

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ(12) **ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ**

(21)(22) Заявка: 2012146819/04, 20.04.2011

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:

22.04.2010 US 61/326,892;

12.11.2010 US 61/413,202

(43) Дата публикации заявки: 27.05.2014 Бюл. № 15

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 22.11.2012

(86) Заявка РСТ:

US 2011/033223 (20.04.2011)

(87) Публикация заявки РСТ:

WO 2011/133653 (27.10.2011)

Адрес для переписки:

190000, Санкт-Петербург, ВОХ-1125,
ПАТЕНТИКА

(71) Заявитель(и):

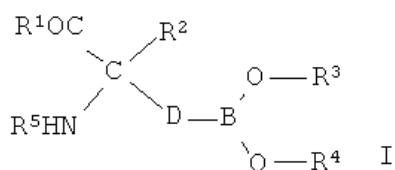
МАРС, ИНКОРПОРЕЙТЕД (US)

(72) Автор(ы):

ВАН ЗАНДТ Майкл (US),
ГОЛЕБИОВСКИ Адам (US),
ЦЗИ Минь Коо (US),
УАЙТХАУЗ Даррен (US),
РАЙДЕР Тодд (US),
БЕККЕТ Пол (US)(54) **ИНГИБИТОРЫ АРГИНАЗЫ И ИХ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ПРИМЕНЕНИЯ**

(57) Формула изобретения

1. Соединение Формулы I



где

 R^1 выбран из группы, состоящей из -OH, OR^a и NR^bR^c ; R^3 выбран из группы, состоящей из водорода, линейного или разветвленного (C₁-C₆)алкила, (C₃-C₁₄)арила, (C₃-C₁₄)гетероциклоалкил-(C₁-C₆)алкилена-, (C₃-C₁₄)гетероарил-(C₁-C₆)алкилена- и (C₃-C₁₄)арил(C₁-C₆)алкилена-;каждый R^b и R^c независимо выбран из группы, состоящей из H, -OH, линейного или разветвленного (C₁-C₆)алкила, -S(O)₂-(C₁-C₆)алкила, (C₃-C₁₄)арил-S(O)₂-,(C₃-C₁₄)гетероциклоалкил-(C₁-C₆)алкилена- и (C₃-C₁₄)гетероарил-(C₁-C₆)алкилена-;

и где

(A) R^2 выбран из группы, состоящей из линейного или разветвленного (C₁-C₆)алкила,

линейного или разветвленного (C₂-C₆)алкенила, линейного или разветвленного (C₂-C₆)алкинила, (C₃-C₁₄)арила, (C₃-C₁₄)-циклоалкила, (C₃-C₁₄)арил-(C₁-C₆)алкилена-, (C₃-C₁₄)гетероарил-(C₁-C₆)алкилена-, (C₃-C₁₄)гетероарила, (C₃-C₁₄)гетероциклоалкила, (C₃-C₁₄)гетероциклоалкил-(C₁-C₆)алкилена-, (C₃-C₁₄)гетероарил-(C₃-C₆)гетероциклоалкилена-, (C₃-C₁₄)арил-(C₃-C₁₄)гетероциклоалкилена-, (C₃-C₁₄)арил-(C₁-C₆)алкил-(C₃-C₁₄)гетероциклоалкилена-, (C₃-C₁₄)гетероарил-(C₁-C₆)алкил-(C₃-C₁₄)гетероциклоалкилена-, (C₃-C₁₄)гетероциклоалкил-(C₁-C₆)алкил-(C₃-C₁₄)гетероциклоалкилена- и -(CH₂)_m-(X)_u-(CH₂)_n-(Y)_v-R^f;

где

каждый u и v независимо равен 0 или 1, и u+v≥1;

каждый m и n независимо равен 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6, где m+n≥1;

X и Y независимо выбраны из группы, состоящей из -NH-, -O- и -S-;

R^f выбран из группы, состоящей из H, гидроксила, линейного или разветвленного (C₁-C₆)алкила и (C₃-C₁₄)арила; и

R⁵ выбран из группы, состоящей из линейного или разветвленного (C₁-C₆)алкила и (C₁-C₆)алкил-C(O)-;

или где

(B) R² представляет собой (C₃-C₁₄)гетероциклоалкил-(C₁-C₂)алкилен, и

R⁵ выбран из группы, состоящей из H, линейного или разветвленного (C₁-C₆)алкила и (C₁-C₆)алкил-C(O)-;

и где

каждый R³ и R⁴ независимо выбран из водорода, линейного или разветвленного (C₁-C₆)алкила и C(O)-R',

или R³ и R⁴ совместно с атомом бора, с которым они связаны, образуют 5- или 6-членное кольцо, которое является полностью или частично насыщенным и которое возможно содержит 1-3 дополнительных гетероатома в кольце, выбранные из O, S и N;

D выбран из группы, состоящей из линейного или разветвленного (C₁-C₆)алкилена, линейного или разветвленного (C₂-C₈)алкенилена, линейного или разветвленного (C₂-C₈)алкинилена, (C₃-C₁₄)арилен и (C₃-C₁₄)циклоалкилена,

где одна или более -CH₂-групп в D возможно и независимо заменены на фрагмент, выбранный из группы, состоящей из O, NR', S, SO, SO₂ и CR'R''; или

где любые две соседние -CH₂-группы возможно представляют собой два члена (C₃-C₁₄)циклоалкиленильной группы;

и где любой алкил, алкилен, алкенил, алкенилен, алкинил или алкинилен возможно содержит один или более заместителей, выбранных из группы, состоящей из галогена, оксо-, -COOH, -CN, -NO₂, -OH, -NR^dR^e, -NR^gS(O)₂R^h, (C₁-C₆)алкокси и (C₃-C₁₄)арилокси;

где каждый R^d, R^e, R^g и R^h независимо выбран из группы, состоящей из H, линейного или разветвленного (C₁-C₆)алкила, возможно замещенного (C₃-C₁₄)арил(C₁-C₆)алкилена-, (C₁-C₆)алкокси, возможно замещенного (C₃-C₁₄)арила, (C₁-C₆)гидроксиалкила, (C₁-C₆)аминоалкила, H₂N(C₁-C₆)алкилена-, возможно замещенного (C₃-C₆)циклоалкила,

возможно замещенного (C₃-C₁₄)гетероциклоалкила, возможно замещенного (C₃-C₁₄)гетероарила, возможно замещенного (C₃-C₁₄)арил-(C₁-C₆)алкилена-, NR'R"C(O)- и (C₃-C₆)арил-(C₃-C₁₄)-циклоалкилена-,

каждый R' и R" независимо выбран из группы, состоящей из H, (C₁-C₈)алкала и (C₃-C₆)арила; и

где любой арил, гетероарил, циклоалкил или гетероциклоалкил возможно содержит один или более заместителей, выбранных из группы, состоящей из галогена, -ОН, оксо-, -COOH, (C₃-C₁₄)арил(C₁-C₆)алкилена-, -CN, -NO₂, -NH₂, (C₁-C₆)алкил-S-, (C₃-C₁₄)циклоалкила, (C₃-C₁₄)гетероциклоалкила, (C₃-C₁₄)арила, (C₃-C₁₄)гетероарила, -C(O)NH-(C₁-C₆)алкила, -NHC(O)-(C₁-C₆)алкила, (C₁-C₆)алкила, (C₂-C₈)алкенила, (C₂-C₈)алкинила, (C₁-C₆)алкокси, (C₁-C₆)галогеналкила и (C₁-C₆)гидроксиалкила;

или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, таутомер или пролекарство; и при этом указанное соединение не является 2-амино-4-бороно-2-метилбутановой кислотой.

2. Соединение по п.1, отличающееся тем, что D представляет собой бутилен, а R¹ представляет собой -ОН.

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

(A) R² выбран из группы, состоящей из линейного или разветвленного (C₁-C₆)алкила, линейного или разветвленного (C₂-C₆)алкенила, линейного или разветвленного (C₂-C₆)алкинила, (C₃-C₁₄)арила, (C₃-C₁₄)циклоалкила, (C₃-C₁₄)арил-(C₁-C₆)алкилена-, (C₃-C₁₄)гетероарил-(C₁-C₆)алкилена-, (C₃-C₁₄)гетероарила, (C₃-C₁₄)гетероциклоалкила, (C₃-C₁₄)гетероциклоалкил-(C₁-C₆)алкилена-, (C₃-C₁₄)гетероарил-(C₃-C₆)гетероциклоалкилена-, (C₃-C₁₄)арил-(C₃-C₁₄)гетероциклоалкилена-, (C₃-C₁₄)арил-(C₁-C₆)алкил- (C₃-C₁₄)гетероциклоалкилепа-, (C₃-C₁₄)гетероарил-(C₁-C₆)алкил-(C₃-C₁₄)гетероциклоалкилена-, (C₃-C₁₄)гетероциклоалкил-(C₁-C₆)алкил-(C₃-C₁₄)гетероциклоалкилена- и -(CH₂)_m-(X)_u-(CH₂)_n-(Y)_v-R^f; и

каждый из R³ и R⁴ представляет собой водород,

или (B) R² представляет собой (C₃-C₁₄)гетероциклоалкил-(C₁-C₂)алкилен- и

каждый из R³, R⁴ и R⁵ представляет собой водород.

4. Соединение по п.3, отличающееся тем, что

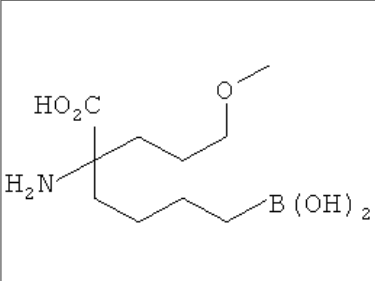
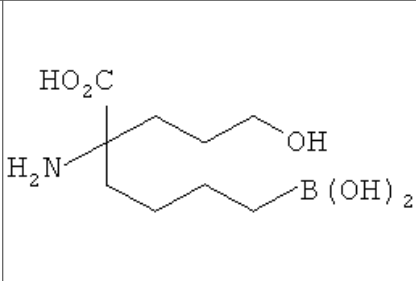
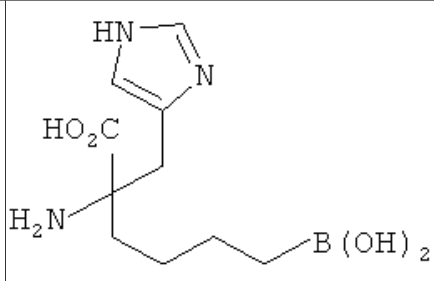
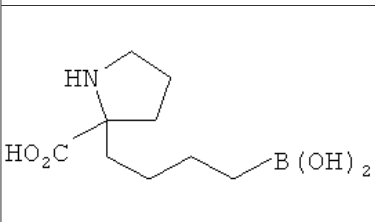
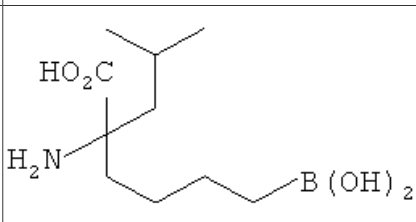
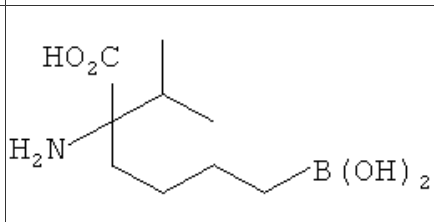
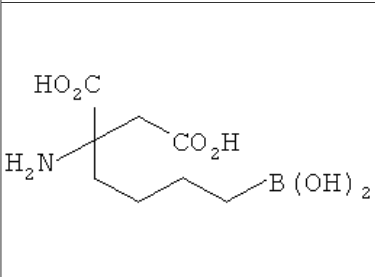
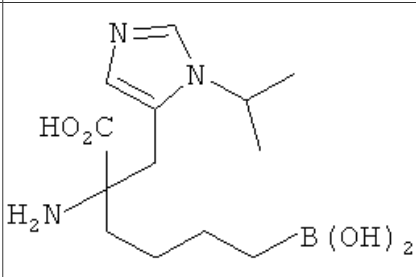
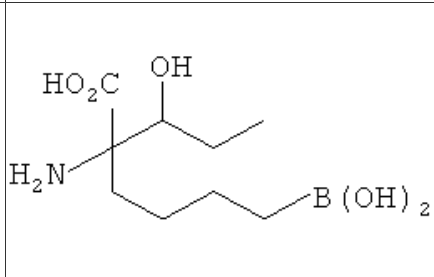
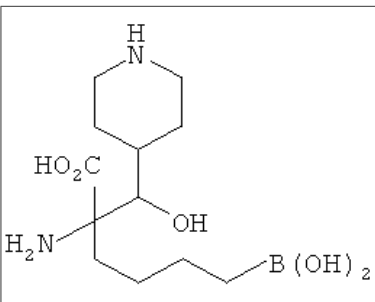
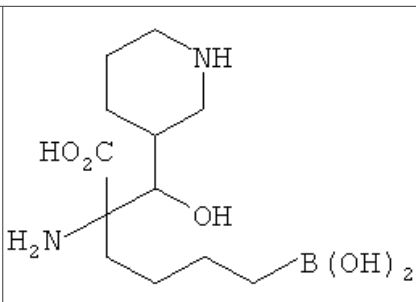
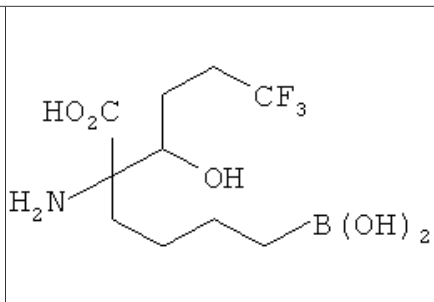
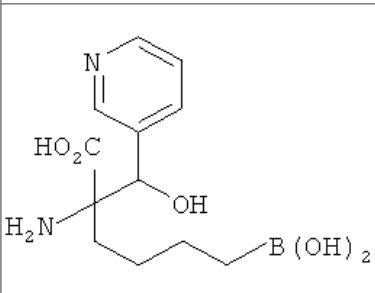
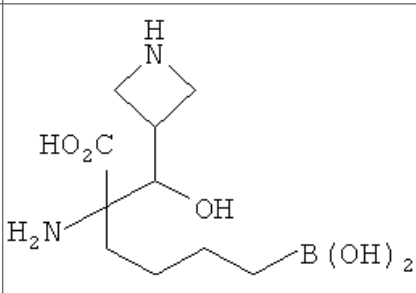
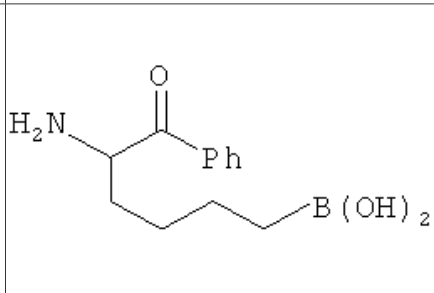
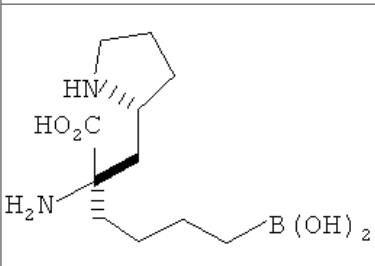
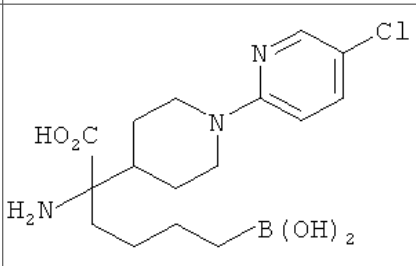
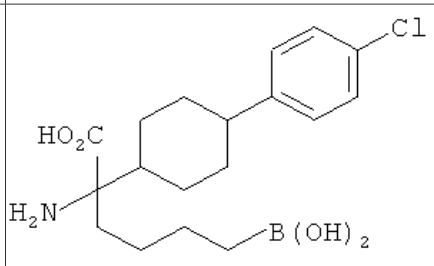
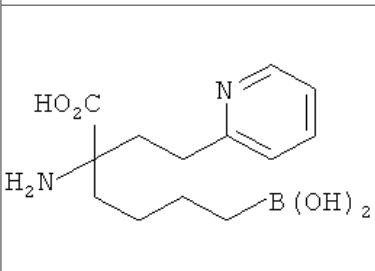
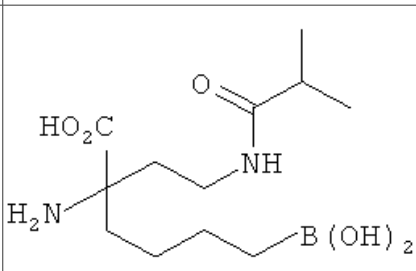
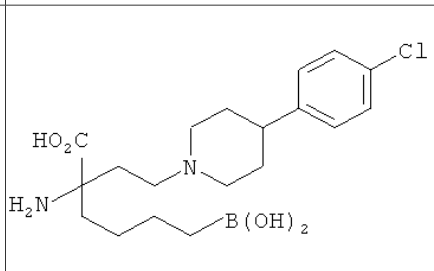
R² выбран из группы, состоящей из (C₁-C₆)алкила, (C₃-C₁₄)арила, (C₃-C₁₄)гетероарила, (C₃-C₁₄)гетероциклоалкила, (C₃-C₁₄)гетероциклоалкил-(C₁-C₆)алкилена-, (C₃-C₁₄)гетероарил-(C₁-C₆)алкилена-, (C₃-C₁₄)арил-(C₁-C₆)алкилена- и -(CH₂)_n-(X)_u-(CH₂)_m-(Y)_v-R^f, и

R⁵ выбран из группы, состоящей из линейного или разветвленного (C₁-C₆)алкила или (C₁-C₆)алкил-C(O)-.

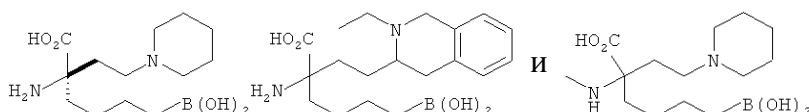
5. Соединение по п.4, отличающееся тем, что R² представляет собой (C₃-C₆)гетероциклоалкил-(C₁-C₂)алкилен, возможно содержащий один или более заместителей, выбранных из группы, состоящей из -(C₁-C₆)алкокси, -(C₁-C₆)алкила и -ОН.

6. Соединение по п.4, отличающееся тем, что R^2 представляет собой (C_3-C_{14}) гетероарил- (C_1-C_6) алкилен-.

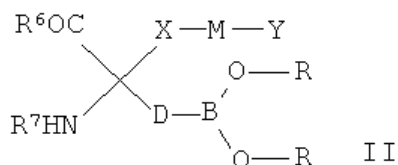
7. Соединение по п.1, выбранное из соединений, представленных в следующей таблице:

8. Соединение по п.7, выбранное из группы, состоящей из:



9. Соединение Формулы II



где

R^6 выбран из группы, состоящей из OR^a NR^bR^c ;

R^a выбран из группы, состоящей из водорода, линейного или разветвленного (C_1 - C_6)алкила, (C_3 - C_8)циклоалкила, (C_3 - C_{14})арила, (C_3 - C_{14})гетероциклоалкил- (C_1 - C_6)алкилена-, (C_3 - C_{14})гетероарил- (C_1 - C_6)алкилена- и (C_3 - C_{14})арил- (C_1 - C_6)алкилена-;

каждый R^b и R^c независимо выбран из группы, состоящей из H -, -OH -, линейного или разветвленного (C_1 - C_6)алкила, -S(O)_2 - (C_1 - C_6)алкила, (C_3 - C_{14})арил- S(O)_2 -, (C_3 - C_{14})гетероциклоалкил- (C_1 - C_6)алкилена- и (C_3 - C_{14})гетероарил- (C_1 - C_6)алкилена-;

R^7 выбран из группы, состоящей из H -, линейного или разветвленного (C_1 - C_6)алкила, (C_3 - C_{14})арил- (C_1 - C_6)алкилена-, (C_3 - C_{14})гетероарил- (C_1 - C_6)алкилена-, (C_3 - C_{14})гетероциклоалкил- (C_1 - C_6)алкилена- и (C_1 - C_6)алкил- C(O)- ;

X выбран из группы, состоящей из (C_3 - C_{14})циклоалкилена и (C_3 - C_{14})гетероциклоалкилена,

Y выбран из группы, состоящей из H -, (C_1 - C_{14})алкила, $\text{-NR}^b\text{R}^c$ -, гидроксид- (C_1 - C_6)алкилена, (C_3 - C_{14})циклоалкила, (C_3 - C_{14})циклоалкил- (C_1 - C_6)алкилена, (C_3 - C_{14})арила, (C_3 - C_{14})арил- (C_1 - C_6)алкилена, (C_3 - C_{14})гетероциклоалкила, (C_3 - C_{14})гетероциклоалкил- (C_1 - C_6)алкилена, (C_3 - C_{14})гетероарила, (C_3 - C_{14})гетероарил- (C_1 - C_6)алкилена, (C_3 - C_{14})гетероарил- (C_3 - C_6)гетероциклоалкилена-, (C_3 - C_{14})арил- (C_3 - C_{14})гетероциклоалкилена-, (C_3 - C_{14})арил- (C_1 - C_6)алкил- (C_3 - C_{14})гетероциклоалкилена-, (C_3 - C_{14})гетероарил- (C_1 - C_6)алкил- (C_3 - C_{14})гетероциклоалкилена- и (C_3 - C_{14})гетероциклоалкил- (C_1 - C_6)алкил- (C_3 - C_{14})гетероциклоалкилена-;

М выбран из группы, состоящей из связи, $-(C_1-C_6)$ алкилена-, $-O-$, $-C(O)-$, $-C(S)-$, $-C(O)NH-$, $-C(S)NH-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-NR'-$ и $-C=NR^{11}-$;

R^8 и R^9 независимо выбраны из водорода, линейного или разветвленного (C_1-C_6) алкила, (C_3-C_8) циклоалкила, (C_3-C_{14}) арила и $C(O)-R'$,

или R^8 и R^9 совместно с атомом бора, с которым они связаны, образуют 5- или 6-членное кольцо, которое является полностью насыщенным или частично насыщенным и которое возможно содержит 1-3 дополнительных гетероатома в кольце, выбранных из O, S и N,

где кольцо возможно конденсировано с циклоалкильным, гетероциклическим или ароматическим кольцом;

D выбран из группы, состоящей из линейного или разветвленного (C_3-C_5) алкилена, линейного или разветвленного (C_2-C_8) алкенилена, линейного или разветвленного (C_2-C_8) алкинилена, (C_3-C_{14}) арилена и (C_3-C_{14}) циклоалкилена,

где одна или более $-CH_2$ -групп в D возможно и независимо заменены на фрагмент, выбранный из группы, состоящей из O, NR' , S, SO, SO_2 и $CR'R''$; или

где любые две соседние $-CH_2$ -группы возможно представляют собой два члена (C_3-C_{14}) циклоалкенильной группы; и

где две соседние $-CH_2$ -группы не являются O, NR' , S, SO или SO_2 ;

R' и R'' независимо выбраны из группы, состоящей из H, (C_1-C_8) алкила, $-C(O)-$ (C_1-C_8) алкилена, возможно замещенного (C_3-C_6) арила, возможно замещенного (C_3-C_{14}) арил (C_1-C_6) алкилена-, возможно замещенного (C_1-C_6) аминоалкила, возможно замещенного (C_3-C_6) пиклоалкила, возможно замещенного (C_3-C_{14}) гетероциклоалкила, возможно замещенного (C_3-C_{14}) гетероарила; и

где любой алкил, алкилен, арил, гетероарил, циклоалкил или гетероциклоалкил возможно замещен одним или более членами группы, состоящей из галогена, оксо-, $-COOH$, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-NR^dR^e$, $-NR^gS(O)_2R^h$, (C_1-C_6) алкила, (C_1-C_6) галогеналкила, (C_1-C_6) галогеналкокси, (C_1-C_6) алкокси, (C_3-C_{14}) арила, (C_3-C_{14}) гетероарила, (C_3-C_{14}) гетероциклоалкила, (C_3-C_{14}) гетероарил $-(C_1-C_6)$ алкилена и (C_3-C_{14}) арилокси;

где каждый R^d , R^e , R^g и R^h независимо выбран из группы, состоящей из H, линейного или разветвленного (C_1-C_6) алкила, возможно замещенного (C_3-C_{14}) арил (C_1-C_6) алкилена-, возможно замещенного (C_3-C_{14}) арила, (C_1-C_6) гидроксиалкила, (C_1-C_6) аминоалкила, $H_2N(C_1-C_6)$ алкилена-, возможно замещенного (C_3-C_6) пиклоалкила, возможно замещенного (C_3-C_{14}) гетероциклоалкила, возможно замещенного (C_3-C_{14}) гетероарила, возможно замещенного (C_3-C_{14}) арил $-(C_1-C_6)$ алкилена- и $NR'R''C(O)-$,

или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, таутомер или пролекарство.

10. Соединение по п.9, отличающееся тем, что

D представляет собой бутилен;

R^6 представляет собой $-OH$; и

каждый из R^7 , R^8 и R^9 представляет собой водород.

11. Соединение по п.9, отличающееся тем, что

X представляет собой (C_3-C_{14}) циклоалкилен, и

М выбран из группы, состоящей из связи, $-(C_1-C_6)$ алкилена-, $-O-$, $-C(O)-$, $-C(S)-$, $-C$

(O)NH-, -C(S)NH-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -NR'- и -C=NR¹¹-, а Y представляет собой -NR'R".

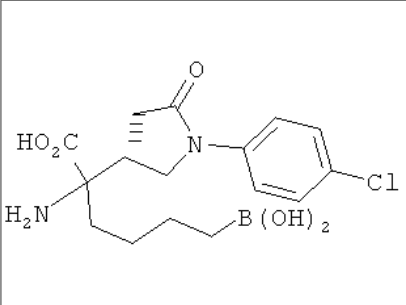
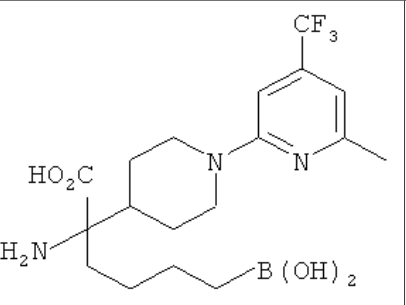
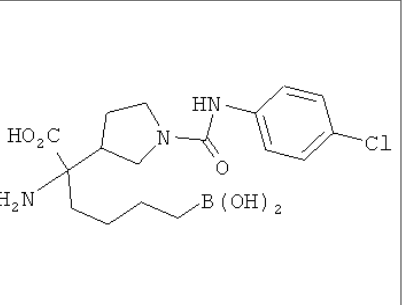
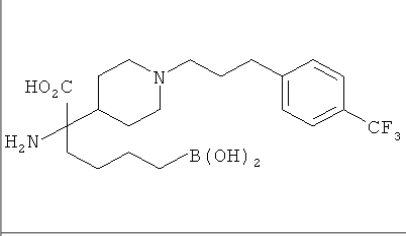
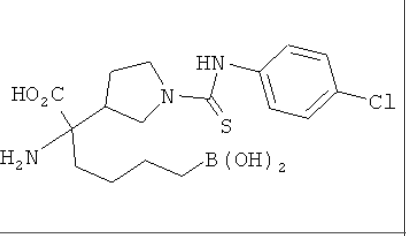
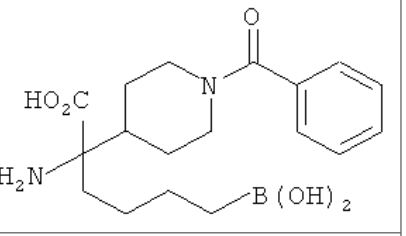
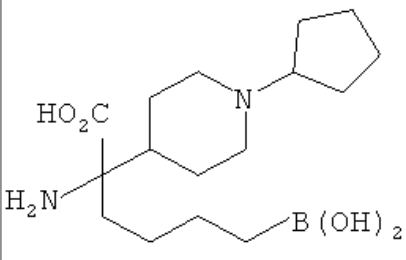
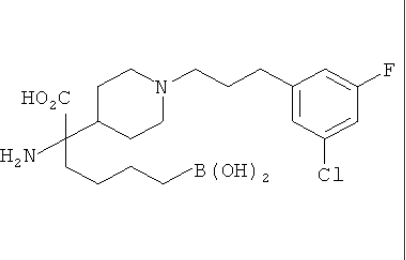
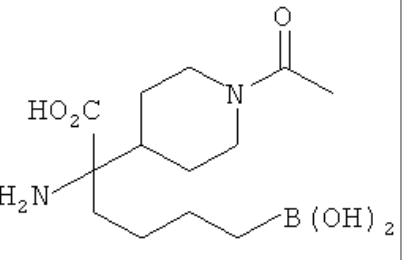
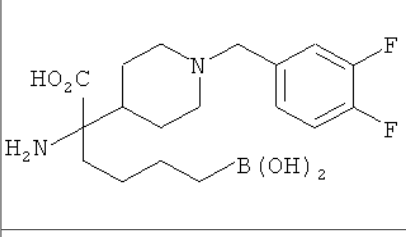
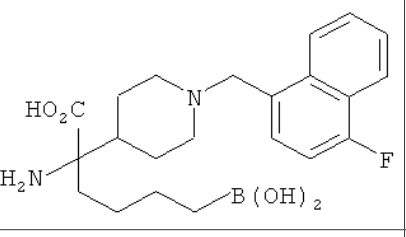
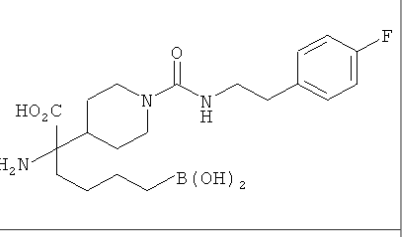
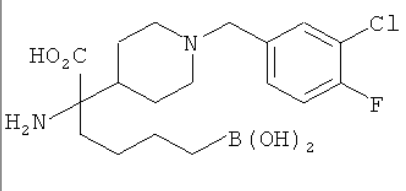
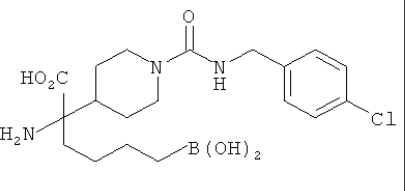
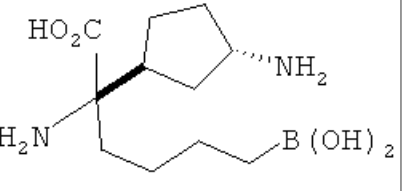
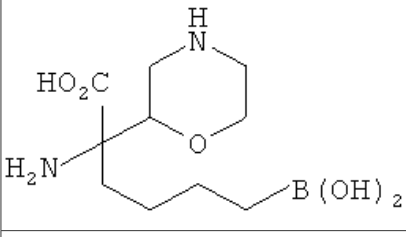
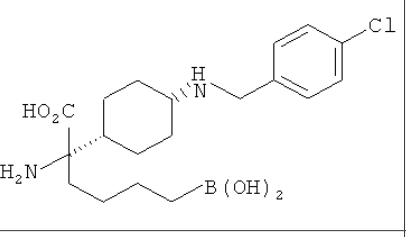
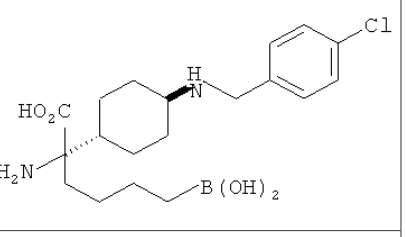
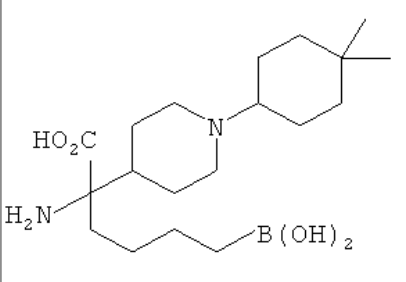
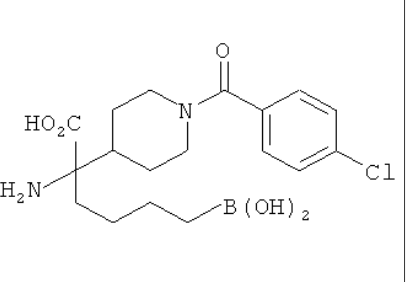
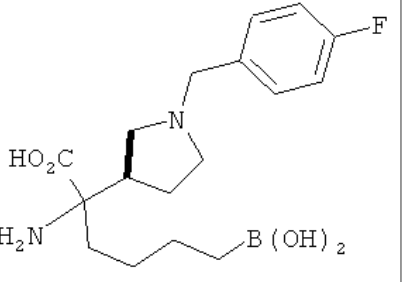
12. Соединение по п.9, отличающееся тем, что

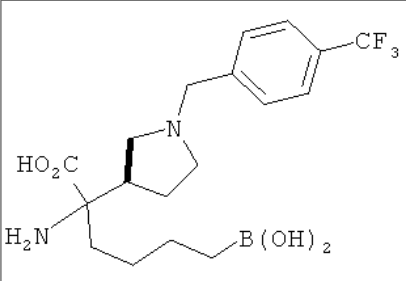
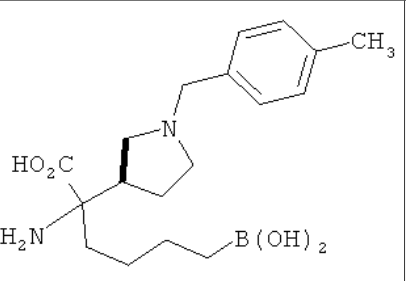
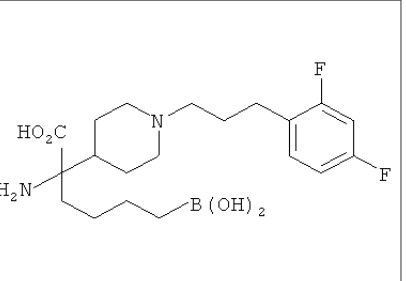
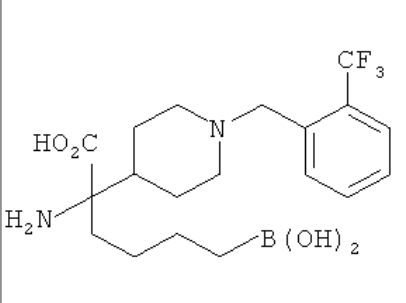
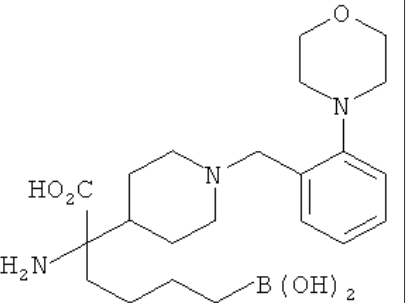
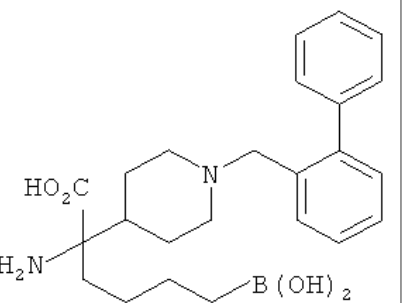
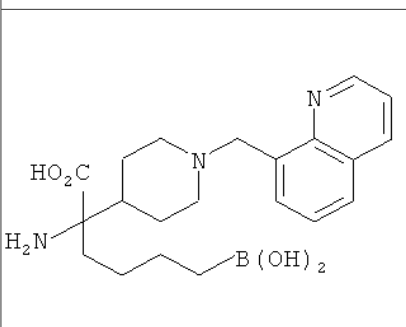
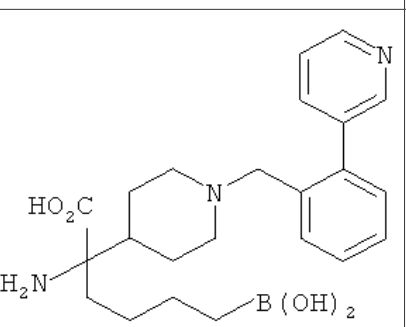
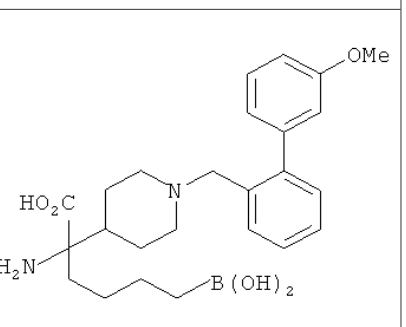
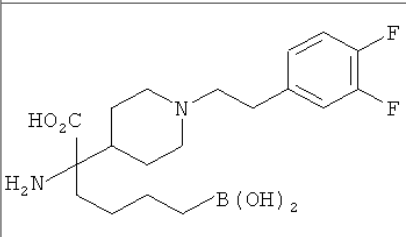
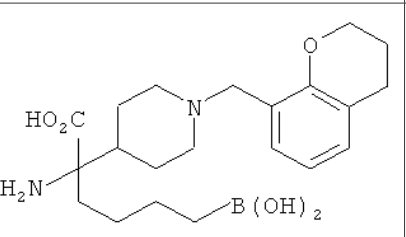
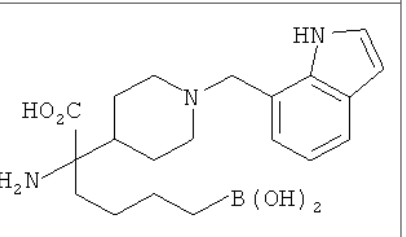
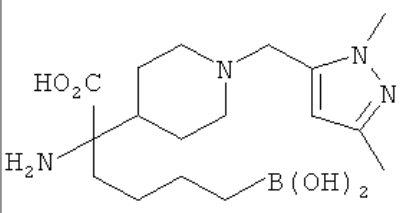
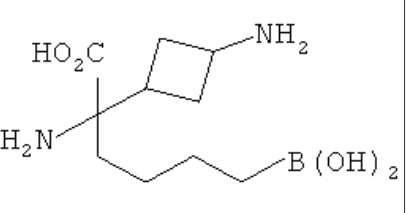
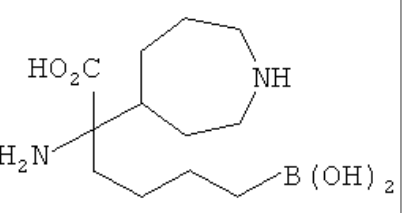
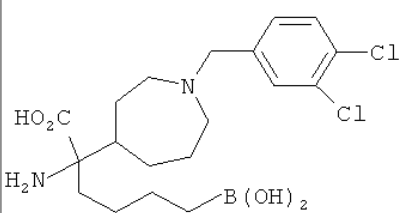
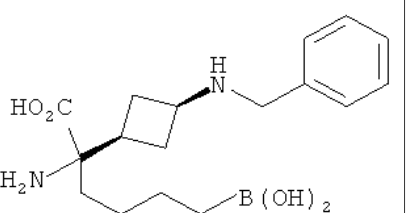
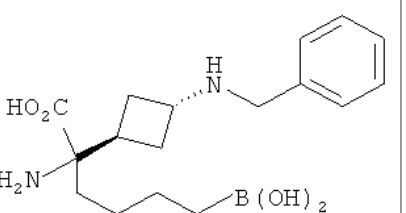
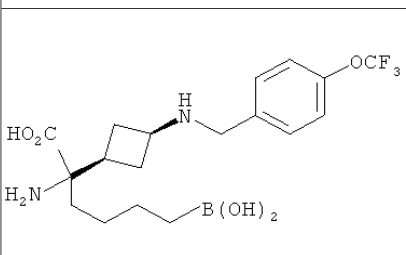
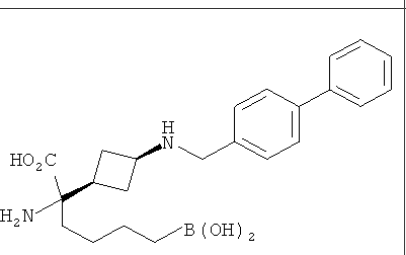
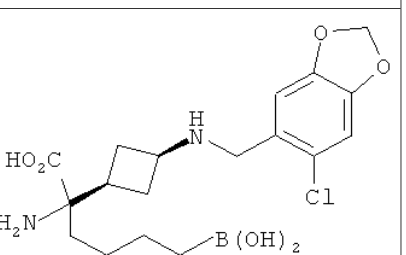
X представляет собой (C₃-C₁₄)гетероциклоалкилен;

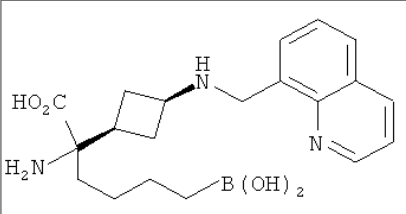
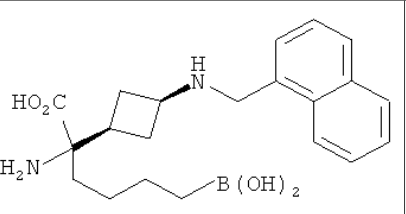
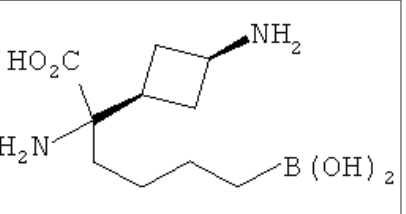
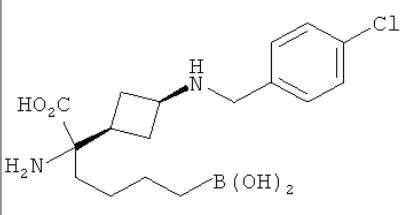
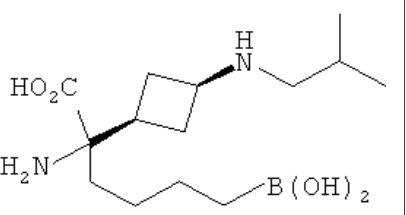
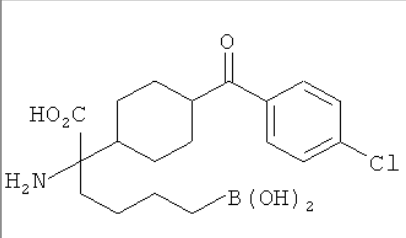
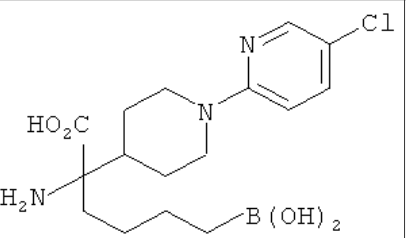
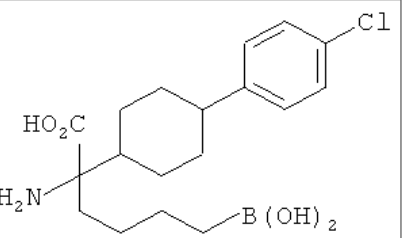
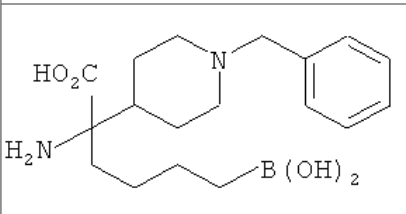
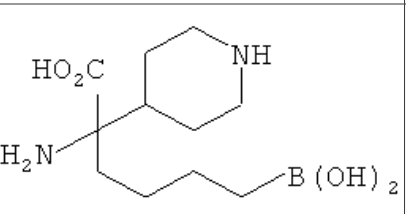
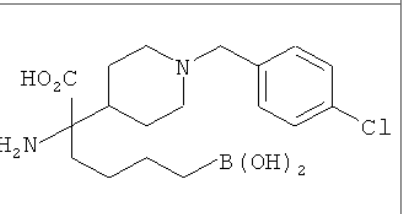
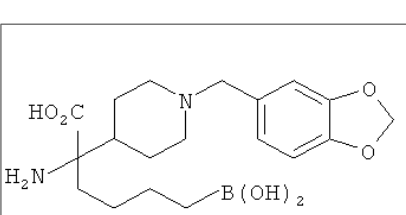
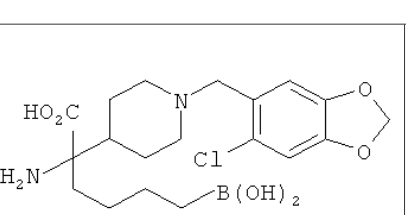
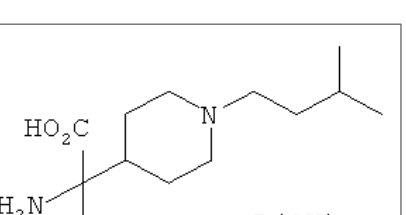
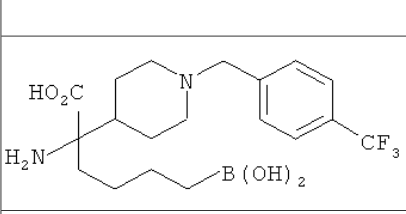
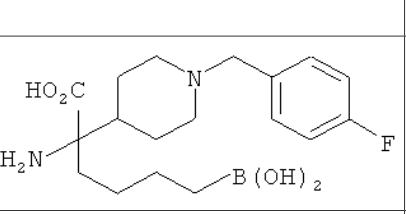
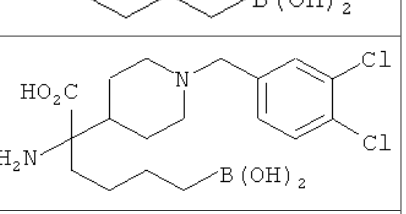
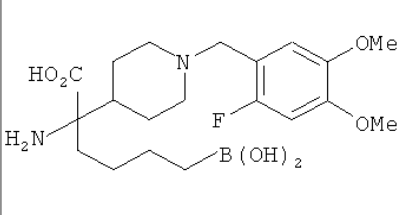
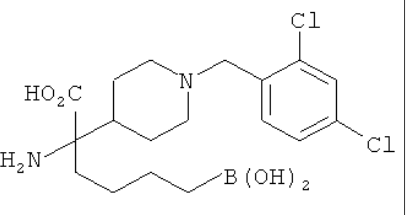
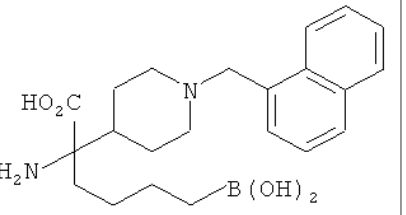
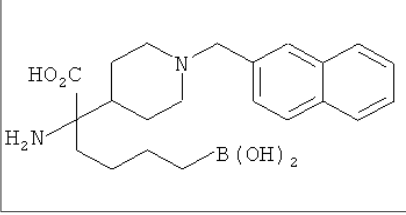
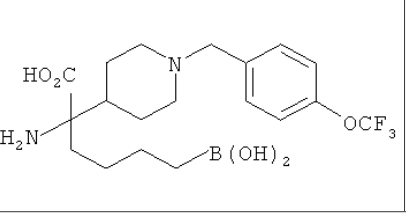
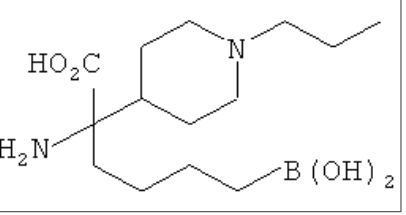
M выбран из группы, состоящей из связи, -(C₁-C₆)алкилена-, -O-, -C(O)-, -C(S)-, -C(O)NH-, -C(S)NH-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -NR'- и -C=NR¹¹-; и

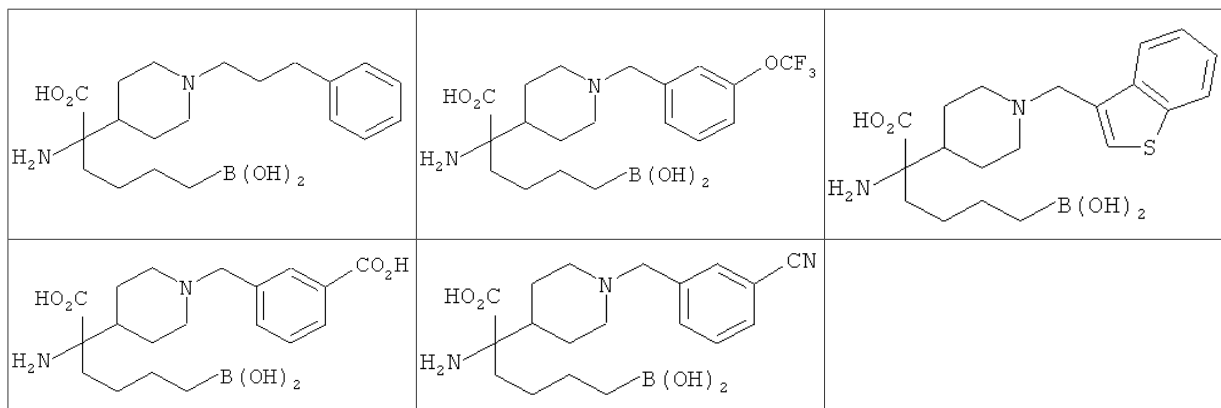
Y выбран из группы, состоящей из (C₃-C₁₄)циклоалкила, (C₃-C₁₄)арила, (C₃-C₁₄)арил-(C₁-C₆)алкилена, (C₃-C₁₄)гетероарила и (C₃-C₁₄)гетероарил-(C₁-C₆)алкилена.

13. Соединение по п.9, выбранное из приведенной ниже таблицы:

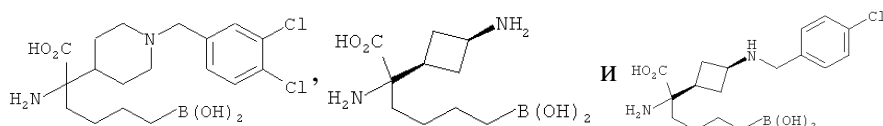
		
		
		
		
		
		
		



14. Соединение по п.13, выбранное из группы, состоящей из:



15. Фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество по меньшей мере одного соединения по любому из пп.1-14 или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомера, таутомера или пролекарства; и фармацевтически приемлемый носитель.

16. Способ ингибирования аргиназы I, аргиназы II или их комбинации в клетке, включающий приведение указанной клетки в контакт по меньшей мере с одним соединением по любому из пп.1-14 или его фармацевтически приемлемой солью, стереоизомером, таутомером или пролекарством.

17. Способ лечения или предотвращения заболевания или состояния, связанного с экспрессией или активностью аргиназы I, аргиназы II или их комбинации, у субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного соединения по любому из пп.1-14 или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомера, таутомера или пролекарства.

18. Способ по п.17, отличающийся тем, что заболевание или состояние выбрано из группы, состоящей из нарушений сердечно-сосудистой системы, нарушений желудочно-кишечного тракта, аутоиммунных нарушений, нарушений иммунной системы, инфекций, легочных нарушений и гемолитических нарушений.

19. Способ по п.18, отличающийся тем, что заболевание или состояние представляет собой нарушение сердечно-сосудистой системы, выбранное из группы, состоящей из системной гипертензии, легочной артериальной гипертензии (ЛАГ), высотной легочной артериальной гипертензии, ишемического реперфузионного повреждения (ИР), инфаркта миокарда, атеросклероза, болезни Пейрони, эректильной дисфункции, нарушений кровотока в печени и церебральных вазоспазмов.

20. Способ по п.19, отличающийся тем, что заболевание или состояние представляет собой легочное нарушение.

21. Способ по п.19, отличающийся тем, что заболевание или состояние представляет собой легочную артериальную гипертензию.

22. Способ по п.19, отличающийся тем, что заболевание или состояние представляет собой эректильную дисфункцию.

23. Способ по п.20, отличающийся тем, что заболевание или состояние выбрано из группы, состоящей из фиброза легких, вызванного действием химических веществ, идиопатического фиброза легких, кистозного фиброза, хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и астмы.

24. Способ по п.18, отличающийся тем, что заболевание или состояние представляет собой аутоиммунное нарушение, выбранное из группы, состоящей из энцефаломиелита,

рассеянного склероза, антифосфолипидного синдрома 1, аутоиммунной гемолитической анемии, хронической воспалительной демиелинизирующей полирадикулонейропатии, герпетического дерматита, дерматомиозита, миастении, пузырчатки, ревматоидного артрита, синдрома мышечной скованности, диабета I типа, анкилозирующего спондилита, пароксизмальной ночной гемоглобинурии (ПНГ), пароксизмальной холодовой гемоглобинурии, тяжелой идиопатической аутоиммунной гемолитической анемии и синдрома Гудпасчера.

25. Способ по п.18, отличающийся тем, что заболевание или состояние представляет собой нарушение иммунной системы, выбранное из группы, состоящей из Т-клеточной дисфункции, опосредованной супрессорными клетками миелоидного ряда (MDSC), вируса иммунодефицита человека (ВИЧ), аутоиммунного энцефаломиелита и трансфузионной реакции в результате несовместимости с АВО.

26. Способ по п.18, отличающийся тем, что заболевание или состояние представляет собой гемолитическое нарушение, выбранное из группы, состоящей из серповидноклеточной болезни, талассемии, наследственного сфероцитоза, стоматоза, микроангиопатической гемолитической анемии, недостаточности пируваткиназы, анемии, вызванной инфекцией, экстракорпорального кровообращения, анемии, вызванной применением искусственного сердечного клапана, и анемии, вызванной действием химических веществ.

27. Способ по п.18, отличающийся тем, что заболевание или состояние представляет собой нарушение желудочно-кишечного тракта, выбранное из группы, состоящей из нарушений моторики желудочно-кишечного тракта, раковых заболеваний ЖКТ, воспалительной болезни кишечника, болезни Крона, язвенного колита и язвенных болезней желудка.

28. Способ по п.18, отличающийся тем, что заболевание или состояние выбрано из группы, состоящей из заболеваний почек, воспаления, псориаза, лейшманиоза, нейродегенеративных заболеваний, заживающих ран, вируса гепатита В (HBV), инфекций *H.pylori*, фибротических заболеваний, артрита, кандидоза, периодонтита, келоидов, аденоиднозиллита, африканской сонной болезни и болезни Чагаса.

29. Способ по п.26, отличающийся тем, что заболевание или состояние выбрано из группы, состоящей из заживления инфицированных и неинфицированных ран.

30. Соединение по любому из пп.1-14 или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, таутомер или пролекарство для лечения или предотвращения заболевания или состояния, связанного с экспрессией или активностью аргиназы I, аргиназы II или их комбинации, у субъекта.

31. Применение соединения по любому из пп.1-14 или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомера, таутомера или пролекарства для лечения или предотвращения заболевания или состояния, связанного с экспрессией или активностью аргиназы I, аргиназы II или их комбинации, у субъекта.

32. Применение соединения по любому из пп.1-14 или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомера, таутомера или пролекарства для получения лекарственного средства для лечения или предотвращения заболевания или состояния, связанного с экспрессией или активностью аргиназы I, аргиназы II или их комбинации, у субъекта.