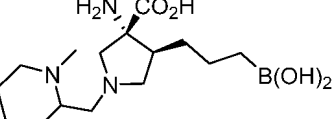
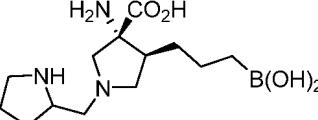
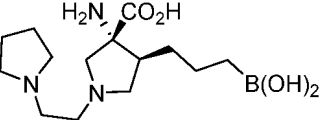
30 У деяких варіантах здійснення інгібітором аргінази не є 1-аміно-2-(3-боронопропіл)циклогексанкарбонова кислота.

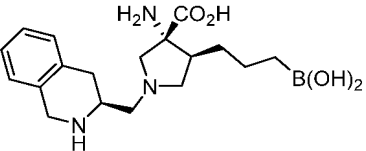
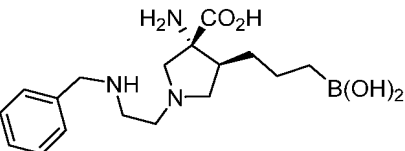
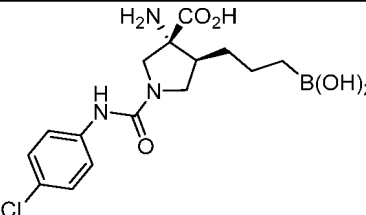
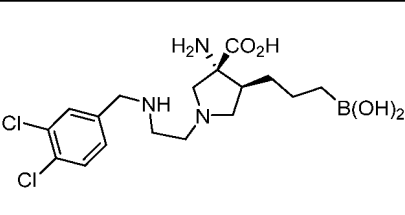
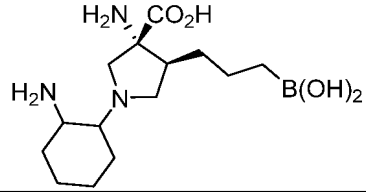
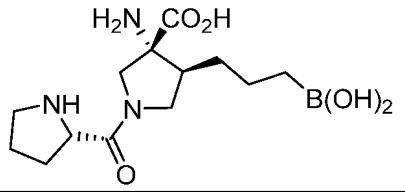
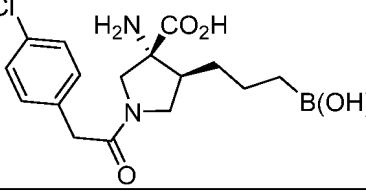
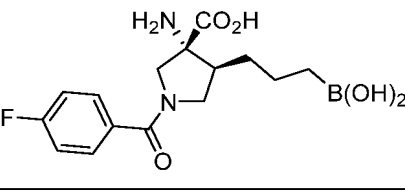
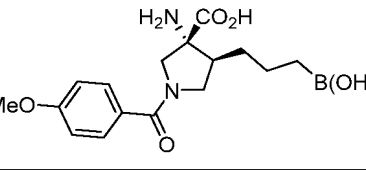
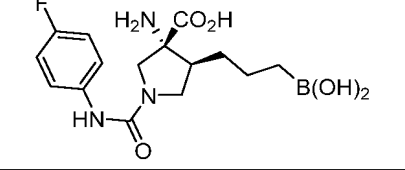
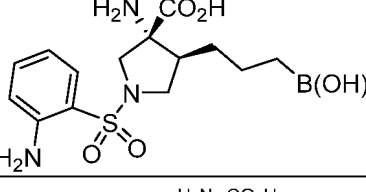
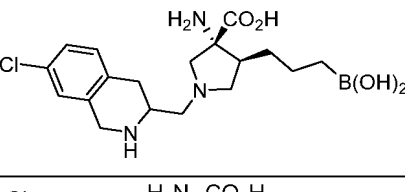
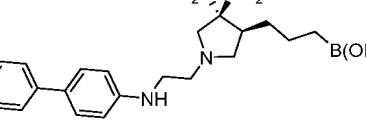
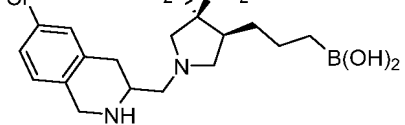
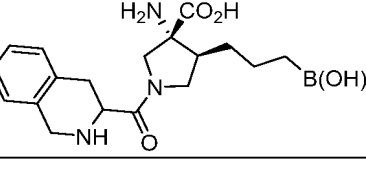
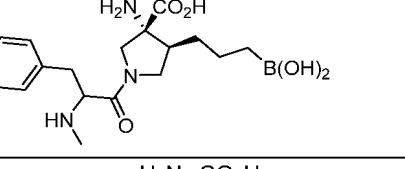
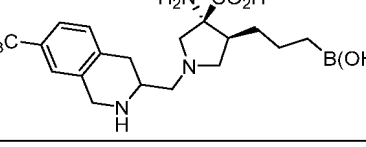
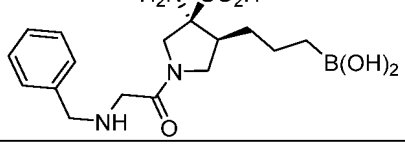
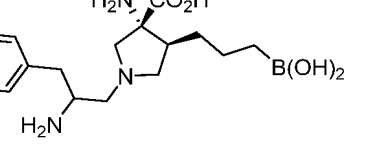
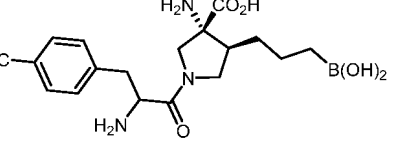
У деяких варіантах здійснення інгібітор аргінази для застосування в способах даного винаходу вибраний з наступних:

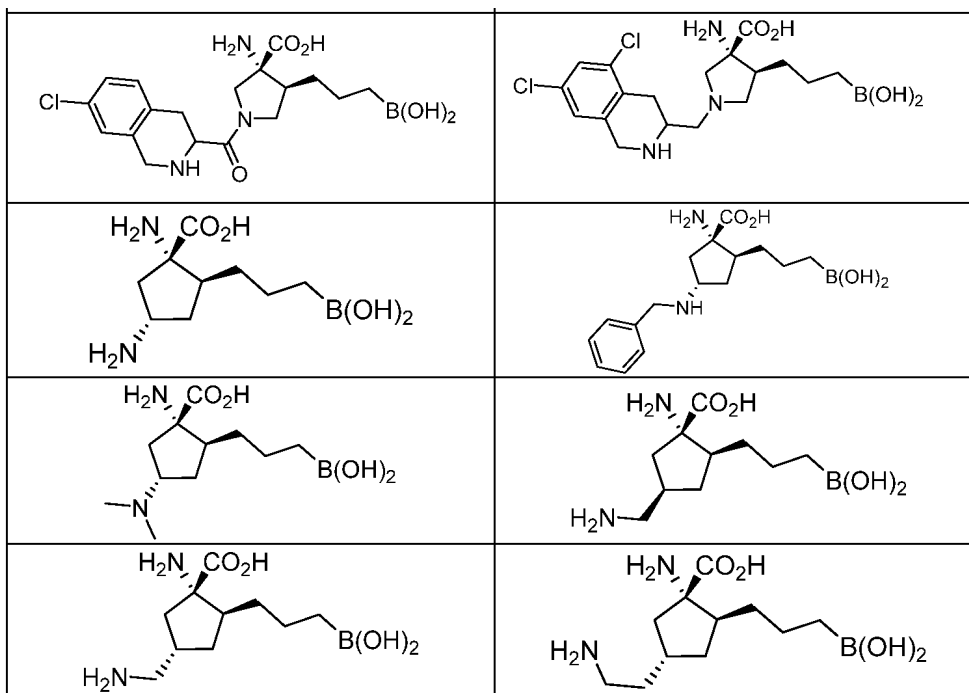
	
	
	
	
	

- 5 або їх фармацевтично прийнятної солі, стереоізомеру або їх проліків.  
У деяких варіантах здійснення інгібітор аргінази для застосування в способах даного винаходу вибраний з наступних:

 A chemical structure of a boronic acid derivative. It features a central pyrrolidine ring. At the 2-position of the pyrrolidine, there is a chiral center with an amino group (H <sub>2</sub> N) on a wedge and a carboxylic acid group (CO <sub>2</sub> H) on a dash. At the 3-position, there is a 4-hydroxybutyl chain ending in a boronic acid group (B(OH) <sub>2</sub> ). At the 4-position, there is an isopropyl group attached to the nitrogen atom.	 A chemical structure of a boronic acid derivative. It features a central pyrrolidine ring. At the 2-position of the pyrrolidine, there is a chiral center with an amino group (H <sub>2</sub> N) on a wedge and a carboxylic acid group (CO <sub>2</sub> H) on a dash. At the 3-position, there is a 4-hydroxybutyl chain ending in a boronic acid group (B(OH) <sub>2</sub> ). At the 4-position, there is a benzyl group attached to the nitrogen atom.
 A chemical structure of a boronic acid derivative. It features a central pyrrolidine ring. At the 2-position of the pyrrolidine, there is a chiral center with an amino group (H <sub>2</sub> N) on a wedge and a carboxylic acid group (CO <sub>2</sub> H) on a dash. At the 3-position, there is a 4-hydroxybutyl chain ending in a boronic acid group (B(OH) <sub>2</sub> ). At the 4-position, there is a 2-pyridylmethyl group attached to the nitrogen atom.	 A chemical structure of a boronic acid derivative. It features a central pyrrolidine ring. At the 2-position of the pyrrolidine, there is a chiral center with an amino group (H <sub>2</sub> N) on a wedge and a carboxylic acid group (CO <sub>2</sub> H) on a dash. At the 3-position, there is a 4-hydroxybutyl chain ending in a boronic acid group (B(OH) <sub>2</sub> ). At the 4-position, there is a 2-amino-1-cyclopentyl group attached to the nitrogen atom.
 A chemical structure of a boronic acid derivative. It features a central pyrrolidine ring. At the 2-position of the pyrrolidine, there is a chiral center with an amino group (H <sub>2</sub> N) on a wedge and a carboxylic acid group (CO <sub>2</sub> H) on a dash. At the 3-position, there is a 4-hydroxybutyl chain ending in a boronic acid group (B(OH) <sub>2</sub> ). At the 4-position, there is a 4-piperidinylmethyl group attached to the nitrogen atom.	 A chemical structure of a boronic acid derivative. It features a central pyrrolidine ring. At the 2-position of the pyrrolidine, there is a chiral center with an amino group (H <sub>2</sub> N) on a wedge and a carboxylic acid group (CO <sub>2</sub> H) on a dash. At the 3-position, there is a 4-hydroxybutyl chain ending in a boronic acid group (B(OH) <sub>2</sub> ). At the 4-position, there is a 4-(4-carboxyphenyl)butyl group attached to the nitrogen atom.
 A chemical structure of a boronic acid derivative. It features a central pyrrolidine ring. At the 2-position of the pyrrolidine, there is a chiral center with an amino group (H <sub>2</sub> N) on a wedge and a carboxylic acid group (CO <sub>2</sub> H) on a dash. At the 3-position, there is a 4-hydroxybutyl chain ending in a boronic acid group (B(OH) <sub>2</sub> ). At the 4-position, there is a 2,2-dimethyl-1-propyl group attached to the nitrogen atom.	 A chemical structure of a boronic acid derivative. It features a central pyrrolidine ring. At the 2-position of the pyrrolidine, there is a chiral center with an amino group (H <sub>2</sub> N) on a wedge and a carboxylic acid group (CO <sub>2</sub> H) on a dash. At the 3-position, there is a 4-hydroxybutyl chain ending in a boronic acid group (B(OH) <sub>2</sub> ). At the 4-position, there is a 4-piperidinylmethyl group attached to the nitrogen atom.
 A chemical structure of a boronic acid derivative. It features a central pyrrolidine ring. At the 2-position of the pyrrolidine, there is a chiral center with an amino group (H <sub>2</sub> N) on a wedge and a carboxylic acid group (CO <sub>2</sub> H) on a dash. At the 3-position, there is a 4-hydroxybutyl chain ending in a boronic acid group (B(OH) <sub>2</sub> ). At the 4-position, there is a 1-(quinolin-2-yl)methyl group attached to the nitrogen atom.	 A chemical structure of a boronic acid derivative. It features a central pyrrolidine ring. At the 2-position of the pyrrolidine, there is a chiral center with an amino group (H <sub>2</sub> N) on a wedge and a carboxylic acid group (CO <sub>2</sub> H) on a dash. At the 3-position, there is a 4-hydroxybutyl chain ending in a boronic acid group (B(OH) <sub>2</sub> ). At the 4-position, there is a 1-(1H-imidazol-2-yl)methyl group attached to the nitrogen atom.

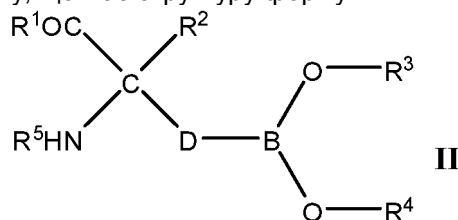
	
	
	
	
	
	
	
	
	



або їх фармацевтично прийнятної солі, стереоізомеру або їх проліків.

- У деяких варіантах здійснення інгібітор аргінази, використовуваний у способах даного винаходу, являє собою сполуку, що має структуру формули II:



де:

$\text{R}^1$  вибраний з  $-\text{OH}$ ,  $\text{OR}^a$  і  $\text{NR}^b\text{R}^c$ ;

- $\text{R}^a$  вибраний з водню, заміщеного або незаміщеного алкілу, арилу, (гетероциклоалкіл)алкілу, гетероаралкілу і аралкілу;

$\text{R}^b$  і  $\text{R}^c$ , кожен незалежно, вибраний з  $\text{H}$ ,  $-\text{OH}$ , заміщеного або незаміщеного алкілу,  $-\text{S}(\text{O})_2$ (алкілу),  $-\text{S}(\text{O})_2$ (арилу), (гетероциклоалкіл)алкілу і гетероаралкілу;

- (A)  $\text{R}^2$  вибраний із заміщеного або незаміщеного алкілу, алкенілу, алкінілу, арилу, циклоалкілу, аралкілу, гетероаралкілу, гетероарилу, гетероциклоалкілу, (гетероциклоалкіл)алкілу, (гетероарил)гетероциклоалкілену, (арил)гетероциклоалкілену, (аралкіл)гетероциклоалкілену, (гетероаралкіл)гетероциклоалкілену, ((гетероциклоалкіл)алкіл)гетероциклоалкілену і  $-(\text{CH}_2)_m-(\text{X})_u-(\text{CH}_2)_n-(\text{Y})_v-\text{R}^f$ ;

де

$u$  і  $v$ , кожен незалежно, дорівнює 0 або 1, і  $u+v \geq 1$ ;

- $m$  і  $n$ , кожен незалежно, дорівнює 0, 1, 2, 3, 4, 5 або 6, де  $m+n \geq 1$ ;

$\text{X}$  і  $\text{Y}$  незалежно вибрані з  $-\text{NH}$ ,  $-\text{O}$  і  $-\text{S}$ ;

$\text{R}^f$  вибраний з  $\text{H}$ , гідроксилу, заміщеного або незаміщеного алкілу і арилу; і

$\text{R}^5$  вибраний із заміщеного або незаміщеного алкілу або алкіл- $\text{C}(\text{O})-$ ; або

- (B)  $\text{R}^2$  являє собою (гетероциклоалкіл)алкіл; і  $\text{R}^5$  вибраний з  $\text{H}$ , заміщеного або незаміщеного алкілу і алкіл- $\text{C}(\text{O})-$ ;

$\text{R}^3$  і  $\text{R}^4$ , кожен незалежно, вибраний з водню, заміщеного або незаміщеного алкілу і  $\text{C}(\text{O})-$   $\text{R}^f$ ,

або  $\text{R}^3$  і  $\text{R}^4$ , разом з атомом бору, з яким вони зв'язані, утворюють 5- або 6-членне кільце, що є повністю або частково насиченим, і яке необов'язково включає 1-3 додаткових гетероатомів членів кільця, вибраних з  $\text{O}$ ,  $\text{S}$  і  $\text{N}$ ;

- $\text{D}$  вибраний із заміщеного або незаміщеного алкілену, алкенілену, алкінілену, арилену і циклоалкілену,

де одна або більше груп  $-\text{CH}_2-$  в D необов'язково і незалежно замінені групою Q, що вибрана з O,  $\text{NR}''$ , S, SO,  $\text{SO}_2$  і  $\text{CR}'\text{R}''$ ; або

де будь-які дві суміжні групи  $-\text{CH}_2-$  необов'язково замінені двома членами циклоалкіленільної групи;

5 за умови, що D не включає двох суміжних груп Q, вибраних з O,  $\text{NR}''$ , S, SO і  $\text{SO}_2$ ; і  $\text{R}'$  і  $\text{R}''$ , кожен незалежно, вибраний з H, заміщеного або незаміщеного алкілу і арилу; де будь-який алкіл, алкеніл, алкініл, арил, гетероарил, циклоалкіл або гетероциклоалкіл є необов'язково додатково заміщеним; або її фармацевтично прийнятну сіль, стереоізомер, таутомер або їх проліки.

10 У деяких варіантах здійснення інгібітор аргінази має структуру сполуку формули II, де:

$\text{R}^1$  вибраний із групи, що складається з  $-\text{OH}$ ,  $\text{OR}^a$  і  $\text{NR}^b\text{R}^c$ ;

$\text{R}^a$  вибраний з водню,  $(\text{C}_1-\text{C}_6)$ алкілу із прямим або розгалуженим ланцюгом,  $(\text{C}_3-\text{C}_{14})$ арилу,  $(\text{C}_3-\text{C}_{14})$ гетероциклоалкіл- $(\text{C}_1-\text{C}_6)$ алкілену-,  $(\text{C}_3-\text{C}_{14})$ гетероарил- $(\text{C}_1-\text{C}_6)$ алкілену- і  $(\text{C}_3-\text{C}_{14})$ арил- $(\text{C}_1-\text{C}_6)$ алкілену-;

15  $\text{R}^b$  і  $\text{R}^c$ , кожен незалежно, вибраний з H,  $-\text{OH}$ , прямого або розгалуженого  $(\text{C}_1-\text{C}_6)$ алкілу,  $-\text{S}(\text{O})_2-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ алкілу,  $(\text{C}_3-\text{C}_{14})$ арил- $-\text{S}(\text{O})_2-$ ,  $(\text{C}_3-\text{C}_{14})$ гетероциклоалкіл- $(\text{C}_1-\text{C}_6)$ алкілену- і  $(\text{C}_3-\text{C}_{14})$ гетероарил- $(\text{C}_1-\text{C}_6)$ алкілену-;

(A)  $\text{R}^2$  вибраний із прямого або розгалуженого  $(\text{C}_1-\text{C}_6)$ алкілу, прямого або розгалуженого  $(\text{C}_2-\text{C}_6)$ алкенілу, прямого або розгалуженого  $(\text{C}_2-\text{C}_6)$ алкінілу,  $(\text{C}_3-\text{C}_{14})$ арилу,  $(\text{C}_3-\text{C}_{14})$ циклоалкілу,  $(\text{C}_3-\text{C}_{14})$ арил- $(\text{C}_1-\text{C}_6)$ алкілену-,  $(\text{C}_3-\text{C}_{14})$ гетероарил- $(\text{C}_1-\text{C}_6)$ алкілену-,  $(\text{C}_3-\text{C}_{14})$ гетероарили,  $(\text{C}_3-\text{C}_{14})$ гетероциклоалкілу,  $(\text{C}_3-\text{C}_{14})$ гетероциклоалкіл- $(\text{C}_1-\text{C}_6)$ алкілену-,  $(\text{C}_3-\text{C}_{14})$ гетероарил- $(\text{C}_3-\text{C}_{14})$ гетероциклоалкілену-,  $(\text{C}_3-\text{C}_{14})$ арил- $(\text{C}_3-\text{C}_{14})$ гетероциклоалкілену-,  $(\text{C}_3-\text{C}_{14})$ арил- $(\text{C}_1-\text{C}_6)$ алкіл- $(\text{C}_3-\text{C}_{14})$ гетероциклоалкілену-,  $(\text{C}_3-\text{C}_{14})$ гетероарил- $(\text{C}_1-\text{C}_6)$ алкіл- $(\text{C}_3-\text{C}_{14})$ гетероциклоалкілену-,  $(\text{C}_3-\text{C}_{14})$ гетероциклоалкіл- $(\text{C}_1-\text{C}_6)$ алкіл- $(\text{C}_3-\text{C}_{14})$ гетероциклоалкілену- і  $-(\text{CH}_2)_m-(\text{X})_u-(\text{CH}_2)_n-(\text{Y})_v-\text{R}^f$ ;

25 де

$u$  і  $v$ , кожен незалежно, дорівнює 0 або 1, і  $u+v \geq 1$ ;

$m$  і  $n$ , кожен незалежно, дорівнює 0, 1, 2, 3, 4, 5 або 6, де  $m+n \geq 1$ ;

X і Y незалежно вибрані з  $-\text{NH}$ ,  $-\text{O}$  і  $-\text{S}$ ;

$\text{R}^f$  вибраний з H, гідроксилу, прямого або розгалуженого  $(\text{C}_1-\text{C}_6)$ алкілу і  $(\text{C}_3-\text{C}_{14})$ арилу; і

30  $\text{R}^5$  вибраний із прямого або розгалуженого  $(\text{C}_1-\text{C}_6)$ алкілу або  $(\text{C}_1-\text{C}_6)$ алкіл- $\text{C}(\text{O})-$ ; або

(B)  $\text{R}^2$  являє собою  $(\text{C}_3-\text{C}_{14})$ гетероциклоалкіл- $(\text{C}_1-\text{C}_2)$ алкілен-; і  $\text{R}^5$  вибраний з H, прямого або розгалуженого  $(\text{C}_1-\text{C}_6)$ алкілу і  $(\text{C}_1-\text{C}_6)$ алкіл- $\text{C}(\text{O})-$ ;

$\text{R}^3$  і  $\text{R}^4$ , кожен незалежно, вибраний з водню, прямого або розгалуженого  $(\text{C}_1-\text{C}_6)$ алкілу і  $\text{C}(\text{O})-\text{R}'$ , або

35  $\text{R}^3$  і  $\text{R}^4$ , разом з атомом бору, з яким вони зв'язані, утворюють 5- або 6-членне кільце, що є повністю або частково насиченим, і яке необов'язково включає 1-3 додаткових гетероатомів членів кільця, вибраних з O, S і N; і

D вибраний із прямого або розгалуженого  $(\text{C}_1-\text{C}_6)$ алкілену, прямого або розгалуженого  $(\text{C}_2-\text{C}_8)$ алкенілену, прямого або розгалуженого  $(\text{C}_2-\text{C}_8)$ алкінілену,  $(\text{C}_3-\text{C}_{14})$ арилу і  $(\text{C}_3-\text{C}_{14})$ циклоалкілену,

40 де одна або більше груп  $-\text{CH}_2-$  в D необов'язково і незалежно замінені групою Q, що вибрана з O,  $\text{NR}'$ , S, SO,  $\text{SO}_2$  і  $\text{CR}'\text{R}''$ ; або

де будь-які дві суміжні групи  $-\text{CH}_2-$  необов'язково замінені двома членами  $(\text{C}_3-\text{C}_{14})$ циклоалкіленільної групи;

45 за умови, що D не включає двох суміжних груп Q, вибраних з O,  $\text{NR}'$ , S, SO і  $\text{SO}_2$ ;

де будь-який алкіл, алкілен, алкеніл, алкенілен, алкініл або алкінілен необов'язково заміщений однією або більше групами, вибраними з галогену, оксо,  $-\text{COOH}$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{NR}^d\text{R}^e$ ,  $-\text{NR}^g\text{S}(\text{O})_2\text{R}^h$ ,  $(\text{C}_1-\text{C}_6)$ алкокси і  $(\text{C}_3-\text{C}_{14})$ арилокси;

50 де  $\text{R}^d$ ,  $\text{R}^e$ ,  $\text{R}^g$  і  $\text{R}^h$ , кожен незалежно, вибраний з H, прямого або розгалуженого  $(\text{C}_1-\text{C}_6)$ алкілу, необов'язково заміщеного  $(\text{C}_3-\text{C}_{14})$ арил- $(\text{C}_1-\text{C}_6)$ алкілену-,  $(\text{C}_1-\text{C}_6)$ алкокси, необов'язково заміщеного  $(\text{C}_3-\text{C}_{14})$ арилу,  $(\text{C}_1-\text{C}_6)$ гідроксіалкілу,  $(\text{C}_1-\text{C}_6)$ аміноалкілу,  $\text{H}_2\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_6)$ алкілену-, необов'язково заміщеного  $(\text{C}_3-\text{C}_6)$ циклоалкілу, необов'язково заміщеного  $(\text{C}_3-\text{C}_{14})$ гетероциклоалкілу, необов'язково заміщеного  $(\text{C}_3-\text{C}_{14})$ гетероарили, необов'язково заміщеного  $(\text{C}_3-\text{C}_{14})$ арил- $(\text{C}_1-\text{C}_6)$ алкілену-,  $\text{NR}'\text{R}''\text{C}(\text{O})-$  і  $(\text{C}_3-\text{C}_6)$ арил- $(\text{C}_3-\text{C}_{14})$ циклоалкілену-, і

55  $\text{R}'$  і  $\text{R}''$ , кожен незалежно, вибраний з H,  $(\text{C}_1-\text{C}_8)$ алкілу і  $(\text{C}_3-\text{C}_6)$ арилу; і

60 де будь-який арил, гетероарил, циклоалкіл або гетероциклоалкіл необов'язково заміщений однією або більше групами, вибраними з галогену,  $-\text{OH}$ , оксо,  $-\text{COOH}$ ,  $(\text{C}_3-\text{C}_{14})$ арил- $(\text{C}_1-\text{C}_6)$ алкілену-,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $(\text{C}_1-\text{C}_6)$ алкіл- $-\text{S}-$ ,  $(\text{C}_3-\text{C}_{14})$ циклоалкілу,  $(\text{C}_3-\text{C}_{14})$ гетероциклоалкілу,  $(\text{C}_3-\text{C}_{14})$ арилу,  $(\text{C}_3-\text{C}_{14})$ гетероарили,  $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ алкілу,  $-\text{NHC}(\text{O})-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ алкілу,  $(\text{C}_1-\text{C}_6)$ алкілу,  $(\text{C}_2-\text{C}_8)$ алкенілу,  $(\text{C}_2-\text{C}_8)$ алкінілу,  $(\text{C}_1-\text{C}_6)$ алкокси,  $(\text{C}_1-\text{C}_6)$ галогеналкілу і  $(\text{C}_1-\text{C}_6)$ гідроксіалкілу.

У деяких варіантах здійснення D вибраний з:

-L<sup>1</sup>-L<sup>2</sup>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-,  
 -CH<sub>2</sub>-L<sup>1</sup>-L<sup>2</sup>-CH<sub>2</sub>-,  
 -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-L<sup>1</sup>-L<sup>2</sup>,  
 -L<sup>1</sup>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-L<sup>2</sup>- і  
 -L<sup>1</sup>-CH<sub>2</sub>-L<sup>2</sup>-CH<sub>2</sub>-,

де L<sup>1</sup> і L<sup>2</sup> незалежно вибрані з O, NR', S, SO, SO<sub>2</sub> і CR'R".

У деяких варіантах здійснення D являє собою прямий або розгалужений (C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>)алкілен. У деяких переважних варіантах здійснення D являє собою бутилен.

У деяких варіантах здійснення R<sup>1</sup> являє собою -ОН.

У деяких варіантах здійснення

(A) R<sup>2</sup> вибраний із прямого або розгалуженого (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілу, прямого або розгалуженого (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алкенілу, прямого або розгалуженого (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алкінілу, (C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub>)арилу, (C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub>)циклоалкілу, (C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub>)арил(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілену-, (C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub>)гетероарил-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілену-, (C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub>)гетероарилу, (C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub>)гетероциклоалкілу, (C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub>)гетероциклоалкіл-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілену-, (C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub>)гетероарил-(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)гетероциклоалкілену-, (C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub>)арил-(C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub>)гетероциклоалкілену-, (C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub>)арил-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл-(C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub>)гетероциклоалкілену-, (C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub>)гетероарил-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл-(C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub>)гетероциклоалкілену-, (C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub>)гетероциклоалкіл-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл-(C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub>)гетероциклоалкілену- і -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-(X)<sub>u</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-(Y)<sub>v</sub>-R<sup>f</sup>; і

кожний з R<sup>3</sup> і R<sup>4</sup> являє собою водень;

або

(B) R<sup>2</sup> являє собою (C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub>)гетероциклоалкіл-(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)алкілен-; і

кожний з R<sup>3</sup> і R<sup>4</sup>, і R<sup>5</sup> являє собою водень.

У деяких варіантах здійснення R<sup>2</sup> вибраний з (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілу, (C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub>)арилу, (C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub>)гетероарилу, (C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub>)гетероциклоалкілу, (C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub>)гетероциклоалкіл-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілену-, (C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub>)гетероарил-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілену-, (C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub>)арил-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілену- і -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-(X)<sub>u</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-(Y)<sub>v</sub>-R<sup>f</sup>, і R<sup>5</sup> вибраний із прямого або розгалуженого (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілу або (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл-C(O)-.

У деяких варіантах здійснення R<sup>2</sup> являє собою алкіл, необов'язково заміщений гідрокси або -NR<sup>d</sup>R<sup>e</sup>. У деяких таких варіантах здійснення R<sup>d</sup> і R<sup>e</sup> незалежно вибрані з H, прямого або розгалуженого (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілу, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)аміноалкілу, необов'язково заміщеного (C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub>)арил-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілену-, необов'язково заміщеного (C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub>)арилу і необов'язково заміщеного (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)циклоалкілу. У деяких переважних варіантах здійснення R<sup>d</sup> і R<sup>e</sup> являють собою (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)аміноалкіл.

У деяких варіантах здійснення R<sup>2</sup> являє собою -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-(X)<sub>u</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-(Y)<sub>v</sub>-R<sup>f</sup>. У деяких таких варіантах здійснення X і Y, кожен незалежно, являє собою -NH-. У деяких таких додаткових варіантах здійснення m дорівнює 1 і n дорівнює 2. У деяких таких додаткових варіантах здійснення кожний з u і v дорівнює 1.

У деяких варіантах здійснення R<sup>2</sup> являє собою (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)гетероциклоалкіл-(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)алкілен, необов'язково заміщений однією або більше групами, вибраними з -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілу і -ОН.

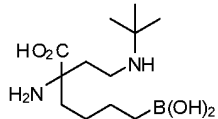
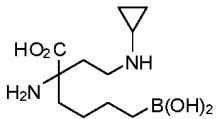
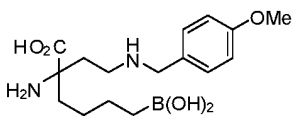
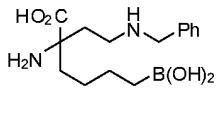
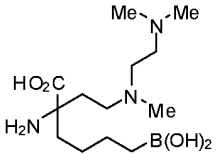
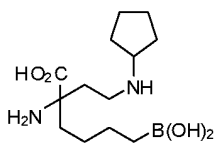
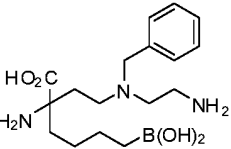
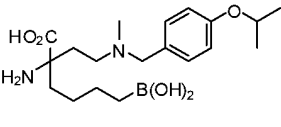
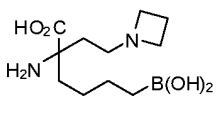
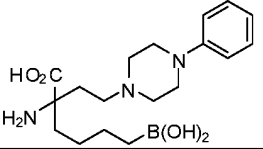
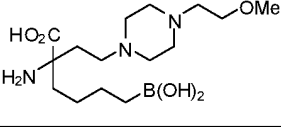
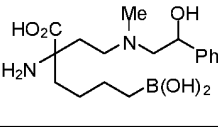
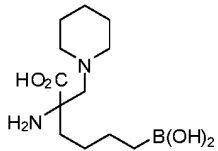
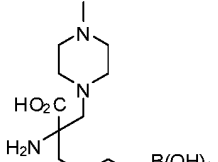
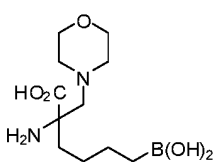
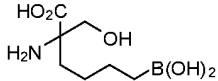
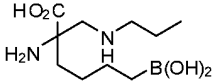
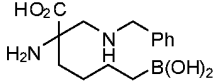
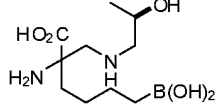
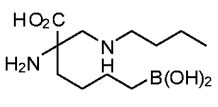
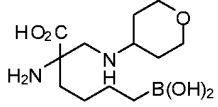
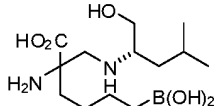
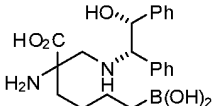
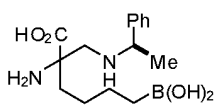
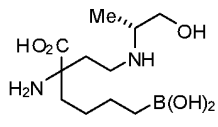
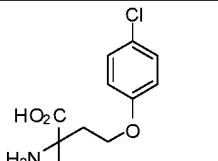
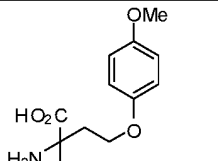
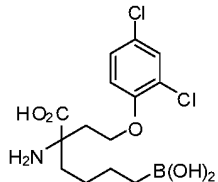
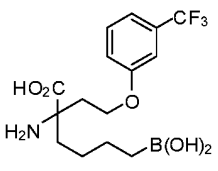
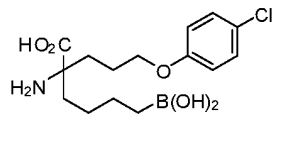
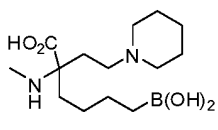
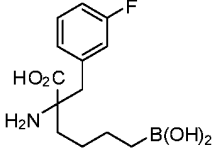
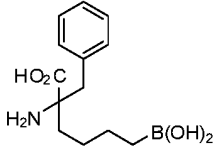
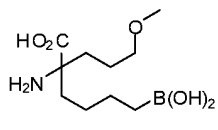
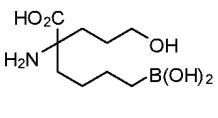
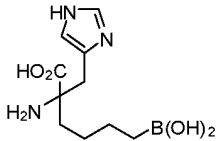
У деяких варіантах здійснення R<sup>2</sup> являє собою (C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub>)гетероарил-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілен-.

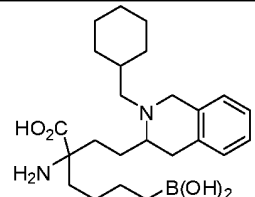
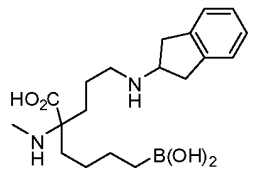
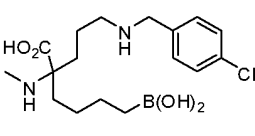
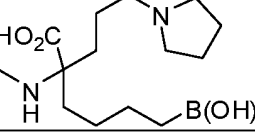
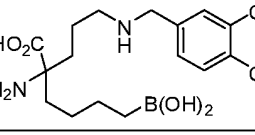
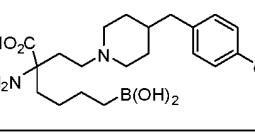
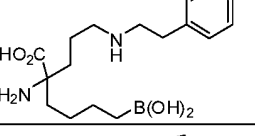
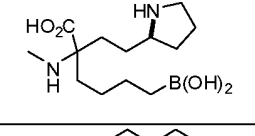
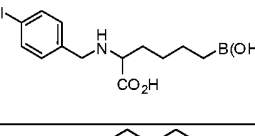
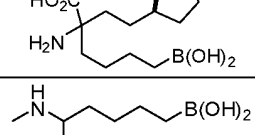
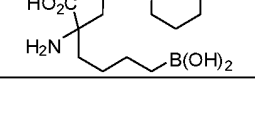
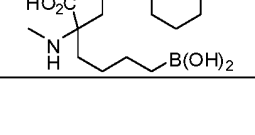
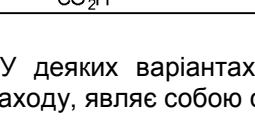
У деяких варіантах здійснення інгібітором аргінази формули II не є 2-аміно-4-бороно-2-метилбутанова кислота.

У деяких ілюстративних варіантах здійснення інгібітор аргінази вибраний з наступних сполук:

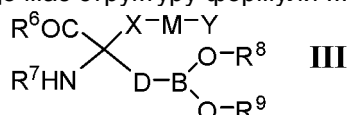




У деяких варіантах здійснення інгібітор аргінази, використовуваний у способах даного винаходу, являє собою сполуку, що має структуру формули III:



5

де

 $\text{R}^6$  вибраний з  $\text{OR}^a$  і  $\text{NR}^b\text{R}^c$ ;

$\text{R}^a$  вибраний з водню, заміщеного або незаміщеного алкілу, циклоалкілу, арилу, (гетероциклоалкіл)алкілу, гетероаралкілу та аралкілу;

10  $\text{R}^b$  та  $\text{R}^c$ , кожен незалежно, вибраний з H, -OH, заміщеного або незаміщеного алкілу, - $\text{S}(\text{O})_2$ (алкілу), - $\text{S}(\text{O})_2$ (арилу), (гетероциклоалкіл)алкілу і гетероаралкілу;

$\text{R}^7$  вибраний з H, заміщеного або незаміщеного алкілу, аралкілу, гетероаралкілу, (гетероциклоалкіл)алкілу і (алкіл) $\text{C}(\text{O})$ -;

 $\text{X}$  вибраний із циклоалкілену і гетероциклоалкілену;

15  $\text{Y}$  вибраний з H, алкілу, - $\text{NR}^d\text{R}^e$ , гідроксіалкілу, циклоалкілу, (циклоалкіл)алкілу, арилу, аралкілу, гетероциклоалкілу, (гетероциклоалкіл)алкілу, гетероарилу, гетероаралкілу, (гетероарил)гетероциклоалкілу, (арил)гетероциклоалкілу, (аралкіл)гетероциклоалкілу, (гетероаралкіл)гетероциклоалкілу і ((гетероциклоалкіл)алкіл)гетероциклоалкілу;

20  $\text{M}$  вибраний зі зв'язку, алкілену, -O-, - $\text{C}(\text{O})$ -, - $\text{C}(\text{S})$ -, - $\text{C}(\text{O})\text{NH}$ -, - $\text{C}(\text{S})\text{NH}$ -, -S-, - $\text{S}(\text{O})$ -, - $\text{S}(\text{O})_2$ -, - $\text{NR}'$ - і - $\text{C}=\text{NR}^{11}$ -;

$\text{R}^8$  і  $\text{R}^9$  незалежно вибрані з водню, заміщеного або незаміщеного алкілу, циклоалкілу, арилу і  $\text{C}(\text{O})\text{-R}''$ ,

25 або  $\text{R}^8$  і  $\text{R}^9$  разом з атомом бору, з яким вони зв'язані, утворюють 5- або 6-членне кільце, що є повністю насиченим або частково насиченим, і яке необов'язково включає 1-3 додаткових гетероатомів членів кільця, вибраних з O, S і N,

де дане кільце необов'язково конденсоване із циклоалкілом, гетероциклічним або ароматичним кільцем;

$\text{D}$  вибраний із заміщеного або незаміщеного алкілену, алкенілену, алкінілену, арилену і циклоалкілену,

30 де одна або більше груп - $\text{CH}_2$ - в  $\text{D}$  необов'язково і незалежно замінені групою Q, що вибрана з O,  $\text{NR}''$ , S, SO,  $\text{SO}_2$  і  $\text{CR}^d\text{R}^e$ ; або

де будь-які дві суміжні групи - $\text{CH}_2$ - необов'язково замінені двома членами циклоалкіленільної групи; і

за умови, що  $\text{D}$  не включає двох суміжних груп Q, вибраних з O,  $\text{NR}''$ , S, SO і  $\text{SO}_2$ ; і

R' та R" незалежно вибрані з H, заміщеного або незаміщеного алкілу, -C(O)(алкілу), арилу, аралкілу, аміноалкілу, циклоалкілу, гетероциклоалкілу, гетероарилу;

де будь-який алкіл, алкеніл, алкініл, арил, гетероарил, циклоалкіл або гетероциклоалкіл є необов'язково додатково заміщеним;

5 або її фармацевтично прийнятну сіль, стереоізомер, таутомер або їх проліки.

У деяких варіантах здійснення інгібітор аргінази являє собою сполуку формули III, де:

R<sup>6</sup> вибраний з OR<sup>a</sup> і NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>;

R<sup>a</sup> вибраний з водню, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілу із прямим або розгалуженим ланцюгом, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)циклоалкілу, (C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub>)арилу, (C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub>)гетероциклоалкіл-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілену-, (C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub>)гетероарил-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілену- і (C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub>)арил(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілену-;

10 R<sup>b</sup> і R<sup>c</sup>, кожен незалежно, вибраний з H, -ОН, прямого або розгалуженого (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілу, -S(O)<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілу, (C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub>)арил-S(O)<sub>2</sub>-, (C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub>)гетероциклоалкіл-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілену- і (C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub>)гетероарил-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілену-;

15 R<sup>7</sup> вибраний з H, прямого або розгалуженого (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілу, (C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub>)арил(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілену-, (C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub>)гетероарил-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілену-, (C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub>)гетероциклоалкіл-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілену- і (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл-C(O)-;

X вибраний з (C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub>)циклоалкілену і (C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub>)гетероциклоалкілену;

20 Y вибраний з H, (C<sub>1</sub>-C<sub>14</sub>)алкілу, -NR'R", гідрокси(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілену, (C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub>)циклоалкілу, (C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub>)циклоалкіл-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілену, (C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub>)арилу, (C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub>)арил-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілену, (C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub>)гетероциклоалкілу, (C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub>)гетероциклоалкіл-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілену, (C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub>)гетероарилу, (C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub>)гетероарил-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілену, (C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub>)-гетероарил-(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)гетероциклоалкілену-, (C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub>)арил-(C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub>)гетероциклоалкілену-, (C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub>)арил-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл-(C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub>)гетероциклоалкілену-, (C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub>)гетероарил-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл-(C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub>)гетероциклоалкілену- і (C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub>)гетероциклоалкіл-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл(C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub>)гетероциклоалкілену-;

25 M вибраний зі зв'язку, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілену-, -O-, -C(O)-, -C(S)-, -C(O)NH-, -C(S)NH-, -S-, -S(O)-, -S(O)<sub>2</sub>-, -NR'- і -C=NR<sup>11</sup>-;

R<sup>8</sup> та R<sup>9</sup> незалежно вибрані з водню, прямого або розгалуженого (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілу, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)циклоалкілу, (C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub>)арилу і C(O)-R",

30 або R<sup>8</sup> та R<sup>9</sup> разом з атомом бору, з яким вони зв'язані, утворюють 5- або 6-членне кільце, що є повністю насиченим або частково насиченим, і яке необов'язково включає 1-3 додаткових гетероатомів членів кільця, вибраних з O, S і N,

де дане кільце необов'язково конденсоване із циклоалкілом, гетероциклічним або ароматичним кільцем;

35 D вибраний із прямого або розгалуженого (C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>)алкілену, прямого або розгалуженого (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)алкенілену, прямого або розгалуженого (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)алкінілену, (C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub>)арилу і (C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub>)циклоалкілену,

де одна або більше груп -CH<sub>2</sub>- в D необов'язково і незалежно замінені групою Q, що вибрана з O, NR", S, SO, SO<sub>2</sub> і CR'R"; або

де будь-які дві суміжні групи -CH<sub>2</sub>- необов'язково замінені двома членами (C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub>)циклоалкіленільної групи;

40 за умови, що D не включає двох суміжних груп Q, вибраних з O, NR", S, SO і SO<sub>2</sub>; і

R' і R" незалежно вибрані з H, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)алкілу, -C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)алкілену, необов'язково заміщеного (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)арилу, необов'язково заміщеного (C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub>)арил(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілену-, необов'язково заміщеного (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)аміноалкілу, необов'язково заміщеного (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)циклоалкілу, необов'язково заміщеного (C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub>)гетероциклоалкілу, необов'язково заміщеного (C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub>)гетероарилу;

45 де будь-який алкіл, алкілен, арил, гетероарил, циклоалкіл або гетероциклоалкіл необов'язково заміщений однією або більше групами, вибраними з галогену, оксо, -COOH, -CN, -NO<sub>2</sub>, -ОН, -NR<sup>d</sup>R<sup>e</sup>, -NR<sup>g</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>h</sup>, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілу, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкілу, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси, (C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub>)арилу, (C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub>)гетероарилу, (C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub>)гетероциклоалкілу, (C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub>)гетероарил(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілену і (C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub>)арилкокси;

50 де R<sup>d</sup>, R<sup>e</sup>, R<sup>g</sup> і R<sup>h</sup>, кожен незалежно, вибраний з H, прямого або розгалуженого (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілу, необов'язково заміщеного (C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub>)арил(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілену-, необов'язково заміщеного (C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub>)арилу, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)гідроксіалкілу, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)аміноалкілу, H<sub>2</sub>N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілену-, необов'язково заміщеного (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)циклоалкілу, необов'язково заміщеного (C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub>)гетероциклоалкілу, необов'язково заміщеного (C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub>)гетероарилу, необов'язково заміщеного (C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub>)арил-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілену- і NR'R"C(O)-.

У деяких варіантах здійснення сполуки формули III D вибраний з:

-L<sup>1</sup>-L<sup>2</sup>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-,

-CH<sub>2</sub>-L<sup>1</sup>-L<sup>2</sup>-CH<sub>2</sub>-,

-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-L<sup>1</sup>-L<sup>2</sup>,

60 -L<sup>1</sup>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-L<sup>2</sup>- і

$-L^1-CH_2-L^2-CH_2-$ ,

де  $L^1$  і  $L^2$  незалежно вибрані з O, NR', S, SO, SO<sub>2</sub> і CR'R".

У деяких варіантах здійснення D являє собою прямий або розгалужений (C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>)алкілен, такий як бутілен.

5 У деяких варіантах здійснення R<sup>1</sup> являє собою -OH.

У деяких варіантах здійснення R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup> і R<sup>9</sup> являють собою водень.

У деяких варіантах здійснення X являє собою (C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub>)циклоалкілен, M вибраний зі зв'язку, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілену-, -O-, -C(O)-, -C(S)-, -C(O)NH-, -C(S)NH-, -S-, -S(O)-, -S(O)<sub>2</sub>-, -NR'- і -C=NR<sup>11</sup>-; і Y являє собою -NR'R".

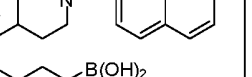
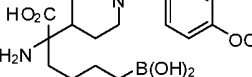
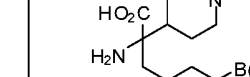
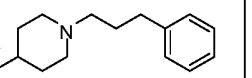
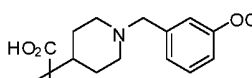
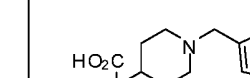
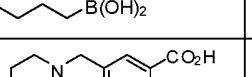
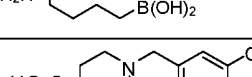
10 У деяких варіантах здійснення M являє собою зв'язок і Y являє собою -NH<sub>2</sub>.

У деяких варіантах здійснення X являє собою (C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub>)гетероциклоалкілен; M вибраний зі зв'язку, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілену-, -O-, -C(O)-, -C(S)-, -C(O)NH-, -C(S)NH-, -S-, -S(O)-, -S(O)<sub>2</sub>-, -NR'- і -C=NR<sup>11</sup>-; і Y вибраний з (C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub>)циклоалкілу, (C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub>)арилу, (C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub>)арил-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілену, (C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub>)гетероарилу і (C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub>)гетероарил-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілену.

15 У деяких варіантах здійснення інгібітор аргінази, використовуваний у способах даного винаходу, вибраний з:





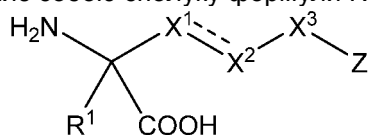

		
		
		

або їх фармацевтично прийнятної солі, стереоізомеру або їх проліків.

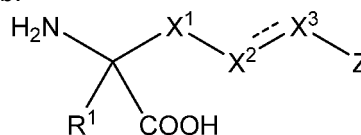
У деяких варіантах здійснення інгібітор аргінази, використовуваний у способах даного винаходу, являє собою:

HOOC-CH(NH<sub>2</sub>)-Y<sub>1</sub>-Y<sub>2</sub>-Y<sub>3</sub>-Y<sub>4</sub>-B(OH)<sub>2</sub>; де кожний з Y<sub>1</sub>, Y<sub>2</sub>, Y<sub>3</sub> і Y<sub>4</sub> вибраний з CH<sub>2</sub>, S, O, NH та N-алкілу.

У деяких варіантах здійснення інгібітор аргінази, використовуваний у способах даного винаходу, являє собою сполуку формули IVa або IVb:

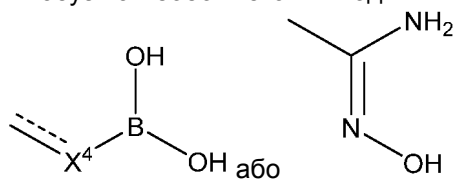


IVa



#### IVb

або її стереоізомер, лактонні проліки або їх фармацевтично прийнятну сіль, де: пунктирна лінія вказує на необов'язковий подвійний зв'язок;



Z являє собою

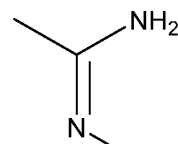
X<sup>1</sup> являє собою -(CH<sub>2</sub>)- або, коли зазначений подвійний зв'язок присутній між X<sup>1</sup> та X<sup>2</sup>, X<sup>1</sup> являє собою -(CH)-;

$X^2$  являє собою  $-(CH_2)-$  або  $-(NR^2)-$ , або, коли зазначений подвійний зв'язок присутній між  $X^1$  і  $X^2$  або між  $X^2$  і  $X^3$ ,  $X^2$  являє собою  $-(CH)-$  або  $N$ :

X<sup>3</sup> являє собою -(CH<sub>2</sub>)-, гетероатомний фрагмент, вибраний із групи, що складається з -S-, -O- і -(NR<sub>2</sub>)-, або, коли зазначений подвійний зв'язок присутній між X<sup>2</sup> і X<sup>3</sup> або між X<sup>3</sup> і X<sup>4</sup>, X<sup>3</sup> являє собою -(CH)- або N;

X<sup>4</sup> являє собою -(CH<sub>2</sub>)- або, коли зазначений подвійний зв'язок присутній між X<sup>3</sup> і X<sup>4</sup>, X<sup>4</sup> являє собою -(CH)- і перебуває в трансконфігурації;

за умови, що не більше, ніж один з  $X^2$  і  $X^3$  являє собою зазначений  $-(NR^2)-$  або зазначений гетероатомний фрагмент;



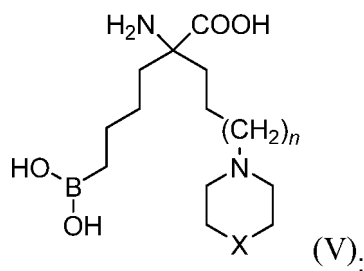
за умови, що  $X^3$  являє собою  $-(NR^2)-$ , коли  $Z$  являє собою  $-OH$ ;

за умови, що існує не більше двох подвійних зв'язків між  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$ ,  $X^4$ , і немає двох подвійних зв'язків, що мають загальний атом вуглецю;

R<sup>1</sup> являє собою одновалентну групу, відмінну від H; або R<sup>1</sup> і зазначений α-карбоксилат, коли взяті разом, утворюють лактон; і

$R^2$  незалежно являє собою H, метил або етил.

У деяких варіантах здійснення інгібітор аргінази, використовуваний у способах даного винаходу, являє собою сполуку формули V:



де:

n дорівнює 0, 1 або 2;

X являє собою  $\text{NR}^5$ ,  $\text{CR}^6\text{R}^7$ , O, S,  $\text{S(=O)}$  або  $\text{S(O)}_2$ ;

5  $\text{R}^7$  являє собою H, OH,  $\text{OR}^8$ , CN або  $\text{NR}^8\text{R}^9$ ; i

$\text{R}^5$ ,  $\text{R}^6$ ,  $\text{R}^8$  і  $\text{R}^9$  незалежно являють собою H,  $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкіл, арил, гетероарил, арил $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкіл, гетероарил $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкіл,  $-\text{C(=O)}(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкіл,  $-\text{C(=O)}(\text{арил})$ ,  $-\text{C(=O)}(\text{гетероарил})$ ,  $-\text{SO}_2(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкіл,  $-\text{SO}_2(\text{арил})$ ,  $-\text{SO}_2(\text{гетероарил})$ ,  $-\text{CONH}(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкіл,  $-\text{CONH}(\text{арил})$  або  $-\text{CONH}(\text{гетероарил})$ ; або її похідне, або її сіль.

10 Приклади інгібіторів аргінази, які можуть бути використані в способах даного винаходу, описаних у даному описі, включають сполуки, описані в додатку А, наведеному в даному описі, і, тим самим, включеному в даний опис за допомогою посилання.

У деяких варіантах здійснення інгібітор аргінази може являти собою проліки сполуки будь-якої з формул I, II або III, наприклад, де гідроксильна група у вихідній сполуці присутня у вигляді складного ефіру або карбонату, або група карбонової кислоти, що є присутньою у вихідній сполуці, представлена у вигляді складного ефіру. У деяких таких варіантах здійснення проліки метаболізуються до активної вихідної сполуки *in vivo* (наприклад, складний ефір гідролізується до відповідного гідроксилу або карбонової кислоти).

20 У деяких варіантах здійснення сполуки даного винаходу як інгібітори аргінази можуть бути рацемічними. У деяких варіантах здійснення сполуки даного винаходу як інгібітори аргінази можуть бути збагачені одним енантіомером. Наприклад, сполука даного винаходу може мати більше, ніж 30 % е.і., 40 % е.і., 50 % е.і., 60 % е.і., 70 % е.і., 80 % е.і., 90 % е.і. або навіть 95 % або більший е.і. У деяких варіантах здійснення сполука даного винаходу може мати більше, ніж один стереоцентр. У деяких таких варіантах здійснення сполуки даного винаходу можуть бути збагачені одним або більше діастереомерами. Наприклад, сполука даного винаходу може мати більше, ніж 30 % д.і., 40 % д.і., 50 % д.і., 60 % д.і., 70 % д.і., 80 % д.і., 90 % д.і. або навіть 95 % або більший д.і.

30 У деяких варіантах здійснення терапевтичний препарат інгібітору аргінази може бути збагачений для забезпечення здебільшого одним енантіомером сполуки (наприклад, формул I, II або III). Енантіомерно збагачена суміш може включати, наприклад, щонайменше 60 мольних відсотків одного енантіомеру або, більш переважно, щонайменше 75, 90, 95 або навіть 99 мольних відсотків. У деяких варіантах здійснення сполука інгібітору аргінази, збагачена одним енантіомером, по суті вільна від інших енантіомерів, де по суті вільний означає, що речовина, про яку йде мова, становить менше 10 % або менше 5 %, або менше, ніж 4 %, або менше 3 %, або менше, ніж 2 %, або менше 1 %, у порівнянні з кількістю інших енантіомерів, наприклад, у композиції або суміші сполук. Наприклад, якщо композиція інгібітору аргінази або суміші сполук включають 98 грамів першого енантіомеру і 2 грами другого енантіомеру, це буде вказувати на вміст 98 мольних відсотків першого енантіомеру і тільки 2 % другого енантіомеру.

40 У деяких варіантах здійснення терапевтичний препарат може бути збагачений для забезпечення здебільшого одним діастереомером сполуки інгібітору аргінази (наприклад, формул I, II або III). Діастереомерно збагачена суміш може включати, наприклад, щонайменше 60 мольних відсотків одного діастереомеру або, більш переважно, щонайменше 75, 90, 95 або навіть 99 мольних відсотків.

Способи лікування

45 Декілька конкретних підходів до активації Т-клітин показали досить сучасну перспективу в лікуванні пухлин. Один такий підхід припускає активацію Т-клітин шляхом блокади поверхневого антигену CTLA-4 Т-клітин за допомогою антитіла іпілімумабу. Другий підхід полягає в тому, щоб забезпечити активацію імунних контрольних точок шляхом блокування взаємодії запрограмованої загибелі клітин білка 1, або PD-1, експресованого на Т-клітинах та їх ліганді, PD-L1, виявленого в багатьох пухлинах. Третій підхід полягає в активації Т-клітинного рецептора шляхом постачання ключовими стимулюючими факторами або біогенними речовинами, такими як триптофан.

Інгібітори індоламіндіоксигенази, або IDO, були показані для відновлення позаклітинного триптофану, без якого не може стати активним Т-клітинний рецептор. Аргінін, подібно до триптофану, являє собою амінокислоту, що є основою для функціонування цитотоксичних Т-клітин. Без аргініну пухлинні специфічні цитотоксичні Т-клітини виявляються нездатними експресувати функціональний Т-клітинний рецептор на їх поверхні і, у результаті, не можуть активізуватися, проліферувати або збільшувати ефективну протипухлинну реакцію. У відповідь на секретуючі пухлину фактори, супресорні клітини мієлоїдного походження, або MDSC, накопичуються навколо пухлини та виділяють фермент аргіназу, що призводить до виснаження аргініну в мікрооточенні пухлини.

Виснаження аргініну через підвищені рівні аргінази спостерігається при нирково-клітинній карциномі та гострому мієлобластному лейкозі. Крім того, спостерігалися значні MDSC інфільтрати в підшлунковій залозі, молочній залозі і інших типах пухлин.

У деяких варіантах здійснення даного винаходу наданий спосіб лікування раку шляхом збільшення рівнів аргініну в мікрооточенні пухлини, тим самим даючи можливість активації цитотоксичних Т-клітин організму. Рівні аргініну можуть бути підвищені щонайменше до подвійної концентрації аргініну в пухлині. У деяких таких варіантах здійснення рівні аргініну в мікрооточенні підвищуються щонайменше 3-кратно, 4-кратно, 5-кратно, 6-кратно, 7-кратно, 8-кратно, 9-кратно, 10-кратно або більше, відносно рівня аргініну в даній пухлині.

Одним із засобів підвищення рівнів аргініну в мікрооточенні даної пухлини є інгібування аргінази. Інгібітори аргінази можуть сприяти протипухлинній імунній відповіді через відновлення рівнів аргініну, тим самим даючи можливість активації цитотоксичних Т-клітин організму.

Відповідно, у деяких варіантах здійснення даний винахід надає способи лікування раку, що включають введення суб'єктові, що потребує цього, терапевтично ефективної кількості засобу аргінінової терапії.

У деяких варіантах здійснення рак, що піддається лікуванню способами даного винаходу являє собою гострий лімфобластний лейкоз (ALL), гострий мієлобластний лейкоз (AML), аденокортикальну карциному, анальний рак, апендикулярний рак, атипичну тератоїдно/рабдоїдну пухлину, базально-клітинну карциному, рак жовчних проток, рак сечового міхура, рак кісток, пухлину головного мозку, астроцитому, пухлину головного і спинного мозку, гліому стовбура мозку, атипичну тератоїдно/рабдоїдну пухлину центральної нервової системи, ембріональні пухлини центральної нервової системи, рак молочної залози, пухлини бронхів, лімфому Беркитта, карциноїдну пухлину, первинну карциному невідомого походження, рак центральної нервової системи, рак шийки матки, дитячий рак, хордому, хронічний лімфоцитарний лейкоз (CLL), хронічний мієлолейкоз (CML), хронічні мієлопроліферативні захворювання, рак товстої кишки, колоректальний рак, краніофарингіому, шкірну Т-клітинну лімфому, протокову карциному in situ (DCIS), ембріональні пухлини, рак ендометрію, епендимобластому, епендимому, рак стравоходу, естезіонейробластому, саркому Юінга, екстракраніальну герміногенну пухлину, позагонадну герміногенну пухлину, позапечінковий рак жовчних протоків, рак очей, фіброзну гістіоцитому кістки, рак жовчного міхура, рак шлунку, гастроінтестинальну карциноїдну пухлину, гастроінтестинальні стромальні пухлини (GIST), герміногенну пухлину, герміногенну пухлину яєчників, гестаційну трофобластичну пухлину, гліому, волохатоклітинний лейкоз, рак голови та шиї, рак серця, гепатоцелюлярний рак, гістіоцитоз, рак клітин Лангерганса, лімфому Ходжкіна, гіпофарингіальний рак, внутрішньоочну меланому, пухлину острівців підшлункової залози, саркому Капоші, Рак нирок, гістіоцитоз клітин Лангерганса, рак гортані, лейкемію, рак порожнини рота та губ, рак печінки, лобулярну карциному in situ (LCIS), рак легенів, лімфому, пов'язану із СНІДом лімфому, макроглобулінемію, рак чоловічої грудної залози, медулобластому, медулоепітеліому, меланому, карциному Меркеля, злоякісну мезотеліому, первинний метастатичний плоскоклітинний рак шиї, карциному середньої лінії, із залученням гена NUT, рак ротової порожнини, синдром множинної ендокринної неоплазії, множинну мієлому/плазмаклітинну пухлину, фунгоїдний мікоз, мієлодиспластичний синдром, мієлодиспластичну/мієлопроліфератичну неоплазію, хронічний мієлолейкоз (CML), гострий мієлобластний лейкоз (AML), мієлому, множинну мієлому, хронічний мієлопроліфератичний розлад, рак носової порожнини, рак навколоносової пазухи, рак носоглотки, нейробластому, неходжкінську лімфому, недрібноклітинний рак легенів, рак ротової порожнини, рак порожнини рота, рак губи, орофарингеальний рак, остеосаркому, рак яєчників, рак підшлункової залози, папіломатоз, парагангліому, рак навколоносової пазухи, рак носової порожнини, рак паразитоподібних залоз, рак статевих членів, фарингеальний рак, феохромоцитому, пінеальні паренхіматозні пухлини проміжної диференціації, пінеобластому, пухлину гіпофіза, плазмаклітинну пухлину, плевролегеневу бластому, рак молочної залози, первинну лімфому

центральної нервової системи (CNS), рак передміхурової залози, рак прямої кишки, нирково-клітинний рак, Світлоклітинну нирково-клітинну карциному, рак ниркової миски, рак сечоводу, перехідно-клітинний рак, ретинобластому, рабдіоміосаркому, рак слинних залоз, саркому, синдром Сезарі, рак шкіри, дрібноклітинний рак легенів, рак тонкої кишки, саркому м'яких тканин, плоскоклітинну карциному, плоскоклітинний рак шиї, що первинно не проявляється, плоскоклітинну карциному голови і шиї (HNSCC), рак шлунку, супратенторіальні примітивні нейроектодермальні пухлини, Т-клітинну лімфому, рак яєчка, рак горла, тимому, карциному вилокової залози, рак щитоподібної залози, перехідно-клітинний рак ниркової миски і сечоводу, потрійний негативний рак молочної залози (TNBC), гестаційну трофобластичну пухлину невідомої первинної локалізації, незвичайний дитячий рак, рак уретри, рак матки, саркому матки, макроглобулінемію Вальденстрема або пухлину Вільмса.

У деяких варіантах здійснення рак, що піддається лікуванню способами даного винаходу, являє собою різновид гострого мієлобластного лейкозу (AML), раку молочної залози, колоректального раку, хронічного мієлолейкозу (CML), раку стравоходу, раку шлунку, раку легенів, меланому, недрібноклітинної карциноми легенів (NSCLC), раку підшлункової залози, раку передміхурової залози або раку нирки.

Комбінована терапія є важливим способом лікування багатьох захворювань, таких як рак. Останні наукові досягнення збільшили наше розуміння патофізіологічних процесів, які лежать в основі цих та інших складних захворювань. Таке поглиблене розуміння служить стимулом для розвитку нових терапевтичних підходів за допомогою комбінації лікарських засобів, спрямованих на декілька терапевтичних мішеней для поліпшення лікувальної відповіді, зведення до мінімуму розвитку резистентності або мінімізації несприятливих подій. У ситуаціях, при яких комбінована терапія забезпечує істотні терапевтичні переваги, є присутнім зростаючий інтерес до розробки комбінацій з новими досліджуваними лікарськими засобами, такими як інгібітори аргінази.

При розгляді введення декількох терапевтичних засобів разом, повинно стояти питання про те, якого роду лікарська взаємодія буде спостерігатися. Ця дія може бути позитивною (коли ефект препарату збільшується) або антагоністичною (коли зменшується ефект препарату), або може проявляти новий побічний ефект, що не виникає сам по собі.

Коли взаємодія призводить до збільшення впливу одного лікарського засобу або обох, ступінь, у якому кінцевий ефект комбінованих лікарських засобів більший, ніж від введення тільки одного лікарського засобу, може бути розрахований, приносячи в результаті до того, що називається "показником адитивності" (CI) (Чжоу і Талалай, 1984). Значення показника адитивності при або близько 1 вважається "адитивним"; у той час як значення більше 1 вважається "синергічним".

Даний винахід надає способи комбінованої терапії при лікуванні або профілактиці раку, що включають засоби аргінінової терапії (наприклад, інгібітор аргінази) і один або більше додаткових хіміотерапевтичних засобів.

Деякі варіанти здійснення даного винаходу належать до лікування раку, що включає введення хіміотерапевтичного засобу та інгібітору аргінази.

У деяких варіантах здійснення хіміотерапевтичним є імуностимулюючий засіб.

Хіміотерапевтичний засіб, що може бути спільно введений із засобами аргінінової терапії (наприклад, інгібіторами аргінази) у способах за даним винаходом, включають аміноглютетимід, амсакрін, анастрозол, аспарагіназу, AZD5363, вакцину проти бацили Кальметта-Герена (bCG), бікалутамід, блеоміцин, бортезоміб, бусерелін, бусулфан, камптотецин, капецитабін, карбоплатин, карфілзоміб, кармустин, хлорамбуцил, хлораохін, цисплатин, кладрибін, клодронат, кобіметиніб, колхіцин, циклофосфамід, ципротерон, цитарабін, дакарбазин, дактиноміцин, даунорубіцин, деметоксивіридин, дексаметазон, дихлороацетат, дієнестрол, діетилстилбестрол, доцетаксел, доксорубіцин, епірубіцин, ерлотиніб, естрадіол, естрадмустин, етопозид, еверолімус, екземестан, філграстим, флударабін, флуорокортизон, фторурацил, флуоксиместерон, флутамід, гемцитабін, геністеїн, гозерелін, гідроксисечовину, ідарубіцин, іфосфамід, іматиніб, інтерферон, іринотекан, леналідомід, летрозол, лейковорин, леупролід, левамизол, ломустин, лонідамін, мехлоретамін, медроксипрогестерон, мегестрол, мелфалан, меркаптопурин, мерсну, метформін, метотрексат, мілтефозин, мітоміцин, мітотан, мітоксантрон, МК-2206, нілутамід, нікодазол, октреотид, олапариб, оксаліплатин, паклітаксел, памідронат, пазопаніб, пентостатин, перифосин, плікаміцин, помалідомід, порфімер, прокарбазин, ралтитрексед, ритуксимаб, рукапариб, селуметиніб, сорафеніб, стрептозоцин, сунітиніб, сурамін, талазопариб, тамоксифен, тамозоломід, тамсиролімус, теніпозид, тестостерон, талідомід, тіогуанін, тіотепу, титаноцену дихлорид, топотекан, траметиніб, трастузумаб, третиноїн, веліпариб, вінбластин, вінкрисдин, віндезин або віндорелбін.

У деяких варіантах здійснення хіміотерапевтичний засіб, що може бути введений із засобами аргінінової терапії (наприклад, інгібіторами аргінази) у способах за даним винаходом, включають абаговомаб, адекватумумаб, афутузумаб, анатумомаб мафенатокс, аполізумаб, блінатумомаб, катумаксомаб, дурвалумаб, епратузумаб, інотузумаб озогаміцин, інтелумумаб, іпілімумаб, ізатуксимаб, ламбролізумаб, ніволумаб, окаратузумаб, олататумаб, пембролізумаб, підилізумаб, тицилимумаб, самалізумаб або тремелімумаб.

У деяких варіантах здійснення хіміотерапевтичним засобом є іпілімумаб, ніволумаб, пембролізумаб або підилізумаб.

Була розроблена множина комбінованих терапій для лікування раку. У деяких варіантах здійснення сполуки даного винаходу можуть спільно вводитися з комбінованою терапією. У таблицю 1 включені приклади комбінованої терапії, з якої сполуки даного винаходу можуть бути спільно введені.

Таблиця 1

Ілюстративні приклади комбінованих терапій для лікування раку

Назва	Терапевтичні засоби
ABV	доксорубіцин, блеоміцин, вінбластин
ABVD	доксорубіцин, блеоміцин, вінбластин, дакарбазин
AC (молочна залоза)	доксорубіцин, циклофосфамід
AC (Саркома)	доксорубіцин, цисплатин
AC (Нейробластома)	циклофосфамід, доксорубіцин
ACE	циклофосфамід, доксорубіцин, етопозид
ACe	циклофосфамід, доксорубіцин
AD	доксорубіцин, дакарбазин
AP	доксорубіцин, цисплатин
ARAC-DNR	цитарабін, даунорубіцин
B-CAVe	блеоміцин, ломустин, доксорубіцин, вінбластин
BCVPP	кармустин, циклофосфамід, вінбластин, прокарбазин, преднізон
BEACOPP	блеоміцин, етопозид, доксорубіцин, циклофосфамід, вінкрисдин, прокарбазин, преднізон, філграстим
BEp	блеоміцин, етопозид, цисплатин
BIP	блеоміцин, цисплатин, іфосфамід, мерсна
BOMP	блеоміцин, вінкрисдин, цисплатин, мітоміцин
CA	цитарабін, аспарагіназу
CABO	цисплатин, метотрексат, блеоміцин, вінкрисдин
CAF	циклофосфамід, доксорубіцин, фторурацил
CAL-G	циклофосфамід, даунорубіцин, вінкрисдин, преднізон, аспарагіназа
CAMP	циклофосфамід, доксорубіцин, метотрексат, прокарбазин
CAP	циклофосфамід, доксорубіцин, цисплатин
Ca	карбоплатин, паклітаксел
CAV	циклофосфамід, доксорубіцин, вінкрисдин
CAVE ADD	CAV і етопозид
CA-VP16	циклофосфамід, доксорубіцин, етопозид
CC	циклофосфамід, карбоплатин
CDDP/VP-16	цисплатин, етопозид
CEF	циклофосфамід, епірубіцин, фторурацил
CEPP(B)	циклофосфамід, етопозид, преднізон, з або без/блеоміцину
CEV	циклофосфамід, етопозид, вінкрисдин
CF	цисплатин, фторурацил або карбоплатин фторурацил
CHAP	циклофосфамід або циклофосфамід, альтретамін, доксорубіцин, цисплатин
ChIVPP	хлорамбуцил, вінбластин, прокарбазин, преднізон
CHOP	циклофосфамід, доксорубіцин, вінкрисдин, преднізон
CHOP-BLEO	додавання блеоміцину до CHOP
CISCA	циклофосфамід, доксорубіцин, цисплатин
CLD-BOMP	блеоміцин, цисплатин, вінкрисдин, мітоміцин
CMF	метотрексат, фторурацил, циклофосфамід

## Ілюстративні приклади комбінованих терапій для лікування раку

Назва	Терапевтичні засоби
CMFP	циклофосфамід, метотрексат, фторурацил, преднізон
CMFVP	циклофосфамід, метотрексат, фторурацил, вінкристин, преднізон
CMV	цисплатин, метотрексат, вінбластин
CNF	циклофосфамід, мітоксантрон, фторурацил
CNOP	циклофосфамід, мітоксантрон, вінкристин, преднізон
COB	цисплатин, вінкристин, блеоміцин
CODE	цисплатин, вінкристин, доксорубіцин, етопозид
COMLA	циклофосфамід, вінкристин, метотрексат, лейковорин, цитарабін
COMP	циклофосфамід, вінкристин, метотрексат, преднізон
Схема Купера	циклофосфамід, метотрексат, фторурацил, вінкристин, преднізон
COP	циклофосфамід, вінкристин, преднізон
COPE	циклофосфамід, вінкристин, цисплатин, етопозид
COPP	циклофосфамід, вінкристин, прокарбазин, преднізон
CP(Хронічний лімфоцитарний лейкоз)	хлорамбуцил, преднізон
CP (Рак яєчників)	циклофосфамід, цисплатин
CT	цисплатин, паклітаксел
CVD	цисплатин, вінбластин, дакарбазин
CVI	карбоплатин, етопозид, іфосфамід, мерсна
CVP	циклофосфамід, вінкристин, преднізон
CVPP	ломустин, прокарбазин, преднізон
CYVADIC	циклофосфамід, вінкристин, доксорубіцин, дакарбазин
DA	даунорубіцин, цитарабін
DAT	даунорубіцин, цитарабін, тіогuanін
DAV	даунорубіцин, цитарабін, етопозид
DCT	даунорубіцин, цитарабін, тіогuanін
DHAP	цисплатин, цитарабін, дексаметазон
DI	доксорубіцин, іфосфамід
DTIC/Тамоксифен	дакарбазин, тамоксифен
DVP	даунорубіцин, вінкристин, преднізон
EAP	етопозид, доксорубіцин, цисплатин
EC	етопозид, карбоплатин
EFP	етопозид, фторурацил, цисплатин
ELF	етопозид, лейковорин, фторурацил
EMA 86	мітоксантрон, етопозид, цитарабін
EP	етопозид, цисплатин
EVA	етопозид, вінбластин
FAC	фторурацил, доксорубіцин, циклофосфамід
FAM	фторурацил, доксорубіцин, мітоміцин
FAMTX	метотрексат, лейковорин, доксорубіцин
FAP	фторурацил, доксорубіцин, цисплатин
F-CL	фторурацил, лейковорин
FEC	фторурацил, циклофосфамід, епірубіцин
FED	фторурацил, етопозид, цисплатин
FL	флутамід, леупролід
FZ	флутамід, гозерелінацетатний імплант
HDMTX	метотрексат, лейковорин
Hexa-CAF	альтретамін, циклофосфамід, метотрексат, фторурацил
ICE-T	іфосфамід, карбоплатин, етопозид, паклітаксел, мерсна
IDMTX/6-MP	метотрексат, меркаптопурин, лейковорин
IE	іфосфамід, етопозид, мерсна
IfoVP	іфосфамід, етопозид, мерсна



## Ілюстративні приклади комбінованих терапій для лікування раку

Назва	Терапевтичні засоби
IPA	іфосфамід, цисплатин, доксорубіцин
M-2	вінкристин, кармустин, циклофосфамід, преднізон, мелфалан
MAC-III	метотрексат, лейковорин, дактиноміцин, циклофосфамід
MACC	метотрексат, доксорубіцин, циклофосфамід, ломустин
MACOP-B	метотрексат, лейковорин, доксорубіцин, циклофосфамід, вінкристин, блеоміцин, преднізон
MAID	мерсну, доксорубіцин, іфосфамід, дакарбазин
m-BACOD	блеоміцин, доксорубіцин, циклофосфамід, вінкристин, дексаметазон, метотрексат, лейковорин
MBC	метотрексат, блеоміцин, цисплатин
MC	мітоксантрон, цитарабін
MF	метотрексат, фторурацил, лейковорин
MICE	іфосфамід, карбоплатин, етопозид, мерсна
MINE	мерсну, іфосфамід, мітоксантрон, етопозид
mini-BEAM	кармустин, етопозид, цитарабін, мелфалан
MOBP	блеоміцин, вінкристин, цисплатин, мітоміцин
MOP	мехлоретамін, вінкристин, прокарбазин
MOPP	мехлоретамін, вінкристин, прокарбазин, преднізон
MOPP/ABV	мехлоретамін, вінкристин, прокарбазин, преднізон, доксорубіцин, блеоміцин, вінбластин
MP (множинна мієлома)	мелфалан, преднізон
MP (рак передміхурової залози)	мітоксантрон, преднізон
MTX/6-MO	метотрексат, меркаптопурин
MTX/6-MP/VP	метотрексат, меркаптопурин, вінкристин, преднізон
MTX-CDDPAdr	метотрексат, лейковорин, цисплатин, доксорубіцин
MV (рак молочної залози)	мітоміцин, вінбластин
MV (гостра мієлоцитарна лейкемія)	мітоксантрон, етопозид
M-VAC Метотрексат	вінбластин, доксорубіцин, цисплатин
MVP Мітоміцин	вінбластин, цисплатин
MVPP	мехлоретамін, вінбластин, прокарбазин, преднізон
NFL	мітоксантрон, фторурацил, лейковорин
NOVP	мітоксантрон, вінбластин, вінкристин
OPA	вінкристин, преднізон, доксорубіцин
OPPA	додавання прокарбазину до ОПА
PAC	цисплатин, доксорубіцин
PAC-I	цисплатин, доксорубіцин, циклофосфамід
PA-CI	цисплатин, доксорубіцин
PC	паклітаксел, карбоплатин або паклітаксел, цисплатин
PCV	ломустин, прокарбазин, вінкристин
PE	паклітаксел, естрадмустин
PFL	цисплатин, фторурацил, лейковорин
POC	преднізон, вінкристин, ломустин
ProMACE	преднізон, метотрексат, лейковорин, доксорубіцин, циклофосфамід, етопозид
ProMACE/cytaBOM	преднізон, доксорубіцин, циклофосфамід, етопозид, цитарабін, блеоміцин, вінкристин, метотрексат, лейковорин, котримоксазол
PRoMACE/MOPP	преднізон, доксорубіцин, циклофосфамід, етопозид, мехлоретамін, вінкристин, прокарбазин, метотрексат, лейковорин
Pt/VM	цисплатин, теніпозид
PVA	преднізон, вінкристин, аспарагіназа
PVB	цисплатин, вінбластин, блеоміцин

## Ілюстративні приклади комбінованих терапій для лікування раку

Назва	Терапевтичні засоби
PVDA	преднізон, вінкрисдин, даунорубіцин, аспарагіназа
SMF	стрептозоцин, мітоміцин, фторурацил
TAD	мехлоретамін, доксорубіцин, вінбластин, вінкрисдин, блеоміцин, етопозид, преднізон
TCF	паклітаксел, цисплатин, фторурацил
TIP	паклітаксел, іфосфамід, мерсна, цисплатин
TTT	метотрексат, цитарабін, гідрокортизон
Торо/CTX	циклофосфамід, топотекан, мерсна
VAB-6	циклофосфамід, дактиноміцин, вінбластин, цисплатин, блеоміцин
VAC	вінкрисдин, дактиноміцин, циклофосфамід
VACAdr	вінкрисдин, циклофосфамід, доксорубіцин, дактиноміцин, вінкрисдин
VAD	вінкрисдин, доксорубіцин, дексаметазон
VATH	вінбластин, доксорубіцин, тіотепу, флуоксиместерон
VBAR	вінкрисдин, кармустин, доксорубіцин, преднізон
VBCMP	вінкрисдин, кармустин, мелфалан, циклофосфамід, преднізон
VC	віндорелбін, цисплатин
VCAP	вінкрисдин, циклофосфамід, доксорубіцин, преднізон
VD	віндорелбін, доксорубіцин
Vel	вінбластин, цисплатин, іфосфамід, мерсна
VIP	етопозид, цисплатин, іфосфамід, мерсна
VM	мітоміцин, вінбластин
VMCP	вінкрисдин, мелфалан, циклофосфамід, преднізон
VP	етопозид, цисплатин
V-TAD	етопозид, тіогуанін, даунорубіцин, цитарабін
5+2	цитарабін, даунорубіцин, мітоксантрон
7+3	цитарабін з/ даунорубіцин або ідарубіцин або мітоксантрон
"8 в 1"	метилпреднізон, вінкрисдин, ломустин, прокарбазин, гідроксисечовина, цисплатин, цитарабін, дакарбазин

У деяких варіантах здійснення спільно введений хіміотерапевтичний засіб вибраний з інгібітору метаболічного ферменту, такого як глюкозні транспортери, гексокіназа, піруваткіназа M2, лактат дегідрогенази 1 або 2, піруват дегідрогеназа-кінази, синтаза жирних кислот і глутамінази. У деяких варіантах здійснення даний інгібітор інгібує лактат дегідрогенази 1 або 2, або глутаміназу. У деяких варіантах здійснення інгібітором є CB-839.

У деяких варіантах здійснення спільно введений хіміотерапевтичний засіб являє собою терапевтичний імунонкологічний засіб, такий як інгібітор аргінази, CTLA-4, індоламін 2,3-діоксигеназа і/або PD-1/PD-L1. У деяких варіантах здійснення імунонкологічним засобом є абаговомаб, адекватумумаб, афутузумаб, анатумомаб мафенатокс, аполізумаб, блінатумомаб, катумаксомаб, дурвалумаб, епратузумаб, індоксимод, інотузумаб озогаміцин, інтелумумаб, іпілімумаб, ізатуксимаб, ламбролізумаб, ниволумаб, окаратузумаб, олататумаб, пембролізумаб, підилізумаб, тицилимумаб, самалізумаб або тремелімумаб. У деяких варіантах здійснення імунонкологічним засобом є індоксимод, іпілімумаб, ниволумаб, пембролізумаб або підилізумаб. У деяких варіантах здійснення імунонкологічним засобом є іпілімумаб.

У деяких варіантах здійснення спосіб лікування або профілактики раку додатково включає проведення одного або більше нехімічних способів лікування раку, таких як променева терапія, хірургія, термоабляція, терапія фокусованим ультразвуком, кріотерапія або їх комбінація.

Клітинні шляхи здійснення більше схожі на тканинні, ніж на магістральні. Існує кількаразова надмірність або альтернативні шляхи застосування, за якими відбувається активація у відповідь на шлях інгібування. Ця надмірність сприяє появі резистентних клітин або організмів під селективним тиском націленого засобу, що призведе до лікарської стійкості і клінічних рецидивів.

У деяких випадках, хтось може перебороти імунну евазію через додавання іншого терапевтичного засобу. Як показано на фіг.3, обробка пухлин як протираковим засобом

(наприклад, анти-CTLA-4), так і інгібітором аргінази призвела в результаті до помітного зниження росту пухлини. Із цієї причини для ефективного лікування багатьох пухлин часто потрібна комбінована терапія.

У деяких варіантах здійснення даного винаходу хіміотерапевтичний засіб вводять одночасно з інгібітором аргінази. У деяких варіантах здійснення хіміотерапевтичний засіб вводять протягом від близько 5 хвилин до близько 168 годин до або після інгібітору аргінази.

Визначення

Термін "ацил" прийнятий у даній галузі і належить до групи, представленої загальною формулою вуглеводеньC(O)-, переважно алкілC(O)-.

Термін "ациламіно" прийнятий у даній галузі і належить до аміногрупи, заміщеної ацильною групою, і може бути представлений, наприклад, формулою вуглеводеньC(O)NH-.

Термін "ацилокси" прийнятий у даній галузі і належить до групи, представленої загальною формулою вуглеводеньC(O)O-, переважно алкілC(O)O-.

Термін "алкокси" належить до алкільної групи, переважно нижчої алкільної групі, що має приєднаний до неї кисень. Ілюстративні алкоксигрупи включають метокси, етокси, пропокси, трет-бутокси та подібні.

Термін "алкоксіалкіл" належить до алкільної групи, заміщеної алкоксигрупою, і може бути представлений загальною формулою алкіл-O-алкіл.

Термін "алкеніл", як використано в даному описі, належить до аліфатичної групи, що включає щонайменше один подвійний зв'язок, і призначена для включення як "незаміщених алкенілів", так і "заміщених алкенілів", останній з яких належить до алкенільних груп, які мають замісники, що заміщують водень на одному або більше атомах вуглецю алкенільної групи. Такі замісники можуть існувати на одному або більше атомах вуглецю, які включені чи ні в один або більше подвійних зв'язків. Більше того, такі замісники включають всі, які передбачаються алкільними групами, як показано нижче, за винятком тих випадків, які перешкоджають стабільності. Наприклад, заміщення алкенільних груп передбачається однією або більше алкільними, карбоциклільними, арильними, гетероциклільними або гетероарильними групами.

"Алкільна" група і "алкан" являють собою неароматичний вуглеводень із прямим або розгалуженим ланцюгом, що є повністю насиченим. Звичайно пряма або розгалужена алкільна група має від 1 до приблизно 20 атомів вуглецю, переважно від 1 до приблизно 10, якщо спеціально не визначене інше. Приклади алкільних груп із прямим або розгалуженим ланцюгом включають метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил, гексил, пентил і октил. Алкільна група із прямим або розгалуженим C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> ланцюгом також називається "нижчою алкільною" групою.

Більше того, термін "алкіл" (або "нижчий алкіл"), як використовується у всьому описі, у прикладах і формулі винаходу, призначений для включення як "незаміщених алкілів", так і "заміщених алкілів", останній з яких належить до алкільних фрагментів, які мають замісники, що заміщують водень на одному або більше атомах вуглецю вуглеводневого скелета. Такі замісники, якщо спеціально не зазначено інше, можуть включати, наприклад, галоген, гідроксил, карбоніл (такий як карбонксил, алкоксикарбоніл, форміл або ацил), тіокарбоніл (такий як складний тіоефір, тіоацетат або тіоформіат), алкоксил, фосфорил, фосфат, фосфонат, фосфінат, аміно, амід, амідин, імін, ціано, нітро, азидо, сульфгідрил, алкілтіо, сульфат, сульфонат, сульфамойл, сульфонамід, сульфоніл, гетероцикліл, аралкіл або ароматичний або гетероароматичний фрагмент. Фахівцеві в даній галузі техніки буде очевидно, що групи, які заміщують на вуглеводневому ланцюзі, самі по собі можуть бути заміщеними, при необхідності. Наприклад, замісники заміщеного алкілу можуть включати заміщені і незаміщені форми аміно, азидо, іміно, амід, фосфорильних (включаючи фосфонат і фосфінат), сульфонільних (включаючи сульфат, сульфонамід, сульфамойл і сульфонат) і силільних груп, а також простих ефірів, алкілтіо, карбонілів (включаючи кетони, альдегіди, карбоксилати та складні ефіри), -CF<sub>3</sub>, -CN і подібні. Прикладами заміщених алкілів є такі, як описано нижче. Циклоалкіли можуть бути додатково заміщені алкілами, алкенілами, алкокси, алкілтіо, аміноалкілами, карбоніл-заміщеними алкілами, -CF<sub>3</sub>, -CN і подібними.

Термін "C<sub>x-y</sub>", коли використовується у зв'язку з хімічною групою, такою як ацил, ацилокси, алкіл, алкеніл, алкініл або алкокси, означає включення груп, які включають від x до y атомів вуглецю в ланцюзі. Наприклад, термін "C<sub>x-y</sub>алкіл" належить до заміщених або незаміщених насичених вуглеводневих груп, включаючи алкільну групу із прямим ланцюгом і алкільну групу з розгалуженим ланцюгом, що включає від x до y атомів вуглецю в ланцюзі, включаючи галогеналкільні групи, такі як трифторметил і 2,2,2-трифторетил, і т.д. C<sub>0</sub> алкіл являє собою водень, коли дана група перебуває в кінцевому положенні, і зв'язок, якщо перебуває усередині. Терміни "C<sub>2-y</sub>алкеніл" і "C<sub>2-y</sub>алкініл" належать до заміщених або незаміщених ненасичених

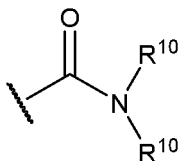
аліфатичних груп, аналогічним за довжиною і можливому заміщенні алкілам, описаним вище, але які включають щонайменше один подвійний або потрійний зв'язок, відповідно.

Термін "алкіламіно", як використано в даному описі, належить до аміногрупи, заміщеної щонайменше однією алкільною групою.

5 Термін "алкілтіо", як використано в даному описі, належить до тіольної групи, заміщеної алкільною групою, і може бути представлена загальною формулою алкілS-.

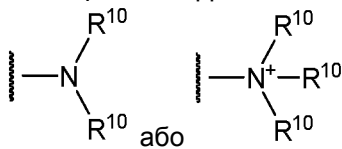
Термін "алкініл", як використано в даному описі, належить до аліфатичної групи, що включає щонайменше один потрійний зв'язок, і призначений для включення як "незаміщених алкінілів", так і "заміщених алкінілів", останній з яких належить до алкінільних груп, що мають замісники, 10 що заміщують водень на одному або більше атомах вуглецю алкінільної групи. Такі замісники можуть існувати на одному або більше атомах вуглецю, які включені або не включені в один або більше потрійних зв'язків. Крім того, такі замісники включають всі, які передбачаються алкільними групами, як обговорено вище, за винятком тих випадків, які перешкоджають стабільності. Наприклад, заміщення алкінільних груп передбачається однією або більше 15 алкільними, карбоциклічними, арильними, гетероциклічними або гетероарильними групами.

Термін "амід", як використано в даному описі, належить до групи



де кожен R<sup>10</sup> незалежно являє собою водень або вуглеводневу групу, або два R<sup>10</sup>, взяті разом з атомом N, до якого вони приєднані, утворюють гетероцикл, що має від 4 до 8 атомів у 20 кільцевій структурі.

Терміни "амін" і "аміно" є загальноприйнятими в даній галузі і належать як до незаміщених, так і до заміщених амінів та їх солей, наприклад, фрагмента, що може бути представлений як:



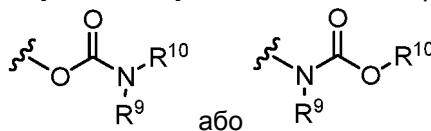
де кожен R<sup>10</sup> незалежно являє собою водень або вуглеводневу групу, або два R<sup>10</sup>, взяті 25 разом з атомом N, до якого вони приєднані, утворюють гетероцикл, що має від 4 до 8 атомів у кільцевій структурі.

Термін "аміноалкіл", як використано в даному описі, належить до алкільної групи, заміщеної аміногрупою.

30 Термін "аралкіл", як використано в даному описі, належить до алкільної групи, заміщеної арильною групою.

Термін "арил", як використано в даному описі, включає заміщені або незаміщені 35 однокільцеві ароматичні групи, у яких кожен атом кільця являє собою атом вуглецю. Переважно кільце являє собою 5-7-членне кільце, більш переважно 6-членне кільце. Термін "арил" також включає поліциклічні кільцеві системи, що мають два або більше циклічних кільця, у яких два або більше атоми вуглецю сполучені із двома сусідніми кільцями, де щонайменше одне з кілець є ароматичним, а інші циклічні кільця являють собою, наприклад, циклоалкіли, циклоалкеніли, циклоалкініли, арили, гетероарили і/або гетероцикліли. Арильні групи включають бензол, нафталін, фенантрен, фенол, анілін і подібні.

Термін "карбамат" прийнятий у даній галузі і належить до а групи:



40 де R<sup>9</sup> і R<sup>10</sup> незалежно являє собою водень або вуглеводневу групу, таку як алкільна група, або R<sup>9</sup> і R<sup>10</sup>, взяті разом з атомом(ами), що перебуває між ними, утворюють гетероцикл, який має від 4 до 8 атомів у кільцевій структурі.

45 Терміни "карбоцикл" і "карбоциклічний", як використано в даному описі, належить до насиченого або ненасиченого кільця, у якому кожен атом кільця являє собою атом вуглецю. Термін карбоцикл включає як ароматичні карбоцикли, так і неароматичні карбоцикли. Неароматичні карбоцикли включають як циклоалканові кільця, у яких всі атоми вуглецю є насиченими, так і циклоалкенові кільця, які включають щонайменше один подвійний зв'язок. "Карбоцикл" включає 5-7-членні моноциклічні і 8-12-членні біциклічні кільця. Кожне кільце

біциклічного карбоциклу може бути вибрано з насиченого, ненасиченого і ароматичного кільця. Карбоцикл включає біциклічні молекули, у яких один, два або три, або більше атоми розподілені між двома кільцями. Термін "конденсований карбоцикл" належить до біциклічного карбоциклу, у якому кожне з кілець сполучене двома сусідніми атомами з іншим кільцем. Кожне кільце

5 конденсованого карбоциклу може бути вибрано з насиченого, ненасиченого і ароматичного кільця. В ілюстративному варіанті здійснення ароматичне кільце, наприклад феніл, може бути конденсоване з насиченим або ненасиченим кільцем, наприклад, циклогексаном, циклопентаном або циклогексаном. Будь-яка комбінація насиченого, ненасиченого і ароматичного біциклічного кільця, як дозволяє валентність, включена у визначення карбоциклічний. Приклади "карбоциклів" включають циклопентан, циклогексан,

10 біцикло[2.2.1]гептан, 1,5-циклооктадієн, 1,2,3,4-тетрагідронафталін, біцикло[4.2.0]окт-3-єн, нафталін і адамантан. Приклади конденсованих карбоциклів включають декалін, нафталін, 1,2,3,4-тетрагідронафталін, біцикло[4.2.0]октан, 4,5,6,7-тетрагідро-1Н-інден і біцикло[4.1.0]гепт-3-єн. "Карбоцикли" можуть бути заміщені в будь-якому одному або більше положеннях, здатних нести атом водню.

"Циклоалкільна" група являє собою циклічний вуглеводень, що є повністю насиченим. "Циклоалкіл" включає моноциклічні і біциклічні кільця. Зазвичай, моноциклічна циклоалкільна група має від 3 до близько 10 атомів вуглецю, більш конкретно 3-8 атомів вуглецю, якщо спеціально не визначено інше. Друге кільце біциклічного циклоалкілу може бути вибрано з насиченого, ненасиченого і ароматичного кільця. Циклоалкіл включає біциклічні молекули, у яких один, два або три, або більше атоми розподілені між двома кільцями. Термін "конденсований циклоалкіл" належить до біциклічного циклоалкілу, у якому кожне з кілець сполучено двома сусідніми атомами з іншим кільцем. Друге кільце конденсованого біциклічного циклоалкілу може бути вибрано з насиченого, ненасиченого і ароматичного кільця.

20 "Циклоалкенільна" група являє собою циклічний вуглеводень, що включає один або більше подвійних зв'язків.

Термін "карбоцикліалкіл", як використано в даному описі, належить до алкільної групи, заміщеної карбоциклічною групою.

Термін "карбонат" прийнятий у даній галузі і належить до групи  $-\text{OCO}_2\text{-R}^{10}$ , де  $\text{R}^{10}$  являє собою вуглеводневу групу.

Термін "карбокси", як використано в даному описі, належить до групи, представленої формулою  $-\text{CO}_2\text{H}$ .

Термін "складний ефір", як використано в даному описі, належить до групи  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{10}$ , де  $\text{R}^{10}$  являє собою вуглеводневу групу.

Термін "простий ефір", як використано в даному описі, належить до вуглеводневої групи, зв'язаної через атом кисню з іншою вуглеводневою групою. Відповідно, простий ефірний замісник вуглеводневої групи може являти собою вуглеводень-О-. Прості ефіри можуть бути або симетричними, або несиметричними. Приклади простих ефірів включає, але, не обмежуючись ними, гетероцикл-О-гетероцикл і арил-О-гетероцикл. Прості ефіри включають

35 "алкоксіалкільні" групи, які можуть бути представлені загальною формулою алкіл-О-алкіл.

Терміни "гало" і "галоген", як використано в даному описі, означають галоген і включають хлор, фтор, бром і йод.

Терміни "гетаралкіл" і "гетероаралкіл", як використано в даному описі, належать до алкільної групи, заміщеної гетарильною групою.

Термін "гетероалкіл", як використано в даному описі, належить до насиченого або ненасиченого ланцюга атомів вуглецю і щонайменше одного гетероатома, де немає сусідніх гетероатомів.

Терміни "гетероарил" і "гетарил" включають заміщені або незаміщені ароматичні одиничні кільцеві структури, переважно 5-7-членні кільця, більш переважно 5-6-членні кільця, чиї кільцеві структури включають щонайменше один гетероатом, переважно один-чотири гетероатомів, більш переважно один або два гетероатомів. Терміни "гетероарил" і "гетарил" також включають поліциклічні кільцеві системи, що мають два або більше циклічні кільця, у яких два або більше атоми вуглецю сполучені із двома сусідніми кільцями, де щонайменше одне з кілець є гетероароматичним, при цьому, наприклад, інші циклічні кільця являють собою циклоалкіли, циклоалкеніли, циклоалкініли, арили, гетероарили і/або гетероцикліли. Гетероарильні групи

50 включають, наприклад, пірол, фуран, тіофен, імідазол, оксазол, тіазол, піразол, піридин, піразин, піридазин і піримідин, і подібні.

Термін "гетероатом", як використано в даному описі, означає атом будь-якого елемента, відмінного від вуглецю або водню. Переважними гетероатомами є азот, кисень і сірка.

Терміни "гетероцикліл", "гетероцикл" і "гетероциклічний" належать до заміщених або незаміщених неароматичних кільцевих структур, переважно 3-10-членним кільцям, більш переважно 3-7-членним кільцям, чії кільцеві структури включають щонайменше один гетероатом, переважно один-чотири гетероатомів, більш переважно один або два гетероатомів.

5 Терміни "гетероцикліл" і "гетероциклічний" також включають поліциклічні кільцеві системи, що мають два або більше циклічні кільця, у яких два або більше атоми вуглецю сполучені із двома сусідніми кільцями, де щонайменше одне з кілець є гетероциклічним, при цьому, наприклад, інші циклічні кільця являють собою циклоалкіли, циклоалкеніли, циклоалкініли, арили, гетероарили і/або гетероцикліли. Гетероциклільні групи включають, наприклад, піперидин, 10 піперазин, піролідин, морфолін, лактони, лактами і подібні.

Термін "гетероциклілалкіл", як використано в даному описі, належить до алкільної групи, заміщеної гетероциклільною групою.

Термін "вуглеводень", як використано в даному описі, належить до групи, що зв'язана через атом вуглецю, що не має  $=O$  або  $=S$  замісника і зазвичай має щонайменше один вуглець-водневий зв'язок і первинний основний вуглецевий ланцюг, але може необов'язково включати гетероатом. Таким чином, групи подібні метилу, етоксіетилю, 2-піридилу і трифторметилу вважаються вуглеводнями для цілей даного винаходу, але замісники, такі як ацетил (який має  $=O$  замісник на зв'язуючому атомі вуглецю) і етокси (який зв'язаний через кисень, не вуглець) такими не являються. Вуглеводневі групи включають, але, не обмежуючись ними, арил, 20 гетероарил, карбоцикл, гетероцикліл, алкіл, алкеніл, алкініл та їх комбінації.

Термін "гідроксіалкіл", як використано в даному описі, належить до алкільної групи, заміщеної гідроксигрупою.

Термін "нижчий", коли використовується у зв'язку з хімічним фрагментом, таким як ацил, ацилокси, алкіл, алкеніл, алкініл або алкокси, призначений для включення груп, у яких присутні 25 десять або менше неводневих атомів у даному заміснику, переважно шість або менше. "Нижчий алкіл", наприклад, належить до алкільної групи, що включає десять або менше атомів вуглецю, переважно шість або менше. У деяких варіантах здійснення ацил, ацилокси, алкіл, алкеніл, алкініл або алкокси замісники, визначені в даному описі, являють собою, відповідно, нижчий ацил, нижчий ацилокси, нижчий алкіл, нижчий алкеніл, нижчий алкініл або нижчий алкокси, де вони застосовуються як окремо або в комбінації з іншими замісниками, як у гідроксіалкілі та аралкілі (у цьому випадку, наприклад, атоми в арильній групі не враховуються при підрахунку атомів вуглецю в алкільному заміснику).

Терміни "поліцикліл", "поліцикл" і "поліциклічний" належать до двох або більше кілець (наприклад, циклоалкілум, циклоалкенілум, циклоалкінілум, арилум, гетероарилум і/або гетероциклілам), у яких два або більше атоми сполучені із двома сусідніми кільцями, наприклад, кільця є "конденсованими кільцями". Кожне з кілець поліциклу може бути заміщеним або незаміщеним. У деяких варіантах здійснення кожне кільце поліциклу включає від 3 до 10 атомів у кільці, переважно від 5 до 7.

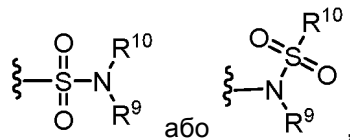
Термін "силіл" належить до силіконової групи із трьома приєднаними до неї вуглеводневими 40 фрагментами.

Термін "заміщений" належить до груп, які мають замісників, що заміщують водень на одному або більше атомах вуглецю основного ланцюга. Варто розуміти, що "заміщення" або "заміщений" включає умову, яка має на увазі, що таке заміщення відповідає припустимій валентності заміщеного атома і даного замісника, і що заміщення призводить у результаті до стабільної сполуки, наприклад, що не піддається спонтанному перетворенню, такому як перегрупування, циклізація, відщеплення і т.д. Як використано в даному описі, термін "заміщений" передбачається для включення всіх припустимих замісників органічних сполук. У широкому аспекті припустимі замісники включають ациклічні і циклічні, розгалужені і нерозгалужені, карбоциклічні і гетероциклічні, ароматичні і неароматичні замісники органічних сполук. Припустимих замісників може бути один або більше, і вони можуть бути однаковими або різними для відповідних органічних сполук. Для цілей даного винаходу, гетероатом, такі як азот, можуть мати водневі замісники і/або будь-які припустимі замісники органічних сполук, описані в даному описі, які задовольняють валентності гетероатомів. Замісники можуть включати будь-які замісники, описані в даному описі, такі як галоген, гідроксил, карбоніл (такий як карбоксил, алкоксикарбоніл, форміл або ацил), тіокарбоніл (такий як складний тіоефір, тіоацетат або тіоформіат), алкоксил, фосфорил, фосфат, фосфонат, фосфінат, аміно, амід, амідин, імін, ціано, нітро, азидо, сульфгідрил, алкілтіо, сульфат, сульфонат, сульфамойл, сульфонамід, сульфоніл, гетероцикліл, аралкіл або ароматичний, або гетероароматичний фрагмент. Фахівцеві в даній галузі техніки буде очевидно, що замісники самі по собі можуть 60 бути заміщеними, при необхідності. Якщо в даному описі немає спеціальних вказівок на

"незаміщений" відносно хімічних груп, розуміється включення заміщених варіантів. Наприклад, при посиланні на "арильну" групу або фрагмент мається на увазі включення як заміщених, так і незаміщених варіантів.

Термін "сульфат" прийнятий у даній галузі і належить до групи  $-\text{OSO}_3\text{H}$  або її фармацевтично прийнятної солі.

Термін "сульфонамід" прийнятий у даній галузі і належить до групи, представлені загальною формулою:



де  $\text{R}^9$  і  $\text{R}^{10}$  незалежно являє собою водень або вуглеводень, такий як алкіл, або  $\text{R}^9$  і  $\text{R}^{10}$ , взяті разом із проміжним атомом(ами), утворюють гетероцикл, що має від 4 до 8 атомів у кільцевій структурі.

Термін "сульфоксид" прийнятий у даній галузі і належить до групи  $-\text{S}(\text{O})-\text{R}^{10}$ , де  $\text{R}^{10}$  являє собою вуглеводень.

Термін "сульфонат" прийнятий у даній галузі і належить до групи  $\text{SO}_3\text{H}$  або її фармацевтично прийнятної солі.

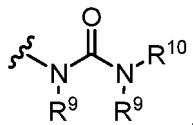
Термін "сульфон" прийнятий у даній галузі і належить до групи  $-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^{10}$ , де  $\text{R}^{10}$  являє собою вуглеводень.

Термін "тіоалкіл", як використано в даному описі, належить до алкільної групи, заміщеної тіольною групою.

Термін "складний тіоефір", як використано в даному описі, належить до групи  $-\text{C}(\text{O})\text{SR}^{10}$  або  $-\text{SC}(\text{O})\text{R}^{10}$ , де  $\text{R}^{10}$  являє собою вуглеводень.

Термін "простий тіоефір", як використано в даному описі, є еквівалентом простого ефіру, де кисень заміщений атомом сірки.

Термін "сечовина" визнаний в даній галузі техніки і може бути представлений загальною формулою:



де  $\text{R}^9$  і  $\text{R}^{10}$  незалежно являють собою водень або вуглеводень, такий як алкіл, або у випадку, коли  $\text{R}^9$  взятий разом з  $\text{R}^{10}$  і проміжним атомом(ами), утворює гетероцикл, що має від 4 до 8 атомів у кільцевій структурі.

"Захисна група" належить до групи атомів, які при приєднанні до реакційноздатної функціональної групи в даній молекулі, захищають, зменшують або охороняють реакційну активність функціональної групи. Як правило, захисні групи можуть бути селективно вилучені за бажанням у ході проведення синтезу. Приклади захисних груп можуть бути знайдені в Greene and Wuts, *Protective Groups in Organic Chemistry*, 3rd Ed., 1999, John Wiley & Sons, NY and Harrison et al., *Compendium of Synthetic Organic Methods*, Vols. 1-8, 1971-1996, John Wiley & Sons, NY. Ілюстративні приклади азотзахисних груп включають, але, не обмежуючись ними, форміл, ацетил, трифторацетил, бензил, бензилоксикарбоніл ("CBZ"), трет-бутоксикарбоніл ("Boc"), триметилсиліл ("TMS"), 2-триметилсилілетансульфоніл ("TES"), тритил і заміщені тритильні групи, алілоксикарбоніл, 9-фторенілметилоксикарбоніл ("FMOC2"), нітровератрилоксикарбоніл ("Nvoc") і подібні. Ілюстративні приклади гідроксилзахисних груп включають, але, не обмежуючись ними, такі, де гідроксильні групи або ацилюють (етерифікацією), або алкілюють у такі, як прості бензилові або тритилові ефіри, а також прості алкілові ефіри, тетрагідропіранілові ефіри, триалкілсилілові ефіри (наприклад, TMS або TIPS групи), гліколеві ефіри, такі як етиленгліколеві і пропіленгліколеві похідні, і алілові ефіри.

Як використано в даному описі, терапевтичний засіб, що "запобігає" розладу або стану, належить до сполуки, що у вибіркового показнику знижує виникнення стану або розладу в обробленому зразку в порівнянні з неопрацьованим контрольним зразком, або сповільнює початок або зменшує тяжкість одного або більше симптомів розладу або стану, у порівнянні з неопрацьованим контрольним зразком.

Термін "лікування" включає профілактичний і/або терапевтичний засіб лікування. Термін "профілактичний або терапевтичний засіб" лікування визнаний у даній галузі техніки і включає введення хазяїнові однієї або більше композицій, що заявляються. Якщо їх вводять до клінічних проявів небажаного стану (наприклад, хвороби або інших небажаних станів тварини-хазяїна), то лікування є профілактичним (тобто воно захищає приймаючу сторону проти небажаних станів,

що розвиваються), у той час як якщо їх вводять після прояву небажаних станів, лікування є терапевтичним (тобто воно покликане зменшити, поліпшити або стабілізувати існуючий небажаний стан або побічні ефекти, які їх викликають).

Термін "проліки" призначений для охоплення сполук, які у фізіологічних умовах перетворюються у терапевтично активні засоби даного винаходу (наприклад, у сполуку формули I, II або III). Загальний спосіб одержання проліків полягає у виборі однієї або більше груп, які гідролізуються у фізіологічних умовах для виявлення бажаної молекули. В інших варіантах здійснення проліки перетворюється за допомогою ферментативної активності тварини-хазяїна. Наприклад, складні ефіри або карбонати (наприклад, складні ефіри або карбонати спиртів або карбонових кислот) є переважними проліками даного винаходу. У деяких варіантах здійснення деякі або всі сполуки формули I у препаратах, представлених вище, можуть бути замінені відповідними підходящими проліками, наприклад, у яких гідроксил у вихідній сполуці присутній у вигляді складного ефіру або карбонату, або карбонова кислота у вихідній сполуці присутня у вигляді складного ефіру.

Фармацевтичні композиції

У деяких варіантах здійснення даний винахід надає фармацевтичну композицію, що включає хіміотерапевтичний засіб та інгібітор аргінази, такий як сполука формули I, II, III або її фармацевтично прийнятна сіль.

У деяких варіантах здійснення даний винахід надає фармацевтичний препарат, що підходить для застосування пацієнтові-людині, що включає хіміотерапевтичний засіб, такий як іпілімумаб, ниволумаб, пембролізумаб або підилізумаб, і кожна із сполук, наведених вище (наприклад, інгібітор аргінази, такий як сполука формули I, II або III) і один або більше фармацевтично прийнятних ексципієнтів. У деяких варіантах здійснення дані фармацевтичні препарати можуть бути використані при лікуванні або профілактиці стану або захворювання, як описано в даному описі. У деяких варіантах здійснення дані фармацевтичні препарати володіють досить низькою пірогенною активністю, що є підходящим для застосування пацієнтові-людині.

В одному з варіантів здійснення даний винахід надає фармацевтичний набір, що включає хіміотерапевтичний засіб, такий як іпілімумаб, ниволумаб, пембролізумаб або підилізумаб, і інгібітор аргінази, такий як сполука формули I, II, III або її фармацевтично прийнятна сіль, і необов'язково інструкції про те, як вводити даний хіміотерапевтичний засіб та інгібітор аргінази.

Композиції і способи даного винаходу можуть застосовуватися для лікування індивідуума, що потребує цього. У деяких варіантах здійснення індивідуумом є ссавець, такий як людина або ссавець, що не є людиною. При введенні тварині, такий як людина, композицію або сполуку переважно вводять у вигляді фармацевтичної композиції, що включає, наприклад, сполуку даного винаходу і фармацевтично прийнятний носій. Фармацевтично прийнятні носії добре відомі в даній галузі техніки і включають, наприклад, водні розчини, такі як вода або забуферений фізіологічний сольовий розчин або інші розчинники або носії, такі як гліколі, гліцерин, олії, такі як оливкова олія, або органічні складні ефіри, що ін'єктуються. У переважному варіанті здійснення, коли такі фармацевтичні композиції призначені для введення людині, особливо для інвазивних шляхів введення (тобто шляхів, таких як ін'єкція або імплантація, щоб уникнути транспорту або дифузії через епітеліальний бар'єр), водний розчин є апірогенним або по суті апірогенним. Ексципієнти можуть бути вибрані, наприклад, для ефективного уповільненого вивільнення засобу або для селективного націлювання на одну або більше клітин, тканин або органів. Фармацевтична композиція може бути в одиничній дозованій формі, такий як таблетка, капсула (включаючи капсулу, що розкривається, і желатинову капсулу), гранула, ліофільний для розчинення порошок, розчин, сироп, супозиторій, ін'єкція або подібне. Композиція також може бути присутньою у трансдермальній системі доставки, наприклад, шкірному пластирі. Композиція також може бути присутньою у розчині, що підходить для місцевого введення, такому як очні краплі.

Фармацевтично прийнятний носій може включати фізіологічно прийнятні засоби, які впливають, наприклад, на стабілізацію, збільшення розчинності або на збільшення всмоктуваності сполуки, такої як сполука даного винаходу. Такі фізіологічно прийнятні засоби включають, наприклад, вуглеводи, такі як глюкоза, сахароза або декстрини, антиоксиданти, такі як аскорбінова кислота або глутатіон, хелатуючі агенти, білки з низькою молекулярною масою або інші стабілізатори або ексципієнти. Вибір фармацевтично прийнятного носія, включаючи фізіологічно прийнятний засіб, залежить, наприклад, від шляху введення композиції. Препарат або фармацевтична композиція може являти собою лікарську систему доставки лікарського засобу, що самоемульгується, або лікарську систему доставки, що самомікроемульгується. Фармацевтична композиція (препарат) також може бути у вигляді ліпосом або іншого



полімерного матриксу, у який вона може включатися, наприклад, сполука даного винаходу. Ліпосоми, наприклад, які включають фосфоліпіди або інші ліпіди, є нетоксичними, фізіологічно прийнятними і носіями, що метаболізуються, які просто виготовити та вводити.

5 Фраза "фармацевтично прийнятний" застосовується в даному описі відносно таких сполук, матеріалів, композицій і/або дозованих форм, які є, з медичної точки зору, придатними для використання при контакті із тканинами людини і тварин, без надмірної токсичності, подразнення, алергійних реакцій або інших проблем або ускладнень, порівняно з розумним співвідношенням користь/ризик.

10 Фраза "фармацевтично прийнятний носій", як використано в даному описі, означає фармацевтично прийнятний матеріал, композицію або наповнювач, такий як рідкий або твердий наповнювач, розріджувач, ексципієнт, розчинник або інкапсулюючий матеріал. Кожен носій повинен бути "прийнятним", у сенсі бути сумісним з іншими інгредієнтами сформульованого препарату, і нешкідливим для даного пацієнта. Деякі приклади речовин, які можуть служити фармацевтично прийнятними носіями, включають: (1) цукри, такі як лактоза, глюкоза і сахароза; 15 (2) крохмалі, такі як кукурудзяний крохмаль і картопляний крохмаль; (3) целюлозу і її похідні, такі як натрійкарбоксиметилцелюлоза, етилцелюлоза і ацетат целюлози; (4) порошковий трагакант; (5) солод; (6) желатин; (7) тальк; (8) ексципієнти, такі як олія какао і супозиторні воски; (9) олії, такі як арахісова олія, бавовняна олія, сафлорова олія, кунжутна олія, оливкова олія, кукурудзяна олія та соєва олія; (10) гліколі, такі як пропіленгліколь; (11) поліолі, такі як 20 гліцерин, сорбітол, манітол і поліетиленгліколь; (12) складні ефіри, такі як етилолеат і етиллаурат; (13) агар; (14) буферуючі агенти, такі як гідроксид магнію та гідроксид алюмінію; (15) альгінову кислоту; (16) апірогенну воду; (17) ізотонічний сольовий розчин; (18) розчин Рінгера; (19) етиловий спирт; (20) забуферені фосфатом розчини; і (21) інші нетоксичні сумісні речовини, використовувані при фармацевтичному формулюванні.

25 Фармацевтична композиція (препарат) може бути введена суб'єктові кожним із числа шляхів, що включають введення, наприклад, перорально (наприклад, рідкими лікарськими формами, такими як у водних і неводних розчинах або суспензіях, таблетками, капсулами (включаючи капсули, що розкриваються, і желатинові капсули), болюсами, порошками, гранулами, пастами для застосування до язика); всмоктуванням через слизову (наприклад, 30 сублінгвально); анально, ректально або вагінально (наприклад, у вигляді песарію, крему або піни); парентерально (включаючи внутрішньом'язово, внутрішньовенно, підшкірно або інтратекально, наприклад, у вигляді стерильного розчину або суспензії); назально; внутрішньочеревно; підшкірно; трансдермально (наприклад, у вигляді пластиру, що наноситься на шкіру); і місцево (наприклад, у вигляді крему, мазі або спрею, що наноситься на шкіру, або у вигляді очних крапель). Дана сполука також може бути сформульована для інгаляції. У деяких варіантах здійснення сполука може бути просто розчинена або суспендована в стерильній воді. 35 Подобиці застосування підходящих для цього шляхів введення і композицій можна знайти, наприклад, у патентах США 6110973, 5763493, 5731000, 5541231, 5427798, 5358970 і 4172896, а також у наведених там посиланнях.

40 Сформульовані препарати можуть бути зручно представлені в одиничній дозованій формі і можуть бути отримані кожним зі способів, добре відомих в галузі фармації. Кількість активного інгредієнта, що може бути об'єднана з матеріалом носія для виготовлення одиничної дозованої форми, буде варіюватися залежно від хазяїна, що піддається лікуванню, особливого режиму введення. Кількість активного інгредієнта, що може бути комбінована з матеріалом носія для 45 виготовлення одиничної дозованої форми, як правило, буде такою кількістю сполуки, що чинить терапевтичний ефект. Як правило, від одної сотої відсотка, така кількість буде перебувати в інтервалі від 1 відсотка до близько дев'яноста дев'яти відсотків активного інгредієнта, переважно від близько 5 відсотків до близько 70 відсотків, найбільш переважно від близько 10 відсотків до близько 30 відсотків.

50 Способи одержання таких препаратів або композицій включають стадію об'єднання активної сполуки, такої як сполука даного винаходу, з носієм і необов'язково з одним або більше допоміжними інгредієнтами. Загалом, дані препарати одержують рівномірним і тісним об'єднанням сполуки даного винаходу з рідкими носіями або дрібноподрібненими твердими носіями, або обома, і наступним, при необхідності, формуванням продукту.

55 Препарати даного винаходу, що підходять для перорального введення, можуть бути у формі капсул (включаючи капсули, що розкриваються, і желатинові капсули), облаток, пігулок, таблеток, таблеток для розсмоктування (з використанням ароматизуючої основи, зазвичай сахарози і аравійської камеді або трагаканту), ліофілу, порошоків, гранул або у формі розчину або суспензії у водній або неводній рідині, або у формі рідкої емульсії олії у воді або вода в олії, 60 або у формі еліксиру або сиропу, або у формі пастилок (з використанням інертної основи, такої

як желатин і гліцерин, або сахарози і аравійської камеді) і/або у формі полоскань для рота тощо, кожна з яких включає визначену кількість сполуки даного винаходу як активний інгредієнт. Композиції або сполуки також можуть бути введені у вигляді болюса, електуарія або пасти.

Для одержання твердих дозованих форм для перорального введення (капсул (включаючи капсули, що розкриваються, і желатинові капсули), таблеток, пігулок, драже, порошків, гранул і подібних), активний інгредієнт змішують із одним або більше фармацевтично прийнятними носіями, такими як натрію цитрат або дикальцію фосфат, і/або кожним з наступних: (1) наповнювачами або заміниками, такими як крохмалі, лактоза, сахароза, глюкоза, манітол й/або кремнієва кислота; (2) сполучними, такими як, наприклад, карбоксиметилцелюлоза, альгірати, желатин, полівінілпіролідон, сахароза і/або аравійська камедь; (3) зволожувачами, такими як гліцерин; (4) дезінтегруючими агентами, такими як агар-агар, карбонат кальцію, картопляний або тапіоковий крохмаль, альгінова кислота, деякі силікати і карбонат натрію; (5) агентами, що сповільнюють розчинення, такими як парафін; (6) прискорювачами поглинання, такими як четвертинні амонієві сполуки; (7) змочувальними агентами, такими як, наприклад, цетиловий спирт і моностеарат гліцерину; (8) абсорбентами, такими як каолін і бентонітова глина; (9) лубрикантами, такими тальк, стеарат кальцію, стеарат магнію, тверді поліетиленгліколі, лаурилсульфат натрію і їх суміш; (10) комплексуютьними агентами, такими як, модифіковані і немодифіковані циклодекстрини; і (11) забарвлювальними агентами. У випадку капсул (включаючи капсули, що розкриваються, і желатинові капсули), таблеток і пігулок, фармацевтична композиція також може включати буферуючі агенти. Тверді композиції аналогічного типу також можуть застосовуватися як наповнювачі в м'яких і твердих заповнених желатинових капсулах з використанням таких ексципієнтів, як лактоза або молочний цукор, а також поліетиленгліколі з високою молекулярною масою і подібні.

Таблетка може бути виготовлена пресуванням або формуванням литтям, необов'язково з одним або більше допоміжними інгредієнтами. Пресовані таблетки можуть бути отримані при використанні зв'язувального (наприклад, желатину або гідроксипропілметилцелюлози), лубриканту, інертного розріджувача, консерванту, дезінтегранту (наприклад, крохмалю гліколяту натрію або натрійкроскарбоксиметилцелюлози), поверхнево-активної речовини або диспергуючого агента. Формовані литтям таблетки можуть бути виготовлені формуванням у підходящій машині змішаної порошкоподібної сполуки, змоченої інертним рідким розріджувачем.

Таблетки і інші тверді дозовані форми фармацевтичної композиції, такі як драже, капсули (включаючи капсули, що розкриваються, і желатинові капсули), пігулки і гранули, можуть бути необов'язково з ризикою або отримані з покриттям і оболонками, такими як кишкові покриття, і іншими покриттями, добре відомими в галузі фармацевтичного формулювання. Вони також можуть бути сформульовані таким чином, щоб забезпечувати вповільнене або контрольоване вивільнення активного інгредієнта, з використанням, наприклад, гідроксипропілметилцелюлози в різних пропорціях для забезпечення бажаного профілю вивільнення, інших полімерних матриксів, ліпосом і/або мікросфер. Вони можуть бути стерилізовані, наприклад, шляхом фільтрації через затримуючий бактерії фільтр або шляхом включення стерилізуючих агентів у форму стерильної твердої композиції, що може бути розчинена в стерильній воді або деяких інших стерильних ін'єкційних середовищах безпосередньо перед застосуванням. Такі композиції також можуть необов'язково включати замутнювачі і можуть являти собою композиції, які вивільняють активний інгредієнт(и) тільки або переважно в деякій частині шлунково-кишкового тракту, необов'язково, затриманим чином. Приклади впроваджуваних у композиції речовин, які можуть бути використані, включають полімерні речовини і воски. Активний інгредієнт також може бути в мікроінкапсульованій формі, за необхідності, з одним або більше описаними вище ексципієнтами.

Рідкі дозовані форми, корисні для перорального введення, включають фармацевтично прийнятні емульсії, ліофіли для відновлення, мікроемульсії, розчини, суспензії, сиропи і еліксири. У додавання до активного інгредієнта, рідкі дозовані форми можуть включати інертні розріджувачі, зазвичай використовувані в даній галузі, такі як, наприклад, вода або інші розчинники, циклодекстрини і їх похідні, солюбілізуючі агенти і емульгатори, такі як етиловий спирт, ізопропіловий спирт, етилкарбонат, етилацетат, бензиловий спирт, бензилбензоат, пропіленгліколь, 1,3-бутиленгліколь, олії (зокрема, бавовняна, арахісова, кукурудзяна, зародків пшениці, оливкова, касторова і кунжутна олії), гліцерин, тетрагідрофуриловий спирт, поліетиленгліколі і складні сорбітанові ефіри жирних кислот та їх суміш.

Крім інертних розріджувачів, пероральні композиції можуть також включати ад'юванти, такі як змочувальні агенти, емульгуючі та суспендуючі агенти, підсолоджувачі, які надають смак, фарбуючі, засоби, які надають запах, і консерванти.

Суспензії, на додаток до активних сполук, можуть включати суспендуючі агенти, такі, наприклад, як етоксиліровані ізостеарилові спирти, поліоксіетиленсорбітол і складні ефіри сорбітану, мікрокристалічну целюлозу, метагідроксид алюмінію, бентоніт, агар-агар і трагакант, і їх суміш.

Препарати фармацевтичних композицій для ректального, вагінального або уретрального введення можуть бути представлені у вигляді супозиторіїв, які можуть бути отримані змішуванням одного або більше активних сполук із одним або більше підходящими інертними ексципієнтами або носіями, що включають, наприклад, олію какао, поліетиленгліколь, супозиторний віск або саліцилат, що є твердим при кімнатній температурі, але рідким при температурі тіла і, таким чином, буде плавитися в порожнині піхви або прямої кишки та вивільняти активну сполуку.

Препарати фармацевтичної композиції для введення в рот можуть бути представлені у формі рідини для полоскання рота або перорального спрею, або ротової мазі.

Альтернативно або додатково, композиції можуть бути сформульовані для доставки через катетер, стент, дріт або інший внутрішньопросвітний пристрій. Доставка через такі пристрої особливо корисна для доставки в сечовий міхур, уретру, сечовід, пряму кишку або кишечник.

Препарати, які підходять для вагінального введення, також включають препарати, сформульовані в песарії, тампони, креми, гелі, пасти, піни або спреї, що включають такі носії, як відомо в даній галузі залежно від доцільності.

Дозовані форми для місцевого або трансдермального введення включають порошки, спреї, мазі, пасти, креми, лосьйони, гелі, розчини, пластири і інгалятори. Активні сполуки можуть бути змішані в стерильних умовах з фармацевтично прийнятним носієм і з кожним з консервантів, буферів або пропелентів, які можуть знадобитися.

Мазі, пасти, креми і гелі можуть включати, на додаток до активної сполуки, ексципієнти, такі як тваринні і рослинні жири, олії, воски, парафіни, крохмаль, трагакант, похідні целюлози, поліетиленгліколі, силікони, бентоніти, кремнієву кислоту, тальк і оксид цинку, або їх суміш.

Порошки і спреї можуть включати, на додаток до активної сполуки, ексципієнти, такі як лактоза, тальк, кремнієва кислота, гідроксид алюмінію, силікати кальцію і поліамідний порошок або суміші зазначених речовин. Спреї можуть додатково включати звичайні пропеленти, такі як хлорфторвуглеводні і леткі незаміщені вуглеводні, такі як бутан і пропан.

Трансдермальні пластири мають додаткову перевагу в забезпеченні контрольованого вивільнення сполуки даного винаходу в організм. Такі дозовані форми можуть бути виготовлені розчиненням або диспергуванням активної сполуки в підходящому середовищі. Також можуть бути використані підсилювачі абсорбції для збільшення потоку сполуки по всій шкірі. Швидкість такого потоку може контролюватися або забезпеченням контролюючої швидкості мембраною, або диспергуючою сполукою у полімерному матриксі або гелі.

Офтальмологічні препарати, очні мазі, порошки, розчини і подібне, також розглядаються, як такі, що входять в об'єм даного винаходу. Приклади офтальмологічних препаратів описані в публікаціях США № 2005/0080056, 2005/0059744, 2005/0031697 і 2005/004074 і патенті США 6583124, вміст яких включено в даний опис за допомогою посилання. При бажанні, рідкі офтальмологічні препарати мають властивості, подібні до слізної рідини, водянистої вологи або склоподібного тіла, або є сумісними з такими рідинами. Переважним шляхом введення є місцеве введення (наприклад, місцеве введення, таке як очні краплі або введення через імплант).

Фрази "парентеральне введення" і "введений парентерально", як використано в даному описі, означає спосіб введення звичайною ін'єкцією, відмінний від ентерального і місцевого введення, і включає, але без обмеження, внутрішньовенну, внутрішньом'язову, внутрішньоартеріальну, інтратекальну, внутрішньокапсульну, внутрішньоочнуюмкову, внутрішньосерцеву, підшкірну, внутрішньочеревинну, транстрахеальну, підшкірну, внутрішньошкірну, внутрішньосуглобну, підкапсульярну, субарахноїдальну, міжхребцеву і внутрішньогрудинну ін'єкцію та інфузію. Фармацевтичні композиції, що підходять для парентерального введення, включають одну або більше активних сполук у комбінації з одним або більше фармацевтично прийнятними стерильними ізотонічними водними або неводними розчинами, дисперсіями, суспензіями або емульсіями, або стерильними порошками, які можуть бути відновлені в стерильні розчини, що ін'єкуються, або дисперсії безпосередньо перед застосуванням, які можуть включати антиоксиданти, буфери, бактеріостати, солюти, які надають препаратам ізотонічність із кров'ю реципієнта, або суспендуючі або згущуючі агенти.

Приклади підходящих водних і неводних носіїв, які можуть використовуватися у фармацевтичних композиціях даного винаходу, включають воду, етанол, поліоли (такі як гліцерин, пропіленгліколь, поліетиленгліколь і подібні) і їх підходящі суміші, рослинні олії, такі як

оливкова олія, і органічні складні ефіри, що ін'єкуються, такі як етилолеат. Можна підтримувати належну текучість, наприклад, шляхом використання покриваючих матеріалів, таких як лецитин, шляхом збереження необхідного розміру частинок, у випадку дисперсій, і шляхом застосування поверхнево-активних речовин.

5 Такі композиції також можуть включати ад'юванти, такі як консерванти, змочувальні агенти, емульгуючі агенти і диспергуючі агенти. Запобігання впливів мікроорганізмів може бути забезпечене через включення різних антибактеріальних і протигрибкових агентів, наприклад, парабену, хлорбутанолу, фенолсорбінової кислоти і подібних. Також може бути бажано включення в композиції ізотонічних агентів, таких як цукри, хлорид натрію і подібних. Крім того, 10 тривале поглинання фармацевтичної форми, яка ін'єкується, може бути здійснене включенням агентів, які затримують поглинання, таких як моностеарат алюмінію і желатин.

У деяких випадках, для того, щоб продовжити ефект препарату, бажано сповільнити поглинання лікарського засобу при підшкірній або внутрішньом'язовій ін'єкції. Це може бути досягнуте через використання рідкої суспензії кристалічної або аморфної речовини, що володіє 15 поганою розчинністю у воді. Швидкість всмоктування лікарського засобу потім залежить від швидкості його розчинення, що, у свою чергу, може залежати від розміру кристала і його кристалічної форми. Альтернативно, уповільнення поглинання парентерально лікарської форми, що вводиться, здійснюється шляхом розчинення або суспендування лікарського засобу в олійному наповнювачі.

20 Форми, що ін'єкуються і депонуються, виготовляють шляхом формування мікроінкапсульованих матриксів даних сполук у біорозкладаних полімерах, таких як полілактид-полігліколід. Залежно від співвідношення лікарського засобу до полімеру і природи конкретного застосовуваного полімеру, можна контролювати швидкість вивільнення лікарського засобу. Приклади інших біорозкладаних полімерів включають полі(складні ортоєфіри) і полі(ангідриди). 25 Препарати, що депонуються та ін'єкуються, також одержують шляхом включення лікарського засобу в ліпосоми або мікроемульсії, які сумісні із тканинами організму.

Для застосування в способах даного винаходу, активні сполуки можуть бути надані *per se* або у вигляді фармацевтичної композиції, що включає, наприклад, 0,1 до 99,5 % (більш переважно, 0,5 до 90 %) активного інгредієнта в комбінації з фармацевтично прийнятним 30 носієм.

Способи включення можуть бути надані пристроями, що перезаряджають, або біологічними пристроями. В останні роки були розроблені і випробувані *in vivo* різні полімерні пристрої вповільненого вивільнення для контрольованої доставки лікарських засобів, включаючи білкові біофармацевтичні молекули. Цілий ряд біологічних полімерів (включаючи гідрогелі), включаючи 35 як біорозкладані, так і нерозкладані полімери, може використовуватися для формування імплантату для безперервного вивільнення сполуки в конкретному націленому місці.

Рівні фактичного дозування активних інгредієнтів у фармацевтичних композиціях можуть варіювати таким чином, щоб одержувати кількість активного інгредієнта, що ефективна для досягнення бажаної терапевтичної реакції конкретного пацієнта, композицію і метод введення, 40 які не будуть токсичними для даного пацієнта.

Вибраний рівень дозування буде залежати від різних факторів, включаючи активність застосовуваної конкретної сполуки або комбінації сполук, або їх складного ефіру, солі або аміду, шлях введення, час введення, швидкість виведення застосовуваних конкретних сполук(и), тривалість лікування, інші лікарські засоби, сполуки і/або речовини, використовувані в 45 комбінації з конкретною застосовуваною сполукою(ами), вік, стать, масу, стан, загальний стан здоров'я і попередню історію хвороби даного пацієнта, що піддається лікуванню, і подібні фактори, добре відомі в галузі медицини.

Лікар або ветеринарний лікар, що є фахівцем у даній галузі, зможе легко визначити і призначити необхідну терапевтично ефективну кількість фармацевтичної композиції. Наприклад, лікар або ветеринарний лікар зможе почати дозування фармацевтичної композиції 50 або сполуки на рівнях нижче, ніж потрібно для досягнення бажаного терапевтичного ефекту, і поступово збільшувати дозу до досягнення бажаного ефекту. Під "терапевтично ефективною кількістю" мається на увазі концентрація сполуки, достатня для того, щоб домогтися бажаного терапевтичного ефекту. Звичайно, варто розуміти, що ефективна кількість сполуки буде варіювати залежно від маси, статі, віку і історії хвороби даного суб'єкта. Інші фактори, які 55 впливають на ефективну кількість, можуть включати, але, не обмежуючись ними, серйозність стану пацієнта, розлад, що піддається лікуванню, стабільність сполуки і, при бажанні, інший тип терапевтичної сполуки, що вводиться із сполукою даного винаходу. Більша загальна доза може бути доставлена в декілька введень засобу. Методи визначення ефективності і дозування

відомі фахівцям у даній галузі (Isselbacher et al. (1996) Harrison's Principles of Internal Medicine 13 ed., 1814-1882, включено в даний опис за допомогою посилання).

Як правило, підходяща добова доза активних сполук, використовуваних у композиціях і способах даного винаходу, буде являти собою кількість сполук, що є найменшою дозою, ефективною для одержання терапевтичного ефекту. Така ефективна доза буде, як правило, залежати від факторів, описаних вище.

При бажанні, ефективна добова доза активної сполуки може вводитися у вигляді однієї, двох, трьох, чотирьох, п'яти, шести або більше субдоз, що вводяться окремо у відповідні інтервали часу протягом дня, необов'язково, в одиничних дозованих формах. У деяких варіантах здійснення даного винаходу, активна сполука може вводитися два або три рази в день. У переважному варіанті здійснення активна сполука буде вводитися один раз на день.

Пацієнтом, що одержує таке лікування, є будь-яка тварина, яка потребує цього, включаючи приматів, зокрема людей, і інших ссавців, таких як коні, велика рогата худоба, свині і вівці; і в цілому всі домашні птахи і тварини.

У деяких варіантах здійснення сполуки даного винаходу можуть застосовуватися окремо або спільно вводитися з іншим типом терапевтичного засобу. Як використано в даному описі, фраза "спільне введення" належить до будь-якої форми введення двох або більше різних терапевтичних сполук, такої, при якій другу сполуку вводять у міру того, як раніше введена терапевтична сполука як і раніше ефективна в організмі (наприклад, дві сполуки одночасно ефективні в пацієнта, що може включати синергічні ефекти двох сполук). Наприклад, різні терапевтичні сполуки можна вводити або в тому самому препараті, або в розділних препаратах, або паралельно, або послідовно. У деяких варіантах здійснення різні терапевтичні сполуки можна вводити через одну годину, 12 годин, 24 годин, 36 годин, 48 годин, 72 години або через тиждень одна від іншої. Таким чином, індивідуум, що одержує таке лікування, може одержати користь від сукупного ефекту різних терапевтичних сполук.

У деяких варіантах здійснення спільне введення сполук даного винаходу з одним або більше додатковими терапевтичними засобами (наприклад, з одним або більше додатковими хіміотерапевтичними засобами) забезпечує підвищену ефективність у порівнянні з кожним окремим введенням сполуки даного винаходу (наприклад, сполуку формули I, II або III) або одного або більше додаткових терапевтичних засобів. У деяких таких варіантах здійснення спільне введення забезпечує адитивний ефект, де адитивний ефект належить до суми кожного з ефектів від індивідуального введення сполуки даного винаходу і одного або більше додаткових терапевтичних засобів.

Даний винахід включає застосування фармацевтично прийнятних солей сполук даного винаходу в композиціях і способах даного винаходу. Термін "фармацевтично прийнятна сіль", як використано в даному описі, включає солі похідні неорганічних або органічних кислот, включаючи, наприклад, хлористоводневу, бромистоводневу, сірчану, азотну, перхлорну, фосфорну, мурашину, оцтову, молочну, малеїнову, фумарову, бурштинову, винну, гліколеву, лимонну, саліцилову, метансульфонову, бензолсульфонову, бензойну, малонову, трифтороцтову, трихлороцтову, нафталін-2-сульфонову і інші кислоти. Фармацевтично прийнятні сольові форми можуть включати форми, у яких співвідношення молекул, що складають сіль, не дорівнює 1:1. Наприклад, сіль може включати більш, ніж одну молекулу неорганічної або органічної кислоти на молекулу основи, так що дві молекули хлористоводневої кислоти приходяться на молекулу сполуки формули I, II або III. Як інший приклад, сіль може включати менше, ніж одну молекулу неорганічної або органічної кислоти на молекулу основи, так що дві молекули сполуки формули I, II або III приходяться на молекулу винної кислоти.

У додаткових варіантах здійснення передбачені солі даного винаходу включають, але, не обмежуються ними, амонієві солі алкілу, діалкілу, триалкілу або тетраалкілу. У деяких варіантах здійснення передбачені солі даного винаходу включають, але, не обмежуючись ними, солі L-аргініну, бенентаміну, бензатиніну, бетаїну, гідроксиду кальцію, холіну, деанолу, діетаноламіну, діетиламіну, 2-(діетиламіно)етанолу, етаноламіну, етилендіаміну, N-метилглюкаміну, гідрабаміну, 1H-імідазолу, літію, L-лізину, магнію, 4-(2-гідроксietил)морфоліну, піперазину, калію, 1-(2-гідроксietил)піролідину, натрію, триетаноламіну, трометаміну і цинку. У деяких варіантах здійснення передбачені солі даного винаходу включають, але, не обмежуючись ними, солі Na, Ca, K, Mg, Zn або інших металів.

Фармацевтично прийнятні кислотні-адитивні солі можуть також існувати у вигляді різних сольватів, таких як з водою, метанолом, етанолом, диметилформамідом і подібними. Також можуть бути отримані суміші таких сольватів. Джерелом таких сольватів може бути розчинник кристалізації, власне розчинник одержання або кристалізації, або занесені розчинники. Змочувальні агенти, емульгатори і змашувальні речовини, такі як лаурилсульфат натрію і

стеарат магнію, а також забарвлювальні агенти, агенти, що сприяють вивільненню, покриваючі агенти, підсолоджувачі, смакові добавки і освіжувачі, консерванти і антиоксиданти також можуть бути присутніми у композиціях.

Приклади фармацевтично прийнятних антиоксидантів включають: (1) розчинні у воді антиоксиданти, такі як аскорбінова кислота, гідрохлорид цистеїну, бісульфат натрію, метабісульфіт натрію, сульфід натрію і подібні; (2) розчинні в олії антиоксиданти, такі як аскорбілпальмітат, бутильований гідроксіанізол (ВНА), бутильований гідрокситолуол (ВНТ), лецитин, пропілгалат, альфа-токоферол і подібні; і (3) метал-хелатуючі агенти, такі як лимонна кислота, етилендіамінтетраоцтова кислота (EDTA), сорбітол, винна кислота, фосфорна кислота і подібні.

Даний винахід, описаний в загальному, буде легше розумітися з посиланням на наступні приклади, які є просто ілюстративними для деяких аспектів і варіантів здійснення даного винаходу і не призначені для обмеження даного винаходу.

#### Приклади

##### Приклад 1: Фармакодинамічні ефекти на пухлину

LLC Дослідження: Самкам мишей C57.BI/6 імплантували підшкірно  $1 \times 10^6$  клітин карциноми легені Льюїса, суспендованих в PBS.

4T1 Дослідження: Самкам мишей balb/c імплантували в жирову тканину молочної залози  $1 \times 10^5$  клітин карциноми молочної залози 4T1, суспендованих в PBS.

CT26 Дослідження: Самкам мишей balb/c імплантували підшкірно  $1 \times 10^6$  клітин карциноми товстої кишки CT26, суспендованих в PBS.

B16 Дослідження: Самкам мишей C57.BI/6 імплантували підшкірно  $2 \times 10^6$  клітин мишачої меланому B16, суспендованих в PBS.

На день 10-14 після імплантації мишей-пухлиноносіїв рандомізували в групи по  $n=5$  мишей і обробляли однократною внутрішньочеревою дозою сполуки 190909 при 50 мг/кг ВБ або носієм (забуферним фосфатом сольовим розчином). Через дві години після дозування мишей умертвляли і пухлини збирали і заморожували в рідкому азоті. Концентрації аргініну в гомогенатах пухлини визначали за допомогою РХ/МС/МС. Результати показані на фіг.1.

##### Приклад 2: Багатоденні фармакодинамічні ефекти на пухлину і печінку

Самкам мишей balb/c імплантували в жирові тканини молочної залози  $1 \times 10^5$  клітин карциноми молочної залози 4T1, суспендованих в PBS. Наступного дня після імплантації групи по  $n=10$  мишей двічі на день дозували ВБ протягом 21 днів 1) носієм, забуферним фосфатом сольовим розчином; 2) сполукою 190909 при 50 мг/кг; або 3) сполукою 190909 при 100 мг/кг. На день 21 групу по  $n=5$  мишей умертвляли через контрольний час (~16 годин після попереднього дозування), і групу, що залишилася, по  $n=5$  мишей остаточно дозували і умертвляли через дві години від останнього дозування. В умертвлених мишей збирали пухлини і печінку та заморожували в рідкому азоті. Концентрації аргініну в гомогенатах печінки і пухлини визначали за допомогою РХ/МС/МС (фіг.2)

##### Приклад 3: Дослідження ефективності одного засобу

Самкам мишей C57.BI/6 ( $n=20$ ) підшкірно імплантували  $1 \times 10^6$  клітин карциноми легені Льюїса, суспендованих в PBS. Через день після імплантації мишей рандомізували в 2 групи по  $n=10$  мишей для наступної обробки дозуванням ВБ двічі на день: 1) носієм (забуферним фосфатом сольовим розчином); або 2) сполукою 190909 при 100 мг/кг, сформульованій в PBS. Пухлини вимірювали три рази на тиждень цифровим штангенциркулем, і об'єм пухлини розраховували за наступною формулою: об'єм пухлини ( $\text{мм}^3$ )= $(a \times b^2/2)$ , де 'b' означає найменший діаметр, і 'a' означає найбільший перпендикулярний діаметр. \*\*Р-значення  $<0,01$  (двосторонній Т-тест). Результати показані на фіг.3 (ліва панель).

##### Приклад 4: Дослідження ефективності комбінованої терапії

Самкам мишей C57.BI/6 ( $n=40$ ) імплантували підшкірно  $1 \times 10^6$  клітин карциноми легені Льюїса, суспендованих в PBS. Через день після імплантації, мишей рандомізували в 4 групи по  $n=10$  мишей для наступних обробок: 1) носієм (забуферним фосфатом сольовим розчином) при дозуванні ВБ два рази на день; 2) сполукою 190909 при 50 мг/кг, сформульованій в PBS, при дозуванні ВБ два рази в день; 3) клонованим анти-CTLA-4 антитілом 9H10 при дозуванні 5 мг/кг ВБ на день 2, 5 і 8; і 4) комбінацією сполуки 190909 при 50 мг/кг ВБ BID і анти-CTLA-4 антитіла при 5 мг/кг на день 2, 5 і 8. Пухлини вимірювали три рази на тиждень цифровим штангенциркулем, і об'єм пухлини розраховували за наступною формулою: об'єм пухлини ( $\text{мм}^3$ )= $(a \times b^2/2)$ , де 'b' означає найменший діаметр, і 'a' означає найбільший перпендикулярний діаметр. \*Р-значення  $<0,05$  (двосторонній Т-тест). Результати показані на фіг.3 (права панель).

На день 14 мишей умертвляли і пухлини збирали і поміщали в 10 % забуферений нейтральний формалін. На наступну ніч після фіксації, пухлини переводили в 70 % етанол.

Пухлини вводили в парафін, розподіляли і забарблювали анти-CD3 поліклональним антитілом (EMD Millipore PC630) для CD3+ клітин. Ілюстративні зображення від однієї тварини з кожної групи, а також графічно представлені дані наведені на фіг.4.

Приклад 5: Фармакокінетичний і фармакодинамічний протокол вимірювання включення аргініну

1. Одержання ФД основних розчинів при 10 мм в H<sub>2</sub>O

Точно відважують 1,5-2,5 мг L-аргініну і орнітину в 2-мл скляній пробірці. Додають H<sub>2</sub>O для одержання 10 мм розчину.

Пробірку щільно закривають. Перемішують вихровим способом або збовтують до повного розчинення порошку.

Мітять пробірки, відповідно. Зберігають основний розчин при -20 °C.

2. Одержання ФК основного розчину в ДМСО

Точно відважують 0,5-1,5 мг СВ-909 в 2-мл скляній пробірці.

Додають ДМСО для одержання 1,0 мг вільної основи/мл розчину (коефіцієнт перерахування: 1,35).

Пробірку щільно закривають. Перемішують вихровим способом або збовтують до повного розчинення порошку.

Мітять пробірки відповідно. Зберігають основний розчин при -20 °C.

3. Одержання ФД каліброваних стандартів (STD)

Калібровані стандарти одержують в 7 концентраціях (див. таблицю, нижче). Після використання/одержання, калібровані стандарти зберігають при -80 °C і розморожують при кімнатній температурі перед використанням. Стабільність гарна щонайменше протягом 2 місяців при -80 °C.

	Концентрація препарату, що тестується (мкМ)	Робочий розчин (PP)	Об'єм PP (мкл)	Доданий 2,5 % BSA (мкл)
S1	500	10 mM Arg і 10 mM Orn	10 мкл (Arg)+10 мкл (Orn)	180
S2	150	S1	30	70
S3	50	S1	10	90
S4	15	S2	10	90
S5	5,0	S3	10	90
S6	1,5	S4	10	90
S7	0,5	S5	10	90

4. Одержання ФК каліброваних стандартів (STD)

Калібровані стандарти одержують свіжими в 7 концентраціях у відповідному біоматриксі (наприклад, одна крива для плазми, одна крива для печінки). Додають 10 мкл СВ-909 основного розчину (1,0 мг/мл) до 90 мкл H<sub>2</sub>O для одержання 0,1 мг/мл робочого розчину.

	Концентрація препарату, що тестується (нг/мл)	Робочий розчин (PP)	Об'єм PP (мкл)	Доданий матрикс (мкл)
S1	5000	0,1 мг/мл	10	190
S2	1500	S1	30	70
S3	500	S1	10	90
S4	150	S2	10	90
S5	50	S3	10	90
S6	15	S4	10	90
S7	5,0	S5	10	90

5. Одержання гомогенатів тканини

Попередньо охолоджений (0 °C) розчин 25 % ACN з 0,1 % TFA додають до зразків тканини (10 мкл розчин/мг тканини) і потім двічі гомогенізують, використовуючи гомогенізатор TissueLyser II при 4 °C протягом 4 хв (частота 20 1/с, зразки пухлини можуть знадобитися декілька разів).

6. Зразок плазми/тканини піддають білковій преципітації в 80 % ACN з 0,1 % TFA (або 10 % TCA)

Беруть 30 мкл каліброваного стандарту, гомогенізований зразок плазми або тканини, змішаний з 90 мкл екстракційного розчину з IS (80 % ACN з 0,1 % TFA).

Перемішують вихровим способом і центрифугують протягом 10 хвилин при 5000 об./хв.

Переносять 30 мкл супернатанту в 90 мкл 0,1 % FA в 96-ямковий планшет.

## 7. Метод РХ-МС

БЕРХ колонка: Agilent Zorbax SB-C18, 3,0 мкм, 3×100 мм

Розчинник А: Н<sub>2</sub>О/0,1 % FА

Розчинник В: AcN/0,1 % FA

Швидкість потоку: 0,5 мл/хв

Ін'єкційний об'єм: 10 мкл

Градiєнт: 0,5 хв 3 % В

1.5 xB 15 % B

2,0 xB 95 % B

3,2 xB 95 % B

3,3 хВ 3 % В

4,5 xB STOP

**MRM умови:**

Аналіт	Q1	Q3	DP	EP	CE	CXP
CB-909	314,0	278,1	61	10	21	14
CB-900	287,2	251,2	51	10	25	6
Аргінін	175,2	70,1	76	10	35	12
Орнітин	133,0	70,0	46	10	25	4
C13-Arg	181,2	74,0	56	10	33	4
C13-Orn	138,1	74,1	41	10	25	4

Джерело умов МС:

CUR: 200, CAD: низький, IS: 5500, TEM: 500, GS1:80, GS2:40

## Включення посилань

Всі публікації і патенти, наведені в даному описі, включені за допомогою посилання у всій їх повноті, як яби кожна публікація або патент були спеціально та індивідуально зазначені для включення за допомогою посилання. У випадку конфлікту, даний опис, включаючи будь-які визначення в даному описі, буде контрольним.

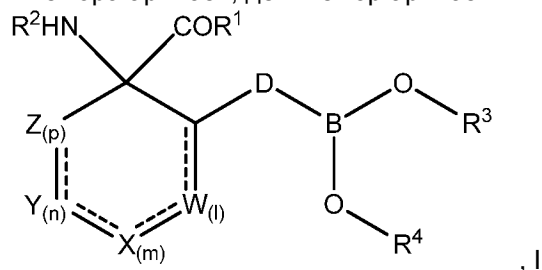
Зокрема, підходящі способи для практичного здійснення даного винаходу описані в патентних публікаціях США №№ 2014/0343019, 2012/0083469, 2014/0371175, 2012/0129806, 2015/0080341 і публікаціях заявок РСТ №№ WO 99/19295, WO 2010/085797 і WO 2012/091757, які включені в даний опис за допомогою посилань у всій їх повноті.

## Еквіваленти

Хоча конкретні варіанти здійснення об'єктів даного винаходу обговорені, наведений вище опис є ілюстративним і необмежувальним. Багато варіантів даного винаходу стануть очевидні для фахівця в даній галузі техніки після розгляду даного опису і наведених нижче пунктів формули винаходу. Повний об'єм даного винаходу повинен визначатися з посиланням на пункти формули винаходу, разом з повним об'ємом їх еквівалентів і описів, а також з їх варіантами.

### ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Спосіб лікування раку у пацієнта, який включає спільне введення пацієнту інгібітора CTLA-4 і інгібітора аргінази, де інгібітор аргінази являє собою сполуку, яка має структуру формули I:



де

R<sup>1</sup> вибраний з -OH, OR<sup>a</sup> і NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>;

R<sup>a</sup> вибраний з водню, заміщеного або незаміщеного алкілу, циклоалкілу, арилу, (гетероциклоалкіл)алкілу, (гетероарил)алкілу і аралкілу;

R<sup>b</sup> і R<sup>c</sup>, кожен незалежно, вибраний з H, -OH, заміщеного або незаміщеного алкілу, -SO<sub>2</sub>(алкілу), -SO<sub>2</sub>(арилу), (гетероциклоалкіл)алкілу і (гетероарил)алкілу;



R<sup>2</sup> вибраний з H, заміщеного або незаміщеного алкілу і (алкіл)C(O)-;

W, X, Y і Z, кожен незалежно, вибраний зі зв'язку, -C(R')(R'')-, -C(R''')(R''')<sub>2</sub>-, -CR''''-, -NR''''-, -N-, -O-, -C(O)- і -S-, таким чином, що не більше ніж три з W, X, Y і Z одночасно являють собою зв'язок; і немає двох суміжних членів W, X, Y і Z, які одночасно являють собою -O-, -S-, -N- або -NR''''-;

5 l, m, n і p, кожен незалежно, дорівнює 1 або 2;



необов'язково являє собою один або більше подвійних зв'язків;

R<sup>3</sup> і R<sup>4</sup>, кожен незалежно, вибраний з водню, заміщеного або незаміщеного алкілу і C(O)-R', або R<sup>3</sup> і R<sup>4</sup>, разом з атомом бору, з яким вони зв'язані, утворюють 5- або 6-членне кільце, яке є повністю насиченим або частково насиченим;

10 D вибраний з заміщеного або незаміщеного алкілену, алкенілену, алкінілену, арилену і циклоалкілену,

де одна або більше груп -CH<sub>2</sub>- в D необов'язково і незалежно заміщені групою Q, яка вибрана з O, NR', S, SO, SO<sub>2</sub> і CR'R''; або

15 де будь-які дві суміжні групи -CH<sub>2</sub>- необов'язково заміщені двома членами циклоалкіленільної групи (формуючи, таким чином, конденсовану біциклічну систему);

за умови, що D не містить двох суміжних груп Q, вибраних з O, NR', S, SO і SO<sub>2</sub>; і

20 R', R'' і R''', кожен незалежно, вибраний з H, OH, S(O)R<sup>d</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>d</sup>, алкілу, арилу, -NH<sub>2</sub>, -NH(алкілу), -N(алкіл)<sub>2</sub>, -C(O)NR<sup>d</sup>R<sup>e</sup>, -C(O)(алкілу), -C(O)(арилу), -C(O)O(алкілу), -C(O)O(арилу), циклоалкілу, гетероциклоалкілу, -C(O)(гетероциклоалкілу), гетероарилу, аралкілу, -C(O)(аралкілу), -C(O)(арилу), (циклоалкіл)алкілу, (гетероарил)алкілу- і (гетероциклоалкіл)алкілу;

де R<sup>d</sup> і R<sup>e</sup>, кожен незалежно, вибраний з H, заміщеного або незаміщеного алкілу, аралкілу, арилу, гідроксyalкілу, аміноалкілу, циклоалкілу, гетероциклоалкілу, гетероарилу, NR'R''C(O)- і (арил)циклоалкілену-;

25 де будь-який алкіл, алкеніл, алкініл, арил, гетероарил, циклоалкіл або гетероциклоалкіл є необов'язково додатково заміщеним;

або її фармацевтично прийнятну сіль.

2. Спосіб за п. 1, де

R<sup>1</sup> вибраний з -OH, OR<sup>a</sup> і NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>;

30 R<sup>a</sup> вибраний з водню, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілу з прямим або розгалуженим ланцюгом, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)циклоалкілу, (C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub>)арилу, (C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub>)гетероциклоалкіл-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілену-, (C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub>)гетероарил-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілену- і (C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub>)арил(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілену-;

R<sup>b</sup> і R<sup>c</sup>, кожен незалежно, вибраний з H, -OH, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілу з прямим або розгалуженим ланцюгом, -SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілу, (C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub>)арил-SO<sub>2</sub>-, (C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub>)гетероциклоалкіл-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілену- і (C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub>)гетероарил-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілену-;

35 R<sup>2</sup> вибраний з H, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілу з прямим або розгалуженим ланцюгом і (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл-C(O)-; W, X, Y і Z, кожен незалежно, вибраний зі зв'язку, -C(R')(R'')-, -C(R''')(R''')<sub>2</sub>-, -CR''''-, -NR''''-, -N-, -O-, -C(O)- і -S-, таким чином, що не більше ніж три з W, X, Y і Z одночасно являють собою зв'язок; і немає двох суміжних членів W, X, Y і Z, які одночасно являють собою -O-, -S-, -N- або -NR''''-;



40 необов'язково являє собою один або більше подвійних зв'язків;

R<sup>3</sup> і R<sup>4</sup>, кожен незалежно, вибраний з водню, прямого або розгалуженого (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілу і C(O)-R', або

R<sup>3</sup> і R<sup>4</sup>, разом з атомом бору, з яким вони зв'язані, утворюють 5- або 6-членне кільце, яке є повністю насиченим або частково насиченим;

45 D вибраний з прямого або розгалуженого (C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>)алкілену, прямого або розгалуженого (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)алкенілену, прямого або розгалуженого (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)алкінілену, (C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub>)арилу і (C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub>)циклоалкілену,

де одна або більше груп -CH<sub>2</sub>- в D необов'язково і незалежно заміщені групою Q, яка вибрана з O, NR', S, SO, SO<sub>2</sub> і CR'R''; або

50 де будь-які дві суміжні групи -CH<sub>2</sub>- необов'язково заміщені двома членами (C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub>)циклоалкіленільної групи;

за умови, що D не містить двох суміжних груп Q, вибраних з O, NR', S, SO і SO<sub>2</sub>; і

55 R', R'' і R''', кожен незалежно, вибраний з H, OH, S(O)R<sup>d</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>d</sup>, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)алкілу, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)арилу, -NH<sub>2</sub>, -NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілу, -N[(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл]<sub>2</sub>, -C(O)NR<sup>d</sup>R<sup>e</sup>, -C(O)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілу, -C(O)(C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub>)арилу, -C(O)O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілу, -C(O)O(C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub>)арилу, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)циклоалкілу, (C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub>)гетероциклоалкілу, -

$C(O)(C_3-C_{14})$ гетероциклоалкілу,  $(C_3-C_{14})$ гетероарилу,  $(C_3-C_{14})$ арил- $(C_1-C_6)$ алкілену-,  $-C(O)(C_3-C_{14})$ арил- $(C_1-C_6)$ алкілену-,  $-C(O)(C_3-C_{14})$ арилу,  $(C_3-C_6)$ циклоалкіл- $(C_1-C_6)$ алкілену-,  $(C_3-C_{14})$ гетероарил- $(C_1-C_6)$ алкілену- і  $(C_3-C_{14})$ гетероцикл- $(C_1-C_6)$ алкілену-;

де будь-який алкіл, алкілен, арил, гетероарил, циклоалкіл або гетероциклоалкіл необов'язково заміщений однією або більше групами, вибраними з галогену, оксо,  $-COOH$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-OH$ ,  $-NR^dR^e$ ,  $-NR^gS(O)_2R^h$ ,  $(C_1-C_6)$ алкокси,  $(C_3-C_{14})$ арилу,  $(C_1-C_6)$ галогеналкілу і  $(C_3-C_{14})$ арилокси; де  $R^d$ ,  $R^e$ ,  $R^g$  і  $R^h$ , кожен незалежно, вибраний з  $H$ , прямого або розгалуженого  $(C_1-C_6)$ алкілу, необов'язково заміщеного  $(C_3-C_{14})$ арил- $(C_1-C_6)$ алкілену-, необов'язково заміщеного  $(C_3-C_{14})$ арилу,  $(C_1-C_6)$ гідроксіалкілу,  $(C_1-C_6)$ аміноалкілу,  $H_2N(C_1-C_6)$ алкілену-, необов'язково заміщеного  $(C_3-C_6)$ циклоалкілу, необов'язково заміщеного  $(C_3-C_{14})$ гетероциклоалкілу, необов'язково заміщеного  $(C_3-C_{14})$ гетероарилу, необов'язково заміщеного  $(C_3-C_{14})$ арил- $(C_1-C_6)$ алкілену-,  $NR'R''C(O)-$  і  $(C_3-C_6)$ арил- $(C_3-C_{14})$ циклоалкілену-, або її фармацевтично прийнятну сіль.

3. Спосіб за п. 1 або 2, де:

$R^1$  вибраний з  $-OH$ ,  $OR^a$  і  $NR^bR^c$ ;

$R^a$  вибраний з водню,  $(C_1-C_6)$ алкілу з прямим або розгалуженим ланцюгом,  $(C_3-C_8)$ циклоалкілу,  $(C_3-C_{14})$ арилу,  $(C_3-C_{14})$ гетероциклоалкіл- $(C_1-C_6)$ алкілену-,  $(C_3-C_{14})$ гетероарил- $(C_1-C_6)$ алкілену- і  $(C_3-C_{14})$ арил- $(C_1-C_6)$ алкілену-;

$R^b$  і  $R^c$ , кожен незалежно, вибраний з  $H$ ,  $-OH$ , прямого або розгалуженого  $(C_1-C_6)$ алкілу,  $-SO_2-$   $(C_1-C_6)$ алкілу,  $(C_3-C_{14})$ арил- $SO_2-$ ,  $(C_3-C_{14})$ гетероциклоалкіл- $(C_1-C_6)$ алкілену- і  $(C_3-C_{14})$ гетероарил- $(C_1-C_6)$ алкілену-;

$R^2$  вибраний з  $H$ , прямого або розгалуженого  $(C_1-C_6)$ алкілу і  $(C_1-C_6)$ алкіл- $C(O)-$ ;

$W$ ,  $X$ ,  $Y$  і  $Z$ , кожен незалежно, вибраний зі зв'язку,  $-C(R''')_2-$ ,  $-CR'''-$ ,  $-NR'''-$ ,  $-N-$ ,  $-O-$ ,  $-C(O)-$  і  $-S-$ , таким чином, що не більше трьох з  $W$ ,  $X$ ,  $Y$  і  $Z$  одночасно являють собою зв'язок; і немає суміжних членів  $W$ ,  $X$ ,  $Y$  і  $Z$ , які одночасно являють собою  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-N-$  або  $-NR'''-$ ;

$l$ ,  $m$ ,  $n$  і  $p$ , кожен незалежно, дорівнює 1 або 2;



необов'язково являє собою один або більше подвійних зв'язків;

$R^3$  і  $R^4$ , кожен незалежно, вибраний з водню, прямого або розгалуженого  $(C_1-C_6)$ алкілу і  $C(O)-R^1$ , або

$R^3$  і  $R^4$ , разом з атомом бору, з яким вони зв'язані, утворюють 5- або 6-членне кільце, яке є повністю насиченим або частково насиченим;

$D$  вибраний з прямого або розгалуженого  $(C_3-C_5)$ алкілену, прямого або розгалуженого  $(C_2-C_8)$ алкенілену, прямого або розгалуженого  $(C_2-C_8)$ алкінілену,  $(C_3-C_{14})$ арилу і  $(C_3-C_{14})$ циклоалкілену,

де одна або більше груп  $-CH_2-$  в  $D$  необов'язково і незалежно заміщені групою  $Q$ , яка вибрана з  $O$ ,  $NR'$ ,  $S$ ,  $SO$ ,  $SO_2$  і  $CR'R''$ ; або

де будь-які дві суміжні групи  $-CH_2-$  необов'язково заміщені двома членами  $(C_3-C_{14})$ циклоалкіленільної групи;

за умови, що  $D$  не містить двох суміжних груп  $Q$ , вибраних з  $O$ ,  $NR'$ ,  $S$ ,  $SO$  і  $SO_2$ ; і

$R'$ ,  $R''$  і  $R'''$ , кожен незалежно, вибраний з  $H$ ,  $OH$ ,  $(C_1-C_8)$ алкілу,  $(C_3-C_6)$ арилу,  $-NH_2$ ,  $-NH(C_1-C_6)$ алкілу,  $-N[(C_1-C_6)алкіл]_2$ ,  $-C(O)(C_1-C_6)$ алкілу,  $-C(O)(C_3-C_{14})$ арилу,  $-C(O)O(C_1-C_6)$ алкілу,  $-C(O)O(C_3-C_{14})$ арилу,  $(C_3-C_6)$ циклоалкілу,  $(C_3-C_{14})$ гетероциклоалкілу,  $(C_3-C_{14})$ гетероарилу,  $(C_3-C_{14})$ арил- $(C_1-C_6)$ алкілену-,  $(C_3-C_6)$ циклоалкіл- $(C_1-C_6)$ алкілену-,  $(C_3-C_{14})$ гетероарил- $(C_1-C_6)$ алкілену- і  $(C_3-C_{14})$ гетероцикл- $(C_1-C_6)$ алкілену-;

де будь-який алкіл, алкілен, арил, гетероарил, циклоалкіл або гетероциклоалкіл необов'язково заміщений однією або більше групами, вибраними з галогену, оксо,  $-COOH$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-OH$ ,  $-NR^dR^e$ ,  $-NR^gS(O)_2R^h$ ,  $(C_1-C_6)$ алкокси і  $(C_3-C_{14})$ арилокси;

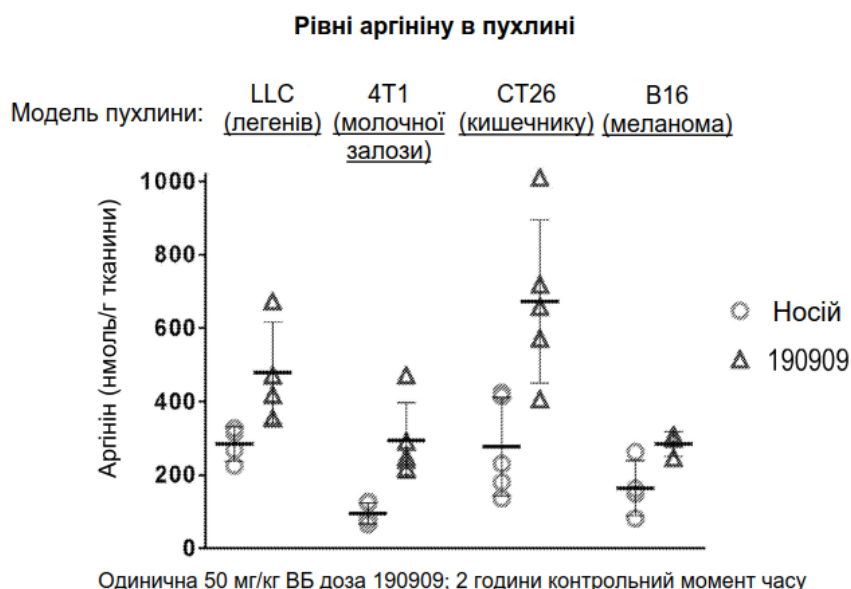
де  $R^d$ ,  $R^e$ ,  $R^g$  і  $R^h$ , кожен незалежно, вибраний з  $H$ , прямого або розгалуженого  $(C_1-C_6)$ алкілу, необов'язково заміщеного  $(C_3-C_{14})$ арил- $(C_1-C_6)$ алкілену-, необов'язково заміщеного  $(C_3-C_{14})$ арилу,  $(C_1-C_6)$ гідроксіалкілу,  $(C_1-C_6)$ аміноалкілу,  $H_2N(C_1-C_6)$ алкілену-, необов'язково заміщеного  $(C_3-C_6)$ циклоалкілу, необов'язково заміщеного  $(C_3-C_{14})$ гетероциклоалкілу, необов'язково заміщеного  $(C_3-C_{14})$ гетероарилу, необов'язково заміщеного  $(C_3-C_{14})$ арил- $(C_1-C_6)$ алкілену-,  $NR'R''C(O)-$  і  $(C_3-C_6)$ арил- $(C_3-C_{14})$ циклоалкілену-, або її фармацевтично прийнятну сіль.

4. Спосіб за будь-яким з пп. 1-3, де  $D$  являє собою пропілен,  $R^1$  являє собою  $-OH$ , кожен з  $R^2$ ,  $R^3$  і  $R^4$  являє собою водень і щонайменше один з  $W$ ,  $X$ ,  $Y$  або  $Z$  вибраний з  $-NR'''-$ ,  $-N-$ ,  $-O-$  і  $-S-$ .

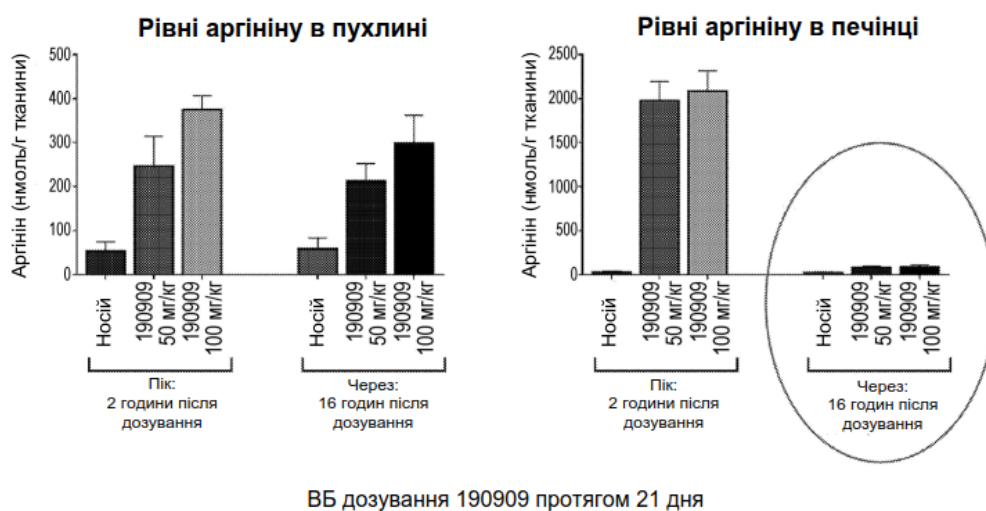
5. Спосіб за будь-яким з пп. 1-4, де інгібітор CTLA-4 являє собою антитіло анти-CTLA.

6. Спосіб за п. 5, де антитіло анти-CTLA-4 являє собою іпелімумаб.

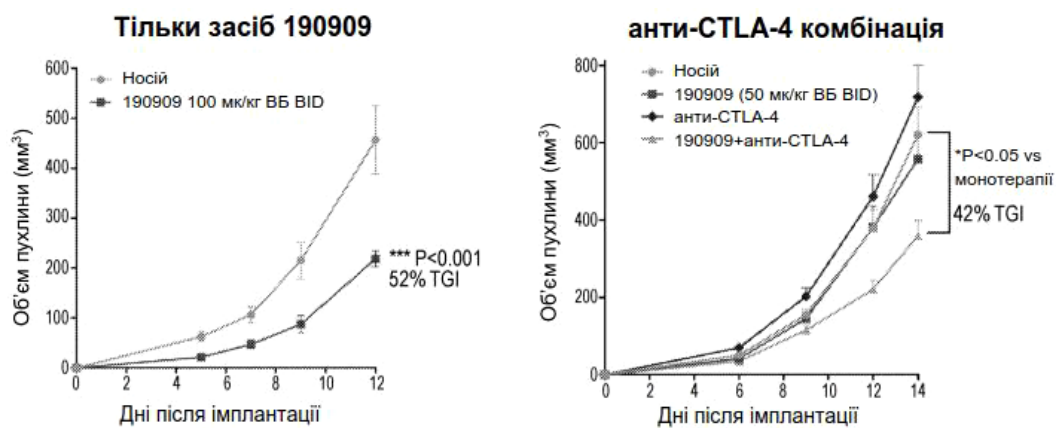
7. Спосіб за п. 5, де антитіло анти-CTLA-4 являє собою тремеліумаб.
8. Спосіб за будь-яким з пп. 1-7, де рак являє собою гострий мієлобластний лейкоз (AML), рак молочної залози, колоректальний рак, хронічний мієлолейкоз (CML), рак стравоходу, рак шлунка, рак легень, меланому, недрібноклітинну карциному легень (NSCLC), рак підшлункової залози, рак передміхурової залози або рак нирки.



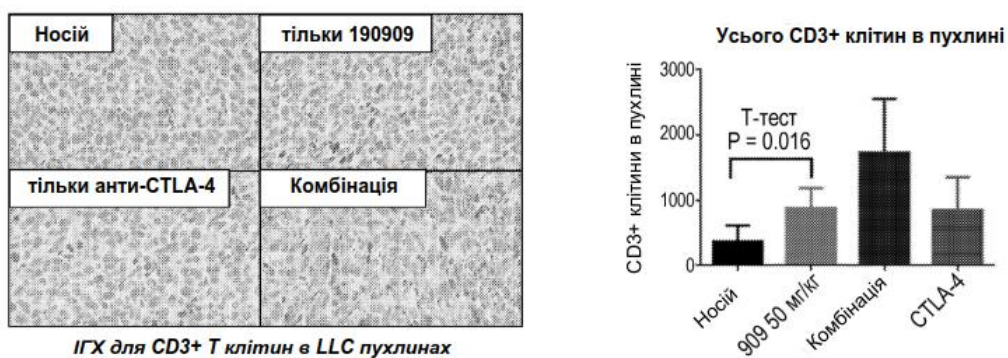
Фіг. 1



Фіг. 2



Фіг.3



А

В

Фіг.4