



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **115131** (13) **C2**  
(51) МПК (2017.01)  
**C07F 5/00**  
**A61K 35/00**

МІНІСТЕРСТВО  
ЕКОНОМІЧНОГО  
РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ  
УКРАЇНИ

**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД**

<b>(21)</b> Номер заявки: <b>a 2014 03777</b>	<b>(72)</b> Винахідник(и): <b>Елліот Ерік Л. (US),</b> <b>Фердоус Абу Дж. (US),</b> <b>Кауфман Майкл Дж. (US),</b> <b>Комар Соня А. (US),</b> <b>Мазаїк Дебра Л. (US),</b> <b>Маккаббін Квентін Дж. (US),</b> <b>Нгуйєн Пхоунг М. (US),</b> <b>Паланіаппан Ваїтхіанатхан (US),</b> <b>Скверчінські Реймонд Д. (US),</b> <b>Труонг Нобель Т. (US),</b> <b>Варга Ксанад М. (US),</b> <b>Заванех Пітер Н. (US)</b>
<b>(22)</b> Дата подання заявки: <b>16.06.2009</b>	
<b>(24)</b> Дата, з якої є чинними права на винахід: <b>25.09.2017</b>	
<b>(31)</b> Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: <b>61/132,244, 61/211,499</b>	
<b>(32)</b> Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: <b>17.06.2008, 31.03.2009</b>	
<b>(33)</b> Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: <b>US, US</b>	
<b>(41)</b> Публікація відомостей про заявку: <b>10.07.2014, Бюл.№ 13</b>	<b>(73)</b> Власник(и): <b>МІЛЛЕННІУМ ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ, ІНК.,</b> 40 Landsdowne Street, Cambridge, MA 02139, United States of America (US)
<b>(46)</b> Публікація відомостей про видачу патенту: <b>25.09.2017, Бюл.№ 18</b>	<b>(74)</b> Представник: <b>Мошинська Ніна Миколаївна, реєстр. №115</b>
<b>(62)</b> Номер та дата подання попередньої заявки, з якої виділено заявку, позначену кодом (21): <b>a201100448, 16.06.2009</b>	<b>(56)</b> Перелік документів, взятих до уваги експертизою: US 2002/188100 A1, 12.12.2002 US 2005/282742 A1, 22.12.2005 WO 02/059130 A, 01.08.2002

**(54) СПОЛУКИ БОРОНАТНОГО ЕФІРУ І ЙОГО ФАРМАЦЕВТИЧНІ РЕЦЕПТУРИ**

**(57) Реферат:**

Цей винахід забезпечує одержання нових сполук, що застосовуються як інгібітори протеасом. Цей винахід також забезпечує одержання фармацевтично прийнятних рецептур зі вмістом речовин, вказаних у винаході, а також забезпечує методами використання цих рецептур при лікуванні різних захворювань.

UA 115131 C2



## Пріоритет

[001] Цей додаток заявляє про пріоритетне право згідно з даними Попередньої Заявки на Патент США за номером 61/132, 244, поданої 17 червня 2008 року, і згідно з даними Попередньої Заявки на Патент США за номером 61/211, 499, поданої 31 березня 2009 року; обидві заявки також додаються в повному обсязі як референсні джерела.

## Галузь Винаходу

[002] Цей винахід належить до сфери застосування сполук ефіру боронової кислоти як інгібіторів протеасом. Цей винахід також включає в себе фармацевтичні речовини, що містять компоненти цього винаходу, а також методи застосування цих речовин при лікуванні різних захворювань.

## Передумови винаходу

[003] Боронова кислота і сполуки боронатного ефіру мають різні корисні з погляду фармацевтики біологічні властивості. Шенві й співавт. (Shenvi et al.), Патент США за номером 4,499,082 (1985), вказують, що пептиди боронових кислот є інгібіторами певних протеолітичних ферментів. Кеттнер і Шенві (Kettner and Shenvi), Патент США за номером 5,187,157 (1993), Патент США за номером 5,242,904 (1993), і Патент США за номером 5,250,720 (1993), описують цілий клас пептидів боронових кислот, які інгібують активність трипсиноподібних протеаз. Кліман і співавт. (Kleeman et al.), Патент США за номером 5,169,841 (1992), описує властивості модифікованого в ділянці N кінця ланцюга пептиду боронових кислот інгібувати дію реніну. Кіндлер і співавт. (Kinder et al.), Патент США за номером 5,106,948 (1992), описує, що певні сполуки, у складі яких міститься боронова кислота, пригнічують ріст ракових клітин. Мадж і співавт. (Magde et al), Патент BOIB 04/022070, описує властивості сполук, у складі яких пептиди боронової кислоти, інгібувати активність тромбіну. Бучер (Boucher), Додаток до патенту США (номер публікації 2006/0084592) описує різні домішки у вигляді лужних солей до сполук, у складі яких пептиди боронової кислоти. Баковкін і співавт. (Bachovchin et al.), Патент BOIB 07/005991, описує суміші пептидів боронової кислоти, що мають властивості пригнічувати білок, який активує фібробласти.

[004] Боронова кислота і суміші її ефірів загалом перспективні в плані їх використання як інгібіторів протеасом, що є каталізаторами багатьох реакцій протеазної відповіді в більшості внутрішньоклітинних реакцій за участю білків. Адамс і співавт. (Adams et al.), Патент США за номером 5,780,454 (1998), описують властивості пептидів, які містять ефіри боронової кислоти і саму боронову кислоту, що застосовуються для використання як інгібіторів протеасом. У матеріалах цього джерела також міститься опис застосування сполук боронової кислоти та її ефірів для зниження темпу розкладання білків м'язової тканини, для зниження активності фактора NF- $\kappa$ B у клітині, для зниження швидкості внутрішньоклітинного розкладання білка p53, для інгібування реакції внутрішньоклітинного розпаду цикліну, для гальмування росту ракових клітин, а також для гальмування клітинної адгезії, опосередкованої чинником NF- $\kappa$ B. Фур'є і співавт. (Furet et al), матеріали патенту BOIB 02/096933, Чатерджі й співавт. (Chatterjee et al.), Патент BOIB 05/016859, а також Бернардіні й співавт. (Bernadini et al), патент BOIB 05/021558 і патент BOIB 06/08660, описують додаткові властивості сумішей боронового ефіру й кислоти, які, згідно з матеріалами цього джерела, мають здатність пригнічувати протеасомну активність.

[005] Січановер (Ciechanover), доповідь «Клітина» Cell, 79:13-21 (1994), вказує, що протеосома є протеолітичним компонентом убівітин-протеасомного циклу, в якому білки мітяться для подальшої деградації шляхом зв'язування їх з безліччю молекул убівітину. Січановер (Ciechanover) також описує важливу роль убівітин-протеасомного циклу в цілій низці важливих фізіологічних процесів. Ріветт і співавт. (Rivett et al), у матеріалах біохімічного журналу (Biochem. J). 291:1 (1993) вказує, що протеасоми відповідають за триптичну, хімотриптичну і пептидглютамил-пептидазну активність. Це передбачає, що каталітичне ядро протеасоми 26S складається з протеасоми 20S. МакКормак і співавт. (McCormack et al), у матеріалах журналу «Біохімія» (Biochemistry) 37:7792 (1998), вказують, що ціла низка пептидних субстратів, у тому числі Сук-Лей-Лей-Вал-Тир-АМК (амінометилкумарин), Цинк -Лей-Лей-Арг-АМК (амінометилкумарин), а також Цинк-Лей-Лей-Глу-2NA (2-нафтиламін) (Сук-N-сукциніл, АМК-7-аміно-4-метилкумарин, а 2-NA – це 2-нафтіамін) піддається деградації протеасомою 20S.

[006] Пригнічення активності протеасоми є важливим новим способом лікування раку. Кінг і співавт. (King et al), у матеріалах журналу «Наука» (Science) 274:1652-1659 (1996), описують первинність ролі убівітин-протеасомного шляху в регуляції клітинного циклу, неопластичного росту й формування метастазів. Автори вказують, що існує кілька ключових регуляторних білків, серед яких цикліни, і тому циклін-залежні кінази p21 і p27<sup>KIP1</sup> постійно зазнають деградації в клітинному циклі шляхом включення їх до убівітин-протеасомного шляху. Описана деградація цих білків необхідна клітині для подальшого продовження клітинного циклу і настання мітозу.

[007] Більш того, убівітин-протеасомний шлях необхідний для регуляції транскрипції. Паломбелла і співавт. (Palombella et al.), матеріали журналу «Клітина» (Cell), 78:773 (1994), вказують, що активація фактора транскрипції NF-κB регулюється протеасомно-опосередкованою деградацією білка-інгібітора IκB. У свою чергу, фактор NF-κB відіграє центральну роль у регуляції генів, що відповідають за імунну та запальну відповідь. Рід і співавт. (Read et al.), публікуючись у журналі «Імунітет» (Immunity) 2:493-506 (1995), стверджують, що убівітин-протеасомний шлях необхідний для експресії клітинних молекул адгезії, таких, як E-селектин, ICAM-1 і VCAM-1. Цеттер (Zetter), матеріали Семінарів з Біології Раку (Seminars in Cancer Biology) 4:219-229 (1993), вказує, що клітинні молекули адгезії беруть участь у процесі метастазування пухлини й ангіогенезу in vivo шляхом направлення адгезії і екстравазації пухлинних клітин за межі судинного русла у віддалені тканини організму. Більш того, як показали Бег і Балтімор (Beg and Baltimore), у матеріалах журналу «Наука» (Science) 274:782 (1996), фактор NF-κB є анти-апоптотичним фактором контролю та пригнічення активації NF-κB робить клітини більш чутливими до стресових впливів навколишнього середовища і цитотоксичних агентів.

[008] Інгібітор протеасом Велкейд (VELCADE®) (бортезоміб; N 2піразинкарбоніл-L-фенілаланін-L-лейцинборонова кислота) є першим інгібітором протеасом, який отримав схвалення при використанні його як регульовального чинника. Мітсідес і співавт. (Mitsiades et al.), журнал Current Drug Targets (об'єкти впливу лікарських засобів у цей час), 7:1341 (2006), наводять огляд клінічних випробувань, спрямованих на схвалення використання бортезомібу для лікування пацієнтів з множинною мієломою (за умови проходження як мінімум одного курсу первинної терапії). Фішер і співавт. (Fisher et al), публікація в Журналі Клінічної Онкології (J. Clin. Oncol.), 30:4867 (2006), описують результати міжнародного багатоцентрового дослідження II фази, дані якого підтверджують активність бортезомібу при лікуванні пацієнтів з рецидивною або стійкою до терапії лімфомою з клітин зони мантиї. Іші й співавт. (Ishii et al), публікація в журналі Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry (Протиракові речовини в біохімії лікарських засобів), 7:359 (2007), а також Роккаро і співавт. (Roccaro et al.), публікація в журналі Curr. Pharm. Biotech (Сучасні Фармацевтичні Біотехнології), 7:1341 (2006), обговорюють цілу низку молекулярних механізмів, які можуть брати участь у протипухлинній активності бортезомібу.

[009] Дані структурного аналізу, наведені Вогес і співавт. (Voges et al.), журнал Annu. Rev. Biochem (Щорічний Біохімічний Огляд), 68:1015 (1999) показують, що протеосома 20S складається з 28 субодиниць, серед яких каталітичні субодиниці β1, β2 і β5 відповідають за пептидилглютамілову, триптичну та хімотриптичну пептидазну активність, відповідно. Ріветт і співавт. (Rivett et al.), журнал Curr. Protein Pept. Sci (Сучасні досягнення науки в галузі вивчення білків і пептидів), 5:153 (2004) описують, що під час обробки протеасоми певними цитокінами, в тому числі IFN-γ та TNF-α, субодиниці β1, β2, і β5 замінюються додатковими каталітичними субодиницями – β1i, β2i, і β5i з метою формування варіантної форми протеасоми, більш відомої як імунопротеосома.

[010] Орловський (Orlowski), публікація в журналі «Гематологія» (Hematology) у межах Освітньої Програми Американського Гематологічного Товариства (Am. Soc. Hematol. Educ. Program), 220 (2005), описує властивість деяких клітин, що розвинулися з гематопоетичних попередників, постійно експресувати імунопротеасоми. Автор припускає, що наявність специфічних для протеасоми інгібіторів може дати можливість здійснювати строго специфічне лікування ракових станів, джерелом яких є елементи системи крові, таким чином проводячи лікування в режимі, потенційно щадному для здорових тканин, таких, як нервові тканини і тканини шлунково-кишкового тракту, з відсутністю побічних ефектів.

[011] Нажаль, сполуки боронової кислоти належать до розряду речовин, отримати які в аналітично чистій формі відносно складно. Наприклад, Снайдер і співавт. (Snyder et al.), у публікації в матеріалах журналу Американського Хімічного Товариства (J. Am. Chem. Soc.) 80: 3611 (1958), вказують, що суміші, які містять арилборонову кислоту, охоче формують циклічні тривимірні ангідриди в умовах нестачі рідини. Також відомо, що алкілборонові кислоти та їхні бороксини часто чутливі до повітря. Корчек і співавт. (Korcek et al.), у матеріалах Журналу Американського Хімічного Товариства (J. Am. Chem. Soc.), розділ Perkin Trans. 2 242 (1972), вказують, що бутіл-боронова кислота з готовністю окислюється у присутності повітря й утворює 1-бутанол і борну кислоту. Ці складності обмежують застосування сполук боронової кислоти з фармацевтичною метою, ускладнюють характеристику фармацевтичних препаратів, що містять боронову кислоту й обмежують термін придатності.

[012] Пламондон і співавт. (Plamondon et al.), Патент WO/02/059131 описують можливість отримати стабільну, фармацевтично прийнятну суміш, що містить боронову кислоту, з боронової кислоти і цукрів. Існує потреба в забезпеченні додаткової стабільності сполук, що

містять боронову кислоту.

Короткий Опис Рисуноків

[013] Фіг.1 – порошкова рентген-дифрактограма 4-(R,S)-(карбоксиметил)-2-((R)-1-(2-(2,5-дихлорбензамідо)ацетамідо)-3-метилбутил)-6-оксо-1,3,2-діоксаборинан-4-карбоксильної

кислоти (I-1) Форма 1.

[014] Фіг.2 – диференціувальна сканувальна калориметрія (DSC)/термальний гравіметричний аналіз (TGA) 4-(R,S)-(карбоксиметил)-2-((R)-1-(2-(2,5-дихлорбензамідо)ацетамідо)-3-метилбутил)-6-оксо-1,3,2-діоксаборинан-4-карбоксильної

кислоти (I-1) Форма 1.

[015] Фіг. 3 – порошкова рентген-дифрактограма 4-(R,S)-(карбоксиметил)-2-((R)-1-(2-(2,5-дихлорбензамідо)ацетамідо)-3-метилбутил)-6-оксо-1,3,2-діоксаборинан-4-карбоксильної

кислоти (I-1) Форма 2.

[016] Фіг. 4 – диференціувальна сканувальна калориметрія (DSC)/термальний гравіметричний аналіз (TGA) 4-(R,S)-(карбоксиметил)-2-((R)-1-(2-(2,5-дихлорбензамідо)ацетамідо)-3-метилбутил)-6-оксо-1,3,2-діоксаборинан-4-карбоксильної

кислоти (I-1) Форма 2.

[017] Фіг. 5 – порошкова рентген-дифрактограма 2,5-дихлоро-N-[2-((1R)-3-метил-1-[(4S)-4-метил-5-оксо-1,3,2-діоксобо-ролан-2-іл]бутил)аміно]-2-оксоетил]бензаміду (I-7).

[018] Фіг. 6 – порошкова рентген-дифрактограма 2,5-дихлоро-N-(2-[(1R)-3-метил-1-(4-оксо-4Н-1,3,2-ббензодіоксаборинін-2-іл)бутил]аміно)-2-оксоетил]бензаміду (I-13).

[019] Фіг. 7 – порошкова рентген-дифрактограма 4-(R,S)-(карбоксиметил)-2-((R)-1-(2-(2,5-дихлорбензамідо)ацетамідо)-3-метилбутил)-6-оксо-1,3,2-діоксаборинан-4-карбоксилової

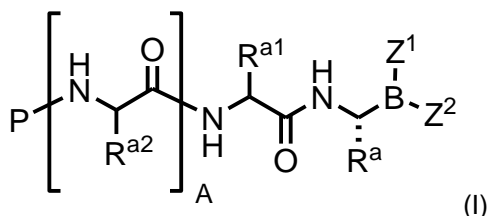
кислоти (I-1) Форма 2.

[020] Фіг. 8 – диференціувальна сканувальна калориметрія (DSC) 4-(R,S)-(карбоксиметил)-2-((R)-1-(2-(2,5-дихлорбензамідо)ацетамідо)-3-метилбутил)-6-оксо-1,3,2-діоксаборинан-4-карбоксилової кислоти (I-1) Форма 2.

Опис винаходу

[021] Цей винахід дозволяє отримувати суміші, що містять боронатний ефір і стабільні фармацевтичні прийнятні сполуки з вмістом таких. Ці суміші і сполуки можуть застосовуватися як інгібітори активності протеасом *in vitro* та *in vivo*, а також особливо корисні для лікування різних патологічних клітинно-проліферативних станів.

[022] З одного боку, цей винахід дозволяє отримувати суміші із загальною формулою речовини, що в них міститься (I):



(I)

або фармацевтично прийнятні солі такої речовини, де:

значення А – 0, 1 або 2;

Р – водень або фрагмент, що блокує аміно-групу;

$R^a$  – водень,  $C_{1-6}$  аліфатична,  $C_{1-6}$ -фтораліфатична групи  $-(CH_2)_m-CH_2-R^B$ ,  $-(CH_2)_m-CH_2-NHC(=NR^4)NH-Y$ ,  $-(CH_2)_m-CH_2-CON(R^4)_2$ ,  $-(CH_2)_m-CH_2-N(R^4)CON(R^4)_2$ ,

$-(CH_2)_m-CH(R^6)N(R^4)_2$ ,  $-(CH_2)_m-CH(R^{5a})-OR^{5b}$ , або  $-(CH_2)_m-CH(R^5)-SR^5$ ;

$R^{a1}$  – водень,  $C_{1-6}$  аліфатична,  $C_{1-6}$ -фтораліфатична групи  $-(CH_2)_m-CH_2-R^B$ ,  $-(CH_2)_m-CH_2-NHC(=NR^4)NH-Y$ ,  $-(CH_2)_m-CH_2-CON(R^4)_2$ ,  $-(CH_2)_m-CH_2-N(R^4)CON(R^4)_2$ ,

$-(CH_2)_m-CH(R^6)N(R^4)_2$ ,  $-(CH_2)_m-CH(R^{5a})-OR^{5b}$ , або  $-(CH_2)_m-CH(R^5)-SR^5$ ;

Кожне  $R^{a2}$  позначає водень,  $C_{1-6}$  аліфатичну,  $C_{1-6}$  фтораліфатичну незалежні одна від одної групи,

$-(CH_2)_m-CH_2-R^B$ ,  $-(CH_2)_m-CH_2-NHC(=NR^4)NH-Y$ ,  $-(CH_2)_m-CH_2-CON(R^4)_2$ ,  $-(CH_2)_m-CH_2-N(R^4)CON(R^4)_2$ ,  $-(CH_2)_m-CH(R^6)N(R^4)_2$ ,  $-(CH_2)_m-CH(R^{5a})-OR^{5b}$  або  $-(CH_2)_m-CH(R^5)-SR^5$ ;

Кожне  $R^B$  позначає незалежну заміщену чи незаміщену моно- або біциклічну замкнуту (кільцеву) систему;

Кожне  $R^4$  позначає атом водню або незалежну заміщену чи незаміщену аліфатичну, арильну, гетероарильну або гетероциклічну групу; або два радикали  $R^4$  в одного й того ж атома азоту, які разом із самим атомом азоту формують незалежну заміщену чи незаміщену (від 4 до 8 членів) гетероциклічну замкнуту структуру, що має додатково до атому азоту, від 0 до 2 кільцевих гетероатомів, які у незалежному порядку обираються з групи, в складі якої N, O і

S;

Кожен радикал  $R^5$  у незалежному порядку позначає атом водню або незалежну заміщену чи незаміщену аліфатичну, арильну, гетероарильну або гетероцикліальну групу;

5 Кожен радикал  $R^{5a}$  незалежно позначає атом водню або незалежну заміщену чи незаміщену аліфатичну, арильну, гетероарильну або гетероцикліальну групу;

Кожен радикал  $R^{5b}$  незалежно позначає атом водню або незалежну заміщену чи незаміщену аліфатичну, арильну, гетероарильну або гетероцикліальну групу;

Кожен радикал  $R^6$  незалежно позначає заміщену чи незаміщену аліфатичну, арильну, гетероарильну групу;

10 Y – позначає атом водню, групи -CN або -NO<sub>2</sub>;

m має значення 0, 1 або 2; i

$Z^1$  і  $Z^2$  разом формують частину, отриману з альфа-гідрокси карбоксильної кислоти, де атом, приєднаний до атому бору, в кожному варіанті є атомом кисню; або  $Z^1$  і  $Z^2$  разом формують частину, що отримується з бета-гідрокси карбоксильної кислоти, де атом, приєднаний до атому бору, в кожному варіанті є атомом кисню.

15 [023] З іншого боку, цей винахід дозволяє отримати фармацевтичну сполуку, в якій присутня речовина формули (I), або кристалізована форма такої, або така речовина з додатковими домішками, опис яких наведено нижче, при цьому підсумковий продукт придатний для виробництва лікарського препарату для приймання всередину.

20 [024] Ще одним аспектом цього винаходу є можливість отримати фармацевтичну сполуку, в якій присутня речовина формули (I), або кристалізована форма такої, або така речовина з додатковими домішками, опис яких наведено нижче, при цьому підсумковий продукт придатний для виробництва лікарського препарату у вигляді ліофілізованого порошку.

25 [025] Наступним аспектом цього винаходу є можливість отримати фармацевтичну сполуку, в якій присутня речовина формули (I) або кристалізована форма такої, або така речовина з додатковими домішками, опис яких наведено нижче, при цьому підсумковий продукт придатний для виробництва лікарського препарату у вигляді рідкої лікарської форми.

30 [026] Наступним аспектом цього винаходу є можливість отримати фармацевтичну сполуку, в якій присутня речовина формули (I) або кристалізована форма такої, а також наповнювач, і за бажанням виробника, любриканти.

[027] Наступним аспектом цього винаходу є можливість отримати фармацевтичну сполуку, в якій присутня речовина формули (I) або кристалізована форма такої, а також наповнювач, за бажанням виробника, любриканти або компонент типу «flow-aid» (розріджувач – підсилювач адсорбції), можливим є додавання буферного розчину.

35 [028] Наступним аспектом цього винаходу є можливість отримати фармацевтичну сполуку, в якій присутня речовина формули (I) або кристалізована форма такої, наповнювач та буферний розчин.

[029] Наступним аспектом цього винаходу є можливість здійснювати виробництво фармацевтичних сполук, що містять речовини, заявлені в цьому винаході.

40 [030] Наступним аспектом цього винаходу є забезпечення методиками застосування фармацевтичних сполук, що містять речовини, заявлені в цьому винаході, для лікування пацієнтів, що мають високий ступінь ризику рецидиву протеасомно-опосередкованих порушень або страждають від таких розладів.

45 [031] Наступним аспектом цього винаходу є забезпечення методиками застосування фармацевтичних сполук, що містять речовини, заявлені в цьому винаході, для лікування раку.

Визначення

[032] Щоб уникнути двозначності трактування термін "протеосома" стосується як самої протеасоми, так й імунопротеасоми.

50 [033] Термін "аліфатичний" або "аліфатична група", що використовуються в цьому документі, позначає заміщену або незаміщену групу з прямою структурою ланцюга, з наявністю розгалужень ланцюга або циклічний C<sub>1-12</sub> вуглеводень, повністю насичений або такий, що містить одну або більше ненасичену одиницю, але не є ароматичним. Наприклад, у складі придатної аліфатичної групи можуть бути заміщені або незаміщені лінійні, з наявністю гілок ланцюга або циклічні алкілові чи алкінілові групи й гібриди таких, такі, як (циклоалкіл)алкіл, (циклоалкеніл)алкіл або (циклоалкіл)алкеніл. У різних втіленнях цього винаходу в аліфатичній групі присутні від 1 до 12, від 1 до 8, від 1 до 6, від 1 до 4 або від 1 до 3 атомів вуглецю.

60 [034] Терміни "алкіл", "алкеніл", і "алкініл", які застосовуються окремо або у складі великого фрагменту, позначають аліфатичні групи з прямою структурою ланцюга або наявністю розгалужень з наявністю від 1 до 12 атомів вуглецю. У цьому винаході термін "алкіл" буде використовуватися в тому випадку, якщо атом вуглецю, що приєднує аліфатичну групу до

решти молекули, є насиченим. Однак алкільна група може мати елементи ненасичення інших атомів вуглецю. Таким чином, алкільні групи можуть містити (без жодних обмежень) метил, етил, пропіл, аліл, пропаргіл, бутіл, пентил і гексил.

[035] Щодо цього винаходу термін "алкеніл" буде використовуватися в тому разі, коли атом вуглецю, який приєднує аліфатичну групу до решти молекули, формує частину подвійного зв'язку вуглець-вуглець. Алкенілові групи можуть представляти (без жодних обмежень) вініл, 1-пропеніл, 1-бутеніл, 1-пентеніл і 1-гексеніл.

[036] Щодо цього винаходу термін "алкініл" буде використовуватися в тому разі, коли атом вуглецю, що приєднує аліфатичну групу до решти молекули, формує частину потрійного зв'язку вуглець-вуглець. Алкінілові групи можуть представляти (без жодних обмежень) етиніл, 1-пропініл, 1-бутиніл, 1-пентиніл і 1-гексиніл.

[037] Термін "циклоаліфатичний" (при використанні окремо або в складі більшого фрагмента) позначає насичену або частково ненасичену циклічну аліфатичну кільцеву систему, у складі якої від 3 до приблизно 14 ланок, у цьому документі мається на увазі, що аліфатичне кільце не обов'язково заміщене. У деяких втіленнях цього винаходу циклоаліфатична група є моноциклічним вуглеводнем з наявністю 3-8 або 3-6 кілець атомів вуглецю. Кількість варіантів не обмежена в межах таких структур: циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклопентеніл, циклогексил, циклогексеніл, циклогептил, циклогептеніл, циклооктил, циклооктеніл і циклооктадієніл. У деяких втіленнях цього винаходу циклоаліфатична група зв'язана за допомогою містка або спаяна в біциклічний вуглеводень з кільцями по 6-12, 6-10 або 6-8 атомів вуглецю, де будь-яке окреме кільце в біциклічній системі має від 3-8 членів.

[038] У деяких втіленнях цього винаходу дві сусідні ділянки заміщення в циклоаліфатичному кільці (у розгляді разом з атомами, що проникли в кільце) формують необов'язково заміщене міцно зв'язане ароматичне (5- або 6-членне) чи неароматичне (від 3 до 8 членів) кільце з наявністю від 0 до 3 кільцевих гетероатомів, серед яких атоми O, N і S. Таким чином, термін "циклоаліфатичний" передбачає наявність аліфатичних кільцевих структур, які міцно зв'язані в один або більше арильне, гетероарильне або гетероциклічне кільця. Кількість варіантів не обмежена в межах таких структур: інданіл, 5, 6, 7, 8 - тетрагідрокіноксалініл, декагідронафтил або тетрагідронафтил, при цьому радикал або сполучний атом знаходиться в межах аліфатичного кільця.

[039] Терміни "арил" і "ар-", при використанні окремо або в складі більшого фрагмента, тобто, "аралкіл", "аралкокси" або "арилоксисалкіл" позначають наявність ароматичного вуглеводню з послідовністю від C<sub>6</sub> до C<sub>14</sub>, що складається з кілець (від 1 до 3), кожне з яких необов'язково заміщене. У кращому варіанті арильна група є групою C<sub>6-10</sub>. До переліку арильних груп без жодних обмежень входять феніл, нафтил і антраценіл. У деяких втіленнях цього винаходу дві сусідні ділянки заміщення в арильному кільці разом з атомом, що проникнув у кільце, формують не обов'язково насичене міцно з'єднане ароматичне (від 5 до 6 членів) або неароматичне (від 4 до 8 членів) кільце з наявністю від 0 до 3 гетероатомів O, N або S. Таким чином, термін "арил", що використовується в цьому документі, передбачає позначення групи, в якій арильне кільце міцно зв'язане з одним або більше гетероарильним, циклоаліфатичним або гетероциклічним кільцем, при цьому радикал або точка приєднання знаходиться в межах ароматичного кільця. Кількість варіантів таких міцно зв'язаних кільцевих структур не обмежена в межах таких опцій: індоніл, ізоіндоніл, бензотієніл, бензофураніл, дибензофураніл, індазоліл, бензимидазоліл, бензтіазоліл, хіноліл, ізохіноліл, ціннолініл, фталазиніл, хіназолін, хіноксалініл, карбазоліл, акридиніл, феназиніл, фенотіазиніл, феноксазиніл, тетрагідрокінолініл, тетрагідроізохінолініл, флуореніл, інданіл, фенантридиніл, тетрагідронафтил, індолініл, феноксазиніл, бензодіоксаніл і бензодіоксоліл. Арильна група може бути моно-, бі-, три- або поліциклічною, у кращому варіанті моно-, бі- або трициклічною (ще краще – моно- або біциклічною). Термін "арил" можна використовувати у порядку взаємозамінності з термінами "арильна група", "арильний фрагмент" і "арильне кільце".

[040] "Аралкільна" або "арилалкільна" групи позначають арильну групу, ковалентно зв'язану з алкільною групою, кожна з яких у незалежному порядку (опціонально) насичена. У кращому варіанті аралкільна група – це C<sub>6-10</sub> арил (C<sub>1-6</sub>)алкіл, C<sub>6-10</sub> арил (C<sub>1-4</sub>)алкіл або C<sub>6-10</sub> арил(C<sub>1-3</sub>)алкіл, серед цих груп (без жодних обмежень) бензил, фенетил і нафтилметил.

[041] Терміни "гетероарильний" і "гетероар-", при згадуванні окремо або як частина більшого фрагмента, тобто, гетероаралкіл або "гетероаралкокси", позначають групи, що мають кільце від 5 до 14 атомів (у кращому варіанті 5, 6, 9 або 10 атомів у кільці), при цьому групи мають 6, 10 або 14 загальних π-електронів у циклічній структурі; при цьому (на додаток до атомів вуглецю) мають від 1 до 4 гетероатомів. Термін "гетероатоми" позначає азот, кисень або сірку, в тому числі будь-які окиснені форми азоту або сірки, а також будь-які кватернізовані форми основного

азоту. Таким чином, при використанні терміну "азот" з покликанням на атом у складі кільця гетероарильної групи мається на увазі окислений азот (як у піридин N-оксиді). Певні атоми азоту в 5-членній гетероарильній групі також є заміщуваними (дані згадуються в наступних розділах). У складі гетероарильних груп (без жодних винятків) можуть перебувати радикали-похідні тіопентену, фурану, піролу, імідазолу, піразолу, триазолу, тетразолу, оксазолу, ізоксазолу, оксидазолу, тіазолу, ізотіазолу, тіадіазолу, піридану, піридазину, піримідину, піразину, індолізіну, нафтиридину, птеридину, піролопіридину, імідазопіридину, оксазопіридину, тіазопіридину, триазопіридину, піролопіримідину, пурину і триазопіримідину. Як зазначено в цьому документі, фраза «радикал-похідне» позначає

одновалентний радикал, який отримують шляхом видалення водневого радикала з вихідної гетероароматичної кільцевої системи. Радикал (тобто точка приєднання гетероарильної групи до іншої молекули) може бути отриманий з будь-якої позиції, в якій можливе насичення, будь-якого кільця вихідної гетероарильної кільцевої системи.

[042] У деяких втіленнях цього винаходу дві, дві суміжні ділянки заміщення разом з атомом у складі кільця формують необов'язково заміщену міцно зв'язану 5- або 6-членну ароматичну або неароматичну (від 4 до 8 членів) кільцеву структуру з наявністю від 0 до 3 гетероатомів у складі кільця з атомів O, N та S. Таким чином, терміни "гетероарил" і "гетероар" при використанні в цьому документі також позначають групи з гетероароматичними кільцевими структурами, міцно зв'язаними з одним або більше арильним, циклоаліфатичним або гетероциклічним кільцем, у якому радикал або точка приєднання є гетероароматичним кільцем. Серед описаних вище груп (без жодних винятків) можуть перебувати індоліл, ізоіндоліл, бензотієніл, бензофураніл, дибензофураніл, індазоліл, бензимидазоліл, бензтіазоліл, бензоксазоліл, хіноліл, ізохіноліл, цінноліліл, фталазініл, хіназолін, хіноксаніліл, 4H-хінолізініл, карбазоліл, акридиніл, феназініл, фенотіазініл, феноксазініл, тетрагідрохінолініл, тетрагідроізохінолініл і піридо[2,3-b]-1,4-оксазін-3(4H)-он. Гетероарильна група може моно-, бі-, три- або поліциклічною (у кращому варіанті моно-, бі- чи трициклічною, а в найкращому варіанті – моно- або біциклічною). Термін "гетероарил" може (у порядку взаємозамінності використаний) із термінами "гетероарильне кільце" або "гетероарильна група", при цьому кожен з цих термінів передбачає, що кільця необов'язково заміщені. Термін "гетероалкіл" позначає алкільну груп, заміщену гетероарилом, що в цьому документі передбачає, що алкільний і гетероарильний фрагменти (незалежно один від одного) необов'язково заміщені.

[043] При використанні в цьому документі термінів "ароматичне кільце" і "ароматична кільцева система" позначають у необов'язковому порядку заміщені моно-, бі- або трициклічні групи з наявністю від 0 до 6 (у кращому варіанті від 0 до 4) гетероатомів у кільці, а також такі, що мають 6, 10 або 14 спільних  $\pi$ -електронів у циклічній структурі. Таким чином, терміни "ароматичне кільце" і "ароматична кільцева система" вказують як на арильну, так і на гетероарильну групи.

[044] При використанні в цьому документі термінів "гетероцикл", "гетероциклічний", "гетероциклічний радикал" і "гетероциклічне кільце" мається на увазі порядок їх взаємозамінності і такими термінами позначається стабільний (від 3 до 7 членів) моноциклічний або міцно зв'язаний (від 7 до 10 членів), або такий, що має сполучний місток (від 6 до 10 членів) біциклічний гетероциклічний фрагмент, який насичений або частково ненасичений, при цьому має (на додаток до атомів вуглецю) один або більше (у кращому варіанті від 1 до 4) гетероатомів, визначення яких наведено вище. При використанні щодо атому в складі кільця в гетероциклічній структурі, термін "азот" позначає насичений атом азоту. Наприклад, у гетероциклічному кільці з 1-3 гетероатомами, що містять азот, сірку чи кисень, може бути присутній азот (як, наприклад, 3,4-дигідро-2H-піроліл), або NH (як, наприклад, піролідініл), або  $^+NR$  (N-заміщений піролідініл). Гетероциклічне кільце може бути приєднане до парної групи через будь-який гетероатом або через атом вуглецю, що призводить до стабільності структури, також будь-який з атомів кільця може бути необов'язково заміщений. Прикладом такого насиченого або частково ненасиченого гетероциклічного радикала може бути (без жодних обмежень) тетрагідрофураніл, тетрагідротієніл, піролідініл, піролідоніл, піперидиніл, піролініл, тетрагідрохінолініл, тетрагідроізохінолініл, декагідрохінолініл, оксазолідініл, піперазініл, діоксаніл, діоксоланіл, діазепініл, оксазепініл, тіазепініл, морфолініл і хінуклідініл.

[045] У деяких втіленнях цього винаходу два суміжні замісні фрагменти в гетероциклічному кільці, спільно з атомами, що проникнули в кільце, формують необов'язково насичене міцно зв'язане ароматичне (від 5 до 6 членів) або неароматичне (від 3 до 8 членів) кільце, що має від 0 до 3 кільцевих гетероатомів (O, N або S). Таким чином, терміни "гетероцикл", "гетероцикліл", "гетероциклічне кільце", "гетероциклічна група", "гетероциклічний фрагмент" і "гетероциклічний радикал" у цьому документі використовуються в порядку взаємозамінності і позначають групу, в



якій гетероциклільне кільце міцно зв'язане з одним або більш арильним, гетероарильним або циклоаліфатичним кільцем, таким, як індолініл, 3H-індоліл, хроманіл, фенантридиніл або тетрагідрохінолініл, при цьому сам радикал або точка зв'язування знаходиться в гетероциклічному кільці. Гетероциклільна група може бути моно-, бі-, три- або поліциклічною (в кращому варіанті моно-, бі- чи трициклічною, у найкращому варіанті моно- або біциклічною). Термін "гетероцикліалкіл" позначає алкільну груп, заміщену гетероциклілом, при цьому алкільна й гетероциклільна частини не обов'язково заміщені (незалежно одна від одної).

[046] Тут і далі термін "частково ненасичений" позначає фрагмент кільця, який має мінімум один подвійний або потрійний зв'язок між атомами кільця. Термін "частково ненасичений" стосується кільцевих структур з простими ділянками ненасичення, але не стосується арильних або гетероарильних фрагментів, як зазначено в цьому документі.

[047] Терміни "галоаліфатичний", "галоалкіл", "галоалкеніл" і "галоалкокси" стосуються аліфатичної, алкільного, алкенільної або алкоксильної групи, що, залежно від ситуації, може супроводжуватися заміщенням одного або кількох атомів галогенів. Тут і далі мається на увазі, що термін "галоген" або "гало" позначає присутність F, Cl, Br або I. Термін "фтораліфатичний" позначає галоаліфатичні групи, в яких галогеном є фтор, в тому числі і перфторовані аліфатичні групи. Прикладом фтораліфатичних груп можуть бути (без жодних обмежень) фторметил, дифторметил, трифторметил, 2-фторетил, 2, 2, 2 - трифторетил, 1, 1, 2 - трифторетил, 1, 2, 2 - трифтороетил і пентафтороетил.

[048] Термін "сполучна група" або "сполучна ланка" позначає органічний фрагмент, що здійснює зв'язок між двома частинами речовини. Сполучні ланки в типовому випадку представлені атомом (таким, як кисень або сірка), такими фрагментами, як -NH-, -CH<sub>2</sub>-, -C(O)-, -C(O)NH- або ланцюжком атомів (наприклад, алкіленовий ланцюжок). Молекулярна маса сполучної ланки у типовому випадку може бути в межах від 14 до 200 (у кращому варіанті в межах від 14 до 96) при довжині до шести атомів. У деяких втіленнях цього винаходу сполучна ланка є C<sub>1-6</sub> алкіленовим ланцюжком.

[049] Термін "алкіленовий" позначає бівалентну алкілову групу. Термін "алкіленовий ланцюжок" позначає поліметиленовою групу, тобто (CH<sub>2</sub>)<sub>y</sub>-, де «у» є натуральним числом (у кращому варіанті від 1 до 6, від 1 до 4, від 1 до 3, від 1 до 2 або від 2 до 3). Заміщений алкіленовий ланцюжок є поліметиленовою групою, у якій один або декілька атомів водню в метилени замінені замісником. Придатною замісною частинкою може бути будь-яка з наведених нижче груп (для заміщеної аліфатичної групи). Алкіленовий ланцюжок може також бути заміщений в одній або більше позиціях аліфатичною групою або заміщеною аліфатичною групою.

[050] Алкіленовий ланцюжок може також бути (опціонально) перерваний наявністю функціональної групи. Алкіленовий ланцюжок "переривається" функціональною групою в тому випадку, коли внутрішня субодинаця метилени замінюється функціональною групою. Показовим прикладом такої "переривної функціональної групи" може бути C(R\*)=C(R\*)-, -C≡C-, -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)<sub>2</sub>-, -S(O)<sub>2</sub>N(R\*)-, -N(R\*)-, -N(R\*)CO-, -N(R\*)C(O)N(R\*)-, -N(R\*)C(=NR\*)-N(R\*)-, -N(R\*)C(=NR\*)-, -N(R\*)CO<sub>2</sub>-, -N(R\*)SO<sub>2</sub>-, -N(R\*)SO<sub>2</sub>N(R\*)-, -OC(O)-, -OC(O)O-, -OC(O)N(R\*)-, -C(O)-, -CO<sub>2</sub>-, -C(O)N(R\*)-, -C(O)-C(O)-, -C(=NR\*)-N(R\*)-, -C(NR\*)=N-, -C(=NR\*)-O-, -C(OR\*)=N-, -C(R\*)=N-O-, або -N(R\*)-N(R\*)-. Кожне R\* позначає (у незалежному порядку) водень або необов'язково заміщену аліфатичну, арильну, гетероарильну або гетероциклільну групу, або два R\* в одного і того ж атома азоту, включно з самим атомом азоту, що формує 5- або 8-членну ароматичну чи неароматичну кільцеву структуру з наявністю (на додаток до атома азоту) від 0 до 2 гетероатомів у кільці (у цій групі може бути N, O і S). Кожне позначення R\* (у незалежному порядку) вказує на атом водню або на необов'язково заміщену аліфатичну, арильну, гетероарильну або гетероциклільну групу. Кожне позначення R° (у незалежному порядку) вказує на необов'язково заміщену аліфатичну, арильну, гетероарильну або гетероциклільну групу.

[051] Прикладом C<sub>3-6</sub> алкіленових ланцюжків, "перерваних" групою (-O-) є -CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-, -CH<sub>2</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>O(CH<sub>2</sub>)-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>- і -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>O(CH<sub>2</sub>)-. Іншим прикладом алкіленових ланцюжків, "перерваних" функціональною групою, є -CH<sub>2</sub>Z\*(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>Z\*(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-, -CH<sub>2</sub>Z\*(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>Z\*(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>Z\*(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>Z\*(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>- і -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>Z\*(CH<sub>2</sub>)-, при цьому позначення Z\* вказує на наявність однієї з "переривних" функціональних груп (список вказано раніше).

[052] Фахівець у цій галузі легко розпізнає випадок, коли алкіленовий ланцюжок з наявністю переривання приєднаний до функціональної групи, певні комбінації в цьому випадку не дадуть достатньої для фармацевтичного використання стабільності. Тільки стабільні речовини або

речовини, які можна отримати з хімічного погляду, будуть розглядатися в цьому винаході. Стабільні або хімічно доступні речовини вважаються такими при їх здатності зберігати цілісність на період часу, достатній для терапевтичного або профілактичного призначення препарату пацієнту. У кращому варіанті хімічна структура речовини не повинна істотно пошкоджуватися при температурі нижче -70 °C, нижче -50 °C, нижче -20 °C, нижче 0 °C або нижче 20 °C за відсутності вологи чи інших хімічно агресивних умов як мінімум протягом тижня.

[053] Термін "заміщений" тут і далі означає, що водневий радикал позначеного фрагмента замінюється радикалом специфічного замісника, що призводить у результаті заміщення до збільшення стабільності або до простішого механізму отримання речовини. Термін "заміщуваний" при вживанні щодо описуваного атому позначає, що приєднаний до атому радикал є водневим і він може бути замінений радикалом відповідного замісника.

[054] Фраза "один або декілька замісників" тут і далі означає число замісних частинок в межах від одного до максимального числа можливих частинок-замінників залежно від числа доступних зв'язків, що забезпечує отримання шуканих характеристик стабільності і простоти отримання речовини. За винятком окремо згадуваних варіантів, обрана як замісник група може замінювати кожну можливу позицію групи і частинки-замінники можуть бути одні й ті ж або різні.

[055] Тут і далі термін "у незалежному порядку" або "вибрані незалежно один від одного" позначає, що ті або інші значення можуть бути обрані у множині з числа можливих змінних для окремої речовини.

[056] Арильний фрагмент (у тому числі арильний фрагмент у складі аралкільної, аралкокси-, арилоксиалкільної групи, і їм подібних) або гетероарильний фрагмент (в тому числі гетероарильний фрагмент у складі гетероалкільної і гетероаралкокси- групи, і їм подібні) можуть мати один або кілька частинок-замінників. Прикладом відповідних частинок-замінників ненасиченого атома вуглецю в арильній або гетероарильній групі є гало, NO<sub>2</sub>, -CN, -R\*, -C(R\*)=C(R\*)<sub>2</sub>, -C≡C-R\*, -OR\*, -SR<sup>o</sup>, -S(O)R<sup>o</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>o</sup>, -SO<sub>3</sub>R\*, -SO<sub>2</sub>N(R\*)<sub>2</sub>, -N(R\*)<sub>2</sub>, -NR<sup>+</sup>C(O)R\*, -NR<sup>+</sup>C(O)N(R\*)<sub>2</sub>, -N(R\*)C(=NR\*)-N(R\*)<sub>2</sub>, -N(R\*)C(=NR\*)-R<sup>o</sup>, -NR<sup>+</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>o</sup>, -NR<sup>+</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>o</sup>, -NR<sup>+</sup>SO<sub>2</sub>N(R\*)<sub>2</sub>, -O-C(O)R\*, -O-CO<sub>2</sub>R\*, -OC(O)N(R\*)<sub>2</sub>, -C(O)R\*, -CO<sub>2</sub>R\*, -C(O)-C(O)R\*, -C(O)N(R\*)<sub>2</sub>, -C(O)N(R\*)-OR\*, -C(O)N(R\*)C(=NR\*)-N(R\*)<sub>2</sub>, -N(R\*)C(=NR\*)-N(R\*)-C(O)R\*, -C(=NR\*)-N(R\*)<sub>2</sub>, -C(=NR\*)-OR\*, -N(R\*)-N(R\*)<sub>2</sub>, -C(=NR\*)-N(R\*)-OR\*, -C(R<sup>o</sup>)=N-OR\*, -P(O)(R\*)<sub>2</sub>, -P(O)(OR\*)<sub>2</sub>, -O-P(O)-OR\* і -P(O)(NR\*)-N(R\*)<sub>2</sub>, при цьому R<sup>o</sup>, R<sup>+</sup> і R\*, як зазначено раніше, або є двома суміжними частинками-заступниками разом з атомом в структурі кільця, що формує 5-6-члену ненасичену або частково ненасичену кільцеву структуру з від 0 до 3 атомів у кільці, при цьому вибрані атоми є представниками таких груп: N, O і S.

[057] Аліфатична група або неароматичне гетероциклічне кільце можуть бути заміщені однією або кількома частинками-замінниками. Приклади відповідних частинок-замінників для заміщеного атома вуглецю в аліфатичній групі або в неароматичному гетероциклічному кільці (без жодних обмежень) вказані вище (для ненасиченого атома вуглецю арильної або гетероарильної групи), а також такі: =O, =S, =C(R\*)<sub>2</sub>, =N-N(R\*)<sub>2</sub>, =N-OR\*, =N-NHC(O)R\*, =N-NHCO<sub>2</sub>R<sup>o</sup>, =N-NHSO<sub>2</sub>R<sup>o</sup> або =N-R\*, при цьому кожне позначення R\* і R<sup>o</sup> вказане вище.

[058] Відповідними частинками-замінниками для заміщеного атома азоту в гетероарильній групі або неароматичній гетероциклічній кільцевій структурі є: -R\*, -N(R\*)<sub>2</sub>, -C(O)R\*, -CO<sub>2</sub>R\*, -C(O)-C(O)R\*, -C(O)CH<sub>2</sub>C(O)R\*, -SO<sub>2</sub>R\*, -SO<sub>2</sub>N(R\*)<sub>2</sub>, -C(=S)N(R\*)<sub>2</sub>, -C(=NH)-N(R\*)<sub>2</sub> і -NR\*SO<sub>2</sub>R\*; при цьому кожне позначення R\* вказане вище. Атом азоту в складі кільця гетероарильної або неароматичної гетероциклічної кільцевої структури також може бути окислений із формуванням відповідного N-гідроксиду або N-оксиду речовини. Без жодних обмежень прикладом гетероарильної групи з окисленим атомом азоту є N-оксидопіридил.

[059] Термін "приблизно" тут і далі використовується зі значенням «приблизно», «в межах», «грубо» або «близько». У тому випадку, якщо термін "приблизно" використовується в зв'язці з числовим значенням, межі цього числового значення модифікуються в менший і більший бік від вказаного значення. Загалом термін "приблизно" тут і далі використовується з метою модифікації числового значення в менший і більший бік з відхиленням на 10%.

[060] Тут і далі термін "включає" позначає "у складі цієї речовини, але нею не обмежується".

[061] Для фахівця в цій галузі є зрозумілим, що певні речовини в складі цього винаходу можуть існувати у вигляді таутомерних форм, кожна з таутомерних форм речовини розглядається у світлі цього винаходу. Якщо не вказано інакше, описані тут і далі структури передбачають також всі геометричні (або конформаційні) ізомери, тобто, (Z) і (E) ізомери з подвійними зв'язками, а також (Z) і (E) конформаційні ізомери, так само як і стереохімічні форми структури; тобто R- і S-конфігурації для кожного центру асиметрії. Таким чином, у цьому винаході розглядаються поодинокі стереохімічні ізомери нарівні з енантіомерними і діастереомерними сумішами цієї речовини. Якщо суміш збагачена одним типом стереоізомеру в

порівнянні з іншим типом стереоізомеру, суміш може містити, наприклад, надлишок енантіомерного ізомеру до рівня 50%, 75%, 90%, 99% або 99,5%.

[062] Якщо на вказано інакше, розглянуті тут і далі речовини вважаються такими, що містять компоненти, які відрізняються лише за наявності однієї або декількох ізотипічно збагачених форм. Наприклад, речовини, що мають цю структуру і відрізняються лише тим, що один з атомів водню заміщений дейтерієм або тритієм чи один з атомів вуглецю заміщений ізотопом  $^{13}\text{C}$ - або  $^{14}\text{C}$ , також розглядаються у складі цього винаходу.

[063] Тут і далі термін "засівання" використовується для позначення процесу додавання кристалічного матеріалу з метою ініціації кристалізації або рекристалізації.

[064] Коли речовина кристалізується з розчину або кашки, кристалізація може призвести до утворення різних варіантів будови решітки, ця властивість називається "поліморфізм". Кожен з утворених кристалів є "поліморфом". Хоча всі поліморфи цієї речовини мають один і той самий хімічний склад, вони можуть відрізнятися один від одного за однієї або декількома фізичними властивостями, такими, як розчинність і дисоціація, істинна густина, точка плавлення, форма кристалів, особливості ущільнення, потокові властивості, й/або стабільність у цілісному стані.

[065] Тут і далі термін "сольватний" або "сольватований" позначає фізичний зв'язок речовини з однією або кількома молекулами розчинника. Цей фізичний зв'язок також передбачає водневі зв'язки. У певних випадках сольвати можна ізолювати, як, наприклад, у тому випадку, коли одна або кілька молекул розчинника проникають у кристалічну решітку цільного кристала. "Сольватний" або "сольватований" стосується й рідкої фази, й ізолюваних сольватів. Типовим представником сольватів є, наприклад, гідрати, етанолати або метанолати. Фізичні властивості сольвату в типовому випадку відрізняються від інших сольватів і від несольватованих форм речовини. Оскільки хімічний склад також відрізняється у кожного сольвату, ці форми прийнято називати "псевдо-поліморфи".

[066] Тут і далі термін "гідрат" позначає сольват, у якому молекула розчинника є молекулою  $\text{H}_2\text{O}$ , що присутня в певному стехіометричному кількості й може, наприклад, бути гемігідратом, моногідратом, дигідратом або тригідратом. Тут і далі термін "ангідрат" позначає речовину, вказану в цьому винаході, при цьому не містить молекул  $\text{H}_2\text{O}$  у своїй кристалічній решітці.

[067] Тут і далі термін "кристалічний" позначає цілісну і високо організовану хімічну структуру речовини. Зокрема, кристалічна речовина може утворитися у вигляді однієї або декількох єдиних кристалічних форм речовини. У зв'язку з цим терміни "єдина кристалічна форма" або "кристалічна форма" використовуються в порядку взаємозамінності й характеризують кристали з різними властивостями (наприклад, різні дані порошкової рентген-дифрактограми, різні результати диференціувальної сканувальної калориметрії). Таким чином, тут і далі вважається, що кожний певний поліморф і псевдополіморф певної речовини має певну кристалічну форму.

[068] "Значна кристалізація" позначає, що в цій речовині присутній певний відсоток кристалічних форм. Зокрема, процентне відношення ваги може бути 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5%, 99.9% або будь-яким числом в межах від 10% до 100%. У деяких втіленнях цього винаходу «значна кристалізація» буде означати, що речовина мінімум на 70% кристалізована. В інших втіленнях цього винаходу термін «значна кристалізація» позначає, що речовина мінімум на 90% кристалізована.

[069] Термін "значний ступінь чистоти" позначає, що в цій суміші присутній значний відсоток (за вагою) чистої речовини. Значним ваговим процентним відношенням вважається приблизно 80%, приблизно 85%, приблизно 90%, приблизно 91%, приблизно 92%, приблизно 93%, приблизно 94%, приблизно 95%, приблизно 96%, приблизно 97%, приблизно 98%, приблизно 99% або приблизно 99,5%.

[070] Якщо не вказано інакше, тут і далі мається на увазі, що в структурі речовини присутні гідрати, ангідрати, сольвати і поліморфи такої речовини.

[071] Тут і далі терміни "речовина (I-1)" і "4-(R,S)-(карбоксил)-2-((R)-1-(2-(2,5-дихлоробензамідо)ацетамідо)-3-метилбутил)-6-оксо-1,3,2-діоксаборинан-4-карбоксилова кислота" використовуються в порядку взаємозамінності й передбачають наявність у сполуці всіх кристалічних форм. Обидва терміни стосуються речовини, одержуваної в Прикладі 1 і Прикладі 1А (серед Прикладів, перерахованих нижче) і, в тому числі, стосуються Форми 1 і Форми 2.

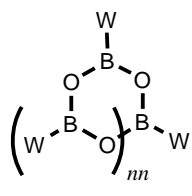
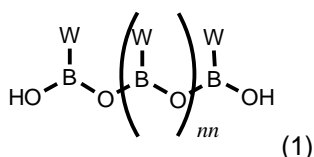
[072] Тут і далі терміни "речовина (I-1) Форма 2" і "4-(R,S)-(карбоксиметил)-2-((R)-1-(2-(2,5-дихлоробензамідо)ацетамідо)-3-метилбутил)-6-оксо-1,3,2-діоксаборинан-4-карбоксилова кислота Форма 2" використовуються в порядку взаємозамінності. Обидва терміни стосуються кристалічної форми речовини, одержуваної в Прикладі 1 Форма 2 і Прикладі 1А (серед Прикладів, перерахованих нижче).

[073] Тут і далі терміни "речовина формули (VIII-1)" і "(R)-1-((2,5-

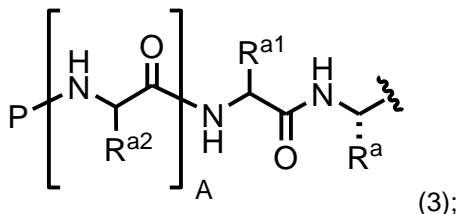
дихлорбензамідо)ацетамідо)-3-метилбутилборонова кислота" використовуються в порядку взаємозамінності. Речовина у формулі (VIII-1) описана в Патенті США за номером 7,442,830, Патенті BOIB за номером 09/020448.

[074] Тут і далі терміни "речовина формули (I-15)", "речовина (I-15)" і "(I-15)" використовуються у порядку взаємозамінності щодо лимоннокислого ефіру речовини (VIII-15) і щодо речовини, одержуваної в Прикладі 15 (серед Прикладів, перерахованих нижче).

[075] Тут і далі термін "ангідрид" використовується щодо боронової кислоти в складі речовини у формулі (VIII), позначаючи хімічна речовина, сформований в результаті комбінування двох або більше молекул сполук боронової кислоти з втратою однієї чи декількох молекул води. При змішуванні з водою ангідрид сполуки боронової кислоти гідратуються з вивільненням вільної сполуки боронової кислоти. У різних втіленнях цього винаходу ангідрид боронової кислоти може бути представлений двома, трьома, чотирма або більше одиницями боронової кислоти і може мати циклічну або лінійну конфігурацію. Приклади олігомерного ангідриду боронової кислоти (без жодних обмежень щодо застосування) з пептидними складовими боронових кислот у складі цього винаходу перераховані нижче:



[076] У формулі (1) і (2) змінна  $n$  є числом у межах від 0 до приблизно 10 (у кращому варіанті 0, 1, 2, 3 або 4). У деяких втіленнях цього винаходу сполука ангідриду боронової кислоти є циклічним тримером ("бороксин") згідно з формулою (2), при цьому значення  $n$  дорівнює 1. Змінна  $W$  має формулу (3):



у якій позначення  $P$ ,  $R^{a2}$ ,  $A$ ,  $R^{a1}$  і  $R^a$  тут і далі докладно описані.

[077] Тут і далі мається на увазі, що загальна вага одного фармацевтичного дозування для приймання всередину визначається шляхом складання ваги усіх компонентів у дозованій лікарській формі, але значення не містить в собі ваги покривного матеріалу, який може бути за бажанням використаний при виготовленні лікарської форми для приймання всередину після закінчення її формування. Загальна вага однієї лікарської форми для приймання всередину використовується як основа для розрахунку вагового процентного відношення кожного компонента в складі лікарської форми для приймання всередину.

[078] Тут і далі термін "з низьким вмістом води" використовується щодо доданого компоненту, такого, як наповнювач, при цьому означаючи, що доданий компонент має рівень вологості у межах від приблизно 0,5% до приблизно 4%. Термін "з низьким вмістом води" можна використовувати у порядку взаємозамінності з терміном "низький рівень води".

[079] Тут і далі термін "ліофілізований порошок", "таблетка" або "ліофілізована таблетка" стосується будь-якого цілісного матеріалу, отриманого в процесі ліофілізації водної суміші.

[080] Тут і далі термін "модифікатор тоничності" позначає агент, який відповідає за зміну осмолярності рідини або розчину.

[081] Тут і далі термін "боронатний ефір" і "бороновий ефір" використовуються в порядку взаємозамінності і позначають хімічну речовину зі вмістом фрагмента  $-\text{B}(\text{Z}^1)(\text{Z}^2)$ , у якому  $\text{Z}^1$  і  $\text{Z}^2$  разом формують фрагмент, у якому атом, приєднаний до бору, в кожному з випадків є атомом кисню.

[082] У деяких втіленнях цього винаходу фрагмент боронатного ефіру є 5-членним кільцем. В інших втіленнях цього винаходу фрагмент боронатного ефіру є 6-членним кільцем. В інших втіленнях цього винаходу фрагмент боронатного ефіру представлений сумішшю 5-членних

кільцевих структур з 6-членними.

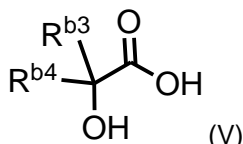
[083] Тут і далі термін "альфа-гідрокси карбоксильна кислота" позначає речовину, що містить гідроксильну групу, безпосередньо зв'язану з атомом вуглецю альфа-позиції щодо групи карбоксильної кислоти. Тут і далі термін "альфа-гідрокси карбоксильна кислота" не обмежується речовинами з наявністю тільки однієї гідроксильної групи і однієї групи карбоксильної кислоти.

[084] Тут і далі термін "бета-гідрокси карбоксильна кислота" позначає речовину, що містить гідроксильну групу, безпосередньо зв'язану з атомом вуглецю в бета-позиції щодо групи карбоксильної кислоти. Тут і далі термін "бета-гідрокси карбоксильна кислота" не обмежується речовинами з наявністю тільки однієї гідроксильної групи і однієї групи карбоксильної кислоти.

[085] Тут і далі термін "фрагмент, отриманий з альфа-гідрокси карбоксильної кислоти" позначає фрагмент, що утворився шляхом видалення атома водню з карбоксильної кислоти в молекулі альфа-гідрокси-карбоксильної кислоти, а також шляхом видалення атома водню, безпосередньо зв'язаного з атомом вуглецю в альфа-позиції щодо групи карбоксильної кислоти, з гідроксильної групи. Тут і далі термін "фрагмент, отриманий з бета-гідрокси карбоксильної кислоти" позначає фрагмент, що утворився шляхом видалення атома водню з карбоксильної кислоти в молекулі бета-гідрокси-карбоксильної кислоти, а також шляхом видалення атома водню, безпосередньо зв'язаного з атомом вуглецю в бета-позиції щодо групи карбоксильної кислоти, з гідроксильної групи.

Детальний Опис Винаходу

[086] У деяких втіленнях цього винаходу альфа-гідроксильна кислота описується формулою (V):



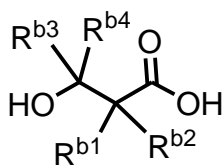
(V)

де кожен радикал  $R^{b3}$  і  $R^{b4}$  (незалежно один від одного) є атомами водню, групою  $\text{CO}_2\text{H}$ , або заміщеною чи незаміщеною аліфатичною, арильною, гетероарильною або гетероциклічною групою.

[087] У деяких втіленнях цього винаходу кожен радикал  $R^{b3}$  і  $R^{b4}$  (незалежно один від одного) є атомами водню,  $\text{C}_{1-6}$  аліфатичними групами або групами  $(\text{CH}_2)_p\text{CO}_2\text{H}$ , при цьому  $p$  дорівнює 0, 1 або 2. У деяких втіленнях цього винаходу кожен радикал  $R^{b3}$  і  $R^{b4}$  (незалежно один від одного) є атомами водню або  $\text{C}_{1-6}$ -аліфатичними групами. У поданих окремих втіленнях цього винаходу кожен радикал  $R^{b3}$  і  $R^{b4}$  у незалежному порядку вибираються з групи, в складі якої водень, метил, етил, ізопропіл, ізобутил, трет-бутил і циклогексил. В інших втіленнях цього винаходу кожен радикал  $R^{b3}$  і  $R^{b4}$  у незалежному порядку є атомами водню або групами  $(\text{CH}_2)_p\text{CO}_2\text{H}$ . У поданих окремих втіленнях цього винаходу  $p$  дорівнює 1. У інших таких втіленнях цього винаходу кожен радикал  $R^{b3}$  і  $R^{b4}$  у незалежному порядку є групами  $(\text{CH}_2)_p\text{CO}_2\text{H}$ . В окремих втіленнях цього винаходу з цієї групи  $p$  дорівнює 1.

[088] У деяких втіленнях цього винаходу альфа-гідрокси карбоксильна кислота вибирається з групи, в складі якої гліколева кислота, яблучна кислота, гексагідроміндальна кислота, лимонна кислота, 2-гідрокси-ізомасляна кислота, мигдальна кислота, молочна кислота, 2-гідрокси-3,3-диметил-масляна кислота, 2-гідрокси-3-метил-масляна кислота, 2-гідрокси-ізокапронова кислота і бензилова кислота. В інших втіленнях цього винаходу альфа-гідрокси-карбоксильна кислота вибирається з групи, в складі якої гліколева кислота, яблучна кислота, гексагідроміндальна кислота, лимонна кислота, 2-гідрокси-ізомасляна кислота, мигдальна кислота, молочна кислота, 2-гідрокси-3,3-диметил-масляна кислота, 2-гідрокси-3-метил-масляна кислота, 2-гідрокси-ізокапронова кислота, вино-кам'яна кислота і бензилова кислота. У певних втіленнях цього винаходу альфа-гідрокси-карбоксильна кислота є лимонною кислотою. Серед інших прикладів альфа-гідрокси-карбоксильних кислот (без жодних обмежень) глюкогептонова кислота, глюконова кислота, лактобіонова кислота і галактарова кислота.

[089] В інших втіленнях цього винаходу бета-гідроксильна кислота описується формулою (VI):



(VI)

де кожен радикал  $R^{b1}$  і  $R^{b2}$  у незалежному порядку є атомами водню, групою  $\text{CO}_2\text{H}$ ,  $-\text{OH}$  або

заміщеними чи незаміщеними аліфатичними, арильними, гетероарильними або гетероциклічними групами; кожен радикал  $R^{b3}$  і  $R^{b4}$  у незалежному порядку є атомами водню, групами  $CO_2H$ , або заміщеними чи незаміщеними аліфатичними, арильними, гетероарильними або гетероциклічними групами;

5 або радикали  $R^{b2}$  і  $R^{b4}$  у незалежному порядку є атомами водню, а радикали  $R^{b1}$  і  $R^{b3}$  разом з атомами вуглецю, до якого вони прикріплені, утворюють заміщене або незаміщене (від 4 до 8 членів) неароматичне кільце з від 0 до 3 гетероатомів у кільці, при цьому гетероатоми вибираються з групи, в складі якої O, N і S, при цьому кільцева структура може бути (необов'язково) міцно зв'язана з незаміщеним або заміщеним (від 4 до 8 членів) неароматичним кільцем або 5 – чи 6-членним ароматичним кільцем з від 0 до 3 гетероатомів у складі кільцевої структури, гетероатоми вибираються з групи, в складі якої O, N і S;

10 або радикали  $R^{b2}$  і  $R^{b4}$  відсутні, а радикали  $R^{b1}$  і  $R^{b3}$ , разом з атомом вуглецю, до якого вони прикріплені, формують незаміщене або заміщене 5- або 6-членне ароматичне кільце з від 0 до 3 гетероатомів у складі кільцевої структури, гетероатоми вибираються з групи, в складі якої O, N і S, при цьому кільце може (необов'язково) бути міцно зв'язане з цим незаміщеним або заміщеним (від 4 до 8 членів) неароматичним кільцем або 5- чи 6-членним ароматичним кільцем з від 0 до 3 гетероатомів у складі кільцевої структури, при цьому гетероатоми вибираються з групи, в якій є O, N і S.

20 [090] У деяких втіленнях цього винаходу кожен з радикалів  $R^{b1}$  і  $R^{b2}$  у незалежному порядку є атомами водню,  $C_{1-6}$  аліфатичними групами, групами  $(CH_2)_pOH$  або  $(CH_2)_pCO_2H$ , при цьому  $p$  дорівнює 0, 1 або 2. У деяких таких втіленнях цього винаходу кожен радикал  $R^{b1}$  і  $R^{b2}$  є атомом водню. У інших таких втіленнях цього винаходу радикал  $R^{b1}$  є групою  $-OH$ , а радикал  $R^{b2}$  – атомом водню.

25 [091] У деяких втіленнях цього винаходу радикали  $R^{b3}$  і  $R^{b4}$  у незалежному порядку є атомами водню,  $C_{1-6}$  аліфатичними групами або групами  $(CH_2)_pCO_2H$ , при цьому  $p$  дорівнює 0, 1 або 2. У деяких втіленнях цього винаходу радикали  $R^{b3}$  і  $R^{b4}$  у незалежному порядку є атомами водню або  $C_{1-6}$  аліфатичними групами. У таких втіленнях цього винаходу радикали  $R^{b3}$  і  $R^{b4}$  у незалежному порядку вибираються з групи, в складі якої водень, метил, етил, ізопропіл, ізобутил, трет-бутил і циклогексил. У таких втіленнях цього винаходу подібного типу радикали  $R^{b3}$  і  $R^{b4}$  у незалежному порядку є групами  $(CH_2)_pCO_2H$ , при цьому  $p$  дорівнює 0 або 1.

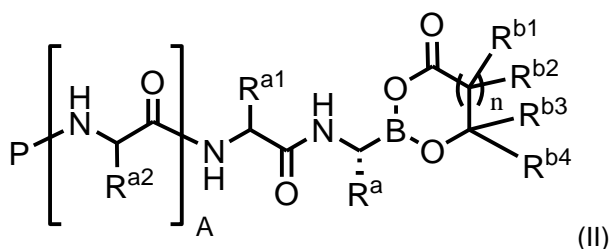
30 [092] Змінна  $p$  дорівнює 0, 1 або 2. У деяких втіленнях цього винаходу  $p$  дорівнює 0 або 1. У певних втіленнях  $p$  дорівнює 0. В інших  $p$  дорівнює 1.

[093] У деяких втіленнях цього винаходу радикали  $R^{b2}$  і  $R^{b4}$  відсутні, а радикали  $R^{b1}$  і  $R^{b3}$  разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють заміщене або незаміщене фенільне кільце.

35 [094] У деяких втіленнях цього винаходу бета-гідрокси-карбоксильна кислота вибирається з групи, в складі якої яблучна кислота, лимонна кислота, 3-гідрокси-масляна кислота, бета-гідрокси-ізовалеріанова кислота і саліцилова кислота. В інших втіленнях цього винаходу бета-гідрокси-карбоксильна кислота вибирається з групи, в якій яблучна кислота, лимонна кислота, 40 3-гідрокси-масляна кислота, бета-гідрокси-ізовалеріанової кислота, вино-кам'яна кислота і саліцилова кислота. У певних втіленнях цього винаходу бета-гідрокси-карбоксильна кислота представлена лимонною кислотою. Серед інших численних прикладів (без обмежень щодо застосування) бета-гідрокси-карбоксильних кислот глюкогептонова кислота, глюконова кислота, лактобіонова кислота і галактарова кислота. Іншими прикладами бета-гідрокси-карбоксильної 45 кислоти можуть слугувати ембонова кислота, 1-гідрокси-2-нафтоїна кислота і 3-гідрокси-2-нафтоїна кислота.

[095] У деяких втіленнях цього винаходу альфа-гідроксильна кислота або бета-гідроксильна кислота вибираються з групи речовин, серед яких гліколева кислота, яблучна кислота, гексагідроминдальна кислота, 2-гідрокси-ізомасляна кислота, лимонна кислота, мигдальна 50 кислота, молочна кислота, 3-гідрокси-масляна кислота, бета-гідрокси-ізовалеріанова кислота, 2-гідрокси-3,3-диметилмасляна кислота, 2-гідрокси-3-метилмасляна кислота, 2-гідрокси-ізокапронова кислота, вино-кам'яна кислота, саліцилова кислота і бензильна кислота.

[096] У деяких втіленнях цього винаходу речовини з загальною формулою (I) описуються формулою (II):

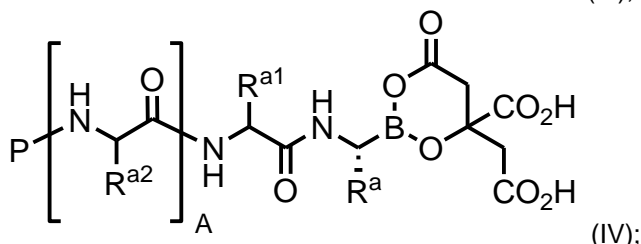
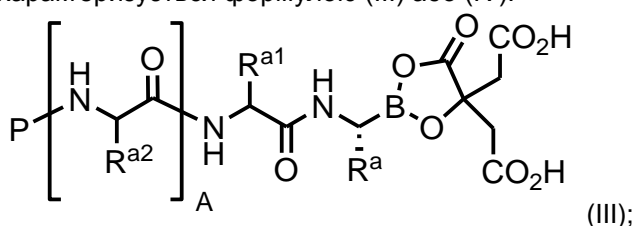


де:

змінні P, A, R<sup>a</sup>, R<sup>a1</sup>, R<sup>a2</sup> і n є значеннями, описаними нижче, а змінні R<sup>b1</sup>, R<sup>b2</sup>, R<sup>b3</sup> і R<sup>b4</sup> є значеннями, опис яких наведено вище.

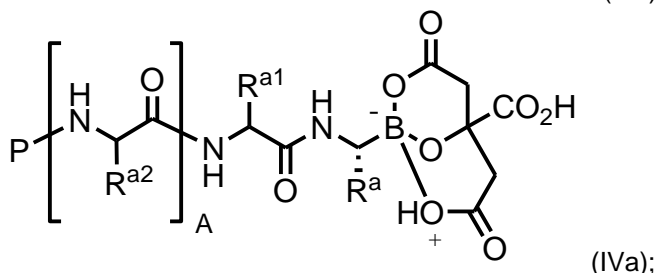
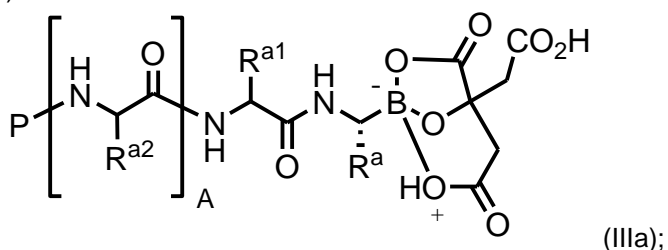
5 [097] У деяких втіленнях цього винаходу будь-який з радикалів R<sup>b1</sup>, R<sup>b2</sup>, R<sup>b3</sup> і R<sup>b4</sup> може містити функціональну групу, яка формує подальший зв'язок з атомом бору. У певних варіантах цього винаходу функціональна група є карбоксильною кислотою. В інших функціональна група є гідроксильною групою.

10 [098] У деяких втіленнях цього винаходу, де альфа-гідрокси карбоксильною кислотою або бета-гідрокси-карбоксильною кислотою є лимонна кислота, речовина, що описується формулою (I), характеризується формулою (III) або (IV):



15 або сумішшю таких, при цьому значення P, A, R<sup>a</sup>, R<sup>a1</sup> і R<sup>a2</sup> рівні значень, опис яких наведено вище.

[099] В інших втіленнях цього винаходу, в яких альфа-гідрокси-карбоксильною кислотою або бета-гідрокси-карбоксильною кислотою є лимонна кислота, може утворюватися подальший зв'язок між карбоксильною кислотою у формулі (III) або (IV) й атомом бору. Будучи не обмеженим у цьому втіленні винаходу будь-якою теорією хімічних зв'язків, речовина, що описується загальною формулою (I), може бути представлена речовиною з формулою (IIIa) або (IVa):



25 або сумішшю таких, при цьому значення P, A, R<sup>a</sup>, R<sup>a1</sup> і R<sup>a2</sup> дорівнюють значенням, опис яких наведено нижче.

[0100] Відомо, що, будучи не обмеженими будь-якої теорією хімічних зв'язків, існують і інші варіанти опису формування зв'язків карбоксильної кислоти з атомом бору в формулах (IIIa) (IVa).

5 [0101] Наступні значення описані для змінних у будь-якій з формул (I), (II), (III), (IIIa), (IV) або (IVa).

[0102] Змінна R є фрагментом, що блокує атом водню або аміно-групу. Безліч прикладів фрагментів, що блокують аміногрупи, можна знайти в публікації П.Дж.М. Вутс (PGM Wuts) і Т.В. Грін (TW Greene), Захисні Групи Гріна в Органічному Синтезі (Greene's Protective Groups in Organic Synthesis) (4<sup>е</sup> видання.), видавництво Джон Вайлі і Сини (John Wiley & Sons), Нью-Джерсі NJ (2007), серед таких прикладів ацильна, сульфонільна, оксиацильна й аміноацильна групи.

10 [0103] У деяких втіленнях цього винаходу позначення R вказує на R<sup>c</sup>-C(O)-, R<sup>c</sup>-O-C(O)-, R<sup>c</sup>-N(R<sup>4c</sup>)-C(O)-, R<sup>c</sup>-S(O)<sub>2</sub>- або R<sup>c</sup>-N(R<sup>4c</sup>)-S(O)<sub>2</sub>-, при цьому радикал R<sup>c</sup> вибирається з групи, в складі якої C<sub>1-6</sub> аліфатичні, C<sub>1-6</sub>-фтор-аліфатичні групи, R<sup>D</sup>, T<sup>1</sup>R<sup>D</sup> і T<sup>1</sup>R<sup>2c</sup>, при цьому позначення T<sup>1</sup>, R<sup>D</sup>, R<sup>2c</sup> і R<sup>4c</sup> описуються далі.

15 [0104] Позначення R<sup>4c</sup> вказує водневий радикал, C<sub>1-4</sub> алкільну групу, C<sub>1-4</sub>-фтор-алкіл або C<sub>6-10</sub> ар(C<sub>1-4</sub>-алкіл), при цьому арильна ділянка тут заміщена або незаміщена. У деяких втіленнях цього винаходу позначення R<sup>4c</sup> вказує на радикал водню або C<sub>1-4</sub> алкіл. У певних втіленнях винаходу позначення R<sup>4c</sup> вказує на водень.

20 [0105] Позначення T<sup>1</sup> є C<sub>1-6</sub>-алкіленовим ланцюжком, заміщеним у позиціях 0-2 у незалежному порядку обраними радикалами R<sup>3a</sup> або R<sup>3b</sup>, при цьому алкіленовий ланцюжок переривається (необов'язково) групами -C(R<sup>5</sup>)=C(R<sup>5</sup>)-, C≡C або O. Кожен радикал R<sup>3a</sup> у незалежному порядку вибирається з групи, в складі якої -F, -OH, -O(C<sub>1-4</sub> алкіл), -CN, -N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)(C<sub>1-4</sub> алкіл), -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub> алкіл), -C(O)NH<sub>2</sub> і -C(O)-NH(C<sub>1-4</sub> алкіл). Кожен радикал R<sup>3b</sup> у незалежному порядку є C<sub>1-3</sub> аліфатичною групою, заміщеною (необов'язково) радикалом R<sup>3a</sup> або R<sup>7</sup>; або двома заміщувальними одиницями R<sup>3b</sup> у межах одного і того ж атома вуглецю, разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, вони формують циклоаліфатичне кільце з від 3 до 6 членів структури. Кожен радикал R<sup>7</sup> є заміщеною або незаміщеною ароматичною групою. У деяких втіленнях цього винаходу позначення T<sup>1</sup> вказує на наявність C<sub>1-4</sub>-алкіленового ланцюжка.

30 [0106] Позначення R<sup>2c</sup> вказує на галоген або групи OR<sup>5</sup>, -SR<sup>6</sup>, -S(O)R<sup>6</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -NR<sup>4</sup>C(O)R<sup>5</sup>, -NR<sup>4</sup>C(O)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -NR<sup>4</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, -N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, -N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -O-C(O)R<sup>5</sup>, -OC(O)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)R<sup>5</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>5</sup> або -C(O)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, при цьому:

35 кожен радикал R<sup>4</sup> у незалежному порядку є атомом водню або опціонально заміщений аліфатичною, арильною, гетероарильною або гетероциклільною групою; або двома радикалами R<sup>4</sup> на одному і тому ж атомі азоту, які разом із самим атомом азоту формують заміщене (необов'язково) гетероциклільне кільце (від 4 до 8 членів) з наявністю, на додаток до атому азоту, від 0 до 2 гетероатомів у складі кільця, гетероатоми у незалежному порядку вибираються з групи, в складі якої N, O і S;

40 кожен радикал R<sup>5</sup> у незалежному порядку є атомом водню або опціонально заміщений аліфатичною, арильною, гетероарильною або гетерополярною групою; а також

кожен радикал R<sup>6</sup> у незалежному порядку є опціонально заміщений аліфатичною, арильною або гетероарильною групою.

45 [0107] Позначення R<sup>D</sup> є заміщеним або незаміщеним ароматичним, гетероциклільним або циклоаліфатичним кільцем, кожне з яких (за вибором) міцно зв'язане з заміщеним або незаміщеним ароматичним, гетероциклільним або циклоаліфатичним кільцем. У деяких втіленнях цього винаходу радикал R<sup>D</sup> є заміщеним у межах заміщуваного атома вуглецю радикалом R<sup>d</sup> і R<sup>8d</sup> (від 0 до 2), при цьому кожен заміщуваний атом азоту в складі кільця в структурі радикала R<sup>D</sup> є незаміщеним або заміщений групами C(O)R<sup>5</sup>, -C(O)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, C<sub>1-4</sub> аліфатичною групою, заміщеною або незаміщеною C<sub>6-10</sub> арильною групою або C<sub>6-10</sub> ар(C<sub>1-4</sub>)алкільною групою, арильна ділянка якої заміщена або незаміщена. Позначення R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> і R<sup>6</sup> описані раніше. Кожен радикал R<sup>d</sup> у незалежному порядку вибирається з групи, в складі якої C<sub>1-6</sub> аліфатична група, C<sub>1-6</sub>-фтор-аліфатична група, галоген, R<sup>1d</sup>, R<sup>2d</sup>, T<sup>2</sup> R<sup>1d</sup> і T<sup>2</sup> R<sup>2d</sup>, при цьому значення для T<sup>2</sup>, R<sup>1d</sup>, R<sup>2d</sup> і R<sup>8d</sup> описані далі. У деяких втіленнях цього винаходу кожен радикал R<sup>d</sup> у незалежному порядку вибирається з групи, в складі якої C<sub>1-6</sub> аліфатична група, C<sub>1-6</sub>-фтор-аліфатична група і галоген.

55 [0108] T<sup>2</sup> позначає C<sub>1-6</sub>-алкіленовий ланцюжок, заміщений від 0 до 2 у незалежному порядку обраними R<sup>3a</sup> або R<sup>3b</sup>, при цьому алкіленовий ланцюжок (необов'язково) переривається групами -C(R<sup>5</sup>)=C(R<sup>5</sup>)-, C≡C або O. Позначення R<sup>3a</sup>, R<sup>3b</sup> і R<sup>5</sup> описані вище.

60 [0109] Кожен радикал R<sup>1d</sup> у незалежному порядку є заміщеним або незаміщеним арильним,



гетероарильним, гетероциклічним або циклоаліфатичним кільцем.

[0110] Кожен радикал  $R^{2d}$  у незалежному порядку є групою  $NO_2$ ,  $-CN$ ,  $-C(R^5)=C(R^5)_2$ ,  $-C\equiv C-R^5$ ,  $-OR^5$ ,  $-SR^6$ ,  $-S(O)R^6$ ,  $-SO_2R^6$ ,  $-SO_2N(R^4)_2$ ,  $-N(R^4)_2$ ,  $-NR^4C(O)R^5$ ,  $-NR^4C(O)N(R^4)_2$ ,  $-N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)_2$ ,  $-N(R^4)C(=NR^4)-R^6$ ,  $-NR^4CO_2R^6$ ,  $-N(R^4)SO_2R^6$ ,  $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$ ,  $-O-C(O)R^5$ ,  $-OC(O)N(R^4)_2$ ,  $-C(O)R^5$ ,  $-CO_2R^5$ ,  $-C(O)N(R^4)_2$ ,  $-C(O)N(R^4)-OR^5$ ,  $-C(O)N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)_2$ ,  $-N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)-C(O)R^5$  або  $-C(=NR^4)-N(R^4)_2$ . Позначення радикалів  $R^4$ ,  $R^5$  і  $R^6$  подано в попередніх пунктах.

[0111] Кожен радикал  $R^{8d}$  у незалежному порядку вибирається з групи, в складі якої  $C_{1-4}$  аліфатична група,  $C_{1-4}$ -фтор-аліфатична група, галоген, групи  $OH$ ,  $O(C_{1-4}$  аліфатична група),  $NH_2$ ,  $NH(C_{1-4}$  аліфатична) і  $N(C_{1-4}$  аліфатична група)<sub>2</sub>. У деяких втіленнях цього винаходу кожен радикал  $R^{8d}$  у незалежному порядку є  $C_{1-4}$  аліфатичною групою,  $C_{1-4}$  -фтор-аліфатичною групою або галогеном.

[0112] У деяких втіленнях цього винаходу радикал  $R^D$  є заміщеною або незаміщеною моно- або біциклічною кільцевою системою. У частині втілень цього винаходу радикал  $R^D$  є заміщеною або незаміщеною моно- чи біциклічною кільцевою системою, що вибирається з групи, в складі якої фураніл, тієніл, піриліл, ізоксазоліл, оксазоліл, тіазоліл, ізотіазоліл, імідазоліл, піразоліл, оксадіазоліл, тіадіазоліл, феніл, піридиніл, піридазиніл, піримідиніл, піразиніл, бензофураніл, бензотіофеніл, індоліл, бензоксазоліл, бензизоксазоліл, бензімідазоліл, індазоліл, пуриніл, нафтил, хінолініл, ізохінолініл, ціннолініл, хіназолініл, хіноксалініл, фталазініл, нафтиридиніл, тетрагідрофінолініл, тетрагідрозохінолініл, тетрагідрохіноксалініл і дигідробензоксазиніл. У деяких втіленнях цього винаходу радикал  $R^D$  є заміщеною або незаміщеною моно- чи біциклічною кільцевою системою, що вибирається з групи, в складі якої феніл, піридиніл, піримідиніл, піразиніл, нафтил, бензімідазоліл, хінолініл, ізохінолініл, хіноксалініл, тетрагідрохінолініл, тетрагідроізохінолініл, тетрагідрохіноксалініл і дигідробензоксазиніл.

[0113] У деяких втіленнях цього винаходу заміщувані атоми вуглецю в складі кільця в радикалі  $R^D$  підміняються заміщуваними атомами вуглецю в радикалі  $R^d$  (від 0 до 1) і радикала  $R^{8d}$  (від 0 до 2); при цьому:

Кожен радикал  $R^d$  у незалежному порядку є  $C_{1-6}$  аліфатичною групою,  $C_{1-6}$  -фтор-аліфатичною групою або галогеном; а також

Кожен радикал  $R^{8d}$  у незалежному порядку є  $C_{1-4}$  аліфатичною групою,  $C_{1-4}$  -фтор-аліфатичною групою або галогеном.

[0114] У деяких втіленнях цього винаходу заміщуваний атом вуглецю в складі кільця в радикалі  $R^D$  замінюється радикалом  $R^d$  (від 0 до 1) і радикалом  $R^{8d}$  (від 0 до 2); при цьому:

$T^1$  є  $C_{1-3}$ -алкіленовим ланцюжком, який незаміщений або заміщений радикалом  $R^{3a}$  або  $R^{3b}$ ;

Кожен радикал  $R^{1d}$  у незалежному порядку є заміщеним або незаміщеним арильним, гетероарильним, гетероциклічним або циклоаліфатичним кільцем; а також

Кожен радикал  $R^{2d}$  у незалежному порядку є групою  $OR^5$ ,  $-SR^6$ ,  $-S(O)R^6$ ,  $-SO_2R^6$ ,  $-SO_2N(R^4)_2$ ,  $-N(R^4)_2$ ,  $-NR^4C(O)R^5$ ,  $-NR^4C(O)N(R^4)_2$ ,  $-O-C(O)R^5$ ,  $-OC(O)N(R^4)_2$ ,  $-C(O)R^5$ ,  $-CO_2R^5$  або  $-C(O)N(R^4)_2$ . Позначення  $R^4$ ,  $R^5$  і  $R^6$  вказані вище.

[0115] У деяких втіленнях цього винаходу позначенні  $R^d$  відповідають формулі  $-QR^E$ , де  $Q$  – це  $-O$ ,  $NH$  або  $-CH_2$ , а  $R^E$  – це заміщене або незаміщене арильне, гетероарильне, гетероциклічне або циклоаліфатичне кільце. У деяких втіленнях цього винаходу радикал  $R^E$  є заміщеним або незаміщеним фенільним, піридинільним, піримідинільним, піразиніл, піримідинільним, піперидинільним, піперазинільним або морфолінільним кільцем.

[0116] У деяких втіленнях цього винаходу позначення  $P$  відповідає формулі  $R^cC(O)-$ , де  $R^c$  є  $C_{1-4}$  алкільною,  $C_{1-4}$  -фтор-алкільною або  $C_{6-10}$  ар ( $C_{1-4}$ ) алкільною групою, арильна частина якої є заміщеною або незаміщеною. У таких втіленнях цього винаходу значення  $P$  вибирається з групи, в складі якої ацетил, трифторацетил і фенілацетил.

[0117] В інших втіленнях цього винаходу позначення  $P$  відповідає формулі  $R^D C(O)-$ , де  $R^D$  є заміщеним або незаміщеним фенілом, піридинілом, піразинілом, піримідинілом, хінолінілом або хіноксилінілом. Однак у деяких втіленнях цього винаходу позначення  $P$  має формулу  $R^D C(O)-$ , у якій  $R^D$  відповідає фенілу, піридинілу, піразинілу, піримідинілу, нафтилу, хінолінілу, хіноксалінілу, бензімідазолілу або дигідробензоксазинілу із заміщенням радикалом  $R^d$  (від 1 до 2) і радикалом  $R^{8d}$  (від 0 до 2).

[0118] У певних втіленнях цього винаходу позначення  $P$  відповідає формулі  $R^D C(O)-$ , де  $R^D$  відповідає 2-піразанілу. В інших втіленнях цього винаходу певного типу позначення  $P$  відповідає формулі  $R^D C(O)-$ , при цьому  $R^D$  є 2,5-дихлорофенілом. У цілій низці втілень цього винаходу позначення  $P$  вказує на формулу  $R^D C(O)-$ , де  $R^D$  – це 6-феніл-2-піридиніл.

[0119] У деяких інших втіленнях винаходу позначення  $P$  – це формула  $R^cSO_2-$ , при цьому  $R^c$

– це  $R^D$  або  $T^1R^D$ , де  $T^1$  є  $C_{1-4}$  алкіленом, а  $R^D$  – це феніл, піридиніл, піразиніл, піримідиніл, нафтил, хінолініл, хіноксалініл, бензimidазоліл або дигідробензоксалініл із заміщенням радикалом  $R^d$  (від 0 до 1) і  $R^{8d}$  (від 0 до 2).

[0120] Позначення  $R^a$  вказує на водень,  $C_{1-6}$  аліфатичну групу,  $C_{1-6}$  -фтор-аліфатичну групу, групи  $-(CH_2)_m-CH_2-R^B$ ,  $-(CH_2)_m-CH_2-NHC(=NR^4)NH-Y$ ,  $-(CH_2)_m-CH_2-CON(R^4)_2$ ,  $-(CH_2)_m-CH_2-N(R^4)CON(R^4)_2$ ,  $-(CH_2)_m-CH(R^6)N(R^4)_2$ ,  $-(CH_2)_m-CH(R^{5a})-OR^{5b}$  або групу  $-(CH_2)_m-CH(R^5)-SR^5$ , при цьому позначення  $R^4$ ,  $R^5$  і  $R^6$  описані вище, а позначення  $R^{5a}$ ,  $R^{5b}$ ,  $R^B$ ,  $Y$  і  $m$  описуються далі.

[0121] У деяких втіленнях цього винаходу  $R^a$  є воднем,  $C_{1-6}$  аліфатичною групою,  $C_{1-6}$  фтор-аліфатичною групою або групою  $(CH_2)_mCH_2R^B$ . У деяких інших втіленнях винаходу  $R^a$  – це  $C_{1-6}$  аліфатична група або група  $(CH_2)_mCH_2R^B$ . В інших втіленнях винаходу  $R^a$  позначає  $C_{1-6}$  аліфатичну групу. У деяких інших втіленнях винаходу  $R^a$  – це ізобутил, 1-нафтилметил, 2-нафтилметил, бензил, 4-фтор-бензил, 4-гідроксибензил, 4-(бензилокси)бензил, бензил-нафтилметил або фенетил. У певних втіленнях винаходу  $R^a$  вказує на ізобутил.

[0122] Позначення  $R^{a1}$  вказує на водень,  $C_{1-6}$  аліфатичну групу,  $C_{1-6}$  фтор-аліфатичну групу, групи типу  $-(CH_2)_m-CH_2-R^B$ ,  $-(CH_2)_m-CH_2-NHC(=NR^4)NH-Y$ ,  $-(CH_2)_m-CH_2-CON(R^4)_2$ ,  $-(CH_2)_m-CH_2-N(R^4)CON(R^4)_2$ ,  $-(CH_2)_m-CH(R^6)N(R^4)_2$ ,  $-(CH_2)_m-CH(R^{5a})-OR^{5b}$  або  $-(CH_2)_m-CH(R^5)-SR^5$ , де опис позначень  $R^4$ ,  $R^5$  і  $R^6$  наведено вище, а опис позначень  $R^{5a}$ ,  $R^{5b}$ ,  $R^B$ ,  $Y$  і  $m$  наводяться далі.

[0123] У деяких втіленнях цього винаходу  $R^{a1}$  відповідає атому водню,  $C_{1-6}$  аліфатичній групі,  $C_{1-6}$  -фтор-аліфатичній групі, групі  $(CH_2)_mCH_2R^B$  або  $(CH_2)_mCH(R^{5a})OR^{5b}$ . В інших втіленнях винаходу  $R^{a1}$  – це атом водню, група  $(CH_2)_mCH_2R^B$  або  $(CH_2)_mCH(R^{5a})OR^{5b}$ . У ще інших втіленнях винаходу  $R^{a1}$  позначає ізобутил, 1-нафтилметил, 2-нафтилметил, бензил, 4-фторобензил, 4-гідроксибензил, 4-(бензилокси)бензил, бензил-нафтилметил або фенетил.

[0124] У певних втіленнях винаходу позначення  $R^{a1}$  вказує на групу  $-CH_2R^B$ . В інших втіленнях винаходу  $R^{a1}$  – це група  $CH(R^{5a})OR^{5b}$ . В інших втіленнях винаходу  $R^{a1}$  вказує на атом водню.

[0125] Позначення  $R^{a2}$  відповідає атому водню,  $C_{1-6}$  аліфатичній групі,  $C_{1-6}$  -фтор-аліфатичній групі, групі  $(CH_2)_m-CH_2-R^B$ ,  $-(CH_2)_m-CH_2-NHC(=NR^4)NH-Y$ ,  $-(CH_2)_m-CH_2-CON(R^4)_2$ ,  $-(CH_2)_m-CH_2-N(R^4)CON(R^4)_2$ ,  $-(CH_2)_m-CH(R^6)N(R^4)_2$ ,  $-(CH_2)_m-CH(R^{5a})-OR^{5b}$  або  $-(CH_2)_m-CH(R^5)-SR^5$ , при цьому позначення  $R^4$ ,  $R^5$  і  $R^6$  описані вище, а позначення  $R^B$ ,  $R^{5a}$ ,  $R^{5b}$ ,  $Y$  і  $m$  наводяться далі.

[0126] У деяких втіленнях цього винаходу позначення  $R^{a2}$  вказує на атом водню,  $C_{1-6}$  аліфатичну групу,  $C_{1-6}$  фтор-аліфатичну групу, групи  $(CH_2)_mCH_2R^B$  або  $(CH_2)_mCH(R^{5a})OR^{5b}$ . В інших втіленнях винаходу  $R^{a2}$  – це ізобутил, 1-нафтилметил, 2-нафтилметил, бензил, 4-фторобензил, 4-гідрокси-бензил, 4-(бензилокси)бензил, бензил-нафтилметил або фенетил.

[0127] Кожне позначення  $R^B$ , у незалежному порядку, вказує на заміщену або незаміщену моно- чи біциклічну кільцеву систему. У деяких втіленнях цього винаходу кожне позначення  $R^B$ , у незалежному порядку, вказує на заміщене або незаміщене фенільне, піридинільне, індолільне, бензimidазолільне, нафтильне, хінолінільне, хіноксалінільне або ізохінолінільне кільце. У певних втіленнях винаходу  $R^B$  – це заміщене або незаміщене фенільне кільце.

[0128] Позначення  $Y$  вказує на атом водню, групи  $-CN$  або  $-NO_2$ . У деяких втіленнях цього винаходу  $Y$  – це група  $-NO_2$ .

[0129] Позначення  $R^{5a}$  відповідає атому водню або заміщеній чи незаміщеній аліфатичній, арильній, гетероарильній або гетероциклічній групі. У деяких втіленнях цього винаходу  $R^{5a}$  – це атом водню або заміщена чи незаміщена аліфатична група. В інших втіленнях винаходу позначення  $R^{5a}$  вказує на атом водню або  $C_{1-6}$  аліфатичну групу. У таких втіленнях винаходу  $R^{5a}$  вибирається з групи, в складі якої водень, метил, етил, ізопропіл й ізобутил. У низці таких втілень винаходу  $R^{5a}$  – це метил.

[0130] Позначення  $R^{5b}$  вказує на атом водню або на заміщену чи незаміщену аліфатичну, арильну, гетероарильну або гетероциклічну групи. У деяких втіленнях цього винаходу позначення  $R^{5b}$  відповідає атому водню або заміщеній чи незаміщеній аліфатичній групі. В інших втіленнях винаходу  $R^{5b}$  – це атом водню або  $C_{1-6}$  аліфатична група. У таких втіленнях винаходу радикал  $R^{5b}$  вибраний з групи, у складі якої водень, метил, етил, ізопропіл й ізобутил. У низці таких втілень винаходу  $R^{5b}$  є атомом водню.

[0131] Змінна  $m$  дорівнює 0, 1 або 2. У деяких втіленнях цього винаходу  $m$  дорівнює 0 або 1. У певних втіленнях винаходу  $m$  дорівнює 0. В інших втіленнях винаходу  $m$  дорівнює 1.

[0132] Змінна  $A$  дорівнює 0, 1 або 2. У деяких втіленнях цього винаходу  $A$  дорівнює 0 або 1. У певних втіленнях винаходу  $A$  дорівнює 0.

[0133] Змінна  $n$  дорівнює 0 або 1. У певних втіленнях винаходу  $n$  дорівнює 0. В інших втіленнях винаходу  $n$  дорівнює 1.

[0134] У деяких втіленнях цього винаходу А дорівнює 0; позначення  $R^a$  є атомом водню,  $C_{1-6}$  аліфатичною групою,  $C_{1-6}$ -фтор-аліфатичною групою або групою  $(CH_2)_mCH_2R^B$ ;  $R^{a1}$  – це атом водню,  $C_{1-6}$  аліфатична група,  $C_{1-6}$  фтор-аліфатична група, група  $(CH_2)_mCH_2R^B$  або  $(CH_2)_mCH(R^{5a})OR^{5b}$ ; позначення Р відповідає групі  $R^cC(O)$  – або  $R^cS(O)_2$ ;  $R^c$  є групою  $R^D$ ; а m дорівнює 0 або 1.

[0135] У деяких інших втіленнях винаходу, А дорівнює 0; позначення  $R^a$  вказує на  $C_{1-6}$  аліфатичну групу або групу  $(CH_2)_mCH_2R^B$ ; при цьому  $R^{a1}$  – це атом водню, група  $(CH_2)_mCH_2R^B$  або  $(CH_2)_mCH(R^{5a})OR^{5b}$ ; також Р відповідає групі  $R^cC(O)$  – або  $R^cS(O)_2$ ;  $R^c$  – це  $R^D$ ; а m дорівнює 0 або 1.

[0136] У деяких інших втіленнях винаходу змінна А дорівнює 0;  $R^a$  є  $C_{1-6}$  аліфатичною групою;  $R^{a1}$  – це атом водню, група  $(CH_2)_mCH_2R^B$  або  $(CH_2)_mCH(R^{5a})OR^{5b}$ ; Р – це  $R^cC(O)$ ;  $R^c$  – це  $R^D$ ; а m дорівнює 0 або 1.

[0137] У деяких інших втіленнях винаходу змінна А дорівнює 0;  $R^a$  вказує на ізобутил;  $R^{a1}$  є атомом водню,  $C_{1-6}$  аліфатичною групою,  $C_{1-6}$ -фтор-аліфатичною групою, групою  $(CH_2)_mCH_2R^B$  або  $(CH_2)_mCH(R^{5a})OR^{5b}$ ; Р – це  $R^cC(O)$ ;  $R^c$  – це  $R^D$ ; а m дорівнює 0 або 1.

[0138] В інших втіленнях винаходу змінна А дорівнює 0; позначення  $R^a$  відповідає ізобутилу;  $R^{a1}$  – це атоми водню,  $C_{1-6}$  аліфатична група, група  $(CH_2)_mCH_2R^B$  або  $(CH_2)_mCH(R^{5a})OR^{5b}$ ; при цьому Р – це  $R^cC(O)$ ;  $R^c$  – це  $R^D$ ; а m дорівнює 0 або 1.

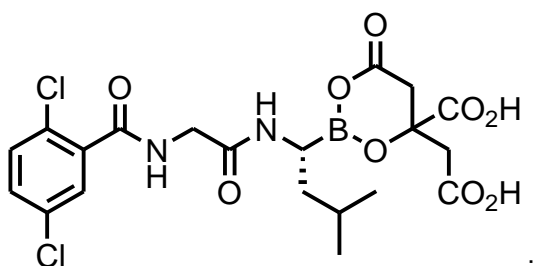
[0139] Однак в інших втіленнях винаходу змінна А дорівнює 0; позначення  $R^a$  відповідає ізобутилу;  $R^{a1}$  – це атом водню, група  $(CH_2)_mCH_2R^B$  або  $(CH_2)_mCH(R^{5a})OR^{5b}$ ; при цьому Р – це  $R^cC(O)$ ;  $R^c$  – це  $R^D$ ; а m дорівнює 0 або 1.

[0140] У певних втіленнях винаходу змінна А дорівнює 0;  $R^a$  – це ізобутил;  $R^{a1}$  – це група- $CH_2R^B$ , а  $R^B$  – це феніл; при цьому Р вказує на  $R^cC(O)$ ;  $R^c$  вказує на  $R^D$ ; а  $R^D$  – це 2-піразиніл.

[0141] У певних втіленнях винаходу А дорівнює 0;  $R^a$  – це ізобутил;  $R^{a1}$  – це атом водню; Р – це  $R^cC(O)$ ;  $R^c$  – це  $R^D$ ; а  $R^D$  є 2,5-дихлорфенілом.

[0142] Однак, в інших втіленнях винаходу А дорівнює 0;  $R^a$  відповідає ізобутилу;  $R^{a1}$  – це група  $CH(R^{5a})OR^{5b}$ ;  $R^{5a}$  є  $C_{1-6}$  аліфатичною групою;  $R^{5b}$  – це атом водню; Р – це  $R^cC(O)$ ; також  $R^c$  позначає  $R^D$ ; а  $R^D$  – це 6-феніл-2-піридиніл.

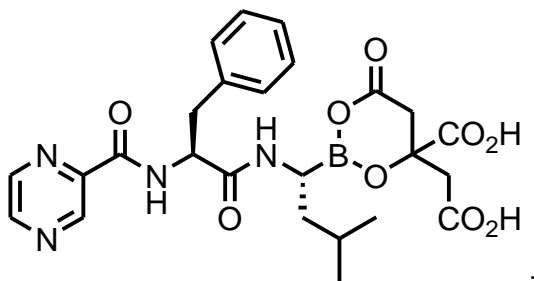
[0143] У деяких втіленнях цього винаходу речовина з формулою (I) описується формулою (I-1):



(I-1)

або кристалічною формою такої.

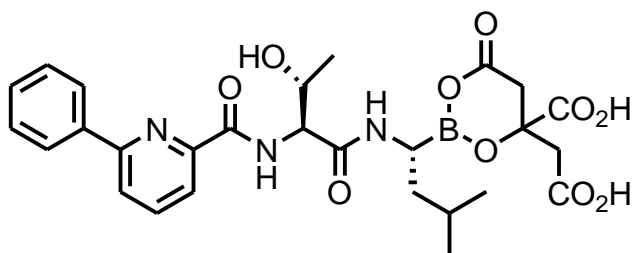
[0144] У деяких інших втіленнях винаходу речовина формули (I) описується за формулою (I-15):



(I-15)

або кристалічною формою такої.

[0145] Однак, в інших втіленнях винаходу речовина з формулою (I) описується формулою (I-18):

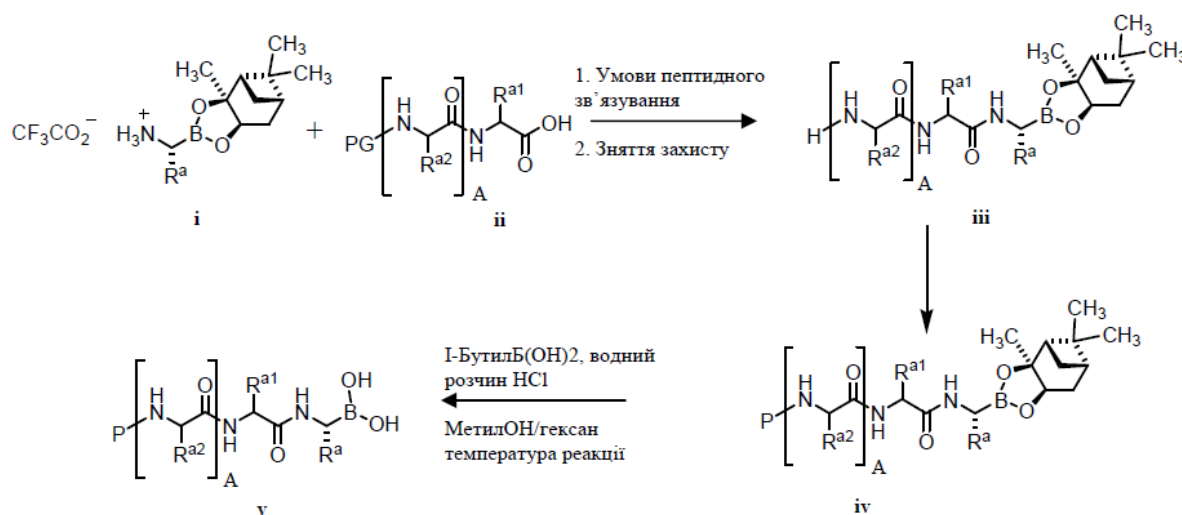


(I-18)

або кристалічною формою такої.

Загальна Методологія Синтезу

[0146] Речовину з формулою (I) можна отримати шляхом етерифікації відповідних боронових кислот. Такий препарат боронової кислоти можна отримати загальновідомими в цій галузі методами. Детальніший опис див., наприклад, у роботах Адамс і співавт. (Adams et al.), матеріали патенту США за номером 5,780,454; Пікерсгілл і співавт. (Pickersgill et al.), опублікований Патент BOIB 2005/097809. Приблизний алгоритм синтезу описаний далі в Схемі 1.

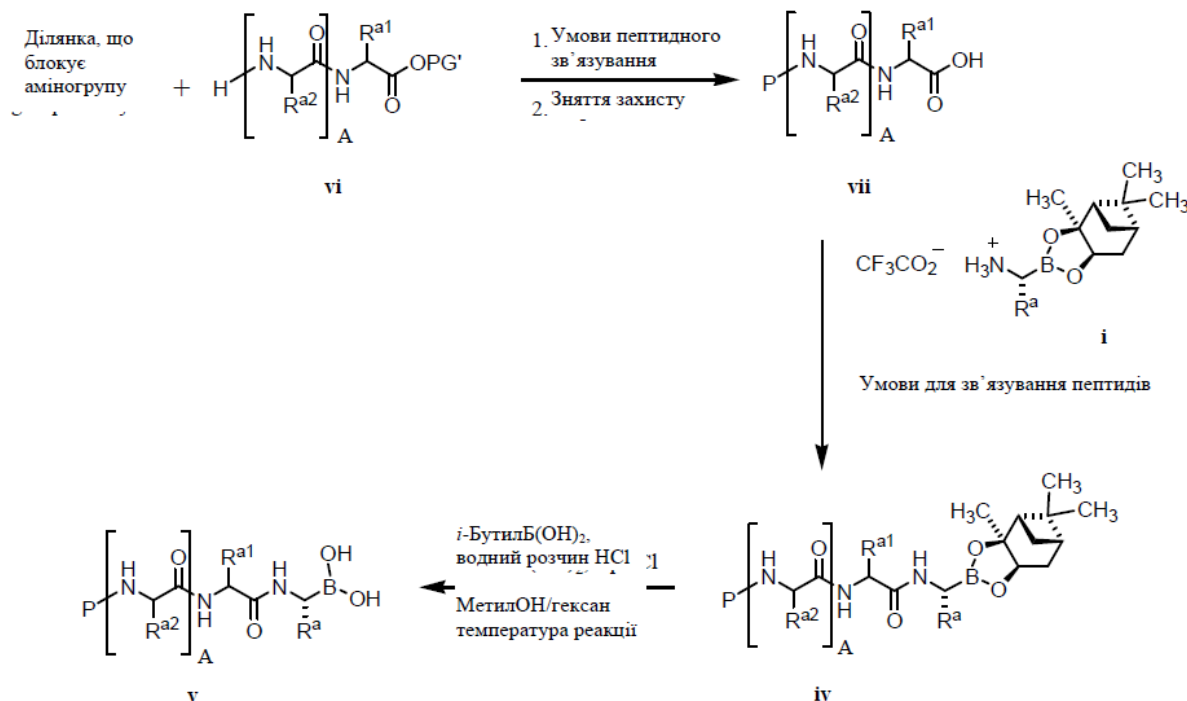
**Схема 1:**

[0147] З'єднання речовини i з амінокислотою ii, захищеною з N-кінця, з подальшим зняттям захисту з N-термінального кінця, призводить до утворення речовини iii або солі такої. Серед прикладів придатної захисної групи ЗГ (PG) (без жодних обмежень у застосуванні) ацильна ЗГ, наприклад, форміл, ацетильна ЗГ (Ac), сукцинільна ЗГ (Suc) і метилсукцинільна ЗГ; а також уретанові захисні групи, наприклад, трет-бутоксикарбоніл (Boc), бензилоксикарбоніл (Cbz) і фторенілметилоксикарбоніл (Fmoc). У випадку, якщо ЗГ є атомом водню, зняття захисту є не обов'язковим. Реакція пептидного зв'язування може бути проведена з попередньою конверсією фрагмента карбоксильної кислоти речовини ii в активований ефір або галогенід кислоти, наприклад, в O-(N-гідрокисукцинімід) ефір з подальшою обробкою речовиною i.6 В іншому способі активований ефір може вийти in situ при контакті карбоксильної кислоти з реагентом для пептидного зв'язування. Серед прикладів відповідного реагенту для пептидного зв'язування (без обмежень щодо застосування) карбодіімідні реагенти, наприклад, дициклогексилкарбодіімід (DCC) або 1-(3-диметил амінопропіл)-3-етилкарбодіімід (EDC); фосфонієві реагенти, наприклад, (бензотриазол-1-ілокси)трис(диметиламіно)фосфонію гексафторофосфат (BOP); а також уронієві реагенти, наприклад, O-(1H-бензотриазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуроніум-тетрафторборат (TBTU).

[0148] Речовина iii потім з'єднується з фрагментом, що блокує аміногрупу з метою отримання речовини iv. Умови для пептидного зв'язування, описані вище (для з'єднання речовин i і ii) також застосовні для з'єднання речовин iii фрагментом, що блокує аміно-групу. Зняття захисту з фрагмента боронової кислоти також дозволяє отримати речовину v. Етап зняття захисту в кращому варіанті проводиться шляхом трансетерифікації в двофазній суміші з

умістом боронового ефіру (речовина iv), з органічним поглиначем боронової кислоти і з алканолом нижчого порядку, C<sub>5-8</sub> гідрокарбонатного розчинника та водного розчину мінеральної кислоти. Перелік інших реагентів, які застосовуються для зняття захисту з фрагмента боронової кислоти, містить (без жодних обмежень щодо застосування) BCl<sub>3</sub>, літій-алюміній гідрид і NaIO<sub>4</sub>.

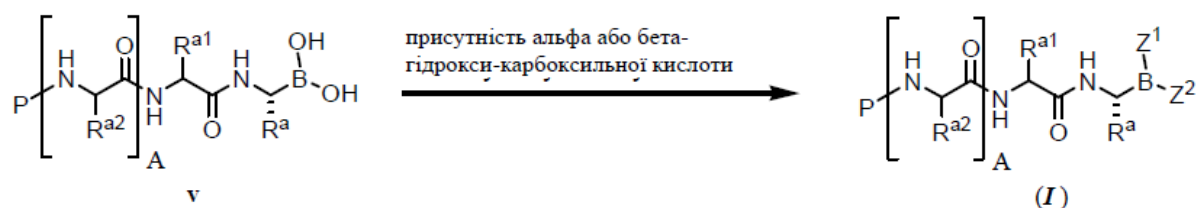
Схема 2:



[0149] При використанні іншого способу порядок реакцій з'єднання може бути перевернутий згідно зі Схемою 2. Таким чином, захищена з О-кінця амінокислота (vi) спочатку об'єднується з фрагментом, що блокує аміногрупу, потім йде гідроліз ефіру з формуванням речовини vii. За бажанням ЗГ може бути атомом водню, тоді гідроліз ефіру не потрібен, реакція відбувається безпосередньо з утворенням речовини vii. Зв'язування з речовиною i і зняття захисту з боронової кислоти відбуваються далі тим самим шляхом, що описаний у Схемі 1, з утворенням речовини v.

[0150] Речовина v потім реагує з відповідною альфа-гідрокси-карбоксильною кислотою або бета-гідрокси-карбоксильною кислотою з утворенням речовини з формулою (I) (зазначено у Схемі 3).

Схема 3:



[0151] Конверсія речовини v у речовину з формулою (I) може бути завершена за наявності умови для етерифікації, тобто в присутності зразкового молярного еквівалента альфа-гідрокси-карбоксильної кислоти або бета-гідрокси-карбоксильної кислоти в розчиннику типу етил-ацетату при температурі в межах від 40 °C до 80 °C. Конверсія речовини v у речовину з формулою (I) може також бути завершена описаним вище шляхом з використанням молярного надлишку альфа-гідрокси-карбоксильної кислоти або бета-гідрокси-карбоксильної кислоти. Серед інших придатних для цієї конверсії розчинників можна назвати (для прикладу) метил-ізобутил-кетон, ацетон, ацетонітрil, 2-метилтетрагідрофуран, анізол, ізопропілацетат, диметоксиетан, тетрагідрофуран, діоксан, дихлорметан, толуен, гептан, метил-циклогексан, трет-бутилметиловий ефір або суміші таких. Вибір розчинника частково залежатиме від розчинності використовуваних альфа-гідрокси-карбоксильної кислоти або бета-гідрокси-

карбоксильної кислоти. Температура реакції конверсії речовини *v* у речовину з формулою (I) буде частково залежати від точки кипіння використовуваного розчинника або суміші розчинників.

[0152] Перетворення речовини *v* на речовину з формулою (I) може каталізувати органічні аміни основою, такою, як, наприклад, триетиламін, триетилендіамін, піридин, колідин, 2,6-лютидин, 4-диметил-амінопіридин, ди-третбутилпіридин, N-метилморфолін, N-метилпіперидин, тетраметилгуанідін, діазабіцикло[5.4.0] ундец-7-ен (DBU), 1,4-діазабіцикло[2.2.2]октан, 1,5-діазабіцикло[4.3.0]нон-5-ен, N,N'-діізопропілетиламін або суміш таких.

[0153] Речовина з формулою *v* й альфа-гідрокси-карбоксильна кислота або бета-гідрокси-карбоксильна кислота нагріваються разом у середовищі обраного розчинника протягом необхідного часу. Після закінчення цього проміжку часу реакційна суміш певний час остигає, і потім речовина з формулою (I), що випадає в осад, відділяється фільтрацією. Охолодження може протікати без контролю або з апаратним контролем (охолоджувач). Реакційну суміш можна помішувати під час охолодження. При іншому способі речовину формули (I) також можна відокремити від реакційної суміші шляхом охолодження з подальшим випаровуванням розчинника. Реакційну суміш можна піддати кристалізації («висівання») з утворенням кристалів речовини (I) з метою запустити преципітацію.

[0154] Другим розчинником може бути (деякі з варіантів) гептан, метил-циклогексан, толуен, трет-бутил-метиловий ефір, етилацетат або суміш таких, другий розчинник додається під час періоду охолодження. Після додавання другого розчинника реакційна суміш піддається подальшому охолодженню з преципітацією речовини з формулою (I). Інший спосіб: після додавання другого розчинника реакційна суміш повторно нагрівається для утворення гомогенного розчину, який потім охолоджується з подальшою преципітацією речовини з формулою (I). Реакційна суміш обробляється кристалами речовини з формулою (I) для індукції преципітації.

[0155] В інших втіленнях винаходу речовина з формулою (I) виділяється в практично чистій формі. У таких втіленнях винаходу ступінь чистоти приблизно 80%, приблизно 85%, приблизно 90%, приблизно 91%, приблизно 92%, приблизно 93%, приблизно 94%, приблизно 95%, приблизно 96%, приблизно 97%, приблизно 98%, приблизно 99%, або приблизно 99.5%.

[0156] У деяких втіленнях цього винаходу речовина з формулою (I) виділяється у кристалічній формі. У деяких втіленнях цього винаходу речовина з формулою (I) виділяється в практично повністю кристалізованій формі. У деяких інших втіленнях винаходу речовина з формулою (I) виділяється в аморфній формі.

[0157] Речовину з формулою (I) можна також отримати шляхом ліофілізації речовини *v* у присутності альфа-гідрокси-карбоксильної кислоти або бета-гідрокси-карбоксильної кислоти. Ця процедура виконується шляхом з'єднання водного розчину, що містить речовину з формулою *v*, з молярним надлишком альфа-гідрокси-карбоксильної кислоти або бета-гідрокси-карбоксильної кислоти в процесі ліофілізації. У деяких втіленнях цього винаходу водний розчин може містити водорозчинний розчинник. Таким додатковим водорозчинним розчинником (з великої кількості прикладів) може бути трет-бутиловий спирт, метанол, етанол і суміш таких. Спільна ліофілізація призводить до утворення складу, що містить речовину з формулою (I) і надлишок альфа-гідрокси-карбоксильної кислоти або бета-гідрокси карбоксильної кислоти.

Застосування, розробка рецептури і призначення

[0158] Цей винахід дозволяє отримати речовини, що є сильним інгібітором протеасом. Ці речовини можуть досліджуватися в експериментах *in vitro* або *in vivo*, зважаючи на наявність здатності гальмувати протеасомно-опосередкований пептидний гідроліз або деградацію білка.

[0159] Таким чином, цей винахід дозволяє використовувати методику гальмування пептидазної активації (однієї або цілого ряду пептидаз) внутрішньоклітинної протеасоми, здійснюваного шляхом контакту клітини, в якій необхідно гальмування протеази, з вищеописаною речовиною або її фармацевтично прийнятною сіллю, бороновим ефіром або ангідридом боронової кислоти.

[0160] Цей винахід також забезпечує методику гальмування проліферації клітини, яке здійснюється шляхом контакту клітини, проліферацію якої необхідно пригнічувати, з описаною вище речовиною. Фраза "пригнічує клітинну проліферацію" використовується для позначення здатності речовини в складі цього винаходу гальмувати клітинне число або ріст клітин, що контактують з речовиною, у порівнянні з групами клітин, що не піддавалися обробці інгібітором. Оцінка ступеня клітинної проліферації може бути проведена шляхом підрахунку кількості клітин з використанням лічильника клітин або шляхом дослідження життєздатності клітин, наприклад, МТТ або WST-тестів. У випадку, якщо клітини ростуть одним цілим утворенням (наприклад, солідна пухлина або орган), оцінювання проліферації клітин може бути проведене шляхом

вимірювання росту, наприклад, з використанням каліброваних вимірювальних приладів з подальшим порівнянням розмірів клітин, які зазнали обробки, з клітинами, що не зазнали впливу препарату.

[0161] У найкращому варіанті ріст клітин після обробки інгібітором зменшується (як мінімум) приблизно на 50% у порівнянні з ростом необроблених клітин. У різних втіленнях цього винаходу темп клітинної проліферації оброблених інгібітором клітин зменшується на (приблизно) 75%, приблизно на 90% або приблизно на 95% у порівнянні з клітинами, які не зазнали обробки. У деяких втіленнях цього винаходу фраза "пригнічення проліферації клітин" також передбачає зниження кількості клітин після обробки інгібітором (у порівнянні з клітинами, які не зазнали обробки). Таким чином, інгібітор протеасом, що пригнічує проліферацію при контакті з клітиною, може призвести до зниження темпу росту клітини, яка зазнала обробки, до гальмування клітини, до подальшої програмованої клітинної смерті (тобто апоптозу) або до некротичної загибелі клітин.

[0162] Іншим аспектом цього винаходу є отримання фармацевтично прийнятної сполуки, що містить речовину формули (I), або її фармацевтично прийнятної солі, а також фармацевтично прийнятного переносника.

[0163] У деяких втіленнях цього винаходу у складі сполуки також присутня у вільному стані альфа-гідрокси-карбоксильна кислота або її сіль, чи бета-гідрокси-карбоксильна кислота (або її сіль). У таких втіленнях винаходу альфа-гідрокси-карбоксильна кислота (або її сіль) чи бета-гідрокси-карбоксильна кислота (або її сіль) і речовина з формулою (I) присутні у молярному відношенні в межах від 2:1 до приблизно 200:1. У різних втіленнях винаходу альфа-гідрокси-карбоксильна кислота (або її сіль) чи бета-гідрокси-карбоксильна кислота (або її сіль) і речовина з формулою (I) присутні в суміші в співвідношенні від (приблизно) 2:1 до (приблизно) 200:1, від (приблизно) 15:1 до (приблизно) 80:1 або від (приблизно) 20:1 до (приблизно) 40:1.

[0164] Якщо у цій сполуці використовується фармацевтично прийнятна сіль речовини – компоненту пропонованого винаходу, цю сіль у найкращому варіанті отримують із застосуванням неорганічної або органічної кислоти чи основи. Приклади солей, що підходять для використання, можна знайти в, наприклад, роботах Берга і співавт. (Berge et al), Журнал Наукового Товариства фармакологів (J. Pharm. Sci.) 66:1-19 (1977) і в роботах Ремінгтона (Remington): Фармакологія – Наука та Практика (The Science and Practice of Pharmacy), 20е видання, під редакцією А. Женнаро (A. Gennaro), видавництво Lippincott Williams & Wilkins, 2000.

[0165] Серед прикладів придатних солей вказаної речовини і кислоти можна перерахувати такі: ацетат, адипат, альгінат, аспартат, бензоат, бензо сульфат, бісульфат, бутират, цитрат, камфорат, камфори сульфат, циклопентан-пропіонат, диглюконат, додецилсульфат, етансульфонат, фумарат, глюкогептаноат, гліцерилфосфат, гемісульфат, гептанат, гексонат, гідрохлорид, гідробромід, гідройодид, 2-гідроксиетансульфонат, лактат, малеат, метансульфонат, 2-нафталінсульфонат, нікотинат, оксалат, памоат, пектинат, персульфат, 3-феніл-пропіонат, пікрат, півалат, пропіонат, сукцинат, тартрат, тіоціанат, тозілат й ундеканат.

[0166] Серед прикладів солей, утворених додаванням луку до цієї речовини, можна перерахувати (без обмежень щодо застосування) солі амонію, солі лужних металів, таких, як літій, натрій і калій; солі лужноземельних металів, таких, як кальцій і магній; солі інших мултивалентних металів, таких, як цинк; солі органічних основ, таких, як дициклогексиламін, N-метил-D-глюкамін, t-бутиламін, етилендіамін, етаноламін і холін, а також солі амінокислот, таких, як аргінін, лізин і так далі.

[0167] Термін "фармацевтично прийнятний переносник" тут і далі використовується щодо матеріалу, який сумісний з реципієнтом (у кращому варіанті це ссавець, у найкращому варіанті – людина) і може бути застосований для доставляння діючої речовини в точку впливу без пригнічення активності такої речовини. Токсичність або наявність побічних ефектів, пов'язаних із застосуванням цього переносника, у найкращому варіанті співмірні зі співвідношенням ризик/користь при використанні цієї діючої речовини.

[0168] Терміни "переносник", "додаткова речовина" або "транспортна основа" тут і далі використовуються у порядку взаємозамінності, при цьому до них належать будь-які (всі) сольвенти, розчинники та інші рідкі транспортні основи, підсилювачі дисперсії або суспензії, поверхнево-активні речовини, модифікатори pH, ізотонічні агенти, загусники або емульсифікатори, консерванти, зв'язувальні матеріали, ліубриканти і їм подібні, перелік яких залежить від бажаної лікарської форми препарату. У роботах Ремінгтона (Remington): Фармакологія – Наука та Практика (The Science and Practice of Pharmacy), 20е видання (під редакцією А. Женнаро (A. Gennaro), видавництво Lippincott Williams & Wilkins, 2000) описуються різні типи переносників, що використовувалися при складанні фармацевтично прийнятних сумішей, а також методики приготування таких добре відомі. Стріклі (Strickley), публікація в

журналі Фармацевтичні Дослідження (Pharmaceutical Research), 21 (2) 201-230 (2004) наводить огляд фармацевтичної прийнятних транспортних домішок при використанні в комерційних продуктах для отримання розчинних форм для приймання всередину або для парентерального введення. За винятком тих із зазвичай використовуваних переносників, які не сумісні з речовиною в цьому винаході через розвиток небажаних біологічних ефектів або будь-яких небажаних взаємодій з іншими компонентами фармацевтично прийнятної лікарської форми, застосування цих транспортних домішок буде активно розглядатися стосовно до цього винаходу. Серед прикладів таких матеріалів, які можуть служити фармацевтично прийнятними переносниками, можна вказати (без обмежень щодо застосування) іонообмінні компоненти, окис алюмінію, алюмінію стеарат, лецитин, сироваткові білки, такі, як альбумін сироватки крові людини, буферні речовини, такі, як фосфати, карбонати, гідроокис магнію та алюмінію, гліцин, сорбінова кислота, або калію сорбат, суміші гліцеридів (з частковим заміщенням рослинними жирними кислотами), вода, апірогенна вода, солі або електроліти, такі, як протаміну сульфат, двонатрієвий гідрофосфат, калію гідрофосфат, натрію хлорид і солі цинку, колоїдний кремній, трисилікат магнію, полівінілпіролідон, поліакрилати, воски, поліетилен-поліоксипропілен-блокові полімери, вовняний жир, цукор, такий, як лактоза, глюкоза, цукроза і манітол, крохмалі, такі, як кукурудзяний крохмаль і картопляний крохмаль, целюлоза та її похідні, такі, як натрій-карбоксиметил-целюлоза, етил-целюлоза і целюлози ацетат, порошкоподібний трагакант; мальт (солод), желатин, тальк, такі домішки, як кокосова олія і віск для супозиторіїв, олії, такі, як арахісова олія, бавовняна олія, сафлорова олія, кунжутна олія, олива, кукурудзяна олія та соєва олія, гліколи, такі, як пропіленгліколь і поліетиленгліколь, ефіри, такі, як етилолеат і етиллаурат, агар, альгінова кислота, ізотонічний розчин, розчин Рінгера, спирти, такі, як етанол, ізопропіловий спирт, гексадециловий спирт, а також гліцерин, циклодекстрини, такі, як гідрокси-пропіл-β-циклодекстрин і кислий бутиловий ефір β-циклодекстрин, lubricants, такі, як натрію лаурилсульфат і магнію стеарат, вуглеводні нафти, такі, як мінеральне масло і вазелін. Барвники, речовини, що поліпшують вивільнення, покривні речовини, підсолоджувачі, ароматизатори та запашники, консерванти й антиокислювачі – всі ці речовини також можуть бути присутні у складі препарату, залежно від бажання складача рецептури.

[0169] Фармацевтична рецептура речовини, вказаної у цьому винаході, може бути реалізована методами, добре відомим фахівцям в цій галузі, такими, як звичайне формування гранул, приготування сумішей, розчинення, поміщення в капсулу, ліофілізація або приготування емульсії. Рецептура може реалізуватися в безлічі форм, у тому числі гранули, преципітати або суспензії частинок, порошки, у тому числі отримані в результаті ліофільного сушіння, роторного сушіння або спреєвого сушіння, аморфні порошки, таблетки, капсули, сиропи, свічки, лікарські форми для ін'єкцій, емульсії, еліксири, суспензії або розчини.

[0170] Відповідно до обраної форми втілення цього винаходу, фармацевтично сполука, що містить речовину, описану в цьому винаході, розробляється з метою призначення ссавцям, у найкращому варіанті – людині. Ця фармакологічна сполука, що містить компоненти цього винаходу, може бути призначена для приймання всередину, парентерально, шляхом інгаляції, місцево, ректально, крапельно в ніс, за щоку, вагінально або шляхом встановлення імплантат-депо препарату. Тут і далі термін "парентеральний" передбачає підшкірне, внутрішньовенне, внутрішньом'язове, внутрішньосуглобне, інтрасиновіальне, інтрастернальне, інтратекальне, внутрішньопечінкове, введення всередину уражених тканин і внутрішньочерепне введення. У найкращому варіанті ця фармацевтична сполука приймається всередину, вводиться внутрішньовенно або підшкірно. Лікарська форма винаходу може бути розроблена з коротким механізмом дії, з механізмом швидкого вивільнення або у вигляді форми тривалої дії. Тим не менш, ця сполука також може призначатися більше для місцевого застосування, ніж системного, наприклад, введення в місце локалізації пухлини.

[0171] До числа рідких лікарських форм, що призначаються для введення всередину, належать (без жодних обмежень щодо застосування) фармакологічно прийнятні емульсії, мікроемульсії, розчини, суспензії, сиропи й еліксири. Разом з активними компонентами ці рідкі лікарські форми можуть містити інертні розчинники, які зазвичай використовуються в цьому виробництві, наприклад, воду або інші розчинники, солюбілізувальні агенти й емульсифікатори, наприклад, етиловий спирт, ізопропіловий спирт, етил-карбонат, етил-ацетат, бензиловий спирт, бензил-бензоат, пропіленгліколь, 1,3-бутиленгліколь, циклодекстрини, диметилформамід, олії (зокрема, бавовняну олію, арахісову олію, кукурудзяну олію, росткову олію, оливу, рицинову й кунжутну олії), гліцерин, тетрагідрофурфуріловий спирт, поліетиленгліколи, сорбітанові ефіри жирних кислот або їхні суміші. Крім інертних дилуентів, лікарські форми для приймання всередину можуть також містити ад'юванти, наприклад, змочувачі, емульсифікувальні й суспендувальні речовини, підсолоджувачі, ароматизатори та



запашники.

[0172] Лікарські форми препарату для введення всередину, наприклад, стерильні водні/олійні суспензії для парентерального введення можуть складатися згідно з відомими фахівцю в цій галузі методами із застосуванням диспергувальних агентів або змочувачів і суспендувальних речовин. Стерильний препарат для парентерального введення може бути виконаний у вигляді розчину для ін'єкцій, суспензії або емульсії у фармакологічно прийнятному розчиннику, наприклад, у розчині 1,3-бутандіолу. До прийнятних транспортних домішок і розчинників належать вода, розчин Рінгера, фармакопейний розчин натрію хлориду (Фармакопея США) та ізотонічний розчин натрію хлориду. Також використовуються стерильні фіксовані олії, зазвичай вживані як розчинники або суспензійне середовище. З цією метою може бути використана будь-яка м'яка фіксована олія, в тому числі синтетичні моно- або дигліцериди. Також при виготовленні препаратів для ін'єкцій використовуються жирні кислоти, такі як олеїнова кислота. Лікарські форми препарату можуть піддаватися стерилізації шляхом, наприклад, фільтрації через бактеріальний фільтр, або шляхом додавання стерилізувальних речовин у вигляді цілісних стерильних компонентів, які можуть бути розчинені або зважені перед використанням у стерильній воді або в інших стерильних середовищах для виготовлення препаратів для ін'єкцій. Розроблені для парентерального введення сполуки можна вводити болюсно або малими порціями чи протягом тривалого часу.

[0173] До цільних лікарських форм належать капсули, таблетки, пігулки, порошки та гранули. У складі такої цільної лікарської форми активний інгредієнт змішується з мінімум одним інертним, фармацевтично прийнятним інгредієнтом або переносником, таким, як цитрат натрію або двокальцію фосфатом та/або: а) наповнювачем або збільшувачем обсягу (крохмалі, лактоза, целюлоза, цукроза, глюкоза, манітол і кремнієва кислота; б) зв'язувальним агентом (наприклад, карбоксиметилцелюлоза, альгінати, желатин, полівініпіролідон, цукроза й гуміарабік, с) зволожувачі (наприклад, гліцерин); d) розкладні агенти (такі, як агар-агар, карбонат кальцію, крохмаль картоплі або тапіоки, альгінова кислота, певні види силікатів, кросповідон, целюлоза, кроскармелоза натрію, натрію крохмальгліколят і карбонат натрію, е) сповільнювач загусання розчину (наприклад, парафін); f) прискорювачі всмоктування (препарати четвертинного амонію); g) змочувальні речовини (наприклад, цетиловий спирт і гліцерину моностеарат); h) абсорбенти (каолін та бентонітова глина); а також і) лібриканти (тальк, стеарат кальцію, стеарат магнію, натрію стеарилфумарат, стеаринова кислота, цільні поліетиленгліколі, натрію лаурилсульфат, гліцерил бегенат і суміші цих препаратів. Якщо виготовляються капсули, таблетки і пігулки, до складу лікарської форми можуть входити також буферизувальні компоненти (фосфати або карбонати).

[0174] Препарати в цілісній формі можуть використовуватися як наповнювачі для м'яких або щільно набитих желатинових капсул, при цьому також використовуються наповнювачі (наприклад, лактоза або молочний цукор нарівні з високомолекулярними поліетиленгліколями та їм подібними). Цілісні лікарські форми у вигляді таблеток, драже, капсул, пігулок та гранул можуть бути виготовлені з нанесенням покриття з використанням оболонки (кишково-розчинна оболонка й інші види покриття, добре відомі складачам фармацевтичних рецептур). Також ці лікарські форми можуть містити контрастувальні речовини й можуть бути складені таким чином, щоб вивільнявся тільки необхідний препарат і тільки в бажаному відділі кишкової трубки, можливим є також надати їм властивостей сповільненого вивільнення. Серед прикладів такої речовини можна перерахувати полімерні препарати й воски. Цілісні лікарські форми схожого типу також можуть використовуватися як наповнювач для м'яких або щільно набитих желатинових капсул, при цьому також використовуються наповнювачі (наприклад, лактоза або молочний цукор нарівні з високомолекулярними поліетиленгліколями та їм подібними).

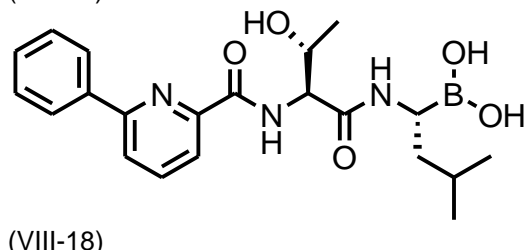
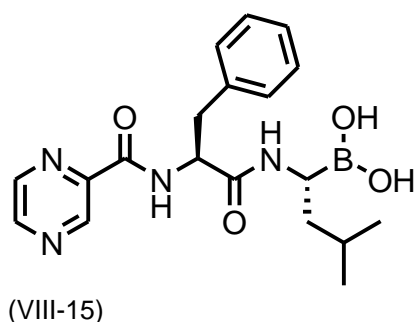
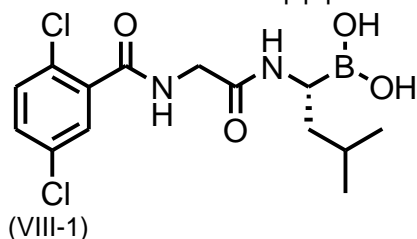
[0175] Активна речовина також може знаходитися в мікроінкапсульованій формі з додаванням одного або декількох наповнювачів з перерахованих вище. Цілісні лікарські форми в ідеї таблеток, драже, капсул, пігулок та гранул можуть бути виготовлені з нанесенням покриття і з використанням оболонки (кишково-розчинна оболонка, оболонка з контрольованим вивільненням й інші види покриття, добре відомі складачам фармацевтичних рецептур). У таких суцільних лікарських формах активна речовина може бути змішана з мінімум одним інертним компонентом, таким, як цукроза, лактоза або крохмаль. Такі лікарські форми також можуть містити у звичайному порядку додаткові речовини і, крім інертних розріджувачів, наприклад, таблетувальні речовини, лібриканти та інші використовувані при виготовленні таблеток допоміжні речовини (магнію стеарат і мікрокристалічна целюлоза). При виготовленні капсул, таблеток і пігулок до лікарської форми також можуть бути додані буферні речовини. Також можуть бути присутні контрастні речовини та інгредієнти, і лікарські форми можуть бути складені таким чином, щоб вивільнявся тільки необхідний препарат і тільки в бажаному відділі

кишкової трубки, можливим є надати препарату також властивостей сповільненого вивільнення. Серед прикладів такої речовини можна перерахувати полімерні препарати й воски. У деяких втіленнях цього винаходу наповнювачами або транспортними домішками можуть слугувати (без жодних обмежень щодо застосування) натрію стеарил фумарат, карбоксиметил-целюлоза, магнію стеарат, кросповідон, етил-целюлоза, тальк і силікатна мікрокристалічна целюлоза.

[0176] Лікарські форми для місцевого або черезшкірного призначення, що містять компоненти цього винаходу, представлені у вигляді мазей, паст, кремів, лосьйонів, гелів, присипок, мікстур, спреїв, інгаляторів або пластирів. Активна речовина змішується в стерильних умовах з фармацевтично прийнятною транспортною речовиною і будь-яким необхідним консервантом чи буфером в міру необхідності. Лікарська форма для очей, вушні краплі й очні краплі також розглядаються в цьому винаході. Також цей винахід можна застосовувати у вигляді трансдермальних пластирів, при цьому досягається така перевага, як контрольоване проникнення препарату в організм. Така лікарська форма може бути отримана шляхом розчинення або формування суспензії активної речовини у відповідній середовищі. Можна також використовувати підсилювачі всмоктування для підвищення поглинання препарату шкірою. Інтенсивність надходження препарату можна контролювати за допомогою особливої мембрани або шляхом нанесення препарату на полімерну матрицю або гель.

[0177] У деяких втіленнях цього винаходу отримані лікарські сполуки, що містять речовину з формулою (I) і деякі з названих вище наповнювачів. У деяких інших втіленнях винаходу отримані лікарські сполуки, що містять речовину з формулою (II) і деякі з названих вище наповнювачів. В інших втіленнях винаходу отримано лікарські сполуки, що містять речовину з формулою (III) або (IV) і деякі з названих вище наповнювачів.

[0178] У подальших втіленнях цього винаходу отримано лікарські форми, що містять лимоннокислий ефір речовини (VIII-1) і деякі з названих вище наповнювачів. В інших втіленнях винаходу отримано лікарські форми, що містять лимоннокислий ефір речовини (VIII-15) і деякі з названих вище наповнювачів. Також в інших втіленнях винаходу отримано лікарські форми, що містять лимоннокислий ефір речовини (VIII-18) і деякі з вищевказаних наповнювачів.



[0179] В інших втіленнях винаходу передбачається отримання лікарських форм, що містять речовину (I-1) або її кристалічну форму. В іншому варіанті втіленнях цього винаходу передбачається отримання лікарських форм, що містять речовину (I-15) або її кристалічну форму. Низка варіантів втілення цього винаходу передбачає отримання лікарських форм, що містять речовину (I-18) або її кристалічну форму.

[0180] Наведений нижче опис фармацевтичних рецептур і методів приготування вказаних

фармацевтичних рецептур можна застосувати і до речовин з формулами (I), (II), (III), (IIIa), (IV) або (IVa), тут і далі ці формули описуються в різних втіленнях винаходу. Подальший опис фармацевтичних рецептур і методів отримання вказаних фармацевтичних рецептур також може бути застосований до речовин (I-1), (I-15) або (I-18).

[0181] В одному з втілень цього винаходу фармацевтична рецептура містить речовину з формулою (I), при цьому речовина з формулою (I) значною мірою кристалізована. В іншому варіанті – речовина з формулою (I) у фармацевтичній рецептурі приблизно на 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5%, 99.9% представлена кристалічною формою. У ще одному варіанті втілення цього винаходу речовина з формулою (I) у фармацевтичній рецептурі повністю в кристалічній формі.

[0182] У деяких втіленнях цього винаходу фармацевтична рецептура винаходу дозволяє отримати стабільну цільну лікарську форму для приймання всередину з вмістом активного компонента і з наповнювачами (низького рівня вмісту вологи), виробництво таких лікарських форм відбувається з використанням технології безводного виготовлення рецептур.

[0183] В одному з втілень цього винаходу фармацевтична рецептура виконана у вигляді лікарської форми для приймання всередину, вибраної з групи, у складі якої капсули, таблетки, пігулки, порошки та гранули. В іншому варіанті фармацевтична рецептура виконана у вигляді капсул, при цьому капсула виконана на полімерній основі з матеріалів таких груп: желатин, гідрокси-пропіл-метил-целюлоза (HPMC), рибний желатин і пулулан. В інших втіленнях винаходу капсулу на основі полімеру виготовляють з желатину і гідрокси-пропіл-метил-целюлози. У деяких втіленнях капсула виготовлена з твердого желатину.

[0184] В одному з втілень цього винаходу фармацевтична рецептура містить речовину формули (I) або її кристалічну форму, з додаванням наповнювача і, за бажанням, лубриканту. В іншому варіанті фармацевтична рецептура містить від (приблизно) 0.2% до (приблизно) 3% речовини з формулою (I) або її кристалічної форми; від 97% до 99.8% складу є наповнювач; а також (за бажанням виробника) приблизно 1.5% складу займає лубрикант. В інших втіленнях цього винаходу фармацевтична рецептура містить від (приблизно) 0.25% до 2% речовини з формулою (I) або її кристалічної форми; від 98% до 99.75% (приблизно) складає наповнювач.

[0185] В іншому варіанті втілення винаходу фармацевтична рецептура також містить наповнювач типу «домішка типу «flow-aid» », а також (за бажанням) буфер. В інших втіленнях винаходу фармацевтична рецептура містить від 0.2% до 3% (приблизно) речовини з формулою (I) або її кристалічної форми, приблизно 86.5% – 99.8% складає наповнювач, (за бажанням) приблизно 1.5% лубриканту, (за бажанням) до 5% наповнювача типу «домішка типу «flow-aid» » і (за бажанням) до 5% (приблизно) буфера (відсотки вказані відносно загальної ваги).

[0186] В іншому варіанті втілення цього винаходу фармацевтична рецептура містить приблизно від 0.2% до 12% речовини з формулою (I) або її кристалічної форми, приблизно від 76.5% до 99.8% наповнювача, (за бажанням) до (приблизно) 1.5% лубриканту, (за бажанням) до приблизно 5% наповнювача типу «домішка типу «flow-aid» » й (опціонально) до 5% буфера (відсотки вказані щодо загальної ваги).

[0187] У деяких втіленнях цього винаходу речовина з формулою (I) або її кристалічна форма присутній у складі фармацевтичної рецептури в кількості (приблизно) від 0.2% до 3% (відсотки вказані щодо загальної ваги). У деяких інших втіленнях винаходу, речовина з формулою (I) або її кристалічна форма присутня у складі фармацевтичної рецептури в кількості (приблизно) від 0.25% до 2% (відсотки вказані щодо загальної ваги).

[0188] До придатних наповнювачів належать (без жодних обмежень щодо застосування) порошкоподібна целюлоза, мікрокристалічна целюлоза, силікатна мікрокристалічна целюлоза, мікрокристалічна целюлоза високої щільності, мікрокристалічна целюлоза з низьким рівнем вмісту вологи, прежелатинізований крохмаль, натрію крохмальгліколят і суміші цих речовин. У деяких інших втіленнях винаходу наповнювачем є речовина з групи, в складі якої порошкоподібна целюлоза, мікрокристалічна целюлоза, силікатна мікрокристалічна целюлоза, мікрокристалічна целюлоза з низьким рівнем вмісту вологи та суміші цих речовин. У деяких інших втіленнях винаходу наповнювач є речовиною з групи, в складі якої мікрокристалічна целюлоза з низьким рівнем вмісту вологи, натрію крохмальгліколят, прежелатинізований крохмаль і суміші цих речовин.

[0189] В інших втіленнях винаходу наповнювач у складі рецептури займає приблизно 97% – 99.8% у загальній вазі. У деяких інших втіленнях винаходу наповнювач в рецептурі присутній у кількості приблизно від 98% до 99.75% щодо загальної ваги. В інших варіантах (з додаванням лубриканту) кількість наповнювача знижена на число, що відповідає процентному вмісту лубриканту. У деяких подальших втіленнях винаходу наповнювача в рецептурі приблизно від

86.5% до 99.8% (відсотки вказані щодо загальної ваги).

[0190] У деяких втіленнях цього винаходу речовина-наповнювач складається з першого наповнювача і другого наповнювача. Перший наповнювач представлений у кількості приблизно від 0% до 99.8% (відсотки вказані щодо загальної ваги), другий наповнювач також може бути присутній у кількості від 0% до 99.8% (відсотки вказані щодо загальної ваги), з урахуванням того, що загальна кількість наповнювача не повинна перевищувати 99.8%. У деяких втіленнях цього винаходу першого наповнювача в рецептурі від 40% до 60% (приблизно, відсотки вказані щодо загальної ваги), другого наповнювача також в рецептурі від 40% до 60% (відсотки вказані щодо загальної ваги), при цьому загальна кількість наповнювача не повинна перевищувати 99.8% (відсотки вказані щодо загальної ваги).

[0191] У деяких втіленнях цього винаходу першим наповнювачем зазвичай є речовиною з групи, в складі якої мікрокристалічна целюлоза з низьким вмістом води, натрію крохмальгліколят, прежелатинізований крохмаль і суміші цих речовин. У деяких втіленнях цього винаходу другим наповнювачем зазвичай є речовина з групи, в складі якої мікрокристалічна целюлоза з низьким вмістом води, натрію крохмальгліколят, прежелатинізований крохмаль і суміші цих речовин.

[0192] Придатними lubрикантами є (без жодних обмежень щодо застосування) магнію стеарат, гліцерилбегенат, гідрогенізована рослинна олія, тальк, цинку стеарат, кальцію стеарат, цукрози стеарат, натрію стеарил фумарат і суміші цих речовин. У деяких втіленнях цього винаходу lubрикантом є магнію стеарат. В одних втіленнях винаходу кількість lubриканту в рецептурі приблизно 1.5% (відсотки вказані щодо загальної ваги). У деяких інших втіленнях винаходу lubриканту в рецептурі приблизно 1% (відсотки вказані щодо загальної ваги).

[0193] Придатним наповнювачем типу «flow-aid» є (без жодних обмежень щодо застосування) кремнію діоксид, тальк і суміші цих речовин. У деяких втіленнях цього винаходу наповнювачем типу «flow-aid» є тальк. В інших втіленнях винаходу наповнювач типу «flow-aid» у рецептурі доданий до рівня приблизно 5% (відсотки вказані щодо загальної ваги). У деяких інших втіленнях винаходу наповнювач типу «flow-aid» у рецептурі доданий до рівня 1% (відсотки вказані щодо загальної ваги). Однак у деяких інших втіленнях винаходу наповнювач типу «flow-aid» у рецептурі додано до рівня в 2% (відсотки вказані щодо загальної ваги).

[0194] Перелік відповідних буферних домішок: цитрат натрію, лимонна кислота і суміші цих речовин. У деяких втіленнях цього винаходу буфером є цитрат натрію. У деяких інших втіленнях винаходу кількість буферних домішок у рецептурі до (приблизно) 5% (відсотки вказані щодо загальної ваги). В інших втіленнях винаходу кількість буферних домішок у рецептурі до 2% (відсотки вказані щодо загальної ваги).

[0195] У деяких втіленнях цього винаходу фармацевтична рецептура містить речовину з формулою (I) або її кристалічну форму, наповнювач і (за бажанням виробника) lubрикант; при цьому:

альфа-гідрокси-карбоксильною кислотою або бета-гідрокси-карбоксильною кислотою є лимонна кислота;

A дорівнює 0;

R<sup>a</sup> – ізобутил;

R<sup>a1</sup> – це атом водню, C<sub>1-6</sub> аліфатична група, групи (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-CH<sub>2</sub>-R<sup>B</sup>, або (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CH(R<sup>5a</sup>)OR<sup>5b</sup>;

P позначає R<sup>c</sup>C(O)-;

R<sup>c</sup> – це R<sup>D</sup>;

m дорівнює 0 або 1;

наповнювач вибирається з групи, в складі якої мікрокристалічна целюлоза з низьким рівнем вмісту води, натрію крохмальгліколят, прежелатинізований крохмаль і суміші цих речовин; а також

якщо в рецептурі додано lubрикант, то це магнію стеарат.

[0196] У деяких втіленнях цього винаходу фармацевтична рецептура містить речовину формули (I) або її кристалічну форму, наповнювач і (за бажанням) lubрикант; при цьому:

речовина з формулою (I) – це речовина (I-1), (I-15) або (I-18);

наповнювач – це речовина з групи, в складі якої мікрокристалічна целюлоза з низьким вмістом води, натрію крохмальгліколят, прежелатинізований крохмаль і суміші цих речовин; а також

якщо в рецептурі додано lubрикант, то це магнію стеарат.

[0197] У деяких втіленнях цього винаходу фармацевтична рецептура містить (приблизно) від 0.25% до 2% речовини з формулою (I) або її кристалічної форми; і від 98% до 99.75% (приблизно) наповнювача; при цьому:

речовина з формулою (I) – це речовина (I-1), (I-15) або (I-18); також

наповнювач – це речовина з групи, в складі якої мікрокристалічна целюлоза з низьким вмістом води, натрію крохмальгліколят, прежелатинізований крохмаль і суміші цих речовин.

[0198] У деяких втіленнях цього винаходу фармацевтична рецептура містить речовину з формулою (I) або її кристалічну форму, наповнювач, (за бажанням виробника) лубрикант; (за бажанням) домішки типу «flow-aid»; а також (опціонально) буферні домішки; при цьому:

альфа-гідрокси-карбоксильною кислотою або бета-гідрокси-карбоксильною кислотою є лимонна кислота;

A дорівнює 0;

R<sup>a</sup> позначає ізобутил;

R<sup>a1</sup> позначає атом водню, C<sub>1-6</sub> аліфатичну групу, групи (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CH<sub>2</sub>R<sup>B</sup> або (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CH(R<sup>5a</sup>)OR<sup>5b</sup>;

R позначає R<sup>c</sup>C(O)-;

R<sup>c</sup> – це R<sup>D</sup>;

m дорівнює 0 або 1;

наповнювач – це речовина з групи, в складі якої мікрокристалічна целюлоза з низьким вмістом води, натрію крохмальгліколят, прежелатинізований крохмаль і суміші цих речовин;

якщо в рецептурі додано лубрикант, то це магнію стеарат;

домішка типу «flow-aid» у рецептурі – тальк; також

буферна домішка (якщо додано) – це цитрат натрію.

[0199] У деяких втіленнях цього винаходу фармацевтична рецептура містить речовину з формулою (I) або її кристалічну форму, наповнювач, (за бажанням) лубрикант; (опціонально) домішку типу «flow-aid»; і (за бажанням виробника) буфер, при цьому:

речовина з формулою (I) – це речовина (I-1), (I-15) або (I-18);

наповнювач – це речовина з групи, в складі якої мікрокристалічна целюлоза з низьким вмістом води, натрію крохмальгліколят, прежелатинізований крохмаль і суміші цих речовин;

якщо в рецептурі додано лубрикант, то це магнію стеарат;

домішка типу «flow-aid» у рецептурі – тальк; також

буферна домішка (якщо додано) – це цитрат натрію.

[0200] У деяких втіленнях цього винаходу фармацевтична рецептура містить від 0.2% до 3% (приблизно) речовини з формулою (I) або її кристалічної форми, від 86.5% до 99.8% наповнювача, (за бажанням виробника) до 1.5% (приблизно) лубриканту, (опціонально) до 5% домішки типу «flow-aid» і (за бажанням) до 5% буферної домішки (відсотки вказані щодо загальної ваги), при цьому:

речовина з формулою (I) – це речовина (I-1), (I-15) або (I-18);

наповнювач – це речовина з групи, в складі якої мікрокристалічна целюлоза з низьким вмістом води, натрію крохмальгліколят, прежелатинізований крохмаль і суміші цих речовин;

якщо в рецептурі додано лубрикант, то це магнію стеарат;

домішка типу «flow-aid» у рецептурі – тальк; також

буферна домішка (якщо додано) – це цитрат натрію.

[0201] У деяких втіленнях цього винаходу фармацевтична рецептура містить речовину з формулою (I) або її кристалічну форму, наповнювач і (за бажанням виробника) лубрикант; при цьому речовина з формулою (I) – це (I-1). У деяких інших втіленнях винаходу фармацевтична рецептура містить речовину з формулою (I) або її кристалічну форму, наповнювач і (за бажанням виробника) лубрикант; при цьому речовина з формулою (I) – це речовина (I-1); наповнювач – це речовина з групи, у складі якої мікрокристалічна целюлоза з низьким вмістом води, натрію крохмальгліколят, прежелатинізований крохмаль і суміші цих речовин і, якщо в рецептурі додано лубрикант, то це магнію стеарат.

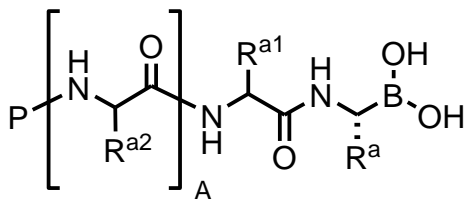
[0202] У деяких втіленнях цього винаходу фармацевтична рецептура містить речовину з формулою (I) або її кристалічну форму; при цьому речовина з формулою (I) – це речовина (I-1); а кристалічна форма – це Форма 2.

[0203] У деяких втіленнях цього винаходу фармацевтична рецептура містить речовину з формулою (I-1) Форма 2 і мікрокристалічну целюлозу з низьким вмістом води. У деяких інших втіленнях винаходу фармацевтична рецептура містить речовину з формулою (I-1) Форма 2 і силікатну мікрокристалічну целюлозу. В інших варіантах цього винаходу, фармацевтична рецептура містить речовину формули (I-1) Форма 2, мікрокристалічну целюлозу з низьким вмістом води і магнію стеарат. Існують також варіанти, в яких фармацевтична рецептура містить речовину з формулою (I-1) Форми 2, мікрокристалічну целюлозу і магнію стеарат.

[0204] У деяких втіленнях цього винаходу фармацевтична рецептура містить речовину з формулою (I-1) Форма 2, мікрокристалічну целюлозу з низьким вмістом води і тальк. У деяких інших втіленнях винаходу фармацевтична рецептура містить речовину з формулою (I-1) Форма 2 і прежелатинізований крохмаль. В інших втіленнях винаходу фармацевтична рецептура

містить речовину з формулою (I-1) Форма 2, прежелатинізований крохмаль, тальк і магнію стеарат. Існують також варіанти винаходу, в яких фармацевтична рецептура містить речовину формули (I-1) Форма 2, мікрокристалічну целюлозу з низьким вмістом води, тальк і магнію стеарат. У деяких втіленнях винаходу фармацевтична рецептура містить речовину формули (I-1) Форма 2, мікрокристалічну целюлозу з низьким вмістом води, тальк, магнію стеарат і цитрат натрію. У деяких інших втіленнях винаходу фармацевтична рецептура містить речовину з формулою (I-1) Форма 2, мікрокристалічну целюлозу з низьким вмістом води, тальк, магнію стеарат і прежелатинізований крохмаль. Існують також варіанти втілення цього винаходу, в яких фармацевтична рецептура містить речовину з формулою (I-1) Форма 2, мікрокристалічну целюлозу з низьким вмістом води, тальк, магнію стеарат і натрію крохмальгліколят.

[0205] У випадку, якщо речовина з формулою (I) піддається гідролізу, ефірна частина молекули гідролізується з утворенням речовини формули (VIII) у молекулярному співвідношенні 1 до 1.



(VIII)

[0206] Використовуючи аналітичні методи, в тому числі приготування зразків у гідролітичних умовах, було проведено вимірювання кількості речовини з формулою (VIII), присутньої в досліджуваному зразку (див. Метод Аналізу 1, опис наводиться далі), шляхом порівняння з референсним стандартним розчином відомого ступеня чистоти. Також кількість речовини з формулою (VIII) у зразку речовини з формулою (I) вивчалася з використанням аналітичних методів, що не піддають зразок гідролізу, використовувалося порівняння з референсним стандартом відомого ступеня чистоти (див. Методу Аналізу 2, опис наводиться далі). Таким чином, кількість речовини з формулою (VIII) при використанні Методу Аналізу 1 за вирахуванням кількості речовини з формулою (VIII), визначеної при використанні Методу Аналізу 2, дає нам такий показник – кількість речовини з формулою (VIII) у зразку, отримана в результаті гідролізу речовини з формулою (I). Враховуючи молекулярне співвідношення 1 до 1 при конверсії речовини з формулою (I) у речовину формули (VIII), конверсія при відомій молекулярній вазі дозволяє дізнатися кількість речовини з формулою (I) в тестованому зразку.

[0207] Далі буде встановлено, що використання такої аналітичної методики (опис у попередньому пункті) з даними розглянутого нижче Експериментального розділу однаковою мірою можна застосовувати до будь-якої з речовин з формулами (I), (II), (III), (IIIa), (IV) або (IVa) у різних втіленнях винаходу за участю цих формул (опис подано нижче). Такі методи аналізу, як ті, що описані в попередньому пункті й у Розділі Експериментів (подано нижче) однаковою мірою можна застосовувати до речовин (I-1), (I-15) або (I-18).

[0208] У деяких втіленнях цього винаходу кількість речовини з формулою (VIII) у фармацевтичній рецептурі визначалася шляхом вимірювання кількості речовини з формулою (VIII), присутньої у зразку, що зазнав впливу умов, за яких речовина з формулою (I) гідролізується з утворенням речовини формули (VIII).

[0209] У деяких втіленнях цього винаходу кількість речовини з формулою (I-1) або її кристалічної форми, присутня у фармацевтичній рецептурі, виражалася в еквівалентній кількості на підставі відомої молярної маси речовини з формулою (VIII-1).

[0210] У деяких втіленнях цього винаходу вказано одиничне дозування фармацевтичної рецептури, в складі якої речовина формули (I-1) або її кристалічна форма.

[0211] У деяких інших втіленнях винаходу одинична дозована лікарська форма фармацевтичної рецептури містить речовину з формулою (I-1) або її кристалічну форму, при цьому речовина з формулою (I-1) присутня у кількості, еквівалентній молярній вазі приблизно 0.1-3.0 мг речовини з формулою (VIII-1). В інших втіленнях винаходу одиничне дозування фармацевтичної рецептури містить речовину з формулою (I-1) або її кристалічну форму, при цьому речовина з формулою (I-1) присутня у кількості, еквівалентній молярній вазі приблизно 0.15-2.2 мг речовини з формулою (VIII-1). У деяких втіленнях винаходу одиничне дозування фармацевтичної рецептури містить речовину з формулою (I-1) або її кристалічну форму, при цьому речовина з формулою (I-1) присутня у кількості, еквівалентній молярній вазі приблизно 0.18-0.22 мг речовини з формулою (VIII-1). У низці втілень винаходу одиничне дозування фармацевтичної рецептури містить речовину з формулою (I-1) або її кристалічну форму, при

цьому речовина з формулою (I-1) присутня у кількості, еквівалентній молярній вазі приблизно 0.46 – 0.54 мг речовини з формулою (VIII- 1). В інших втіленнях винаходу одиничне дозування фармацевтичної рецептури містить речовину з формулою (I-1) або її кристалічну форму, при цьому речовина з формулою (I-1) присутня у кількості, еквівалентній молярній вазі приблизно 1.8 – 2.2 мг речовини з формулою (VIII- 1).

[0212] У деяких втіленнях цього винаходу кількість речовини з формулою (I-1) або її кристалічної форми, присутньої у фармацевтичній рецептурі, виражається у вигляді еквівалентної кількості речовини з формулою (VIII-1), розрахованої на підставі відносних молекулярних мас речовини з формулою (I-1) та речовини з формулою (VIII-1).

[0213] У деяких втіленнях цього винаходу одиничне дозування фармацевтичної рецептури містить приблизно від 0.143 до 4.3 мг речовини з формулою (I-1) або її кристалічної форми, чому відповідають дані вимірювання – кількість речовини з формулою (VIII-1) від 0.1 до 3.0 мг згідно з даними вимірювання відносних молекулярних мас.

[0214] У деяких інших втіленнях винаходу одиничне дозування фармацевтичної рецептури містить від 0.214 до 3.15 мг (приблизно) речовини з формулою (I-1) або її кристалічної форми, чому відповідають дані вимірювання – кількість речовини з формулою (VIII-1) від 0.15 до 2.2 мг згідно з даними вимірювання відносних молекулярних мас.

[0215] У деяких інших втіленнях винаходу одиничне дозування фармацевтичної рецептури містить від 0.258 до 0.315 мг (приблизно) речовини з формулою (I-1) або її кристалічної форми, чому відповідають дані вимірювання – кількість речовини з формулою (VIII-1) від 0.18 до 0.22 мг згідно з даними вимірювання відносних молекулярних мас.

[0216] В інших втіленнях цього винаходу одиничне дозування фармацевтичної рецептури містить від 0.659 до 0.773 мг (приблизно) речовини з формулою (I-1) або її кристалічної форми, чому відповідають дані вимірювання – кількість речовини з формулою (VIII-1) від 0.46 до 0.54 мг згідно з даними вимірювання відносних молекулярних мас.

[0217] У деяких інших втіленнях цього винаходу одиничне дозування фармацевтичної рецептури містить від 2.58 до 3.15 мг (приблизно) речовини з формулою (I-1) або її кристалічної форми, чому відповідають дані вимірювання – кількість речовини з формулою (VIII-1) від 1.8 до 2.2 мг згідно з даними вимірювання відносних молекулярних мас.

[0218] У деяких втіленнях цього винаходу подано процес виробництва лікарської форми для приймання всередину, в якій міститься речовина з формулою (I) або її кристалічна форма, при цьому фармацевтична лікарська форма для приймання всередину представлена у вигляді капсули. Цей процес виробництва складається з таких кроків:

(a-1) змішати разом просіяний наповнювач і просіяну форму речовини з формулою (I) або її кристалічну форму в одній ємності;

(a-2) пропустити отриману суміш (крок (a-1)) через сито, потім змішати;

(a-3) просіяти доданий наповнювач через сито того ж розміру, помістити в ту ж ємність і змішати в тому ж змішувачі;

(a-4) повторити крок (a-3) до двох разів;

(a-5) отриману після виконання кроку (a-4) суміш помістити в апарат для заповнення капсул; потім

(a-6) провести сортування отриманих після виконання кроку (a-5) капсул за вагою.

[0219] У деяких втіленнях цього винаходу крок (a-3) може повторюватися три або більше разів.

[0220] Якщо у фармацевтичній рецептурі присутній любриканти, для цього винаходу розроблено процес виробництва фармацевтично прийнятної лікарської форми, у складі якої речовина з формулою (I) або її кристалічна форма (при цьому лікарська форма виконана у вигляді капсули). Процес складається з таких етапів:

(b-1) змішати разом просіяний наповнювач і просіяну речовину з формулою (I) або її кристалічну форму в одній ємності;

(b-2) пропустити отриману після виконання кроку (b-1) суміш через сито, потім перемішати;

(b-3) просіяти доданий наповнювач через те ж сито, змішати все в одній ємності, потім перемішати в тому ж змішувачі;

(b-4) повторити крок (b-3) до двох разів;

(b-5) змішати суміш, отриману після виконання кроку (b-4), і просіяний любриканти;

(b-6) взяти отриману після завершення кроку (b-5) суміш і помістити в апарат для заповнення капсул, а також

(b-7) провести сортування отриманих після виконання кроку (b-6) капсул за вагою.

[0221] У деяких втіленнях цього винаходу крок (b-3) можна повторити три чи більше разів. За наявності у фармацевтичній рецептурі додаткових компонентів, наприклад, буфера, другого

наповнювача або домішки типу «flow-aid», їх можна вносити на будь-якому з етапів ((b-1) або (b-3)). Загальна кількість кожного компонента фармацевтичної рецептури може вноситися протягом одного етапу або може бути розділена на декілька порцій, які можуть бути рівними за вагою або різними, додавати їх можна при кожному повторенні кроку (b-1) або (b-3).

5 [0222] У деяких втіленнях цього винаходу пропонується процес виробництва фармацевтичної лікарської форми для приймання всередину, що містить речовину формули (I) або її кристалічну форму, при цьому фармацевтично прийнятна лікарська форма виконана у вигляді капсули і процес виробництва складається з таких етапів:

(с-1) просіяти наповнювач через сито, потім помістити в змішувач з високим зсувом;

10 (с-2) просіяти речовину формули (I) або її кристалічну форму через сито, потім помістити в той самий змішувач з високим зсувом;

(с-3) просіяти наповнювач через сито, потім помістити в той самий змішувач з високим зсувом;

(с-4) змішувати компоненти в тому ж змішувачі з високим зсувом менше 10 хвилин;

15 (с-5) взяти отриману суміш з кроку (с-4) і помістити в апарат для наповнення капсул; потім

(с-6) провести сортування отриманих після виконання кроку (с-5) капсул за вагою.

[0223] У деяких втіленнях цього винаходу (при використанні змішувача з високим зсувом) додаткові компоненти, присутні у фармацевтичній рецептурі, можуть додаватися в процесі повторення кроку (с-1) або кроку (с-3).

20 [0224] У деяких втіленнях цього винаходу речовина формули (I), що використовується в процесі виготовлення цілісних лікарських форм для приймання всередину, опис яких наведено вище, вибирається з групи, в складі якої речовина (I-1), (I-15) та (I-18). У деяких втіленнях цього винаходу речовина формули (I), що використовується в процесі виготовлення цілісних лікарських форм для приймання всередину, опис яких наведено вище, є речовиною з формулою (I-1).

25 [0225] Етапи процесу, описані вище, можуть виконуватися з використанням звичайного для цього виробництва обладнання. Огляд такого обладнання можна знайти, наприклад, в такому джерелі: Ремінгтон (Remington): Фармакологія – Наука та Практика (The Science and Practice of Pharmacy), 21е видання, видавництво Lippincott Williams & Wilkins, 2005.

30 [0226] Етап змішування, опис якого наведено вище, можна проводити з використанням звичайного для цього виробництва обладнання. У деяких втіленнях цього винаходу час змішування на кожному окремому етапі змішування різниться від 1 хвилини до приблизно 45 хвилин. У деяких інших втіленнях винаходу час змішування на кожному окремому етапі змішування різниться від 1 хвилини до (приблизно) 20. В інших втіленнях винаходу час змішування на кожному окремому етапі змішування різниться від 1 хвилини до приблизно 15 хвилин.

40 [0227] Етап змішування, опис якого наведено вище, можна проводити з використанням звичайного для цього виробництва поліетиленової ємності. У деяких втіленнях цього винаходу етап змішування займає від приблизно 30 секунд до 5 хвилин. У деяких втіленнях цього винаходу етап змішування, опис якого наведено вище, допускається проводити в контейнері з нержавіючої сталі.

45 [0228] Етап змішування з використанням змішувача з високим зсувом можна проводити з використанням звичайної для цього виробництва апаратури. Приблизний варіант такого змішувача з високим зсувом продається під торговою назвою Lab High Shear Granulator (виробництво компанії Key International, Inc., розташування – Інгліштаун (Englishtown), Нью-Джерсі (NJ)). У деяких втіленнях цього винаходу змішування проводиться протягом приблизно 10 хвилин. У деяких інших втіленнях винаходу змішування проводиться протягом менше 5 хвилин.

50 [0229] Етап заповнення капсул, опис якого наведено вище, може проводитися з використанням будь-якого звичайного для цього виробництва обладнання. У деяких втіленнях цього винаходу апарат для заповнення капсул напівавтоматизований і може виробляти малі партії препарату. Приклад такого апарату щодо заповнення капсул продається під торговою назвою In-Cap (виробництво компанії Isopak Limited, розташування – Лінкольшір (Lincolnshire), графство Стенфорд (Stamford), Англія (United Kingdom)). У деяких втіленнях цього винаходу апарат для заповнення капсул керується вручну. Приклад такого апарату для заповнення капсул продається під торговою назвою ProFill 100 (виробництво компанії Torpac, Inc., розташування – Фейрфілд (Fairfield), Нью-Джерсі (NJ), США).

60 [0230] У деяких втіленнях цього винаходу використовуються капсули з твердого желатину, наприклад, капсули з торговою назвою Coni-Snap® (компанія Capsugel, розташування – Піпек (Peapack), Нью-Джерсі (NJ)). Фахівець у цій галузі в змозі вибрати потрібний колір і розмір



капсул. У деяких втіленнях цього винаходу капсули дозволяють помістити всередину вагу до 85 мг, 120 мг або 150 мг.

[0231] Етап сортування за вагою, опис якого наведено вище, можна проводити з використанням будь-якого із звичайних для цього виробництва апаратів. Зразковий варіант апарату для сортування капсул за вагою продається під торговою назвою SADE SP Bench Top Tablet and Capsule Weight Sorter (виробництво компанії AC Compacting LLC, розташування – Норт Брунсвік (North Brunswick), Нью-Джерсі (NJ), США).

[0232] У деяких втіленнях цього винаходу капсули упаковуються в пляшки, фольговані пакети або блистерні пачки. У деяких інших втіленнях винаходу капсули пакуються в термоформовані ємності з поліетилену високої щільності (HDPE) із запечатаними кришками. В іншому варіанті втілення цього винаходу капсули пакуються у герметичні вакуумні фольговані пакети. В інших втіленнях винаходу капсули упаковані в блістери з двох шарів фольгованого матеріалу. У деяких інших втіленнях винаходу пачки з капсулами містять вологопоглинач.

[0233] Фізична і хімічна стабільність фармацевтично прийнятної лікарської форми для приймання всередину може бути перевірена звичайними для цього виробництва способами, наприклад, шляхом вимірювання часу розчинення, часу розпаду, дослідження на наявність продуктів розпаду речовини з формулою (I) після зберігання при різних температурах протягом різних проміжків часу.

[0234] У деяких інших втіленнях винаходу цей винахід подає фармацевтично прийнятну рецептуру для парентерального використання. У деяких інших втіленнях винаходу цей винахід надає рідку фармацевтично прийнятну рецептуру для парентерального введення або приймання всередину.

[0235] У деяких втіленнях цього винаходу речовина з формулою (I) представлена у вигляді порошку, отриманого способом, схожим на той, що описаний у Пламодон і співавт. (Plamondon et al.), матеріали Патенту BOIB 02/059131, покликання на це джерело вказується повністю в списку літератури. У таких втіленнях цього винаходу водна суміш, у складі якої альфа-гідрокси-карбоксильна кислота або бета-гідрокси-карбоксильна кислота, ліофілізується з утворенням речовини формули (I).

[0236] У деяких втіленнях цього винаходу ліофілізований порошок також містить у вільному вигляді альфа-гідрокси-карбоксильну кислоту або бета-гідрокси-карбоксильну кислоту. У найкращому варіанті альфа-гідрокси-карбоксильна кислота або бета-гідрокси-карбоксильна кислота (у вільній формі) і речовина формули (I) присутні в суміші в молярному відношенні, межі якого від (приблизно) 0.5:1 до 100:1, у кращому варіанті – від 5:1 до 100:1 (приблизно). У різних втіленнях винаходу (при тому, що альфа-гідрокси-карбоксильна кислота або бета-гідрокси-карбоксильна кислота представлені лимонною кислотою) ліофілізований порошок містить (у вільному стані) лимонну кислоту і відповідний ефір боронатної кислоти у молярному співвідношенні, межі якого від 10:1 до 100:1 (приблизно), від 20:1 до 100:1 (приблизно) або від 40:1 до 100:1 (приблизно).

[0237] У деяких втіленнях цього винаходу ліофілізований порошок містить лимонну кислоту і речовину з формулою (I), при цьому суміш має істотний ступінь чистоти (відсутні інші компоненти). Однак ця рецептура може містити й інші (одну або декілька) фармацевтично прийнятні домішки, речовини-переносники, розріджувачі, наповнювачі, солі, буферні домішки, присадки, стабілізатори, солюбілізаційні домішки та інші матеріали, перелік яких добре відомий фахівцям у цій галузі. Приготування фармацевтично прийнятної рецептури зі вмістом цих речовин описане в такому джерелі – Ремінгтон (Remington): Фармакологія – Наука та Практика (The Science and Practice of Pharmacy), 20е видання, під редакцією А. Женнаро (A. Gennaro), видавництво Lippincott Williams & Wilkins, 2000, або пізніше видання того ж автора, а також Стріклі (Strickley), публікація в журналі Фармацевтичні Дослідження (Pharmaceutical Research), 21 (2) 201-230 (2004).

[0238] Після розчинення у водному середовищі між боронатним ефіром (речовина з формулою (I)) і відповідною бороновою кислотою (у вільній формі) встановлюється рівновага. У деяких втіленнях цього винаходу рівновага встановлюється достатньо швидко (тобто, в межах 1-15 хвилин після додавання водного середовища). Відносні концентрації боронатного ефіру, боронової кислоти і будь-яких проміжних компонентів у точці рівноваги залежать від таких параметрів, як, наприклад, рН розчину, температура, вид альфа-гідрокси-карбоксильної кислоти або бета-гідрокси-карбоксильної кислоти, а також від початкового співвідношення альфа-гідрокси-карбоксильної кислоти або бета-гідрокси-карбоксильної кислоти та боронатного ефіру в складі речовини з формули (I) у ліофілізованому порошку.

[0239] У деяких втіленнях цього винаходу фармацевтична рецептура містить речовину з формулою (I), наповнювач і буфер. У деяких інших втіленнях винаходу фармацевтично

прийнятна рецептура містить речовину з формулою (I), наповнювач і буфер, рецептура представлена у вигляді порошку.

[0240] У деяких втіленнях цього винаходу речовина формули (I) знаходиться вже в готовому стані. У деяких інших втіленнях винаходу речовина формули (I) утворюється *in situ* (на місці) з відповідної речовини боронової кислоти в речовині з формулою (VIII). В інших втіленнях винаходу речовина (I-1) перебуває у вже готовому стані. Натомість в інших втіленнях винаходу речовина (I-15) утворюється *in situ* з речовини (VIII-15).

[0241] Одним з відповідних наповнювачів є гліцин. У деяких втіленнях цього винаходу кількість наповнювача складає від (приблизно) 1% за співвідношенням вага/обсяг (м/о, м/о) до приблизного 5% м/о. У деяких інших втіленнях винаходу кількість наповнювача у складі рецептури приблизно 3% м/о.

[0242] Придатними в ролі буферних речовин є цитрат натрію, лимонна кислота і суміші цих речовин. У деяких втіленнях цього винаходу буфер – це цитрат натрію і лимонна кислота.

[0243] У деяких втіленнях цього винаходу буфер додається в рецептуру до концентрації від 45 mM до 65 mM (приблизно). У деяких інших втіленнях винаходу концентрація буферних речовин складає від 50 mM до 60 mM (приблизно).

[0244] У деяких втіленнях цього винаходу співвідношення буферної речовини до речовини формули (I) складає приблизно від 50:1 до 10:1. У деяких інших втіленнях винаходу співвідношення буферної речовини до речовини формули (I) складає приблизно від 30:1 до 10:1. В інших втіленнях винаходу співвідношення буферної речовини до речовини формули (I) складає приблизно 20:1.

[0245] У деяких втіленнях цього винаходу рівень pH у фармацевтичній рецептурі сягає в межах від pH 4.7 і pH 6.1. Рівень pH у фармацевтичній рецептурі може коригуватися з використанням будь-якої зручної органічної або неорганічної кислоти.

[0246] У деяких втіленнях цього винаходу фармацевтична рецептура містить речовину з формулою (I), наповнювач і буфер; при цьому:

альфа-гідрокси-карбоксильна кислота або бета-гідрокси-карбоксильна кислота представлені лимонною кислотою;

A дорівнює 0;

R<sup>a</sup> є ізобутиленом;

R<sup>a1</sup> – це атом водню, C<sub>1-6</sub> аліфатична група, група (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CH<sub>2</sub>R<sup>B</sup> або (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CH(R<sup>5a</sup>)OR<sup>5b</sup>;

P – це R<sup>c</sup>C(O)-;

R<sup>c</sup> – це R<sup>D</sup>;

m дорівнює 0 або 1;

наповнювачем є гліцин; а також

буферною речовиною є цитрат натрію і лимонна кислота.

[0247] У деяких втіленнях цього винаходу фармацевтична рецептура містить речовину з формулою (I), наповнювач та буферні речовини; при цьому:

речовина з формулою (I) представлена речовинами (I-1), (I-15) або (I-18);

наповнювачем є гліцин; а також

буферною речовиною є цитрат натрію і лимонна кислота.

[0248] У деяких втіленнях цього винаходу фармацевтична рецептура містить речовину формули (I), наповнювач та буферні речовини. Рецептура представлена у вигляді ліофілізованого порошку; при цьому:

альфа-гідрокси-карбоксильна кислота або бета-гідрокси-карбоксильна кислота представлені лимонною кислотою;

A дорівнює 0;

R<sup>a</sup> є ізобутиленом;

R<sup>a1</sup> – це атом водню, C<sub>1-6</sub> аліфатична група, група (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CH<sub>2</sub>R<sup>B</sup> або (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CH(R<sup>5a</sup>)OR<sup>5b</sup>;

P – це R<sup>c</sup>C(O)-;

R<sup>c</sup> – це R<sup>D</sup>;

m дорівнює 0 або 1;

наповнювачем є гліцин; а також

буферною речовиною є цитрат натрію і лимонна кислота.

[0249] У деяких втіленнях цього винаходу фармацевтична рецептура містить речовину з формулою (I), наповнювач і буфер. Рецептура представлена у вигляді ліофілізованого порошку; при цьому:

речовина формули (I) – це речовини (I-1), (I-15) або (I-18);

наповнювачем є гліцин; а також

буферною речовиною є цитрат натрію і лимонна кислота.

5

10

15

25

30

35

40

50

55

60

вигляді порошку; методика складається з таких етапів:

(d-1) змішування:

- i. розчинника на водній основі;
- ii. речовини з формулою (I);
- 5 iii. наповнювача; також
- iv. буферної речовини, отримавши суміш; потім

(d-2) провести ліофілізацію суміші.

[0260] У деяких втіленнях цього винаходу речовина з формулою (I) утворюється *in situ* з відповідної кількості речовини формули (VIII). Таким чином, в цьому винаході також описано метод отримання речовини з формулою (I) у вигляді порошку; цей процес складається з таких етапів:

(e-1) змішування:

- i. розчинника на водній основі;
- ii. речовина з формулою (VIII);
- 15 iii. наповнювач; а також
- iv. альфа-гідрокси-карбоксильну кислоту або її сіль; або бета-гідрокси-карбоксильну кислоту або її сіль; або суміші цих речовин; отримати суміш; далі

(e-2) провести ліофілізацію суміші.

[0261] У деяких втіленнях цього винаходу розчинник на водній основі містить один або кілька співрозчинників з додаванням води. У деяких втіленнях цього винаходу співрозчинник змішується з водою. У деяких інших втіленнях винаходу співрозчинник – це спирт, наприклад, етанол, третбутиловий спирт і суміші цих речовин. У деяких інших втіленнях винаходу співрозчинник – це трет-бутиловий спирт.

[0262] У деяких втіленнях цього винаходу суміш розчинників на водній основі містить приблизно від 1% до 40% спирту (співвідношення за об'ємом). У деяких інших втіленнях винаходу суміш розчинників на водній основі містить приблизно від 3% до 10% спирту (співвідношення за об'ємом). У деяких інших втіленнях винаходу суміш розчинників на водній основі містить приблизно від 3% до 6% спирту (співвідношення за об'ємом). В інших втіленнях винаходу суміш розчинників на водній основі містить приблизно від 31% до 6% третбутилового спирту (співвідношення за об'ємом). В інших втіленнях винаходу суміш розчинників на водній основі містить приблизно 5% трет-бутилового спирту (співвідношення за об'ємом).

[0263] У деяких втіленнях цього винаходу подано опис методу приготування речовини (I-1) у вигляді порошку, метод складається з таких етапів:

(f-1) змішування:

- 35 i. води;
- ii. речовини (I-1);
- iii. гліцину;
- iv. цитрату натрію; також
- v. лимонної кислоти; отримують суміш; далі

40 (f-2) піддають суміш ліофілізації.

[0264] У деяких втіленнях цього винаходу подано опис методу приготування речовини (I-15) у вигляді порошку, метод складається з таких етапів:

(g-1) змішати:

- 45 i. суміш розчинників (містить воду і трет-бутиловий спирт);
- ii. речовина (VIII-15);
- iii. гліцин;
- iv. цитрат натрію; також
- v. лимонну кислоту; отримати суміш; далі

(g-2) провести ліофілізацію суміші.

50 [0265] У деяких інших втіленнях винаходу (щодо описаної вище методики) кількість трет-бутилового спирту в суміші розчинників від приблизно 3% до 6% (співвідношення за об'ємом).

[0266] ліофілізація або ліофільне сушіння може проводитися з використанням будь-якого звичайного для такого виробництва обладнання для ліофілізації або ліофільного сушіння. У деяких втіленнях цього винаходу ліофілізація проходить відповідно до кількох етапів: (I) завантаження рідкої суміші (приготовленої згідно з вказаними вище схемами) і заморожування; 55 (ii) відпалювання; (iii) другий цикл заморожування; (iv) сушіння у вакуумі; далі (v) повторне висушування. Температура і час кожного циклу залежатимуть від кожного індивідуального апарату для ліофілізації або ліофільного сушіння.

[0267] У деяких втіленнях цього винаходу отриманий ліофілізований порошок має вміст 60 вологи менше 2% (приблизно). У деяких інших втіленнях винаходу отриманий ліофілізований

порошок має вміст води менше 1% (приблизно).

[0268] Іншим аспектом цього винаходу є методика приготування фармацевтичної рецептури речовини з формулою (I) у вигляді рідкої фармацевтично прийнятної лікарської форми, при цьому вказаний метод полягає у відновленні ліофілізованого порошку речовини з формулою (I) з використанням розчинника на водній основі, придатного для застосування у фармацевтично прийнятних лікарських формах. Прикладами такого розчинника можуть бути вода, сольовий розчин, фосфатно-сольовий буферний розчин (ФСБР) (PBS) і суміші цих речовин. У деяких втіленнях цього винаходу розчинником, використовуваним для відновлення, може бути вода для ін'єкцій, сольовий розчин і суміші цих розчинників. У деяких інших втіленнях винаходу відновником слугує вода для ін'єкцій. Після проведення відновлення рідка фармацевтично прийнятна лікарська форма містить речовину з формулою (I) у концентраціях, значення яких вказане далі.

[0269] У деяких втіленнях цього винаходу описано метод приготування фармацевтичної рецептури речовини (I-1) у вигляді рідкої фармацевтично прийнятної лікарської форми, при цьому пропонований метод полягає у відновленні ліофілізованого порошку речовини (I-1) за вказаною раніше методикою з використанням розчинника на водній основі, придатного для застосування у фармацевтично прийнятних лікарських формах. У деяких втіленнях цього винаходу подано опис методу приготування фармацевтичної рецептури речовини (I-1) у вигляді рідкої фармацевтично прийнятної лікарської форми, при цьому пропонований метод полягає у відновленні ліофілізованого порошку речовини (I-1) за вказаною раніше методикою з використанням води для ін'єкцій або ізотонічного сольового розчину. У деяких втіленнях цього винаходу подано опис методу приготування фармацевтичної рецептури речовини (I-1) у вигляді рідкої фармацевтично прийнятної лікарської форми, при цьому пропонований метод полягає у відновленні ліофілізованого порошку речовини (I-1) за вказаною раніше методикою з використанням води для ін'єкцій.

[0270] У деяких втіленнях цього винаходу подано опис методу приготування фармацевтичної рецептури речовини (I-15) у вигляді рідкої фармацевтично прийнятної лікарської форми, при цьому пропонований метод полягає у відновленні ліофілізованого порошку речовини (I-15) за вказаною раніше методикою з використанням розчинника на водній основі, придатного для застосування у фармацевтично прийнятних лікарських формах. У деяких втіленнях цього винаходу подано опис методу приготування фармацевтичної рецептури речовини (I-15) у вигляді рідкої фармацевтично прийнятної лікарської форми, при цьому пропонований метод полягає у відновленні ліофілізованого порошку речовини (I-15) за вказаною раніше методикою з використанням води для ін'єкцій або ізотонічного розчину. У деяких втіленнях цього винаходу подано опис методу приготування фармацевтичної рецептури речовини (I-15) у вигляді рідкої фармацевтично прийнятної лікарської форми, при цьому пропонований метод полягає у відновленні ліофілізованого порошку речовини (I-15) за вказаною раніше методикою з використанням води для ін'єкцій.

[0271] Після завершення відновлення у середовищі розчинника між речовиною з формулою (I) і відповідною бороновою кислотою з формулою (VIII) у розчині встановлюється рівновага. У типовому випадку точка рівноваги встановлюється швидко (протягом приблизно 10-15 хвилин після внесення середовища розчинника). Відносні концентрації боронатного ефіру і боронової кислоти в цій точці рівноваги залежать від рН розчину, температури і співвідношення між альфа-гідроксильною або бета-гідроксильною кислотами щодо боронової кислоти.

[0272] Іншим аспектом цього винаходу є отримання рідкої фармацевтично прийнятної рецептури зі вмістом речовини з формулою (I) і додаткових компонентів (опис наведено вище). У деяких втіленнях цього винаходу рідка фармацевтично прийнятна рецептура придатна для парентерального введення. У деяких інших втіленнях винаходу рідка фармацевтична рецептура може використовуватися для приймання всередину.

[0273] У таких втіленнях винаходу рідка фармацевтична рецептура містить речовину з формулою (I) буфер і (за бажанням) модифікатор тоничності.

[0274] У деяких втіленнях цього винаходу співвідношення буферної речовини до речовини з формулою (I) коливається в межах від 50:1 до 10:1 (приблизно). У деяких інших втіленнях винаходу співвідношення буферної речовини до речовини з формулою (I) у межах від 30:1 до 10:1 (приблизно). В інших втіленнях винаходу співвідношення буферної речовини до речовини з формулою (I) встановлено в межах 20:1.

[0275] У деяких втіленнях цього винаходу кількість буферних речовин додана в концентрації від (приблизно) 45 мМ до 65 мМ. У деяких інших втіленнях винаходу кількість буферних речовин додана в концентрації (приблизно) від 50 мМ до 60 мМ.

[0276] До придатних буферних речовин належать цитрат натрію, лимонна кислота і суміші

цих речовин. У деяких втіленнях цього винаходу буфер – це цитрат натрію і лимонна кислота.

[0277] До придатних модифікаторів тоничності належать, наприклад, амінокислоти, такі, як аргінін, гістидин і гліцин; солі, такі, як натрію хлорид, калію хлорид, цитрат натрію, пропіленгліколь і суміші цих речовин. У деяких втіленнях цього винаходу модифікатором тоничності є пропіленгліколь. У деяких інших втіленнях винаходу модифікатором тоничності є натрію хлорид.

[0278] Після відновлення в розчиннику на водній основі між речовиною з формулою (I) і відповідною бороною кислотою з формулою (VIII) у розчині встановлюється рівновага. У типовому випадку точка рівноваги встановлюється швидко (протягом приблизно 10-15 хвилин після внесення середовища розчинника). Таким чином, як речовина з формулою (I), так і речовина з формулою (VIII) може бути використана для приготування рідкої фармацевтичної рецептури. У типовому випадку точка рівноваги встановлюється швидко (протягом приблизно 10-15 хвилин після внесення середовища розчинника). Відносні концентрації бороного ефіру і бороноюї кислоти в цій точці рівноваги залежать від pH розчину, температури і співвідношення між альфа-гідроксильною або бета-гідроксильною кислотами щодо бороноюї кислоти. У деяких втіленнях цього винаходу надлишок альфа-гідроксильної або бета-гідроксильної кислоти може виступати в ролі стабілізатора, що зрушує точку рівноваги в бік бороного ефіру. У деяких втіленнях цього винаходу модифікатор тоничності може також слугувати стабілізатором.

[0279] У деяких втіленнях цього винаходу рідка лікарська форма (опціонально) містить консервант.

[0280] У деяких втіленнях цього винаходу рідка фармацевтична рецептура містить речовину з формулою (I), буфер і (за бажанням) модифікатор тоничності; при цьому:

альфа-гідрокси-карбоксильна кислота або бета-гідрокси-карбоксильна кислота представлені лимонною кислотою;

A дорівнює 0;

$R^a$  позначає ізобутил;

$R^{a1}$  позначає атом водню,  $C_{1-6}$  аліфатичну групу, групу  $(CH_2)_mCH_2R^B$ , або групу  $(CH_2)_mCH(R^{5a})OR^{5b}$ ;

P позначає  $R^cC(O)-$ ;

$R^c$  – це  $R^D$ ;

m дорівнює 0 або 1;

буферна речовина – це цитрат натрію і лимонна кислота; також

модифікатор тоничності (за його наявності) – натрію хлорид.

[0281] У деяких втіленнях цього винаходу рідка фармацевтична рецептура містить речовину з формулою (I), буфер і (за бажанням) модифікатор тоничності; при цьому:

речовина з формулою (I) – це речовини (I-1), (I-15) або (I-18);

буферна речовина – це цитрат натрію і лимонна кислота; також

модифікатор тоничності (за його наявності) – натрію хлорид.

[0282] У деяких втіленнях цього винаходу, у випадку, коли альфа-гідрокси-карбоксильна або бета-гідрокси-карбоксильна кислоти представлені лимонною кислотою, рідка фармацевтична рецептура речовини з формулою (I) містить речовину формули (I), воду, лимонну кислоту, цитрат натрію і натрію хлорид. У деяких інших втіленнях винаходу, в яких альфа-гідрокси-карбоксильна або бета-гідрокси-карбоксильна кислоти представлені лимонною кислотою, рідка фармацевтична рецептура містить речовину з формулою (I), воду, лимонну кислоту і пропіленгліколь. В інших втіленнях винаходу, рідка фармацевтична рецептура містить речовину з формулою (I) (при цьому речовина з формулою (I) представлена речовиною (I-1)), воду, лимонну кислоту, цитрат натрію і натрію хлорид.

[0283] У таких втіленнях винаходу (в яких альфа-гідрокси-карбоксильна або бета-гідрокси-карбоксильна кислоти представлені лимонною кислотою, рідка фармацевтична лікарська форма речовини формули (I) має рівень pH у межах від pH 3 до pH 7 (приблизно). У певних втіленнях винаходу рівень pH у межах від pH 4.9 до pH 6.7 (приблизно). В інших подібного втіленнях винаходу рівень pH у межах від pH 5.5 до pH 6.5 (приблизно).

[0284] У деяких втіленнях цього винаходу (в яких альфа-гідрокси-карбоксильна або бета-гідрокси-карбоксильна кислоти представлені лимонною кислотою) рідка фармацевтична рецептура речовини з формулою (I) утворюється *in situ* з вихідного розчину з необхідними компонентами (в тому числі і речовина з формулою (VIII)). У деяких втіленнях цього винаходу вихідний розчин містить воду, лимонну кислоту, цитрат натрію і пропіленгліколь. У таких втіленнях винаходу отриманий розчин може бути в подальшому розбавлений вихідним розчином або розчином натрію хлориду з утворенням рідкої фармацевтичної рецептури

речовини з формулою (I) необхідних концентрацій.

[0285] Ще одним аспектом цього винаходу є отримання одиничного дозування рідкої фармацевтично прийнятної рецептури, у складі якої речовина з формулою (I), буфер і (за бажанням виробника) модифікатор тоничності. У деяких втіленнях цього винаходу одинична дозована рідка фармацевтично прийнятна рецептура містить речовину з формулою (I), буферну речовину і (за бажанням виробника) модифікатор тоничності, при цьому речовина формули (I) представлена речовиною (I-1). У деяких втіленнях цього винаходу речовина з формулою (I) присутня в одиничній дозованій рідкій фармацевтично прийнятній рецептурі в концентрації від 0.5 мг/мл до 3 мг/мл (приблизно) речовини з формулою (VIII). У деяких інших втіленнях винаходу речовина з формулою (I) присутня в одиничній дозованій рідкій фармацевтично прийнятній рецептурі в концентрації 1 мг/мл (приблизно) речовини з формулою (VIII). У деяких інших втіленнях винаходу (в яких речовина формули (I) представлена речовиною (I-1)), речовина (I-1) в одиничному дозуванні рідкої фармацевтично прийнятної рецептури присутня в концентрації від 0.5 мг/мл до 3 мг/мл (приблизно) речовини формули (VIII-1). Натомість в інших втіленнях винаходу (в яких речовина формули (I) представлена речовиною (I-1)), речовина (I-1) в одиничному дозуванні рідкої фармацевтично прийнятної рецептури присутня в концентрації 1 мг/мл (приблизно) речовини формули (VIII-1). В інших втіленнях винаходу (в яких речовина формули (I) представлена речовиною (I-15)), речовина (I-15) в одиничному дозуванні рідкої фармацевтично прийнятної рецептури присутня в концентрації 1 мг/мл (приблизно) речовини з формулою (VIII-15).

[0286] У деяких втіленнях винаходу (в одиничній дозованій формі рідкої фармацевтичної рецептури) цитрат натрію і лимонна кислота присутня в кількості, еквівалентній приблизно від 0.005 г до приблизно 0.250 г цитрат-іона. У деяких втіленнях винаходу (в одиничній дозованій формі рідкої фармацевтичної рецептури) цитрат натрію і лимонна кислота присутні у кількості, еквівалентній приблизно від 0.025 г до приблизно 0.125 г цитрат-іона.

[0287] У деяких втіленнях винаходу (в одиничній дозованій формі рідкої фармацевтичної рецептури) натрію хлорид доданий у кількості приблизно від 0.0045 г до приблизно 0.09 г. У деяких втіленнях винаходу (в одиничній дозованій формі рідкої фармацевтичної рецептури) натрію хлорид присутній у кількості приблизно від 0.01 г до 0.04 г.

[0288] У деяких втіленнях винаходу (у випадку виготовлення одиничних дозованих форм рідкої фармацевтичної рецептури) кожна дозована форма рідкої фармацевтичної рецептури до моменту використання зберігається в замороженому вигляді.

[0289] Іншим аспектом цього винаходу є метод отримання речовини з формулою (I) у вигляді дозованих форм рідкої фармацевтичної рецептури; цей процес складається з таких етапів:

- (h-1) розчинення буферної речовини в розчиннику на водній основі;
  - (h-2) розчинення речовини формули (I) або її кристалічної форми в суміші з пункту (h-1);
  - (h-3) розчинення модифікатора тоничності в суміші з пункту (h-2);
  - (h-4) внесення додаткового розчинника на водній основі до одержання необхідного обсягу;
- потім
- (h-5) наповнення флаконів необхідною кількістю суміші з пункту (h-4).

[0290] У деяких втіленнях цього винаходу флакони запечатуються після виконання пункту (h-5). У деяких інших втіленнях винаходу крізь суміш пропускаються бульбашки газоподібного азоту перед виконанням пункту (h-5). У деяких інших втіленнях винаходу після виконання пункту (h-5) рідина у флаконах може бути накрита прошарком газоподібного азоту перед запечатуванням.

[0291] У деяких втіленнях цього винаходу речовина з формулою (I) утворюється *in situ* з речовини з формулою (VIII). У таких втіленнях винаходу (під час виконання пункту (h-2)) до суміші додається речовина з формулою (VIII) або її кристалічна форма. У деяких втіленнях цього винаходу альфа-гідроксильна кислота або бета-гідроксильна кислота вносяться під час виконання пункту (h-2). У деяких інших втіленнях винаходу альфа-гідроксильна або бета-гідроксильна кислоти вже присутні на етапі (h-1) у вигляді буферної речовини.

[0292] Фармацевтичні рецептури в цьому винаході (в найкращому варіанті) складаються з метою призначення пацієнту з протеасомно-опосередкованим захворюванням або загрозою його рецидиву, або такому, що страждає від його рецидиву. Тут і далі термін "пацієнт" позначає тварину (в кращому варіанті – ссавець, в найкращому варіанті – людина). Найкращим варіантом фармацевтичної рецептури цього винаходу є лікарські форми для приймання всередину, внутрішньовенного введення або підшкірного введення. Однак будь-яка з вищевказаних лікарських форм, що містить терапевтично ефективну кількість речовини з цього винаходу, підлягає випробуванню у звичайній серії експериментів і, таким чином, підлягає вивченню,

результати якого описані в цьому винаході. У деяких втіленнях цього винаходу фармацевтично прийнятна лікарська форма винаходу може також містити й інший терапевтичний агент. У деяких втіленнях цього винаходу такі терапевтичні агенти є речовиною, що у звичайному порядку призначається пацієнтам з захворюванням або станом, який вимагає лікування.

5 [0293] Під "терапевтично ефективною кількістю" мається на увазі кількість препарату, достатня для того, щоб проявилися помітні ознаки зниження активності протеасом або тяжкості протеасомно-опосередкованого розладу. Необхідна кількість інгібітора протеасом залежатиме від ефективності інгібітора щодо цього типу клітин і періоду часу, необхідного для корекції розладу. Слід також розуміти, що режим дозування і курс лікування для кожного окремого  
10 пацієнта залежатимуть від безлічі факторів, у тому числі й активності використовуваного специфічного компонента, віку, маси тіла, загального стану здоров'я, статі й режиму харчування пацієнта, часу призначення препарату, швидкості виведення, поєднання з іншими препаратами, оцінки ефективності з боку лікаря і ступеня тяжкості захворювання, що вимагає лікування. Кількість додаткових терапевтичних агентів у складі рецептури в цьому винаході в типовому  
15 випадку не буде перевищувати кількість, яка призначається у звичайному порядку в складі рецептури, в тому числі можна передбачати, що терапевтичний агент є єдиною активною речовиною. У найкращому варіанті кількість додаткових терапевтичних агентів за масою повинна бути в межах від 50% до 100% (приблизно) від тієї кількості, яка присутня в рецептурі в звичайному порядку (передбачаючи, що терапевтичний агент є єдиною активно речовиною).

20 [0294] Іншим аспектом цього винаходу є метод лікування пацієнта, що страждає від протеасомно-опосередкованого порушення або має високий ступінь ризику його рецидиву (або страждає від рецидиву протеасомно-опосередкованого розладу). Тут і далі термін "протеасомно-опосередковане порушення" позначає велику групу порушень нормальної життєдіяльності, захворювань або станів, які викликані або характеризуються підвищенням експресії чи активності протеасом або при яких відбувається активація протеасом. Термін  
25 "протеасомно-опосередковане порушення" також позначає будь-які розлади, захворювання або стани, при яких гальмування активності протеасом дає позитивний ефект.

[0295] Наприклад, речовини і фармацевтично прийнятні рецептури в складі цього винаходу можуть бути застосовані при лікуванні розладів, опосередкованих білками (наприклад, NFκB, р27<sup>Kip</sup>, р21<sup>WAF/CIP1</sup>, р53) які регулюються активністю протеасом. Серед таких розладів запальні процеси (наприклад, ревматоїдний артрит, запальні захворювання кишечника, астма, хронічна обструктивна хвороба легень (COPD), остеоартрит, дерматоз (наприклад, атопічний дерматит, псоріаз)), проліферативні судинні розлади (наприклад, атеросклероз, рестеноз), проліферативні розлади зорового апарату (наприклад, діабетична ретинопатія), доброякісні проліферативні  
35 стани (наприклад, гемангіоми), автоімунні захворювання (наприклад, множинний склероз, відторгнення тканин і органів), а також запальні процеси інфекційного генезу (наприклад, імунна відповідь), нейродегенеративні розлади (наприклад, хвороба Альцгеймера, хвороба Паркінсона, хвороба моторних нейронів, нейропатичний біль, хвороба експансії тринуклеотидних повторів, астроцитоза і дегенерація нервової тканини на тлі алкогольної хвороби печінки), ішемічні пошкодження (наприклад, інсульт) і кахексія (наприклад, прискорене руйнування білків м'язової тканини на фоні різних фізіологічних або патологічних станів (наприклад, пошкодження нерва, голодування, лихоманка, ацидоз, ВІЛ-інфікування, дія ракової пухлини і деякі ендокринопатії)).

[0296] Речовини і фармацевтичні рецептури в складі цього винаходу частково можуть бути застосовані при лікуванні раку. Тут і далі термін "рак" позначає розлад на клітинному рівні, що характеризується безконтрольним або нерегульованим розмноженням клітин, зниженням ступеня клітинної диференціації, надлишковою здатністю проникати в навколишні тканини й/або здатністю викликати зростання вогнищ ектопії. Термін "рак" також позначає (але цим не обмежений) наявність цільних пухлин або метастазів. Термін "рак" позначає хвороби шкіри, тканин, органів, кісткової тканини, хрящової тканини, крові та судин. Термін "рак" також  
50 позначає наявність первинного вогнища і метастазів

[0297] Серед безлічі прикладів цільних пухлинних утворень, які можна лікувати вказаними інгібіторами протеасом або фармацевтичними рецептурами цих речовин: рак підшлункової залози; рак сечового міхура; рак прямої кишки і товстого кишечника; рак грудей, в тому числі й метастатичний рак молочної залози; рак простати, у тому числі й андроген-залежний, а також андроген-незалежний рак простати; рак нирки, в тому числі, наприклад, метастазувальна нирково-клітинна карцинома; печінково-клітинний рак; рак легені, в тому числі, наприклад, недрібноклітинний рак легені (NSCLC), бронхоальвеолярна карцинома (BAC) і аденокарцинома легені; рак яєчника, в тому числі, наприклад, прогресуючий епітеліальний рак або первинно-перитонеальний рак; рак шийки матки; рак шлунка; рак стравоходу; рак ділянки шиї і голови, в  
60



тому числі, наприклад, лускато-клітинна карцинома голови і шиї; меланома; нейроендокринні злоякісні пухлини, у тому числі й метастатичні нейроендокринні пухлини; пухлини мозку, в тому числі, наприклад, гліоми, анапластичні олігодендрогліоми, мультиформні гліобластоми дорослих і анапластичні астроцити у дорослих; рак кісткової тканини; також саркоми м'яких тканин.

[0298] Серед безлічі прикладів злоякісних новоутворень системи крові, щодо яких можна застосувати інгібітори протеасом або фармацевтичні рецептури цього винаходу: гострий мієлолейкоз (AML); хронічний мієлогенний лейкоз (CML, ХМЛ), у тому числі й загострення ХМЛ і бластні фази ХМЛ (CML-BP); гострий лімфобластний лейкоз (ALL); хронічний лімфолейкоз (CLL); хвороба Ходжкіна (HD); неходжкінські лімфоми (NHL), у тому числі фолікулярна лімфома і лімфома з клітин зони мантиї; Б-клітинна лімфома; Т-клітинна лімфома; множинна мієлома (MM); макроглобулінемія Вальденстрема; мієлопластичні синдроми (MDS), в тому числі рефрактерна анемія (RA), рефрактерна анемія з кільцевими сидеробластами (RARS), (рефрактерна анемія з надлишком бластів (RAEB), а також RAEB у стадії трансформації (RAEB-T); а також мієлопроліферативні синдроми.

[0299] У деяких втіленнях цього винаходу речовина або фармацевтична рецептура винаходу застосовуються для лікування пацієнтів з високим ризиком рецидиву раку (або з уже наявним рецидивом), а також таких захворювань, як множинна мієлома і лімфома з клітин ділянки мантиї.

[0300] У деяких втіленнях цього винаходу інгібітор протеасом або фармацевтично прийнятна рецептура у складі цього винаходу призначається у поєднанні з іншим терапевтичним агентом. Інший терапевтичний агент може також пригнічувати активність протеасом або може мати інший механізм дії. У деяких втіленнях цього винаходу інший терапевтичний агент представлений препаратом, який за звичайних умов призначається пацієнтам з ознаками цієї хвороби або цього стану, що вимагає лікування. Інгібітор протеасом у цьому винаході може призначатися в поєднанні з іншими терапевтичними агентами у вигляді однієї лікарської форми або у вигляді різних лікарських форм. Якщо препарати призначаються у вигляді окремих лікарських форм, то інший терапевтичний агент може призначатися до приймання інгібітора протеасом у складі цього винаходу, одночасно з ним або після його приймання.

[0301] У деяких втіленнях цього винаходу інгібітор протеасом з формулою (I) або фармацевтично прийнятна рецептура речовини з формулою (I) призначається разом з протираковим препаратом. Тут і далі термін "протираковий препарат" позначає будь-який препарат, що призначається пацієнтові з раком з метою лікування цього стану.

[0302] Серед численних прикладів ДНК-пошкоджувальних хіміотерапевтичних агентів можна назвати інгібітори топоізомери I (наприклад, іринотекан, топотекан, камптотекін і його аналоги (або його метаболіти), а також доксорубіцин); інгібітори топоізомери II (наприклад, етопозид, теніпозид і даунорубіцин); алкілувальні агенти (наприклад, мефалан, хлорамбуцил, бусульфан, тіотепід, іфосфамід, кармустин, ломустин, семустин, стрептозоцин, декарбазин, метотрексат, мітоміцин С і циклофосфамід); ДНК-інтеркалятори (наприклад, цисплатин, оксиплатин і карбоплатин); ДНК-інтеркалятори і генератори вільних радикалів, такі, як блеоміцин; а також антиметаболіти (наприклад, 5-фторурацил, капецитабін, гемцитабін, флударабін, цитарабін, меркаптопурин, тіогуанін, пентостатин і гідроксисечовина).

[0303] Хіміотерапевтичні агенти, що порушують клітинну реплікацію: паклітаксел, доцетаксел і його аналоги; вінкристин, вінбластин та його аналоги; талідомід, леналідомід та його аналоги (наприклад, CC-5013 і CC-4047); білкові інгібітори тирозин-кінази (наприклад, іматинібу мезилат і гефітінібом); інгібітори протеасом (наприклад, бортезоміб); інгібітори NF-κB, у тому числі інгібітори IκB-кінази; антитіла. Які зв'язуються з білками, що надмірно експресуються при раках, у такий спосіб, пригнічуючи клітинну реплікацію (наприклад, трастузумаб, ритуксимаб, цетуксимаб і бевацизумаб); а також інші інгібітори білків або ферментів, активність або експресія яких підвищена при раку (пригнічення активності яких знижує темп клітинної реплікації).

[0304] Для повнішого розуміння цього винаходу були підготовлені вказані нижче зразки та проведено тести з їх використанням. Ці приклади наочно показують, як створювати або проводити тестування кожної окремої речовини; слід враховувати, що цими прикладами сфера застосування цього винаходу не обмежується.

#### ПРИКЛАДИ

Скорочення

ДХМ метиленхлорид

DIPEA N, N'-діізопропілетил-амін

DMF N, N'-диметил-формамід  
 EDCI N-(3-диметиламінопропіл)-N'-етилкарбодііміду гідрохлорид  
 EtOAc етилацетат  
 год. години

- 5 ВЕРХ рідинна хроматографія високого розділення  
 МІВК метил-ізобутил-кетон  
 ПЕМ поліефірсульфон  
 ТВТУ О-бензотриазол-1-іл-N, N,N',N'-тетраметилуронію тетра-фтор-борат  
 ТФА трифтороцтова кислота  
 10 ТГФ тетрагідрофуран  
 НОВt 1-гідрокси бензотриазол  
 LCMS мас-спектральна рідинна хроматографія  
 хв хвилини  
 Загальні Методи

- 15 [0305] <sup>1</sup>H-ЯМР: Ці дослідження спектру отримують при температурі навколишнього середовища з використанням ЯМР-спектрометра JOEL ECX-400 при частоті 400 МГц у режимі <sup>1</sup>H-ЯМР. Отримані дані згасання вільних коливань (FID) вносять у ПК й обробляються з використанням програмного забезпечення NUTS для ЯМР (розробка компанії Acorn ЯМР Inc). Хімічні зрушення калібрують за розчинником диметилсульфоксиду ДМСО, 2.50 частинок на мільйон. Холостий зразок – ~ 0.75 мл ДМСО-d6 вносять у пробірку для ЯМР. Після отримання даних спектру <sup>1</sup>H за холостим зразком розчинника в пробірку додають зразок з подальшим повним розчиненням.

- 20 [0306] Мас-спектрометрія: мас-спектрометричні дослідження проводять на мас-спектрометрі з іонним уловлювачем Thermo-Finnigan LCQ Deca-XP. Електророзпилюване джерело іонів використовують як в позитивному, так і в негативному режимах з високою напругою (5 кВ), з інтенсивністю газового потоку в трубі в 35 одиниць поглинання, капілярна температура 275 °С, капілярна напруга 9 В і зсув лінз труби в 35 В. Аналізований зразок розчиняють в ацетонітрилі до отримання розчину з концентрацією 0,5 мг/мл. Для потокової мас-спектрометрії в режимі рідинної хроматографії використовується система Agilent 1100 HPLC. Частота потоку складає 1.0 мл/хвилину. 10 мкл кожного розчину зразка вводять з автоматичного подавального пристрою у Т-подібне з'єднання. Приблизно 2% розчину з Т-з'єднання вводять у мас-спектрометр.

- 25 [0307] Рентгенівська Порошкова дифрактометрія (РПДГ): дані порошкових дифрактограм отримують з використанням:

- 35 i) дифрактометра Bruker AXS D8Advance. Дані збирають при вимірюванні з кутом від 2.9° до 29.6° 2θ при безперервному режимі сканування з розміром кроку в 0.05° 2θ з тривалістю кроку в 2 секунди. Зразок проганяють за умов навколишнього середовища (умови підготовки зразка – плоска поверхня, порошок, отриманий без використання подрібнення); а також

- 40 ii) дифрактометр PANalytical X'Pert Pro. Кожен зразок аналізують з використанням Cu-випромінюючого анода з системою фокусування випромінювання джерела Optix. Для фокусування Cu-K-α рентгенівських променів крізь зразок у напрямку до детектора використовують еліптичне каліброване багатоплощинне дзеркало. Зразок поміщають між двома тонкими плівками (товщина 3 мікрони) й аналізують у режимі геометричної передачі, зразок також обертається для оптимізації просторової статистики. Для мінімізації фонового випромінювання внаслідок розсіювання повітря використовується обмежувач променя. Гелій і протирозсіювальне розділення в цьому експерименті не використовуються. Для мінімізації осьового відхилення випадкових або заломлених променів використовується щільний солер. Рефрактограми отримують шляхом фіксації осьового відхилення в сканувальній позиції з використанням чутливого детектора в сканувальному положенні (марка X'Celerator) на відстані 50 240 мм від зразка. Перед проведенням дослідження для отримання стандартизованих даних (пік кремнію 111) використовується зразок кремнію (стандартний референсний матеріал NIST 640с).

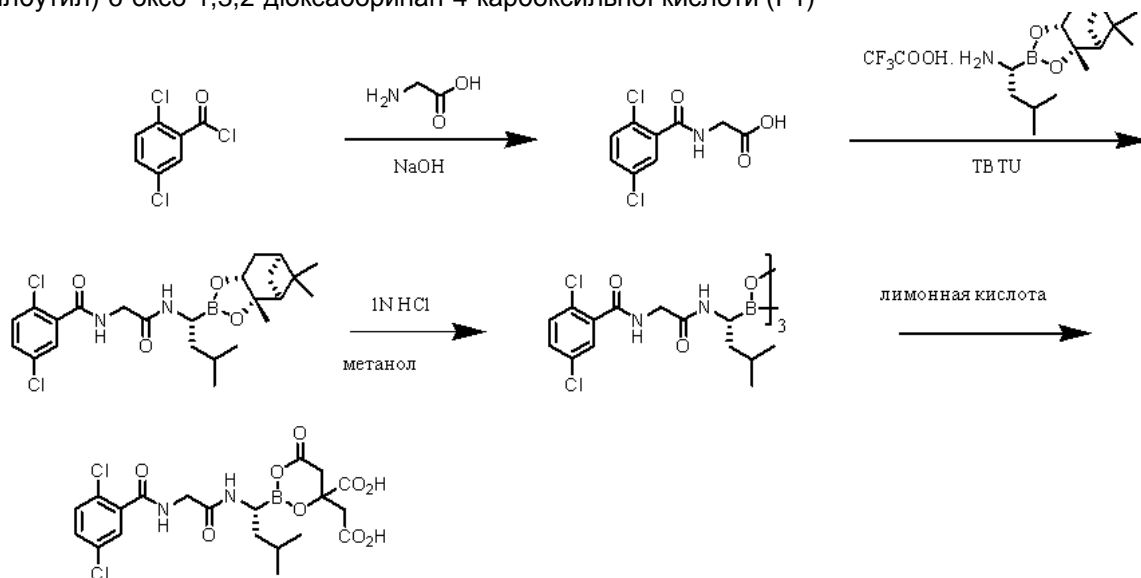
- [0308] Диференціальна Сканувальна Калориметрія (ДСК, DSC): дані диференціальної сканувальної калориметрії (ДСК, DSC) отримують за допомогою:

- 55 i) апарату для ДСК – TA Instruments Q100 з 50-позиційним автосемплером. Енергію і температуру калібрують за індієм. Зразки нагрівають зі швидкістю 10 °С на хвилину в межах від 25 °С до 300 °С. Потік азоту подають з метою очищення зі швидкістю 50 мл за хвилину під час всього сканування. Аналізують кількість речовини в межах від 1 мг і 3 мг. Всі зразки подрібнюють і поміщають у герметично запечатану алюмінієву ємність з точковим отвором для 60 стравлювання тиску, створюваного парами розчинника, і потім дроблять; або

ii) апарату для ДСК – TA Instruments 2920. Зразок поміщають в алюмінієвий контейнер калориметра, при цьому вага зразка записується максимально точно. Ємність закривають кришкою. Потім зразки подрібнюють. Ємність для зразка калібрують при 25 °С і прогрівають при азотному продуванні зі швидкістю 10 °С/хв. Калібрувальним стандартом слугує індій.

[0309] Термальний Гравіметричний Аналіз (TGA): дані термального гравіметричного аналізу (TGA) були отримані на апараті TA Instruments Q500, що калібрується сумішшю нікелю і алюмель і працює при швидкості 10 °С на хвилину. Азотне продування зі швидкістю 60 мл на хвилину проводиться протягом усього часу вимірювання. У типовому випадку зразок (від 5 мг до 15 мг зразка) поміщається на попередньо тарований платиновий тигель.

Приклад 1: Синтез 4-(R,S)-(карбоксиметил)-2-((R)-1-(2-(2,5-дихлорбензамідо)ацетамідо)-3-метилбутил)-6-оксо-1,3,2-діоксаборинан-4-карбоксильної кислоти (I-1)



Етап 1: 2,5-[(дихлорбензоїл)аміно]оцтова кислота

[0310] До суміші NaOH (12 г, 300 ммоль) і гліцину (18 г, 239 ммоль) у воді (120 мл) по краплі додають протягом 45 хв розчин 2,5-дихлорбензоїл хлориду (10 г, 48 ммоль) у ТГФ (15 мл) з підтримкою внутрішньої температури нижче 25 °С. Через годину суміш підкислюють додаванням 2.0 М HCl (125 мл) з підтримкою внутрішньої температури нижче 5 °С. Отриманий осад збирається вакуумною фільтрацією. Необроблений продукт рекристалізують з отриманням 2,5-[(дихлорбензоїл)аміно]оцтової кислоти у вигляді білої кристалічної речовини (6.1 г, 52%). Точка плавлення 173.3 °С. Дані <sup>1</sup>H-ЯМР сканування (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub> δ): 12.72 (bs, 1H), 8.89 (t, J = 6.0 Гц, 1H), 7.54 (m, 2H), 7.48 (m, 1H), 3.93 (d, J = 6.0 Гц). Дані <sup>13</sup>C ЯМР – сканування (75 МГц, DMSO-d<sub>6</sub> δ): 41.6, 129.3, 129.6, 131.4, 132.2, 138.2, 171.4, 165.9. Дані мас-спектрометрії (MS) (м/г): [M+H] розрахункове для C<sub>9</sub>H<sub>8</sub>Cl<sub>2</sub>NO<sub>3</sub> – 248.0; отримане значення – 248.0; [M+Na] розрахункове для C<sub>9</sub>H<sub>7</sub>Cl<sub>2</sub>NNaO<sub>3</sub> – 270.0; отримане значення 270.2.

[0311] 2,5-[(дихлорбензоїл)аміно]оцтову кислоту отримують таким шляхом: до суміші гліцину (21.5 г, 286 ммоль) у воді (437 мл) додають 2.0 М NaOH (130 мл), отриманий розчин охолоджують до 0 °С. Розчин 2,5-дихлорбензоїл хлориду (50.0 г, 239 ммоль) у ТГФ (75 мл) по краплі додають за умови, що внутрішня температура суміші підтримується на рівні 0 ± 1 °С. Під час внесення реагенту рівень pH підтримують у межах 11.0 ± 0.2 з використанням pH-коректора, титрованого за допомогою 2.0 М NaOH. Після завершення процесу суміш помішують при 0 ± 1 °С ще 2 години. Потім суміш підкислюють 2.0 М HCl (176 мл) до рівня pH 2.5. Отриманий осад збирають фільтрацією, промивають холодною водою (125 мл) і висушують при 45 °С у вакуумі з отримання 2,5-[(дихлорбензоїл)аміно]оцтової кислоти у вигляді білої речовини (57.6 г, 97.3%).

Етап 2: 2,5-дихлор-N-[2-((1R)-3-метил-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-триметил-гексагідро-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]бутил)аміно]-2-оксоетил]бензаміду

[0312] До розчину 2,5-[(дихлорбензоїл)аміно]оцтової кислоти (6.10 г, 24.6 ммоль) і TBUT (8.34 г, 26.0 ммоль) у DMF (40 мл) при температурі нижче 5 °С додають (1R)-3-метил-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-триметил-гексагідро-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-1-амін•TFA (9.35 г, 24.7 ммоль). DIPEA (13 мл, 75 ммоль) додають по краплі протягом 2 годин при температурі нижче 5 °С. Через 40 хвилин суміш розбавляють EtOAc (90 мл), промивають 5% NaCl (150 мл), двічі промивають 10% NaCl (2 x 40 мл), ще раз промивають 2% K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1 x 40 мл), потім промивають 1% H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (1 x 40 мл) і потім промивають 10% NaCl (1 x 40 мл). Отриманий

шар органічної речовини концентрують до густого маслянистого субстрату, розводять гептаном (40 мл) і випарюють до отримання 2,5-дихлор-N-[2-(((1R)-3-метил-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-триметил-гексагідро-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]бутил)аміно)-2-оксоетил]бензаміду у вигляді білої речовини, яку використовують у наступному етапі без проведення очищення.

5 Етап 3: N,N',N''-{бороксин-2,4,6-трілтрис[[(1R)-3-метилбутан-1,1-дііл]іміно(2-оксоетан-2,1-дііл)]}трис(2,5-дихлорбензамід)

[0313] До розчину 2,5-дихлор-N-[2-(((1R)-3-метил-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-триметил-гексагідро-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]бутил)аміно)-2-оксоетил]бензаміду (12.2 г, 24.6 ммоль) у метанолі/гексані (1:1) (250 мл) додають 1N HCl (30 мл, 30 ммоль) і (2-метилпропіл)боронову кислоту (6.5 г, 64 ммоль). Реакційну суміш перемішують протягом ночі. Фази розділяються, шар метанолу двічі промивають додатковим обсягом гептану (2 x 55 мл). Отриманий органічний шар концентрують до об'єму 10 мл і розділяють у присутності 2.0M NaOH (30 мл) і ДХМ (25 мл). Шар з ДХМ потім промивають додатковим обсягом 2.0M NaOH (5 мл). Нижні водні шари збирають, двічі промивають ДХМ (2 x 25 мл) і підкислюють 1M HCl (60 мл). 15 Отриману суміш розводять ДХМ (40 мл), шари знову відділяються, отриманий водний шар тричі промивають ДХМ (3 x 10 мл). Загальна завись шарів з ДХМ висушують з додаванням мг SO<sub>4</sub> (25 г) і випарюють до густого маслянистої речовини. Підсумковий продукт осаджують гептаном (50 мл) і збирають фільтрацією з отриманням N,N',N''-{бороксин-2,4,6-трілтрис[[(1R)-3-метилбутан-1,1-дііл]іміно(2-оксоетан-2,1-дііл)]}трис(2,5-дихлорбензаміду) у вигляді білої 20 речовини (6.6 г, 74%). Дані <sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>, δ): 8.93 (t, J = 6.0 Гц, 1H), 8.68 (bs, 1H), 7.63 (m, 1H), 7.52 (m, 2H), 4.00 (d, J = 6.0 Гц, 2H), 2.62 (m, 1H), 1.59 (m, 1H), 1.33 (m, 1H), 1.24 (m, 1H), 0.81 (d, J = 5.9 Гц, 6H). Дані <sup>13</sup>C ЯМР (125 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>, δ) 23.2, 25.8, 40.1, 40.7, 43.0, 129.0, 130.0, 131.0, 137.5, 165.0, 172.5. Дані мас-спектрометрії (MS) (m/r) у CH<sub>3</sub>CN: [M+H]<sup>+</sup> розраховують для C<sub>42</sub>H<sub>52</sub>B<sub>3</sub>Cl<sub>6</sub>N<sub>6</sub>O<sub>9</sub>, розрахункове значення – 1027.2; отримане значення – 1027.3; [M+Na]<sup>+</sup> розраховують для C<sub>42</sub>H<sub>51</sub>B<sub>3</sub>Cl<sub>6</sub>N<sub>6</sub>NaO<sub>9</sub>, розрахункове значення – 1049.2; отримане значення – 1049.5.

Етап 4: 4-(R,S)-(карбоксиметил)-2-((R)-1-(2-(2,5-дихлорбензамідо)ацетамідо)-3-метилбутил)-6-оксо-1,3,2-діоксаборинан-4-карбоксильна кислота (I-1)

[0314] Форма 1: До розчину лимонної кислоти (2.75 г, 14.3 ммоль) у EtOAc (85 мл) при температурі приблизно 74 °C додають N,N',N''-{бороксин-2,4,6-трілтрис[[(1R)-3-метилбутан-1,1-дііл]іміно(2-оксоетан-2,1-дііл)]}трис(2,5-дихлорбензамід) (5.00 г, 4.87 ммоль) (відразу всю кількість речовини). Розчин потім охолоджують до температури приблизно 25 °C, потім суміш помішують протягом ночі. Отриманий осад збирають фільтрацією з отриманням 2,2'-[2-[(1R)-1-(((2,5-дихлорбензоіл)аміно)ацетил)аміно)-3-метилбутил]-5-оксо-1, 3,2-діоксаборолан-4,4-дііл]діоцтової кислоти (Форма 1) у вигляді кристалічної речовини (6.65 г, 88%). Дані <sup>1</sup>H -ЯМР (500 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>, δ 110 °C): 10.08 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.52 (d, J = 1.3 Гц, 2H), 4.26 (d, J = 5.5 Гц, 2H), 2.70 (q, J = 14.5 Гц, 4H), 2.70 (bs, 1H), 1.72 (sept, J = 6.5 Гц, 1H), 1.42 (ddd, J = 5.2 Гц, J = 8.6 Гц, J = 13.9 Гц, 1H), 1.28 (ddd, J = 5.3, J = 9.4 Гц, J = 14.3 Гц, 1H), 0.91 (dd, J = 3.3 Гц, J = 6.6 Гц, 6H). Дані мас-спектрометрії (m/r) у середовищі CH<sub>3</sub>CN: [M+Na]<sup>+</sup> розраховують для 40 C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>BCl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>9</sub>, розрахункове значення – 539.1; отримане значення – 539.1.

[0315] Дані РГДГ речовини I-1 (Форма 1) відображені на фіг.1 (FIGURE 1) і в Таблиці 1.

Таблиця 1

РГДГ речовини I-1 (Форма 1)

Кут 2θ °	Інтенсивність %
6.441	100
8.304	29.5
10.35	19
11.619	5.1
12.695	13.6
15.077	28.2
16.352	28.7
17.504	16.3
18.231	6
19.086	21.4

20.405	11.7
21.231	7.6
21.916	7.6
25.371	15.2
27.588	6.2

[0316] Дані диференціальної сканувальної калориметрії (DSC) речовини І-1 (Форма 1) відображені на фіг.2 (FIGURE 2). Профіль характеризується ендотермічним переходом при температурі 191.8 °С і розплавленням при 198.8 °С. Другий ендотермічний перехід, який вказує на розпад речовини, зафіксовано при температурі 225 °С. Похибка температур  $\pm 5$  °С.

[0317] Дані термального гравіметричного аналізу (TGA) речовини І-1 (Форма 1) відображені на фіг.1 (FIGURE 2). У цьому профілі відображено процентне зниження ваги зразка при впливі температури, швидкість зміни температури приблизно 10 °С/хв. Графік втрати маси вказує на втрату приблизно 0.72% ваги зразка при зміні температури від 50 °С до 200 °С. Похибка температур  $\pm 5$  °С.

[0318] Форма 2: До розчину лимонної кислоти (10.1 г, 52.6 ммоль) у EtOAc (300 мл) з температурою суміші приблизно 74 °С додають розчин N,N',N''-{бороксин-2,4,6-тріілтрис[[[(1R)-3-метилбутан-1,1-дііл]іміно(2-оксоетан-2,1-дііл)]]}трис(2,5-дихлорбензаміду) (20.0 г, 19.5 ммоль) у EtOAc (60 мл). Потім розчин повільного охолоджують (приблизно 0.33 °С/хв) до температури суміші приблизно 60 °С, потім суміш помішують 3 години. Отриману кашку повільно охолоджують (швидкість приблизно 0.12 °С/хв) до температури суміші приблизно 25 °С, потім суміш помішують протягом ночі. Отриманий осад збирають фільтрацією з отриманням 4-(R,S)-(карбоксиметил)-2-((R)-1-(2-(2,5-дихлорбензамідо)ацетамідо)-3-метилбутил)-6-оксо-1,3,2-діоксаборинан-4-карбоксильної кислоти (Форма 2) у вигляді кристалічної речовини (26.7g, 98%). Дані <sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>, δ 110 °С): 10.08 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.52 (d, J = 1.3 Гц, 2H), 4.26 (d, J = 5.5 Гц, 2H), 2.70 (q, J = 14.5 Гц, 4H), 2.70 (bs, 1H), 1.72 (sept, J = 6.5 Гц, 1H), 1.42 (ddd, J = 5.2 Гц, J = 8.6 Гц, J = 13.9 Гц, 1H), 1.28 (ddd, J = 5.3, J = 9.4 Гц, J = 14.3 Гц, 1H), 0.91 (dd, J = 3.3 Гц, J = 6.6 Гц, 6H). <sup>13</sup>C ЯМР (100 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>, δ 100 °С): 21.65, 23.34, 25.09, 38.39, 38.98, 42.07, 76.25, 128.97, 129.14, 130.94, 131.48, 131.73, 137.05, 165.44, 170.23, 175.74, 177.43. Дані мас-спектрометрії (м/г) у середовищі CH<sub>3</sub>CN: [M+Na] розраховують для C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>BCl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>9</sub>, розрахункове значення 539.1; отримане значення – 539.1.

[0319] 4-(R,S)-(карбоксиметил)-2-((R)-1-(2-(2,5-дихлорбензамідо)ацетамідо)-3-метилбутил)-6-оксо-1,3,2-діоксаборинан-4-карбоксильна кислота (Форма 2) також утворюється шляхом додавання розчину лимонної кислоти (21 г, 0.11 ммоль) у ТГФ (80 мл) до розчину N,N',N''-{бороксин-2,4,6-тріілтрис[[[(1R)-3-метилбутан-1,1-дііл]іміно(2-оксоетан-2,1-дііл)]]}трис(2,5-дихлорбензаміду) (40 г, 0.11 ммоль) у ТГФ (80 мл) при 60 °С. Потім розчин обробляють кристалами Форми 2 (400 мг). Після помішування протягом 30 хв при 60 °С, EtOAc (400 мл) додають протягом 9 годин. Після повного внесення EtOAc температура суміші знижується до 20 °С протягом 5 годин. Отриману суспензію фільтрують з метою зібрати 4-(R,S)-(карбоксиметил)-2-((R)-1-(2-(2,5-дихлорбензамідо)ацетамідо)-3-метилбутил)-6-оксо-1,3,2-діоксаборинан-4-карбоксильну кислоту (Форма 2) у вигляді кристалічної речовини (40 г, 70%).

[320] 4-(R,S)-(карбоксиметил)-2-((R)-1-(2-(2,5-дихлорбензамідо)ацетамідо)-3-метилбутил)-6-оксо-1,3,2-діоксаборинан-4-карбоксильну кислоту (Форма 2) отримують за умов, опис яких подано в Таблиці 2.

Таблиця 2

Додаткові умови для отримання речовини І-1 (Форма 2)

Розчинник	Початкова температура	Температура засівання	Вихід речовини І-1 (Форма 2)
ацетонітрил	80 °С	Не проводилося	77 %
MIBK	80 °С	Не проводилося	80 %
2-метил-тетрагідрофуран	80 °С	60 °С	72 %

[0321] 4-(R,S)-(карбоксиметил)-2-((R)-1-(2-(2,5-дихлорбензамідо)ацетамідо)-3-метилбутил)-6-оксо-1,3,2-діоксаборинан-4-карбоксильна кислота (Форма 2) також отримують шляхом розчинення в ацетоні з подальшим додаванням EtOAc як антирозчинника.

[0322] Дані РПДГ речовини І-1 (Форма 2) подані у Фіг.3 (FIGURE 3) й у Таблиці 3.

Таблиця 3

Дані РПДГ речовини І-1 (Форма 2)

Кут 2-θ °	Інтенсивність %
5.817	100
7.614	93.4
11.575	71.1
11.896	67.1
12.571	24.3
14.43	32.2
16.689	65.8
17.362	17.8
18.232	53.9
19.596	77.6
19.959	63.8
20.376	36.2
20.998	32.2
21.5	40.1
21.764	43.4
22.407	77.6
23.12	33.6
23.901	26.3
24.402	20.4
24.882	19.7
25.764	19.1
26.464	39.5
27.347	21.7
27.65	17.1
27.979	16.4
29.41	20.4

[0323] Диференціальна сканувальна калориметрія (DSC) речовини І-1 (Форма 2) описана на Фіг.4 (FIGURE 4). Профіль характеризується ендотермічним переходом при температурі 206.5 °С з точкою плавлення 219.9 °С. Другий ендотермічний перехід відповідає розпаду речовини при температурі 225 °С. Похибка температур  $\pm 5^{\circ}\text{C}$ .

[0324] Дані термального гравіметричного аналізу (TGA) речовини І-1 (Форма 2) подані у Фіг.4 (FIGURE 4). Це зображення позначає процентну втрату маси зразка в результаті впливу температури, при цьому швидкість зміни температур приблизно 10 °С/хв. Дані вказують на втрату приблизно 1.1% маси зразка в діапазоні температур від 50 °С до 200 °С. Похибка температур  $\pm 5^{\circ}\text{C}$ .

Приклад 1А: Інший варіант синтезу 4-(R,S)-(карбоксиметил)-2-((R)-1-(2-(2,5-дихлорбензамідо)ацетамідо)-3-метилбутил)-6-оксо-1,3,2-діоксаборинан-4-карбоксильної кислоти (І-1) (Форма 2)

[0325] 50-літровий скляний реактор з пристроєм для помішування, лійкою для внесення реагентів, індикатором температур – контролем нагрівування/охолодження (азотним) заповнюється фільтрованим (пори фільтра -1.2 мікрон) EtOAc (18.9 кг) і безводною лимонною кислотою (0.561 кг, 2.9 моль). Суміш нагрівають до 71 °С з утворенням розчину. N,N',N''-{бороксин-2,4,6-тріілтрис[[[(1R)-3-метилбутан-1,1-дііл]іміно(2-оксоетан-2,1-дііл)]]}трис(2,5-дихлорбензамід) (1.109 кг, 3.1 моль) розчиняють у EtOAc (4.0 кг) й очищають поточним фільтром (діаметр пор – 1.2 мікрон) і потім розчин додають у реакційну суміш при помішуванні (193 об/хв) протягом 20 хв при температурі від 73 °С до 75 °С. Швидкість помішування зменшують до 96 об/хв, суміш охолоджують у такий спосіб: (1) суміш витримують при 73 °С – 75 °С 25 хвилин; (2) суміш покроково охолоджують до 40 °С зі швидкістю приблизно 5 °С/30 хв, (3) суміш остигає протягом ночі до температури навколишнього середовища з помішуванням. Продукт реакції відокремлюють фільтрацією, промивають на фільтрі (діаметр пор – 1.2 мікрон), залишки EtOAc (2 x 1.2 кг) висушують у вакуумі при 40 – 41 °С протягом ночі (22 години) з отриманням 1.458 кг (92%) вказаної вище речовини. Дані  $^1\text{H}$ - ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ): 12.13

(s, 2H), 10.69 (s, 1H), 9.11 (t, J = 5.6 Гц, 1H), 7.66 (t, J = 1.2 Гц, 1H), 7.56 (d, J = 1.2 Гц, 2H), 4.27 (bs, 2H), 2.9 – 2.55 (m, 5H), 1.67 (bs, 1H), 1.4 – 1.15 (bs, 2H), 0.86 (d, J = 6.4 Гц, 6H).

[0326] Дані РПДГ речовини (I-1) (Форма 2) наведені у Фіг.7 (FIGURE 7) і в Таблиці 6.

Таблиця 6

Кут 2-θ °	Інтенсивність %
5.69	100
7.64	66
9.66	4
11.22	23
11.42	51
11.79	37
12.41	15
14.23	15
15.60	6
16.53	32
17.15	4
18.07	31
19.39	55
19.79	41
20.24	21
20.79	15
21.36	20
21.61	22
22.23	63
22.55	14
22.97	20
23.22	7
23.67	10
23.90	7
24.19	10
24.74	7
24.97	3
25.64	8
26.31	24
26.64	10
27.21	7
27.40	7
27.88	5
28.25	4
29.27	11
29.72	10

5

[0327] Диференціальна сканувальна калориметрія (DSC) речовини (I-1) (Форма 2) – дані наведені у Фіг.8 (FIGURE 8). Профіль характеризується наявністю двох ендотермічних переходів; перший – з точкою плавлення приблизно 231.3 °C і другий – з точкою плавлення приблизно при 239.9 °C. Похибка температур  $\pm 5$  °C.

10 Приклад 2: Синтез 2,5-дихлор-N-(2-[[[(1R)-3-метил-1-(4-оксо-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бутил]аміно]-2-оксоетил]бензаміду (I-2)

15 [0328] До розчину гліколевої кислоти (0.041 г, 0.54 ммоль) у EtOAc (2.0 мл) з температурою суміші приблизно 60 °C додають розчин N,N',N''-{бороксин-2,4,6-тріілтрис[[[(1R)-3-метилбутан-1,1-дііл]іміно(2-оксоетан-2,1-дііл)]]}трис(2,5-дихлорбензаміду) (0.199 г, 0.19 ммоль) у EtOAc (1.0 мл). Розчин охолоджується до температури приблизно 25 °C, потім розчинник видаляють випаровуванням з отриманням 2,5-дихлор-N-(2-[[[(1R)-3-метил-1-(4-оксо-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бутил]аміно]-2-оксоетил]бензаміду у вигляді білої речовини (0.215 г, 95%). Дані мас-спектрометрії (м/г) у середовищі CH<sub>3</sub>CN: [M+Et<sub>3</sub>N+H] розраховують для C<sub>22</sub>H<sub>35</sub>BCl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>,

розрахункове значення 502.2; отримане значення – 502.0. Дані мас-спектрометрії (м/г) у середовищі  $\text{CH}_3\text{CN}$ :  $[\text{M}-\text{H}]$  розраховують для  $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{BCl}_2\text{N}_2\text{O}_5$ , розрахункове значення – 399.1; отримане значення – 399.0.

Приклад 3: Синтез  $\{(4\text{S})\text{-}2\text{-}[(1\text{R})\text{-}1\text{-}[(2,5\text{-дихлорбензоїл})\text{аміно}]\text{-ацетил})\text{аміно}\}\text{-}3\text{-метилбутил}\}\text{-}5\text{-оксо-}1,3,2\text{-діоксаборолан-}4\text{-іл}\}\text{оцтової кислоти (I-3)}$

[0329] До розчину L-яблучної кислоти (0.0958 г, 0.714 ммоль) у EtOAc (2.0 мл) з температурою суміші приблизно 60 °C додають розчин N,N',N''-{бороксин-2,4,6-тріілтрис[[ $(1\text{R})\text{-}3\text{-метилбутан-}1,1\text{-дііл}]\text{іміно}(2\text{-оксоетан-}2,1\text{-дііл})]\text{трис}(2,5\text{-дихлорбензаміду})$ ] (0.239 г, 0.233 ммоль) у EtOAc (1.0 мл). Розчин охолоджується до температури приблизно 25 °C, потім розчинник видаляється випаровуванням з отриманням  $\{(4\text{S})\text{-}2\text{-}[(1\text{R})\text{-}1\text{-}[(2,5\text{-дихлорбензоїл})\text{аміно}]\text{-ацетил})\text{аміно}\}\text{-}3\text{-метилбутил}\}\text{-}5\text{-оксо-}1,3,2\text{-діоксаборолан-}4\text{-іл}\}\text{оцтової кислоти}$  у вигляді білої речовини (0.307 г, 96%). Дані мас-спектрометрії (м/г) у середовищі  $\text{CH}_3\text{CN}$ :  $[\text{M}+\text{Et}_3\text{N}+\text{H}]$  розраховане для  $\text{C}_{24}\text{H}_{37}\text{BCl}_2\text{N}_3\text{O}_7$ , розрахункове значення 560.1; отримане значення – 560.1. Дані мас-спектрометрії (м/г) у середовищі  $\text{CH}_3\text{CN}$ :  $[\text{M}-\text{H}]$  розраховане для  $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{BCl}_2\text{N}_2\text{O}_7$ , розрахункове значення – 457.1; отримане значення – 457.1.

Приклад 4: Синтез  $2,5\text{-дихлор-N-[}2\text{-}[(1\text{R})\text{-}1\text{-}[(4\text{S})\text{-}4\text{-цикло гексил-}5\text{-оксо-}1,3,2\text{-діоксаборолан-}2\text{-іл}]\text{-}3\text{-метилбутил}]\text{аміно-}2\text{-оксоетил}]\text{бензаміду (I-4)}$

[0330] До розчину (S)-гексагідроминдальної кислоти (0.0881 г, 0.557 ммоль) у EtOAc (2.0 мл) з температурою суміші приблизно 60 °C додають розчин N,N',N''-{бороксин-2,4,6-тріілтрис[[ $(1\text{R})\text{-}3\text{-метилбутан-}1,1\text{-дііл}]\text{іміно}(2\text{-оксоетан-}2,1\text{-дііл})]\text{трис}(2,5\text{-дихлорбензаміду})$ ] (0.200 г, 0.195 ммоль) у EtOAc (1.0 мл). Розчин охолоджується до температури приблизно 25 °C, потім розчинник видаляють випаровуванням з отриманням  $2,5\text{-дихлор-N-[}2\text{-}[(1\text{R})\text{-}1\text{-}[(4\text{S})\text{-}4\text{-цикло гексил-}5\text{-оксо-}1,3,2\text{-діоксаборолан-}2\text{-іл}]\text{-}3\text{-метилбутил}]\text{аміно-}2\text{-оксоетил}]\text{бензаміду}$  у вигляді білої речовини (0.251 г, 93%). Дані мас-спектрометрії (м/г) у середовищі  $\text{CH}_3\text{CN}$ :  $[\text{M}+\text{Et}_3\text{N}+\text{H}]$  розраховане для  $\text{C}_{28}\text{H}_{45}\text{BCl}_2\text{N}_3\text{O}_5$ , розрахункове значення – 584.3; отримане значення – 584.1. Дані мас-спектрометрії (м/г) у середовищі  $\text{CH}_3\text{CN}$ :  $[\text{M}-\text{H}]$  розраховане для  $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{BCl}_2\text{N}_2\text{O}_5$ , розрахункове значення – 481.1; отримане значення – 481.1.

Приклад 5: Синтез  $2,5\text{-дихлор-N-[}2\text{-}[(1\text{R})\text{-}1\text{-}(4,4\text{-диметил-}5\text{-оксо-}1,3,2\text{-діоксаборолан-}2\text{-іл})\text{-}3\text{-метилбутил}]\text{аміно-}2\text{-оксоетил}]\text{бензаміду (I-5)}$

[0331] До розчину 2-гідроксиізомасляної кислоти (0.0567 г, 0.545 ммоль) у EtOAc (2.0 мл) з температурою суміші приблизно 60 °C додають розчин N,N',N''-{бороксин-2,4,6-тріілтрис[[ $(1\text{R})\text{-}3\text{-метилбутан-}1,1\text{-дііл}]\text{іміно}(2\text{-оксоетан-}2,1\text{-дііл})]\text{трис}(2,5\text{-дихлорбензаміду})$ ] (0.200 г, 0.195 ммоль) у EtOAc (1.0 мл). Розчин охолоджується до температури суміші приблизно 25 °C, розчинник видаляють випаровуванням з отриманням  $2,5\text{-дихлор-N-[}2\text{-}[(1\text{R})\text{-}1\text{-}(4,4\text{-диметил-}5\text{-оксо-}1,3,2\text{-діоксаборолан-}2\text{-іл})\text{-}3\text{-метилбутил}]\text{аміно-}2\text{-оксоетил}]\text{бензаміду}$  у вигляді білої речовини (0.225 г, 96%). Дані мас-спектрометрії (м/г) у середовищі  $\text{CH}_3\text{CN}$ :  $[\text{M}+\text{Et}_3\text{N}+\text{H}]$  розраховане для  $\text{C}_{24}\text{H}_{39}\text{BCl}_2\text{N}_3\text{O}_5$ , розрахункове значення – 530.2; отримане значення – 530.0. Дані мас-спектрометрії (м/г) у середовищі  $\text{CH}_3\text{CN}$ :  $[\text{M}-\text{H}]$  розраховане для  $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{BCl}_2\text{N}_2\text{O}_5$ , розрахункове значення – 427.1; отримане значення – 427.0.

Приклад 6: Синтез  $2,5\text{-дихлор-N-[}2\text{-}[(1\text{R})\text{-}3\text{-метил-}1\text{-}[(5\text{R})\text{-}4\text{-оксо-}5\text{-феніл-}1,3,2\text{-діоксаборолан-}2\text{-іл}]\text{бутил}]\text{аміно-}2\text{-оксоетил}]\text{бензаміду (I-6)}$

[0332] До розчину (R)-мигдальної кислоти (0.168 г, 1.10 ммоль) у EtOAc (2.0 мл) з температурою суміші приблизно 60 °C додають розчин N,N',N''-{бороксин-2,4,6-тріілтрис[[ $(1\text{R})\text{-}3\text{-метилбутан-}1,1\text{-дііл}]\text{іміно}(2\text{-оксоетан-}2,1\text{-дііл})]\text{трис}(2,5\text{-дихлорбензаміду})$ ] (0.382 г, 0.37 ммоль) у EtOAc (1.0 мл). Розчин охолоджується до температури приблизно 25 °C, отриманий осад збирають фільтрацією з отриманням  $2,5\text{-дихлор-N-[}2\text{-}[(1\text{R})\text{-}3\text{-метил-}1\text{-}[(5\text{R})\text{-}4\text{-оксо-}5\text{-феніл-}1,3,2\text{-діоксаборолан-}2\text{-іл}]\text{бутил}]\text{аміно-}2\text{-оксоетил}]\text{бензаміду}$  у вигляді білої речовини (0.343 г, 65%). Дані  $^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ ,  $\delta$ ): 10.88 (s, 1H), 9.22 (m, 1H), 7.68 – 7.27 (m, 8H), 5.15 (s, 1H), 4.33 (d, J = 6.0 Гц, 2H), 2.8 – 2.76 (m, 1H), 1.71 – 1.62 (m, 1H), 1.50 – 1.28 (m, 2H), 0.89 (m, 6H). Дані мас-спектрометрії (м/г) у середовищі  $\text{CH}_3\text{CN}$ :  $[\text{M}+\text{Et}_3\text{N}+\text{H}]$  розраховане для  $\text{C}_{28}\text{H}_{39}\text{BCl}_2\text{N}_3\text{O}_5$ , розрахункове значення – 578.2; отримане значення – 578.1. Дані мас-спектрометрії (м/г) у середовищі  $\text{CH}_3\text{CN}$ :  $[\text{M}-\text{H}]$  розраховане для  $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{BCl}_2\text{N}_2\text{O}_5$ , розрахункове значення – 475.1; отримане значення – 475.1.

Приклад 7: Синтез  $2,5\text{-дихлор-N-[}2\text{-}[(1\text{R})\text{-}3\text{-метил-}1\text{-}[(4\text{S})\text{-}4\text{-метил-}5\text{-оксо-}1,3,2\text{-діоксаборолан-}2\text{-іл}]\text{бутил}]\text{аміно-}2\text{-оксоетил}]\text{бензаміду (I-7)}$

[0333] До розчину L-молочної кислоти (0.675 г, 7.34 ммоль) у EtOAc (3.0 мл) з температурою суміші приблизно 70 °C додають розчин N,N',N''-{бороксин-2,4,6-тріілтрис[[ $(1\text{R})\text{-}3\text{-метилбутан-}1,1\text{-дііл}]\text{іміно}(2\text{-оксоетан-}2,1\text{-дііл})]\text{трис}(2,5\text{-дихлорбензаміду})$ ] (2.50 г, 2.43 ммоль) у EtOAc (7.5 мл). Розчин охолоджується до температури приблизно 60 °C. Через 30 хвилин додають гептан (11.5 мл) до помутніння розчину. Суспензію нагрівають до температури суміші приблизно 70 °C,



при цьому виходить гомогенний розчин. Розчин охолоджується зі швидкістю 0.17 °C/хв до температури суміші приблизно 30 °C, потім розчин охолоджується до температури суміші приблизно 0 °C. Отриманий осад збирають фільтрацією з отриманням 2,5-дихлор-N-[2-(((1R)-3-метил-1-[(4S)-4-метил-5-оксо-1,3,2-діоксаборолан-2-іл]бутил)аміно)-2-оксоетил]бензаміду у вигляді білої кристалічної речовини (2.32 г, 81%). Дані мас-спектрометрії (м/г) у середовищі CH<sub>3</sub>CN: [M+Et<sub>3</sub>N+H] розраховане для C<sub>23</sub>H<sub>37</sub>BCl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>, розрахункове значення – 515.9; отримане значення – 516.0. Дані мас-спектрометрії (м/г) у середовищі CH<sub>3</sub>CN: [M-H] розраховане для C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>BCl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>, розрахункове значення – 413.1; отримане значення – 413.0.

[0334] Дані РПДГ речовини I-7 наведені у Фіг.5 (FIGURE 5) та в Таблиці 4.

Таблиця 4

## РПДГ речовини I-7

Кут 2-θ °	Інтенсивність %
7.404	46
8.783	63.5
9.402	16.1
11.9	20.6
12.195	100
13.71	7.3
14.594	26.5
15.302	8.3
15.772	31
17.299	26.8
17.859	25.8
18.549	22.7
19.943	55.5
20.214	33.9
20.606	50
21.48	15.6
21.887	23
22.75	30.1
23.028	53.1
23.334	28.9
24.243	18.2
25.2	13.3
25.566	37.7
27.221	10
29.103	9.2
29.383	12.6

Приклад 8: Синтез 2,5-дихлор-N-[2-(((1R)-3-метил-1-[(4S)-4-метил-6-оксо-1,3,2-діоксаборинан-2-іл]бутил)аміно)-2-оксоетил]бензаміду (I-8)

[0335] До розчину (S)-3-гідроксимасляної кислоти (0.0598 г, 0.566 ммоль) у EtOAc (2.0 мл) з температурою суміші приблизно 60 °C додають розчин N,N',N''-{бороксин-2,4,6-тріілтрис[[[(1R)-3-метилбутан-1,1-дііл]іміно(2-оксоетан-2,1-дііл)]]трис(2,5-дихлорбензаміду) (0.200 г, 0.195 ммоль) в EtOAc (1.0 мл). Розчин охолоджується до температури приблизно 25 °C, розчинник видаляють випаровуванням з отриманням 2,5-дихлор-N-[2-(((1R)-3-метил-1-[(4S)-4-метил-6-оксо-1,3,2-діоксаборинан-2-іл]бутил)аміно)-2-оксоетил]бензаміду у вигляді білої речовини (0.225 г, 95%). Дані <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>, δ): 10.45 (s, 1H), 9.11 (t, J = 6.0 Гц, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.55 (m, 2H), 4.21 (d, J = 6.0 Гц, 2H), 3.98 – 3.90 (m, 1H), 2.51 (m, 1H), 2.33 (dd, J<sub>1</sub> = 19.2 Гц, J = 2.7 Гц, 1H), 2.24 – 2.21 (m, 1H), 1.61 – 1.52 (m, 1H), 1.33 – 1.19 (m, 2H), 1.07 – 1.04 (m, 3H), 0.84 (m, 6H). Дані мас-спектрометрії (м/г) у середовищі CH<sub>3</sub>CN: [M+Et<sub>3</sub>N+H] розраховане для C<sub>24</sub>H<sub>39</sub>BCl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>, розрахункове значення – 530.2; отримане значення – 530.0. Дані мас-спектрометрії (м/г) у середовищі CH<sub>3</sub>CN: [M-H] розраховане для C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>BCl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>, розрахункове значення – 427.1; отримане значення – 427.1.

Приклад 9: Синтез 2,5-дихлор-N-(2-(((1R)-1-(4,4-диметил-6-оксо-1,3,2-діоксаборинан-2-іл)-3-

метилбутил]аміно}-2-оксоетил)бензамід (I-9)

[0336] До розчину β-гідроксиізовалеріанової кислоти (0.0841 г, 0.712 ммоль) у EtOAc (2.0 мл) з температурою суміші приблизно 60 °C додають розчин N,N',N''-{бороксин-2,4,6-трілтрис[[(1R)-3-метилбутан-1,1-дііл]іміно(2-оксоетан-2,1-дііл)]]трис(2,5-дихлорбензаміду) (0.260 г, 0.253 ммоль) у EtOAc (1.0 мл). Розчин охолоджується до температури суміші приблизно 25 °C, потім розчинник видаляють випаровуванням з отриманням 2,5-дихлор-N-(2-((1R)-1-(4,4-диметил-6-оксо-1, 3,2-діоксаборолан-2-іл)-3-метилбутил]аміно)-2-оксоетил)бензаміду у вигляді білої речовини (0.296 г, 95%). Дані мас-спектрометрії (м/г) у середовищі CH<sub>3</sub>CN: [M+Et<sub>3</sub>N+H] розраховане для C<sub>25</sub>H<sub>41</sub>BCl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>, розрахункове значення – 544.3; отримане значення – 544.0. Дані мас-спектрометрії (м/г) у середовищі CH<sub>3</sub>CN: [M-H] розраховане для C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>BCl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>, розрахункове значення – 441.1; отримане значення – 441.0.

Приклад 10: Синтез 2,5-дихлор-N-[2-((1R)-1-[(4S)-4-трет-бутил-5-оксо-1,3,2-діоксаборолан-2-іл]-3-метилбутил]аміно)-2-оксоетил]-2,5-дихлорбензаміду (I-10)

[0337] До розчину (S)-2-гідрокси-3,3-диметил-масляної кислоти (0.0712 г, 0.553 ммоль) у EtOAc (2.0 мл) з температурою суміші приблизно 60 °C додають розчин N,N',N''-{бороксин-2,4,6-трілтрис[[(1R)-3-метилбутан-1,1-дііл]іміно(2-оксоетан-2,1-дііл)]]трис(2,5-дихлорбензамід) (0.200 г, 0.195 ммоль) у EtOAc (1.0 мл). Розчин охолоджується до температури суміші приблизно 25 °C, потім розчинник видаляють випаровуванням з отриманням 2,5-дихлор-N-[2-((1R)-1-[(4S)-4-трет-бутил-5-оксо-1,3,2-діоксаборолан-2-іл]-3-метилбутил]аміно)-2-оксоетил]-2,5-дихлорбензаміду у вигляді білої речовини (0.245 г, 97%). Дані мас-спектрометрії (м/г) у середовищі CH<sub>3</sub>CN: [M+Et<sub>3</sub>N+H] розраховане для C<sub>26</sub>H<sub>43</sub>BCl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>, розрахункове значення – 558.3; отримане значення – 558.0. Дані мас-спектрометрії (м/г) у середовищі CH<sub>3</sub>CN: [M-H] розраховане для C<sub>20</sub>H<sub>26</sub>BCl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>, розрахункове значення – 455.1; отримане значення – 455.0.

Приклад 11: Синтез 2,5-дихлор-N-[2-((1R)-1-[(4S)-4-ізопропіл-5-оксо-1,3,2-діоксаборолан-2-іл]-3-метилбутил]аміно)-2-оксоетил]бензаміду (I-11)

[0338] До розчину (S)-2-гідрокси-3-метил-масляної кислоти (0.0659 г, 0.558 ммоль) у EtOAc (2.0 мл) з температурою суміші приблизно 60 °C додають розчин N,N',N''-{бороксин-2,4,6-трілтрис[[(1R)-3-метилбутан-1,1-дііл]іміно(2-оксоетан-2,1-дііл)]]трис(2,5-дихлорбензаміду) (0.200 г, 0.195 ммоль) у EtOAc (1.0 мл). Розчин охолоджується до температури суміші приблизно 25 °C, розчинник видаляють випаровуванням з отриманням 2,5-дихлор-N-[2-((1R)-1-[(4S)-4-ізопропіл-5-оксо-1,3,2-діоксаборолан-2-іл]-3-метилбутил]аміно)-2-оксоетил]бензаміду у вигляді білої речовини (0.246 г, 99%). Дані мас-спектрометрії (м/г) у середовищі CH<sub>3</sub>CN: [M+Na] розраховане для C<sub>19</sub>H<sub>25</sub>BCl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>5</sub>, розрахункове значення – 465.1; отримане значення – 465.1. Дані мас-спектрометрії (м/г) у середовищі CH<sub>3</sub>CN: [M-H] розраховане для C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>BCl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>, розрахункове значення – 441.1; отримане значення – 441.0.

Приклад 12: Синтез 2,5-дихлор-N-[2-((1R)-1-[(4S)-4-ізобутил-5-оксо-1,3,2-діоксаборолан-2-іл]-3-метилбутил]аміно)-2-оксоетил]бензаміду (I-12)

[0339] До розчину 2-гідроксиізокапронової кислоти (0.0752 г, 0.569 ммоль) у EtOAc (2.0 мл) з температурою суміші приблизно 60 °C додають розчин N,N',N''-{бороксин-2,4,6-трілтрис[[(1R)-3-метилбутан-1,1-дііл]іміно(2-оксоетан-2,1-дііл)]]трис(2,5-дихлорбензаміду) (0.200 г, 0.195 ммоль) у EtOAc (1.0 мл). Розчин охолоджується до температури суміші приблизно 25 °C, розчинник видаляють випаровуванням з отриманням 2,5-дихлор-N-[2-((1R)-1-[(4S)-4-ізобутил-5-оксо-1,3,2-діоксаборолан-2-іл]-3-метилбутил]аміно)-2-оксоетил]бензаміду у вигляді білої речовини (0.253 г, 95%). Дані мас-спектрометрії (м/г) у середовищі CH<sub>3</sub>CN: [M+Na] розраховане для C<sub>20</sub>H<sub>27</sub>BCl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>5</sub>, розрахункове значення – 479.1; отримане значення – 479.1. Дані мас-спектрометрії (м/г) у середовищі CH<sub>3</sub>CN: [M-H] розраховане для C<sub>20</sub>H<sub>26</sub>BCl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>, розрахункове значення – 455.1; отримане значення – 455.1.

Приклад 13: Синтез 2,5-дихлор-N-(2-((1R)-3-метил-1-(4-оксо-4Н-1,3,2-бензодіоксаборинін-2-іл)бутил]аміно)-2-оксоетил)бензаміду (I-13)

[0340] До розчину саліцилової кислоти (0.0758 г, 0.549 ммоль) у EtOAc (2.0 мл) з температурою суміші приблизно 60 °C додають розчин N,N',N''-{бороксин-2,4,6-трілтрис[[(1R)-3-метилбутан-1,1-дііл]іміно(2-оксоетан-2,1-дііл)]]трис(2,5-дихлорбензаміду) (0.200 г, 0.195 ммоль) у EtOAc (1.0 мл). Розчин охолоджується до температури приблизно 25 °C, отриманий осад збирають фільтрацією з отриманням 2,5-дихлор-N-(2-((1R)-3-метил-1-(4-оксо-4Н-1,3,2-бензодіоксаборинін-2-іл)бутил]аміно)-2-оксоетил)бензаміду у вигляді білої речовини (0.198 г, 78%). Дані мас-спектрометрії (м/г) у середовищі CH<sub>3</sub>CN: [M+Na] розраховане для C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>BCl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>5</sub>, розрахункове значення – 485.1; отримане значення – 485.1. Дані мас-спектрометрії (м/г) у середовищі CH<sub>3</sub>CN: [M-H] розраховане для C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>BCl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>, розрахункове значення – 461.1; отримане значення – 461.0.

[0341] Дані РПДГ речовини I-13 подано у Фіг.6 (FIGURE 6) і Таблиці 5.

Таблиця 5

Дані РПДГ речовини І-13

Кут 2-θ °	Інтенсивність %
6.784	88.1
8.372	100
11.855	66.6
13.18	85.2
14.118	7.7
14.546	19.3
15.614	9.6
16.123	19.3
16.417	14.1
16.738	7.7
17.29	43.7
19.05	17.4
19.28	28.9
19.726	52.1
20.401	60.8
20.591	37.6
21.233	43.7
21.658	16.7
22.029	18.6
22.718	30.9
23.557	41.5
24.236	22.2
24.717	62.1
25.309	26
25.648	13.5
26.186	69.1
26.653	17.4
26.995	36.3
27.956	25.4
28.898	8.4
29.47	8.7

Приклад 14: Синтез 2,5-дихлор-N-(2-((1R)-3-метил-1-(5-оксо-4,4-дифеніл-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бутил)аміно)-2-оксоетил)бензаміду (І-14)

5 [0342] До розчину бензилової кислоти (0.126 г, 0.552 ммоль) у EtOAc (2.0 мл) з температурою суміші приблизно 60 °С додають розчин N,N',N''-{бороксин-2,4,6-трілтрис[[ (1R)-3-метилбутан-1,1-дііл]іміно(2-оксоетан-2,1-дііл)]]}трис(2,5-дихлорбензаміду) (0.200 г, 0.195 ммоль) у EtOAc (1.0 мл). Розчин охолоджується до температури суміші приблизно 25 °С, потім розчинник видаляють випаровуванням з отриманням 2,5-дихлор-N-(2-((1R)-3-метил-1-(5-оксо-4,4-дифеніл -1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бутил)аміно)-2-оксоетил)бензаміду у вигляді білої речовини (0.291 г, 95%). Дані мас-спектрометрії (м/г) у середовищі CH<sub>3</sub>CN: [M+Na] розраховане для C<sub>28</sub>H<sub>27</sub>BCl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>5</sub>, розрахункове значення – 575.1; отримане значення – 575.2. Дані мас-спектрометрії (м/г) у середовищі CH<sub>3</sub>CN: [M-H] розраховане для C<sub>28</sub>H<sub>26</sub>BCl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>, розрахункове значення – 551.1; отримане значення – 551.1.

15 Приклад 15: Синтез 2,2'-{2-[(1R)-3-метил-1-((2S)-3-феніл-2-[(піразино-2-ілкарбоніл)аміно]пропаноїл)аміно)бутил]-5-оксо-1,3,2-діоксаборолан-4,4-дііл}діоцтової кислоти (І-15)

20 [0343] До розчину лимонної кислоти (0.257 г, 1.34 ммоль) у EtOAc (7.4 мл) з температурою суміші приблизно 74 °С додають N,N',N''-(бороксин-2,4,6-трілтрис[[ (1R)-3-метилбутан-1,1-дііл]імін[(2S)-1-оксо-3-фенілпропан-1,2-дііл]])трипіразин-2-карбоксамід (0.500 г, 0.455 ммоль) цільною партією. Отриманий розчин охолоджується до температури приблизно 25 °С і піддається випаровуванню з отриманням 2,2'-{2-[(1R)-3-метил-1-((2S)-3-феніл-2-[(піразино-2-

ілкарбоніл)аміно]пропаноїл)аміно)бутил]-5-оксо-1,3,2-діоксаборолан-4,4-дііл]діоцтової кислоти у вигляді білої речовини (0.730 г, 99%). Дані мас-спектрометрії (м/г) у середовищі  $\text{CH}_3\text{CN}$ :  $[\text{M}+\text{Et}_3\text{N}+\text{H}]$  розраховане для  $\text{C}_{31}\text{H}_{45}\text{BN}_5\text{O}_9$ , розрахункове значення – 642.3; отримане значення – 642.2. Дані мас-спектрометрії (м/г) у середовищі  $\text{CH}_3\text{CN}$ :  $[\text{M}-\text{H}]$  розраховане для  $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{BN}_4\text{O}_9$ , розрахункове значення – 539.2; отримане значення – 539.2.

Приклад 16: Синтез N-[(1S)-1-бензил-2-((1R)-3-метил-1-[(5R)-4-оксо-5-феніл-1,3,2-діоксаборолан-2-іл]бутил)аміно)-2-оксоетил]піразино-2-карбоксаміду (I-16)

[0344] До розчину (R)-мигдальної кислоти (0.0738 г, 0.485 ммоль) у EtOAc (2.0 мл) з температурою суміші приблизно 60 °C додають N,N',N''-(бороксин-2,4,6 -тріілтрис{[(1R)-3-метилбутан-1,1-дііл]імін[(2S)-1-оксо-3-фенілпропан-1,2-дііл]}) трипіразин-2-карбоксамід (0.178 г, 0.162 ммоль) цільною партією. Розчин охолоджується до температури суміші приблизно 25 °C, отриманий осад збирають фільтрацією з отриманням N-[(1S)-1-бензил-2-((1R)-3-метил-1-[(5R)-4-оксо-5-феніл-1,3,2-діоксаборолан-2-іл]бутил)аміно)-2-оксоетил]піразино-2-карбоксаміду у вигляді білої речовини (0.195 г, 80%). Дані мас-спектрометрії (м/г) у середовищі  $\text{CH}_3\text{CN}$ :  $[\text{M}+\text{Na}]$  розраховане для  $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{BN}_4\text{NaO}_5$ , розрахункове значення – 523.2; отримане значення – 523.2. Дані мас-спектрометрії (м/г) у середовищі  $\text{CH}_3\text{CN}$ :  $[\text{M}-\text{H}]$  розраховане для  $\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{BN}_4\text{O}_5$ , розрахункове значення – 499.2; отримане значення – 499.2.

Приклад 17: Синтез N-[(1S)-1-бензил-2-((1R)-3-метил-1-[(5R)-4-оксо-5-феніл-1,3,2-діоксаборолан-2-іл]бутил)аміно)-2-оксоетил]піразино-2-карбоксаміду (I-17)

[0345] До розчину (S)-3-гідрокси-масляної кислоти (0.0509 г, 0.489 ммоль) у EtOAc (2.0 мл) з температурою суміші приблизно 60 °C додають N,N',N''-(бороксин-2,4,6-тріілтрис{[(1R)-3-метилбутан-1,1-дііл]імін[(2S)-1-оксо-3-фенілпропан-1,2-дііл]}) трипіразин-2-карбоксамід (0.179 г, 0.163 ммоль) цільною партією. Розчин охолоджується до температури суміші приблизно 25 °C, розчинник видаляють випаровуванням з отриманням N-[(1S)-1-бензил-2-((1R)-3-метил-1-[(4S)-4-метил-6-оксо-1,3,2-діоксаборинан-2-іл]бутил)аміно)-2-оксоетил]піразино-2-карбоксаміду у вигляді білої речовини (0.213 г, 96%). Дані мас-спектрометрії (м/г) у середовищі  $\text{CH}_3\text{CN}$ :  $[\text{M}+\text{Na}]$  розраховане для  $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{BN}_4\text{NaO}_5$ , розрахункове значення – 475.2; отримане значення – 475.2. Дані мас-спектрометрії (м/г) у середовищі  $\text{CH}_3\text{CN}$ :  $[\text{M}-\text{H}]$  розраховане для  $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{BN}_4\text{O}_5$ , розрахункове значення – 451.2; отримане значення – 451.1.

Приклад 18: Приготування рецептур 4-(R,S)-(карбоксиметил)-2-((R)-1-(2-(2,5-дихлорбензамідо)ацетамідо)-3-метилбутил)-6-оксо-1,3,2-діоксаборинан-4-карбоксильна кислота (I-1) для парентерального введення або для приймання всередину

[0346] Рецепт A: У резервуар поміщають 90 мл води і моногідрату лимонної кислоти (0.08 г), а також дигідрат цитрату натрію (1,5 г) з помішуванням до повного розчинення. У цю суміш додають 4-(R,S)-(карбоксиметил)-2-((R)-1-(2-(2,5-дихлорбензамідо)ацетамідо)-3-метилбутил)-6-оксо-1,3,2-діоксаборинан-4-карбоксильну кислоту (I-1) (Форма 2) (0.142 г), потім суміш помішувати до отримання прозорого розчину. До цього розчину додають натрію хлорид (0.45 г), рівень pH коригують до pH 5.45 з використанням 2N HCl. Кінцевий об'єм отриманого розчину доводять до 100 мл водою і фільтрують через 0.2 мкм ПЕС-мембрану з отриманням рецептури A, яку в подальшому зберігали при температурі -20 °C.

[0347] Рецепт B готується так само, як і рецепт A, але рівень pH доводять до pH 6.2 (з використанням 2N NaOH).

[0348] Рецепт C: у посудину завантажують 90 мл води і моногідрату лимонної кислоти (0.08 г), потім вносять дигідрат цитрату натрію (1,5 г) і пропілен гліколь (1.0 г) з помішуванням до повного розчинення. До цього розчину додають 4-(R,S)-(карбоксиметил)-2-((R)-1-(2-(2,5-дихлорбензамідо)ацетамідо)-3-метилбутил)-6-оксо-1,3,2-діоксаборинан-4-карбоксильна кислота (I-1) (Форма 2) (0.142 г), а потім суміш помішують до отримання прозорого розчину. Рівень pH доводять до 6.2 (з використанням 2N NaOH), кінцевий обсяг отриманого розчину доводять до 100 мл водою і фільтрують через 0.2 мкм ПЕМ-мембрану з отриманням рецептури C, яка зберігається при -20 °C.

Приклад 19: Отримання *in situ* рецептури 4-(R,S)-(карбоксиметил)-2-((R)-1-(2-(2,5-дихлорбензамідо)ацетамідо)-3-метилбутил)-6-оксо-1,3,2-діоксаборинан-4-карбоксильної кислоти (I-1) для парентерального введення або для приймання всередину

[0349] Приготування транспортного компонента: у посудину завантажують приблизно 160 мл води і моногідрату лимонної кислоти (0.714 г), а також дигідрат цитрату натрію (2.24 г) з помішуванням до повного розчинення. До цього розчину додають пропіленгліколь (2.0 г), суміш помішують до отримання гомогенного розчину. Рівень pH суміші складає 5.14. Кінцеву вагу отриманого розчину доводять до 200 г (мають на увазі густину 1г/мл) водою і фільтрують через 0.2 мкм ПЕМ-мембрану, потім поміщають на зберігання при температурі в межах від 2 °C до 8 °C.

[0350] Основна рецептура (1 мг/мл): в посудину вносять 0.105 грам (при чистоті приблизно 95.4%) N,N',N''-{бороксин-2,4,6-трілтрис[[[(1R)-3-метилбутан-1,1-дііл]іміно(2-оксоетан-2,1-дііл)]]трис(2,5-дихлорбензаміду)}. До цієї речовини додають приблизно 90 г транспортної речовини, потім отриману суміш помішують протягом 48 годин при відсутності світла. Кінцевий рівень pH складає 5.12. Кінцеву вагу отриманого розчину доводять до 100 г (мають на увазі густину 1г/мл) транспортною рецептурою і фільтрують через 0.2 мкм ПЕМ-мембранний фільтр, зберігається рецептура у темряві при температурі від 2 °C до 8 °C.

[0351] Рецептура D: описану вище основну рецептуру розводять до концентрацій 0.05 мг/мл і 0.1 мг/мл транспортною рецептурою (безпосереднього перед використанням).

[0352] Рецептура E: основну рецептуру розводять до концентрацій 0.05 мг/мл і 0.1 мг/мл 0.9% розчином натрію хлориду безпосереднього перед використанням.

Приклад 20: Дослідження протеасоми 20S

[0353] До 1 мкл тестованої речовини, розчиненої в ДМСО в лунках 384-лункового чорного мікропланшета додають 25 мкл буфера для дослідження при 37 °C (буфер містить людський активатор PA28 (виробництво Boston Biochem, кінцева кількість 12 нМ)) з речовиною Ac-WLA-AMC (β5-селективний субстрат) (кінцева кількість -15 мкм), потім вносять 25 мкл буфера для дослідження (37 °C), що містить завись протеасом 20S людини (виробництво Boston Biochem, кінцева кількість 0.25 нМ). Буферний розчин для дослідження містить 20 мМ HEPES, 0.5 мМ EDTA і 0.01% BSA (бичачий сироватковий альбумін) і має pH 7.4. Реакція відстежується з використанням планшетного ридера BMG Galaxy (умови – 37 °C, довжина вихідної хвилі – 380 нм, прийом на фільтр 460 нм, зчитування 20). Відсоток інгібування розраховується щодо 0% (ДМСО) та 100% (10 мкм бортезомібу), ці речовини виступали як контролі.

Приклад 21: Дослідження на пригнічення проліферації

[0354] Пухлинні клітини HCT-116 (1000) або інші пухлинні клітини в 100 мкл у відповідному культуральному середовищі (середовище Маккой 5A для культури HCT-116, виробництво Invitrogen) з вмістом 10% фетальної бичачої сироватки (виробництво Invitrogen) вносять у лунки 96-лункового культурального планшета з подальшою інкубацією протягом ночі при 37 °C. Тестовані речовини вносять у лунки з подальшою інкубацією протягом 96 годин при 37 °C. Реагент MTT або WST (10 мкл, виробництво Roche) вносять у кожен лунку з подальшою інкубацією протягом 4 годин при 37 °C (інструкція виробника). При виконанні MTT-тесту метаболізований барвник розчиняється протягом ночі (згідно з інструкцією виробника – Roche). Оптична густина кожної лунки зчитувалася при 595 нм (первинно) і 690 нм (референсна довжина хвилі) при MTT-тесті, а також при 450 нм у тесті WST з використанням спектрофотометра (виробництво – Molecular Devices). У тесті MTT значення, отримані на референсній довжині хвилі, віднімають від значень, отриманих на первинній довжині хвилі. Відсотки інгібування розраховують за контролем – ДМСО (значення в 100%).

Приклад 22: Тест ефективності дії на пухлинні клітини в моделі in vivo

[0355] Свіжовиділені клітини культури HCT-116 (з умістом  $2.5 \times 10^6$  клітин) або інші пухлинні клітини в 100 мкл середовища RPMI-1640 (виробництво – Sigma-Aldrich) в асептичних умовах вводять у підшкірний простір правого боку самок голих мишей лінії CD-1 (вік – 5-8 тижнів, постачальник – Charles River) з використанням 1 мл речовини (довжина голки – 26, діаметр – 3/8, виробництво Becton Dickinson, номер у каталозі # 309625). У низці схожих експериментів з використанням ксенотрансплантантів потрібні множинні введення фрагментів пухлини. У цих експериментах маленькі фрагменти пухлинної тканини (приблизно 1 мм<sup>3</sup>) імплантуються підшкірно в праву частину спини (анестезія – 3-5% суміш ізофлуран/кисень) мишам серії CB-17/SCID (вік 5-8 тижнів, постачальник – Charles River) через троакар діаметром 13-ga (виробництво – Porper & Sons, номер у каталозі 7927). Починаючи з 7-го дня (після інокуляції) пухлина вимірюється двічі на тиждень з допомогою калібратора з верньєром. Обсяг пухлини вираховується за стандартною процедурою ( $0.5 \times (\text{довжина} \times \text{ширина}^2)$ ). Коли пухлини досягають обсягу приблизно 200 мм<sup>3</sup>, групу мишей випадковим чином розподіляють на групи за ознакою проведеного лікування і починають введення препаратів. Режим дозування і графік для кожного експерименту визначається, виходячи з даних минулих експериментів з визначення фармакокінетики/фармакодинаміки, а також згідно з даними досліджень з визначення максимальної стерпної дози. Контрольній групі буде вводиться транспортне середовище без препарату. У типовому випадку тестована речовина (100-200 мкл) призначається внутрішньовенно (розмір голки – 27-ga), всередину (зонд діаметром 20-ga) або підшкірно (голка діаметром 27-ga) у різних дозах і в різному режимі. Розмір пухлини і вага тіла заміряється двічі на тиждень, дослідження припиняються, коли розмір пухлин у контрольній групі складає приблизно 2000 мм<sup>3</sup>.

Приклад 23: Синтез N-((S)-1-((R)-3-метил-1-(4-оксо-4H-бензо [д][1,3,2] діоксаборинін-2-

іл)бутиламіно)-1-оксо-3-фенілпропан-2-іл)піразино-2-карбоксаміду (I-19)

[0356] Суміш N,N',N''-(бороксин-2,4,6-трілтрис{[(1R)-3-метилбутан-1,1-дііл]імін[(2S)-1-оксо-3-фенілпропан-1,2-дііл]})трипіразин-2-карбоксаміду (0.250 г, 0.228 ммоль) і саліцилової кислоти (269.6 мг, 0.68 ммоль) додають у EtOAc (10 мл). Далі суміш нагрівають з утворенням розчину. Розчин остигає до температур приблизно 25 °С, додають гептан (16 мл). Біла речовина випадає в осад. Отриману кашку струшують при температурі навколишнього середовища протягом 3 годин. Кашку фільтрують з отриманням речовини N-((S)-1-((R)-3-метил-1-(4-оксо-4Н-бензо[d][1,3,2]діоксаборинін-2-іл)бутиламіно)-1-оксо-3-фенілпропан-2-іл)піразино-2-карбоксаміду (0.249 г, 75%). Дані мас-спектрометрії (м/г) у середовищі CH<sub>3</sub>CN: [M+H]<sup>+</sup> розраховане для C<sub>26</sub>H<sub>28</sub>BN<sub>4</sub>O<sub>5</sub>, розрахункове значення – 487.2153; отримане значення – 487.3.

Приклад 24: Синтез 2-((S)-2-((R)-3-метил-1-((S)-3-феніл-2-(піразино-2-карбоксамід)пропанамідо)бутил)-5-оксо-1,3,2-діоксаборолан-4-іл)оцтової кислоти (I-20)

[0357] Суміш N,N',N''-(бороксин-2,4,6-трілтрис{[(1R)-3-метилбутан-1,1-дііл]імін[(2S)-1-оксо-3-фенілпропан-1,2-дііл]})трипіразин-2-карбоксаміду (0.500 г, 0.455 ммоль) і L-молочної кислоти (213.6 мг, 0.55 ммоль) змішують у ТГФ (5 мл). Далі суміш нагрівають до одержання розчину. Розчин остигає до температури приблизно 25 °С. Біла речовина випадає в осад, отриману кашку струшують при температурі навколишнього середовища протягом 1 години. Далі кашку фільтрують, отримуючи речовину 2-((S)-2-((R)-3-метил-1-((S)-3-феніл-2-(піразино-2-карбоксамід)пропанамідо)бутил)-5-оксо-1,3,2-діоксаборолан-4-іл)оцтової кислоти (0.625 г, 95%). Дані мас-спектрометрії (м/г) у середовищі CH<sub>3</sub>CN: [M+H]<sup>+</sup> розраховане для C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>BN<sub>4</sub>O<sub>7</sub>, розрахункове значення – 483.2051; отримане значення – 483.2.

Приклад 25: Синтез 2-((R)-2-((R)-3-метил-1-((S)-3-феніл-2-(піразино-2-карбоксамід)пропанамідо)бутил)-5-оксо-1,3,2-діоксаборолан-4-іл)оцтової кислоти (I-21)

[0358] Суміш N,N',N''-(бороксин-2,4,6-трілтрис{[(1R)-3-метилбутан-1,1-дііл]імін[(2S)-1-оксо-3-фенілпропан-1,2-дііл]})трипіразин-2-карбоксаміду (0.305 г, 0.278 ммоль) і D-яблучної кислоти (130.3 мг, 0.33 ммоль) поміщають в ацетон (3 мл). Далі суміш нагрівають до одержання розчину. Розчин остигає до температури приблизно 25 °С. Біла речовина випадає в осад, отриману кашку струшують при температурі навколишнього середовища протягом 3 годин. Кашку фільтрують, збираючи речовину 2-((R)-2-((R)-3-метил-1-((S)-3-феніл-2-(піразино-2-карбоксамід)пропанамідо)бутил)-5-оксо-1,3,2-діоксаборолан-4-іл)оцтової кислоти (0.410 г, 100%). [M+H]<sup>+</sup> розраховане для C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>BN<sub>4</sub>O<sub>7</sub>, розрахункове значення – 483.2051; отримане значення – 483.2.

Приклад 26: Синтез (R)-2-гідрокси-2-((R)-2-((R)-3-метил-1-((S)-3-феніл-2-(піразино-2-карбоксамід)пропанамідо)бутил)-5-оксо-1,3,2-діоксаборолан-4-іл)оцтової кислоти (I-22)

[0359] Суміш N,N',N''-(бороксин-2,4,6-трілтрис{[(1R)-3-метилбутан-1,1-дііл]імін[(2S)-1-оксо-3-фенілпропан-1,2-дііл]})трипіразин-2-карбоксаміду (0.270 г, 0.246 ммоль) і L-винної кислоти (149.5 мг, 0.33 ммоль) змішується в ацетоні (3 мл). Далі суміш нагрівають до одержання розчину. Розчин остигає до температури приблизно 25 °С, далі додають гептан (2.5 мл). Біла речовина випадає в осад, отриману кашку струшують при температурі навколишнього середовища протягом 1.5 години. Далі кашку фільтрують з метою збирання речовини (R)-2-гідрокси-2-((R)-2-((R)-3-метил-1-((S)-3-феніл-2-(піразино-2-карбоксамід)пропанамідо)бутил)-5-оксо-1,3,2-діоксаборолан-4-іл)оцтової кислоти (0.388 г), яка також містить речовину в двовимірній формі. Дані мас-спектрометрії (м/г) у середовищі CH<sub>3</sub>CN: [M+H]<sup>+</sup> розраховане для C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>BN<sub>4</sub>O<sub>8</sub>, розрахункове значення – 499.2000; отримане значення – 499.2.

Приклад 27: Синтез (S)-2-гідрокси-2-((S)-2-((R)-3-метил-1-((S)-3-феніл-2-(піразино-2-карбоксамід)пропанамідо)бутил)-5-оксо-1,3,2-діоксаборолан-4-іл)оцтової кислоти (I-23)

[0360] Суміш N,N',N''-(бороксин-2,4,6-трілтрис{[(1R)-3-метилбутан-1,1-дііл]імін[(2S)-1-оксо-3-фенілпропан-1,2-дііл]})трипіразин-2-карбоксаміду (0.180 г, 0.164 ммоль) і D-форми винної кислоти (147.5 мг, 0.33 ммоль) вносять в ацетон (4 мл). Далі суміш нагрівають до отримання гомогенного розчину. Розчин остигає до температури приблизно 25 °С. Далі додають гептан (8 мл). Суміш випарюють з отриманням речовини (S)-2-гідрокси-2-((S)-2-((R)-3-метил-1-((S)-3-феніл-2-(піразино-2-карбоксамід)пропанамідо)бутил)-5-оксо-1,3,2-діоксаборолан-4-іл)оцтової кислоти (0.447 г), яка також містить речовину в двовимірній формі. Дані мас-спектрометрії (м/г) у середовищі CH<sub>3</sub>CN: [M+H]<sup>+</sup> розраховане для C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>BN<sub>4</sub>O<sub>8</sub>, розрахункове значення 499.2000; отримане значення – 499.2.

Приклад 28: Фармацевтична рецептура 1

[0361] Склад капсули показаний далі в Таблиці 7.

Таблиця 7:

склад капсули

Компонент	Функція	мг/у капсулі
Речовина з формулою (I-1) (Форма 2)		0.29
Мікрокристалічна целюлоза (з низьким вмістом води)	наповнювач	89.71
Загальна вага вмісту капсули, мг		90.00
Біла непрозора желатинова капсула, розмір 4		

Приклад 29: Фармацевтична рецептура 2  
[0362] Рецептура капсули наведена далі в Таблиці 8.

5

Таблиця 8:

Рецептура капсули

Компонент	Функція	мг/Капсула
Речовина з формулою (I-1) (Форма 2)		0.29
Силікатна мікрокристалічна целюлоза	наповнювач	109.71
Загальна вага вмісту капсули, мг		110.00
Біла непрозора желатинова капсула, розмір 4		

Приклад 30: Фармацевтична рецептура 3  
[0363] Рецептура капсули наведена далі в Таблиці 9.

Таблиця 9:

Рецептура капсули

Компонент	Функція	мг/Капсула
з формулою (I-1) (Форма 2)		0.29
Мікрокристалічна целюлоза (з низьким вмістом води)	наповнювач	88.81
Магнію стеарат	Любрикант	0.90
Загальна вага вмісту капсули, мг		90.00
Біла непрозора желатинова капсула, розмір 4		

10

Приклад 31: Фармацевтична рецептура 4  
[0364] Рецептура капсули наведена далі в Таблиці 10.

Таблиця 10:

Рецептура капсули

Компонент	Функція	мг/Капсула
з формулою (I-1) (Форма 2)		0.29
Мікрокристалічна целюлоза	наповнювач	78.91
Магнію стеарат	Любрикант	0.80
Загальна вага вмісту капсули, мг		80.00
Біла непрозора желатинова капсула, розмір 4		

15

Приклад 32: Фармацевтична рецептура 5  
[0365] Рецептура капсули наведена далі в Таблиці 11.

Таблиця 11:

Рецептура капсули

Компонент	Функція	мг/Капсула
з формулою (I-1) (Форма 2)		0.29
Мікрокристалічна целюлоза (з низьким вмістом води)	наповнювач	84.71
Загальна вага вмісту капсули, мг		85.00
Біла непрозора желатинова капсула, розмір 4		

Приклад 33: Фармацевтична рецептура 6  
[0366] Рецептура капсули наведена далі в Таблиці 12.

5

Таблиця 12:

Рецептура капсули

Компонент	Функція	мг/Капсула
з формулою (I-1) (Форма 2)		0.72
Мікрокристалічна целюлоза (з низьким вмістом води)	наповнювач	119.28
Загальна вага вмісту капсули, мг		120.00
Темно-зелена желатинова капсула, розмір 3		

Приклад 34: Фармацевтична рецептура 7  
[0367] Рецептура капсули наведена далі в Таблиці 13.

Таблиця 13:

Рецептура капсули

Компонент	Функція	мг/Капсула
з формулою (I-1) (Форма 2)		2.89
Мікрокристалічна целюлоза (з низьким вмістом води)	наповнювач	147.11
Загальна вага вмісту капсули, мг		150.00
желатинова капсула (барвник Swedish orange, розмір 2)		

10

Приклад 35: Фармацевтична рецептура 8  
[0368] Рецептура капсули наведена далі в Таблиці 14.

Таблиця 14:

Рецептура партії

Номер речовини	Компонент	г/партія	мг/капс
1	з формулою (I-1) (Форма 2)	7.06	0.30
2	Мікрокристалічна целюлоза, марка NF (марки Emsocel® XLM90; з низьким вмістом води)	100	4.25
3	Мікрокристалічна целюлоза, марка NF (марки Emsocel® XLM90; з низьким вмістом води)	192.9	8.20
4	Мікрокристалічна целюлоза, марка NF (марки Emsocel® XLM90; з низьким вмістом води)	300	12.75
5	Мікрокристалічна целюлоза, марка NF (марки Emsocel® XLM90; з низьким вмістом води)	500	21.25
6	Мікрокристалічна целюлоза, марка NF (марки Emsocel® XLM90; з низьким вмістом води)	900	38.25
	Загальна вага	2000.0	85.00
	Біла непрозора желатинова капсула, розмір 4		



[0369] Партія виготовляють за такими етапами:

1) Мікрокристалічну целюлозу NF (марки Emsocel® XLM90; з низьким вмістом води) (номер #2) просіюють через сито з порами в 40 мікрон.

5 2) Просіяний матеріал з етапу 1) поміщають у подрібнювач РК і подрібнюють протягом 2 хвилин.

3) Речовину з формулою (I-1) (Форма 2) просіюють через сито з порами в 60 мікрон, потім розподіляють за навішеннями (номер #1).

10 4) Речовину з формулою (I-1) (Форма 2) з кроку 3), а також мікрокристалічну целюлозу NF (марки Emsocel® XLM90 з низьким вмістом води) (номер #3) змішують у поліетиленовій ємності, потім ємність струшують; потім вміст поліетиленової ємності пропускають через те ж сито з порами в 40 мікрон, що використовується на етапі 1).

5) Отриманий на етапі 4) матеріал поміщають у подрібнювач РК і подрібнюють протягом 15 хвилин.

15 6) Мікрокристалічну целюлозу NF (марки Emsocel® XLM90 з низьким вмістом води) (номер #4) просіюють через те ж сито з порами в 40 мікрон, що використовується на етапі 4), і струшують в поліетиленовій ємності.

7) Отриманий на етапі 6) матеріал поміщають в подрібнювач РК, в якому все ще знаходиться матеріал з етапу 5), і подрібнюють протягом 10 хвилин.

20 8) Мікрокристалічну целюлозу NF (марки Emsocel® XLM90, з низьким вмістом води) (номер #5) просіюють через те ж сито з порами в 40 мікрон і поміщають у той поліетиленовий контейнер, що використовується на етапах 4) і 6), потім струшують.

9) Отриманий на етапі 8) матеріал поміщають у подрібнювач РК, в якому все ще знаходиться матеріал з етапів 5) та 7), потім подрібнюють протягом 10 хвилин.

25 10) Мікрокристалічну целюлозу NF (марки Emsocel® XLM90; з низьким вмістом води) (номер #6) просіюють через те ж сито з порами в 40 мікрон і поміщають у той поліетиленовий контейнер, що використовується на етапах 4), 6) і 8), потім струшують.

11) Отриманий на етапі 10) матеріал поміщають в подрібнювач РК, в якому все ще знаходиться матеріал з етапів 5), 7) і 9), потім подрібнюють протягом 10 хвилин.

30 12) Отриманий в подрібнювачі матеріал поміщають в білі непрозорі желатинові капсули 4 розміру з застосуванням системи In-Cap.

13) Капсули очищають від нальоту порошку і сортують за вагою.

Приклад 36: Фармацевтична рецептура 9

[0370] Рецептура капсули наведена далі в Таблиці 15.

Таблиця 15:

Рецептура капсули

Компонент	Функція	мг/Капсула
Речовина з формулою (I-1) (Форма 2)		0.3
Прежелатинізований крохмаль (марка Starch 1500)	наповнювач	122.825
Тальк	Домішка типу «flow-aid»	1.25
Магнію стеарат	Любрикант	0.625
Загальна вага вмісту капсули, мг		125.00
Біла непрозора желатинова капсула, розмір 4		

Приклад 37: Фармацевтична рецептура 10

[0371] Рецептура капсули наведена далі в Таблиці 16.

Таблиця 16:

Рецептура капсули

Компонент	Функція	мг/Капсула
Речовина з формулою (I-1) (Форма 2)		0.3
Прежелатинізований крохмаль (марка Starch 1500)	Наповнювач	124.7
Загальна вага вмісту капсули, мг		125.00
Біла непрозора желатинова капсула, розмір 4		

Приклад 38: Фармацевтична рецептура 11  
[0372] Рецептура капсули наведена далі в Таблиці 17.

Таблиця 17:

Рецептура капсули

Компонент	Функція	мг/Капсула
Речовина з формулою (I-1) (Форма 2)		0.3
Мікрокристалічна целюлоза (марки Emscel® XLM90; з низьким вмістом води)	наповнювач	124.7
Тальк	Додаток типу «flow-aid»	1.25
Загальна вага вмісту капсули, мг		125.00
Біла непрозора желатинова капсула, розмір 4		

5

Приклад 39: Фармацевтична рецептура 12  
[0373] Рецептура капсули наведена далі в Таблиці 18.

Таблиця 18:

Рецептура капсули

Компонент	Функція	мг/Капсула
Речовина з формулою (I-1) (Форма 2)		0.3
Мікрокристалічна целюлоза (марки Emscel® XLM90; з низьким вмістом води)	наповнювач	89.25
Магнію стеарат	Лубрикант	0.45
Загальна вага вмісту капсули, мг		90.00
Біла непрозора желатинова капсула, розмір 4		

10

Приклад 40: Фармацевтична рецептура 13  
[0374] Рецептура капсули наведена далі в Таблиці 19.

Таблиця 19:

Рецептура капсули

Компонент	Функція	мг/Капсула
Речовина з формулою (I-1) (Форма 2)		0.3
Мікрокристалічна целюлоза (марки Emscel® XLM90; з низьким вмістом води)	наповнювач	88.35
Тальк	Додаток типу «flow-aid»	0.9
Магнію стеарат	Лубрикант	0.45
Загальна вага вмісту капсули, мг		90.00
Біла непрозора желатинова капсула, розмір 4		

15

Приклад 41: Фармацевтична рецептура 14  
[0375] Рецептура капсули наведена далі в Таблиці 20.

Таблиця 20:

Рецептура капсули

Компонент	Функція	мг/Капсула
Речовина з формулою (I-1) (Форма 2)		0.3
Мікрокристалічна целюлоза (марки Emscel <sup>®</sup> XLM90; з низьким вмістом води)	наповнювач	51.15
Тальк	Додаток типу «flow-aid»	0.98
Магнію стеарат	Лубрикант	0.49
Прожелатинізований крохмаль (марки Starcap)		45.08
Загальна вага вмісту капсули, мг		98.00
Біла непрозора желатинова капсула, розмір 4		

Приклад 42: Фармацевтична рецептура 15  
[0376] Рецептура капсули наведена далі в Таблиці 21.

5

Таблиця 21:

Рецептура капсули

Компонент	Функція	мг/Капсула
Речовина з формулою (I-1) (Форма 2)		0.3
Мікрокристалічна целюлоза (марки Emscel <sup>®</sup> XLM90; з низьким вмістом води)	наповнювач	61.65
Тальк	Додаток типу «flow-aid»	1.18
Магнію стеарат	Лубрикант	0.59
Натрію крохмальгліколят (виробництво Explotab)		54.28
Загальна вага вмісту капсули, мг		118.00
Біла непрозора желатинова капсула, розмір 4		

Приклад 43: фармацевтична рецептура 16  
[0377] Рецептура партії наведена далі в Таблиці 22.

Таблиця 22:

Рецептура партії

Номер	Компонент	г/партія	мг/капсула
1	Речовина з формулою (I-1) (Форма 2)	0.33	0.30
2	Мікрокристалічна целюлоза NF (марки Emscel <sup>®</sup> XLM90; з низьким вмістом води)	5.00	4.50
3	Мікрокристалічна целюлоза NF (марки Emscel <sup>®</sup> XLM90; з низьким вмістом води)	8.17	7.35
4	Мікрокристалічна целюлоза NF (марки Emscel <sup>®</sup> XLM90; з низьким вмістом води)	14.00	12.60
5	Мікрокристалічна целюлоза NF (марки Emscel <sup>®</sup> XLM90; з низьким вмістом води)	25.00	22.50
6	Мікрокристалічна целюлоза NF (марки Emscel <sup>®</sup> XLM90; з низьким вмістом води)	44.00	39.60
7	Тальк	1.00	0.90
8	Цитрат натрію	2.00	1.80
9	Магнію стеарат	0.50	0.45
	Загальна вага	100.00	90.00
	Біла непрозора желатинова капсула, розмір 4		

10

[0378] Виробництво цієї партії проводиться відповідно до такого порядку дій:

1) Мікрокристалічну целюлозу NF (марки Emsocel® XLM90; з низьким вмістом води) (Номер #2) просіюють через сито з діаметром пор 40 мікрон.

2) Просіяний матеріал з пункту 1) поміщають у подрібнювач РК і подрібнюють протягом 2 хвилин.

3) Речовину з формулою (I-1) (Форма 2), просіану через сито з діаметром пор 60 мікрон, фасують за партіями (Номер #1).

4) Речовину з формулою (I-1) (Форма 2) з пункту 3), а також мікрокристалічну целюлозу NF (марки Emsocel® XLM90; з низьким вмістом води) (Номер #3) поміщають у поліетиленовий контейнер, далі цей поліетиленовий контейнер інтенсивно струшують; потім вміст поліетиленового контейнера пропускають через те ж сито з діаметром пор 40 мікрон, що використовується в пункті 1).

5) Матеріал з пункту 4) поміщають у подрібнювач РК і подрібнюють протягом 15 хвилин.

6) Мікрокристалічну целюлозу NF (марки Emsocel® XLM90; з низьким вмістом води) (Номер #4) просіюють через те ж саме сито з діаметром пор 40 мікрон, потім її поміщають у той самий поліетиленовий контейнер, що і в пункті 4), потім вміст поліетиленового контейнера інтенсивно струшують.

7) Тальк (Номер #7) і цитрат натрію (Номер #8) просівають через те ж саме сито з діаметром пор 40 мікрон.

8) Матеріали з пункту 6) і 7) змішують у подрібнювачі РК, в якому міститься матеріал з пункту 5), далі проводиться подрібнення протягом 10 хвилин.

9) Мікрокристалічну целюлозу NF (марки Emsocel® XLM90; з низьким вмістом води) (Номер #5) просіюють через те ж саме сито з діаметром пор 40 мікрон, поміщають у той самий поліетиленовий контейнер, що і в пункті 4) і 6), потім поліетиленовий контейнер струшують.

10) Матеріал, отриманий після виконання пункту 9), поміщають у подрібнювач РК, у якому також знаходяться речовини з пунктів 5) і 8), потім проводиться подрібнення протягом 10 хвилин.

11) Мікрокристалічну целюлозу NF (марки Emsocel® XLM90; з низьким вмістом води) (Номер #6) просіюють через те ж саме сито з діаметром пор 40 мікрон, поміщають у той самий поліетиленовий контейнер, що використовується в пунктах 4), 6) і 9), потім поліетиленовий контейнер струшують.

12) Матеріал, отриманий у пункті 11), поміщають у подрібнювач РК з речовинами з пунктів 5), 8) і 10), потім проводиться подрібнення протягом 10 хвилин.

13) Стеарат магнію (Номер #9) просіюють через те ж саме сито з діаметром пор 40 мікрон.

14) Матеріал, отриманий після виконання пункту 13), поміщають у подрібнювач РК, в якому знаходяться речовини з пунктів 5), 8), 10) і 12), далі проводиться подрібнення протягом 5 хвилин.

15) Отриманий після подрібнення матеріал поміщають у капсули (розмір 4, білі непрозорі, матеріал – желатин) з використанням системи Profill.

16) Капсули очищають від порошкового нальоту і сортують за вагою.

Приклад 44: Фармацевтична рецептура 17

[0379] Рецептура партії наведена далі в Таблиці 23.

Таблиця 23:

Рецептура партії

Номер	Компонент	г/партія	мг/капсула
1	Речовина з формулою (I-1) (Форма 2)	7.06	0.30
2	Мікрокристалічна целюлоза NF (марки Emsocel® XLM90; з низьким вмістом води)	4.94	0.21
3	Мікрокристалічна целюлоза NF (марки Emsocel® XLM90; з низьким вмістом води)	25.00	1.06
4	Мікрокристалічна целюлоза NF (марки Emsocel® XLM90; з низьким вмістом води)	53.00	2.25
5	Тальк	10.00	0.43
6	Мікрокристалічна целюлоза NF (марки Emsocel® XLM90; з низьким вмістом води)	90	3.83
7	Тальк	30	1.28

Номер	Компонент	г/партія	мг/капсула
8	Мікрокристалічна целюлоза NF (марки Emsocel ® XLM90; з низьким вмістом води)	170	7.23
9	Мікрокристалічна целюлоза NF (марки Emsocel ® XLM90; з низьким вмістом води)	300	12.75
10	Мікрокристалічна целюлоза NF (марки Emsocel ® XLM90; з низьким вмістом води)	500	21.25
11	Мікрокристалічна целюлоза NF (марки Emsocel ® XLM90; з низьким вмістом води)	800	34
12	Магнію стеарат	10	0.43
	Загальна вага	2000	85
	Біла непрозора желатинова капсула, розмір 4		

[0380] Виробництво цієї партії проводиться відповідно до такого порядку дій:

- 1) Мікрокристалічну целюлозу NF (марки Emsocel ® XLM90; з низьким вмістом води) (Номер #2) просіюють через сито з діаметром пор 40 мікрон.
- 2) Матеріал, отриманий після виконання пункту 1), додають у малий подрібнювач РК, подрібнення проводять протягом 2 хвилин.
- 3) Речовину з формулою (I-1) (Форма 2), яку просіюють через сито діаметром пор 60 мікрон, далі розподіляють за навішеннями (Номер #1).
- 4) Речовину з формулою (I-1) (Форма 2) з пункту 3), а також мікрокристалічну целюлозу NF (марки Emsocel ® XLM90; з низьким вмістом води) (Номер #3), змішують разом і просівають через те ж саме сито з діаметром пор 40 мікрон, що використовується в пункті 1).
- 5) Матеріал, отриманий після виконання пункту 4), додають у малий подрібнювач РК, подрібнення проводять протягом 30 хвилин.
- 6) Мікрокристалічну целюлозу NF (марки Emsocel ® XLM90; з низьким вмістом води) (Номер #4) і тальк (Номер #5) просіюють через те ж саме сито з діаметром пор 40 мікрон.
- 7) Матеріал, отриманий після виконання пункту 6), додають у малий подрібнювач РК з матеріалом з пункту 5), подрібнення проводять протягом 15 хвилин.
- 8) Мікрокристалічну целюлозу NF (марки Emsocel ® XLM90; з низьким вмістом води) (Номер #6) просіюють через те ж саме сито з діаметром пор 40 мікрон, поміщають у другий (більшого розміру) подрібнювач РК, подрібнення проводять протягом 2 хвилин.
- 9) Вміст малого подрібнювача РК (етап 5) і 7)) поміщають у поліетиленовий контейнер, потім переносять у більшого розміру подрібнювач РК (пункт 8)).
- 10) Тальк (Номер #7) і мікрокристалічну целюлозу NF (марки Emsocel ® XLM90; з низьким вмістом води) (Номер #8) просіюють через те ж саме сито з діаметром пор 40 мікрон.
- 11) Половина матеріалу з пункту 10) додають у малий подрібнювач РК з матеріалом з пунктів 5) та 7), подрібнення проводять протягом 3 хвилин, потім весь матеріал переносять у той самий поліетиленовий контейнер, що використовується в пункті 9), далі поліетиленовий контейнер струшують.
- 12) Матеріал, отриманий після виконання пункту 11), поміщають у більший подрібнювач РК, де все ще містяться матеріали з пунктів 8) і 9).
- 13) Другу половину матеріалу з пункту 10) поміщають у малий подрібнювач РК, який містить матеріали з пунктів 5), 7) і 11), подрібнення проводять протягом 3 хвилин, потім матеріал переносять у той самий поліетиленовий контейнер, що використовується в пунктах 9) і 11), далі поліетиленовий контейнер струшують.
- 14) Матеріал, отриманий після виконання пункту 13) додають у подрібнювач РК (більший), який містить матеріали з пунктів 8), 9) і 12), подрібнення проводять протягом 10 хвилин.
- 15) Мікрокристалічну целюлозу NF (марки Emsocel ® XLM90; з низьким вмістом води) (Номер #9) просіюють через те ж саме сито з діаметром пор 40 мікрон, переносять у той самий поліетиленовий контейнер, що використовується в пунктах 9), 11) і 13), далі поліетиленовий контейнер струшують.
- 16) Матеріал, отриманий після виконання пункту 15), додають у той самий подрібнювач РК (більший), який містить матеріали з пунктів 8), 9), 12) і 14), подрібнення проводять протягом 10 хвилин.
- 17) Мікрокристалічну целюлозу NF (марки Emsocel ® XLM90; з низьким вмістом води) (Номер #10) просіюють через те ж саме сито з діаметром пор 40 мікрон.
- 18) Матеріал, отриманий після виконання пункту 17), додають у той самий подрібнювач РК (більший), який містить матеріали з пунктів 8), 9), 12), 14) і 16), подрібнення проводять протягом

10 хвилин.

19) Мікрокристалічну целюлозу NF (марки Emsocel® XLM90; з низьким вмістом води) (Номер #11) просіюють через те ж саме сито з діаметром пор 40 мікрон.

20) Матеріал, отриманий після виконання пункту 19), додають у той самий подрібнювач РК (більший), який містить матеріали з пунктів 8), 9), 12), 14), 16) і 18), подрібнення проводять протягом 10 хвилин.

21) Магнію стеарат (Номер #12) просіюють через те ж саме сито з діаметром пор 40 мікрон.

22) Матеріал, отриманий після виконання пункту 21), додають у той самий подрібнювач РК (більший), який містить матеріали з пунктів 8), 9), 12), 14), 16), 18) і 20), подрібнення проводять протягом 5 хвилин.

23) Отриманий після подрібнення матеріал поміщають у желатинові капсули (розмір – 4, білого кольору, непрозорі) з використанням системи Іпсар.

24) Капсули очищають від порошкового нальоту і сортують за вагою.

Приклад 45: Фармацевтична рецептура 18

15 [0381] Рецептура партії наведена далі в Таблиці 24.

Таблиця 24:

Рецептура партії.

Номер	Компонент	г/партія	мг/капсула
1	Речовина з формулою (I-1) (Форма 2)	3.53	0.30
2	Мікрокристалічна целюлоза NF (марки Emsocel® XLM90; з низьким вмістом води)	496.5	4.50
3	Мікрокристалічна целюлоза NF (марки Emsocel® XLM90; з низьким вмістом води)	500	7.35
	Загальна вага	1000	85
	Біла непрозора желатинова капсула, розмір 4		

[0382] Процес виготовлення цієї партії відбувається відповідно до такого порядку дій:

20 1) Мікрокристалічну целюлозу NF (марки Emsocel® XLM90; з низьким вмістом води) (Номер #2) просіюють через сито з діаметром пор 40 мікрон і поміщають у змішувач з високим зсувом.

2) Речовину з формулою (I-1) (Форма 2) просіюють через сито з діаметром пор 60 мікрон і зважують (Номер #1), потім навішення речовини вносять в той самий змішувач з високим зсувом (пункт 1)).

25 3) Мікрокристалічну целюлозу NF (марки Emsocel® XLM90; з низьким вмістом води) (Номер #3) просіюють через те ж саме сито з діаметром пор 40 мікрон і вносять в той самий змішувач з високим зсувом (пункт 1) і 2)).

4) Після виконання етапів 1), 2), і 3) змішувач запускають на 4 хвилини.

30 5) Матеріал зі змішувача з високим зсувом фасують у білі непрозорі желатинові капсули 4 розміру за допомогою системи Іпсар.

6) Капсули очищають від порошкового нальоту і сортують за вагою.

Приклад 46: Ліофілізований порошок 1

35 [0383] У чистому контейнері готують розчин з таким співвідношенням компонентів: 40% трет-бутилового спирту/60% води для ін'єкцій. Спочатку необхідну кількість трет-бутилового спирту прогривають до 35 °С, потім вносять воду для ін'єкцій. Отриманий розчин охолоджують до

15-30 °С. Частину необхідної кількості (60% від загальної кількості в партії) суміші трет-бутилового спирту/води для ін'єкцій додають у контейнер для попередньої підготовки. Приблизно 40% суміші залишають для промивання. Лимонну кислоту (30% від загальної кількості в партії) вносять у контейнер для попередньої підготовки (з помішуванням). Після цього контейнер промивають залишеною частиною суміші трет-бутилового спирту та води, рідину після промивання зливають у контейнер для попередньої підготовки. Суміш помішують до повного розчинення лимонної кислоти. Цитрат натрію (30% від загальної кількості в партії) додають у той самий контейнер для попередньої підготовки (з помішуванням). Далі контейнер промивають залишеною частиною суміші трет-бутилового спирту та води, рідину після промивання зливають у контейнер для попередньої підготовки. Суміш помішують до повного розчинення цитрату натрію. N-(2-піразино) карбоніл-L-феніл-L-лейцин боронову кислоту (VIII-15) вносять у контейнер для попередньої підготовки (з помішуванням). Далі контейнер промивають залишеною частиною суміші трет-бутилового спирту та води, рідину після промивання зливають

у контейнер для попередньої підготовки. Суміш помішують до повного розчинення боронової кислоти. Далі лимонну кислоту, цитрат натрію і боронову кислоту з контейнера для попередньої підготовки переносять в основну ємність для приготування суміші. Контейнер для попередньої підготовки промивають водою для ін'єкцій, рідину після промивання зливають в основну ємність для приготування суміші. Лимонну кислоту (70% від загальної кількості в партії) також вносять в основну ємність для приготування суміші (з помішуванням). Контейнер промивають водою, рідину після промивання зливають в основну ємність для приготування суміші. Суміш помішують до повного розчинення лимонної кислоти. Цитрат натрію (70% від загальної кількості в партії) додають в основну ємність для приготування суміші (з помішуванням). Контейнер промивають водою, рідину після промивання зливають у контейнер для попередньої підготовки. Суміш помішують до повного розчинення цитрату натрію. В основну ємність для приготування суміші вносять гліцин, залишки гліцину змивають водою, рідину після промивання зливають в основну ємність для приготування суміші. Суміш помішують до повного розчинення гліцину. Далі додають воду до того моменту, поки процентний вміст спирту не знизиться до 4.7% (співвідношення за об'ємом). Суміш фільтрують (діаметр пор 0.22 мкм). Аліквоти фільтрованого розчину поміщають у флакони. Флакони запечатують стопорами і поміщають в камери для ліофільного сушіння при 20 °С. Полиці ліофілізаційної камери охолоджують до -45 °С відповідною швидкістю руху рампи і в цьому температурному режимі витримують протягом 200 хвилин. Потім полиці нагрівають до -20 °С відповідною швидкістю руху рампи і в цьому температурному режимі витримують протягом 480 хвилин. Далі йде повторне охолодження полиць до -45 °С відповідною швидкістю руху рампи, далі процес відбувався при цій температурі. Через 200 хвилин ліофілізаційну камеру спорожнюють, а тиск у камері доводять до 150 мікрон газоподібним азотом. Полиці камери підігрівають до -25 °С відповідною швидкістю руху рампи і в цьому температурному режимі витримують протягом 3000 хвилин. Після того, як термopара кожного зразка видає показання -25 °С або вище, полиці прогрівають до 27 °С і в цьому температурному режимі витримують протягом 600 хвилин. У кінці термінальної фази сушіння тиск у камері відновлюють газоподібним азотом, флакони запечатують і виймають. Передліофілізований розчин містить: 52 мМ цитрату, 3% гліцину, 4.7% трет-бутилового спирту (як вказано далі в Таблиці 25).

Таблиця 25:

## Рецептура партії

No.	Компонент	Кількість/мл	мМ	Партія	Кількість у флаконі
1.	Речовина (VIII-15);	0.001 г	2.6	0.300 г	3.5 мг
2.	Лимонна кислота (моногідрат), похідн. USP/EP	0.00382 г	18.2	1.147 г	13.37 мг
3.	Дигідрат цитрату натрію, похідн. USP/EP	0.00994 г	33.8	2.982 г	34.79 мг
4.	Гліцин, похідн. USP/EP	0.03 г	399.6	9.0 г	105 мг
5.	Трет-бутиловий спирт, похідн. ACS grade	Немає даних (н/д)	н/д	14.1 мл	0.1645 мл
6.	Вода для ін'єкцій, похідн. USP/EP	н/д	н/д	До обсягу партії	н/д
7.	Загальний обсяг	н/д	н/д	300 мл	3.5 мл
8.	Рівень pH (кінцева фаза)	н/д	н/д	5.08	н/д

## Приклад 47: Ліофілізований порошок 2

[0384] Процес приготування ідентичний до Прикладу 46. Передліофілізований розчин містить:

52 мМ цитрату; 3% гліцину; і 4.7% трет-бутилового спирту (як вказано далі в Таблиці 26).

Таблиця 26:

## Рецептура партії

No.	Компонент	Кількість/мл	мМ	Партія	Кількість у флаконі
1.	Речовина (VIII-15);	0.001 г	2.6	0.300 г	3.5 мг
2.	Лимонна кислота (моногідрат), похідн.USP/EP	0.00168 г	8.0	0.504 г	5.88 мг
3.	Дигідрат цитрату натрію, похідн.USP/EP	0.0129 г	44.0	3.882 г	45.15 мг
4.	Гліцин, похідн. USP/EP	0.03 г	399.6	9.0 г	105 мг
5.	Трет-бутиловий спирт, похідн. ACS grade	н/д	н/д	14.1 мл	0.1645 мл
6.	Вода для ін'єкцій, похідн.USP/EP	н/д	н/д	До обсягу партії	н/д
7.	Загальний обсяг	н/д	н/д	300 мл	3.5 мл
8.	Рівень pH (кінцева фаза)	н/д	н/д	5.84	н/д

## Приклад 48: Ліофілізований порошок 3

- [0385] Рецептатура готується відповідно до Прикладу 46, але цикл ліофілізації змінено.
- 5 Флакони закривають стопорами і поміщають на полиці камери ліофілізації при температурі 20 °С. Далі полиці камери ліофілізації охолоджують до -45 °С відповідною швидкістю руху рампи і витримують при цій температурі протягом 200 хвилин. Далі полиці нагрівають до -20 °С відповідною швидкістю руху рампи і витримують при цій температурі протягом 480 хвилин. Потім полиці повторно охолоджують до -45 °С відповідною швидкістю руху рампи і витримують при цій температурі.
- 10 Через 200 хвилин ліофілізаційну камеру спорожнюють, тиск у камері доводять до 150 мікрон газоподібним азотом. Полиці камери прогрівають до -15 °С відповідною швидкістю руху рампи і витримують при цій температурі протягом 2700 хвилин. Після того, як показники кожної термопари стають -15 °С або вище, полиці прогрівають до 37 °С і витримують при цій температурі протягом 300 хвилин. Після закінчення останнього етапу сушіння тиск у камері відновлюють газоподібним азотом, флакони запечатують і виймають.
- 15 Передліофілізований розчин містить: 52 мМ цитрату; 3% гліцину; і 4.7% трет-бутилового спирту (як вказано далі в Таблиці 27).

Таблиця 27:

## Рецептура партії

No.	Компонент	Кількість/мл	мМ	Партія	Кількість у флаконі
1.	Речовина (VIII-15);	0.001 г	2.6	1.0 г	3.5 мг
2.	Лимонна кислота (моногідрат), похідн. USP/EP	0.00382 г	18.2	3.82 г	13.37 мг
3.	Дигідрат цитрату натрію, похідн.USP/EP	0.00994 г	33.8	9.94 г	34.79 мг
4.	Гліцин, похідн. USP/EP	0.03 г	399.6	30.0 г	105 мг
5.	Трет-бутиловий спирт, похідн. ACS grade	н/д	н/д	47.0 мл	0.1645 мл
6.	Вода для ін'єкцій, похідн. USP/EP	н/д	н/д	До обсягу партії	н/д
7.	Загальний обсяг	н/д	н/д	1000 мл	3.5 мл
8.	Рівень pH (кінцева фаза)	н/д	н/д	5.05	н/д

## 20 Приклад 49: Ліофілізований порошок 4

[0386] У чисту посудину завантажують воду для ін'єкцій. Лимонну кислоту і цитрат натрію додають до води з помішуванням до повного розчинення. У цей розчин вносять N-(2-



піразино)карбоніл-L-феніл-L-лейціонборонову кислоту (VIII-15) з помішуванням до повного розчинення. У посудину додають навішення гліцину, залишки гліцину змивають водою, рідину після промивання вносять в основну посудину. Далі суміш помішують до повного розчинення гліцину. Потім додають воду до обсягу партії. Суміш фільтрують через фільтр з діаметром пор 0.22 мкм. Аліквоти профільтованого розчину поміщають у флакони. Флакони запечатують стопорами і поміщають на полиці камери ліофілізації при температурі 20 °С. Полиці камери ліофілізації охолоджують до -45 °С відповідною швидкістю руху рампи, цей температурний режим витримують протягом 200 хвилин. Далі полиці прогрівають до -20 °С відповідною швидкістю руху рампи, цей температурний режим витримують протягом 480 хвилин. Полиці повторно охолоджують до -45 °С відповідною швидкістю руху рампи і витримують у цьому температурному режимі. Через 200 хвилин камеру ліофілізації спорожнюють, тиск у камері доводять до 150 мікрон газоподібного азоту. Полиці камери підігрівають до -25 °С відповідною швидкістю руху рампи, цей температурний режим витримують протягом 3000 хвилин. Після того, як дані кожної окремої термопари показують -25 °С або вище, полиці прогрівають до 27 °С, цей температурний режим витримують протягом 600 хвилин. Після закінчення останньої фази сушіння тиск у камері нормалізують газоподібним азотом, флакони запечатують і витягають. Передліофілізований розчин містить: 52 мМ цитрату; 3% гліцину (як вказано далі в Таблиці 28).

Таблиця 28:

## Рецептура партії

	Компонент	Кількість/мл	мМ	Партія	Кількість у флаконі
1.	Речовина (VIII-15);	0.001 г	2.6	0.30 г	3.5 мг
2.	Лимонна кислота (моногідрат), похідн.USP/EP	0.004097 г	19.5	1.229 г	14.34 мг
3.	Дигідрат цитрату натрію, похідн.USP/EP	0.009557 г	32.5	2.867 г	33.45 мг
4.	Гліцин, похідн.USP/EP	0.03 г	399.6	9.0 г	105 мг
5.	Вода для ін'єкцій, похідн.USP/EP	н/д	н/д	До обсягу партії	н/д
6.	Загальний обсяг	н/д	н/д	300 мл	3.5 мл
7.	Рівень pH (кінцева фаза)	н/д	н/д	4.90	н/д

Приклад 50: Ліофілізований порошок 5  
[0387] Готується аналогічно до Прикладу 49. Передліофілізований розчин містить: 52 мМ цитрату; 3% гліцину (як вказано в Таблиці 29). У цьому прикладі рівень pH передліофілізованого розчину доводять до кінцевого заміряного рівня pH додаванням 2N HCl.

Таблиця 29:

## Рецептура партії

No.	Компонент	Кількість/мл	мМ	Партія	Кількість у флаконі
1.	Речовина (VIII-15);	0.001 г	2.6	0.30 г	3.5 мг
2.	Лимонна кислота (моногідрат), похідн.USP/EP	0.00168 г	8.0	0.504 г	5.88 мг
3.	Дигідрат цитрату натрію, похідн.USP/EP	0.01294 г	44.0	3.882 г	45.29 мг
4.	Гліцин, похідн. USP/EP	0.03 г	399.6	9.0 г	105 мг
5.	Вода для ін'єкцій, похідн.USP/EP	н/д	н/д	До обсягу партії	н/д
6.	Загальний обсяг партії	н/д	н/д	300 мл	3.5 мл
7.	Рівень pH (кінцева фаза)	н/д	н/д	5.84	н/д

Приклад 50: Ліофілізований порошок 6

[0388] У чисту посудину поміщають воду для ін'єкцій. Далі додають лимонну кислоту й цитрат натрію з помішуванням до повного розчинення. До цього розчину додають 4-(R,S)-(карбоксиметил)-2-((R)-1-(2-(2,5-дихлорбензамідо)ацетамідо)-3-метилбутил)-6-оксо-1,3,2-діоксаборинан-4-карбоксильну кислоту (I-1) з помішуванням до повного розчинення. У посудину

5 додають навішення гліцину, залишок гліцину промивають водою, рідину після промивання зливають в основну ємність. Далі суміш помішують до повного розчинення гліцину. Потім додають воду до обсягу партії. Суміш фільтрують через фільтр з діаметром пор 0.22 мкм. Аліквоти профільтованого розчину поміщають у стерилізовані флакони. Флакони запечатують

10 стопорами і поміщають на полиці камери ліофілізатора при температурі 20 °С. Полиці камери ліофілізації охолоджують до -45 °С відповідною швидкістю руху рампи, цей температурний режим витримують протягом 200 хвилин. Далі полиці підігрівають до -20 °С відповідною швидкістю руху рампи, цей температурний режим витримують протягом 480 хвилин. Потім полиці повторно охолоджують до -45 °С відповідною швидкістю руху рампи, цей температурний режим витримують решту часу. Через 200 хвилин камеру ліофілізатора спорожнюють, а тиск

15 доводять до 150 мікрон газоподібним азотом. Полиці камер прогрівають до -25 °С відповідною швидкістю руху рампи, цей температурний режим витримують протягом 3000 хвилин. Після того, як дані кожної окремої термопари показують -25 °С або вище, полиці прогрівають до 27 °С, цей температурний режим витримують протягом 600 хвилин. Після закінчення останньої фази сушіння тиск у камері нормалізують газоподібним азотом, флакони запечатують і витягають.

20 Рецепт передліофілізованого розчину містить 55 мМ цитрату; 3% гліцину (як вказано далі в Таблиці 30).

Таблиця 30:

Рецептура партії

No.	Компонент	Кількість/мл	мМ	Партія	Кількість у флаконі
1.	Речовина (I-1) [виражається у вигляді кількості речовини (VIII-1)]	0.001 г	2.75	0.50 г	3.5 мг
2.	Лимонна кислота (моногідрат), похідн. USP/EP	0.0012 г	5.5	0.578 г	4.2 мг
3.	Дигідрат цитрату натрію, похідн. USP/EP	0.0147 г	49.5	7.279 г	51.45 мг
4.	Гліцин, похідн. USP/EP	0.03 г	399.6	15.0 г	105 мг
5.	Вода для ін'єкцій, похідн. USP/EP	н/д	н/д	До обсягу партії	н/д
6.	Загальний обсяг	н/д	н/д	500 мл	3.5 мл

## Приклад 51: Відновлення ліофілізованих порошків

25 [0389] Ліофілізовані порошки (наприклад, приготовані за методикою в прикладах 46-50) аналізуються з використанням РПДГ, ДСК, газової хроматографії та аналізу (за методом Карла Фішера (Karl Fisher)) осаду на фільтрі, стабільності фільтрату, залишкового розчинника, і залишкового вмісту вологи, відповідно. Ліофілізовані порошки підлягають відновленню

30 відповідною кількістю стерильної води для ін'єкцій або стерильним 0.9% розчином натрію хлориду для ін'єкцій. Відновлені розчини також підлягають аналізу з застосування високоефективної рідинної хроматографії ВЕРХ (HPLC) та ЯМР на предмет чистоти і процентного вмісту ефіру.

Приклад 52: Приготування рецептури 4-(R,S)-(карбоксиметил)-2-((R)-1-(2-(2,5-дихлорбензамідо)ацетамідо)-3-метилбутил)-6-оксо-1,3,2-діоксаборинан-4-карбоксильної

35 кислоти (I-1) (Форма 2) для парентерального введення або для приймання всередину

[0390] У посудину завантажують воду і моногідрат лимонної кислоти, а також дигідрат цитрату натрію (останній вносять з помішуванням до повного розчинення). До цього розчину додають 4-(R,S)-(карбоксиметил)-2-((R)-1-(2-(2,5-дихлорбензамідо)ацетамідо)-3-метилбутил)-6-оксо-1,3,2-діоксаборинан-4-карбоксильну кислоту (I-1) (Форма 2), потім суміш помішують до

40 повного розчинення. До цього розчину з помішуванням (до повного розчинення) додають натрію хлорид. Далі вносять воду в достатній кількості до отримання необхідного розрахункового обсягу партії, потім розчин фільтрують через ПЕМ-мембрану (0.2 мкм). Аліквоти фільтрованого розчину поміщають у флакони. Флакони запечатують стопорами і зберігають при -20 °С.

Рецептура партії і кожного окремого флакона наведені далі в Таблиці 31.

Таблиця 31:

Рецептура партії

No.	Компонент	кількість/мл	мМ	Партія	Кількість у флаконі
1.	Речовина (I-1) [виражається у вигляді кількості речовини (VIII-1)]	0.001 г	2.75	20 г	3.3 мг
2.	Лимонна кислота (моногідрат), похідн.USP/EP	0.0012 г	5.5	23.198 г	3.282 мг
3.	Дигідрат цитрату натрію, похідн.USP/EP	0.0147 г	49.5	291.183 г	48.05 мг
4.	Натрію хлорид, похідн.USP/EP	0.0045 г	77	89.991 г	14.85 мг
5.	Вода для ін'єкцій, похідн.USP/EP	н/д	н/д	До обсягу партії	н/д
6.	Загальний обсяг	н/д	н/д	20 L	3.3 мл
7.	Рівень pH (кінцева фаза)	н/д	н/д	5.72	н/д

#### Приклад 53: Аналітичні тести – Методика 1

5 [0391] ВЕРХ зі зворотною фазою проводять з використанням колони C8 при 25 °C з ультрафіолетовою детекцією при 225 нм.

[0392] Мобільна фаза: система градієнтів починається при 85% мобільної фази А (0.01% трифтороцтова кислота у воді) і при 15% мобільної фази В (0.01% трифтороцтова кислота в ацетонітрилі), закінчується при 75% мобільної фази В через 40 хвилин.

10 [0393] Тестований зразок виходить шляхом розчинення вмісту капсул у розчиннику, яким є ацетонітрил і 20 мМ цитратний буфер у співвідношенні 15:85 (об'ємне співвідношення). За цих умов середовища-розчинника речовина з формулою (I-1) повністю гідролізує ефірну (цитратну) частину молекули з отриманням речовини з формулою (VIII-1) у молекулярному співвідношенні 1:1. Присутність речовини з формулою (VIII-1) у досліджуваному зразку підтверджується шляхом  
15 порівняння часу утримання зразка з таким у референсного стандарту. Кількість речовини з формулою (VIII-1) у зразку розраховується за ділянкою під піком хроматограми, за ваговим співвідношенням (у тому числі і за перерахунком молекулярної маси) з ділянкою під піком при дослідженні референсного стандарту. Використовуваний референсний стандарт має відому кількість речовини з формулою (I-1), відомий ступінь чистоти, приготований за тих самих умов  
20 (середовище гідролізу), що і випробуваний зразок. Межа точності кількісного визначення при цьому методі 0.05%, розрахункова межа виявлення має похибку 0.02%.

#### Приклад 54: Аналітичні тести – Методика 2

25 [0394] ВЕРХ з нормальною фазою проводять з використанням ізократної елюції з мобільною фазою 40/60/0.1 (об'ємне співвідношення) ТГФ/п-Гексан/ТФА на ціанідній колонці для ВЕРХ при 25 °C протягом 8 хвилин, з детекцією в УФ-спектрі при довжині хвилі 230 нм.

[0395] Досліджуваний зразок отримують шляхом розчинення вмісту капсули ТГФ/п-гексані (співвідношення 40/60 за об'ємом). За цих умов речовина з формулою (I-1) не гідролізується до речовини з формулою (VIII-1). Кількість речовини з формулою (VIII-1) у зразку розраховують за ділянкою під піком хроматограми (з використанням вагового порівняння) у порівнянні з ділянкою  
30 під піком на хроматограмі референсного стандарту. Референсний стандарт у цьому випадку має відому кількість речовини з формулою (VIII-1), відомий ступінь чистоти при приготуванні при тих самих умовах, що і зразок. Межа точності кількісного визначення речовини з формулою (I-1) при цьому методі 0.2%.

35 [0396] Щоб розрахувати кількість речовини з формулою (I-1) у зразку, використовують результати обох аналітичних методів. Аналітична Методика 1 використовується для розрахунку кількості на основі маси речовини з формулою (VIII-1) у зразку, що містить речовину з формулою (I-1). Аналітична Методика 2 також використовується для розрахунку кількості речовини з формулою (VIII-1) у зразку (містить речовини з формулою (I-1)) без застосування гідролізу.

40 [0397] Кількість речовини з формулою (VIII-1), отриманої при використанні аналітичної методики 1, мінус кількість речовини з формулою (VIII-1), отриманої при використанні аналітичної методики 2, дозволяє отримати точну кількість речовини з формулою (VIII-1), що

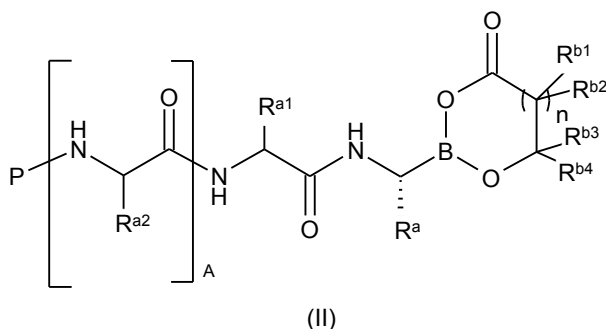
утворюється при викликанні гідролізу речовини з формулою (I-1) у досліджуваному зразку. Взявши за основу молекулярне співвідношення 1 до 1, після розрахунку молекулярної маси можна одержати кількість речовини з формулою (I-1) у зразку.

[0398] Тоді як викладений вище винахід було описано в деяких деталях з метою ясності розуміння, ці часткові варіанти втілення винаходу слід сприймати в показовому плані, а не як обмежувальні рамки застосування цього винаходу. Фахівець у цій галузі після прочитання цього викладу зможе оцінити ту безліч варіантів і змін (без відхилення від суті винаходу), перелік яких буде швидше визначено доданими заявленими положеннями патентної формули, ніж числом специфічних втілень винаходу.

[0399] Цей патент і конкретні літературні джерела, покликання на яких подано в тексті, встановлюють рівень обізнаності, доступний фахівцям у цій галузі. Якщо не вказано інакше, слід вважати, що всі технічні і наукові терміни, які використовуються тут і далі, мають те ж значення, що і в загальноприйнятому вживанні (для фахівців в галузі, до якої належить винахід). Видані патенти, додатки та покликання на літературні джерела, вказані тут і далі, об'єднані тим, що мають безпосереднє, суто специфічне та індивідуальне відношення до сфери винаходу. У разі невідповідності, цей виклад винаходу, в тому числі і щодо використаних визначень, підлягає контролю.

## ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

### 1. Спосіб одержання сполуки формули (II)



або її фармацевтично прийнятної солі, де

A дорівнює 0, 1 або 2;

P являє собою  $R^c-C(O)-$ ;  $R^c$  являє собою  $R^D$ ;  $R^D$  являє собою заміщену або незаміщену моно- або біциклічну кільцеву систему, вибрану з фенілу, піридинілу, піримідинілу, нафтилу, бензімідазолілу, хінолінілу, ізохінолінілу, хіноксалінілу, тетрагідрохінолінілу, тетрагідроізохінолінілу, тетрагідрохіноксалінілу і дигідробензоксазінілу;

$R^a$  являє собою водень,  $C_{1-6}$ аліфатичний,  $C_{1-6}$ фтораліфатичний,  $-(CH_2)_m-CH_2-R^B$ ,  $-(CH_2)_m-CH_2-NHC(=NR^4)NH-Y$ ,  $-(CH_2)_m-CH_2-CON(R^4)_2$ ,  $-(CH_2)_m-CH_2-N(R^4)CON(R^4)_2$ ,  $-(CH_2)_m-CH(R^6)N(R^4)_2$ ,  $-(CH_2)_m-CH(R^{5a})-OR^{5b}$  або  $-(CH_2)_m-CH(R^5)-SR^5$ ;

$R^{a1}$  являє собою водень,  $C_{1-6}$ аліфатичний,  $C_{1-6}$ фтораліфатичний,  $-(CH_2)_m-CH_2-R^B$ ,  $-(CH_2)_m-CH_2-NHC(=NR^4)NH-Y$ ,  $-(CH_2)_m-CH_2-CON(R^4)_2$ ,  $-(CH_2)_m-CH_2-N(R^4)CON(R^4)_2$ ,  $-(CH_2)_m-CH(R^6)N(R^4)_2$ ,  $-(CH_2)_m-CH(R^{5a})-OR^{5b}$  або  $-(CH_2)_m-CH(R^5)-SR^5$ ;

кожний  $R^{a2}$  незалежно являє собою водень,  $C_{1-6}$ аліфатичний,  $C_{1-6}$ фтораліфатичний,  $-(CH_2)_m-CH_2-R^B$ ,  $-(CH_2)_m-CH_2-NHC(=NR^4)NH-Y$ ,  $-(CH_2)_m-CH_2-CON(R^4)_2$ ,  $-(CH_2)_m-CH_2-N(R^4)CON(R^4)_2$ ,  $-(CH_2)_m-CH(R^6)N(R^4)_2$ ,  $-(CH_2)_m-CH(R^{5a})-OR^{5b}$  або  $-(CH_2)_m-CH(R^5)-SR^5$ ;

кожний  $R^B$  незалежно являє собою заміщену або незаміщену моно- або біциклічну кільцеву систему;

кожний  $R^4$  незалежно являє собою водень або заміщену або незаміщену аліфатичну, арильну, гетероарильну або гетероциклічну групу; або два  $R^4$  на одному атомі азоту, взяті разом з атомом азоту, утворюють заміщене або незаміщене 4-8-членне гетероциклічне кільце, яке має, у доповнення до атома азоту, 0-2 гетероатоми у кільці, незалежно вибрані з атомів N, O і S;

кожний  $R^5$  незалежно являє собою водень або заміщену або незаміщену аліфатичну, арильну, гетероарильну або гетероциклічну групу;

кожний  $R^{5a}$  незалежно являє собою водень або заміщену або незаміщену аліфатичну, арильну, гетероарильну або гетероциклічну групу;

кожний  $R^{5b}$  незалежно являє собою водень або заміщену або незаміщену аліфатичну, арильну, гетероарильну або гетероциклічну групу;

кожний  $R^6$  незалежно представляє заміщену або незаміщену аліфатичну, арильну або гетероарильну групу;

Y являє собою водень, -CN або -NO<sub>2</sub>;

m дорівнює 0, 1 або 2;

5 кожний з  $R^{b1}$  і  $R^{b2}$  незалежно являє собою водень,  $-(CH_2)_p-OH$ ,  $-(CH_2)_p-CO_2H$ , де p дорівнює 0, 1 або 2; або заміщену або незаміщену аліфатичну, арильну, гетероарильну або гетероциклічну групу;

кожний з  $R^{b3}$  і  $R^{b4}$  незалежно являє собою водень,  $-(CH_2)_p-CO_2H$ , де p дорівнює 0, 1 або 2; або заміщену або незаміщену аліфатичну, арильну, гетероарильну або гетероциклічну групу;

10 або  $R^{b2}$  і  $R^{b4}$  кожний незалежно являє собою водень, і  $R^{b1}$  і  $R^{b3}$ , взяті разом з атомами вуглецю, до яких вони приєднані, утворюють незаміщене або заміщене конденсоване 4-8-членне неароматичне кільце, яке містить 0-3 гетероатоми у кільці, вибрані з групи, яка складається з O, N і S, де вказане кільце необов'язково може бути сконденсоване з незаміщеним або заміщеним 4-8-членним неароматичним кільцем або 5-6-членним ароматичним кільцем, яке містить 0-3

15 гетероатоми у кільці, вибрані з групи, яка складається з O, N і S; або  $R^{b2}$  і  $R^{b4}$  відсутні, і  $R^{b1}$  і  $R^{b3}$ , взяті разом з атомами вуглецю, до яких вони приєднані, утворюють незаміщене або заміщене конденсоване 5-6-членне ароматичне кільце, яке містить 0-3 гетероатоми в кільці, вибрані з групи, яка складається з O, N і S, де вказане кільце необов'язково може бути сконденсоване з незаміщеним або заміщеним 4-8-членним неароматичним кільцем або 5-6-членним ароматичним кільцем, яке містить 0-3 гетероатоми у

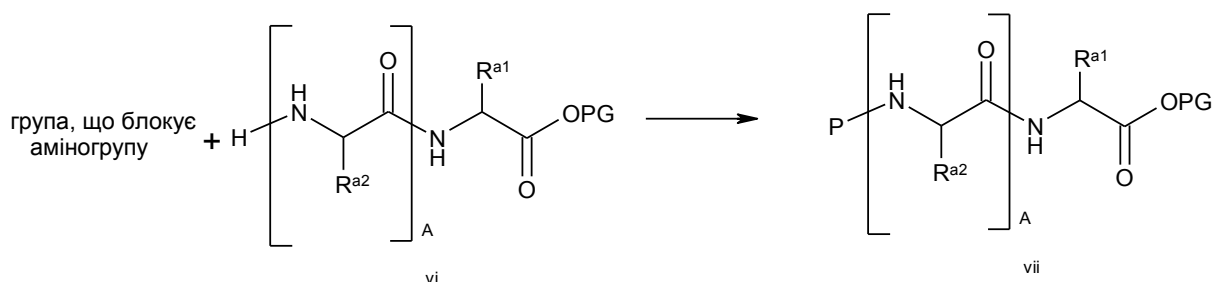
кільці, вибрані з групи, яка складається з O, N і S; i

n дорівнює 0 або 1;

де спосіб включає:

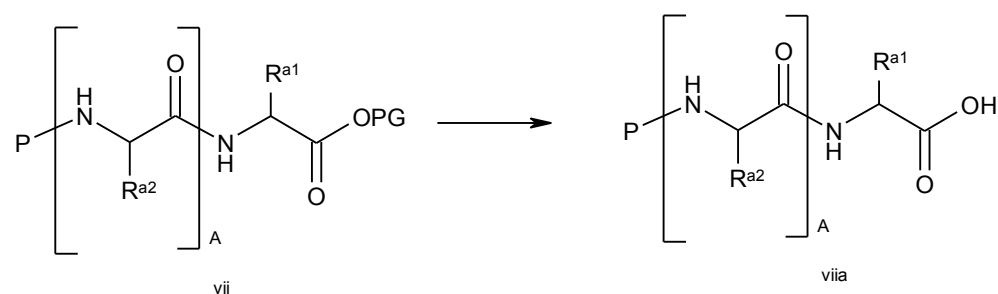
(1a) сполучення сполуки формули (vi) з групою, яка блокує аміногрупу, з утворенням сполуки

формули (vii)

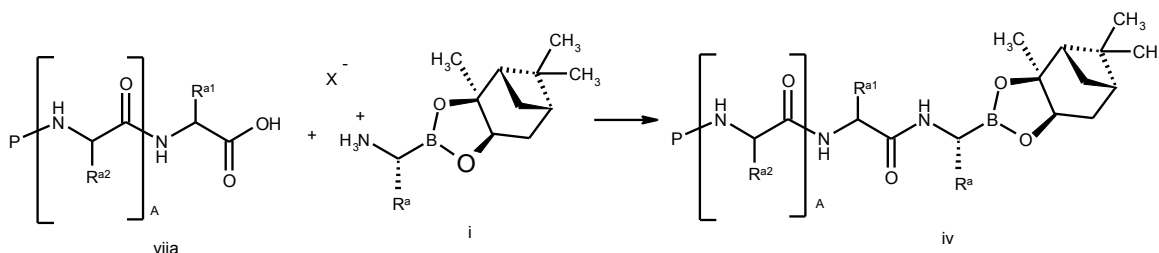


30 де PG являє собою водень або захисну групу;

(2a) зняття захисту зі сполуки формули (vii) з утворенням сполуки формули (viiia)



35 (3a) сполучення сполуки формули (viiia) зі сполукою формули (i) з утворенням сполуки формули (iv)

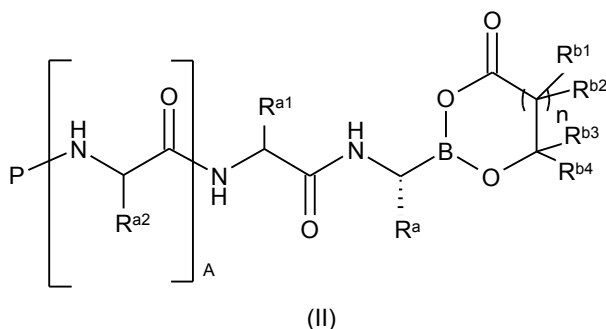


де  $X^-$  являє собою  $CF_3CO_2^-$ ;

(4) зняття захисту з боронової кислоти сполуки формули (iv); i

- 5 (5) взаємодію сполуки зі знятим захистом з альфа-гідроксикарбоною кислотою або бета-гідроксикарбоною кислотою з утворенням сполуки формули (II).

2. Спосіб одержання сполуки формули (II)



10

або її фармацевтично прийнятної солі, де

A дорівнює 0, 1 або 2;

P являє собою  $R^c-C(O)-$ ;  $R^c$  являє собою  $R^D$ ;  $R^D$  являє собою заміщену або незаміщену моно- або біциклічну кільцеву систему, вибрану з фенілу, піридинілу, піримідинілу, нафтилу, бензімідазолілу, хінолінілу, ізохінолінілу, хіноксалінілу, тетрагідрохінолінілу, тетрагідроізохінолінілу, тетрагідрохіноксалінілу і дигідробензоксазінілу;

15

$R^a$  являє собою водень,  $C_{1-6}$ аліфатичний,  $C_{1-6}$ фтораліфатичний,  $-(CH_2)_m-CH_2-R^B$ ,  $-(CH_2)_m-CH_2-NHC(=NR^4)NH-Y$ ,  $-(CH_2)_m-CH_2-CON(R^4)_2$ ,  $-(CH_2)_m-CH_2-N(R^4)CON(R^4)_2$ ,  $-(CH_2)_m-CH(R^6)N(R^4)_2$ ,  $-(CH_2)_m-CH(R^{5a})-OR^{5b}$  або  $-(CH_2)_m-CH(R^5)-SR^5$ ;

20

$R^{a1}$  являє собою водень,  $C_{1-6}$ аліфатичний,  $C_{1-6}$ фтораліфатичний,  $-(CH_2)_m-CH_2-R^B$ ,  $-(CH_2)_m-CH_2-NHC(=NR^4)NH-Y$ ,  $-(CH_2)_m-CH_2-CON(R^4)_2$ ,  $-(CH_2)_m-CH_2-N(R^4)CON(R^4)_2$ ,  $-(CH_2)_m-CH(R^6)N(R^4)_2$ ,  $-(CH_2)_m-CH(R^{5a})-OR^{5b}$  або  $-(CH_2)_m-CH(R^5)-SR^5$ ;

25

кожний  $R^{a2}$  незалежно являє собою водень,  $C_{1-6}$ аліфатичний,  $C_{1-6}$ фтораліфатичний,  $-(CH_2)_m-CH_2-R^B$ ,  $-(CH_2)_m-CH_2-NHC(=NR^4)NH-Y$ ,  $-(CH_2)_m-CH_2-CON(R^4)_2$ ,  $-(CH_2)_m-CH_2-N(R^4)CON(R^4)_2$ ,  $-(CH_2)_m-CH(R^6)N(R^4)_2$ ,  $-(CH_2)_m-CH(R^{5a})-OR^{5b}$  або  $-(CH_2)_m-CH(R^5)-SR^5$ ;

кожний  $R^B$  незалежно являє собою заміщену або незаміщену моно- або біциклічну кільцеву систему;

кожний  $R^4$  незалежно являє собою водень або заміщену або незаміщену аліфатичну, арильну, гетероарильну або гетероциклічну групу; або два  $R^4$  на одному атомі азоту, взяті разом з атомом азоту, утворюють заміщене або незаміщене 4-8-членне гетероциклічне кільце, яке має, у доповнення до атома азоту, 0-2 гетероатоми у кільці, незалежно вибрані з атомів N, O і S;

30

кожний  $R^5$  незалежно являє собою водень або заміщену або незаміщену аліфатичну, арильну, гетероарильну або гетероциклічну групу;

кожний  $R^{5a}$  незалежно являє собою водень або заміщену або незаміщену аліфатичну, арильну, гетероарильну або гетероциклічну групу;

35

кожний  $R^{5b}$  незалежно являє собою водень або заміщену або незаміщену аліфатичну, арильну, гетероарильну або гетероциклічну групу;

кожний  $R^6$  незалежно являє собою заміщену або незаміщену аліфатичну, арильну або гетероарильну групу;

40

Y являє собою водень,  $-CN$  або  $-NO_2$ ;

m дорівнює 0, 1 або 2;

кожний з  $R^{b1}$  і  $R^{b2}$  незалежно являє собою водень,  $-(CH_2)_p-OH$ ,  $-(CH_2)_p-CO_2H$ , де  $p$  дорівнює 0, 1 або 2; або заміщену або незаміщену аліфатичну, арильну, гетероарильну або гетероциклічну групу;

кожний з  $R^{b3}$  і  $R^{b4}$  незалежно являє собою водень,  $-(CH_2)_p-CO_2H$ , де  $p$  дорівнює 0, 1 або 2; або заміщену або незаміщену аліфатичну, арильну, гетероарильну або гетероциклічну групу;

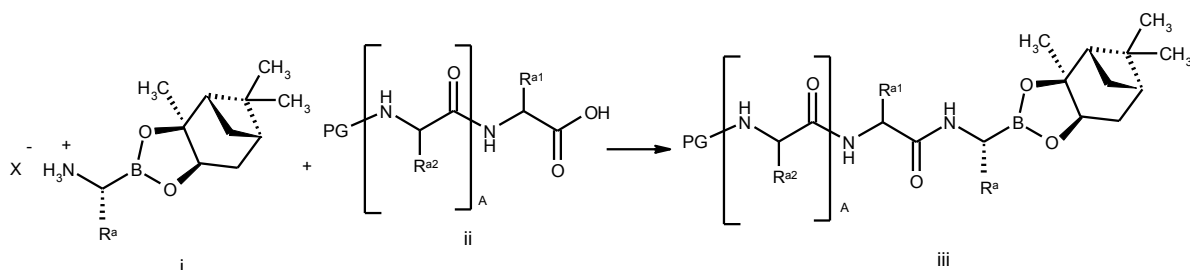
або  $R^{b2}$  і  $R^{b4}$  кожний незалежно являє собою водень, і  $R^{b1}$  і  $R^{b3}$ , взяті разом з атомами вуглецю, до яких вони приєднані, утворюють незаміщене або заміщене конденсоване 4-8-членне неароматичне кільце, яке містить 0-3 гетероатоми у кільці, вибрані з групи, яка складається з O, N і S, де вказане кільце необов'язково може бути сконденсоване з незаміщеним або заміщеним 4-8-членним неароматичним кільцем або 5-6-членним ароматичним кільцем, яке містить 0-3 гетероатоми у кільці, вибрані з групи, яка складається з O, N і S;

або  $R^{b2}$  і  $R^{b4}$  відсутні, і  $R^{b1}$  і  $R^{b3}$ , взяті разом з атомами вуглецю, до яких вони приєднані, утворюють незаміщене або заміщене конденсоване 5-6-членне ароматичне кільце, яке містить 0-3 гетероатоми у кільці, вибрані з групи, яка складається з O, N і S, де вказане кільце необов'язково може бути сконденсоване з незаміщеним або заміщеним 4-8-членним неароматичним кільцем або 5-6-членним ароматичним кільцем, яке містить 0-3 гетероатоми у кільці, вибрані з групи, яка складається з O, N і S; і

$n$  дорівнює 0 або 1;

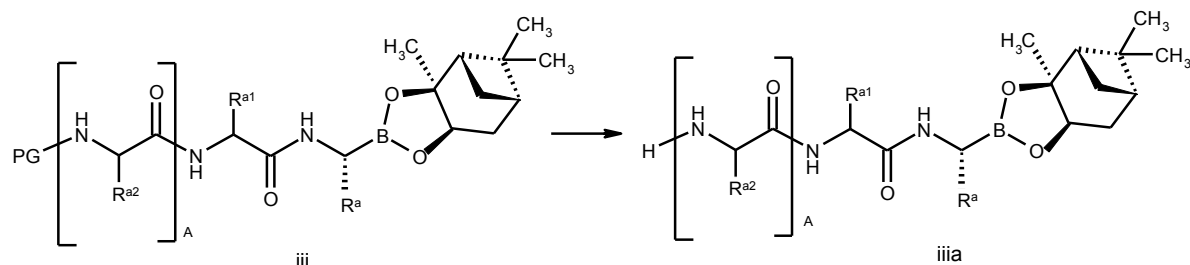
де спосіб включає:

(1) сполучення сполуки формули (i) зі сполукою формули (ii) з утворенням сполуки формули (iii)

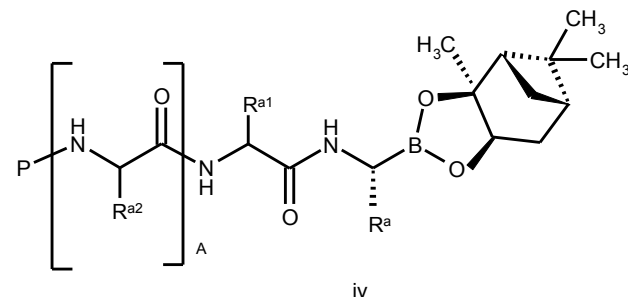


де  $X^-$  - являє собою  $CF_3CO_2^-$ ; і PG являє собою водень або захисну групу;

(2) зняття захисту зі сполуки формули (iii) з утворенням сполуки формули (iiiа)



(3) сполучення сполуки формули (iiiа) з групою, яка блокує аміногрупу, з утворенням сполуки формули (iv)



(4) зняття захисту з боронової кислоти сполуки формули (iv); і

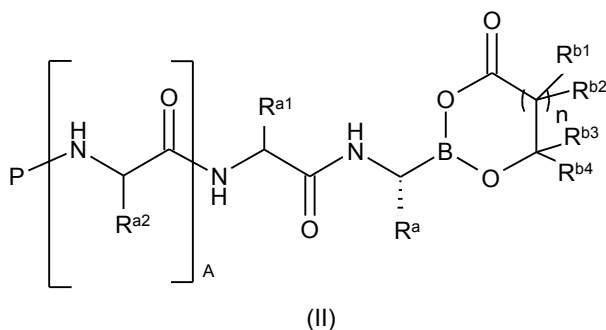
(5) взаємодію сполуки зі знятим захистом з альфа-гідроксикарбоною кислотою або бета-гідроксикарбоною кислотою з утворенням сполуки формули (II).

3. Спосіб за п. 1 або 2, де:

- (а) стадію реакції (1) або (1а), або стадію (3) або (3а), або обидві стадії (1) і (3), або обидві стадії (1а) і (3а), проводять у присутності пептидного реагенту сполучення, де пептидний реагент сполучення необов'язково вибирають з групи, яка складається з карбодіімідного реагенту, фосфонієвого реагенту і уронієвого реагенту, наприклад, де пептидний реагент сполучення вибирають з одного або більше з групи, яка складається з дициклогексилкарбодііміду (DCC), 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодііміду (EDC), гексафторфосфату бензотриазол-1-ілокситрис(диметиламіно)фосфонію (BOP) і тетрафторборату O-(1H-бензотриазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуранію (TBTU); і/або
- (b) спосіб додатково включає перетворення фрагменту карбонової кислоти сполуки (ii) у активований складний ефір або галогенангідрид кислоти до реакції на стадії (1) або (3а), наприклад, де вказаний активований складний ефір або галогенангідрид кислоти являє собою складний ефір O-(N-гідроксисукциніміду); і/або
- (c) стадію реакції (3) або (1а) проводять у присутності тетрагідрофурану; і/або
- (d) стадію реакції (4) проводять у присутності органічного акцептора боронової кислоти, нижчого алканолу, C<sub>5-8</sub> вуглеводневого розчинника і водної мінеральної кислоти, де мінеральна кислота необов'язково являє собою соляну кислоту і/або де органічний акцептор боронової кислоти необов'язково являє собою i-BuB(OH)<sub>2</sub>; і/або
- (e) стадію реакції (5) проводять у присутності розчинника, вибраного з групи, яка складається з етилацетату, метилізобутилкетону, ацетону, ацетонітрилу, 2-метилтетрагідрофурану, анізолу, ізопропілацетату, диметоксіетану, тетрагідрофурану, діоксану, дихлорметану, толуолу, гептану, метилциклогексану, трет-бутилметилового ефіру і будь-якої їх комбінації; і/або
- (f) стадію реакції (5) проводять у присутності каталізатора, де каталізатор являє собою органічну основу аміну, наприклад, де каталізатор вибирають з групи, яка складається з триетиламіну, триетилендіаміну, піридину, колідину, 2,6-лутидину, 4-диметиламінопіридину, ди-трет-бутилпіридину, N-метилморфоліну, N-метилпіперидину, тетраметилгуанідину, діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-ену (DBU), 1,4-діазабіцикло[2.2.2]октану, 1,5-діазабіцикло[4.3.0]нон-5-ену, N,N'-діізопропілетиламіну або будь-якої їх комбінації; і/або
- (g) на стадії реакції (5) альфа-гідроксикарбонову кислоту або бета-гідроксикарбонову кислоту завантажують у розчинник при температурі між приблизно 40 °C і приблизно 80 °C; і/або
- (f) PG являє собою захисну групу, вибрану з групи, яка складається з ацильної захисної групи і уретанової захисної групи, наприклад, де PG являє собою захисну групу, вибрану з групи, яка складається з формілу, ацетилу, сукцинілу, метоксисукцинілу, трет-бутоксикарбонілу (Boc), бензилоксикарбонілу (Cbz) і флуоренілметоксикарбонілу (Fmoc).

4. Спосіб за будь-яким з попередніх пунктів, який додатково включає (6) виділення сполуки формули (II) у твердому кристалічному вигляді.

5. Спосіб одержання сполуки формули (II)



або її фармацевтично прийнятної солі, де

A дорівнює 0, 1 або 2;

- Р являє собою R<sup>c</sup>-C(O)-; R<sup>c</sup> являє собою R<sup>D</sup>; R<sup>D</sup> представляє заміщену або незаміщену моно- або біциклічну кільцеву систему, вибрану з фенілу, піридинілу, піримідинілу, нафтилу, бензімідазолілу, хінолінілу, ізохінолінілу, хіноксалінілу, тетрагідрохінолінілу, тетрагідроізохінолінілу, тетрагідрохіноксалінілу і дигідробензоксазінілу;

- R<sup>a</sup> являє собою водень, C<sub>1-6</sub>аліфатичний, C<sub>1-6</sub>фтораліфатичний, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-CH<sub>2</sub>-R<sup>B</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-CH<sub>2</sub>-NHC(=NR<sup>4</sup>)NH-Y, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-CH<sub>2</sub>-CON(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-CH<sub>2</sub>-N(R<sup>4</sup>)CON(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-CH(R<sup>6</sup>)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-CH(R<sup>5a</sup>)-OR<sup>5b</sup> або -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-CH(R<sup>5</sup>)-SR<sup>5</sup>;



$R^{a1}$  являє собою водень,  $C_{1-6}$ аліфатичний,  $C_{1-6}$ фтораліфатичний,  $-(CH_2)_m-CH_2-R^B$ ,  $-(CH_2)_m-CH_2-NHC(=NR^4)NH-Y$ ,  $-(CH_2)_m-CH_2-CON(R^4)_2$ ,  $-(CH_2)_m-CH_2-N(R^4)CON(R^4)_2$ ,  $-(CH_2)_m-CH(R^6)N(R^4)_2$ ,  $-(CH_2)_m-CH(R^{5a})-OR^{5b}$  або  $-(CH_2)_m-CH(R^5)-SR^5$ ;

5 кожний R<sup>a2</sup> незалежно являє собою водень, C<sub>1-6</sub>аліфатичний, C<sub>1-6</sub>фтораліфатичний, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-CH<sub>2</sub>-R<sup>B</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-CH<sub>2</sub>-NHC(=NR<sup>4</sup>)NH-Y, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-CH<sub>2</sub>-CON(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-CH<sub>2</sub>-N(R<sup>4</sup>)CON(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-CH(R<sup>6</sup>)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-CH(R<sup>5a</sup>)-OR<sup>5b</sup> або -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-CH(R<sup>5</sup>)-SR<sup>5</sup>;

кожний  $R^B$  незалежно являє собою заміщену або незаміщену моно- або біциклічну кільцеву систему;

10 кожний R<sup>4</sup> незалежно являє собою водень або заміщену або незаміщену аліфатичну, арильну, гетероарильну або гетероциклічну групу; або два R<sup>4</sup> на одному атомі азоту, взяті разом з атомом азоту, утворюють заміщене або незаміщене 4-8-членне гетероциклічне кільце, яке має, у доповнення до атома азоту, 0-2 гетероатоми у кільці, незалежно вибрані з атомів N, O і S;

до якого R<sup>5</sup> незалежно являє собою водень або заміщену або незаміщену аліфатичну, арильну, гетероарильну або гетероциклічну групу;

15 кожний R<sup>5a</sup> незалежно являє собою водень або заміщену або незаміщену аліфатичну, арильну, гетероарильну або гетероциклічну групу;

гетероарильну або гетероциклільну групу; кожний R<sup>5b</sup> незалежно являє собою водень або заміщену або незаміщену аліфатичну, арильну, гетероарильну або гетероциклільну групу;

20 гетероарильну або гетеродимітильну групу;  
кожний R<sup>6</sup> незалежно являє собою заміщену або незаміщену аліфатичну, арильну або гетероарильну групу;

У являє собою водень, -CN або -NO<sub>2</sub>;

т дорівнює 0, 1 або 2:

кожний з  $R^{b1}$  і  $R^{b2}$  незалежно являє собою водень,  $-(CH_2)_p-OH$ ,  $-(CH_2)_p-CO_2H$ , де  $p$  дорівнює 0, 1 або 2; або заміщену або незаміщену аліфатичну, арильну, гетероарильну або гетероциклічну групу;

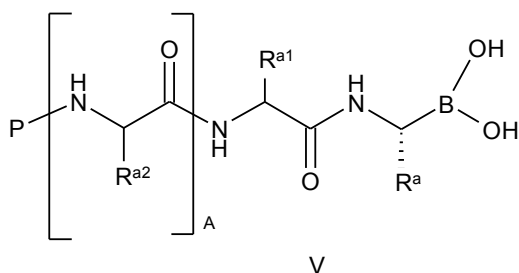
кожний з  $R^{b3}$  і  $R^{b4}$  незалежно являє собою водень,  $-(CH_2)_p-CO_2H$ , де  $p$  дорівнює 0, 1 або 2; або заміщену або незаміщену аліфатичну, арильну, гетероарильну або гетероциклічну групу;

або R<sup>b2</sup> і R<sup>b4</sup> кожний незалежно являє собою водень, і R<sup>b1</sup> і R<sup>b3</sup>, взяті разом з атомами вуглецю, до яких вони приєднані, утворюють незаміщене або заміщене конденсоване 4-8-членне неароматичне кільце, що містить 0-3 гетероатоми у кільці, вибрані з групи, яка складається з O, N і S, де вказане кільце необов'язково може бути сконденсоване з незаміщеним або заміщеним 4-8-членним неароматичним кільцем або 5-6-членним ароматичним кільцем, яке містить 0-3 гетероатоми у кільці, вибрані з групи, яка складається з O, N і S;

35 або  $R^{b2}$  і  $R^{b4}$  відсутні, і  $R^{b1}$  і  $R^{b3}$ , взяті разом з атомами вуглецю, до яких вони приєднані, утворюють незаміщене або заміщене конденсоване 5-6-членне ароматичне кільце, яке містить 0-3 гетероатоми у кільці, вибрані з групи, яка складається з O, N і S, де вказане кільце необов'язково може бути сконденсоване з незаміщеним або заміщеним 4-8-членним неароматичним кільцем або 5-6-членним ароматичним кільцем, яке містить 0-3 гетероатоми у кільці, вибрані з групи, яка складається з O, N і S; і

40  $n$  дорівнює 0 або 1;

де спосіб включає взаємодію сполуки формули (v)



45 з альфа-гідроксикарбоною кислотою або бета-гідроксикарбоною кислотою з утворенням сполуки формули (II).

6. Спосіб за п. 5, де:

(а) реакцію проводити у присутності розчинника, вибраного з групи, яка складається з етилацетату, метилізобутилкетону, ацетону, ацетонітрилу, 2-метилтетрагідрофурану, анізолу, ізопропілацетату, диметоксітану, тетрагідрофурану, діоксану, дихлорметану, толуолу, гептану, метилциклогексану, трет-бутилметилового ефіру і будь-якої їх комбінації; і/або

(b) реакцію проводять у присутності каталізатора, де каталізатор являє собою органічну основу аміну, наприклад, де каталізатор вибирають з групи, яка складається з триетиламіну, триетилендіаміну, піридину, колідину, 2,6-лутидину, 4-диметиламінопіридину, ди-трет-бутилпіридину, N-метилморфоліну, N-метилпіперидину, тетраметилгуанідину, діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-ену (DBU), 1,4-діазабіцикло[2.2.2]октану, 1,5-діазабіцикло[4.3.0]нон-5-ену, N,N'-діізопропілетиламіну або будь-якої їх комбінації; і/або

(c) реакція включає нагрівання альфа-гідроксикарбонової кислоти і бета-гідроксикарбонової кислоти у розчиннику і охолодження розчину, де охолодження необов'язково включає неконтрольоване охолодження розчину доти, поки внутрішня температура не досягне приблизно 25 °C, де співрозчинник необов'язково додають під час охолодження, наприклад, де співрозчинник вибирають з групи, яка складається з гептану, метилциклогексану, толуолу, трет-бутилметилового ефіру, етилацетату або будь-якої їх комбінації.

7. Спосіб за п. 5 або 6, який додатково включає виділення сполуки формули (II) у твердому кристалічному вигляді.

8. Спосіб за будь-яким з попередніх пунктів, де  $R^D$  вибирають з заміщеного або незаміщеного фенолу, піридинілу, піримідинілу і дигідробензоксазинілу.

9. Спосіб за будь-яким з попередніх пунктів, де кожний з  $R^{b3}$  і  $R^{b4}$  незалежно являє собою водень або  $-(CH_2)_p-CO_2H$ , де  $p$  дорівнює 0 або 1.

10. Спосіб за будь-яким з попередніх пунктів, де кожний за  $R^{b1}$  і  $R^{b2}$  незалежно являє собою водень.

11. Спосіб за будь-яким з попередніх пунктів, де:  $A$  дорівнює 0;

$R^a$  являє собою  $C_{1-6}$ алкіл; і

$R^{a1}$  являє собою водень.

12. Спосіб за будь-яким з попередніх пунктів, де  $R^D$  являє собою 2,5-дихлорфеніл.

13. Спосіб за будь-яким з попередніх пунктів, де

$A$  дорівнює 0;

$R^D$  являє собою 2,5-дихлорфеніл;

$R^a$  являє собою ізобутил; і

$R^{a1}$  являє собою водень.

14. Спосіб за будь-яким з попередніх пунктів, де:

кожний  $R^{b1}$  і  $R^{b2}$  незалежно являє собою водень;

кожний  $R^{b3}$  і  $R^{b4}$  незалежно являє собою  $-(CH_2)_p-CO_2H$ ; і

$p$  дорівнює 0 або 1.

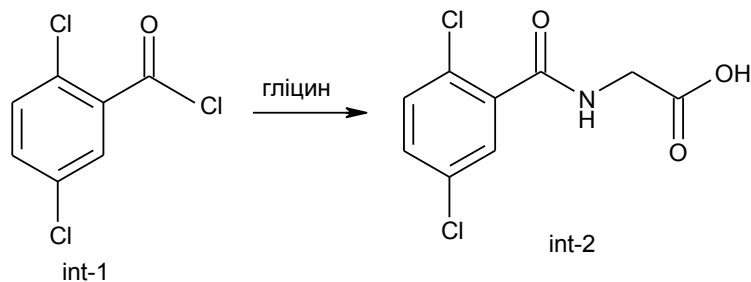
15. Спосіб за будь-яким з попередніх пунктів, де альфа-гідроксикарбонова кислота або бета-гідроксикарбонова кислота являє собою лимонну кислоту.

16. Спосіб за будь-яким з попередніх пунктів, де сполука формули (II) являє собою:

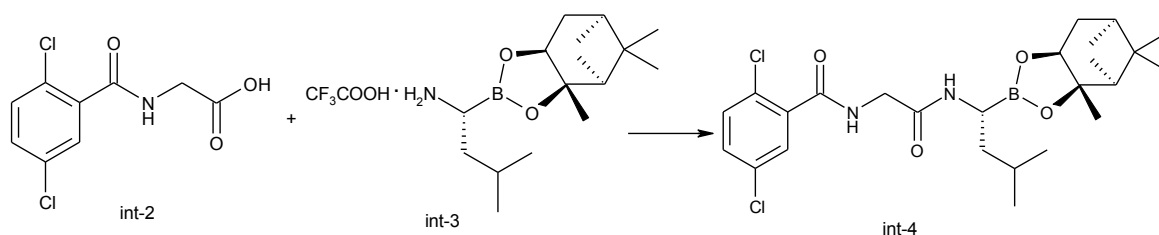
2,2'-{2-[(1R)-1-({[(2,5-дихлорбензоіл)аміно]ацетил)аміно]-3-метилбутил]-5-оксо-1,3,2-діоксаборолан-4,4-дііл}діюцтову кислоту.

17. Спосіб за п. 2, який включає стадії:

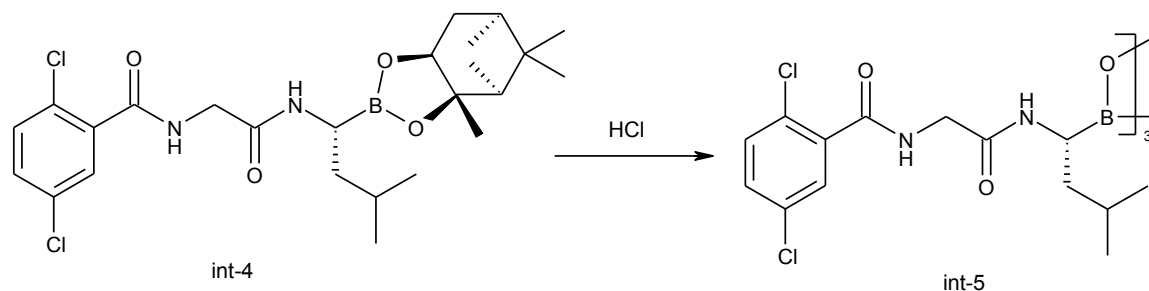
(1) взаємодії сполуки int-1 з гліцином з утворенням сполуки int-2



(2) взаємодії сполуки int-2 зі сполукою int-3 з утворенням сполуки int-4



(3) взаємодії сполуки int-4 з HCl з утворенням сполуки int-5

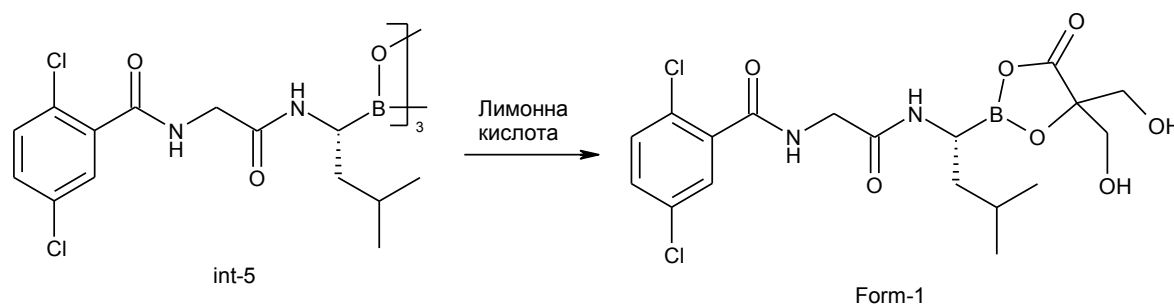


(4) взаємодії сполуки int-5 з лимонною кислотою з утворенням 2,2'-{2-[(1R)-1-({(2,5-дихлорбензоїл)аміно}ацетил)аміно]-3-метилбутил}-5-оксо-1,3,2-діоксаборолан-4,4-дііл}діюцтової кислоти.

18. Спосіб за п. 17, де:

- (a) стадію реакції (1) проводять у присутності NaOH; i/або
- (b) стадію реакції (2) проводять у присутності TBTU; i/або
- (c) стадію реакції (2) проводять у присутності DIPEA; i/або
- (d) стадію реакції (3) проводять у присутності метанолу і гексану; i/або
- (e) стадію реакції (4) проводять у присутності етилацетату;
- (f) стадію реакції (4) проводять при температурі між приблизно 40 °C і приблизно 80 °C.

19. Спосіб за п. 5, який являє собою спосіб одержання 2,2'-{2-[(1R)-1-({(2,5-дихлорбензоїл)аміно}ацетил)аміно]-3-метилбутил}-5-оксо-1,3,2-діоксаборолан-4,4-дііл}діюцтової кислоти, який включає взаємодію сполуки int-5 з лимонною кислотою:



де реакцію необов'язково проводять у присутності етилацетату i/або де реакцію проводять при температурі між приблизно 40 °C і приблизно 80 °C.

20. Сполука, вибрана з:

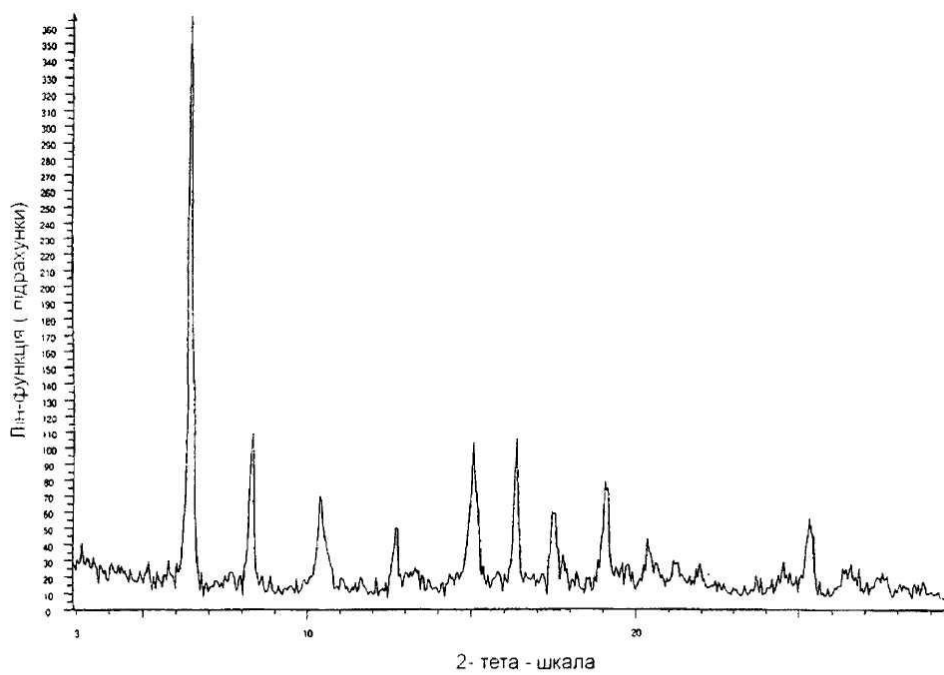
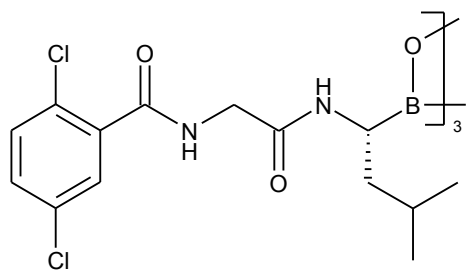
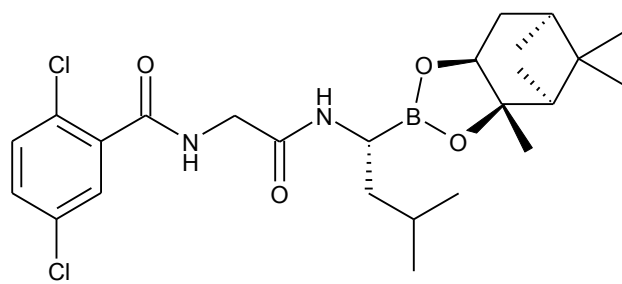
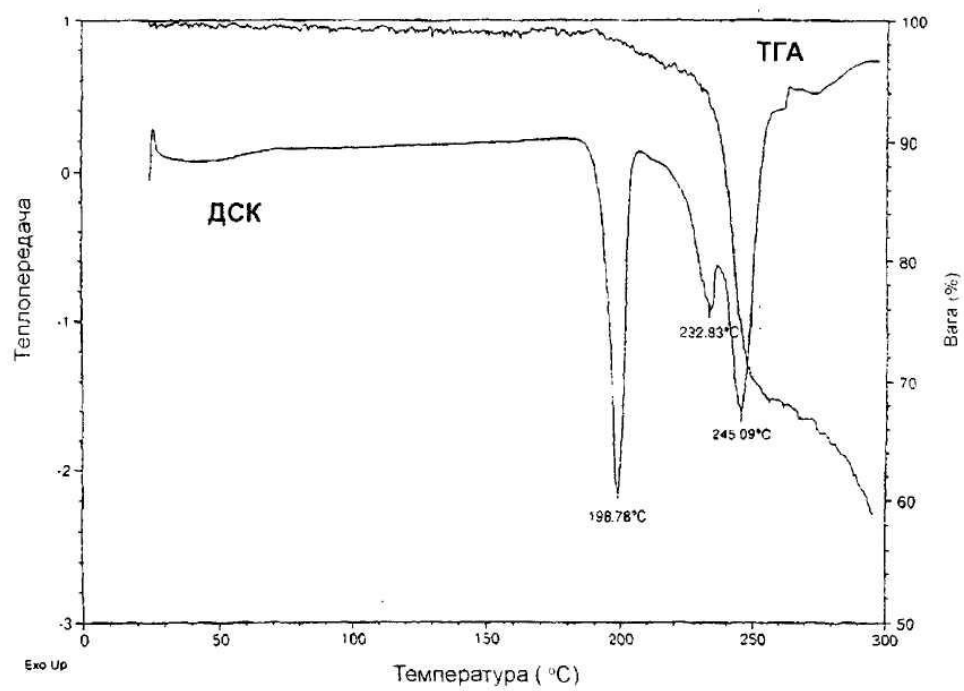
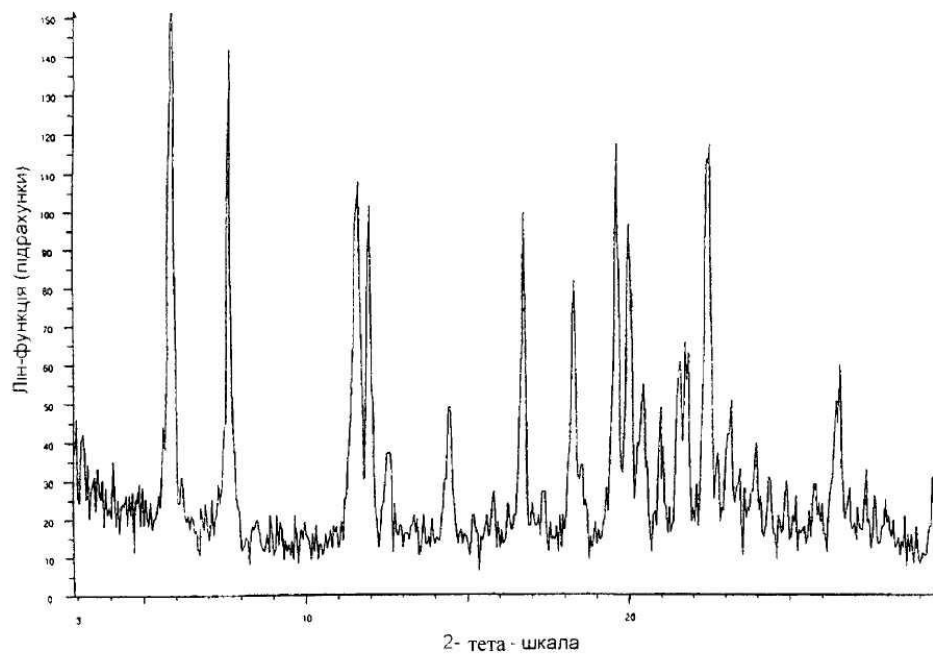


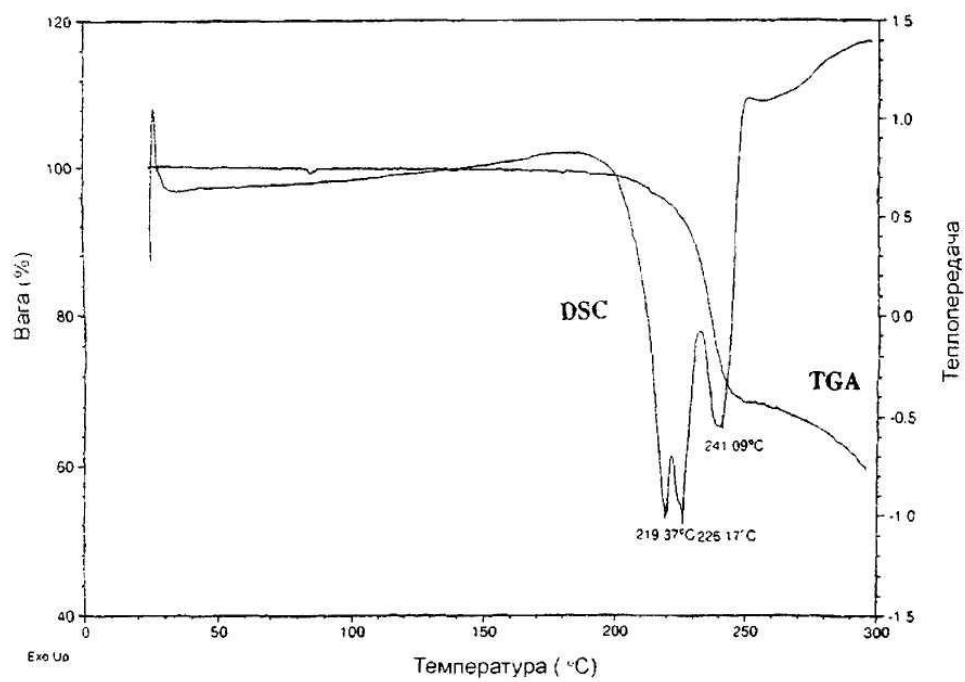
Fig. 1



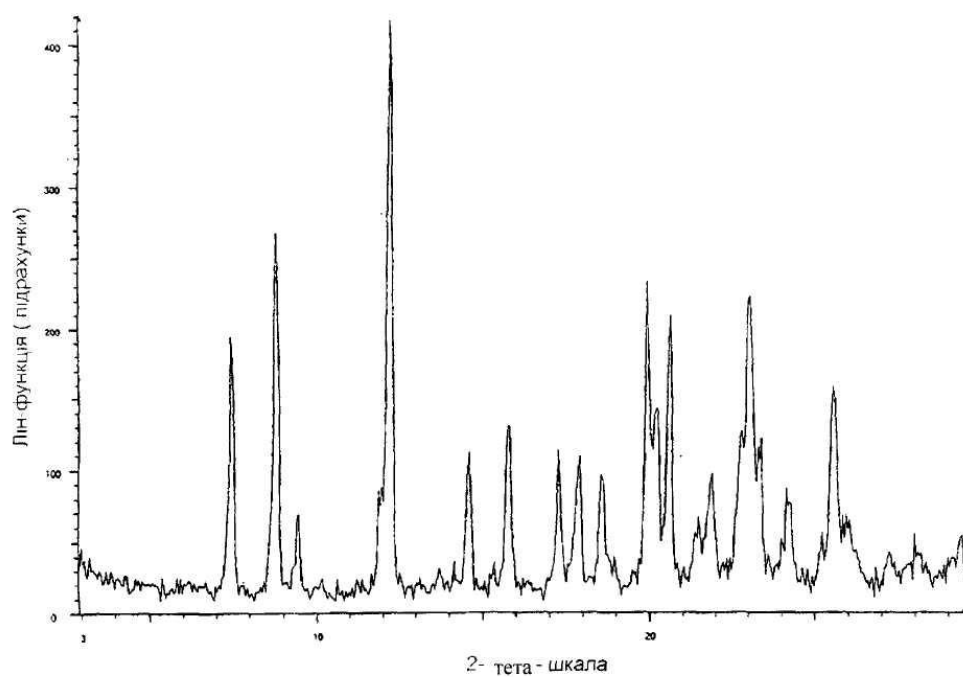
Фіг. 2



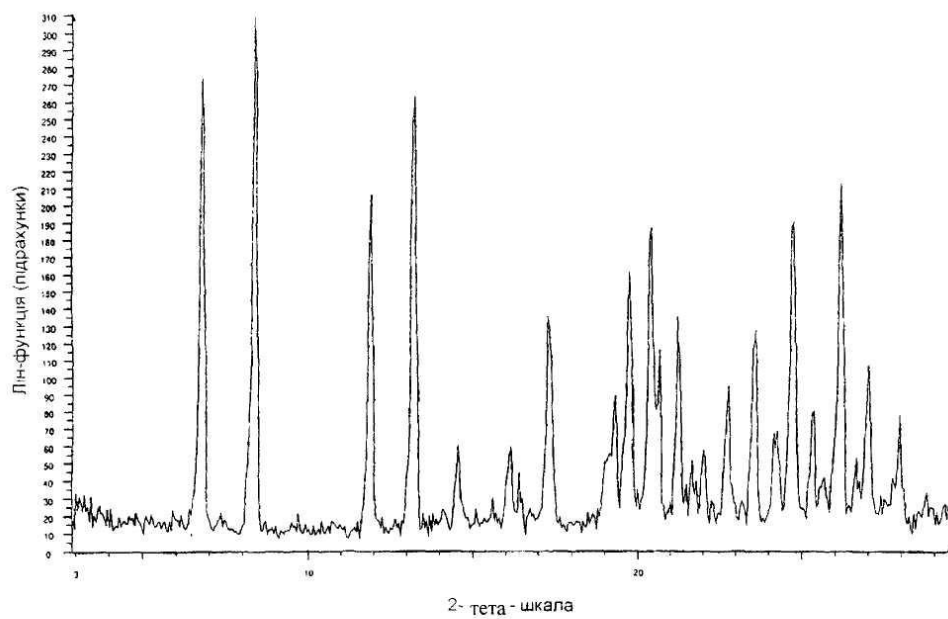
Фіг. 3



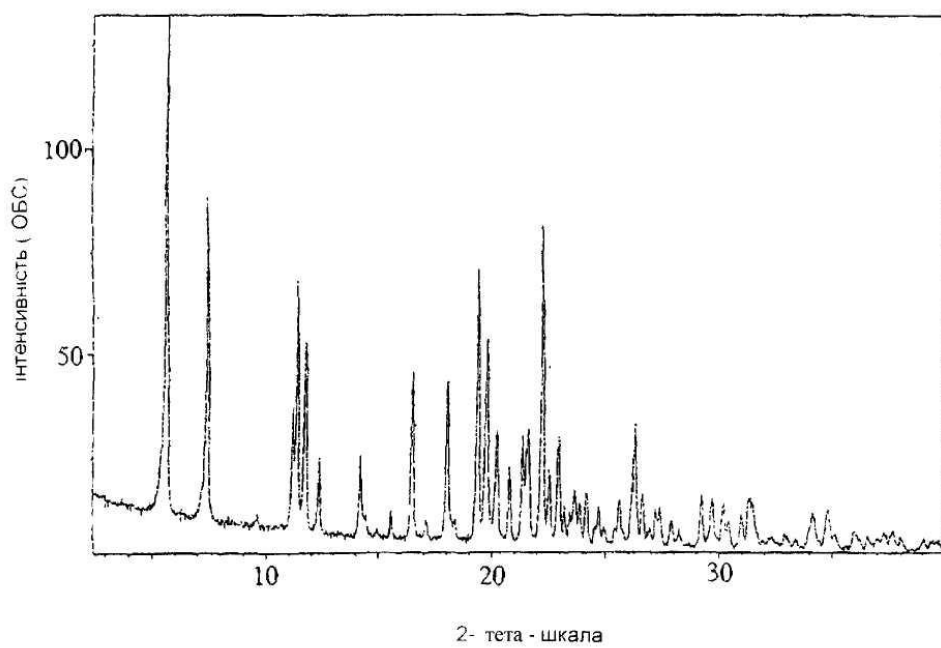
Фіг. 4



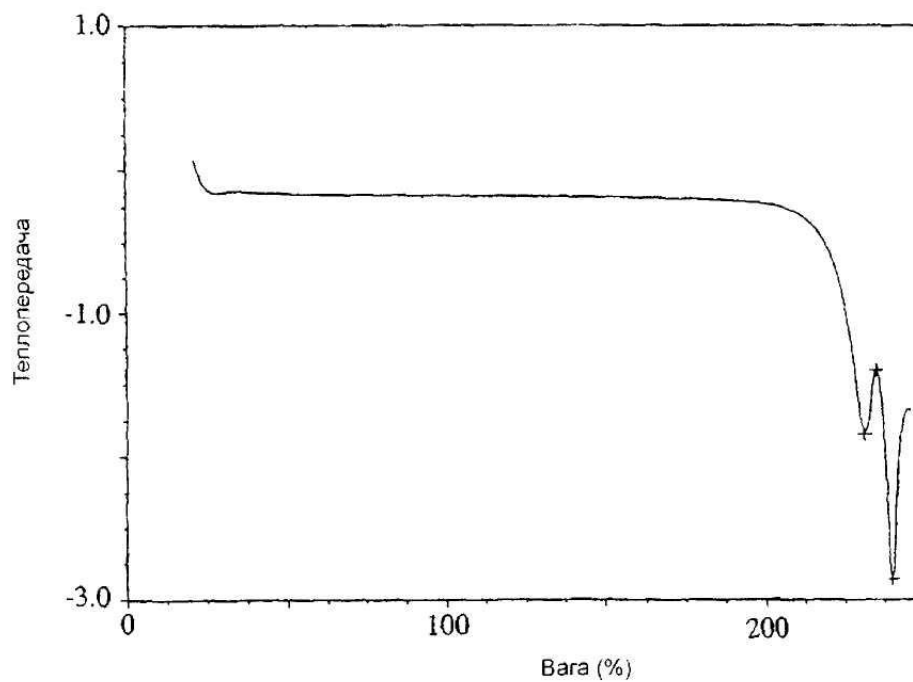
Фіг. 5



Фіг. 6



Фіг. 7



Фіг. 8

---

Комп'ютерна верстка В. Мацело

---

Міністерство економічного розвитку і торгівлі України, вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

---

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601