



MD/EP 3559009 T2 2021.07.31

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) MD/EP 3559009 (13) T2

(51) Int. Cl: C07F 5/02 (2006.01.01)
A61K 31/69 (2006.01.01)
A61P 35/00 (2006.01.01)

(12) BREVET DE INVENȚIE EUROPEAN VALIDAT

(21) Numărul de depozit: e 2019 1232 (22) Data de depozit: 2017.12.22 (96) Numărul cererii și data de depozit a cererii de brevet european: 17829574.7, 2017.12.22 (97) Numărul de publicare și data publicării de către OEB a cererii de brevet european: 3559009, 2019.10.30 (31) Numărul cererii prioritare: 201662438092 P; 201662439614 P (32) Data de depozit a cererii prioritare: 2016.12.22; 2016.12.28 (33) Țara cererii prioritare: US; US	(49) Data publicării traducerii fasciculului de brevet european validat: BOPI nr. 07/2021, 2021.07.31 (80) Data publicării mențiunii acordării de către OEB: EPB nr. 14/2021, 2021.04.07 (82) Data publicării solicitării de validare a brevetului european: BOPI nr. 12/2019, 2019.12.31
(71) Solicitant: CALITHERA BIOSCIENCES, INC., US (72) Inventatori: SJOGREN Eric B., US; LI Jim, US; CHEN Lijing, US; BILLEDEAU Roland J., US; STANTON Timothy F., US; VAN ZANDT Michael, US; WHITEHOUSE Darren, US; JAGDMANN Gunnar E. Jr., US; PETERSEN Lene Raunkjær, DK; PARLATI Francesco, US; GROSS Matthew I., US (73) Titular: CALITHERA BIOSCIENCES INC., US (74) Mandatar autorizat: LAZICOV Tatiana	

(54) Compoziții și metode de inhibare a activității arginazei

(57) Rezumat:

1

Invenția se referă la materiale de acoperire îmbunătățite, bazate pe sisteme RMA (din engl. Michael addition reaction), reticulate folosind reacția clasică de adăugare Michael. În acest caz, materialele de acoperire conțin cel puțin 15 până la 70% în greutate din unul sau mai mulți compuși de acid CH A, de la 4 la

2

40% în greutate din unul sau mai mulți compuși vinil carbonilici B, de la 0,1 până la 15% în greutate unul sau mai mulți catalizatori alcalini latenți C, până la 10% în greutate dintr-unul sau mai mulți fotostabilizatori, până la 20% în greutate din unul sau mai mulți agenți care cresc timpul de deschidere și până

MD/EP 3559009 T2 2021.07.31

la 20% în greutate din unul sau mai mulți agenți, care măresc durata de viață, în toate cazurile – în raport cu greutatea totală a materialului de acoperire. Invenția se referă, de asemenea, la straturile de acoperire și sistemele de acoperire astfel obținute, în special la sistemele "lacuri de bazi - lacuri transparente" și la componentele acoperite, în special la componentele pentru vehicule feroviare și aeronave, cum ar fi vagoane sau avioane.

Revendicări: 26

Figuri: 7

(54) Compositions and methods for inhibiting arginase activity

(57) Abstract:

1

The disclosure relates to a novel class of compounds that exhibit activity inhibitory activity toward arginase, and pharmaceutical compositions comprising the compounds of the disclosure. Also provided herein are methods of treating cancer with the arginase inhibitors of the disclosure.

Claims: 26

Fig.: 7

2

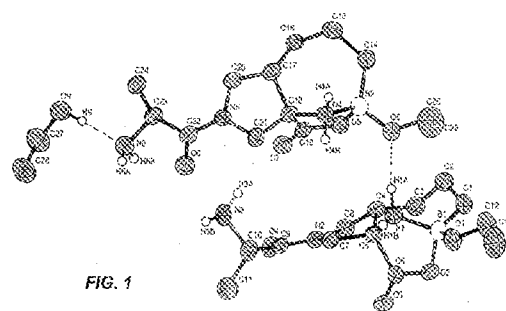


FIG. 1

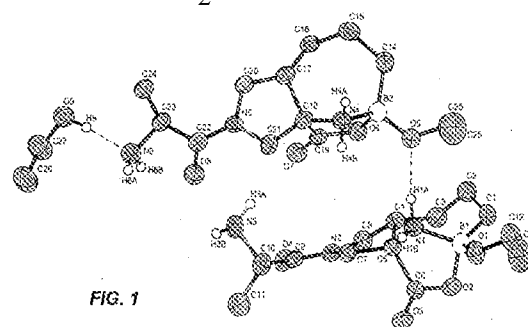


FIG. 1

Descriere:

(Descrierea se publică în varianta redactată de solicitant)

Contextul invenției

5 Cancerul se caracterizează prin creșterea necontrolată a celulelor din organism, ducând la invazia organelor esențiale și adesea la moarte. Inițial, tratamentul farmacologic al cancerului a utilizat agenți citotoxici nespecfici care vizau toate celulele care se divid rapid, inclusiv celulele normale. Acești agenți citotoxici nespecfici au efecte antitumorale, dar utilizarea lor este adesea limitată de toxicități severe. Pe măsură ce a evoluat înțelegerea proteinelor și a căilor care permit

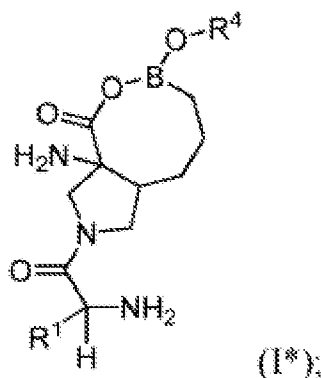
10 celulelor canceroase să prospere, s-au dezvoltat mai mulți agenți mai direcționați care blochează proteinele specifice care sunt activate în celulele canceroase.

Un domeniu emergent pentru dezvoltarea terapiei care abordează provocările prezentate în tratarea cancerelor este imuno-oncologia, denumită și imunologie tumorală. Anumite tipuri de tumori au dezvoltat mecanisme pentru a scăpa de distrugerea de către sistemul imunitar al organismului. Imunologia tumorală este o zonă terapeutică axată pe activarea propriului sistem imunitar al organismului pentru a ataca și distruge tumorile. Aminoacidul arginină natural este implicat în imunologia tumorii, deoarece este important pentru activarea, creșterea și supraviețuirea celulelor T citotoxice ale organismului care luptă împotriva cancerului. Cu toate acestea, nivelurile de arginină sunt epuizate în microambientul tumoral de către arginază, o enzimă produsă și secretată de neutrofile și celule supresoare derivate mieloide (MDSC) care se acumulează la pacienții cu cancer cu histotipuri multiple. De fapt, au fost observate niveluri ridicate de enzimă arginază în plasma carcinomului cu celule renale, cancerului de san, leucemiei mielogene cronice, cancerului esofagian, cancerului de prostată, cancerului pulmonar cu celule non-mici, glioblastomului și pacienților cu leucemie mieloidă acută. Prin urmare, este necesar să se dezvolte inhibitori ai arginazei care să restabilească nivelurile de arginină în microambientul tumorii, promovând astfel activitatea de ucidere a tumorilor a celulelor T citotoxice.

WO 2013/059587 descrie aza-heterocicluri biciclice substituie și analogi ca modulatori de sirtuină.

Rezumatul dezvoltării

30 În anumite realizări, dezvoltarea furnizează o serie de compuși utili pentru inhibarea arginazei. Prezenta invenție furnizează un compus care (a) are o structură cu formula (I*):



35 sau (b) este o sare acceptabilă farmaceutică a acestuia;
in care:

R^1 este metil; și

R^4 este H sau (C_1-C_6)alchil.

În anumite variante, dezvoltarea furnizează de asemenea compoziții farmaceutice care cuprind un compus al dezvoltării și un purtător acceptabil farmaceutic.

40 În anumite exemple de realizare, compușii prezentei dezvoltării sunt pentru utilizare în metode de tratare a cancerului, cuprinzând administrarea la un subiect care are nevoie de acesta a unei cantități eficiente terapeutic dintr-un compus al dezvoltării.

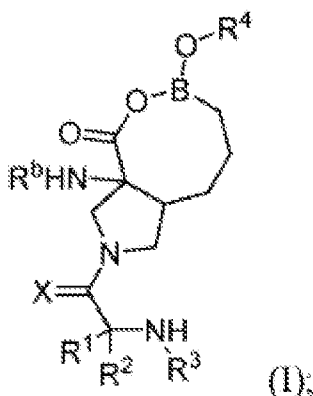
În anumite exemple de realizare, compușii prezentei dezvoltării sunt pentru utilizare în metode de tratare a cancerului, cuprinzând administrarea la un subiect care are nevoie de acesta a unei cantități eficiente terapeutic dintr-o compoziție farmaceutică a dezvoltării.

45

Compușii prezentei dezvăluiri pot fi de asemenea pentru utilizare în metode pentru tratarea cancerului, cuprinzând administrarea în comun la un subiect care are nevoie de acesta a unui inhibitor al arginazei al dezvăluirii și unul sau mai mulți agenți chimioterapeutici suplimentari.

În anumite exemple particulare de realizare, compușii prezentei dezvăluiri sunt pentru utilizare în metode de tratare sau prevenire a cancerului, cuprinzând administrarea în comun la un subiect care are nevoie de acesta a unui inhibitor al arginazei al dezvăluirii și a unui inhibitor al indoleaminei 2,3-dioxigenazei (IDO). Inhibitorul IDO poate fi un compus dezvăluit aici sau un compus având o structură a oricăreia dintre formulele dezvăluite în prezenta. În anumite exemple particulare de realizare, inhibitorul IDO este epacadostat.

În prezenta sunt de asemenea descriși compuși cu formula (I):



sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia;

în care R^b , X , R^1 , R^2 , R^3 și R^4 sunt definite așa cum este descris în discutația detaliată a secțiunii dezvăluirii, de mai jos.

[0011] Structura compușilor de formula (I)



poate reprezenta un rest de alfa-aminoacid, în care $X = O$ și amina terminală este opțional substituită cu R^3 . În astfel de compuși, grupul R^1 este un lanț lateral de alfa-aminoacid. Lanțurile laterale adecvate ale aminoacidului includ acei aminoacizi care se găsesc în mod natural sau non-natural. De exemplu, în anumite exemple de realizare, R^1 este un lanț lateral de aminoacid de Arg, His, Lys, Asp, Glu, Ser, Thr, Asn, Gln, Cys, Sec, Gly, Ala, Val, Ile, Leu, Met, Phe, Tyr, sau Trp, în particular de Gly, Ser, sau Ala. În anumiți compuși, R^1 este un lanț lateral de aminoacid de Gly, Ala sau Ser. În acești compuși, R^1 poate lua configurația *R*- sau *S*-.

Scurtă descriere a desenelor

FIG. 1 prezintă structura compusului **10e** obținut prin difracție de raze X cu 50% niveluri de probabilitate ale elipsoidului termic. Majoritatea atomilor de hidrogen au fost omiși pentru claritate.

FIG. 2 prezintă spectrele RMN (în D_2O) care arată conversia compusului **10** (denumit compus A în figură) în compus **10e** (denumit compus B în figură) și înapoi în compusul **10** (denumit compus C în figură).

FIG. 3 este un grafic care descrie volumul tumorii în timp. Compusul inhibitor al arginazei **10**, administrat ca un singur agent, încetinește creșterea tumorii în raport cu martorul la șoarecii C57BL/6 implantați cu celule de Carcinom Pulmonar Lewis.

FIG. 4 este un grafic care descrie volumul tumorii în timp. Celulele de carcinom pulmonar murin Madison 109 au fost implantate la șoareci BALB/c, iar șoarecii au fost dozați oral cu vehicul sau compus inhibitor al arginazei **10** BID ($N = 10$ per grup).

FIG. 5 este un grafic care descrie volumul tumorii în timp. Celulele de melanom murin B16F10 au fost implantate la șoareci C57BL/6 și șoarecii au fost dozați oral cu vehicul sau compus inhibitor al arginazei **10** BID ($N = 10$ per grup).

FIG. 6A și FIG. 6B descrie creșterea celulelor de carcinom mamar 4T1 implantate ortotopic la șoareci femele BALB/c și tratați cu oricare dintre vehicule; compusul **10** (100 mg/kg PO BID);

anti-CTLA-4 (5 mg/kg IP in zilele 2, 5, 8) plus anti-PD-1 (5 mg/kg IP in zilele 3, 6 și 9); sau combinația Compusului 10 cu anti-CTLA-4 și anti-PD-1 (N = 10 per grup; *P <0,05; ***P <0,001, **** P <0,0001 față de vehicul).

FIG. 7 este un grafic al izotermei de sorbție a compusului **10e**.

5

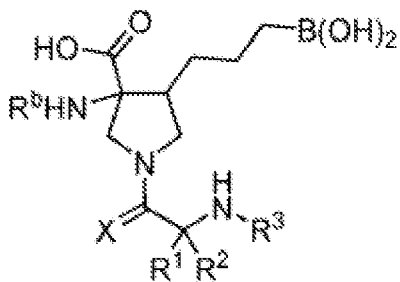
Descrierea detaliată a dezvoltării

Prezenta dezvoltare se referă la compuși și compoziții utile pentru inhibarea arginazei, precum și la diverse aplicații terapeutice ale acestora. Studiile anterioare ale inventatorilor s-au concentrat pe o clasă de molecule mici având (i) aminoacizi și (ii) porțiuni de tip acid boronic, cum ar fi compuși

10

reprezenți generic de Formula A, mai jos.

Compuși cu Formula A s-au dovedit a fi utili în inhibarea arginazei.



(Formula A)

15

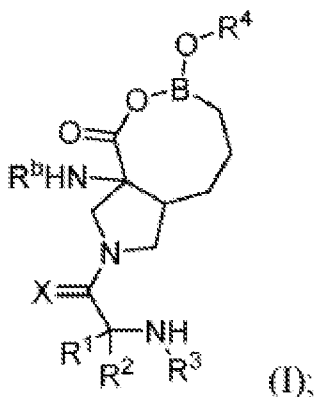
În mod surprinzător, inventatorii au descoperit că, atunci când o bază liberă de compus cu Formula A a fost tratată cu un alcool anhidru, ar putea fi izolat un compus alcoxilat ciclic cu formula (I). Spre deosebire de multe pro-medicamente, astfel de compuși alcoxilați ciclici cu formula (I) nu necesită un proces enzimatic pentru a prezenta compuși inhibitori ai arginazei subiacenți; preferabil, expunerea unui compus cu formula (I) la apă sau la un mediu apos (de exemplu, la administrarea orală) va genera inhibitorul "subiacent" al arginazei, de exemplu, compusul cu formula (A). De obicei, acești compuși alcoxilați ciclici cu formula (I) prezintă proprietăți îmbunătățite de prelucrare și manipulare, puritate mai mare și stabilitate mai bună în comparație cu omologii lor neciclizați.

20

Compuși Divulgării

25

De asemenea, este descris în prezenta un compus având o structură de formula (I):

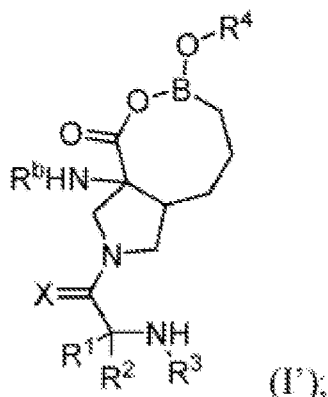


(I);

sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia;
în care definițiile lui R^b, X, R¹, R², R³ și R⁴ sunt definite mai jos.

30

Anumiți compuși cu formula (I) au o structură cu formula (I'):



sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia;

5 in care:

R^b este selectat dintre H, alchil, alchenil, alchinil, acil, -C(O)O(alchil) și - C(O)O(arii);
X este O sau S;

10 R¹ și R² sunt fiecare selectate independent dintre H, alchil, -CH₂OH, alchenil, alchinil, cicloalchil, (cicloalchil alchil, heterocicloalchil, (heterocicloalchil)alchil, aril, heteroaril, aralchil și heteroaralchil; sau

R¹ și R² sunt luate împreună cu atomii intermediari pentru a forma un inel cu 3- până la 7- membri; și

R³ este H sau alchil;

15 sau R¹ și R³ sunt luate împreună cu atomii care intervin pentru a forma un inel cu 5 - până la 7- membri; și

R⁴ este H sau (C₁-C₆)alchil.

În anumiți compuși cu formula I', R² este H.

În anumiți compuși cu formula I', R^b este H sau alchil. În compuși particulari, R^b este H.

În anumiți compuși cu formula I', X este O.

20 În anumiți compuși cu formula I', dacă R¹ este H, atunci R³ nu este benzil.

În anumiți compuși cu formula I', R¹ este H. În unii astfel de compuși R² este H.

În anumiți compuși cu formula I', dacă R¹ este benzil, atunci R³ nu este metil.

În anumiți compuși cu formula I', R¹ este aralchil, heteroaralchil, (cicloalchil)alchil, sau (heterocicloalchil)alchil.

25 În anumiți compuși cu formula I', R¹ este aralchil sau heteroaralchil.

În anumiți compuși cu formula I', R¹ este benzil.

În anumiți compuși cu formula I', R¹ nu este benzil substituit de -CF₃.

În anumiți compuși cu formula I', R¹ este heteroaralchil. În compuși particulari R¹ este -CH₂-(1H-imidazol-4-il).

30 În anumiți compuși cu formula I', R¹ este alchil, alchenil sau alchinil.

În anumiți compuși cu formula I', R¹ este (C₁-C₄)alchil. În unii astfel de compuși R² este H.

În anumiți compuși cu formula I', R¹ este metil. În unii astfel de compuși R² este H.

În anumiți compuși cu formula I', R¹ este selectat dintre cicloalchil, heterocicloalchil, aril și heteroaril.

În anumiți compuși cu formula I', R¹ este -CH₂OH. În unii astfel de compuși R² este H.

35 În anumiți compuși atât R¹ cât și R² sunt hidrogen.

În anumiți compuși cu formula I', R¹ și R² sunt luați împreună cu atomii intermediari pentru a forma un inel cu 5- până la 7- membri.

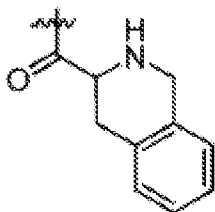
În anumiți compuși cu formula I', R³ este H.

40 În anumiți compuși cu formula I', R¹ și R³ sunt luați împreună cu atomii intermediari pentru a forma un inel cu 5- membri.

În anumiți compuși cu formula I', R¹ și R³ sunt luați împreună cu atomii intermediari pentru a forma un inel cu 5- membri.

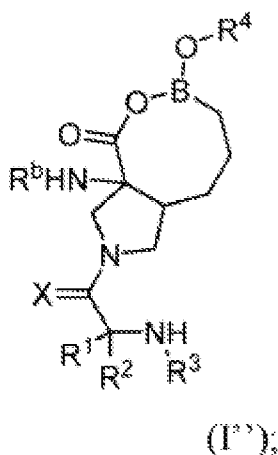
În anumiți compuși cu formula I', R¹ și R³ sunt luați împreună cu atomii intermediari pentru a forma un inel cu 6- sau 7- membri.

45 În anumiți compuși cu formula I', R¹ și R³ sunt luați împreună cu atomii intermediari, pentru a nu forma un inel rahidroizochinolinil, de exemplu,



În anumiți compuși cu formula I', R^4 este (C_1-C_4) alchil. În realizări particulare, gruparea alchil inferior este selectată dintre metil, etil, propil, izopropil și izobutil. În compuși particulari, R^4 este etil. În alte exemple de compuși particulari, R^4 este izopropil.

Anumiți compuși cu formula (I) au o structură cu formula (I''):



- 10 sau o sare acceptabilă farmaceutică a acestuia;
în care:

R^b este H sau este selectat dintre alchil, alchenil, alchinil, acil, $-C(O)O(\text{alchil})$ și $-C(O)O(\text{aril})$ - substituit opțional;

X este O sau S;

- 15 R^1 și R^2 sunt fiecare selectați independent dintre H și alchil, alchenil, alchinil, cicloalchil, (cicloalchil)alchil, heterocicloalchil, (heterocicloalchil)alchil, aril, heteroaril, aralchil și heteroaralchil substituit opțional;

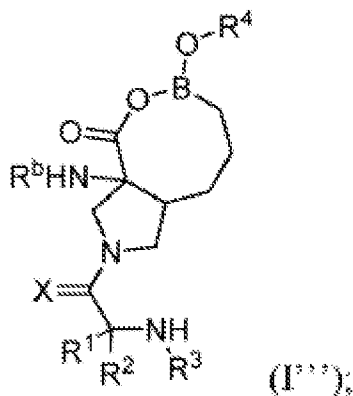
sau R^1 și R^2 sunt luate împreună cu atomii intermediari pentru a forma un inel cu 3- până la 7- membri opțional substituit; și

- 20 R^3 este H sau alchil substituit opțional;

sau R^1 și R^3 sunt luate împreună cu atomii intermediari pentru a forma un inel cu 5- până la 7- membri opțional substituit; și

R^4 este H sau (C_1-C_6) alchil.

Anumiți compuși cu formula (I) au o structură cu formula (I'''):



sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia;
in care:

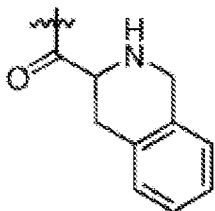
- 5 R^b este H sau este o grupare selectată dintre alchil, alchenil, alchinil, acil, $-C(O)O(\text{alchil})$ și $-C(O)O(\text{aril})$, in care grupa menționată este opțional substituită cu unul sau mai mulți substituenți selectați dintre hidroxi, halo, haloalchil, alcoxi, $-SH$, $-S(\text{alchil})$, $-SeH$, $-Se(\text{alchil})$, aril, heteroaril, cicloalchil, heterocicloalchil, amino, acid carboxilic, ester, guanidino și amido;
X este O sau S;
- 10 R^1 și R^2 sunt fiecare selectate independent dintre H sau o grupare selectată dintre alchil, alchenil, alchinil, cicloalchil, (cicloalchil)alchil, heterocicloalchil, (heterocicloalchil)alchil, aril, heteroaril, aralchil și heteroaralchil, in care grupa menționată este substituită opțional cu unul sau mai mulți substituenți selectați dintre hidroxi, halo, haloalchil, alcoxi, $-SH$, $-S(\text{alchil})$, $-SeH$, $-Se(\text{alchil})$, aril, heteroaril, cicloalchil, heterocicloalchil, amino, acid carboxilic, ester, guanidino și amido; sau
- 15 R^1 și R^2 sunt luați împreună cu atomii intermediari pentru a forma un inel cu 3- până la 7- membri, in care inelul cu 3- până la 7- membri este opțional substituit cu unul sau mai mulți substituenți selectați dintre hidroxi, halo, haloalchil, alcoxi, $-SH$, $-S(\text{alchil})$, $-SeH$, $-Se(\text{alchil})$, aril, heteroaril, cicloalchil, heterocicloalchil, amino, acid carboxilic, ester, guanidino și amido; și
- 20 R^3 este H sau alchil opțional substituit cu unul sau mai mulți substituenți selectați dintre hidroxi, halo, haloalchil, alcoxi, $-SH$, $-S(\text{alchil})$, $-SeH$, $-Se(\text{alchil})$, aril, heteroaril, cicloalchil, heterocicloalchil, amino, acid carboxilic, ester, guanidino și amido;
sau R^1 și R^3 sunt luați împreună cu atomii intermediari pentru a forma un inel cu 5- până la 7- membri, in care inelul cu 5- până la 7- membri este opțional substituit cu unul sau mai mulți substituenți selectați dintre hidroxi, halo, haloalchil, alcoxi, $-SH$, $-S(\text{alchil})$, $-SeH$, $-Se(\text{alchil})$, aril, heteroaril, cicloalchil, heterocicloalchil, amino, acid carboxilic, ester, guanidino și amido; și
- 25 R^4 este H sau (C1-C6)alchil.
În anumiți compuși cu formula I'', R^2 este H.
În anumiți compuși cu formula I'', R^b este H sau alchil. În compuși particulari, R^b este H.
- 30 În anumiți compuși cu formula I'', X este O.
În anumiți compuși cu formula I'', dacă R^1 este H, atunci R^3 nu este benzil.
În anumiți compuși cu formula I'', R^1 este H. În unii astfel de compuși R^2 este H.
În anumiți compuși cu formula I'', dacă R^1 este benzil, atunci R^3 nu este metil.
În anumiți compuși cu formula I'', R^1 este aralchil, heteroaralchil, (cicloalchil) alchil sau
- 35 (heterocicloalchil)alchil.
În anumiți compuși cu formula I'', R^1 este aralchil sau heteroaralchil.
În anumiți compuși cu formula I'', R^1 este benzil.
În anumiți compuși cu formula I'', R^1 nu este benzil substituit cu $-CF_3$.
În anumiți compuși cu formula I'', R^1 este heteroaralchil. În realizări particulare R^1 este $-CH_2-(1H\text{-imidazol-4-il})$.
- 40 În anumiți compuși cu formula I'', R^1 este alchil, alchenil sau alchinil.
În anumiți compuși cu formula I'', R^1 este alchil substituit opțional cu unul sau mai mulți substituenți selectați independent dintre hidroxi, alcoxi, haloalchil și $-S(\text{alchil})$.
- 45 În anumiți compuși cu formula I'', R^1 este (C₁-C₄)alchil.
În unii astfel de compuși, R^2 este H.
În anumiți compuși cu formula I'', R^1 este metil. În unii astfel de compuși, R^2 este H.
- 50 În anumiți compuși cu formula I'', R^1 este $-CH_2OH$. În unii astfel de compuși, R^2 este H.
În anumiți compuși cu formula I'', R^1 este selectat dintre cicloalchil, heterocicloalchil, aril și heteroaril. În unele astfel de realizări, gruparea cicloalchil, heterocicloalchil, aril sau heteroaril este opțional substituită cu una sau mai multe grupări selectate dintre hidroxi, halo, haloalchil, alcoxi, $-SH$ și $-S(\text{alchil})$.
- 55 În anumiți compuși cu formula I'', R^1 este $-CH_2OH$. În unii astfel de compuși, R^2 este H.
În anumiți compuși cu formula I'', R^1 este un lanț lateral de aminoacizi din Arg, His, Lys, Asp, Glu, Ser, Thr, Asn, Gln, Cys, Sec, Gly, Ala, Val, Ile, Leu, Met, Phe, Tyr sau Trp.
În anumiți compuși cu formula I'', R^1 și R^2 sunt luați împreună cu atomii intermediari pentru a forma un inel cu 5- până la 7- membri.
- 60 În anumiți compuși cu formula I'', R^3 este H.

În anumiți compuși cu formula I'', R¹ și R³ sunt luați împreună cu atomii intermediari pentru a forma un inel cu 5 membri.

În anumiți compuși cu formula I'', R¹ și R³ luate împreună cu atomii care intervin nu formează un inel cu 5 membri.

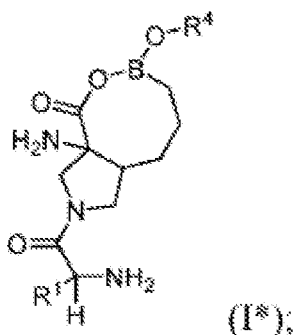
- 5 În anumiți compuși cu formula I'', R¹ și R³ sunt luați împreună cu atomii intermediari pentru a forma un inel cu 6- sau 7- membri.

În anumiți compuși cu formula I'', R¹ și R³, luați împreună cu atomii intermediari, nu formează un inel tetrahidroizochinolinic, de exemplu,



- 10 În anumiți compuși cu formula I''', R⁴ este (C₁-C₄)alchil. În realizări particulare, gruparea alchil inferioară este selectată dintre metil, etil, propil, izopropil și izobutil.
În compuși particaliari, R⁴ este etil. În alți compuși particaliari, R⁴ este izopropil.

Prezenta invenție furnizează un compus având o structură cu formula (I*):



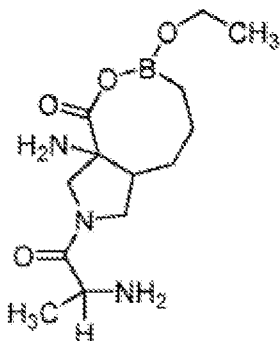
15

sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia;
in care:

- 20 R¹ este metil; și
R⁴ este H sau (C₁-C₆)alchil.

In anumite exemple de realizare ale compusului cu formula I*, R⁴ este (C₁-C₄)alchil. In exemple de realizare particulare grupul alchil inferior este selectat dintre metil, etil, propil, izopropil și izobutil. În exemple de realizare particulare, R⁴ este izopropil.

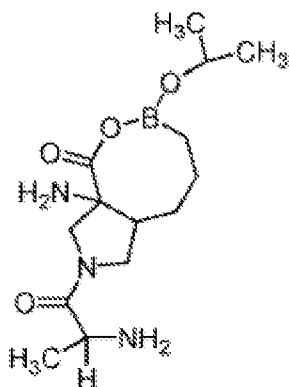
- 25 Intr-un exemplu de realizare particular, compusul cu formula I* are următoarea structură:



30

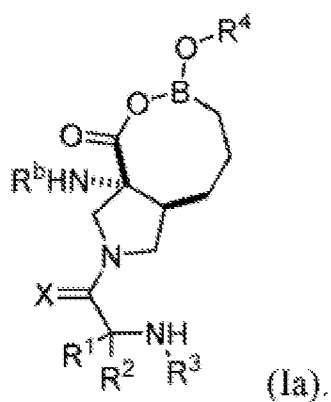
Compusul poate fi o bază liberă sau poate fi ionizat pentru a forma o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

Intr-un exemplu de realizare particular, compusul cu formula I* are următoarea structură:



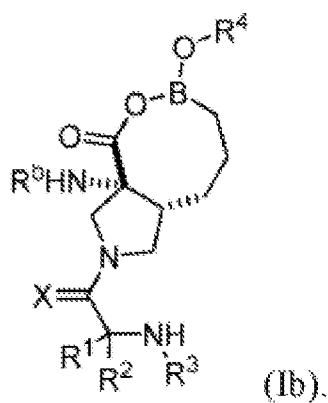
Compusul poate fi o bază liberă sau poate fi ionizat pentru a forma o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

- 5 Compusul cu formula (I) poate avea o structură cu formula (Ia):

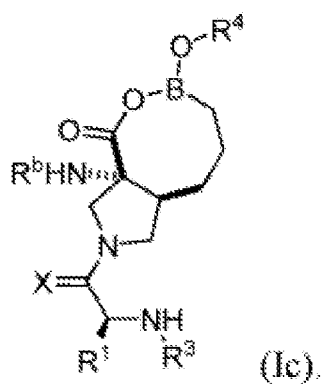


Compusul cu formula (I) poate avea o structură cu formula (Ib):

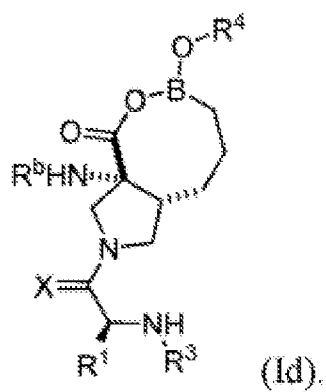
10



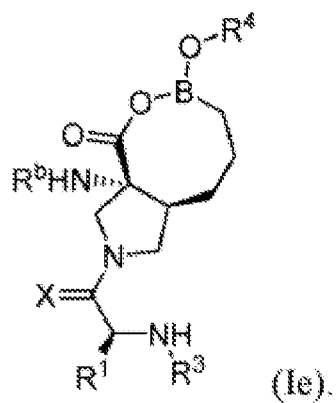
Compusul cu formula (I) poate avea o structură cu formula (Ic):



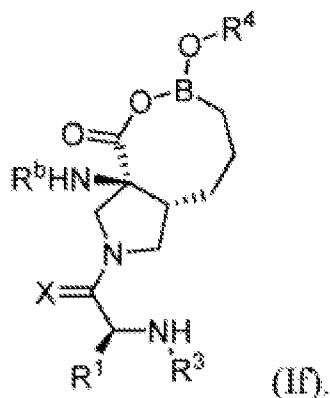
Compusul cu formula (I) poate avea o structură cu formula (Id):



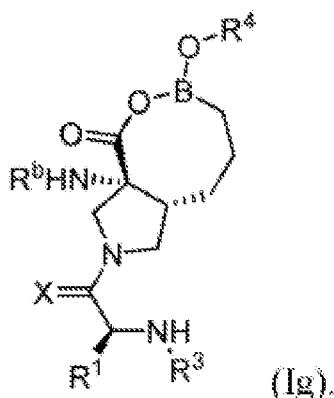
5 Compusul cu formula (I) poate avea o structură cu formula (Ie):



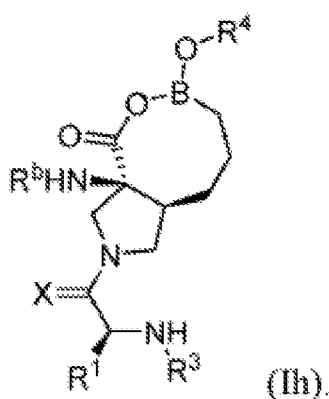
Compusul cu formula (I) poate avea o structură cu formula (If):



Compusul cu formula (I) poate avea o structură cu formula (Ig):



5 Compusul cu formula (I) poate avea o structură cu formula (Ih):

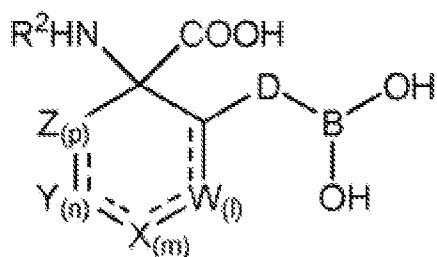


Pentru compușii cu formulele (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig) și (Ih), variabilele R^b , X, R^1 , R^2 , R^3 și R^4 sunt așa cum sunt descrise mai sus pentru diferitele formule care se încadrează în formula (I).

10 Se va înțelege că orice relatare despre compusul cu formula (I) din dezvăluirea de mai jos include compușii cu formulele (I'), (I''), (I'''), (I*), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig) și (Ih).

15 Inhibitorii de arginază înrudiți sunt descriși în U.S. Patent Application Publication nr. 2014/0343019, 2012/0083469, 2014/0371175, 2012/0129806, 2015/0080341 și PCT Application Publication nr. WO 99/19295, WO 2010/085797 și WO 2012/091757. Se așteaptă ca astfel de inhibitori de arginază înrudiți să formeze compuși alcoxilați ciclici similari compușilor descriși atunci când sunt tratați cu un alcool anhidru. În unele variante de realizare, un alcool anhidru cuprinde 1 -5% apă, preferabil <1% apă, cel mai preferabil <0,5% apă.

De exemplu, U.S. Patent Application Publication nr. 2012/0129806 dezvăluie inhibitorul de arginază cu formula J:



Formula J

in care:

R² este selectat dintre H, alchil (C₁-C₆) liniar sau ramificat și alchil

(C₁-C₆)-C(O)-;

W, X, Y și Z sunt fiecare selectate independent dintre -C(R') (R'''), -C(R''')₂-,

-CR''', -NR''', -N-, -O-, -C(O)- și -S-, in care nu mai mult de trei dintre W, X, Y și Z reprezintă simultan o legătură; cel puțin unul dintre W, X, Y sau Z este selectat dintre -NR''', -N-, -O- și -S-; și doi membri adiacenți ai lui W, X, Y și Z nu sunt simultan -O-, -S-, -N- sau -NR'''-;

l, m, n și p sunt fiecare independent 0 sau 1 sau 2;



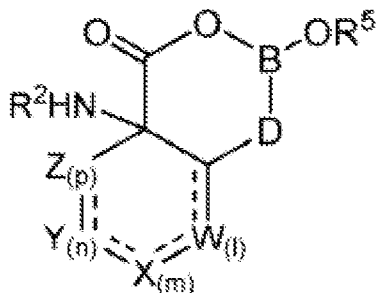
reprezintă opțional una sau mai multe duble legături;

D este selectat dintre alchilen (C₃-C₅) liniar sau ramificat;

R', R'' și R''' sunt selectați fiecare independent dintre H, OH, S(O)R^d, S(O)₂R^d, (C₁-C₈) alchil, (C₃-C₆) aril, -NH₂-NH(C₁-C₆) alchil, -N[(C₁-C₆) alchil]₂, -C(O)NR^dR^e, -C(O)(C₁-C₆) alchil, -C(O)(C₃-C₁₄) aril, -C(O)O(C₁-C₆) alchil, -C(O)O(C₃-C₁₄) aril, (C₃-C₆) cicloalchil, (C₃-C₁₄) heterocicloalchil, -C(O)(C₃-C₁₄) heterocicloalchil, (C₃-C₁₄) heteroaril, (C₃-C₁₄) aril-(C₁-C₆) alchilen-, -C(O)(C₃-C₁₄) aril-(C₁-C₆) alchilen-, -C(O)(C₃-C₁₄) aril, (C₃-C₆) cicloalchil-(C₁-C₆) alchilen-, (C₃-C₁₄) heteroaril-(C₁-C₆) alchilen- și (C₃-C₁₄) heterociclu- (C₁-C₆) alchilen-; in care orice alchil, alchilen, aril, heteroaril, cicloalchil sau heterocicloalchil este opțional substituit cu unul sau mai mulți membri selectați dintre halogen, oxo, -COOH, -CN, -NO₂, -OH, -NR^dR^e, -NR^gS(O)₂R^h, (C₁-C₆) alcoxi, (C₃-C₁₄) aril, (C₁-C₆) haloalchil și (C₃-C₁₄) ariloxi;

in care R^d, R^e, R^g și R^h sunt fiecare selectat independent dintre H, (C₁-C₆) alchil liniar sau ramificat, opțional substituit (C₃-C₁₄) aril-(C₁-C₆) alchilen-, opțional substituit (C₃-C₁₄) aril, (C₁-C₆) hidroalchil, (C₁-C₆) aminoalchil, H₂N(C₁-C₆) alchilen, (C₃-C₆) cicloalchil opțional substituit, (C₃-C₁₄) heterocicloalchil opțional substituit, (C₃-C₁₄) heteroaril opțional substituit, (C₃-C₁₄) aril-(C₁-C₅) alchilen- substituit opțional, NR'R''C(O)- și (C₃-C₆) aril-(C₃-C₁₄)-cicloalchilen-.

După tratamentul cu un alcool anhidru, compusul cu formula J se poate cicliza pentru a forma compusul cu formula B:



Formula B

in care R⁵ este H sau alchil inferior și restul de variabile sunt definite la fel ca pentru Formula J.

În anumite variante ale compusului cu Formula B, R⁵ este alchil inferior, de preferință metil, etil, propil sau izopropil. Cel mai preferabil, R⁵ este etil.

În anumiți compuși, D este propilenă.

- 5 Un compus al prezentei dezvoltări poate avea o modificare a pro- medicamentului, de exemplu, la poziția R¹. De exemplu, compușii cu Formula I pot avea R¹ egal cu un lanț lateral de aminoacizi al unui aminoacid cum ar fi Arg sau Lys.

- 10 În anumiți astfel de compuși, gruparea guanidino sau amino a unui astfel de lanț lateral poate fi protejată ca, de exemplu, o amidă. Alternativ, în compuși în care R¹ este un lanț lateral al unui rest de serină, o grupare hidroxil din compusul mamă poate fi prezentată ca ester sau carbonat. În alți compuși în care R¹ este un lanț lateral al unui rest de acid glutamic, o grupare de acid carboxilic prezentă în compusul mamă poate fi prezentată ca un ester. În anumiți astfel de compuși, pro-

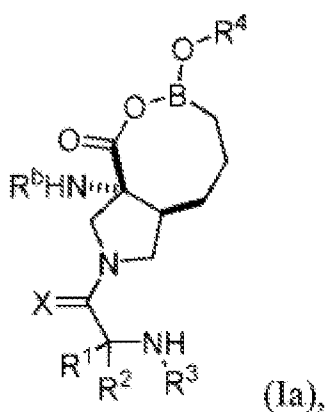
- 15 medicamentul este metabolizat la compusul activ mamă *in vivo* (de exemplu, amida este hidrolizată la gruparea amino sau guanidino corespunzătoare, esterul sau carbonatul sunt hidrolizați la hidroxil sau esterul este hidrolizat la acidul carboxilic).

- 20 În anumite variante de realizare, compușii dezvoltării pot fi racemici. În anumite variante de realizare, compușii dezvoltării pot fi îmbogății într-un enantiomer. De exemplu, un compus al dezvoltării poate avea mai mult de 30% ee, 40% ee, 50% ee, 60% ee, 70% ee, 80% ee, 90% ee, sau chiar 95% sau mai mare ee. Compușii dezvoltării au mai mult de un stereocentru. În consecință, compușii dezvoltării pot fi

- 25 îmbogății în unul sau mai mulți diastereomeri. De exemplu, un compus al dezvoltării poate avea mai mult de 30% de, 40% de, 50% de, 60% de, 70% de, 80% de, 90% de, sau chiar 95% sau mai mare de. În anumite variante de realizare, compușii dezvoltării au în mod substanțial o configurație izomerică la unul sau mai multe centre stereogene și au multiple configurații izomerice la centrele stereogene rămase.

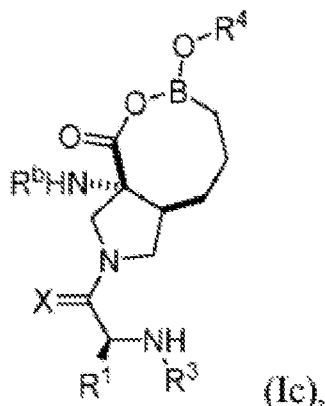
- 30 În anumite variante de realizare, excesul enantiomeric al stereocentrului care poartă R¹ este cel puțin 40% ee, 50% ee, 60% ee, 70% ee, 80% ee, 90% ee, 92% ee, 94% ee, 95% ee, 96% ee, 98% ee sau mai mare ee. Așa cum este utilizat aici, legăturile simple trasate fără stereochimie nu indică stereochimia compusului. Compusul cu formula (I) oferă un exemplu de compus pentru care nu este indicată nicio

- 35 stereochimie. Așa cum se utilizează aici, legăturile non-wedge cu caractere punctate sau întărite indică o configurație stereochimică, dar nu absolută (de exemplu, nu se face distincția între enantiomerii unui diastereomer dat). De exemplu, în formula (Ia),

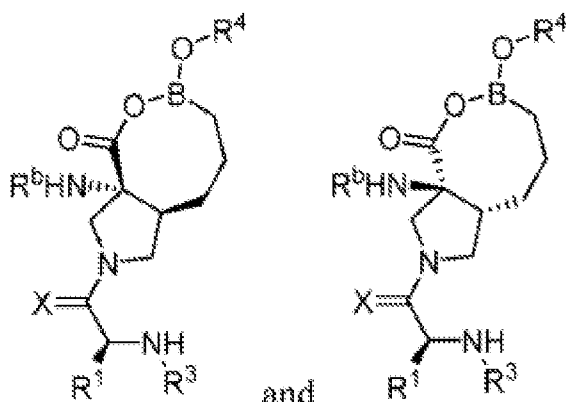


- 40 legăturile întărite, non-wedge indică faptul că gruparea -CO₂ și gruparea (CH₂)₃B (OR^c)₂ sunt configurate pentru a fi cis una cu cealaltă, dar legăturile întărite, non-wedge nu reprezintă (adică, R sau S) configurația absolută a compusului.

Așa cum se folosește aici, legăturile wedge punctate sau întărite indică o configurație stereochimică absolută. De exemplu, în formula (Ic),



legătura wedge întărită, indică configurația absolută a stereocentrului de care este atașat, în timp ce legăturile întărite non-wedge, indică faptul că gruparea $-\text{CO}_2\text{R}^a$ și gruparea $(\text{CH}_2)_3\text{B}(\text{OR}^c)_2$ sunt configurate pentru a fi *cis* una față de cealaltă, dar nu indică configurația absolută a acelor stereocentre. Prin urmare, compusul cu formula (Ic) reprezintă în total doi izomeri:



În anumite variante de realizare, un preparat terapeutic al compusului din dezvăluire poate fi îmbogățit pentru a furniza predominant un enantiomer al unui compus. Un amestec îmbogățit enantiomeric poate cuprinde, de exemplu, cel puțin 60 procente moli dintr-un enantiomer sau mai preferabil cel puțin 75, 90, 95 sau chiar 99 procente moli. În anumite exemple de realizare, compusul îmbogățit într-un enantiomer este substanțial liber de celălalt enantiomer, în care substanțial liber înseamnă că substanța în cauză reprezintă mai puțin de 10% sau mai puțin de 5% sau mai puțin de 4% sau mai puțin de 3 % sau mai puțin de 2% sau mai puțin de 1% în comparație cu cantitatea celuilalt enantiomer, de exemplu, în compoziție sau amestec compus. De exemplu, dacă o compoziție sau un amestec compus conține spune că conține 98 procente molare din primul enantiomer și doar 2% din al doilea enantiomer.

În anumite variante de realizare, un preparat terapeutic poate fi îmbogățit pentru a furniza în principal un diastereomer al compusului dezvălurii. Un amestec îmbogățit diastereomeric poate cuprinde, de exemplu, cel puțin 60 procente moli dintr-un diastereomer, sau mai preferabil cel puțin 75, 90, 95 sau chiar 99 procente moli.

În anumite exemple de realizare, un preparat al compusului din dezvăluire poate cuprinde cel puțin 50% mol, cel puțin 60% mol, cel puțin 70% mol, cel puțin 80% mol, cel puțin 90% mol sau cel puțin 95% mol din compușii alcoxilați ciclici din dezvăluire. În anumite astfel de realizări, echilibrul preparatului este omologul ester boronic liber neciclizat sau acidul boronic ciclizat, dar neesterificat (de exemplu, Formula I, $\text{R}^4 = \text{H}$; Schema 1).

În anumite variante de realizare, compușii din dezvăluire prezintă un profil farmacocinetic îmbunătățit față de inhibitorii de arginază existenți. Într-o variantă de realizare, compușii alcoxilați ciclici ai dezvălurii, atunci când sunt administrați unui subiect sau unui număr de subiecți, furnizează un T

max crescut (sau scăzut) față de cel obținut prin administrarea unui omolog ester boronic liber neciclizat, așa cum se menționează aici, de cel puțin aproximativ 10%, sau cel puțin aproximativ 20%, sau cel puțin aproximativ 30%, sau cel puțin aproximativ 40%, sau cel puțin aproximativ 50%, și în condiții similare și administrate în doze similare. Într-un exemplu de realizare, compușii alcoxilați ciclici din dezvoltare, atunci când sunt administrați unui subiect sau unui număr de subiecți, furnizează un C max crescut (sau scăzut) față de cel obținut prin administrarea unui omolog ester boronic liber neciclizat, așa cum s-a menționat aici, de cel puțin aproximativ 10%, sau cel puțin aproximativ 20%, sau cel puțin aproximativ 30%, sau cel puțin aproximativ 40%, sau cel puțin aproximativ 50%, și în condiții similare și administrate în doze similare.

In anumite variante de realizare, compușii dezvoltării prezintă o bio-disponibilitate îmbunătățită în raport cu inhibitorii de arginază existenți. Într-o variantă de realizare, compușii alcoxilați ciclici din dezvoltare, atunci când sunt administrați unui subiect sau unui număr de subiecți, asigură o bio-disponibilitate crescută în raport cu cea obținută prin administrarea unui omolog ester boronic liber neciclizat (de exemplu, compuși cu Formula J descriși aici) de cel puțin aproximativ 20%, sau cel puțin aproximativ 25%, sau cel puțin aproximativ 30%, sau cel puțin aproximativ 35%, sau cel puțin aproximativ 40%, sau cel puțin aproximativ 45%, sau cel puțin aproximativ 50%, sau cel puțin aproximativ 55%, sau cel puțin aproximativ 60%, cum ar fi cel puțin 65%, bio-disponibilitatea fiind determinată ca ASC (0-infinit) și în condiții similare și administrată în doze similare.

Compușii alcoxilați ciclici ai dezvoltării sunt în mod tipic mai puțin higroscopici decât omologii lor ester boronici liberi (de exemplu, compușii cu Formula J descriși

aici). De exemplu, compusul 10e, ilustrat în exemple, are un conținut scăzut de apă și este rezistent la absorbția apei până la aproximativ 60% umiditate relativă, în timp ce omologul său liber de acid boronic, compusul 10, are un conținut mai mare de apă și absoarbe cantități crescânde de apă pe măsură ce umiditatea crește, rezultând o compoziție mai puțin bine definită.

Compușii alcoxilați ciclici din dezvoltare pot fi de aproximativ 50%, 45%, 40%, 35%, 30%, 25%, 20%, 15%, 10% sau 5% mai puțin higroscopic decât omologii lor de ester boronic liber măsurați prin tehnici standard, cum ar fi analiza termogravimetrică (TGA) sau sorbția dinamică a vaporilor (DVS). Aceste valori pot fi utilizate pentru definirea unui interval, cum ar fi de la aproximativ 40% la aproximativ 20%.

In anumite variante de realizare, compușii alcoxilați ciclici ai dezvoltării sunt cristalini. Compușii alcoxilați ciclici ai dezvoltării au de obicei grade mai mari de cristalinitate decât omologii lor esterici boronici liberi (de exemplu, compușii cu Formula J descriși aici). De exemplu, compusul 10e prezintă, de asemenea, varfuri definite prin difracția cu raze X a pulberii, care nu sunt văzute pentru omologul său liber de acid boronic, compusul 10, care este amorf.

In anumite variante de realizare, compușii alcoxilați ciclici ai dezvoltării au un nivel de puritate mai mare de 96%, 97% sau 98%. In anumite variante de realizare, compușii alcoxilați ciclici ai dezvoltării au un nivel de puritate mai mare de 99%. In anumite variante de realizare, compușii alcoxilați ciclici ai dezvoltării au un nivel de puritate mai mare de 99,5%. In anumite variante de realizare, compușii alcoxilați ciclici ai dezvoltării au un nivel de puritate mai mare de 99,8%.

Ca rezultat, compușii alcoxilați ciclici din dezvoltare pot avea proprietăți avantajoase, permițând prepararea compozițiilor mai stabile, prezentând proprietăți de manipulare mai bune în procesul de fabricație și, în cele din urmă, pot avea ca rezultat compoziții cu puritate și stabilitate mai mari. În unele variante de realizare, o compoziție farmaceutică cuprinzând un compus alcoxilat ciclic al dezvoltării, atunci când este expus la un mediu de cel puțin 50% umiditate timp de cel puțin 24 de ore, ocupă mai puțin de 50% (de preferință mai puțin de 25% sau chiar mai puțin de 10% sau 5%) din apă pe care o compoziție corespunzătoare dintr-un omolog non-ciclic ester boronic liber al compusului o ia în condiții identice.

In anumite variante de realizare, compușii alcoxilați ciclici conform prezentei dezvoltării prezintă stabilitate îmbunătățită, cum ar fi stabilitate îmbunătățită la depozitare, în ceea ce privește compușii inrudiți structural care au o grupare de acid boronic liberă și neciclizată (de exemplu, compuși cu Formula J descriși aici). De exemplu, compușii prezenți sau compozițiile farmaceutice pot prezenta o stabilitate îmbunătățită la depozitare prezentând mai puțin de 10%, 7%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1% sau 0,5% impurități în greutate după depozitare sub condiții stresate. Condițiile stresate includ depozitarea pe o perioadă de cel puțin una, două, trei, patru, cinci sau șase luni la 25°C și 60% HR, la 30°C și 65% HR, sau la 40°C și 75% HR. Astfel de compuși sau compoziții pot fi considerați a fi stabili la depozitare. În unele variante de realizare, impuritățile sunt asociate cu descompunerea sau degradarea compusului subiect. Determinarea cantității de impurități prezente într-o probă a compușilor prezenți sau a compozițiilor farmaceutice care a fost supusă condițiilor de stres poate fi efectuată prin metode analitice tipice cunoscute în domeniu, cum ar fi prin analiza HPLC sau RMN.

În anumite variante de realizare, compușii prezenți sau compozițiile farmaceutice prezintă o stabilitate de depozitare îmbunătățită prin prezentarea unei modificări reduse sau deloc a profilului de puritate după ce au fost supuși condițiilor de stres, așa cum sunt definite aici. De exemplu, după ce au fost supuși unor condiții de stres, compușii alcoxilați ciclici ai descrierii sau compozițiile farmaceutice cuprinzând compușii alcoxilați ciclici ai dezvoltării pot prezenta o scădere a purității de aproximativ 10, 7, 5, 4, 3, 2, 1, sau 0,5 puncte procentuale sau mai puțin (de exemplu, o scădere de la 98% puritate la 97% puritate ar fi o scădere de 1 punct procentual sau mai puțin).

Metode de tratament

Mai multe abordări specifice activării celulelor T au prezentat o promisiune recentă considerabilă în tratamentul tumorilor. O astfel de abordare implică activarea celulelor T prin blocarea antigenului de suprafață al celulelor T CTLA-4 de către anticorpul ipilimumab. O a doua abordare este de a preveni activarea punctelor de control imune prin blocarea interacțiunii proteinei programate de moarte celulară 1 sau PD-1, exprimată pe celulele T și ligandul său, PD-L1 găsit pe multe tumori. O a treia abordare este activarea receptorului de celule T prin furnizarea de factori cheie stimulatori sau substanțe nutritive, cum ar fi triptofan.

S-a demonstrat că inhibitorii indoleaminei dioxigenazei sau IDO restaurează triptofanul extracelular fără de care receptorul celulelor T nu poate deveni activ. Arginina, ca și triptofanul, este un aminoacid care este fundamental pentru funcția celulelor T citotoxice. Fără arginină, celulele T citotoxice specifice tumorii nu reușesc să exprime un receptor funcțional al celulelor T pe suprafața lor și, ca rezultat, sunt incapabile să activeze, să prolifereze sau să monteze un răspuns anti-tumoral eficient. Ca răspuns la factorii secretați de tumori, celulele supresoare derivate din mieloid sau MDSC se acumulează în jurul tumorii și secretă enzima arginază, rezultând epuizarea argininei din microambientul tumorii.

S-a observat epuizarea argininei din cauza nivelurilor crescute de arginază în carcinomul cu celule renale și leucemia mieloidă acută. În plus, s-au observat infiltrate semnificative de MDSC în pancreas, sân și alte tipuri de tumori. Anumite exemple de realizare a prezentei dezvoltării oferă o metodă de tratare a cancerului prin creșterea nivelurilor de arginină într-un microambient tumoral, permițând astfel activarea celulelor T citotoxice ale corpului.

Un mijloc de creștere a nivelurilor de arginină în micromediul tumorii este prin inhibarea arginazei. Inhibitorii arginazei, cum ar fi compușii din dezvoltare, pot promova un răspuns imun antitumoral prin restabilirea nivelurilor de arginină, permițând astfel activarea celulelor T citotoxice ale organismului.

În consecință, în anumite exemple de realizare, compușii prezentei invenții sunt pentru utilizare în metode pentru tratarea sau prevenirea cancerului, cuprinzând administrarea la un subiect care are nevoie de acesta a unei cantități eficiente terapeutic dintr-un compus cu formula (I*), sau o compoziție farmaceutică cuprinzând compusul menționat.

În anumite variante, cancerul tratat prin metodele dezvoltate este leucemia limfoblastică acută (ALL), leucemia mieloidă acută (LMA), Carcinom suprarenal cortical, cancer anal, cancer anexă, tumoră teratoidă/rabdoidă atipică, carcinom bazocelular, cancer al căilor biliare, cancer al vezicii urinare, cancer al oaselor, tumoră cerebrală, astrocitom, tumoră a creierului și a măduvei spinării, gliom al tulpinii cerebrale, sistem nervos central teratoid atipic/tumora rabdoidă, tumori embrionare ale sistemului nervos central, cancer de sân, tumori bronșice, limfom Burkitt, tumoră carcinoidă, carcinom de cancer primar necunoscut, cancer al sistemului nervos central, cancer de col uterin, cancer la copil, cordon, leucemie limfocitară cronică (CLL), leucemie mielogenă cronică (LMC), tulburări mieloproliferative cronice, cancer de colon, cancer colorectal, craniofaringiom, limfom cu celule T cutanate, carcinom ductal in situ (DCIS), tumori embrionare, cancer endometrial, ependimoblastom, ependimom, cancer esofagian, estesioneuroblastom, sarcom Ewing, tumoră extracraniană cu celule germinale, tumoră extragonală cu celule germinale, tumoră ovariană cu celule germinale, cancer extrahepatic al căii biliare, cancer ocular, histiocitom fibros al osului, cancerul vezicii biliare, cancer gastric, tumora carcinoidă gastrointestinală, tumorile stromale gastrointestinale (GIST), tumora celulelor germinale, tumora extracraniană a celulelor germinale, tumora extragonală a celulelor germinale, tumora celulelor germinale ovariene, tumora trofoblastică gestațională, Glioma, leucemia celulelor păroase, cancerul capului și gâtului, cancerul inimii, cancerul hepatocelular, histiocitoza, cancerul celulelor Langerhans, limfom Hodgkin, cancer hipofaringian, melanom intraocular, tumorile celulelor insulare, sarcomul Kaposi, cancerul rinichilor, histiocitoza celulelor Langerhans, cancerul laringelui, leucemia, cancerul buzelor și cavității bucale, cancerul hepatic, carcinoma lobulară in situ (LCIS), cancer pulmonar, limfom, limfom asociat SIDA, macroglobulinemie, cancer de sân masculin, medulloblastom, medulloepiteliom, melanom, carcinom cu celule Merkel, mezoteliom malign, cancer de gat scuamos metastatic cu oculat primar, carcinom de linie mediană care implică gena *NUT*, cancer de gură, sindromul multiplu de neoplazie endocrină,

mielom multiplu/neoplasm de celule plasmactice, micoza fungoide, Sindromul mielodisplazic, neoplasm mielodisplazică/mieloproliferativă, leucemie mielogenă cronică (LMC), leucemie mieloidă acută (LMA), mielom, mielom multiplu, tulburare mieloproliferativă cronică, cancer al cavității nazale, cancer al sinusului paranasal, cancer nazofaringian, neuroblastom, limfom non-Hodgkin, cancer pulmonar cu celule non-mici, cancer oral, cancer cavitate orală, cancer al buzelor, cancer orofaringian, osteosarcom, cancer ovarian, cancer pancreatic, papilomatoză, Paragangliom, cancer sinusal paranasal, cancer cavitate nazală, cancer paratiroidian, cancer penian, cancer faringian, feocromocitom, tumori parenchimale pineale de diferențiere intermediară, pineoblastom, tumoră hipofizară, neoplasm de celule plasmactice, blastom pleuropulmonar, sistem nervos central limfom, cancer de prostată, cancer de rect, cancer de celule renale, cancer de bazin renal, cancer de ureter, cancer de celule de tranziție, retinoblastom, rhabdomyosarcom, cancer de glandă salivară, sarcom, sindrom de Sezary, cancer de piele, cancer de plămâni cu celule mici, cancer de intestin subțire, sarcom țesut moale, carcinom cu celule scuamoase, cancer de gât scuamos cu cancer primar ocult, cancer de stomac, tumori neuroectodermice primitive supratentoriale, limfom cu celule T, cancer testicular, cancer gat, timom, carcinom timic, cancer tiroidian, cancer celular de tranziție al pelvisului renal și ureter, tumoră trofoblastică gestațională, necunoscută primară, cancer neobișnuit al copilăriei, cancer uretral, uterin cancer, sarcom uterin, macroglobulinemie Waldenstrom sau tumoră Wilms.

În anumite realizări, cancerul tratat prin metodele dezvoltării este o varietate de leucemie mieloidă acută (LMA), cancer de sân, cancer colorectal, leucemie mielogenă cronică (LMC), cancer esofagian, cancer gastric, cancer pulmonar, melanom, carcinom pulmonar cu celule non-mici (NSCLC), cancer pancreatic, cancer de prostată sau cancer renal.

În anumite realizări, cancerul este selectat dintre cancerul vezicii urinare, cancerul de sân (inclusiv TNBC), cancerul de col uterin, cancerul colorectal, leucemia limfocitară cronică (CLL), limfomul difuz cu celule B mari (DLBCL), adenocarcinomul esofagian, glioblastomul, cancer de cap și gât, leucemie (acută și cronică), gliom de grad scăzut, cancer pulmonar (inclusiv adenocarcinom, cancer pulmonar cu celule non-mici și carcinom cu celule scuamoase), limfom Hodgkin, limfom non-Hodgkin (NHL), melanom, mielom multiplu (MM), cancer ovarian, cancer pancreatic, cancer de prostată, cancer renal (inclusiv carcinom cu celule limpezi renale și carcinom cu celule papilare la rinichi) și cancer de stomac.

Terapia combinată este o modalitate importantă de tratament în multe condiții de boală, cum ar fi cancerul. Progresele științifice recente ne-au sporit înțelegerea proceselor fiziopatologice care stau la baza acestor și a altor boli complexe. Această înțelegere sporită a oferit un impuls pentru a dezvolta noi abordări terapeutice utilizând combinații de medicamente direcționate către ținte terapeutice multiple pentru a îmbunătăți răspunsul la tratament, a minimiza dezvoltarea rezistenței sau a minimiza evenimentele adverse. În condițiile în care terapia combinată oferă avantaje terapeutice semnificative, există un interes tot mai mare în dezvoltarea combinațiilor cu noi medicamente de investigație, cum ar fi inhibitorii arginazei.

Atunci când se ia în considerare administrarea împreună a mai multor agenți terapeutici, trebuie să ne preocupăm ce fel de interacțiuni medicamentoase vor fi observate. Această acțiune poate fi pozitivă (atunci când efectul medicamentului este crescut) sau antagonistă (când efectul medicamentului este scăzut) sau se poate produce un nou efect secundar care nu produce nici unul singur.

Atunci când interacțiunea determină o creștere a efectelor unuia sau ambelor medicamente, interacțiunea, gradul în care efectul final al medicamentelor combinate este mai mare decât administrarea oricărui medicament poate fi calculat rezultând ceea ce se numește „index combinat” (CI) (Chou și Talalay, 1984). Un indice de combinație la sau în jurul valorii de 1 este considerat „aditiv”; întrucât o valoare mai mare de 1 este considerată „sinergică”.

Prezenta dezvoltare oferă metode pentru terapia combinată în tratarea sau prevenirea cancerului cuprinzând un inhibitor al arginazei (de exemplu, un compus al dezvoltării) și unul sau mai mulți agenți chimioterapeutici suplimentari.

Anumite variante ale dezvoltării se referă la tratarea cancerului care cuprinde administrarea în comun a unui agent chimioterapeutic și a unui compus al dezvoltării.

În anumite variante de realizare, chimioterapeutic este un agent de stimulare a imunității. De exemplu, agentul de stimulare a imunității poate fi un agent pro-inflamator.

Agentul chimioterapeutic care poate fi administrat împreună cu inhibitorii arginazei descriși aici în metodele dezvoltării includ ABT-263, afatinib dimaleat, aminoglutetimidă, amsacrină, anastrozol, asparaginază, axitinib, vaccin Bacillus Calmette-Guerin (bcg), bevacizumab, BEZ235, bicalutamidă, bleomicină, bortezomib, buserelină, busulfan, cabozantinib, campotecină, capecitabină, carboplatină, carfilzomib, carmustină, ceritinib, clorambucil, clorochină, cisplatină, cladribină, clodronat, cobimetinib, colchicine, crizotinib, ciclofosamidă, ciproterona, citarabina, dacarbazine, dactinomycină, daunorubicină, demetoxiviridină, dexametazonă, dicloroacetat, dienestrol, dietilstilbestrol, docetaxel, doxorubicină, epirubicină, eribulină, erlotinib, estradiol, estramustină,

etoposid, everolimus, exemestan, filgrastim, fludarabina, fludrocortizon, fluorouracil și 5-fluorouracil, fluoximesterona,

- 5 flutamidă, gefitinib, gemcitabină, genisteină, goserelină, GSK 1 1202 12, hidroxiuree, idarubicină, ifosfamidă, imatinib, interferon, irinotecan, ixabepilonă, lenalidomidă, letrozol, leucovorină, leuprolidă, levamisol, lomustină, lonidamină, mechlorețamină, medroxiprogesteronă, megestrol, melphalan, mercaptopurina, mesna, metformin, metotrexat, miltefosina, MK2206, mitomicină, mitotană, mitoxantronă, mutamicină, nilutamidă, nocodazol, octreotidă, olaparib, oxaliplatină, paclitaxel, pamidronat, pazopanib, pemetrexed, pentostatină, perifosină, PF-04691502, plicamicină, pomalidomidă, porfimer, procarbazină, raltitrexed, ramucirumab, rituximab, romidepsină, rucaparib,
- 10 selumetinib, sirolimus, sorafenib, streptozocină, sunitinib, suramin, talazoparib, tamoxifen, temozolomidă, temsirolimus, teniposid, testosteran, talidomida, tioguanina, tiotepa, titanocen diclorura, topotecan, trametinib, trastuzumab, tretinoin, veliparib, vinblastină, vincristină, vindesină, vinorelbina și vorinostat (SAHA).

- 15 În anumite variante de realizare, agentul chimioterapeutic care poate fi administrat împreună cu inhibitorii arginazei descriși aici în metodele dezvoltării includ abagovomab, adecatumumab, afutuzumab, alemtuzumab, anatumomab mafenatox, apolizumab, atezolizumab, blinatumomab, BMS-936559, epostatum, catumaxom , epratuzumab, indoximod, ozogamicin inotuzumab, intelumumab, ipilimumab, isatuximab, lambrolizumab, MED14736, MGA012, MPDL3280A, nivolumab, obinutuzumab, ocaratuzumab, ofatumumab, olatatumab, pembrolizumab, pidilizumab, rituximab,
- 20 ticilimumab, samalizumab sau tremelimumab.

În anumite realizări, agentul chimioterapeutic este ipilimumab, MGA012, nivolumab, pembrolizumab sau pidilizumab.

- 25 Multe terapii combinate au fost dezvoltate pentru tratamentul cancerului. În anumite variante de realizare, compușii dezvoltării pot fi administrați împreună cu o terapie combinată. Exemple de terapii combinate cu care compușii dezvoltării pot fi administrați în comun sunt incluși în Tabelul 1.

Tabelul 1: Exemple de terapii combinatorii pentru tratamentul cancerului.

Nume	Agenti terapeutici
ABV	Doxorubicin, Bleomicin, Vinblastin
ABVD	Doxorubicin, Bleomicin, Vinblastin, Dacarbazin
AC (Piept)	Doxorubicin, Ciclofosfamida
AC (Sarcom)	Doxorubicin, Cisplatin
AC (Neuroblastom)	Ciclofosfamida, Doxorubicin
ACE	Ciclofosfamida, Doxorubicin, Etoposid
ACe	Ciclofosfamida, Doxorubicin
AD	Doxorubicin, Dicarbazin
AP	Doxorubicin, Cisplatin
ARAC-DNR	Citarabina, Daunorubicina
B-CAVe	Bleomicin, Lumustin, Doxorubicin, Vinblastin
BCVPP	Carmustin, Ciclofosfamida, Vinblastin, Procarbazin, Prednison
BEACOPP	Bleomicin, Etoposid, Doxorubicin, Ciclofosfamida, Vincristin, Procarbazin, Prednison, Filgrastim
BEP	Bleomicin, Etoposid, Cisplatin
BIP	Bleomicin, Cisplatin, Ifosfamid, Mesna
BOMP	Bleomicin, Vincristin, Cisplatin, Mitomicin
CA	Citarabin, Asparaginaza
CABO	Cisplatin, Metotrexat, Bleomicin, Vincristin
CAF	Ciclofosfamida, Doxorubicin, Fluorouracil
CAL-G	Ciclofosfamida, Daunorubicin, Vincristin, Prednison, Asparaginaza
CAMP	Ciclofosfamida, Doxorubicin, Metotrexat, Procarbazin
CAP	Ciclofosfamida, Doxorubicin, Cisplatin
CaT	Carboplatin, Paclitaxel
CAV	Ciclofosfamida, Doxorubicin, Vincristin
CAVE ADD	CAV și Etoposid
CA-VP16	Ciclofosfamida, Doxorubicin, Etoposid
CC	Ciclofosfamida, Carboplatin
CDDP/VP-16	Cisplatin, Etoposid
CEF	Ciclofosfamida, Epirubicin, Fluorouracil
CEPP(B)	Ciclofosfamida, Etoposid, Prednison, cu sau fără Bleomicin

CEV	Ciclofosfamida, Etoposid, Vincristin
CF	Cisplatin, Fluorouracil sau Carboplatin Fluorouracil
CHAP	Ciclofosfamida sau Ciclofosfamida, Altretamin, Doxorubicin, Cisplatin
ChIVPP	Clorambucil, Vinblastin, Procarbazin, Prednison
CHOP	Ciclofosfamida, Doxorubicin, Vincristin, Prednison
CHOP-BLEO	Adaugare Bleomicin la CHOP
CISCA	Ciclofosfamida, Doxorubicin, Cisplatin
CLD-BOMP	Bleomicin, Cisplatin, Vincristin, Mitomicin
CMF	Metotrexat, Fluorouracil, Ciclofosfamida
CMFP	Ciclofosfamida, Metotrexat, Fluorouracil, Prednison
CMFVP	Ciclofosfamida, Metotrexat, Fluorouracil, Vincristin, Prednison
CMV	Cisplatin, Metotrexat, Vinblastin
CNF	Ciclofosfamida, Mitoxantron, Fluorouracil
CNOP	Ciclofosfamida, Mitoxantron, Vincristin, Prednison
COB	Cisplatin, Vincristin, Bleomicin
CODE	Cisplatin, Vincristin, Doxorubicin, Etoposid
COMLA	Ciclofosfamida, Vincristin, Metotrexat, Leucovorin, Citarabin
COMP	Ciclofosfamida, Vincristin, Metotrexat, Prednison
Regim Cooper	Ciclofosfamida, Metotrexat, Fluorouracil, Vincristin, Prednison
COP	Ciclofosfamida, Vincristin, Prednison
COPE	Ciclofosfamida, Vincristin, Cisplatin, Etoposid
COPP	Ciclofosfamida, Vincristin, Procarbazin, Prednison
CP (Leucemie limfocitică cronică)	Clorambucil, Prednison
CP (Cancer ovarian)	Ciclofosfamida, Cisplatin
CT	Cisplatin, Paclitaxel
CVD	Cisplatin, Vinblastin, Dacarbazin
CVI	Carboplatin, Etoposid, Ifosfamida, Mesna
CVP	Ciclofosfamida, Vincristin, Prednison
CVPP	Lomustin, Procarbazin, Prednison
CYVADIC	Ciclofosfamida, Vincristin, Doxorubicin, Dacarbazin
DA	Daunorubicin, Citarabin
DAT	Daunorubicin, Citarabin, Tioguanin
DAV	Daunorubicin, Citarabin, Etoposid
DCT	Daunorubicin, Citarabin, Tioguanin
DHAP	Cisplatin, Doxorubicin, Dexametazona
DI	Doxorubicin, Ifosfamida
DTIC/Tamoxifen	Dacarbazin, Tamoxifen
DVP	Daunorubicin, Vincristin, Prednison
EAP	Etoposid, Doxorubicin, Cisplatin
EC	Etoposid, Carboplatin
EFP	Etoposid, Fluorouracil, Cisplatin
ELF	Etoposid, Leucovorin, Fluorouracil
EMA 86	Mitoxantron, Etoposid, Citabarin
EP	Etoposid, Cisplatin
EVA	Etoposid, Vinblastin
FAC	Fluorouracil, Doxorubicin, Ciclofosfamida
FAM	Fluorouracil, Doxorubicin, Mitomicin
FAMTX	Metotrexat, Leucovorin, Doxorubicin
FAP	Fluorouracil, Doxorubicin, Cisplatin
F-CL	Fluorouracil, Leucovorin
FEC	Fluorouracil, Ciclofosfamida, Epirubicin
FED	Fluorouracil, Etoposid, Cisplatin
FL	Flutamid, Leuprolid
FZ	Flutamid, implant acetat Goserelin
HDMTX	Metotrexat, Leucovorin
Hexa-CAF	Altretamin, Ciclofosfamida, Metotrexat, Fluorouracil

ICE-T	Ifosfamida, Carboplatin, Etoposid, Paclitaxel, Mesna
IDMTX/6-MP	Metotrexat, Mercaptopurin, Leucovorin
IE	Ifosfamida, Etoposid, Mesna
IfoVP	Ifosfamida, Etoposid, Mesna
IPA	Ifosfamida, Cisplatin, Doxorubicin
M-2	Vincristin, Carmustin, Ciclofosfamida, Prednison, Melfalan
MAC-III	Metotrexat, Leucovorin, Dactinomycin, Ciclofosfamida
MACC	Metotrexat, Doxorubicin, Ciclofosfamida, Lomustin
MACOP-B	Metotrexat, Leucovorin, Doxorubicin, Ciclofosfamida, Vincristin, Bleomicin, Prednison
MAID	Mesna, Doxorubicin, Ifosfamida, Dacarbazin
m-BACOD	Bleomicin, Doxorubicin, Ciclofosfamida, Vincristin, Dexametazona, Metotrexat, Leucovorin
MBC	Metotrexat, Bleomicin, Cisplatin
MC	Mitoxantron, Citarabina
MF	Metotrexat, Fluorouracil, Leucovorin
MICE	Ifosfamida, Carboplatin, Etoposid, Mesna
MINE	Mesna, Ifosfamida, Mitoxantron, Etoposid
mini-BEAM	Carmustin, Etoposid, Citarabina, Melfalan
MOBP	Bleomicin, Vincristin, Cisplatin, Mitomicin
MOP	Mecloretamina, Vincristin, Procarbazin
MOPP	Mecloretamina, Vincristin, Procarbazin, Prednison
MOPP/ABV	Mecloretamina, Vincristin, Procarbazin, Prednison, Doxorubicin, Bleomicin, Vinblastin
MP (mielom multiplu)	Melfalan, Prednison
MP (cancer prostată)	Mitoxantron, Prednison
MTX/6-MO	Metotrexat, Mercaptopurin
MTX/6-MP/VP	Metotrexat, Mercaptopurin, Vincristin, Prednison
MTX-CDDPAdr	Metotrexat, Leucovorin, Cisplatin, Doxorubicin
MV (cancer de san)	Mitomicin, Vinblastin
MV (leucemie mielocitică acută)	Mitoxantron, Etoposid
M-VAC Metotrexat	Vinblastin, Doxorubicin, Cisplatin
MVP Mitomicin	Vinblastin, Cisplatin
MVPP	Mecloretamina, Vinblastin, Procarbazin, Prednison
NFL	Mitoxantron, Fluorouracil, Leucovorin
NOVP	Mitoxantron, Vinblastin, Vincristin
OPA	Vincristin, Prednison, Doxorubicin
OPPA	Se adaugă Procarbazin la OPA
PAC	Cisplatin, Doxorubicin
PAC-I	Cisplatin, Doxorubicin, Ciclofosfamida
PA-CI	Cisplatin, Doxorubicin
PC	Paclitaxel, Carboplatin sau Paclitaxel, Cisplatin
PCV	Lomustin, Procarbazin, Vincristin
PE	Paclitaxel, Estramustin
PFL	Cisplatin, Fluorouracil, Leucovorin
POC	Prednison, Vincristin, Lomustin
ProMACE	Prednison, Metotrexat, Leucovorin, Doxorubicin, Ciclofosfamida, Etoposid
ProMACE/citaBOM	Prednison, Doxorubicin, Ciclofosfamida, Etoposid, Citarabina, Bleomicin, Vincristin, Metotrexat, Leucovorin, Cotrimoxazol
ProMACE/MOPP	Prednison, Doxorubicin, Ciclofosfamida, Etoposid, Mecloretamina, Vincristin, Procarbazin, Metotrexat, Leucovorin
Pt/VM	Cisplatin, Teniposid
PVA	Prednison, Vincristin, Asparaginază
PVB	Cisplatin, Vinblastin, Bleomicin
PVDA	Prednison, Vincristin, Daunorubicin, Asparaginază
SMF	Streptozocin, Mitomicin, Fluorouracil

TAD	Mecloretamina, Doxorubicin, Vinblastin, Vincristin, Bleomicin, Etoposid, Prednison
TCF	Paclitaxel, Cisplatin, Fluorouracil
TIP	Paclitaxel, Ifosfamida, Mesna, Cisplatin
TTT	Metotrexat, Citarabina, Hidrocortizon
Topo/CTX	Ciclofosfamida, Topotecan, Mesna
VAB-6	Ciclofosfamida, Dactinomycin, Vinblastin, Cisplatin, Bleomicin
VAC	Vincristin, Dactinomycin, Dexametazona
VACAdr	Vincristin, Ciclofosfamida, Doxorubicin, Dactinomycin, Vincristin
VAD	Vincristin, Doxorubicin, Dexametazona
VATH	Vinblastin, Doxorubicin, Tiotepa, Flouximesteron
VBAP	Vincristin, Carmustin, Doxorubicin, Prednison
VBCMP	Vincristin, Carmustin, Melfalan, Ciclofosfamida, Prednison
VC	Vinorelbin, Cisplatin
VCAP	Vincristin, Ciclofosfamida, Doxorubicin, Prednison
VD	Vinorelbin, Doxorubicin
VeIP	Vinblastin, Cisplatin, Ifosfamida, Mesna
VIP	Etoposid, Cisplatin, Ifosfamida, Mesna
VM	Mitomycin, Vinblastin
VMCP	Vincristin, Melfalan, Ciclofosfamida, Prednison
VP	Etoposid, Cisplatin
V-TAD	Etoposid, Tioguanin, Daunorubicin, Citarabina
5+2	Citarabina, Daunorubicin, Mitoxantrona
7+3	Citarabina cu/, Daunorubicin sau Idarubicin sau Mitoxantrona
“8 in 1”	Meilprednisolon, Vincristin, Lomustin, Procarbazine, Hidroxiurea, Cisplatin, Citarabina, Dacarbazin

In anumite variante de realizare, agentul chimioterapeutic administrat in comun este selectat dintr-un inhibitor al enzimei metabolice, cum ar fi transportorii de glucoză, hexokinaza, piruvat kinaza M2, lactatul dehidrogenaza 1 sau 2, piruvatul dehidrogenază kinaza, acidul gras sintază și glutaminaza. În unele variante de realizare, inhibitorul inhibă lactatul dehidrogenază 1 sau 2 sau glutaminaza. In anumite variante, inhibitorul este CB-839.

In unele variante de realizare, agentul chimioterapeutic administrat in comun este un agent terapeutic imuno-oncologic, cum ar fi un inhibitor al CTLA-4, indoleaminei 2,3-dioxigenază și/sau PD-1/PD-L1. In anumite variante, agentul terapeutic imuno-oncologic este abagovomab, adecatumumab, afutuzumab, anatumomab mafenatox, apolizumab, atezolizumab, blinatumomab, catumaxomab, durvalumab, epacadostat, epratuzumab, indoximod, inotuzumab, iotuzumab, ozot , olatatumab, pembrolizumab, pidilizumab, ticilimumab, samalizumab sau tremelimumab.

In unele variante de realizare, agentul imuno-oncologic este indoximod, ipilimumab, nivolumab, pembrolizumab sau pidilizumab. In anumite variante de realizare, agentul terapeutic imuno-oncologic este ipilimumab.

Exemple de agenți imuno-oncologici sunt dezvăluite în Adams, J. L. și colab. "Big Opportunities for Small Molecules in Immuno-Oncology" Nature Reviews Drug Discovery 2015, 14, pagina 603-621.

In anumite variante de realizare, agentul chimioterapeutic administrat in comun este un agent pro-inflamator. In anumite variante de realizare, agentul pro-inflamator administrat cu inhibitorii arginazei din dezvoltare este o citokină sau o chemokină.

Citokinele pro-inflamatorii sunt produse predominant de macrofage activate și sunt implicate în reglarea in sus a reacțiilor inflamatorii. Exemple de citokine pro-inflamatorii includ, dar nu sunt limitate la IL-1, IL- β , IL-6, IL-8, TNF- α și IFN- γ .

Chemokinele sunt un grup de citokine mici. Chemokinele pro-inflamatorii promovează recrutarea și activarea mai multor linii de leucocite (de exemplu, limfocite, macrofage). Chemokinele sunt legate in structura primară și împărtășesc mai multe resturi de aminoacizi conservate. În special, chemokinele includ de obicei două sau patru resturi de cisteină care contribuie la structura tridimensională prin formarea de legături disulfură. Chemokinele pot fi clasificate în una din cele patru grupe: chemokine C-C, chemokine C-X-C, chemokine C și chemokine C-X₃-C.

Chemokinele C-X-C includ un număr de chimio-atrăgători puternici și activatori ai neutrofilelor, cum ar fi interleukina 8 (IL-8), PF4 și peptida-2 care activează neutrofilele (NAP-2). Chemokinele CC includ, de exemplu, RANTES (reglată la activare, exprimată și secretată T normală), proteine inflamatorii macrofage 1-alfa și 1-beta (MIP-1 α și MIP-1 β), eotaxină și proteine chemotactice

monocite umane 1 până la 3 (MCP-1, MCP-2, MCP-3), care au fost caracterizate drept chimio-atrăgători și activatori ai monocitelor sau limfocitelor. În consecință, exemplele de chemokinele pro-inflamatorii includ MIP-1 α , MIP-1 β , MIP-1 γ , MCP-1, MCP-2, MCP-3, IL-8, PF4, NAP-2, RANTES, CCL2, CCL3, CCL4, CCL5, CCL11, CXCL2, CXCL8 și CXCL10.

- 5 În anumite variante de realizare, metoda de tratare sau prevenire a cancerului cuprinde în continuare administrarea uneia sau mai multor metode non-chimice de tratament al cancerului, cum ar fi radioterapia, intervenția chirurgicală, termoablarea, terapia cu ultrasunete focalizată, crioterapia sau o combinație a celor de mai sus.

- 10 Căile celulare funcționează mai mult ca rețelele web mai degrabă decât rețelele de autostrăzi. Există multiple redundanțe sau rute alternative care sunt activate ca răspuns la inhibarea unei căi. Această redundanță promovează apariția celulelor sau organismelor rezistente sub presiunea selectivă a unui agent vizat, rezultând rezistență la medicamente și recidivă clinică.

- 15 În anumite variante ale dezvoltării, agentul chimioterapeutic este administrat simultan cu inhibitorul arginazei. În anumite variante de realizare, agentul chimioterapeutic este administrat în aproximativ 5 minute până la aproximativ 168 ore înainte sau după inhibitorul arginazei.

- Prezenta dezvoltare oferă terapii combinate cuprinzând un agent imuno-oncologic selectat dintre inhibitorii CTLA-4, indoleamina 2,3-dioxigenază și PD-1/PD-L1 și un inhibitor al arginazei cu formula (I). În anumite variante, terapia combinată tratează sau previne cancerul, o tulburare imunologică sau o infecție cronică.

- 20 Prezenta dezvoltare oferă terapii combinate cuprinzând un agent imuno-oncologic selectat dintre inhibitorii unei indoleamine 2,3-dioxigenază și PD-1/PD-L1 și un inhibitor al arginazei cu formula (I), cum ar fi combinații cu epacadostat și nivolumab, epacadostat și pembrolizumab, și epacadostat și MGA012. În anumite variante, terapia combinată tratează sau previne cancerul, o tulburare imunologică sau o infecție cronică.

- 25 În anumite exemple de realizare, dezvoltarea oferă metode pentru tratarea sau prevenirea unei boli imunologice, cuprinzând administrarea la un subiect care are nevoie de aceasta a unei cantități eficiente terapeutic dintr-un compus al dezvoltării (de exemplu, un compus cu formula (I) sau o compoziție farmaceutică care cuprinde respectivul compus.

- 30 Boala imunologică poate fi selectată dintre spondilita anchilozantă, boala Crohn, eritemul nodos leprosus (ENL), boala grefă versus gazdă (GVHD), sindromul de irosire asociat HIV, lupus eritematos, respingerea transplantului de organe, post-policitemia, psoriazisul, artrita psoriazică, ulcerele aftoase recurente, artrita reumatoidă (RA), stomatita aftoasă recurentă severă, scleroza sistemică și scleroza tuberoasă.

- 35 Metoda pentru tratarea sau prevenirea unei boli imunologice cuprinde în plus administrarea în comun a unui agent terapeutic imuno-oncologic, așa cum este descris mai sus.

- Dezvoltarea oferă metode pentru tratarea sau prevenirea unei infecții cronice, cuprinzând administrarea unui subiect care are nevoie de aceasta o cantitate eficientă terapeutic dintr-un compus al dezvoltării (de exemplu, un compus cu formula (I)) sau o compoziție farmaceutică care cuprinde respectivul compus.

- 40 Infecția cronică poate fi selectată dintre infecția vezicii urinare, sindromul oboselii cronice, virusul citomegalovirus/epstein barr, fibromialgia, virusul hepatitei B (VHB), virusul hepatitei C (VHC), virusul HIV/SIDA, infecția micoplasmatică și infecții ale tractului urinar.

- Metoda pentru tratarea sau prevenirea unei infecții cronice cuprinde în continuare administrarea în comun a unui agent terapeutic imuno-oncologic, așa cum este descris mai sus.

- 45 Dezvoltarea oferă de asemenea o metodă pentru tratamentul sau prevenirea unei boli sau afecțiuni asociate cu expresia sau activitatea arginazei I, arginazei II sau a unei combinații a acestora la un subiect, cuprinzând administrarea la subiect a unei cantități eficiente terapeutic de la cel puțin unul cu formula (I) sau o sare acceptabilă farmaceutic sau stereoisomer al acestuia.

- 50 Boala sau afecțiunea este selectată dintre tulburări cardiovasculare, tulburări sexuale, tulburări de vindecare a rănilor, tulburări gastrointestinale, tulburări autoimune, tulburări imune, infecții, tulburări pulmonare și tulburări hemolitice.

- Boala sau afecțiunea poate fi o tulburare cardiovasculară selectată dintre hipertensiunea sistemică, hipertensiunea arterială pulmonară (HAP), hipertensiunea arterială pulmonară la altitudine mare, leziunea reperfuziei ischemice (IR), infarctul miocardic și ateroscleroza.

- 55 Boala sau afecțiunea poate fi hipertensiunea arterială pulmonară (HAP).

Boala sau afecțiunea poate fi infarctul miocardic sau ateroscleroza.

Boala sau afecțiunea poate fi o afecțiune pulmonară selectată dintre fibroza pulmonară indusă chimic, fibroza pulmonară idiopatică, fibroza chistică, boala pulmonară obstructivă cronică (BPOC) și astmul.

- 60 Boala sau afecțiunea este o tulburare autoimună selectată dintre encefalomielită, scleroză multiplă, sindrom anti-fosfolipidic 1, anemie hemolitică autoimună, demielinizare poliradiculoneuropatie inflamatorie cronică, dermatită herpetiformă, dermatomiozită, miastenie gravis, pemfig, artrită

reumatoidă, sindrom de persoană rigidă, diabet de tip 1, spondilită anchilozantă, hemoglobinurie paroxistică nocturnă (PNH), răcire paroxistică hemoglobinurie, anemie hemolitică autoimună idiopatică severă și sindromul Goodpasture.

- 5 Boala sau afecțiunea poate fi o tulburare imună selectată dintre disfuncția celulelor T mediată de celulele supresoare derivate din mieloide (MDSC), virusul imunodeficienței umane (HIV), encefalomielita autoimună și reacția de transfuzie ABO.

Boala sau afecțiunea poate fi disfuncția celulelor T mediată de celulele supresoare derivate din mieloide (MDSC).

- 10 Boala sau afecțiunea poate fi o tulburare hemolitică selectată dintre boala falciformă, talasemie, sferocitoza ereditară, stomatocitoza, anemiile hemolitice microangiopatie, deficitul piruvat kinazei, anemia indusă de infecție, bypassul cardiopulmonar și anemia mecanică indusă de valva cardiacă și anemia chimică indusă.

- 15 Boala sau afecțiunea poate fi o tulburare gastro-intestinală selectată dintre tulburările de motilitate gastro-intestinală, cancerul gastric, boala inflamatorie a intestinului, boala Crohn, colita ulcerativă și ulcerul gastric.

Boala sau afecțiunea poate fi o tulburare sexuală selectată dintre boala Peyronie și disfuncția erectilă.

Boala sau afecțiunea poate fi leziunea reperfuziei ischemiei (IR) selectată dintre IR hepatic, IR renal și IR miocardic.

- 20 Boala sau afecțiunea poate fi selectată dintre inflamația bolii renale, psoriazisul, leishmanioza, bolile neurodegenerative, vindecarea rănilor, virusul imunodeficienței umane (HIV), virusul hepatitei B (VHB), infecțiile cu *H. pylori*, tulburări fibrotice, artrită, candidoză, boala parodontală, cheloidele, boala adenotonsilară, boala somnului africană și boala Chagas.

Boala sau afecțiunea poate fi o tulburare de vindecare a rănilor selectată dintre vindecarea rănilor infectate și neinfectate.

- 25 Regimul de terapie combinată poate fi mai eficient decât un regim de terapie al inhibitorului arginazei ca agent unic sau un regim de terapie al agentului chimioterapeutic suplimentar ca agent unic.

Combinatii de Inhibitori de Arginază ai Dezvăluirii cu inhibitori IDO

- 30 Dezvăluirea oferă metode pentru tratarea sau prevenirea cancerului la un subiect, cuprinzând administrarea în comun la un subiect care are nevoie de acesta a unui inhibitor al arginazei cu formula (I*) și un inhibitor IDO. Inhibitorul IDO poate fi un compus dezvoltat aici sau un compus având o structură a oricăreia dintre formulele dezvoltate aici. În anumite variante de realizare, metodele cuprind în plus administrarea în comun a unuia sau mai multor agenți chimioterapeutici suplimentari.

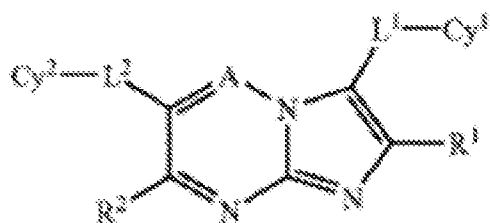
- 35 În anumite exemple de realizare, subiectul este un om.

Dezvăluirea oferă în plus truse farmaceutice, cuprinzând un inhibitor IDO, un inhibitor al arginazei cu formula (I*) și opțional instrucțiuni cu privire la modul de administrare a inhibitorului IDO și a inhibitorului arginazei.

- 40 În anumite exemple de realizare, inhibitorul IDO este epacadostat, norharmone, acid rosmarinic, 1-metiltryptofan, un derivat de tryptofan, indoximod sau NLG919, sau săruri acceptabile farmaceutic ale acestora. În anumite variante, inhibitorul IDO este epacadostat. În anumite variante, inhibitorul IDO are o structură a oricăreia dintre formulele dezvoltate aici. În anumite variante de realizare, inhibitorul IDO este un compus din oricare dintre formulele dezvoltate aici.

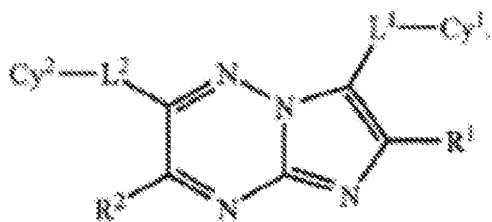
- 45 Inhibitori IDO adecvați pentru utilizare în compozițiile și metodele dezvoltate aici sunt descriși în U.S. Patent Application Publication nr. 20160158353, US2015353546, US2015291632, US2015218186, US2015291557, US2015246898, US2016002242, US2016015712, US2016166574, US2015051202; Brevetele SUA nr. 8748461, 9309273, 8809378, 8883797, 8669274, 8389543, 9447073, 9150527, 9056855, 8987315, 9409914, 9120804, 9073944, 9320735, 9023851; PCT Application Publication nr. WO2016059412, WO2016051181, WO2016057986, WO2016196890; și

- 50 European Patent Publication nr. EP2804858, EP2563771.
În unele variante de realizare, inhibitori IDO adecvați pentru utilizare în compozițiile și metodele dezvoltate aici sunt inhibitorii IDO descriși în brevetul SUA numărul 7767675. În unele variante de realizare, inhibitorul IDO este un compus cu Formula (II) sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia:



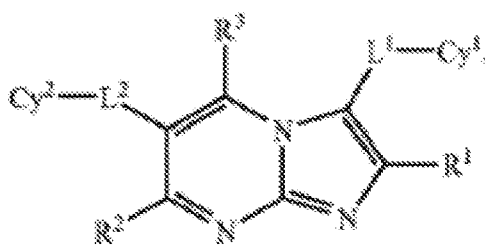
Formula (II).

În unele variante, inhibitorul IDO este un compus selectat dintre una dintre următoarele formule sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia:

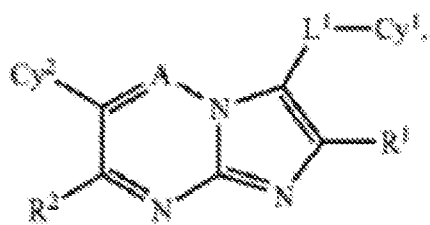


Formula (IIa);

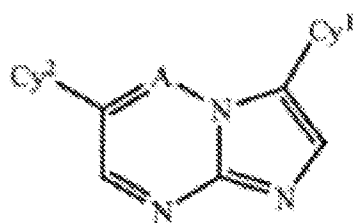
5



Formula (IIb);

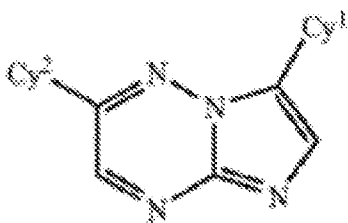


Formula (IIc);

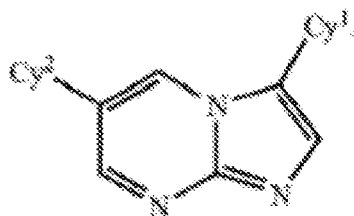


Formula (IId);

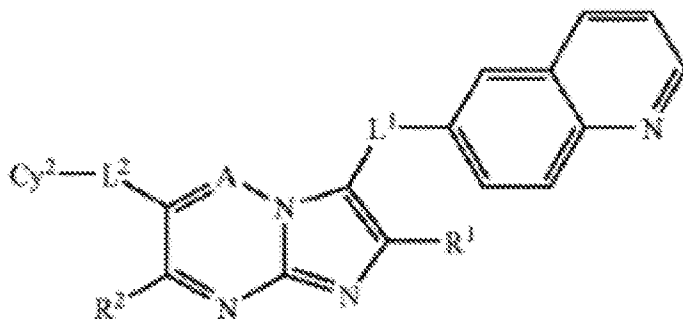
10



Formula (IIe);



Formula (IIf);



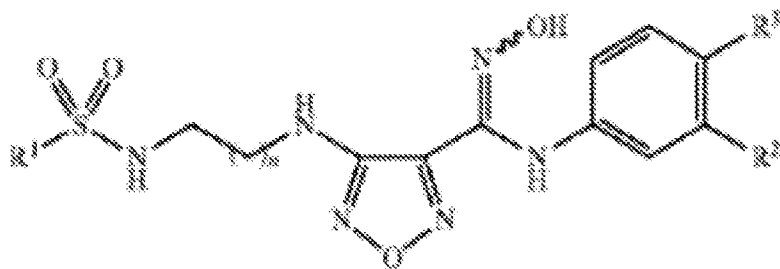
Formula (IIg).

5

Definițiile variabilelor, exemplelor de realizare și ale structurilor compuse sunt cele descrise în brevetul SUA numărul 7767675.

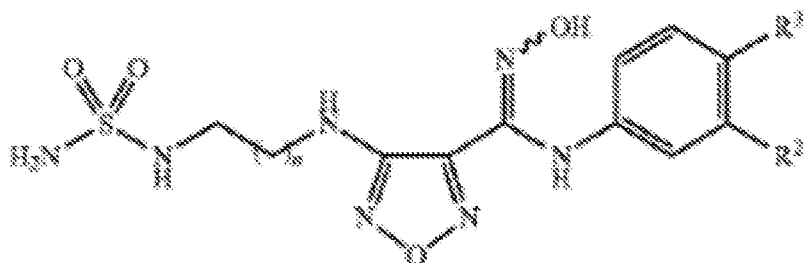
În unele variante de realizare, inhibitori IDO adecvați pentru utilizare în compozițiile și metodele dezvăluite aici sunt inhibitori IDO descriși în brevetul SUA numărul 8088803. În unele exemple de realizare, inhibitorul IDO este un compus cu Formula (III) sau o sare acceptabilă farmaceutică a acestuia:

10

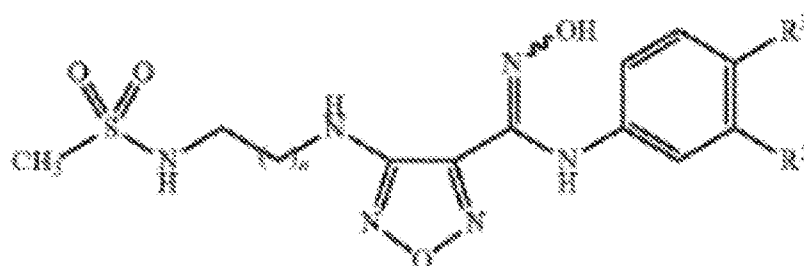


Formula (III).

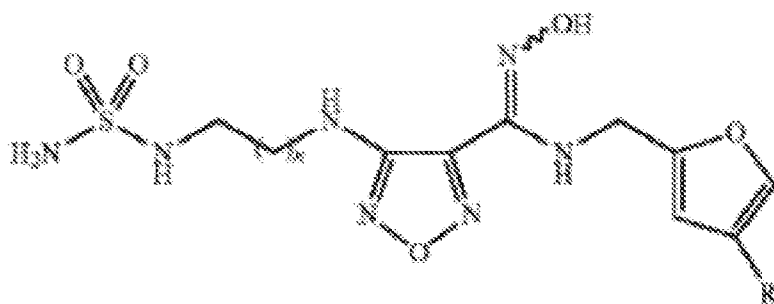
În unele variante de realizare, inhibitorul IDO este un compus selectat dintre Formula F15, F19 și F28, sau o sare acceptabilă farmaceutică a acestuia:



Formula F15;



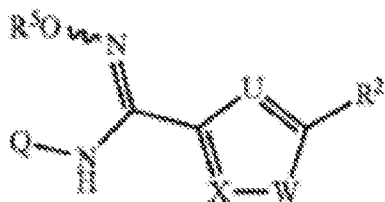
Formula F19;



Formula F28.

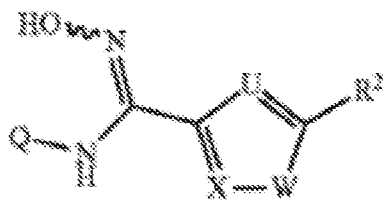
Definițiile variabilelor, concretizările și structurile compusului sunt cele descrise în brevetul SUA numărul 8088803.

- 5 În unele variante de realizare, inhibitori IDO adecvați pentru utilizare în compozițiile și metodele dezvăluite aici sunt inhibitorii IDO descriși în brevetul SUA numărul 8377976. În unele variante, inhibitorul IDO este un compus cu Formula (IV) sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia:

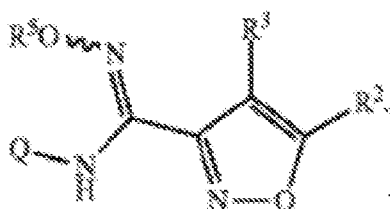


Formula (IV).

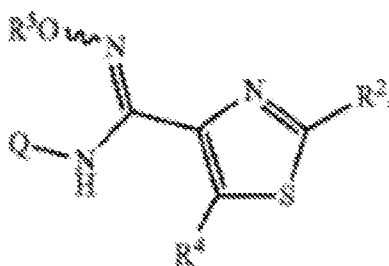
- 10 În unele variante, inhibitorul IDO este un compus selectat dintre una dintre următoarele formule sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia:



Formula (IVa);



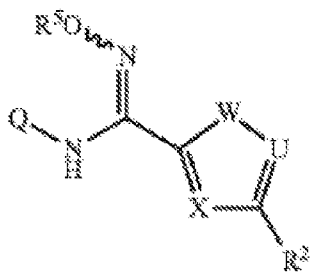
Formula (IVb); and



Formula (IVc).

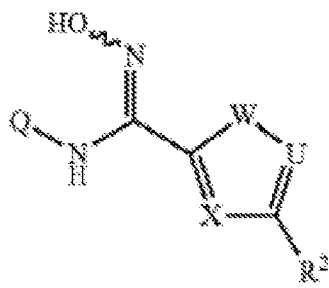
Definițiile variabilei, variantele de realizare și structurile compusului sunt cele descrise în brevetul SUA nr. 8377976.

5 In unele variante de realizare, inhibitori IDO adecvați pentru utilizare în compozițiile și metodele dezvăluite aici sunt inhibitorii IDO descriși în brevetul SUA numărul 8507541. În unele variante, inhibitorul IDO este un compus cu Formula (V) sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia:

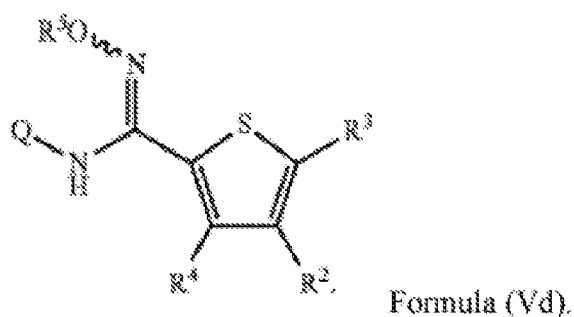
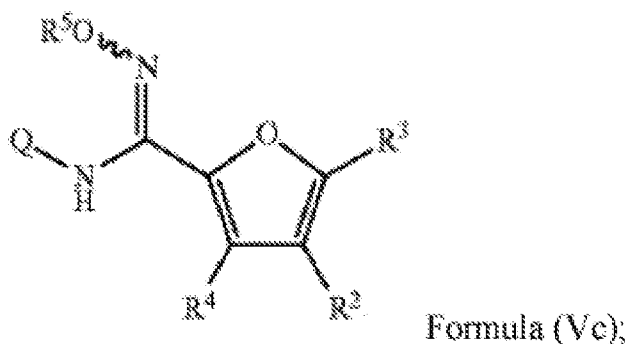
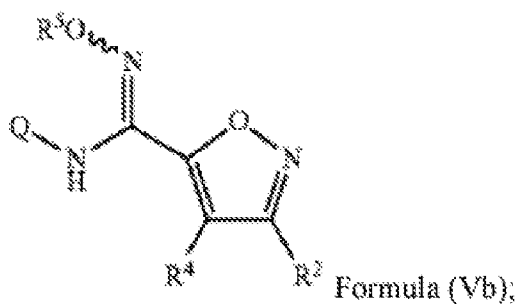


Formula (V).

In unele variante, inhibitorul IDO este un compus selectat dintre una dintre următoarele formule sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia:



Formula (Va);

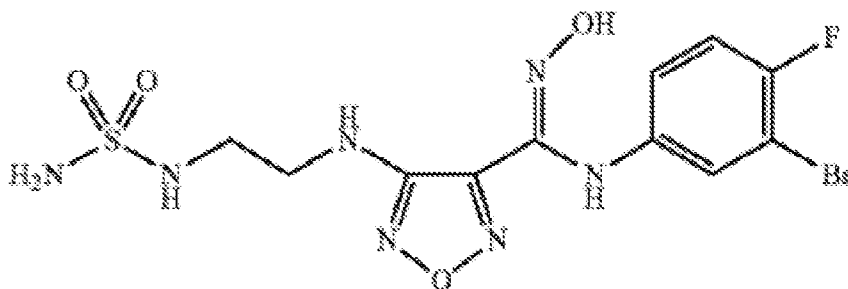


5

Definițiile variabilelor, exemplele de realizare și structurile compusului sunt așa cum sunt descrise în brevetul SUA numărul 8507541.

În unele variante de realizare, inhibitori IDO adecvați pentru utilizare în compozițiile și metodele dezvăluite aici sunt inhibitorii IDO descriși în brevetul SUA numărul 9321755. În unele exemple de realizare, inhibitorul IDO este un compus cu Formula (VI) sau o sare acceptabilă farmaceutică a acestuia:

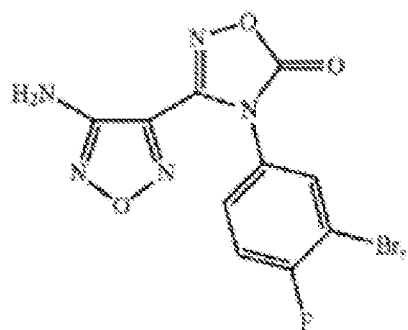
10



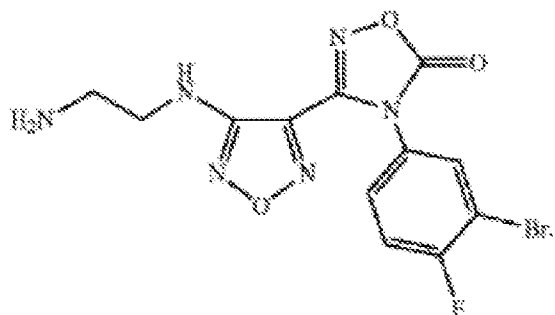
Formula (VI).

15

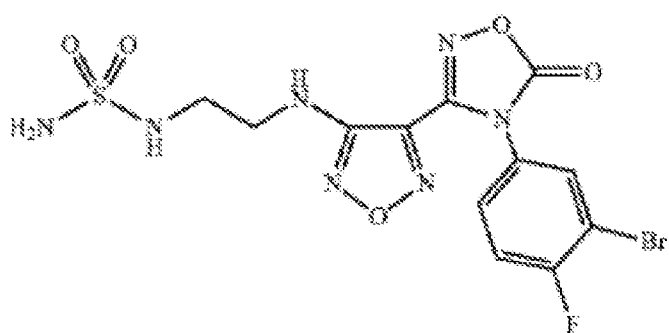
În unele variante, inhibitorul IDO este un compus selectat din Formula F5, F8, F10, F15, F16, F17, F18, F19 și F20, sau o sare acceptabilă farmaceutică a acestora:



Formula F5;

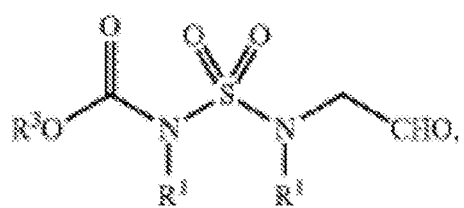


Formula F8;

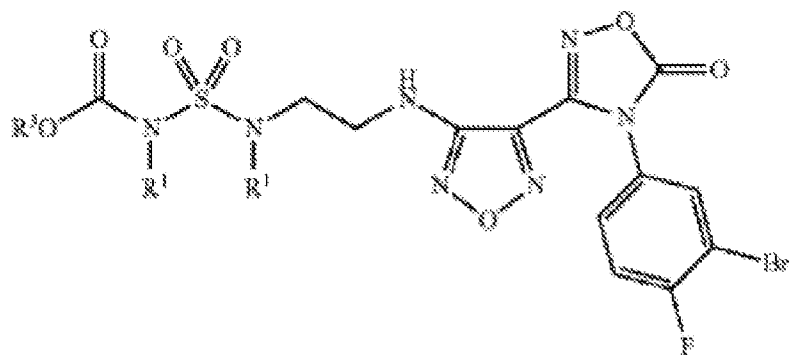


Formula F10;

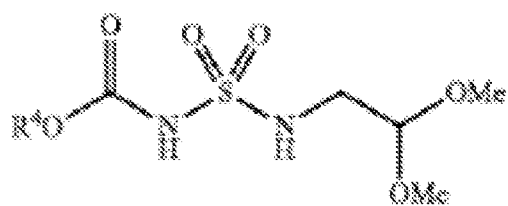
5



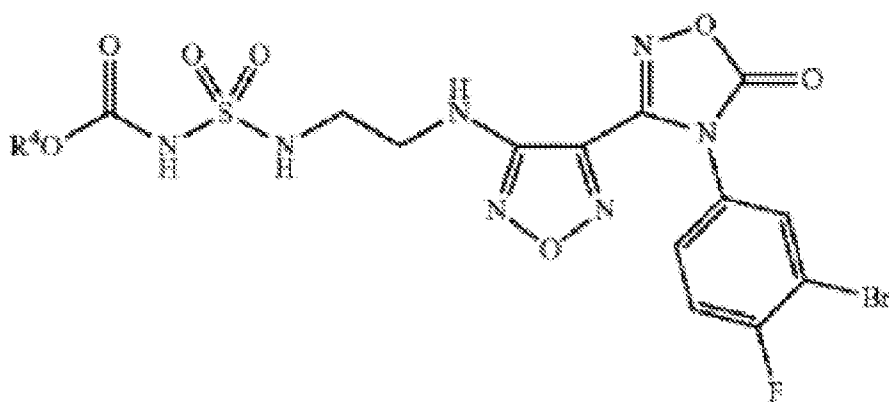
Formula F15;



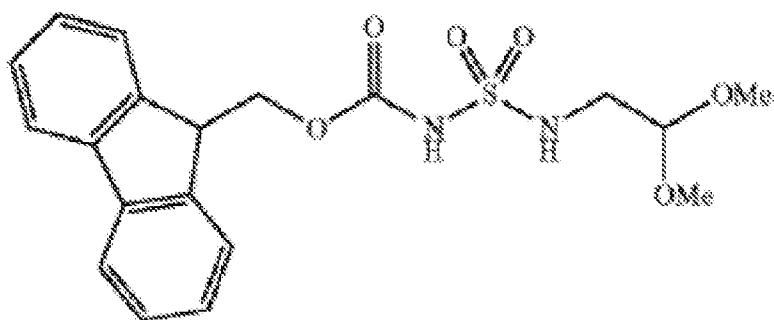
Formula F16;



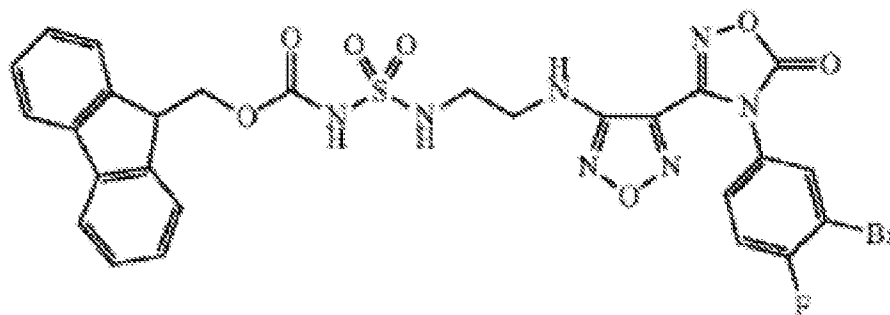
Formula F17;



Formula F18;



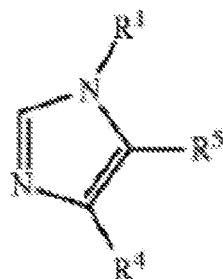
Formula F19;



Formula F20.

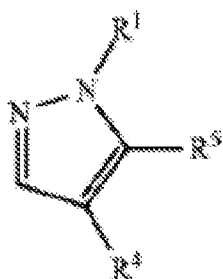
5 Definițiile variabilelor, concretizările și structurile compusului sunt cele descrise în brevetul SUA numărul 9321755.

În unele variante de realizare, inhibitori IDO adecvați pentru utilizare în compozițiile și metodele dezvăluite aici sunt inhibitorii IDO descriși în brevetul SUA numărul 8748 469. În unele variante de realizare, inhibitorul IDO este un compus cu Formula (VII), Formula {VIII) sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia:



Formula (VII);

10



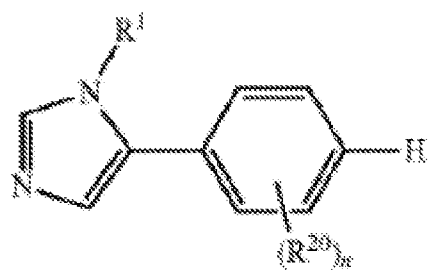
Formula (VIII).

15

În unele variante de realizare, inhibitorul IDO este un compus selectat dintre una dintre următoarele formule sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia:



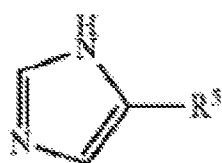
Formula (IXa);



Formula (IXb);

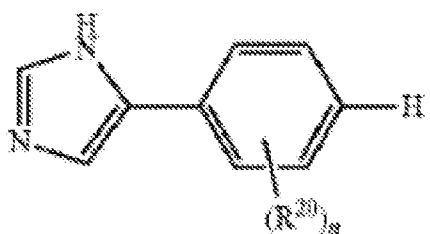


Formula (IXc);

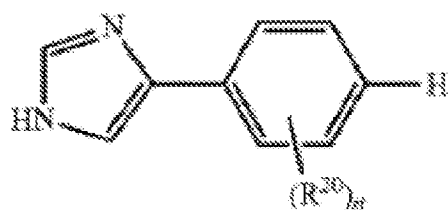


Formula (IXd);

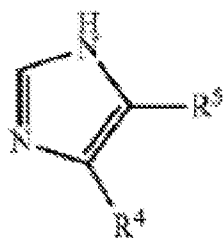
5



Formula (IXe);

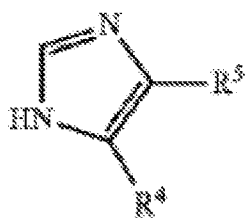


Formula (IXf);

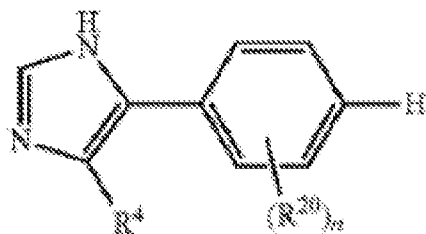


Formula (IXg);

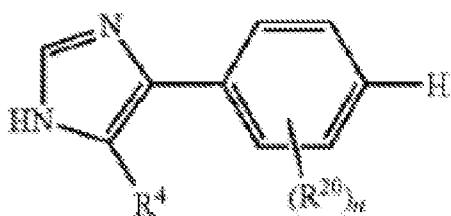
10



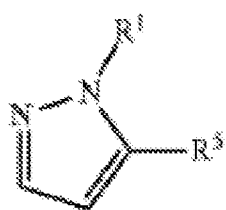
Formula (IXh);



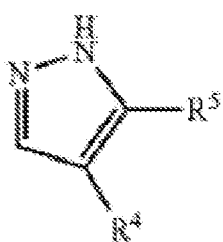
Formula (IXi);



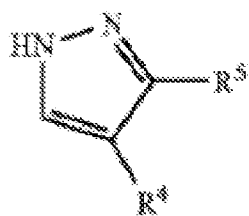
Formula (IXj);



Formula (IXk);



Formula (IXl);



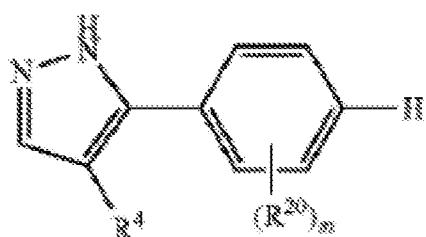
Formula (IXm);



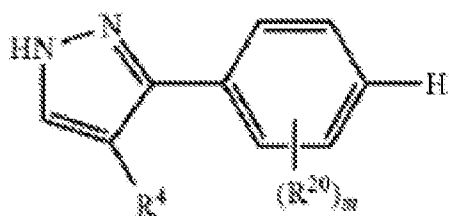
Formula (IXn);



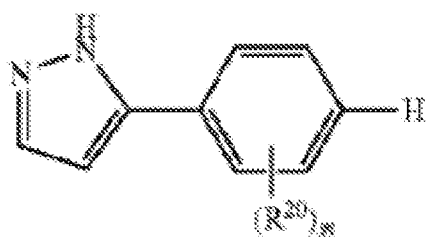
Formula (IXo);



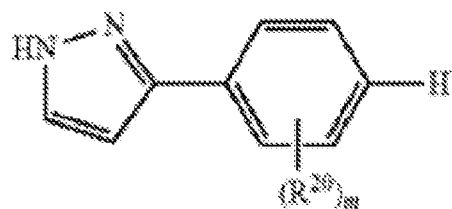
Formula (IXp);



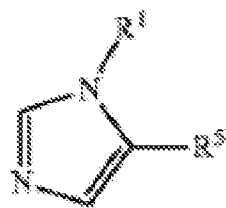
Formula (IXq);



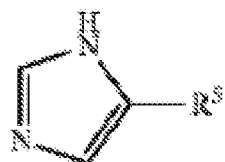
Formula (IXr);



Formula (IXs);



Formula (IXt);



Formula (IXu);



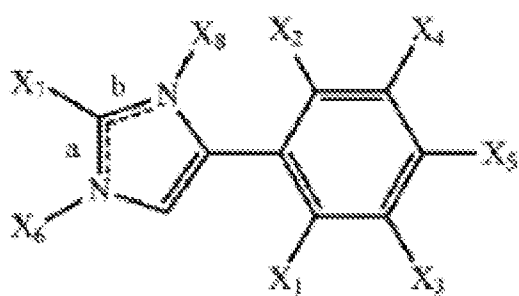
Formula (IXv);



Formula (IXw);



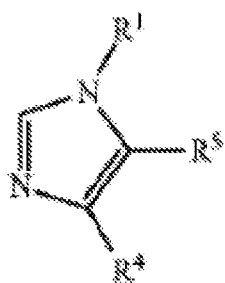
Formula (IXx);



Formula (IXy);

5

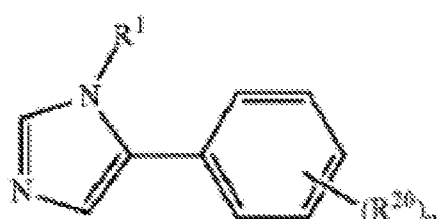
10



Formula (IXz);



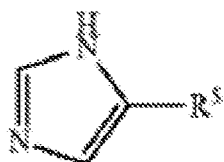
Formula (IXaa);



Formula (IXab);

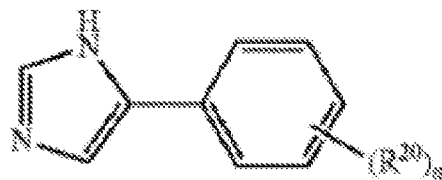


Formula (IXac);

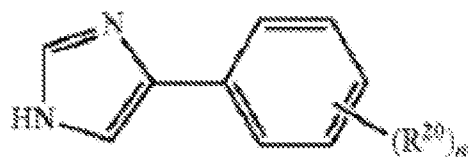


Formula (IXad);

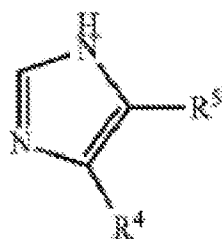
5



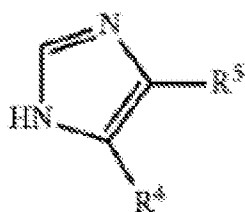
Formula (IXae);



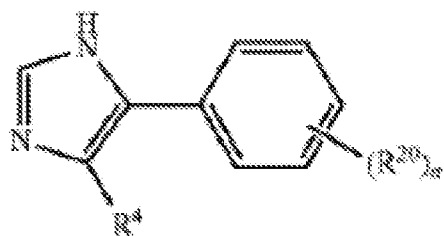
Formula (IXaf);



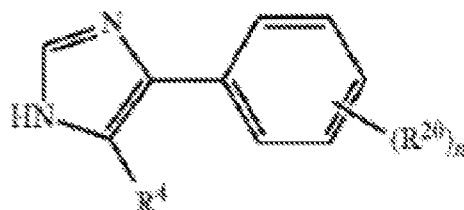
Formula (IXag);



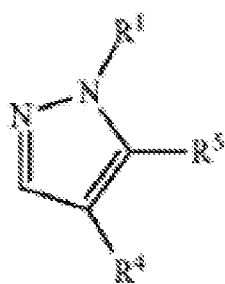
Formula (IXah);



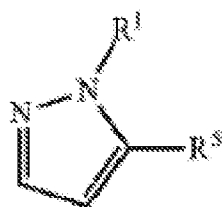
Formula (IXai);



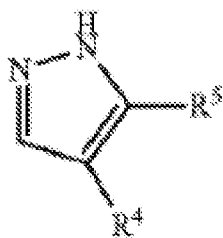
Formula (IXaj);



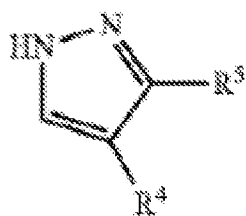
Formula (IXak);



Formula (IXal);



Formula (IXam);



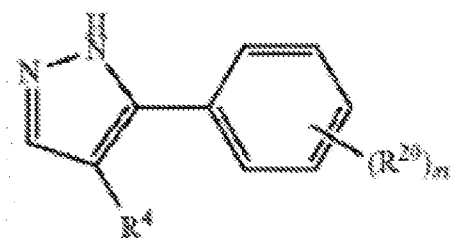
Formula (IXan);



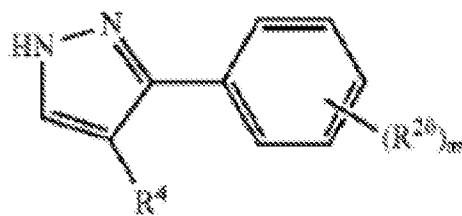
Formula (IXao);



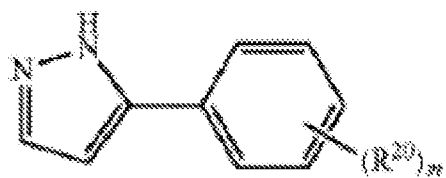
Formula (IXap);



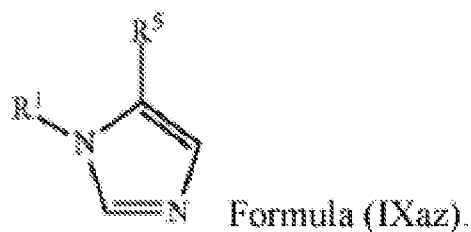
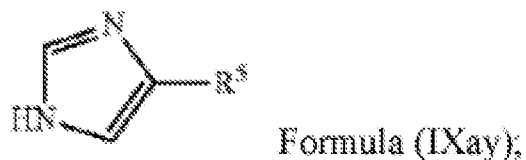
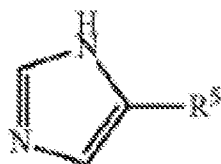
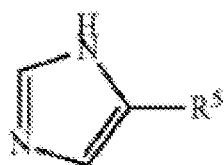
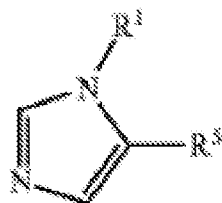
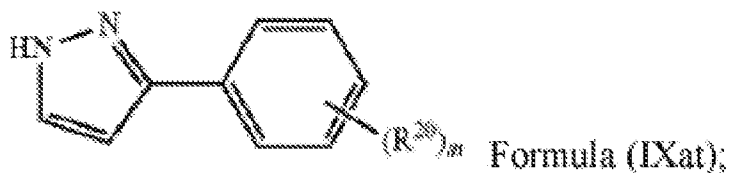
Formula (IXaq);



Formula (IXar);

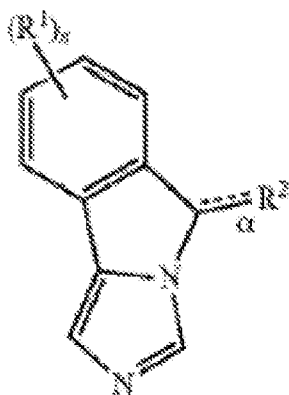


Formula (IXas);



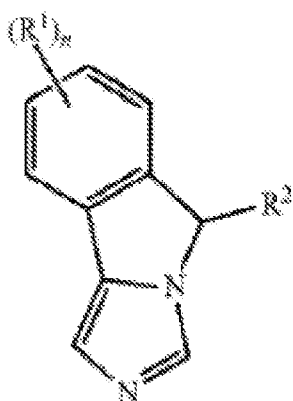
Definițiile variabilei, variantele de realizare și structurile compusului sunt cele descrise în brevetul SUA numărul 8748469.

10 În unele variante de realizare, inhibitori IDO adecvați pentru utilizare în compozițiile și metodele dezvăluite aici sunt inhibitorii IDO descriși în brevetul SUA numărul 9260434. În unele exemple de realizare, inhibitorul IDO este un compus cu Formula (X) sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia:



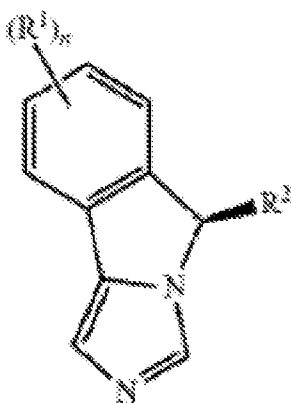
Formula (X).

În unele variante de realizare, inhibitorul IDO este un compus selectat dintre una dintre următoarele formule sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia:

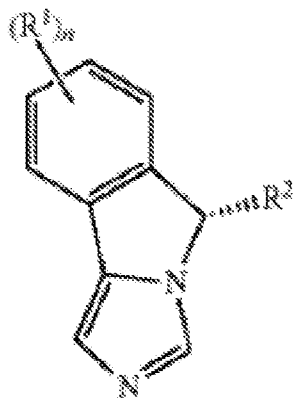


Formula (Xa);

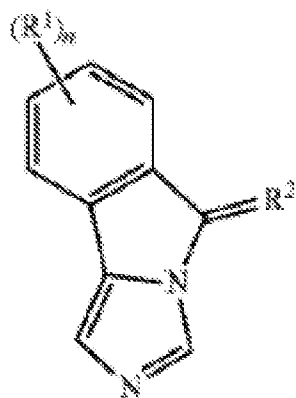
5



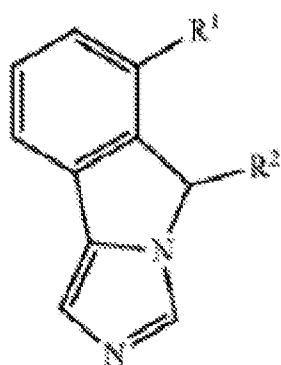
Formula (Xb);



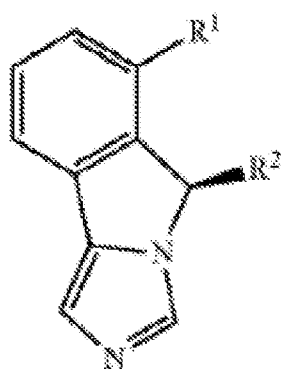
Formula (Xc);



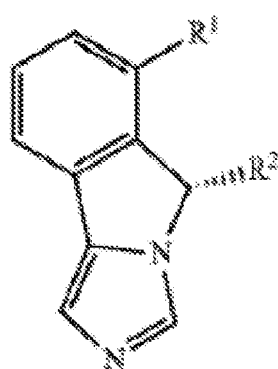
Formula (Xd);



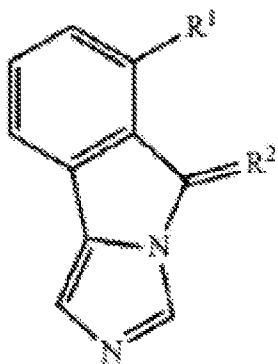
Formula (Xe);



Formula (Xf);



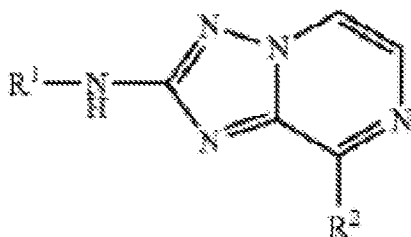
Formula (Xg);



Formula (Xh);

Definițiile variabilelor, concretizările și structurile compusului sunt cele descrise în brevetul SUA numărul 9260434.

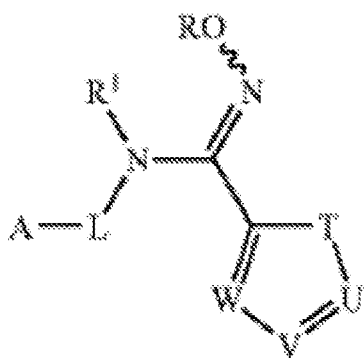
- 5 In unele variante de realizare, inhibitori IDO adecvați pentru utilizare în compozițiile și metodele dezvăluite aici sunt inhibitorii IDO descriși în brevetul SUA numărul 9120804. În unele variante de realizare, inhibitorul IDO este un compus cu Formula (XI) sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia:



Formula (XI).

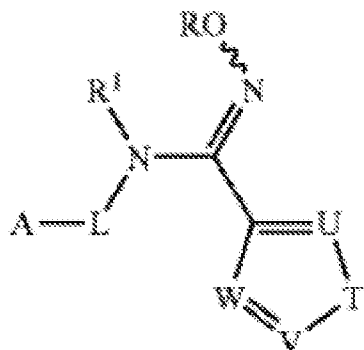
- 10 Definițiile variabilelor, concretizările și structurile compusului sunt cele descrise în brevetul SUA numărul 9120804.

In unele variante de realizare, inhibitori IDO adecvați pentru utilizare în compozițiile și metodele dezvăluite aici sunt inhibitorii IDO descriși în publicația de brevet SUA numărul 2008/0146624. În unele variante, inhibitorul IDO este un compus cu Formula (XII), (XIII) sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia:



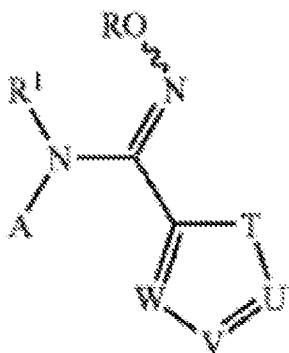
Formula (XII);

15

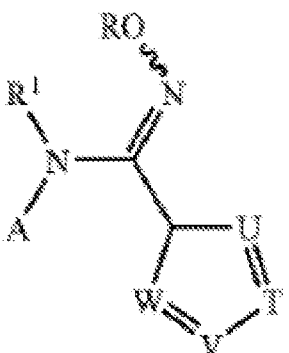


Formula (XIII).

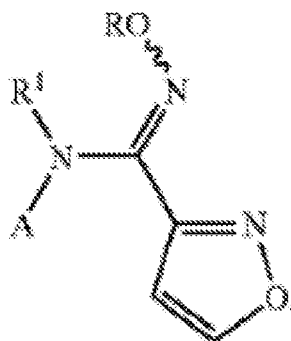
În unele variante de realizare, inhibitorul IDO este un compus selectat dintre una dintre următoarele formule sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia:



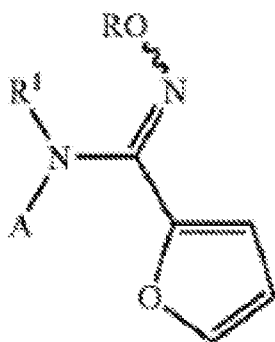
Formula (XIVa);



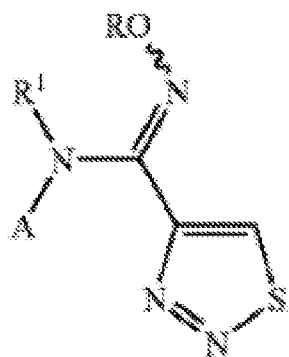
Formula (XIVb);



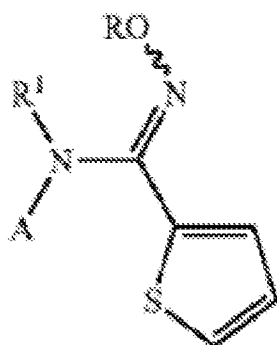
Formula (XIVc);



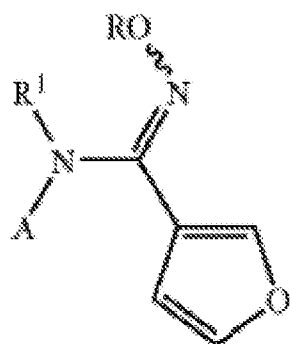
Formula (XIVd);



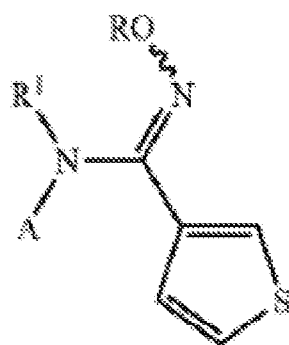
Formula (XIVe);



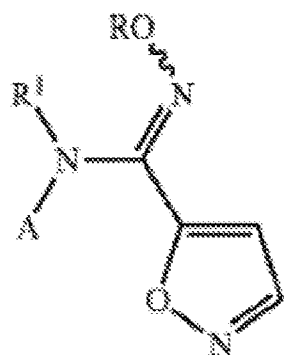
Formula (XIVf);



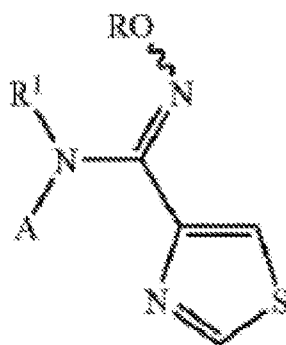
Formula (XIVg);



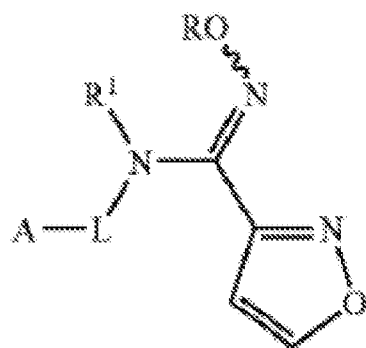
Formula (XIVh);



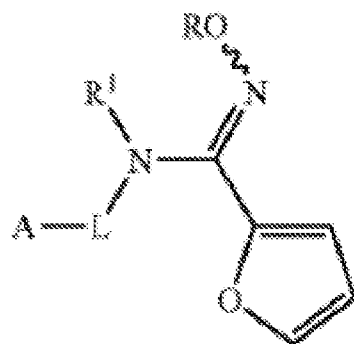
Formula (XIVi);



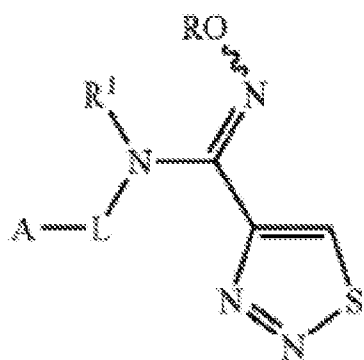
Formula (XIVj);



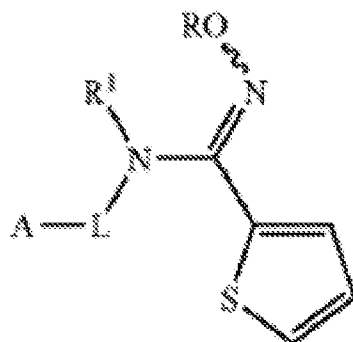
Formula (XIVk);



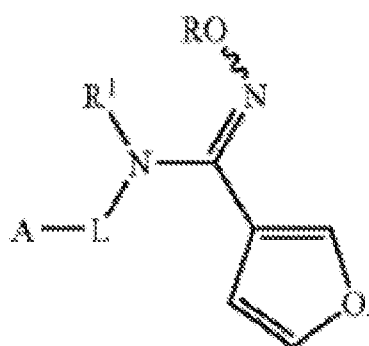
Formula (XIVl);



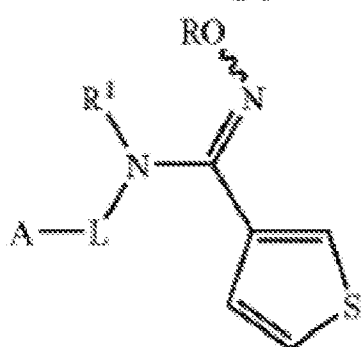
Formula (XIVm);



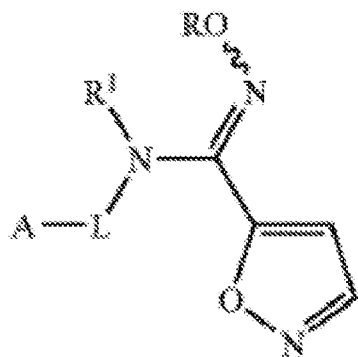
Formula (XIVn);



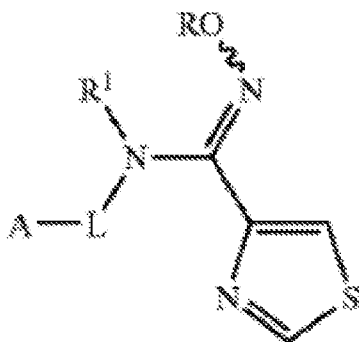
Formula (XIVo);



Formula (XIVp);



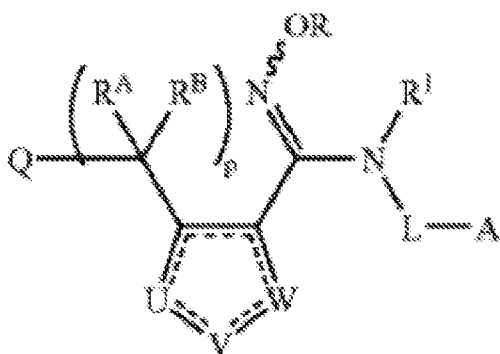
Formula (XIVq).



Formula (XIVr).

5 Definițiile variabilei, variantele de realizare și structurile compusului sunt cele descrise în Publicația Brevetului SUA Număr 2008/0146624.

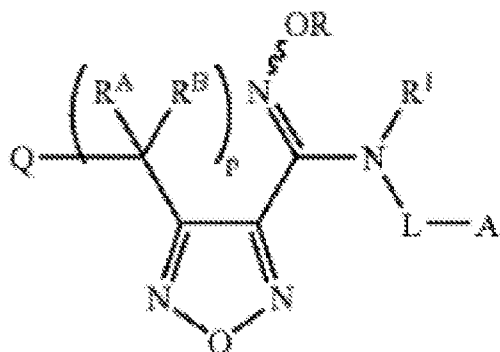
În unele variante de realizare, inhibitori IDO adecvați pentru utilizare în compozițiile și metodele dezvăluite aici sunt inhibitorii IDO descriși în publicația de brevet SUA numărul 2008/0182882. În unele variante de realizare, inhibitorul IDO este un compus cu Formula (XV), sau o sare de masă farmaceutică a acestuia:



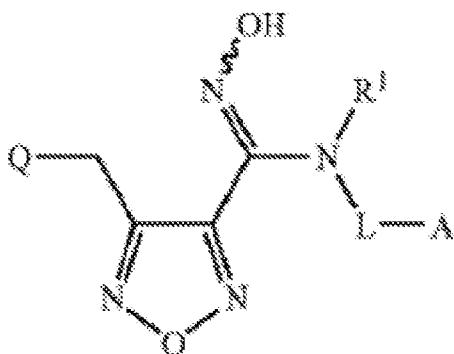
Formula (XV).

10

În unele variante de realizare, inhibitorul IDO este un compus cu Formula (XVa), Formula (XVb) sau o sare acceptabilă farmaceutică a acestuia:



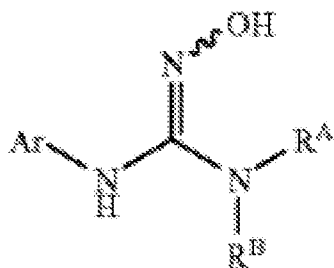
Formula (XVa);



Formula (XVb).

Definițiile variabilelor, concretizările și structurile compusului sunt cele descrise în Publicația Brevetului SUA Numărul 2008/0182882.

- 5 In unele variante de realizare, inhibitori IDO adecvați pentru utilizare în compozițiile și metodele dezvăluite aici sunt inhibitorii IDO descriși în publicația de brevet SUA numărul 2007/0203140. În unele variante de realizare, inhibitorul IDO este un compus cu Formula (XVI) sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia:

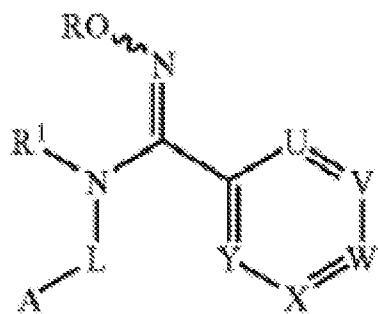


Formula (XVI).

- 10 Definițiile variabilelor, concretizările și structurile compusului sunt cele descrise în Publicația Brevetului SUA Număr 2007/0203140.

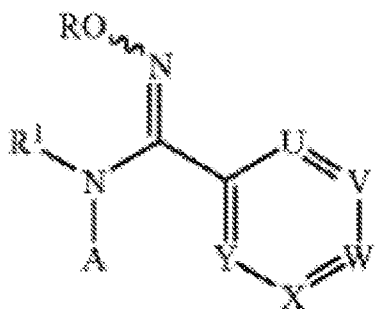
In unele variante de realizare, inhibitori IDO adecvați pentru utilizare în compozițiile și metodele dezvăluite aici sunt inhibitorii IDO descriși în publicația brevetului SUA numărul 2008/0119491. În unele variante, inhibitorul IDO este un compus cu Formula (XVII) sau o sare acceptabilă farmaceutic

- 15 a acestuia:

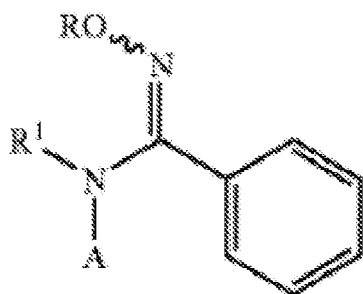


Formula (XVII).

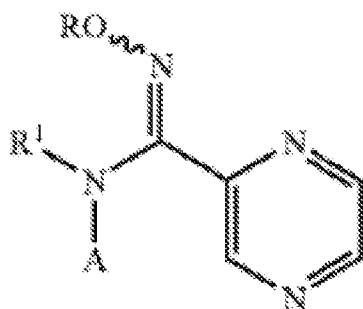
5 În unele variante, inhibitorul IDO este un compus selectat dintre una dintre următoarele formule sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia:



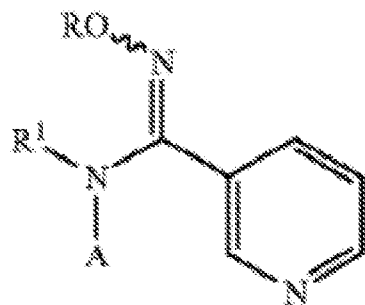
Formula (XVIIa);



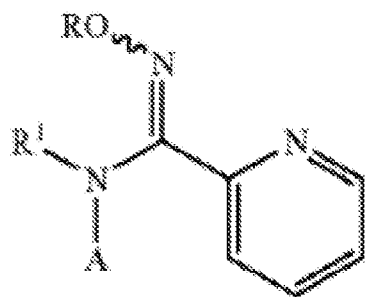
Formula (XVIIb);



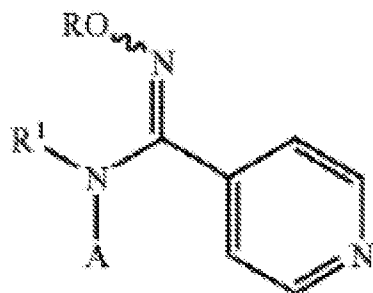
Formula (XVIIc);



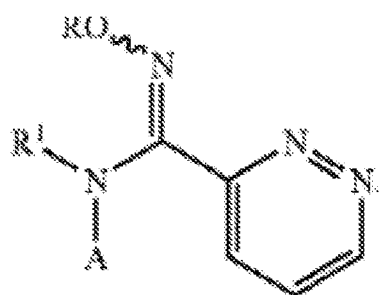
Formula (XVIIId);



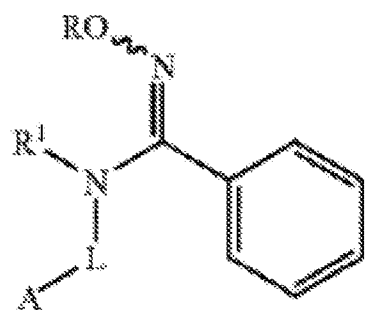
Formula (XVIIe);



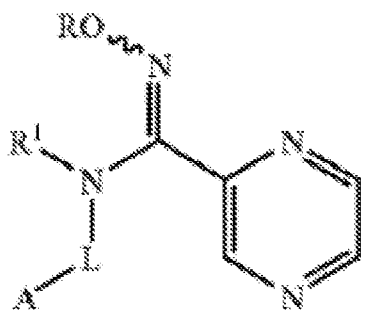
Formula (XVIIIf);



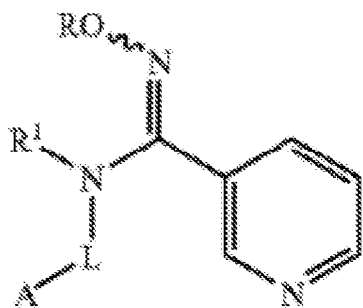
Formula (XVIIIg);



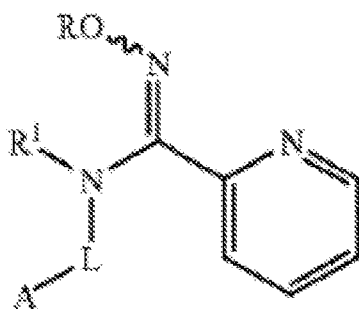
Formula (XVIIIfh);



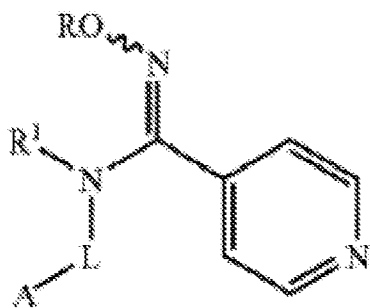
Formula (XVIIIfi);



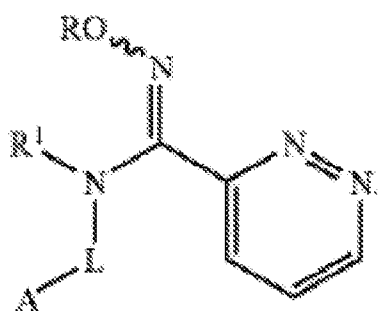
Formula (XVIIj);



Formula (XVIIk);



Formula (XVIII);



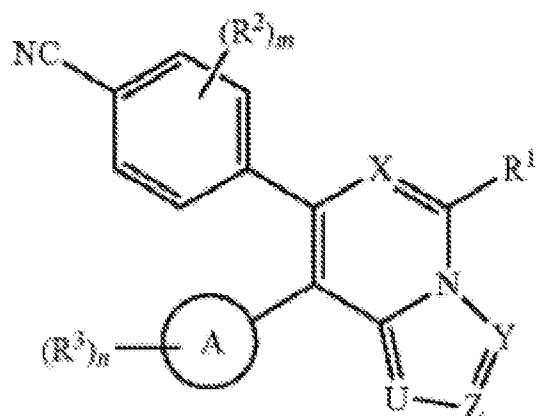
Formula (XVIIIm).

5

Definițiile variabilei, variantele de realizare și structurile compusului sunt cele descrise în Publicația Brevetului SUA Număr 2008/0119491.

În unele variante de realizare, inhibitori IDO adecvați pentru utilizare în compozițiile și metodele dezvăluite aici sunt inhibitorii IDO descriși în publicația de brevet SUA numărul 2016/0289238. În unele exemple de realizare, inhibitorul IDO este un compus cu Formula (XVIII) sau o sare acceptabilă farmaceutică a acestuia:

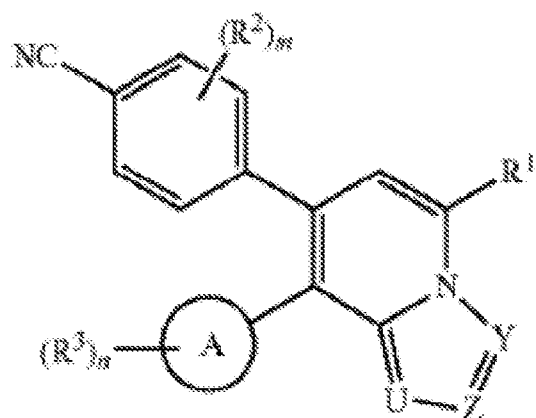
10



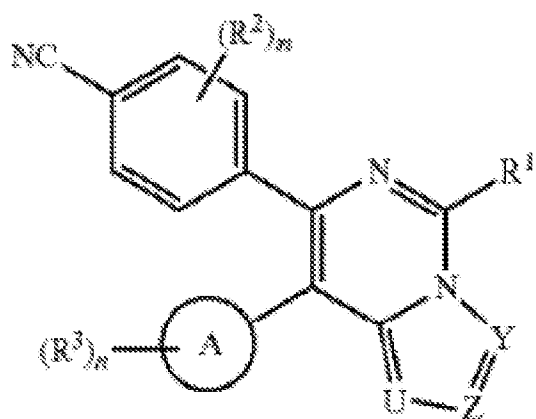
Formula (XVIII).

În unele variante de realizare, inhibitorul IDO este un compus selectat dintre una dintre următoarele formule sau o sare acceptabilă farmaceutică a acestuia:

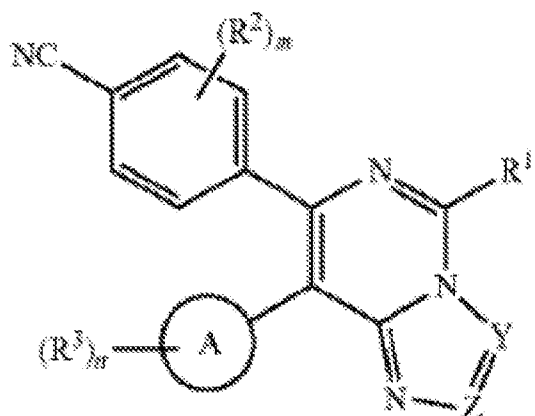
5



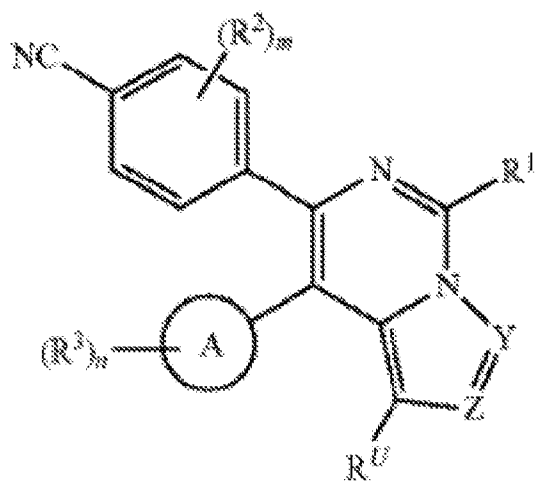
Formula (XVIIIa);



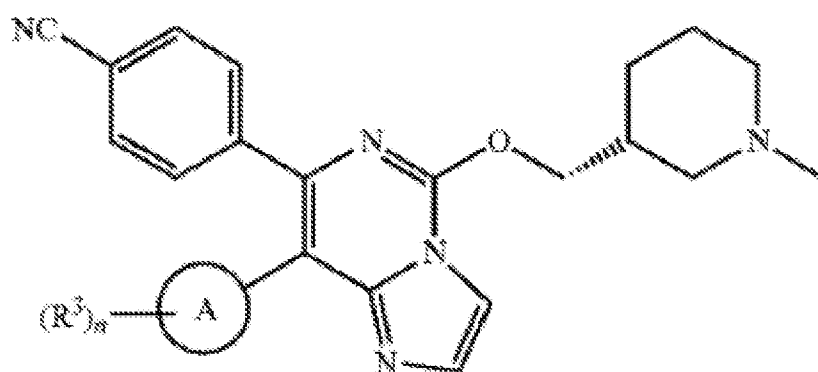
Formula (XVIIIb);



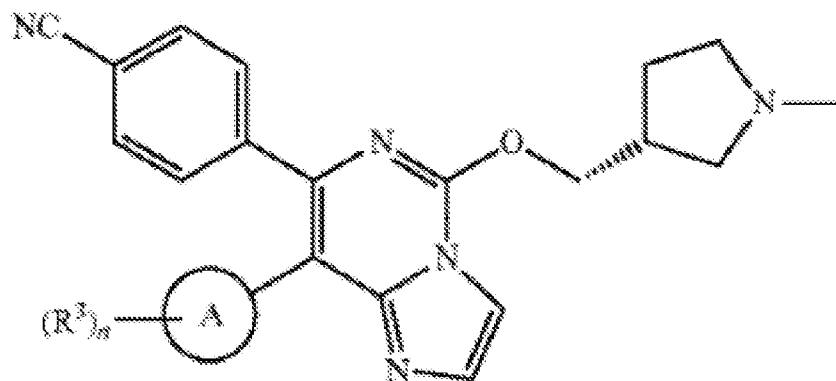
Formula (XVIIIc);



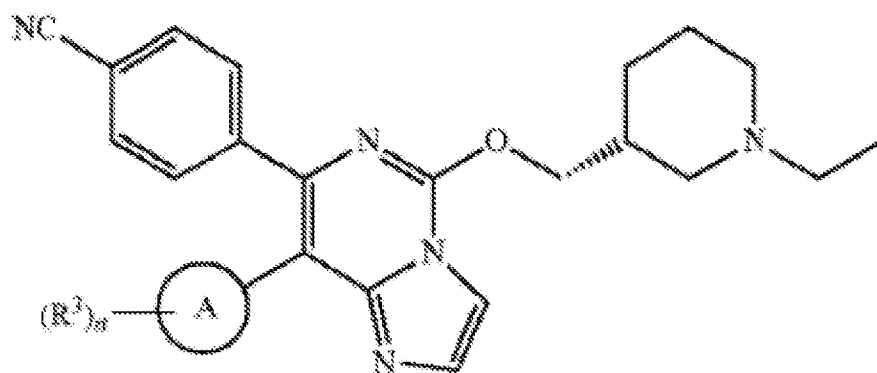
Formula (XVIIId);



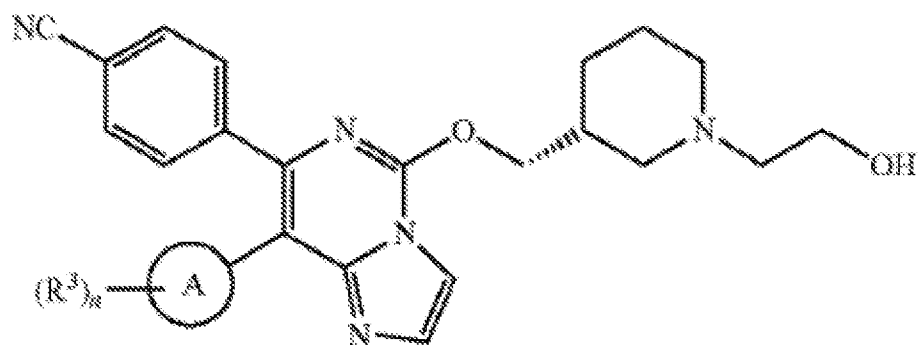
Formula (XVIIIe);



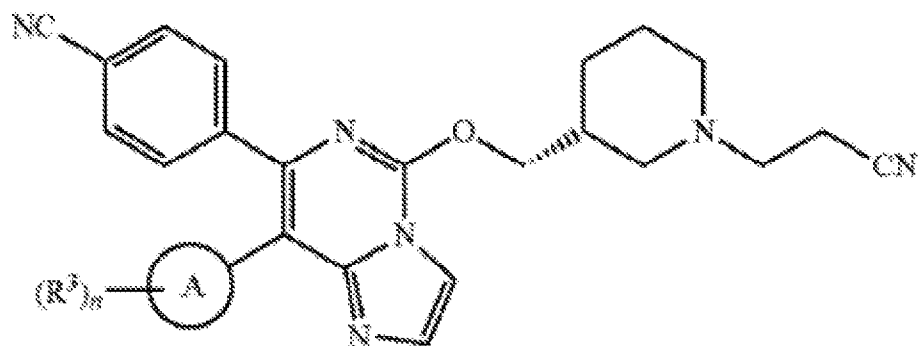
Formula (XVIIIf);



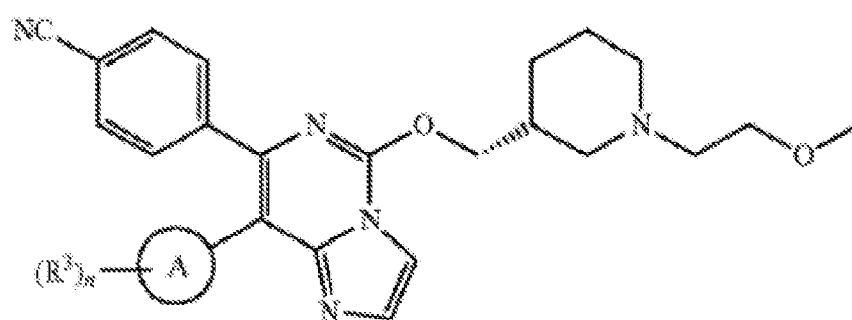
Formula (XVIIIg);



Formula (XVIIIh);

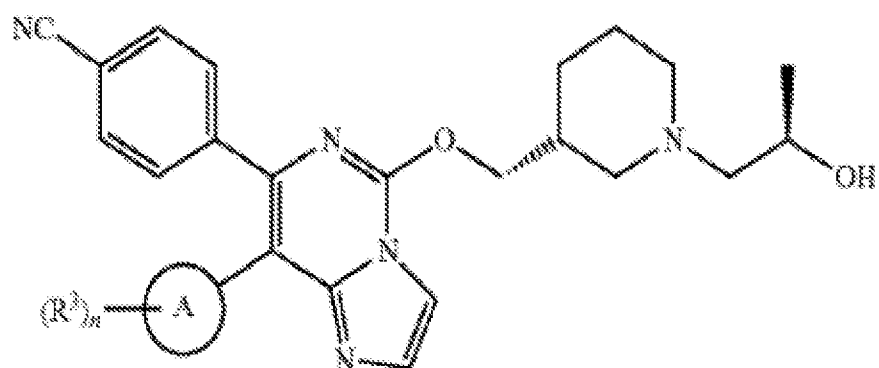


Formula (XVIIIi);

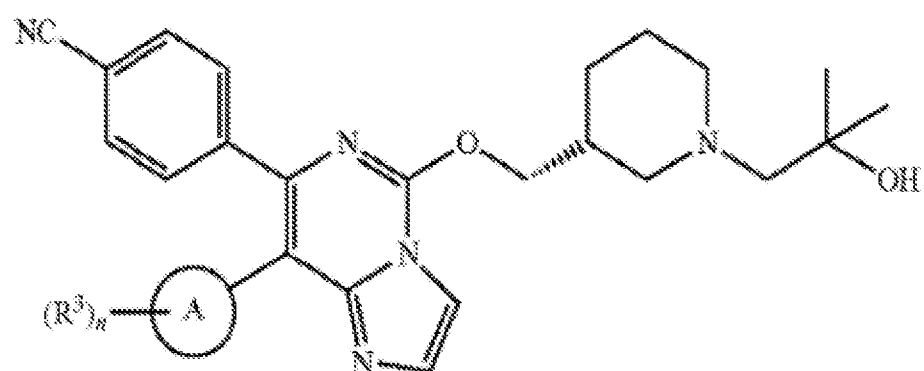


Formula (XVIIIj);

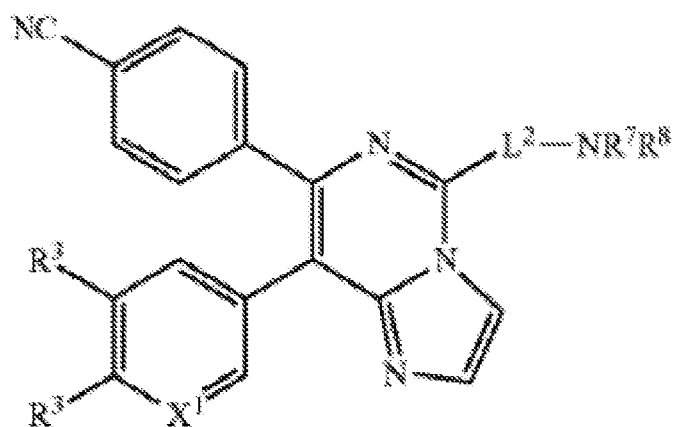
Formula (I);



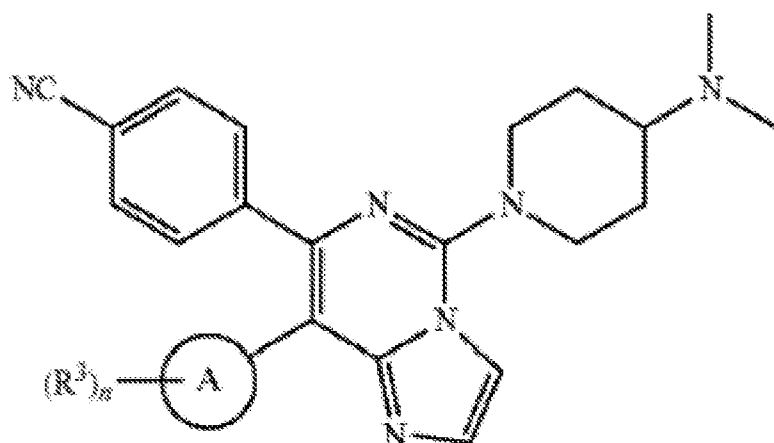
Formula (XVIIIk);



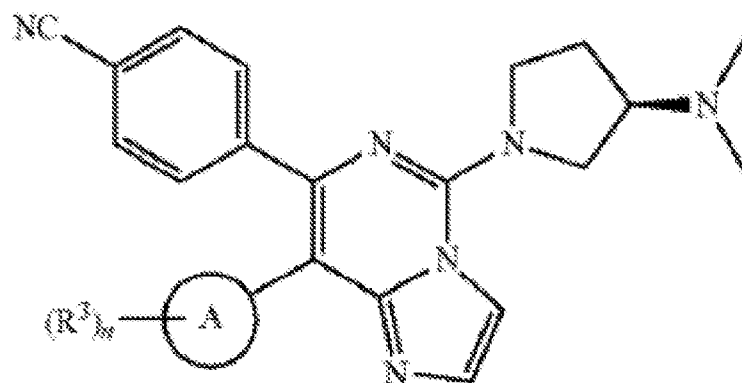
Formula (XVIIIl);



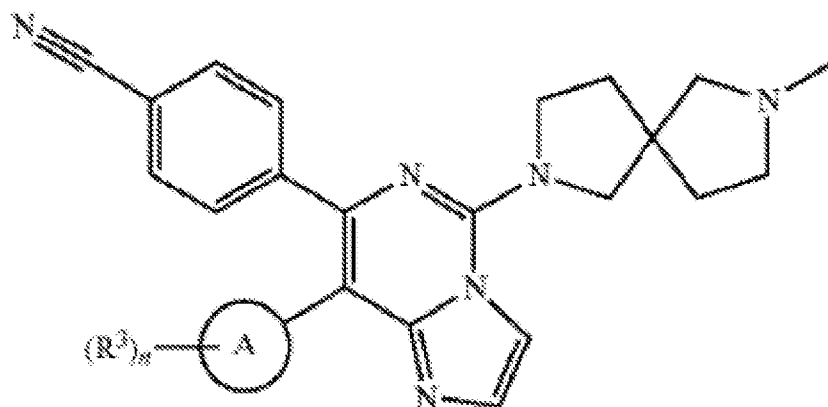
Formula (XVIIIlm);



Formula (XVIIIIn);

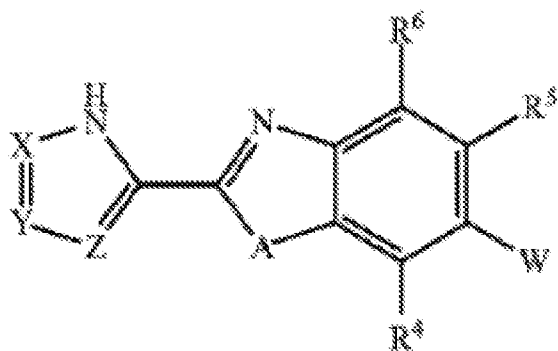


Formula (XVIIIIo);



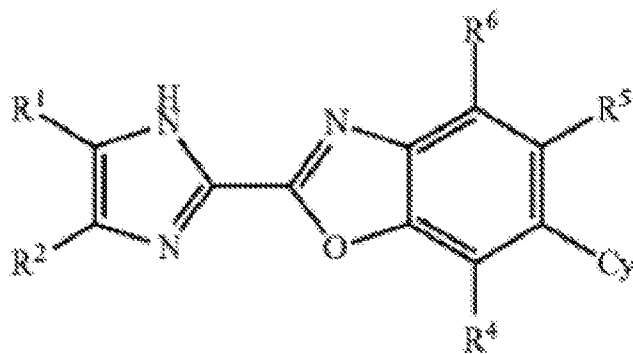
Formula (XVIIIIp).

- 5 Definițiile variabilelor, concretizările și structurile compusului sunt cele descrise în Publicația Brevetului SUA Număr 2016/0289238.
- In unele variante de realizare, inhibitori IDO adecvați pentru utilizare în compozițiile și metodele dezvăluite aici sunt inhibitorii IDO descriși în publicația de brevet SUA numărul 2016/0229843. În unele variante de realizare, inhibitorul IDO este un compus cu Formula (XIX), sau o sare acceptabilă
- 10 farmaceutic a acestuia:

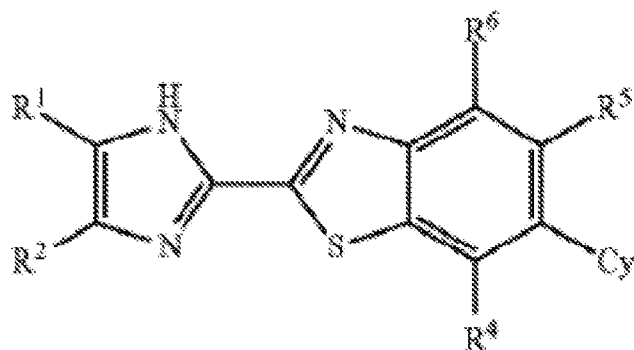


Formula (XIX).

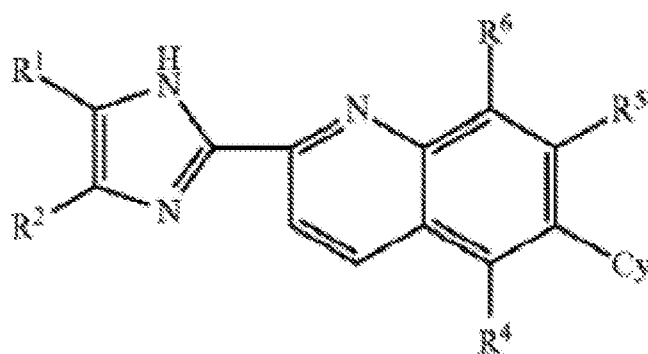
În unele variante, inhibitorul IDO este un compus selectat dintre una dintre următoarele formule sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia:



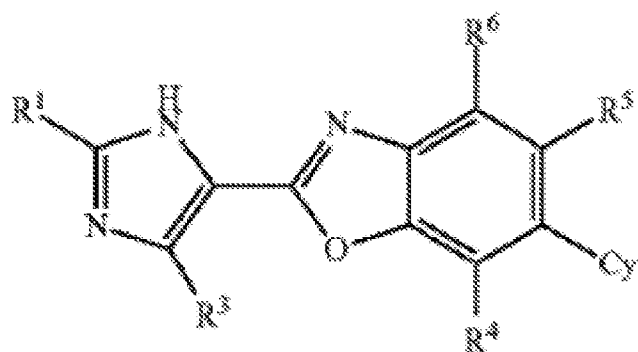
Formula (XIXa);



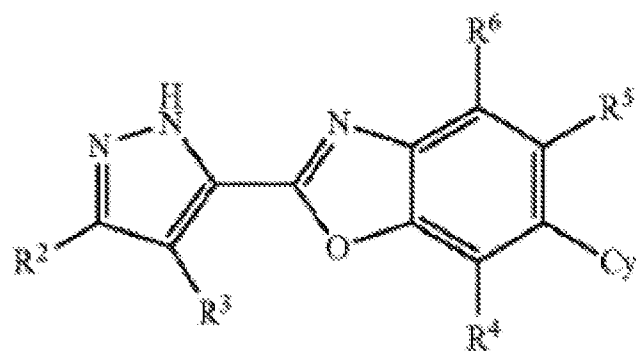
Formula (XIXb);



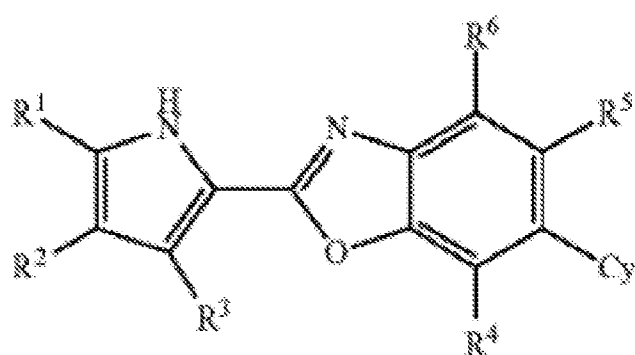
Formula (XIXc);



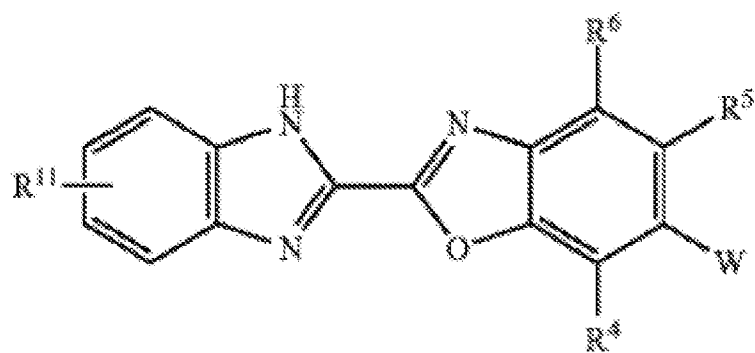
Formula (XIXd);



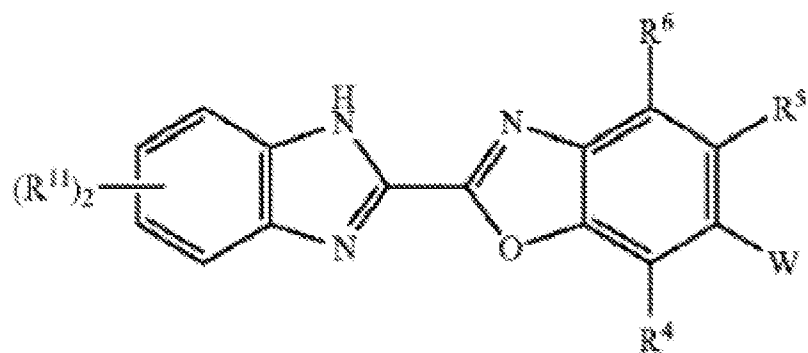
Formula (XIXe);



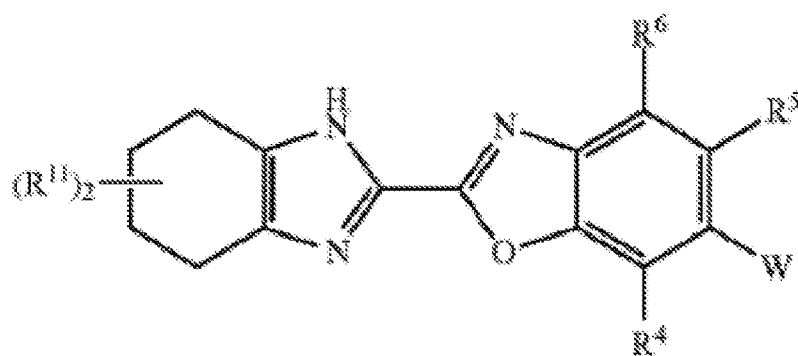
Formula (XIXf);



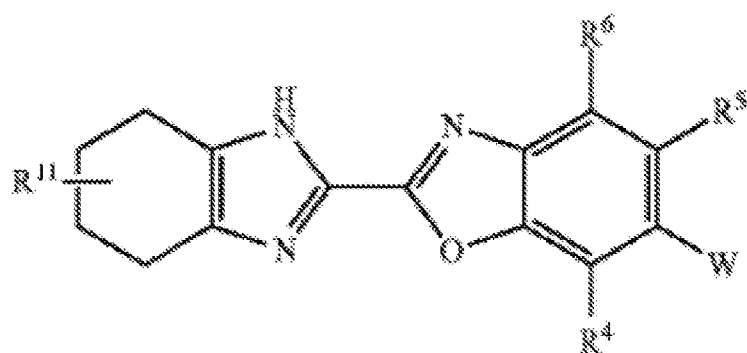
Formula (XIXg);



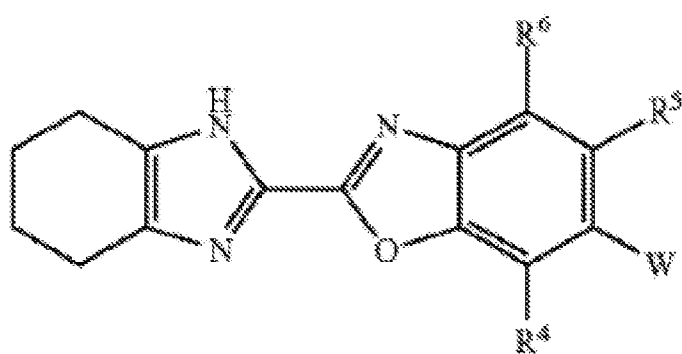
Formula (XIXh);



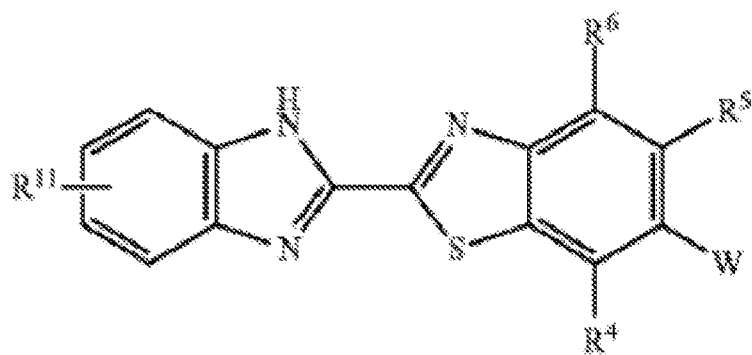
Formula (XIXi);



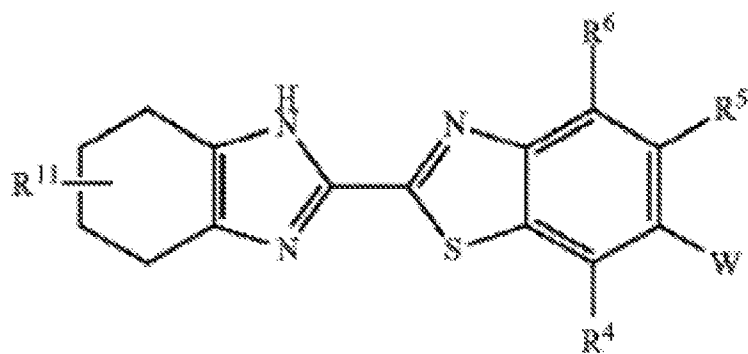
Formula (XIXj);



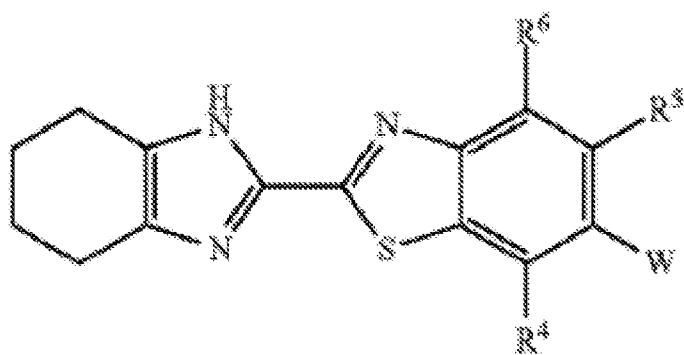
Formula (XIXk);



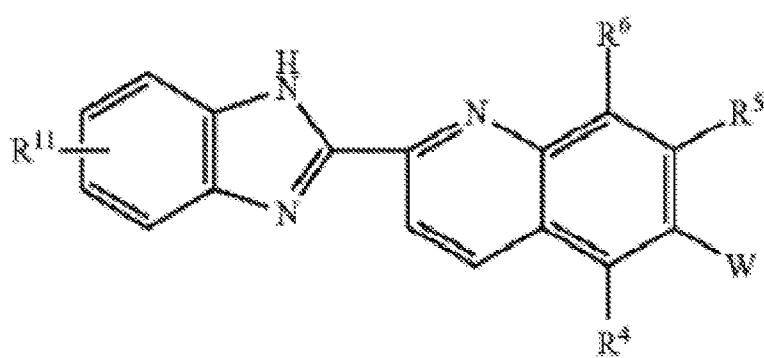
Formula (XIXl);



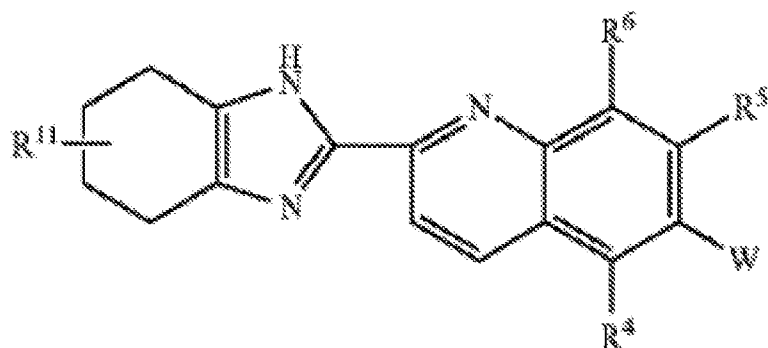
Formula (XIXm);



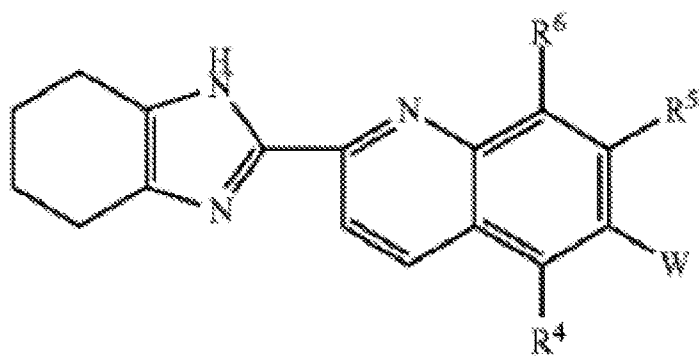
Formula (XIXn);



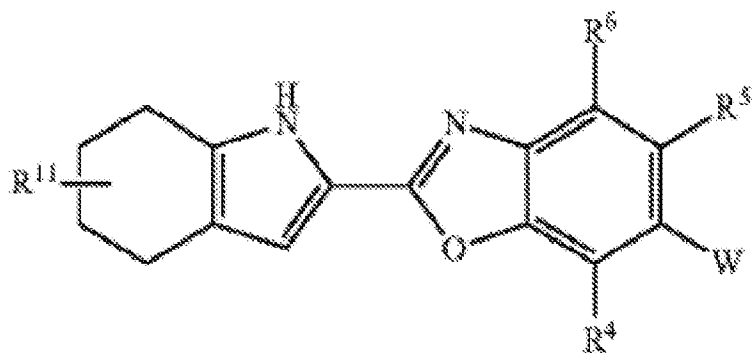
Formula (XIXo);



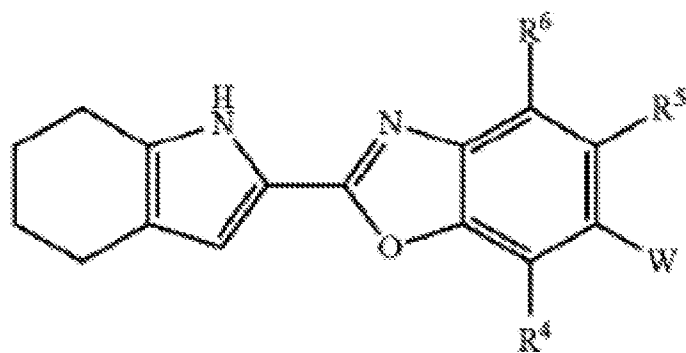
Formula (XIXp);



Formula (XIXq);



Formula (XIXr);



Formula (XIXs).

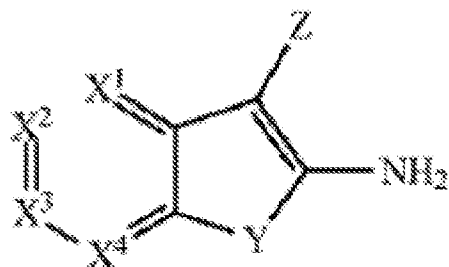
5

Definițiile variabilelor, exemplele de realizare și structurile compusului sunt cele descrise în publicația de brevet SUA numărul 2016/0229843.

În unele variante de realizare, inhibitori IDO adecvați pentru utilizare în compozițiile și metodele dezvăluite aici sunt inhibitorii IDO descriși în publicația de brevet SUA numărul 2016/0046596. În

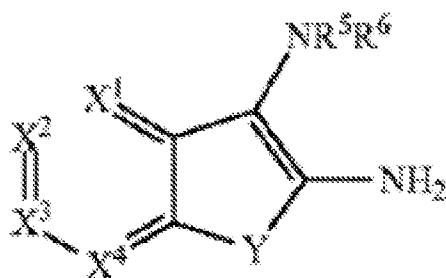
10

unele variante de realizare, inhibitorul IDO este un compus cu Formula (XX) sau o sare de masă farmaceutică a acestuia:

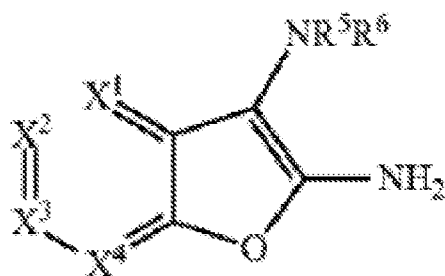


Formula (XX).

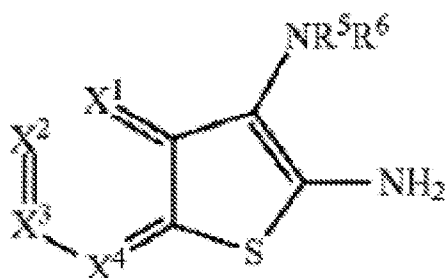
În unele variante, inhibitorul IDO este un compus selectat dintre una dintre următoarele formule sau o sare acceptabilă farmaceutică a acestuia:



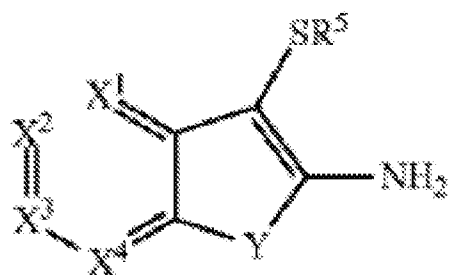
Formula (XXa);



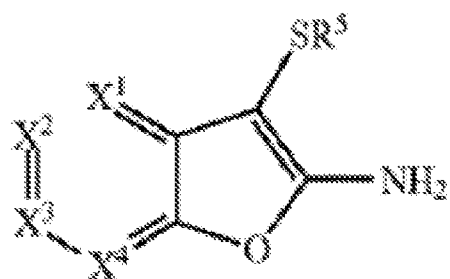
Formula (XXb);



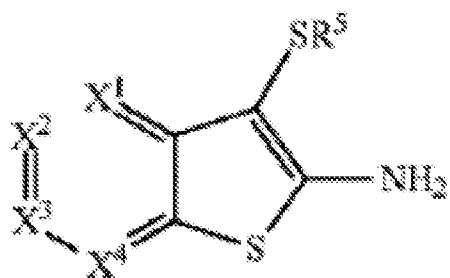
Formula (XXc);



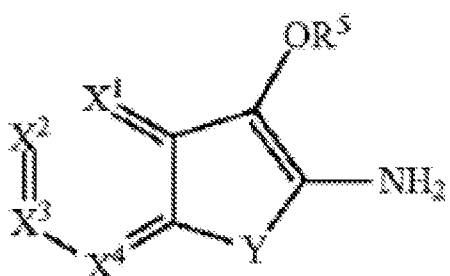
Formula (XXd);



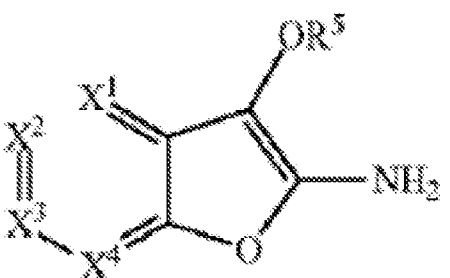
Formula (XXe);



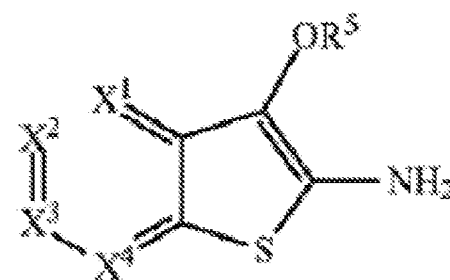
Formula (XXf);



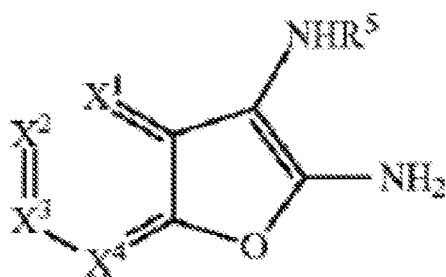
Formula (XXg);



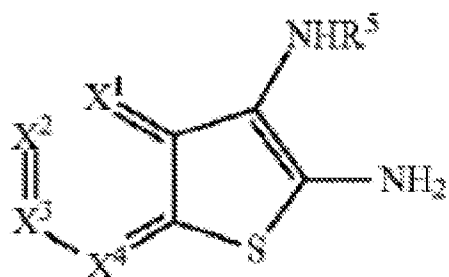
Formula (XXh);



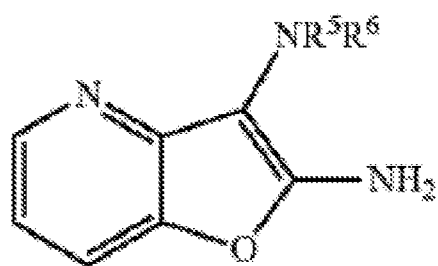
Formula (XXi);



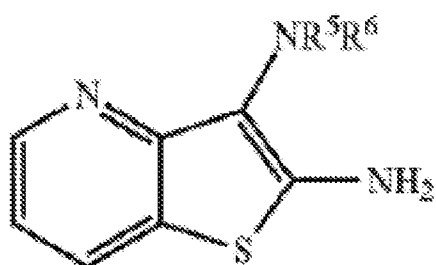
Formula (XXj);



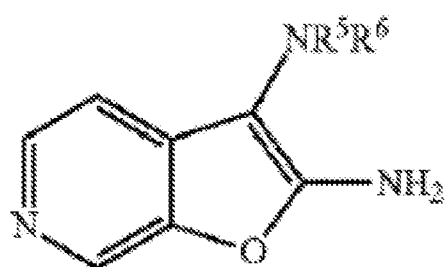
Formula (XXk);



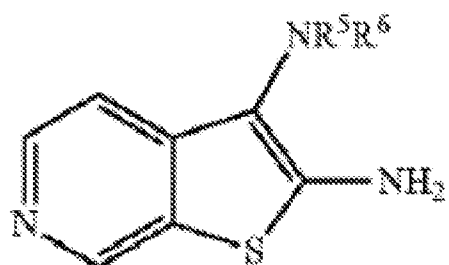
Formula (XXl);



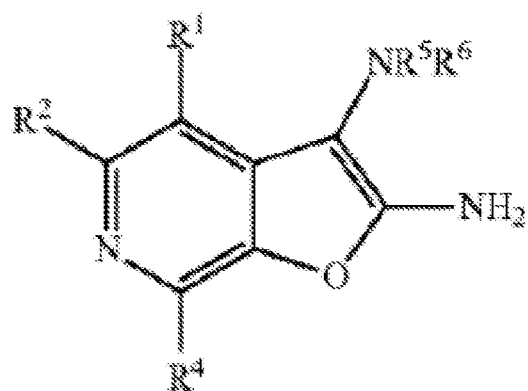
Formula (XXm);



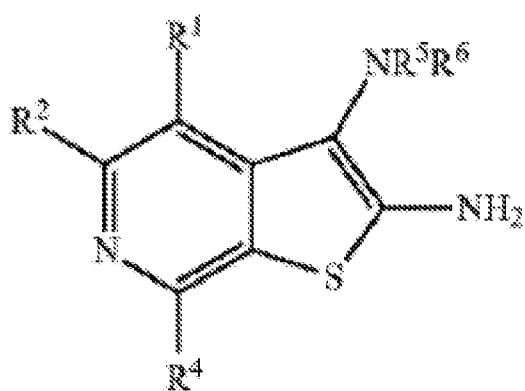
Formula (XXn);



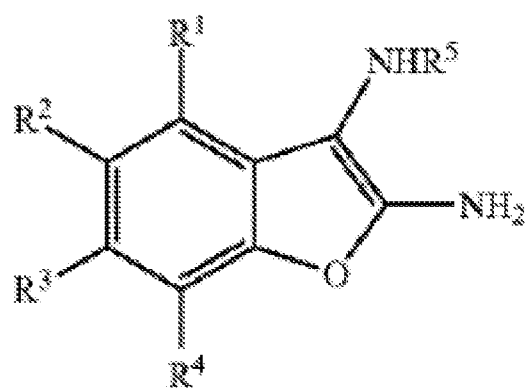
Formula (XXo);



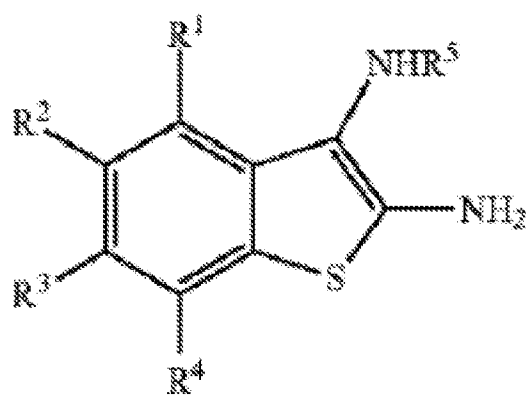
Formula (XXp);



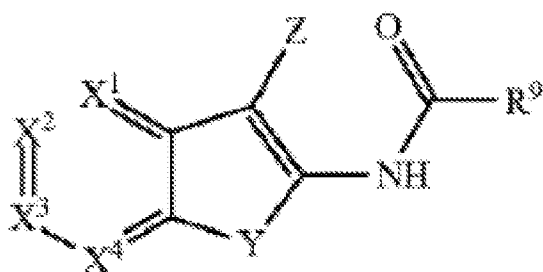
Formula (XXq);



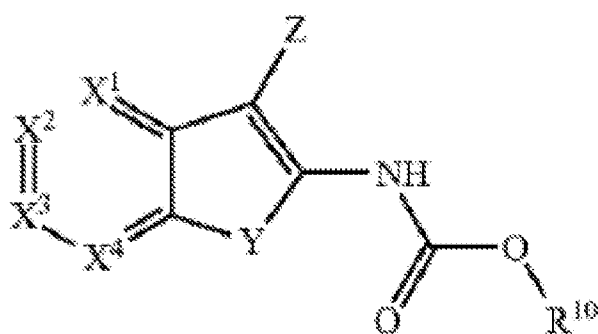
Formula (XXr);



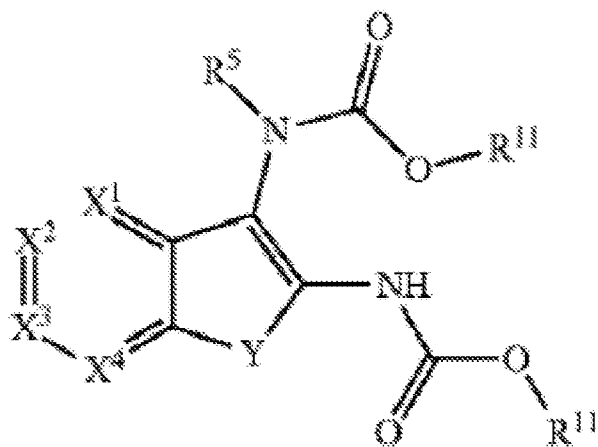
Formula (XXs);



Formula (XXt);

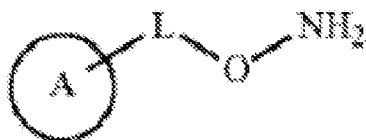


Formula (XXu);

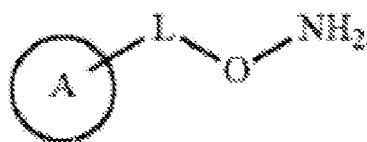


Formula (XXv).

- 5 Definițiile variabilelor, exemplele de realizare și structurile compusului sunt cele descrise în publicația de brevet SUA numărul 2016/0046596.
- În unele variante de realizare, inhibitori IDO adecvați pentru utilizare în compozițiile și metodele dezvăluite aici sunt inhibitorii IDO descriși în publicația de brevet SUA numărul 2011/0053941 sau 2013/0289083. În unele variante de realizare, inhibitorul IDO este un compus cu Formula (XXI),
- 10 Formula (XXII) sau o sare acceptabilă farmaceutică a acestora:

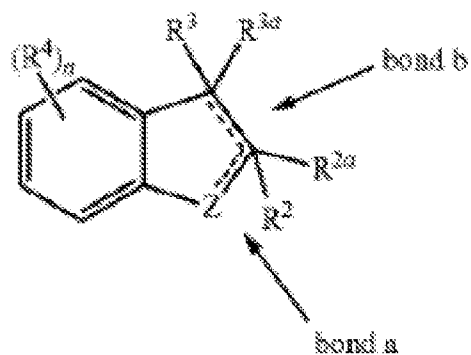


Formula (XXI);

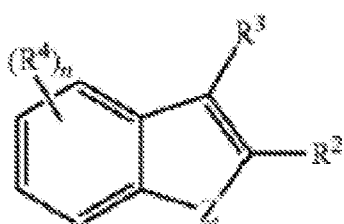


Formula (XXII).

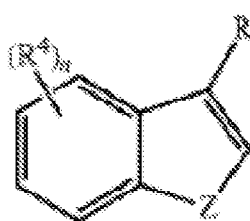
În unele variante de realizare, inhibitorul IDO este un compus selectat dintre una dintre următoarele formule sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia:



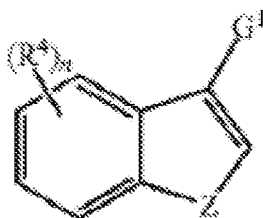
Formula (XXIIIa);



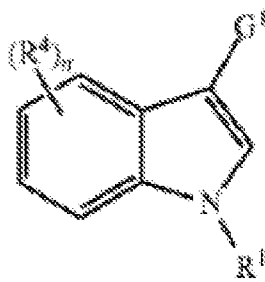
Formula (XXIIIb);



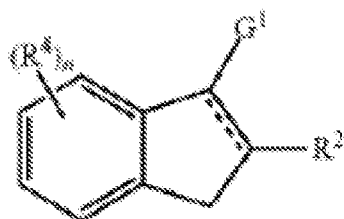
Formula (XXIIIc);



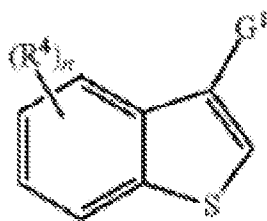
Formula (XXIIId);



Formula (XXIIIe);



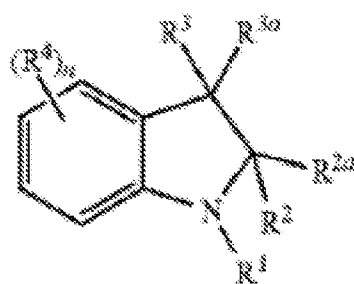
Formula (XXIIIff);



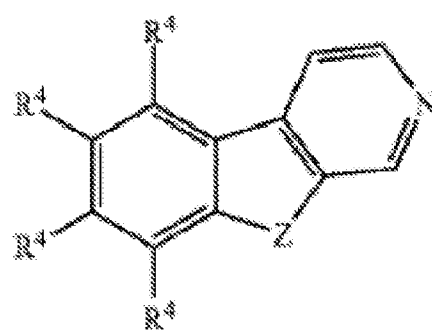
Formula (XXIIIg);



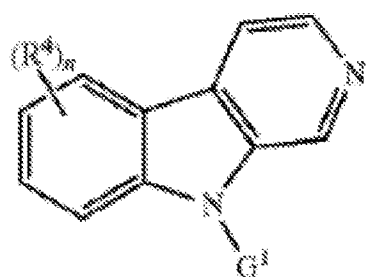
Formula (XXIIIh);



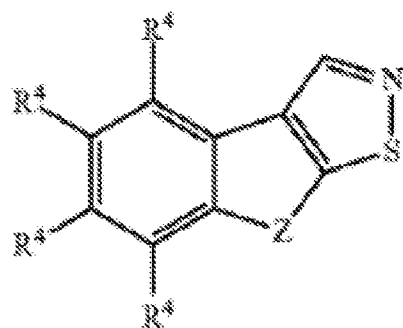
Formula (XXIIIi);



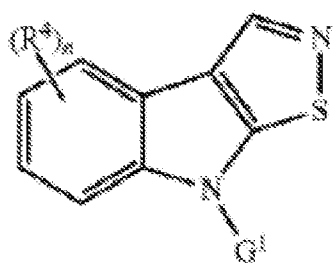
Formula (XXIVa)



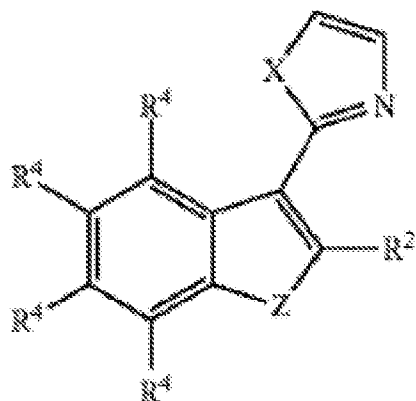
Formula (XXIVb);



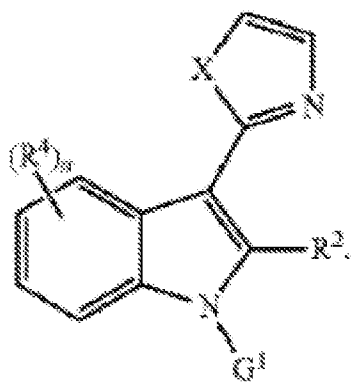
Formula (XXIVc);



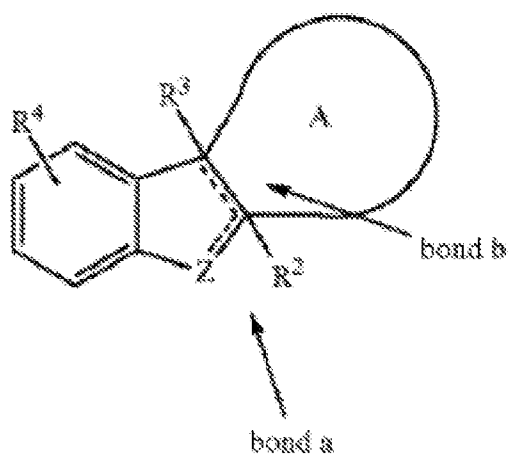
Formula (XXIVd);



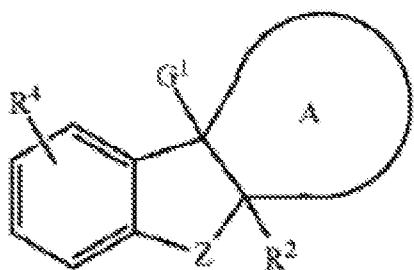
Formula (XXVa);



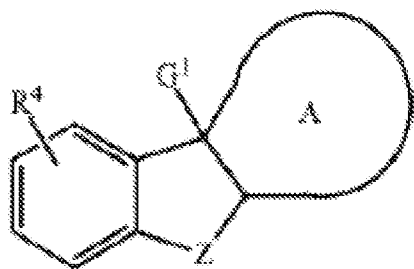
Formula (XXVb);



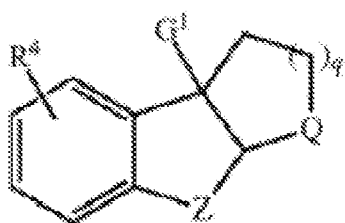
Formula (XXVIa);



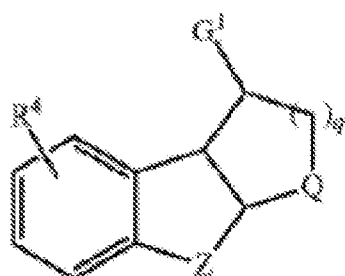
Formula (XXVIb);



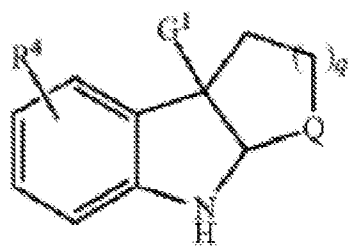
Formula (XXVIc);



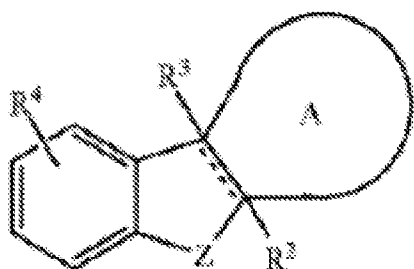
Formula (XXVIId);



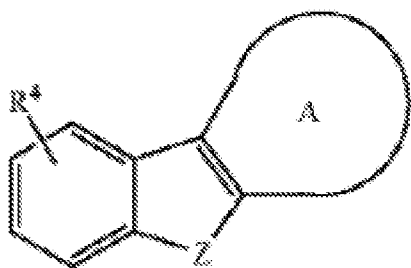
Formula (XXVId);



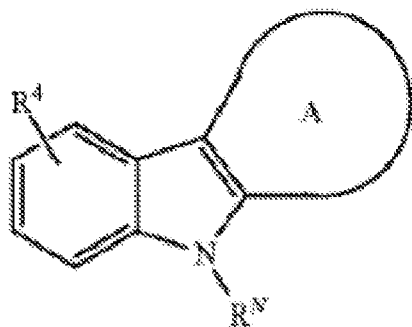
Formula (XXVIIf);



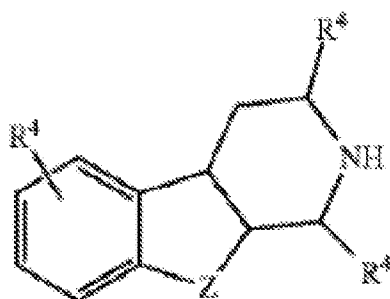
Formula (XXVIg);



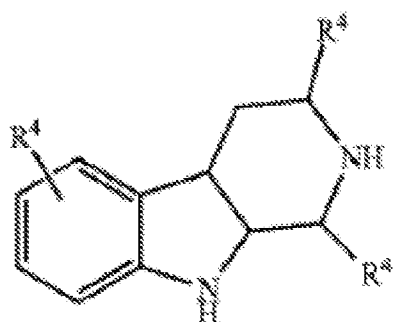
Formula (XXVIh),



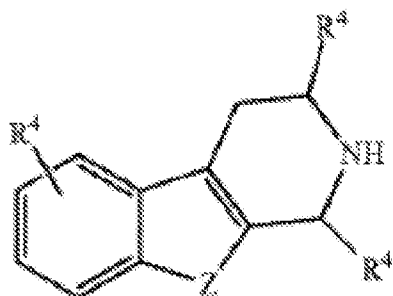
Formula (XXVIIi);



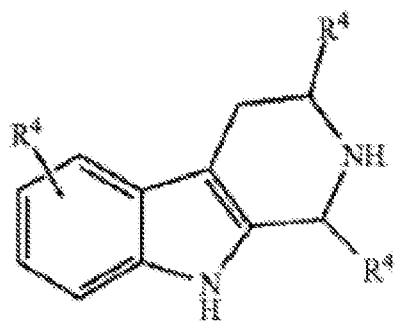
Formula (XXVIj),



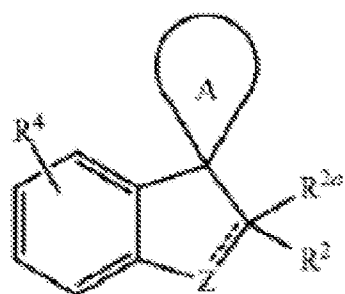
Formula (XXVIk),



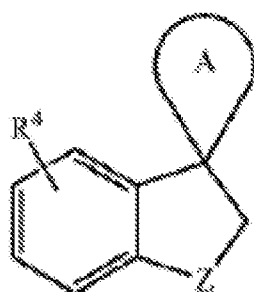
Formula (XXVIIl);



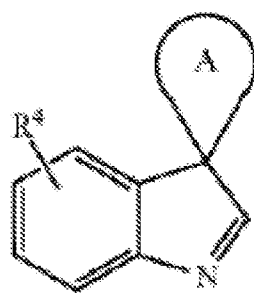
Formula (XXVIIm);



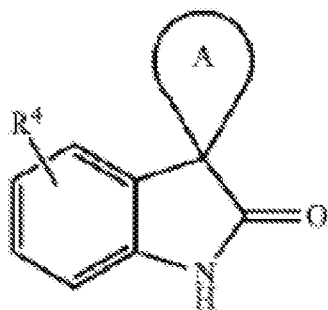
bond a Formula (XVIIa);



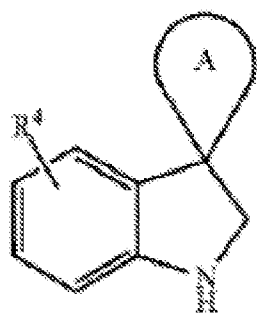
Formula (XXVIIIb);



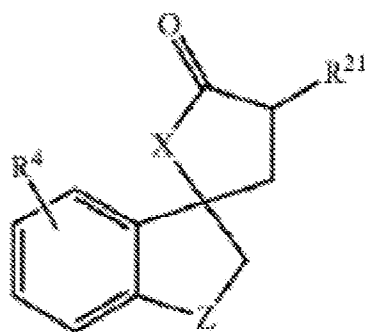
Formula (XXVIIc);



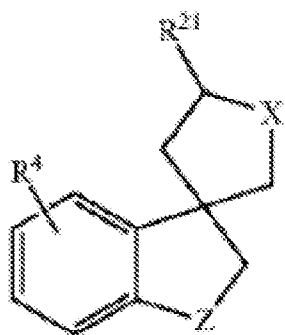
Formula (XXVIIId);



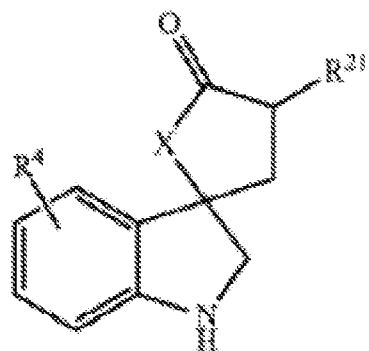
Formula (XXVIIe);



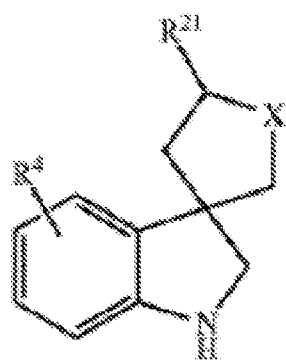
Formula (XXVIIIf);



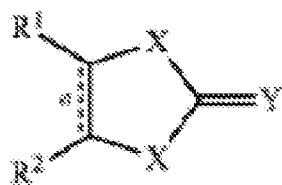
Formula (XXVIIIg);



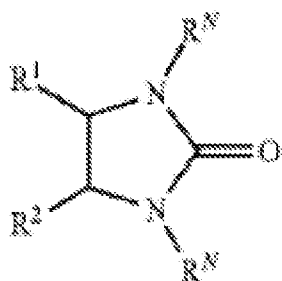
Formula (XXVIIIf);



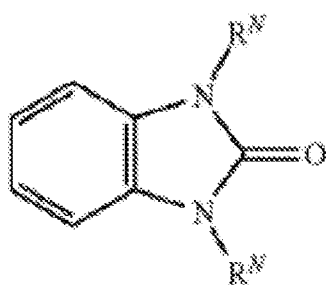
Formula (XXVIIIf);



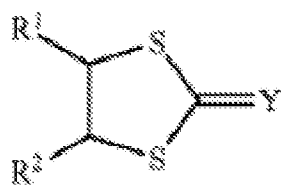
Formula (XXVIIIa);



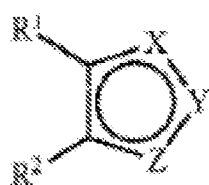
Formula (XXVIIIb);



Formula (XXVIIIc);

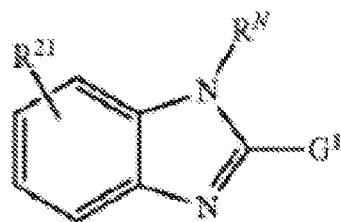


Formula (XXVIIId);

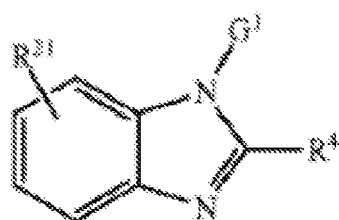


Formula (XXVIIIe);

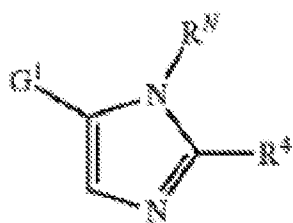
5



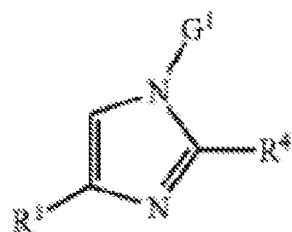
Formula (XXVIIIf);



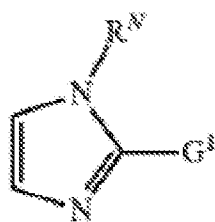
Formula (XXVIIIg);



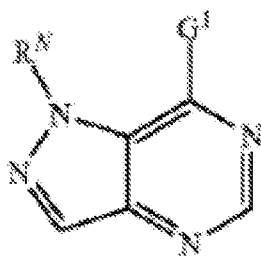
Formula (XXVIIIh);



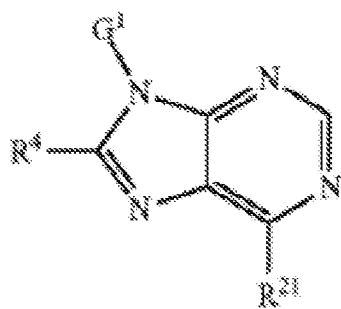
Formula (XXVIIIi);



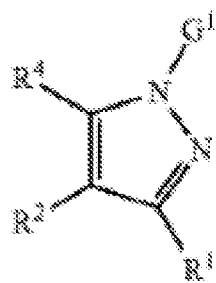
Formula (XXVIIIj);



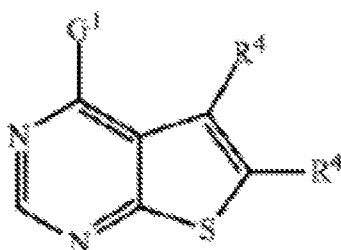
Formula (XXVIIIk);



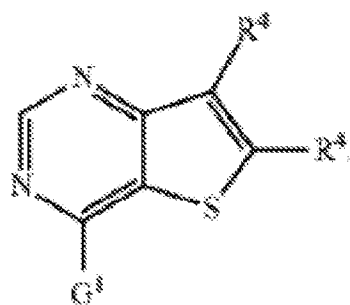
Formula (XXVIIIl);



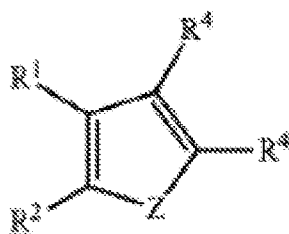
Formula (XXVIIIm);



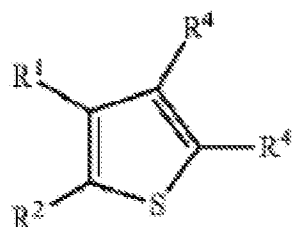
Formula (XXVIIIIn);



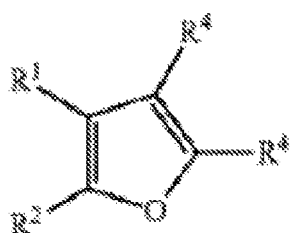
Formula (XXVIIIIo);



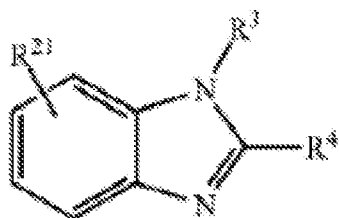
Formula (XXVIIIIp);



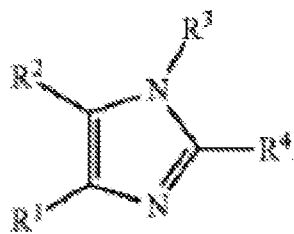
Formula (XXVIIIiq);



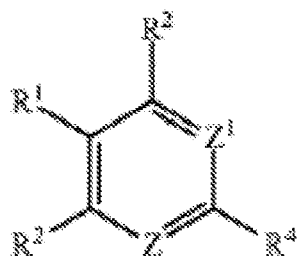
Formula (XXVIIIIr);



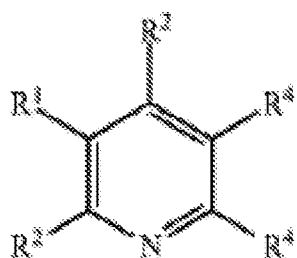
Formula (XXVIIIIs);



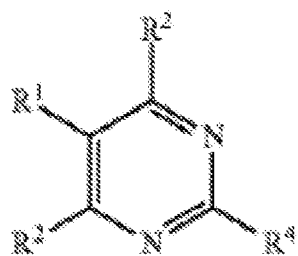
Formula (XXVIIIt);



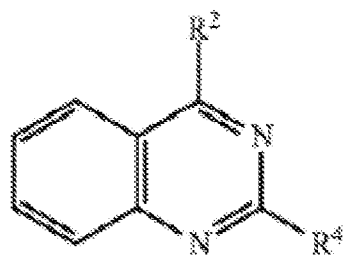
Formula (XXVIIIu);



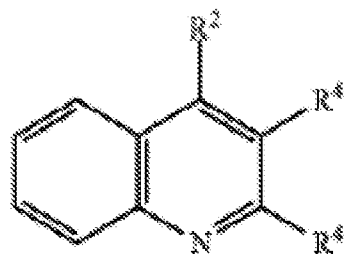
Formula (XXVIIIv);



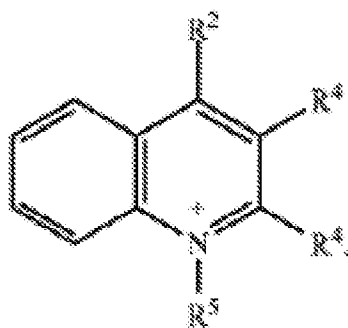
Formula (XXVIIIw);



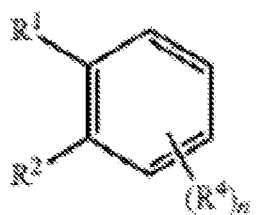
Formula (XXVIIIx);



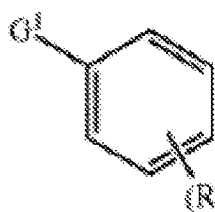
Formula (XXVIIIy);



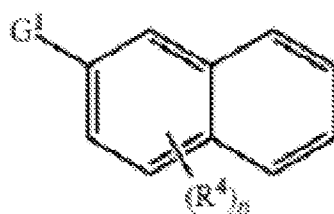
Formula (XXVIIIz);



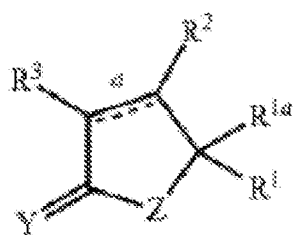
Formula (XXVIIIab);



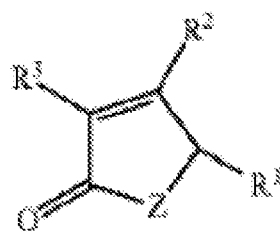
Formula (XXVIIIbn);



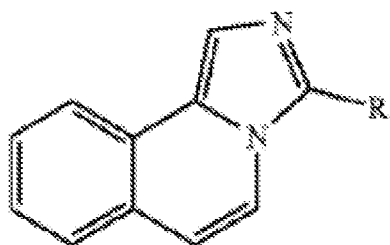
Formula (XXVIIIac);



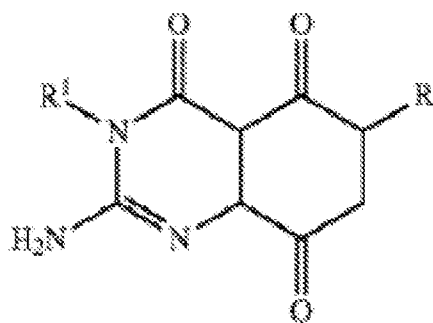
Formula (XXVIIIad);



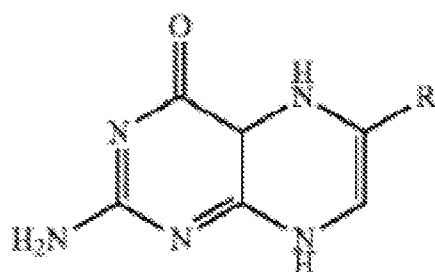
Formula (XXVIIIae);



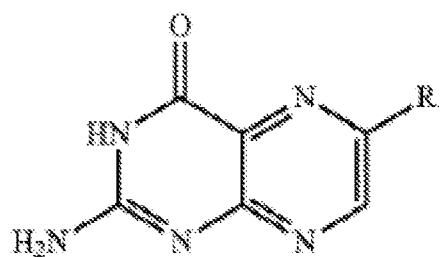
Formula (XXVIIIaf);



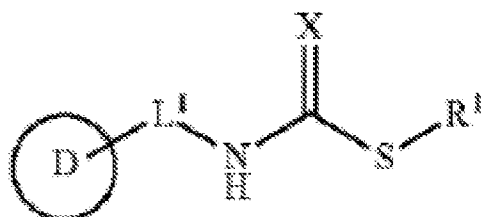
Formula (XXVIIIag);



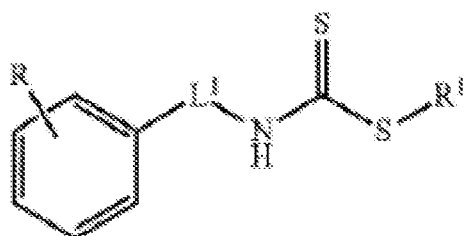
Formula (XXVIIIah);



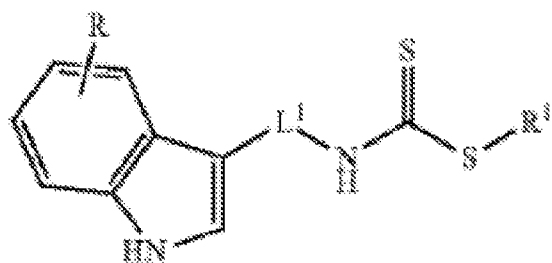
Formula (XXVIIIai);



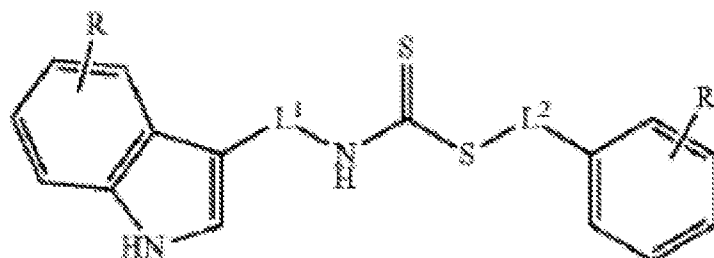
Formula (XXVIIIaj)



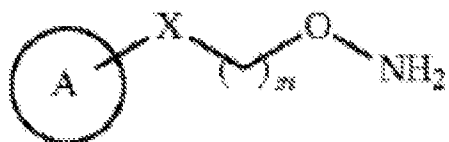
Formula (XXVIIIbw);



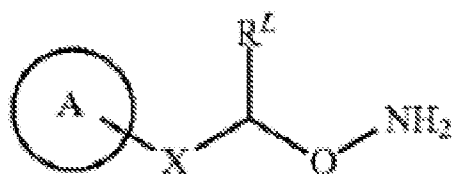
Formula (XXVIIIak);



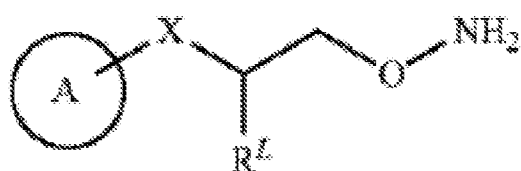
Formula (XXVIIIal);



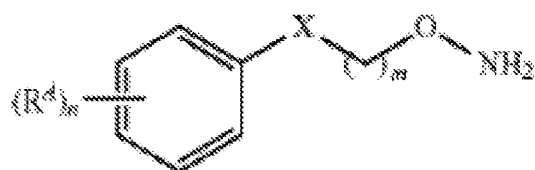
Formula (XXVIIIam);



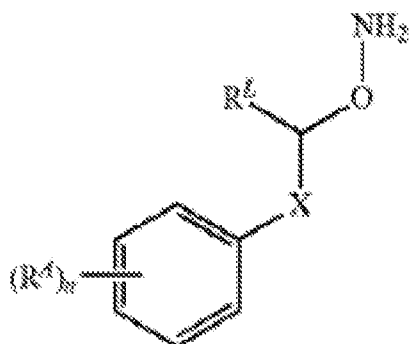
Formula (XXVIIIan);



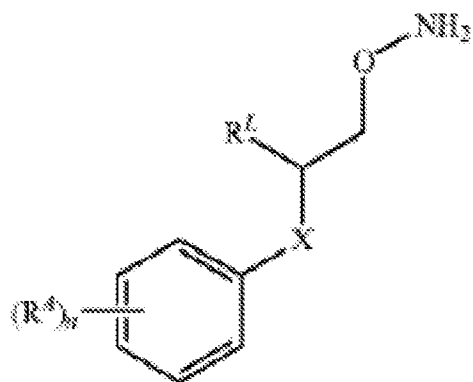
Formula (XXVIIIao);



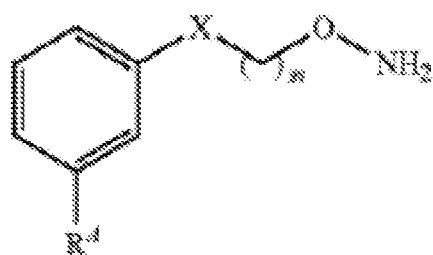
Formula (XXVIIIap);



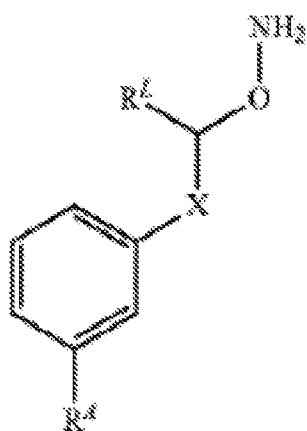
Formula (XXVIIIaq);



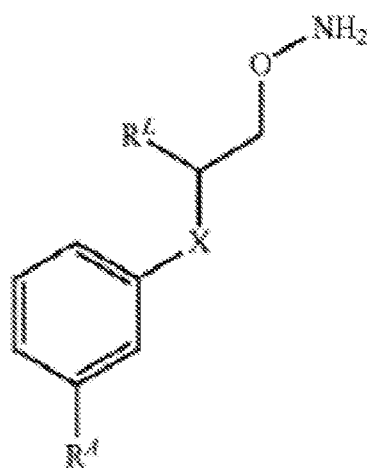
Formula (XXVIIIar);



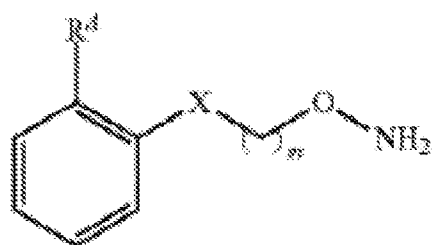
Formula (XXVIIIas);



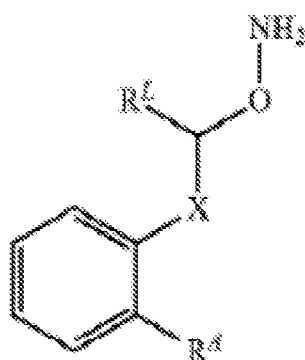
Formula (XXVIIIat);



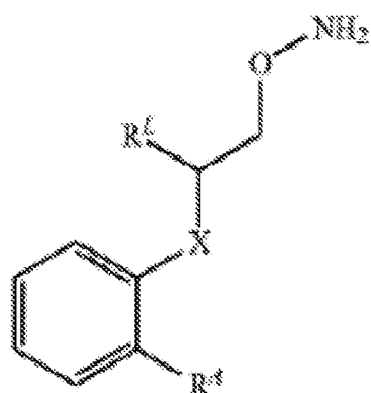
Formula (XXVIIIau);



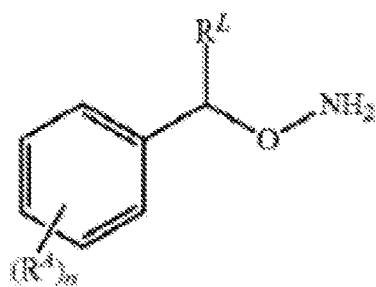
Formula (XXVIIIav);



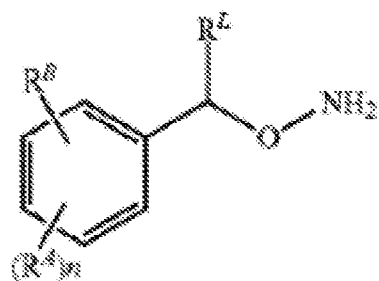
Formula (XXVIIIaw);



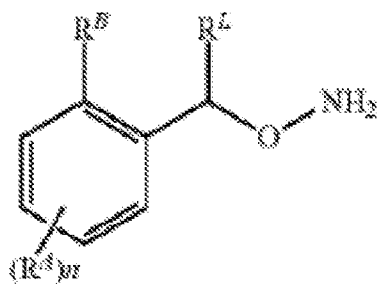
Formula (XXVIIIax);



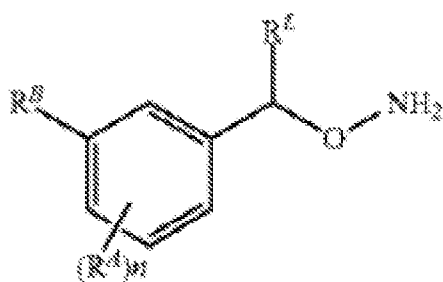
Formula (XXVIIIay);



Formula (XXVIIIaz);



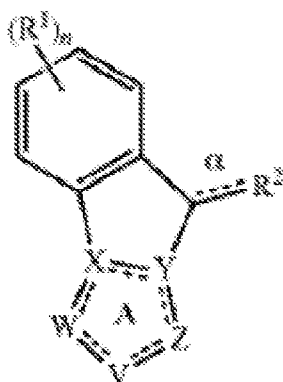
Formula (XXVIIIba);



Formula (XXVIIIbb).

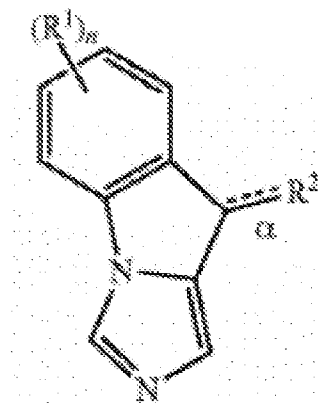
Definițiile variabilelor, exemplele de realizare și structurile compusului sunt așa cum sunt descrise în Publicația Brevetului SUA Numărul 2011/0053941 sau 2013/0289083.

- 5 În unele variante de realizare, inhibitorii IDO adecvați pentru utilizare în compozițiile și metodele dezvăluite aici sunt inhibitorii IDO descriși în publicația de brevet SUA numărul 2016/0060266. În unele variante, inhibitorul IDO este un compus cu Formula (XXIX) sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia:

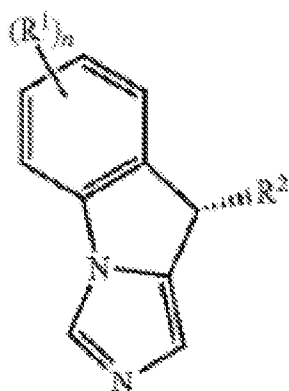


Formula (XXIX).

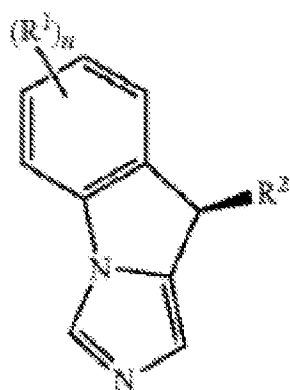
- 10 În unele variante de realizare, inhibitorul IDO este un compus selectat din următoarele formule, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia:



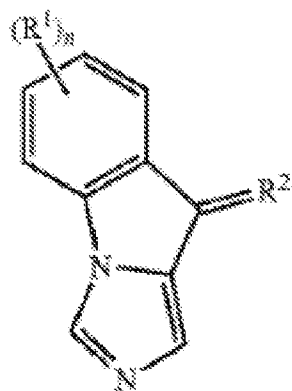
Formula (XXIXa);



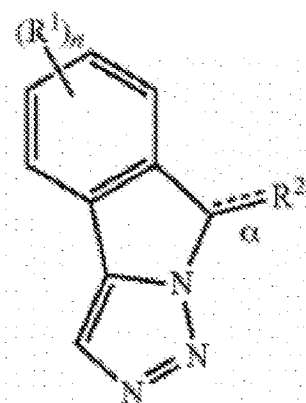
Formula (XXIXb);



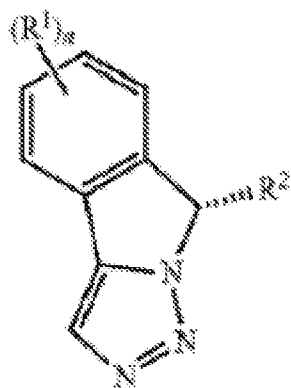
Formula (XXIXc);



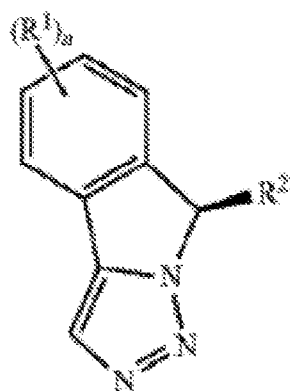
Formula (XXIXd);



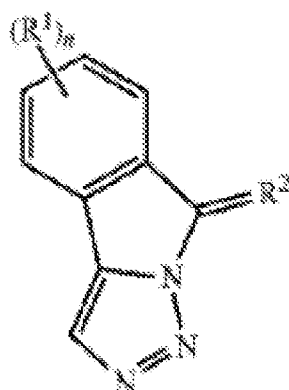
Formula (XXIXe);



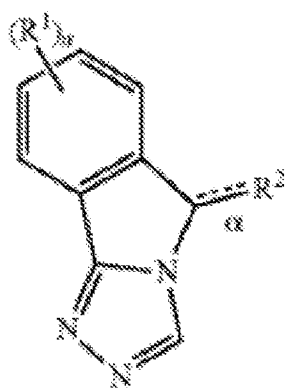
Formula (XXIXf);



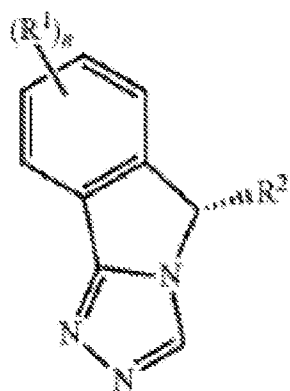
Formula (XXIXg);



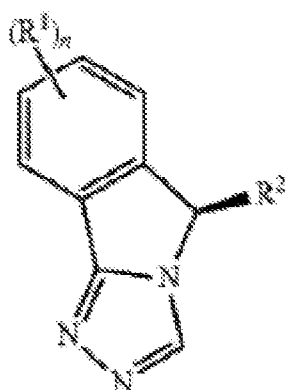
Formula (XXIXh);



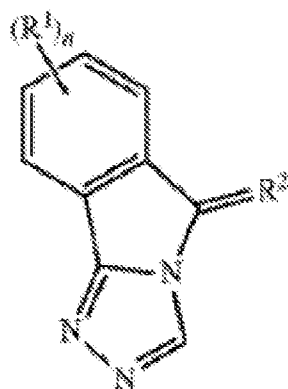
Formula (XXIXi);



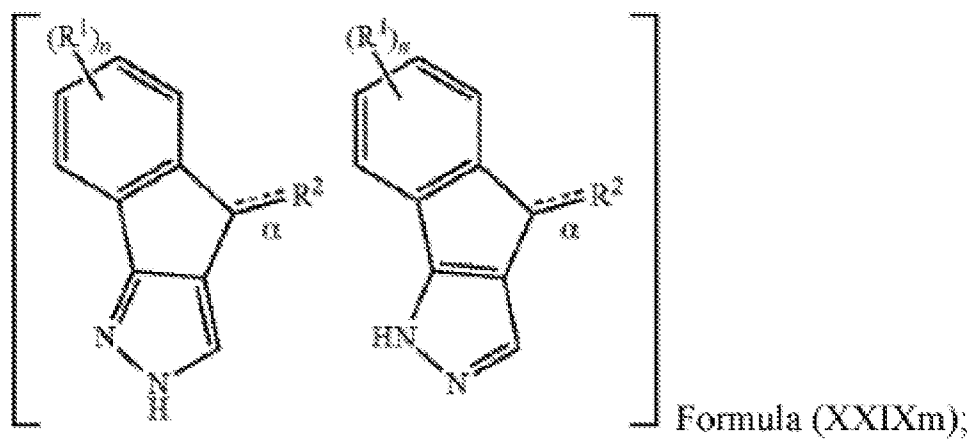
Formula (XXIXj);



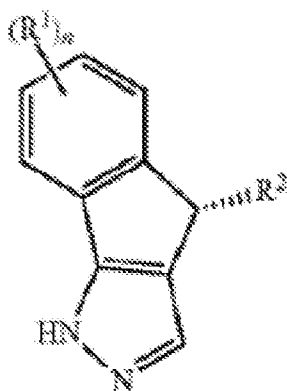
Formula (XXIXk);



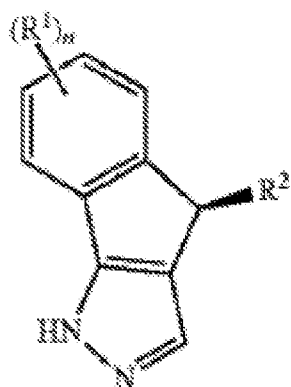
Formula (XXIXl);



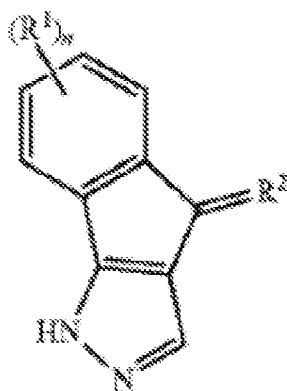
Formula (XXIXm);



Formula (XXIXn);



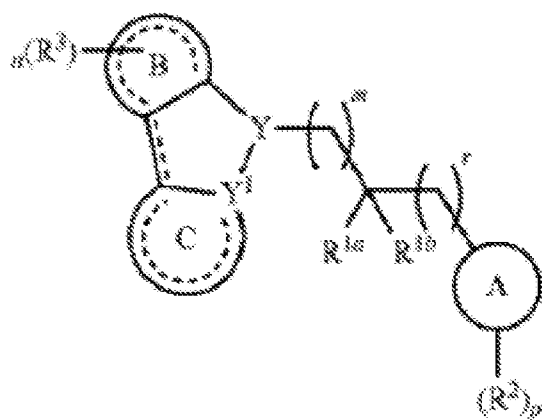
Formula (XXIXo);



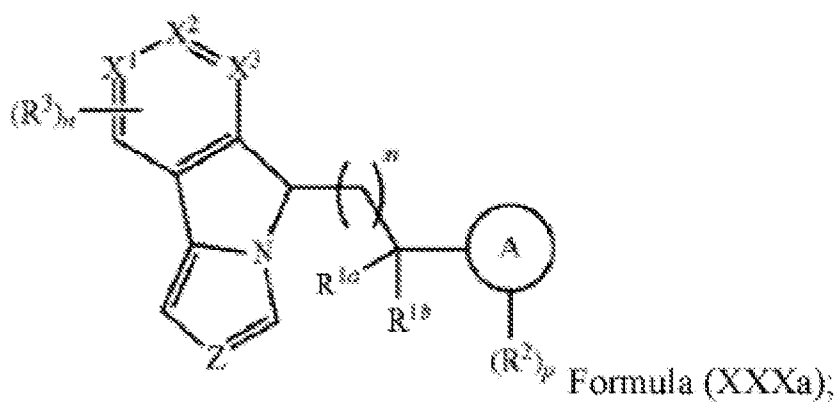
Formula (XXIXp);

- 5 Definițiile variabilelor, exemplele de realizare și structurile compusului sunt cele descrise în publicația de brevet SUA numărul 2016/0060266.

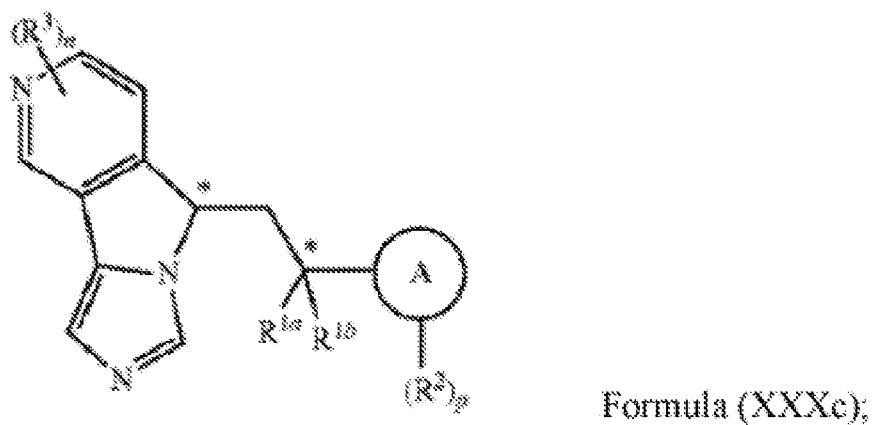
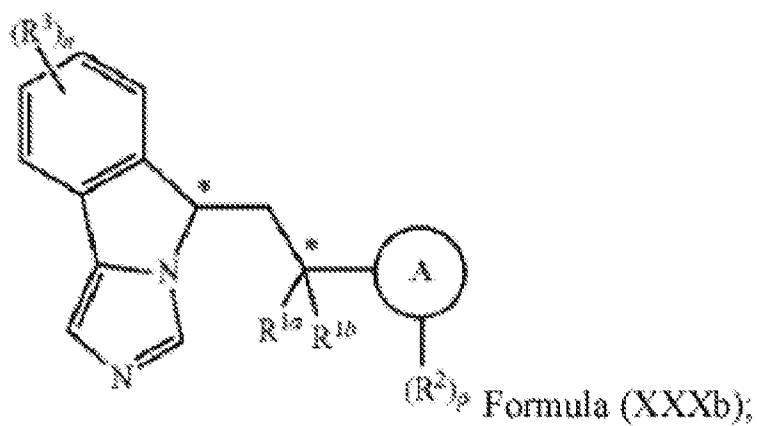
În unele variante de realizare, inhibitorii IDO adecvați pentru utilizare în compozițiile și metodele dezvăluite aici sunt inhibitorii IDO descriși în publicația de brevet SUA numărul 2016/075711. În unele variante de realizare, inhibitorul IDO este un compus cu Formula (XXX) sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia:

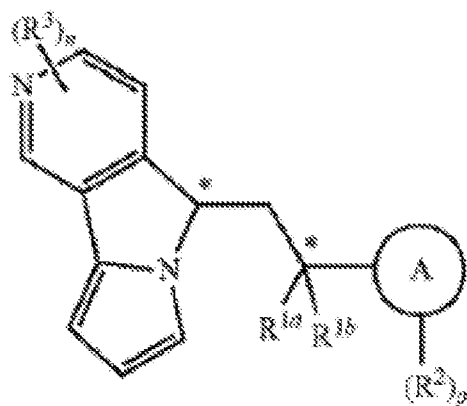


În unele variante, inhibitorul IDO este un compus selectat dintr-un compus din următoarele formule sau o sare acceptabilă farmaceutică a acestuia:

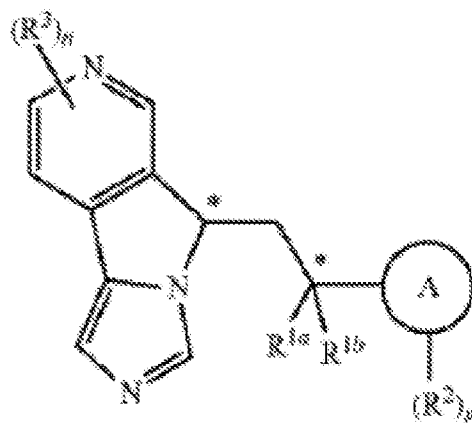


5

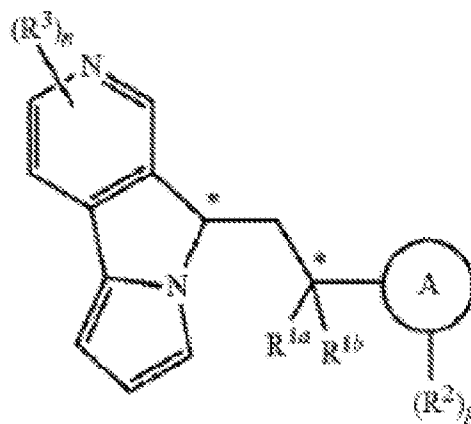




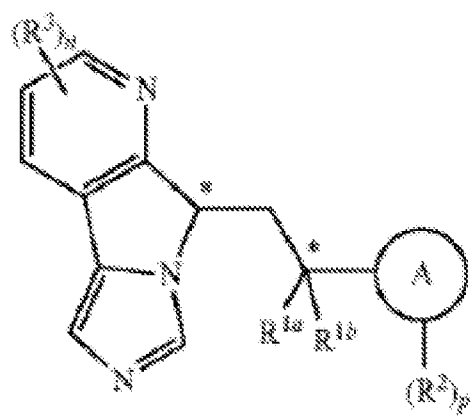
Formula (XXXd)



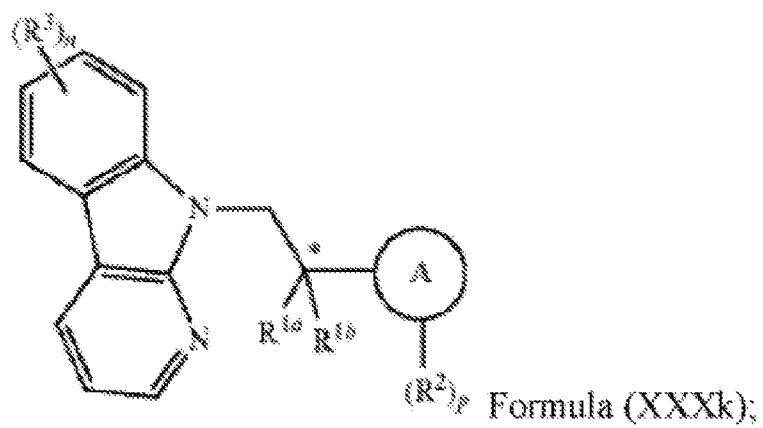
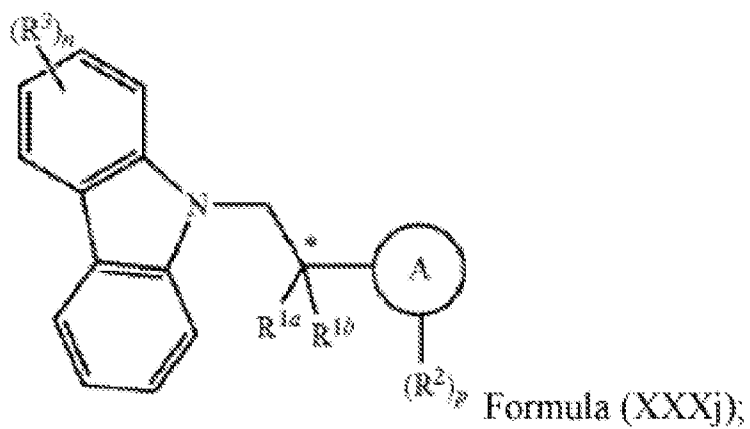
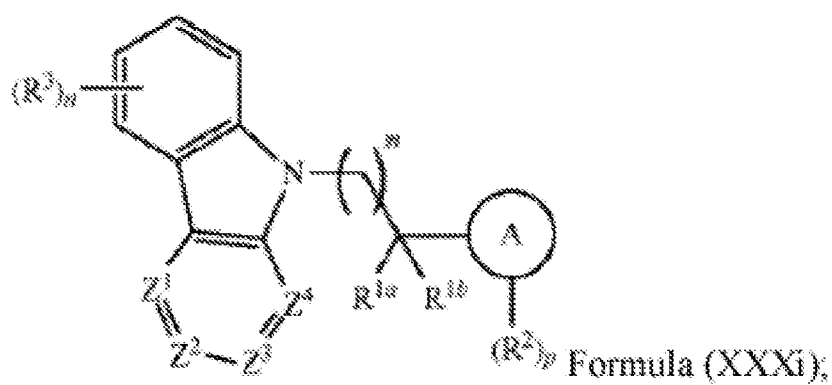
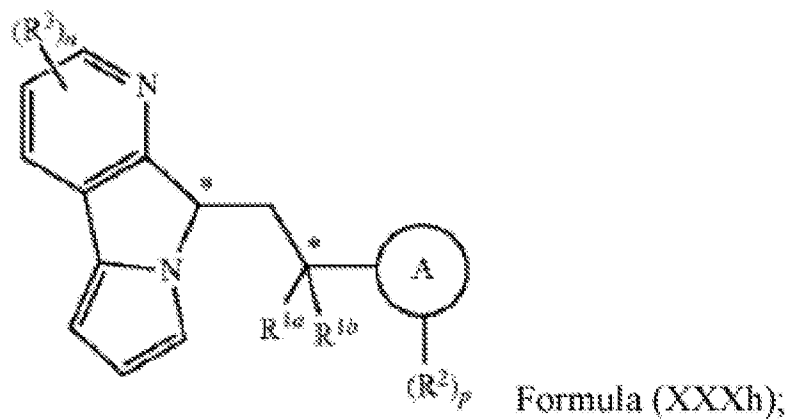
Formula (XXXe);

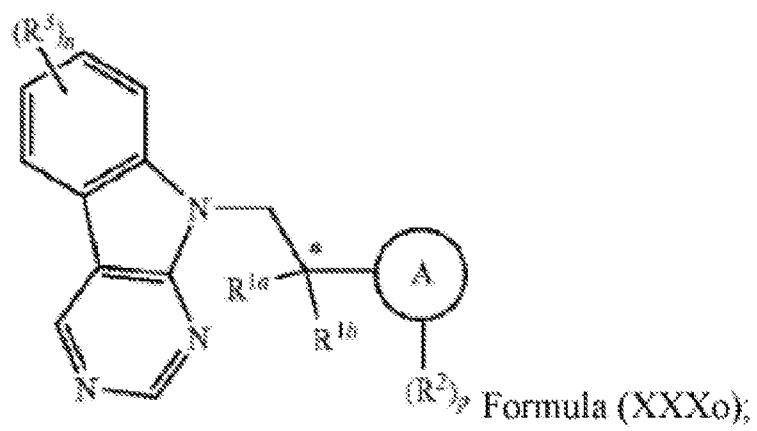
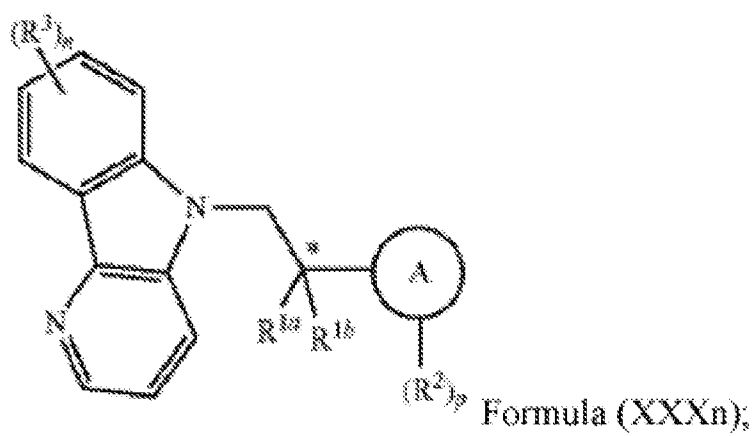
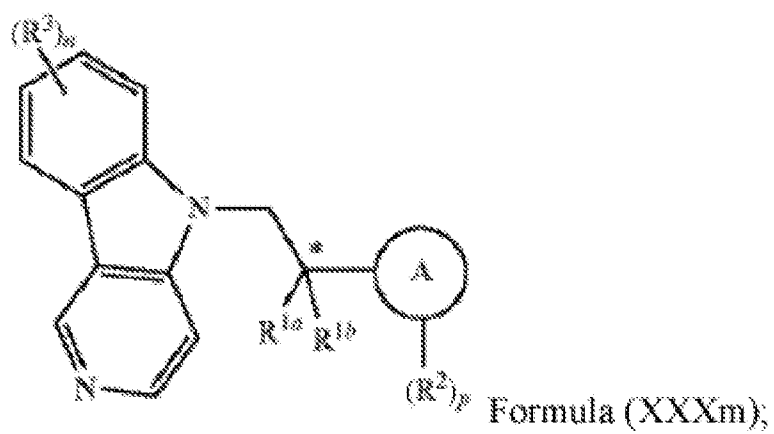
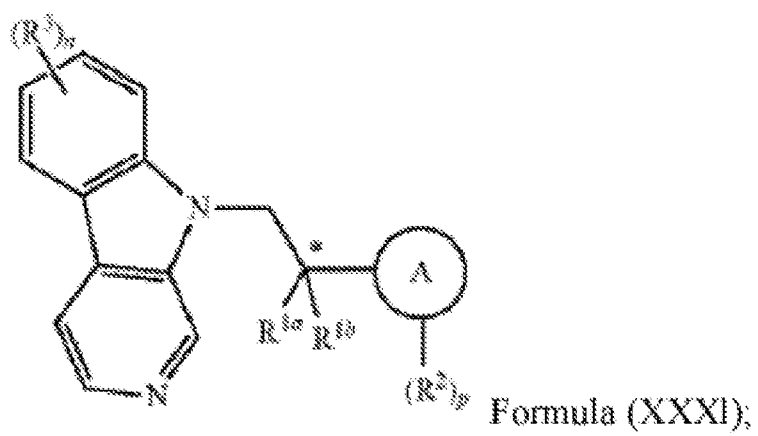


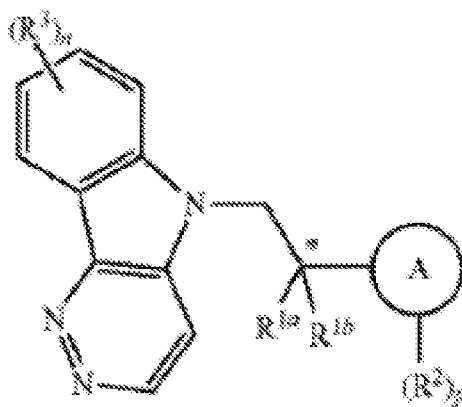
Formula (XXXf);



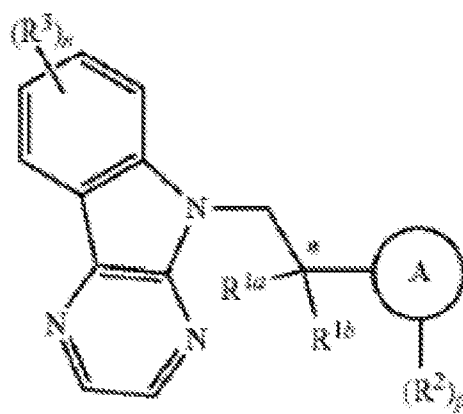
Formula (XXXg);



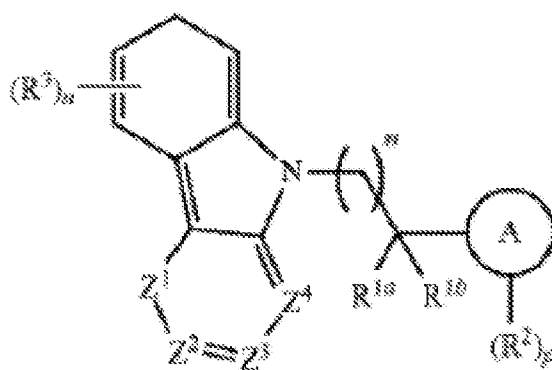




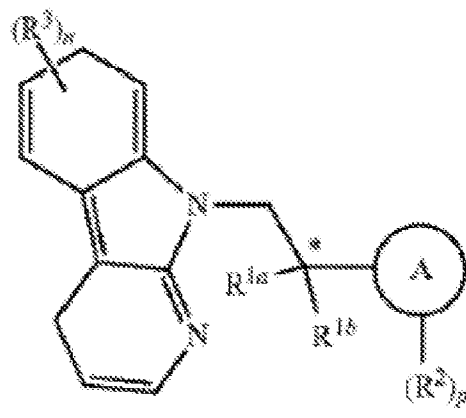
Formula (XXXp);



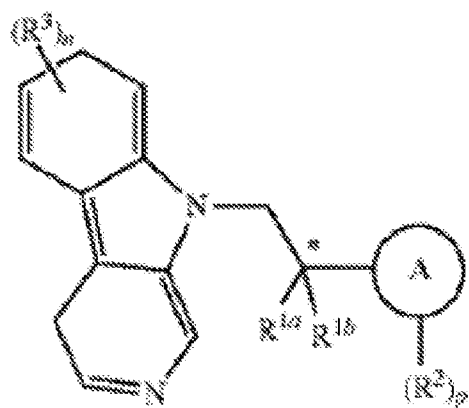
Formula (XXXq);



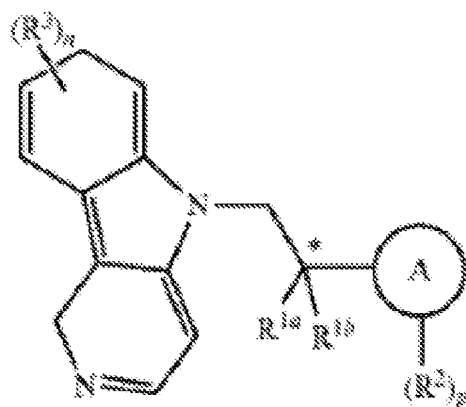
Formula (XXXr);



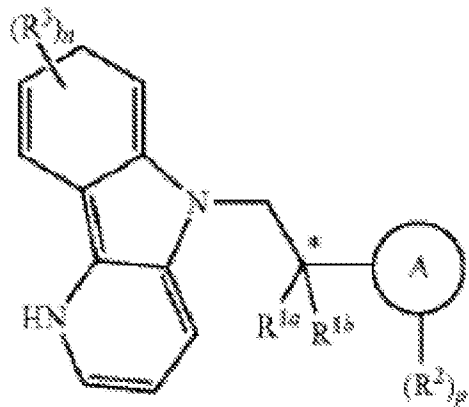
Formula (XXXs);



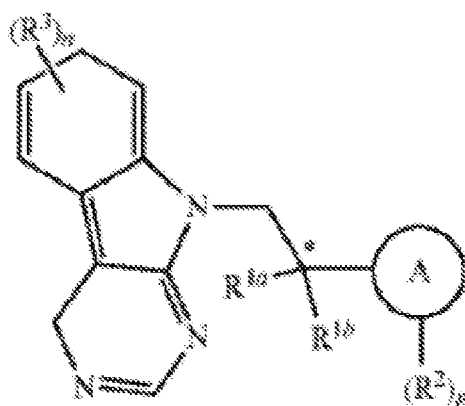
Formula (XXXt);



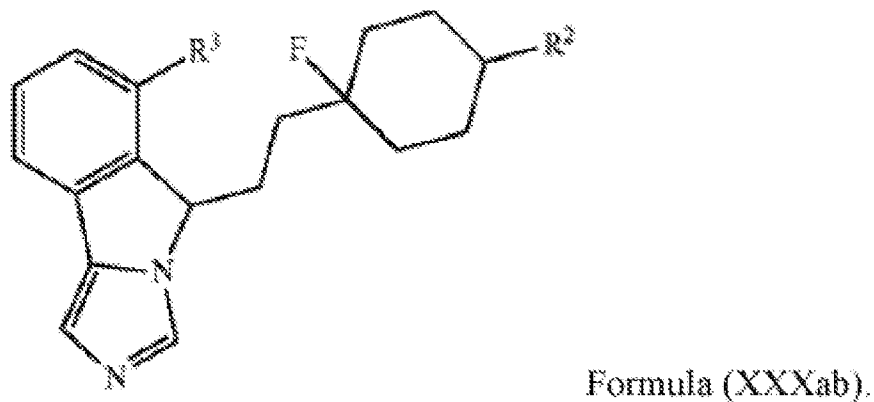
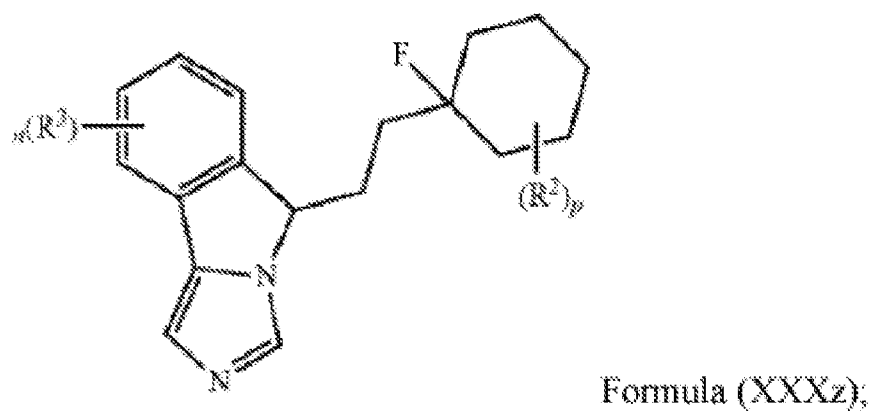
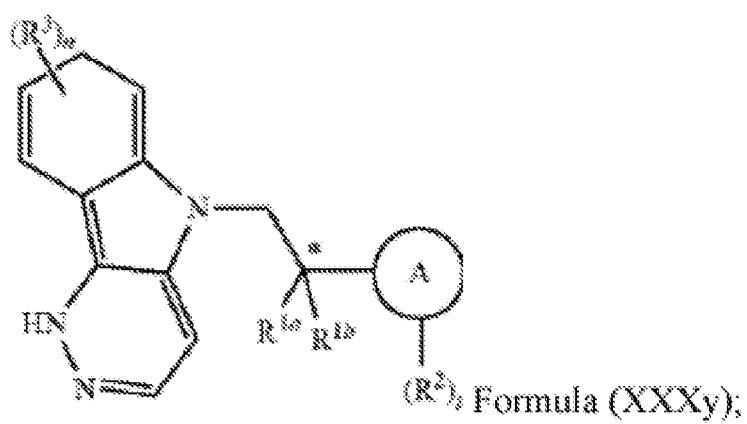
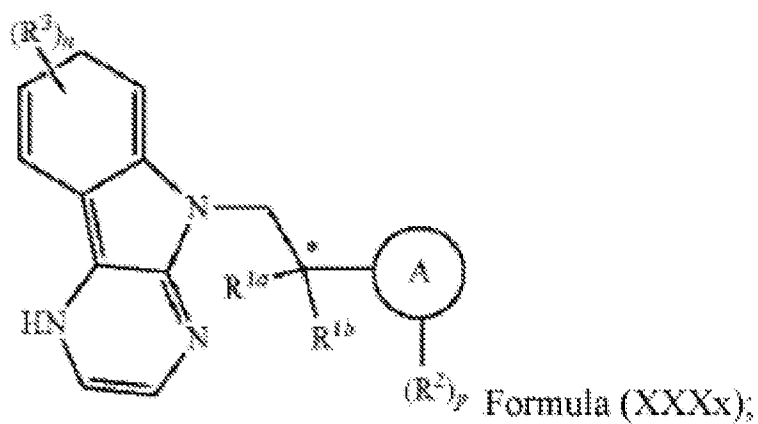
Formula (XXXu);



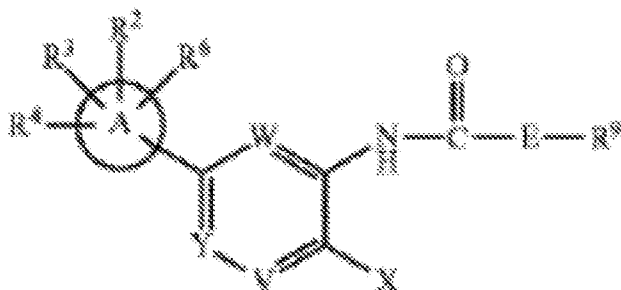
Formula (XXXv);



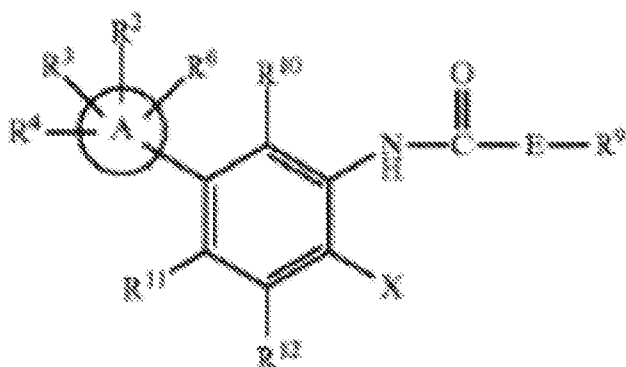
Formula (XXXw);



În unele variante de realizare, inhibitori IDO adecvați pentru utilizare în compozițiile și metodele dezvăluite aici sunt inhibitorii IDO descriși în publicația de brevet SUA numărul 2016/0022619. În unele variante, inhibitorul IDO este un compus cu Formula (XXXI), un compus cu Formula (XXXII) sau o sare acceptabilă farmaceutică a acestuia:



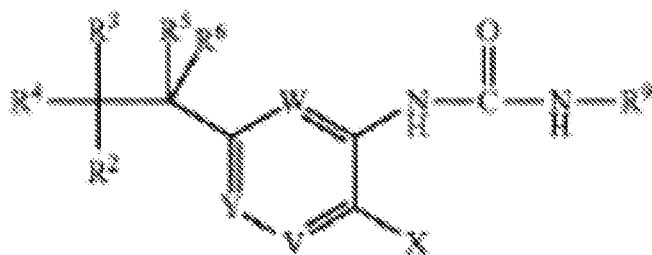
Formula (XXXI);



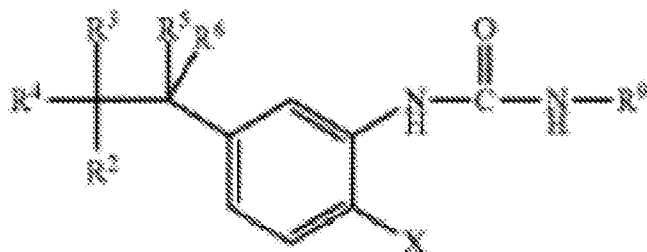
Formula (XXXII).

Definițiile variabilelor, concretizările și structurile compuse sunt cele descrise în Publicației de Brevet S.U.A. numărul 2016/0022619.

- 10 În unele variante de realizare, inhibitori IDO adecvați pentru utilizare în compozițiile și metodele dezvăluite aici sunt inhibitorii IDO descriși în publicația de brevet SUA 2016/0060237. În unele variante de realizare, inhibitorul IDO este un compus cu Formula (XXXIII), un compus cu Formula XXXIV sau o sare acceptabilă farmaceutică a acestuia:



Formula (XXXIII);

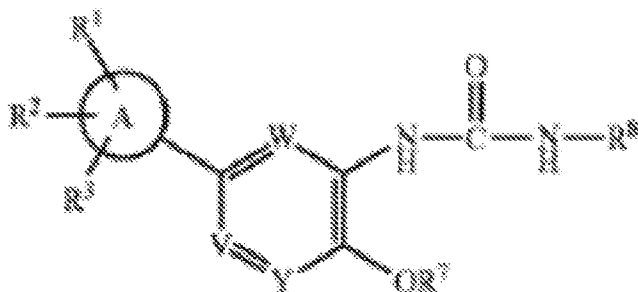


Formula (XXXIV).

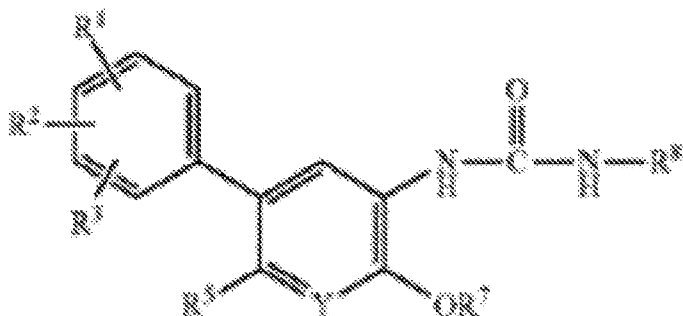
Definițiile variabilelor, concretizările și structurile compuse sunt cele descrise în Publicația Brevetului SUA Număr 2016/0060237.

În unele variante de realizare, inhibitori IDO adecvați pentru utilizare în compozițiile și metodele dezvăluite aici sunt inhibitorii IDO descriși în publicația de brevet SUA numărul 2016/0137595. În

unele variante de realizare, inhibitorul IDO este un compus cu Formula (XXXV), un compus cu Formula XXXVI) sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia:



Formula (XXXV);



Formula (XXXVI);

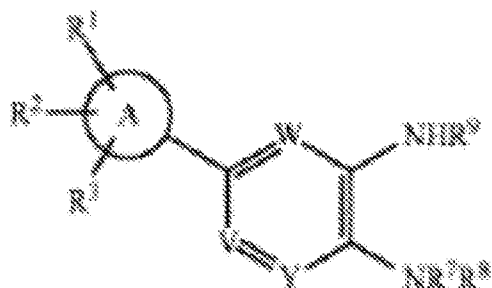
5

Definițiile variabilelor, concretizările și structurile compuse sunt cele descrise în Publicația Brevetului SUA Număr 2016/0137595.

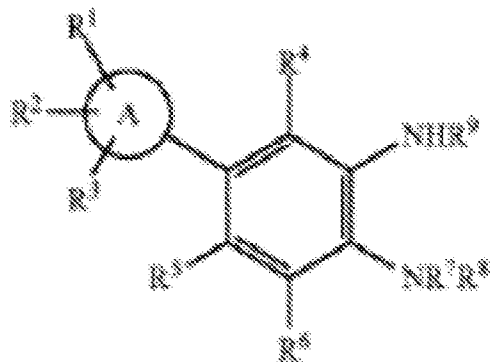
În unele variante de realizare, inhibitorii IDO adecvați pentru utilizare în compozițiile și metodele dezvăluite aici sunt inhibitorii IDO descriși în publicația de brevet SUA numărul 2016/0143870. În

10

unele variante de realizare, inhibitorul IDO este un compus cu Formula (XXXVII), un compus cu Formula XXXVIII) sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia:



Formula (XXXVII);



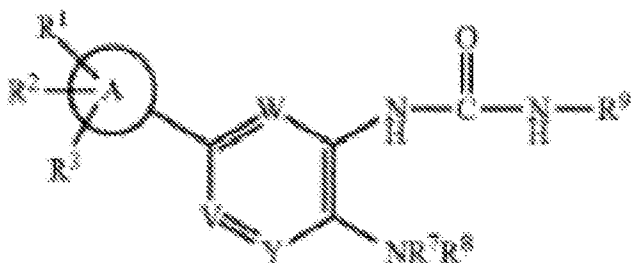
Formula (XXXVIII).

15

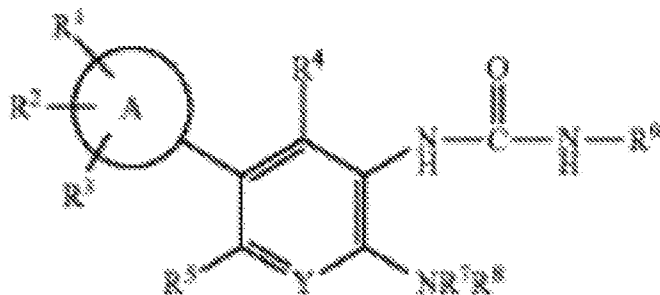
Definițiile variabilei, variantele de realizare și structurile compuse sunt cele descrise în publicația de brevet SUA numărul 2016/0143870.

În unele variante de realizare, inhibitorii IDO adecvați pentru utilizare în compozițiile și metodele dezvăluite aici sunt inhibitorii IDO descriși în publicația de brevet SUA numărul 2016/0200674. În

unele variante de realizare, inhibitorul IDO este un compus cu Formula (XXXIX), un compus cu Formula (XL) sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia:



Formula (XXXIX);



Formula (XL).

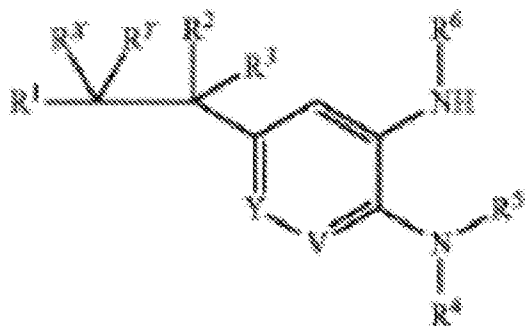
5

Definițiile variabilelor, concretizările și structurile compuse sunt cele descrise în Publicația Brevetului SUA Număr 2016/0200674.

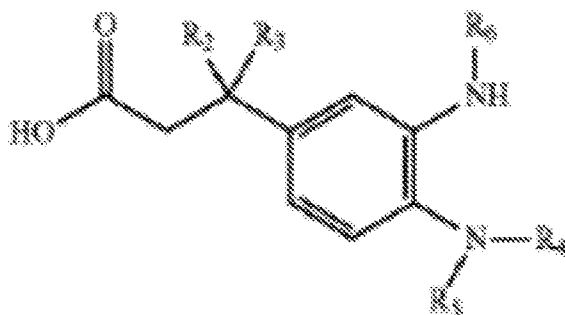
În unele variante de realizare, inhibitori IDO adecvați pentru utilizare în compozițiile și metodele dezvăluite aici sunt inhibitorii IDO descriși în publicația de brevet SUA numărul 2016/0289171.

10

În unele variante de realizare, inhibitorul IDO este un compus cu Formula (XLI), un compus cu Formula (XLII) sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia:



Formula (XLI);



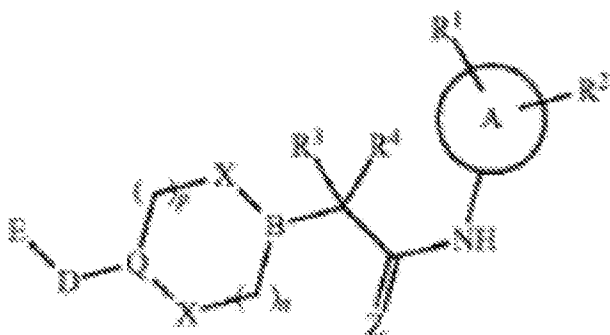
Formula (XLII).

15

Definițiile variabilelor, concretizările și structurile compuse sunt cele descrise în publicația de brevet S.U.A. Numărul 2016/0289171.

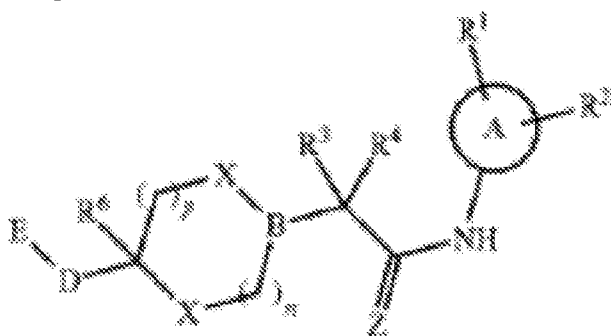
În unele variante de realizare, inhibitorii IDO adecvați pentru utilizare în compozițiile și metodele dezvăluite aici sunt inhibitorii IDO descriși în publicația de brevet SUA numărul 2016/0137652. În

unele variante de realizare, inhibitorul IDO este un compus cu Formula (XLIII) sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia:

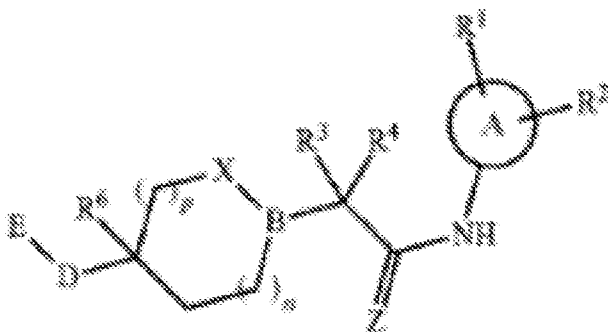


Formula (XLIII).

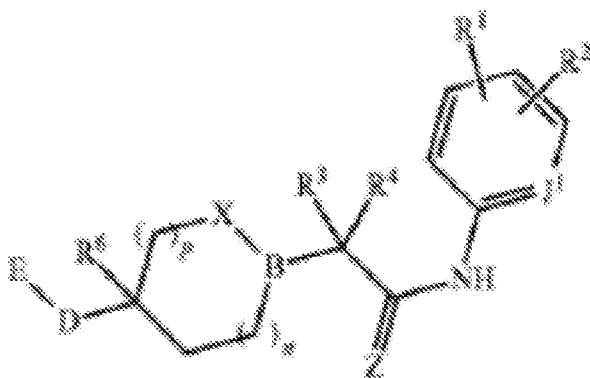
În unele variante, inhibitorul IDO este un compus selectat dintre una dintre următoarele formule sau o
5 sare acceptabilă farmaceutic a acestuia:



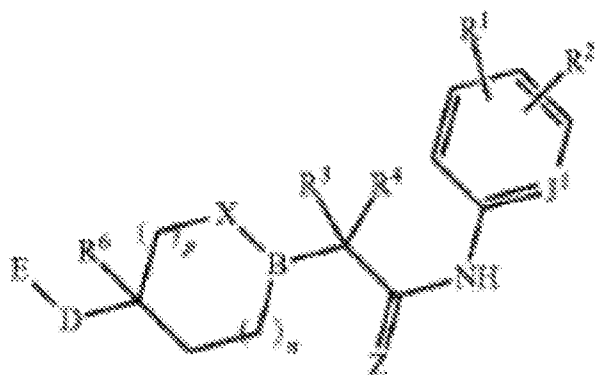
Formula (XLIIIa);



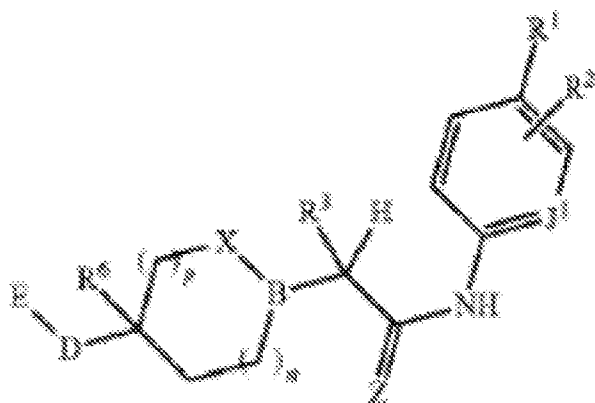
Formula (XLIIIb):



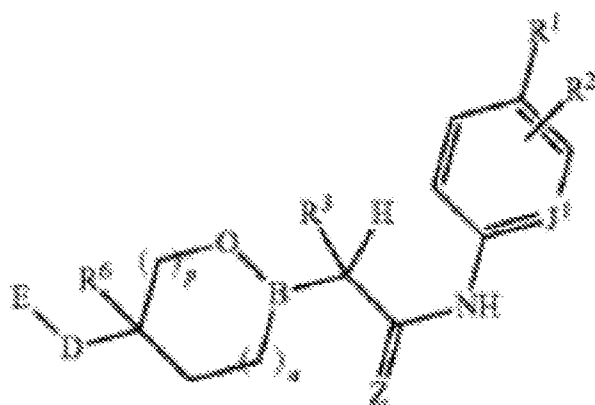
Formula (XLIIIc);



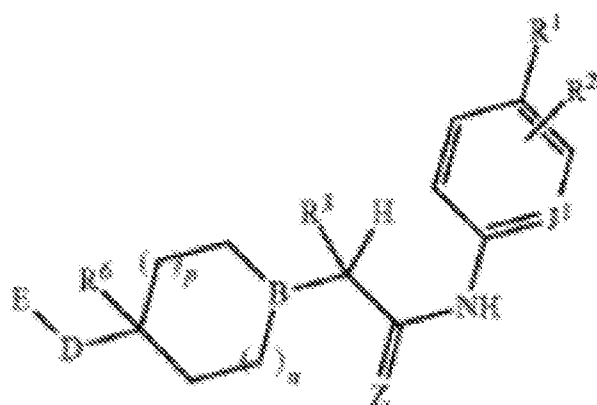
Formula (XLIIId);



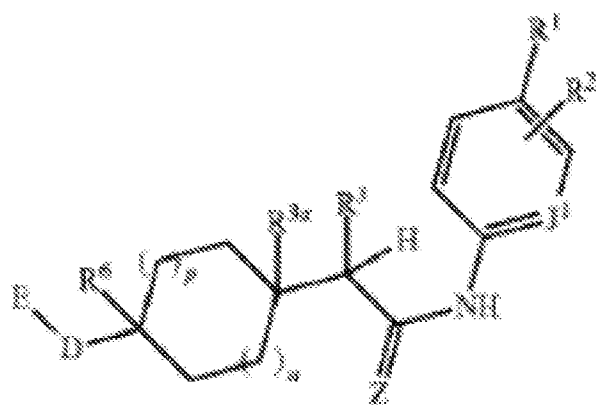
Formula (XLIIIe);



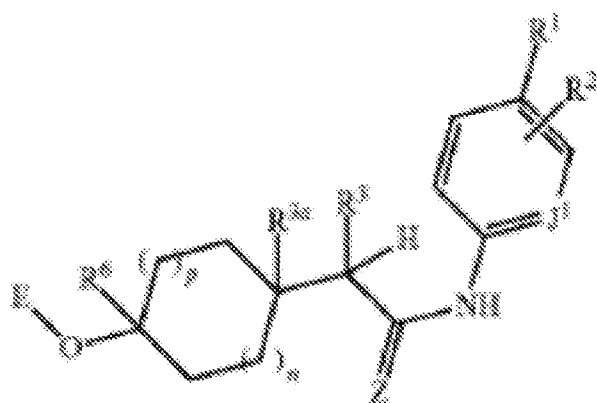
Formula (XLIIIf);



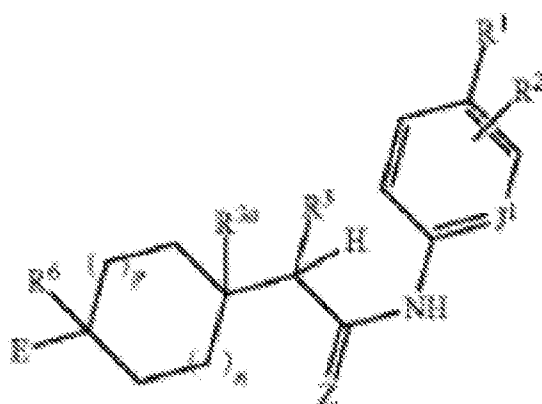
Formula (XLIIIg);



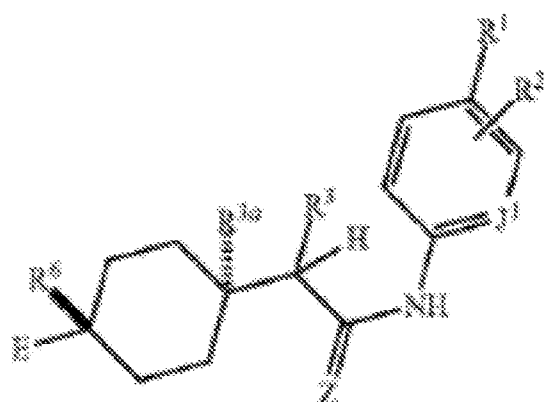
Formula (XLIIIh);



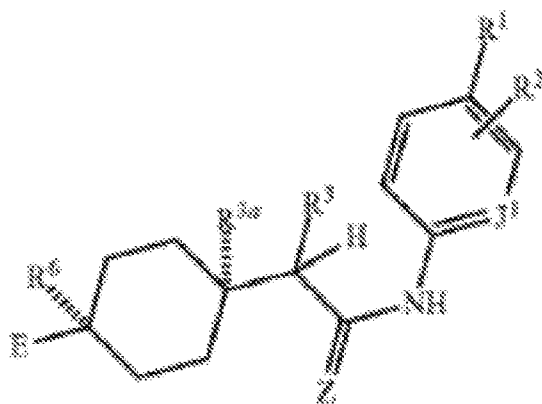
Formula (XLIIIi);



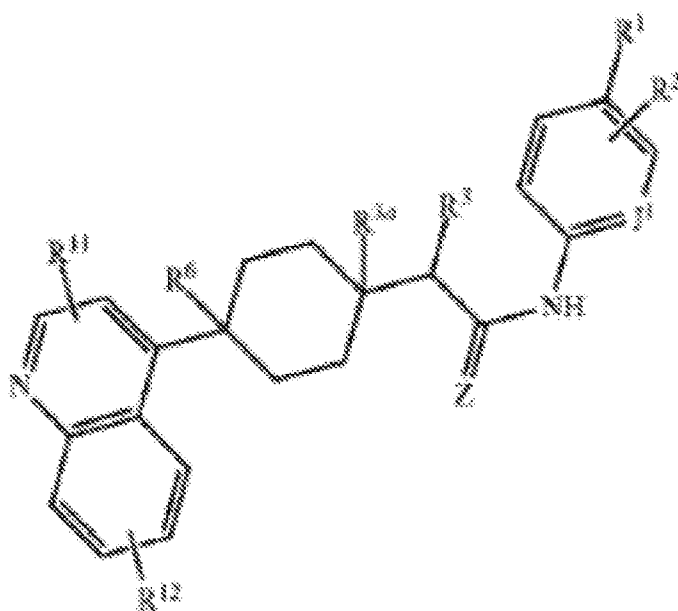
Formula (XLIIIj);



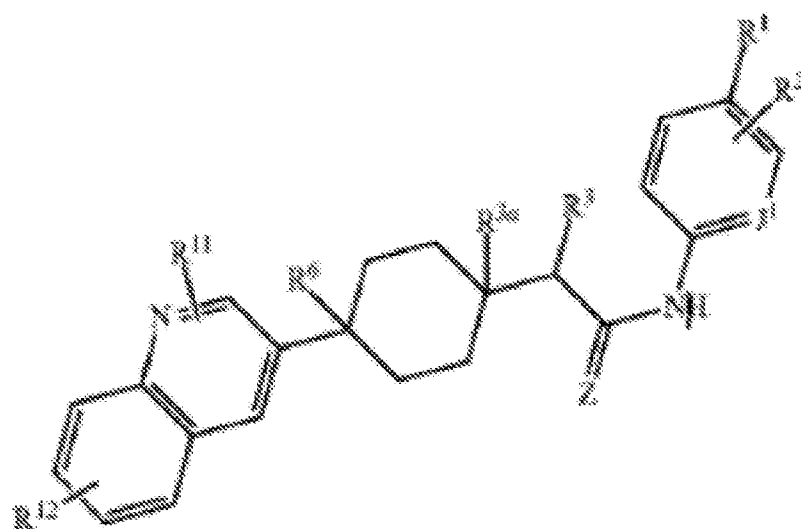
Formula (XLIIIk);



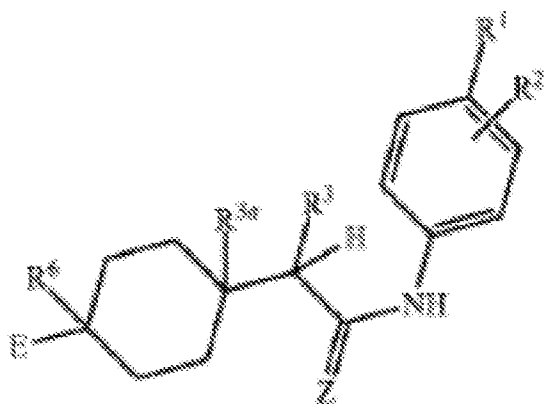
Formula (XLIIIb);



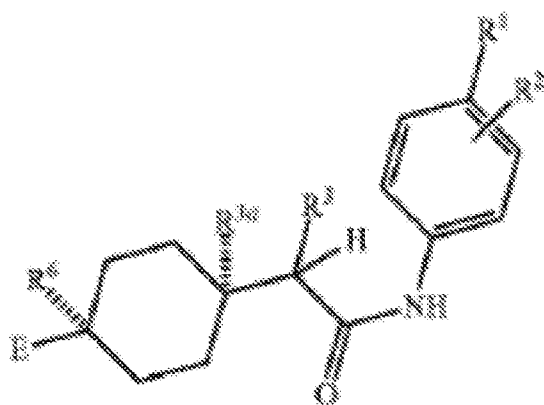
Formula (XLIIIIm);



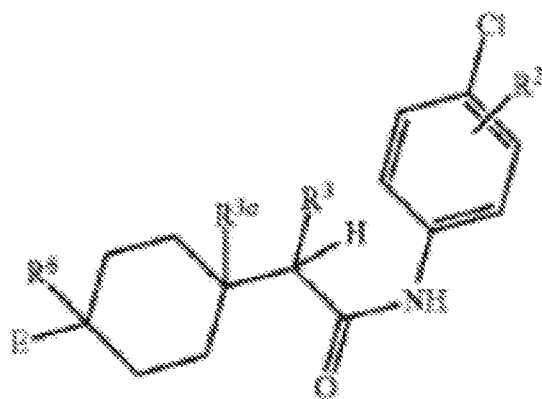
Formula (XLIIIIn);



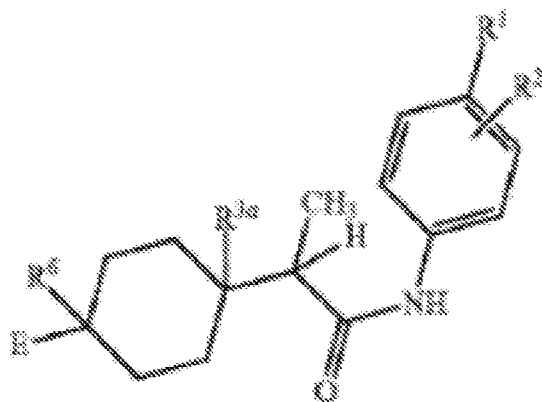
Formula (XLIIIo);



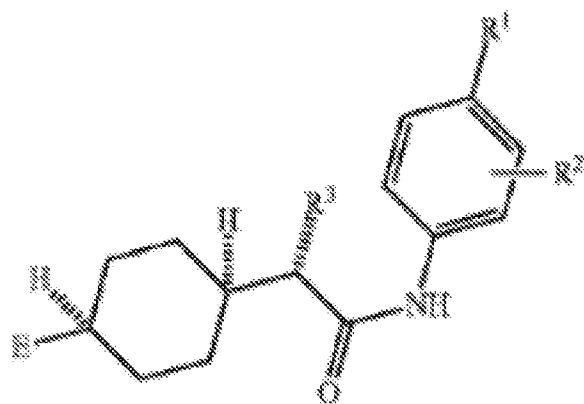
Formula (XLIIIp);



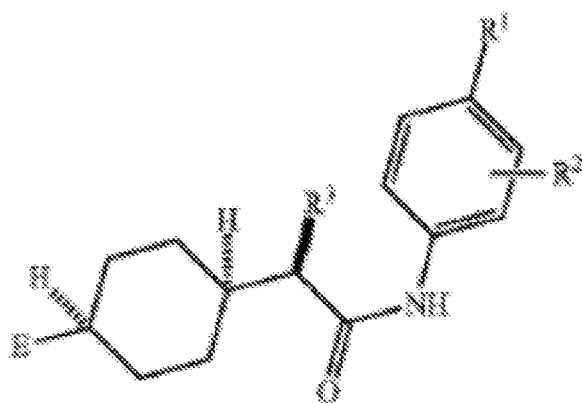
Formula (XLIIIq);



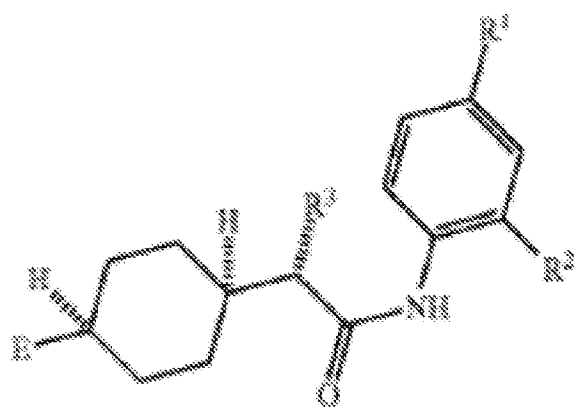
Formula (XLIIIr);



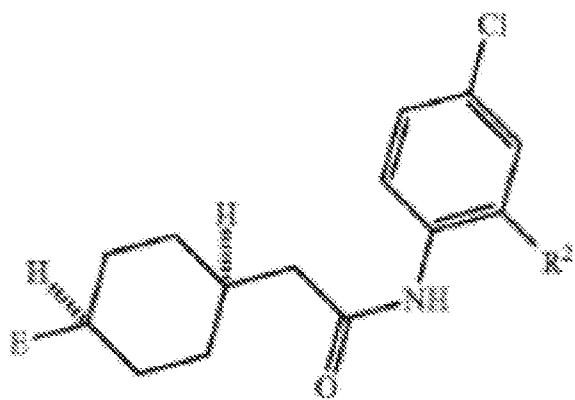
Formula (XLIIIc);



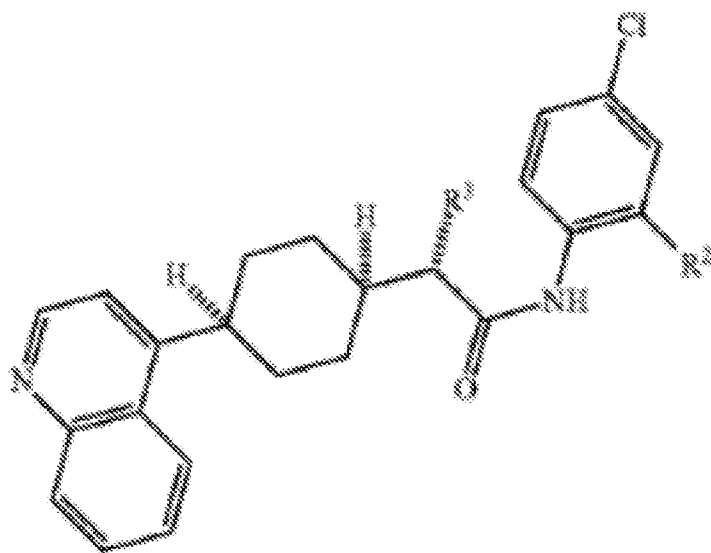
Formula (XLIIIb);



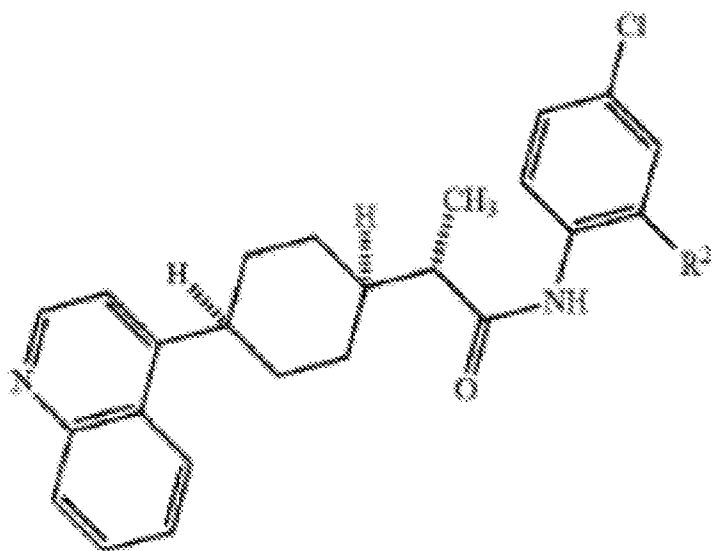
Formula (XLIIIa);



Formula (XLIIIv);



Formula (XLIIIw);

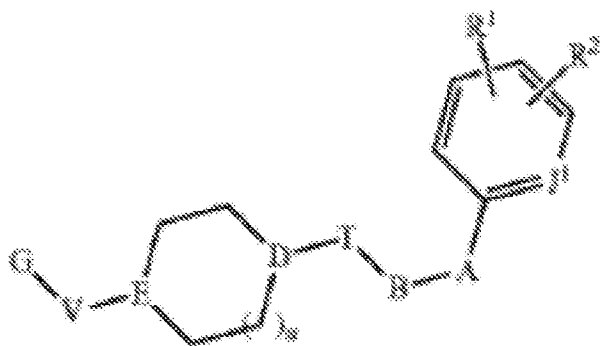


Formula (XLIIIx).

5 Definițiile variabilelor, concretizările și structurile compusului sunt cele descrise în Publicația Brevetului SUA Număr 2016/0137652.

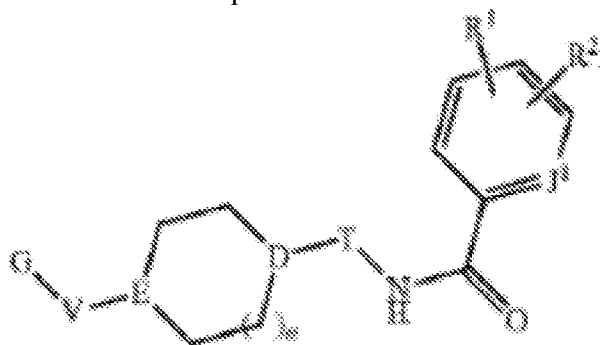
În unele variante de realizare, inhibitorii IDO adecvați pentru utilizare în compozițiile și metodele dezvăluite aici sunt inhibitorii IDO descriși în publicația de brevet SUA numărul 2016/0137653. În

unele variante de realizare, inhibitorul IDO este un compus cu Formula (XLIV) sau o sare acceptabilă farmaceutică a acestuia:

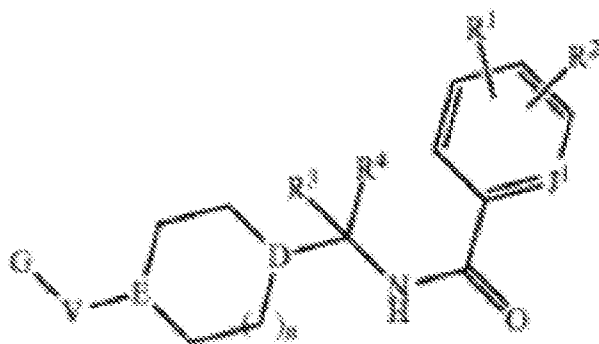


Formula (XLIV).

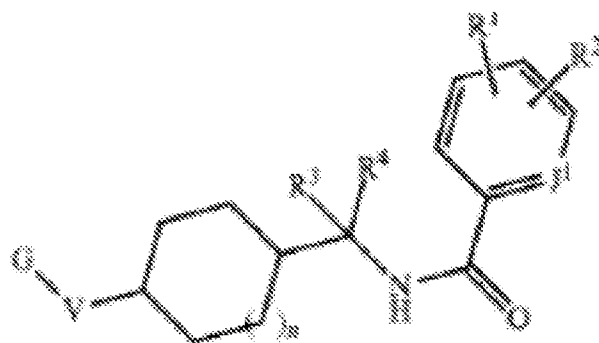
- 5 In unele variante de realizare, inhibitorul IDO este un compus selectat dintre una dintre următoarele formule sau o sare acceptabilă farmaceutică a acestuia:



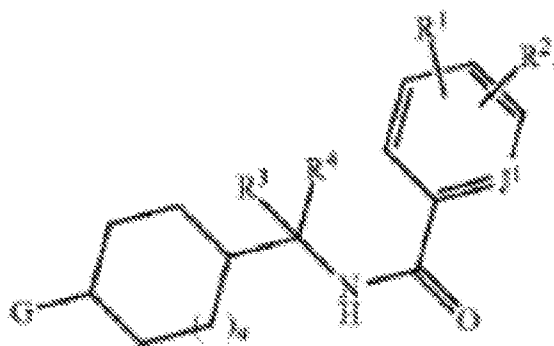
Formula (XLIVa);



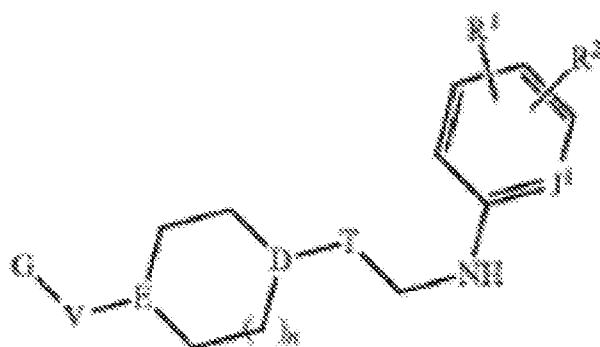
Formula (XLIVb);



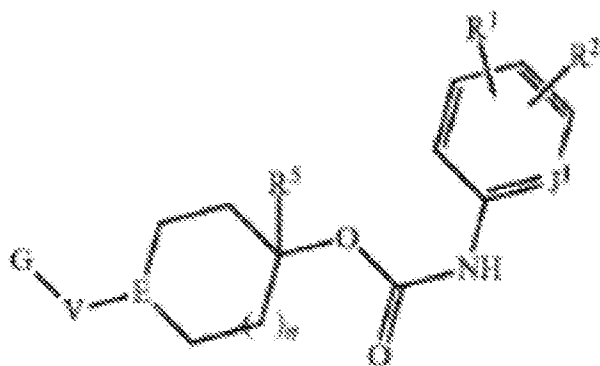
Formula (XLIVc);



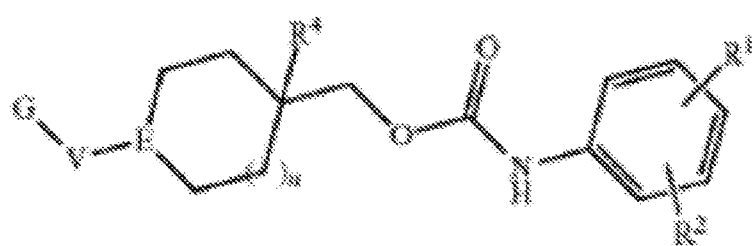
Formula (XLIVd);



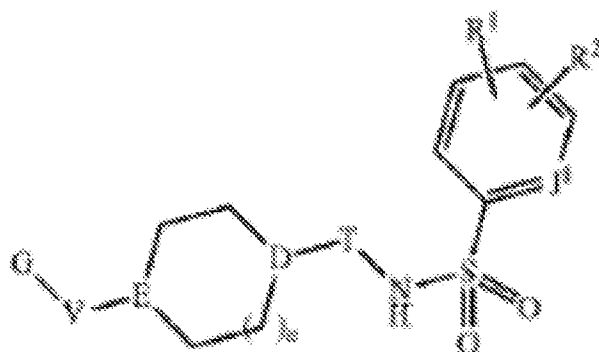
Formula (XLIVe);



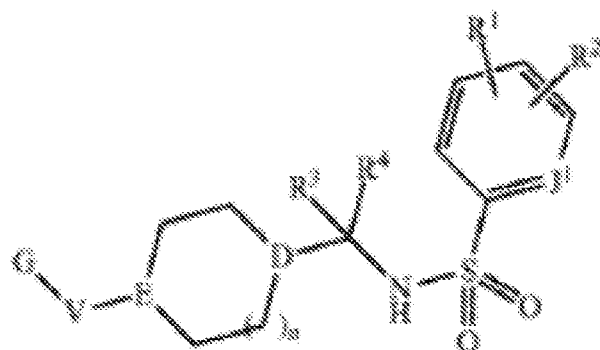
Formula (XLIVf);



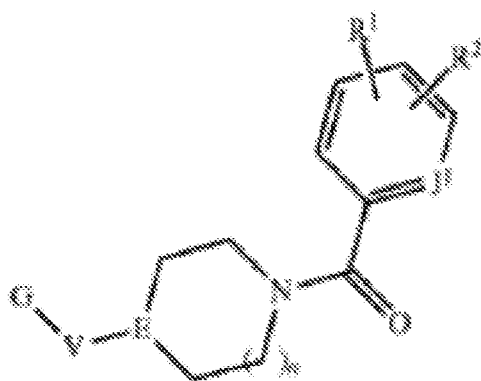
Formula (XLIVg);



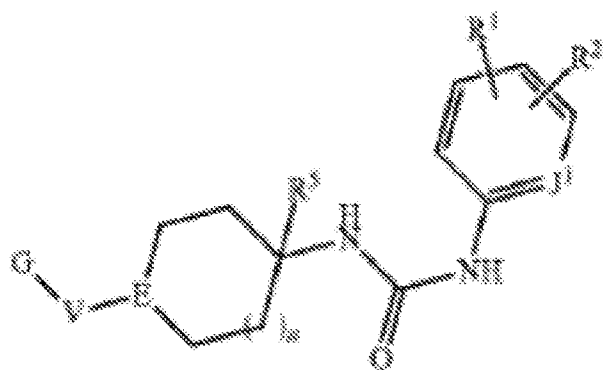
Formula (XLIVh);



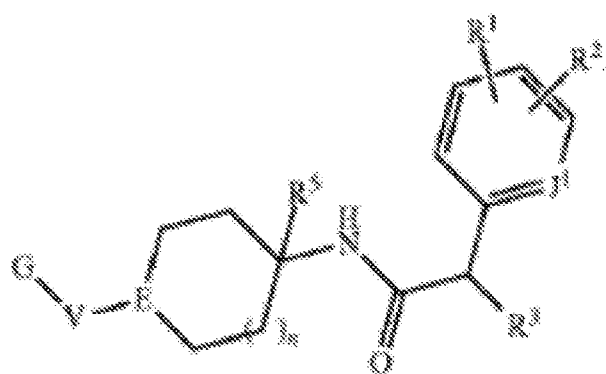
Formula (XLIVi);



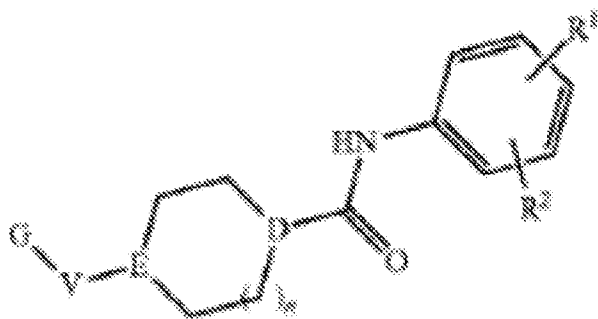
Formula (XLIVj);



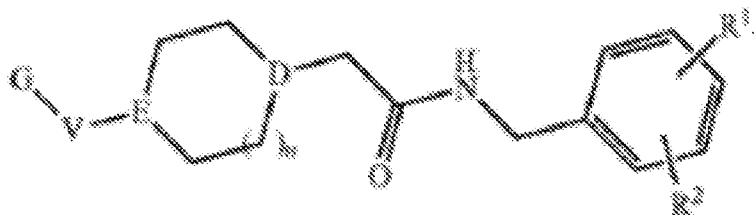
Formula (XLIVk);



Formula (XLIVl);



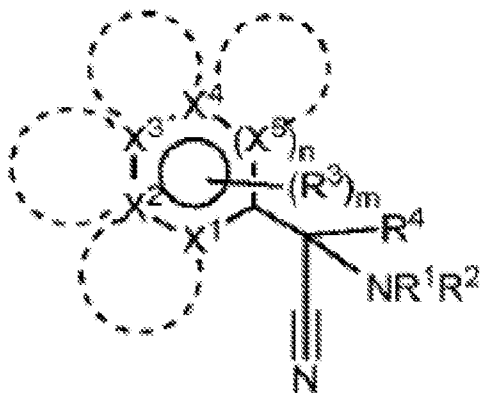
Formula (XLIVm);



Formula (XLIVn).

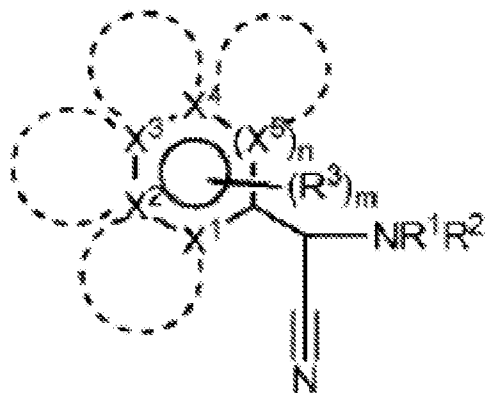
Definițiile variabilelor, concretizările și structurile compusului sunt cele descrise în Publicația Brevetului SUA Număr 2016/0137653.

- 5 În unele variante, inhibitorii IDO adecvați pentru utilizare în compozițiile și metodele dezvăluite aici sunt inhibitorii IDO descriși în cererea PCT de publicare WO2014/141110. În unele variante de realizare, inhibitorul IDO este un compus cu Formula (XLV), sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia:

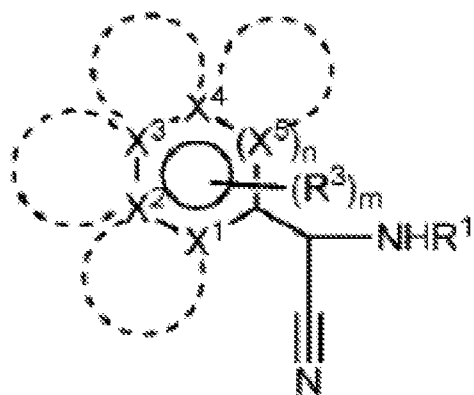


Formula (XLV).

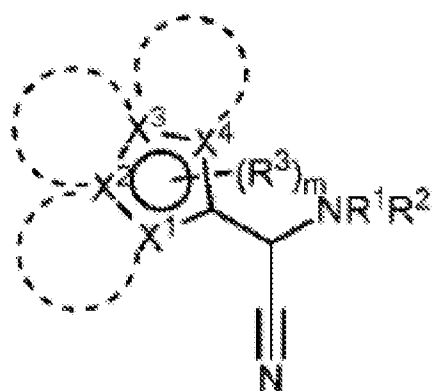
- 10 În unele variante, inhibitorul IDO este un compus selectat dintre una dintre următoarele formule sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia:



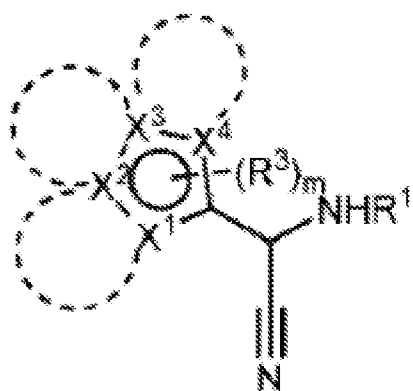
Formula (XLVa)



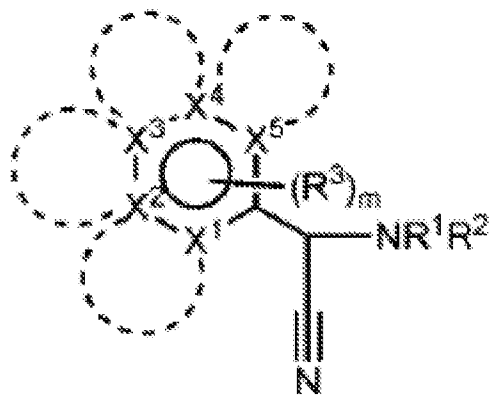
Formula (XLVb);



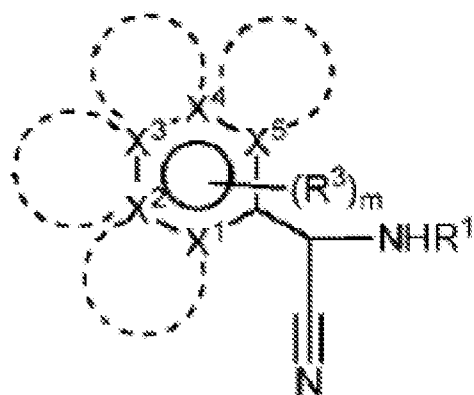
Formula (XLVc);



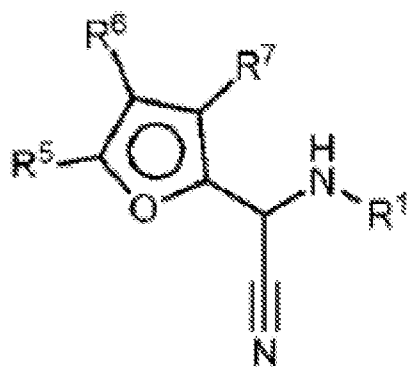
Formula (XLVd);



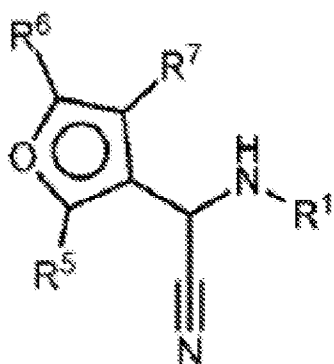
Formula (XLVe);



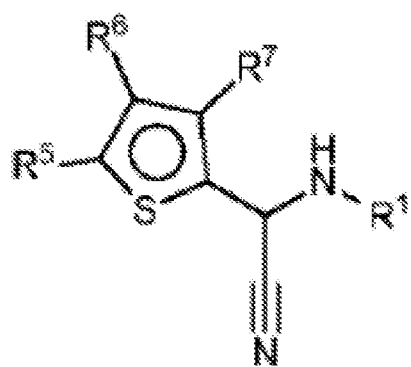
Formula (XLVf);



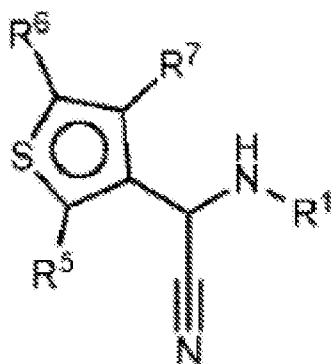
Formula (XLVg);



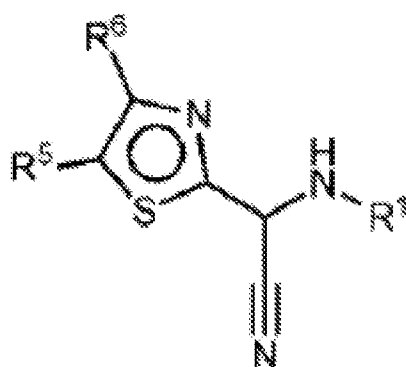
Formula (XLVh);



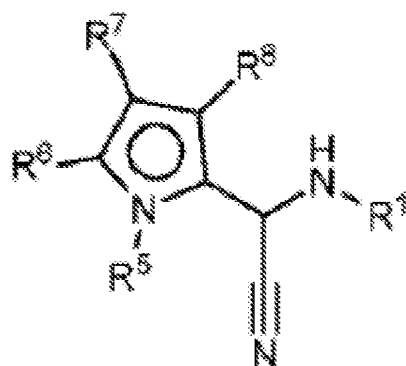
Formula (XLVi);



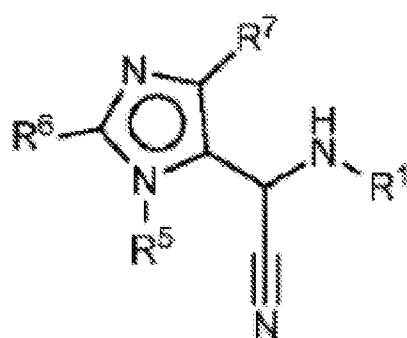
Formula (XLV);



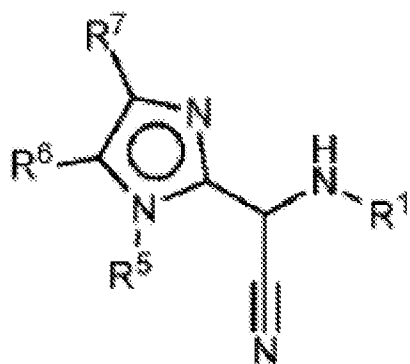
Formula (XLVb);



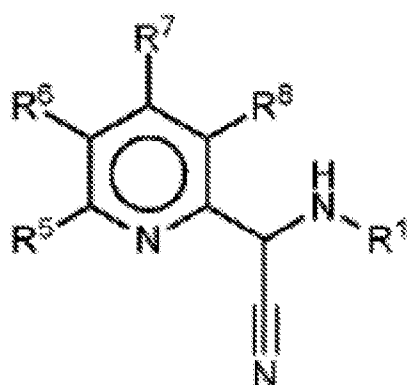
Formula (XLVI);



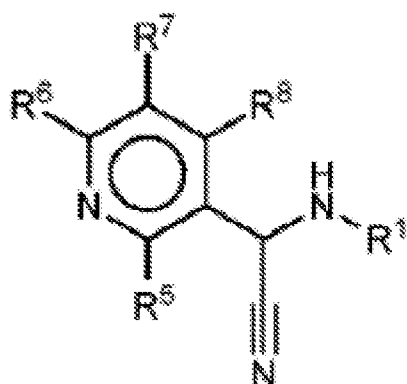
Formula (XLVm);



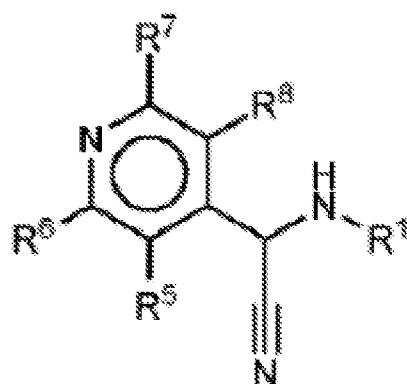
Formula (XLVn);



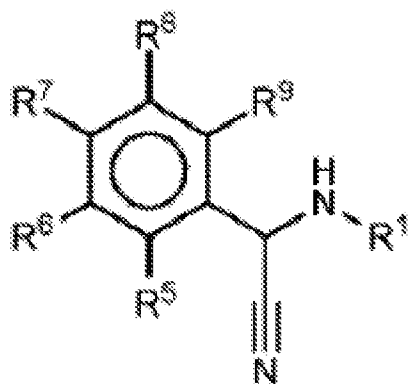
Formula (XLVo);



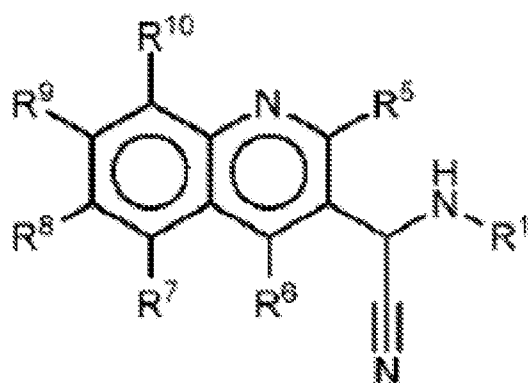
Formula (XLVp);



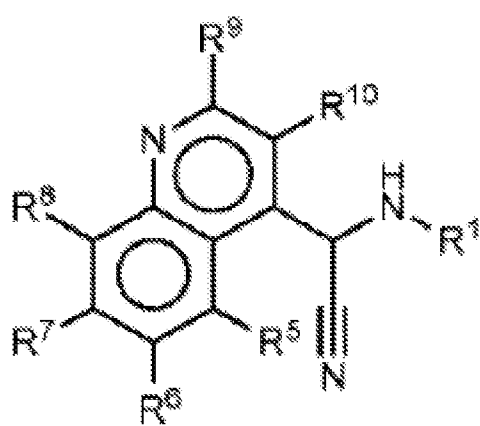
Formula (XLVq);



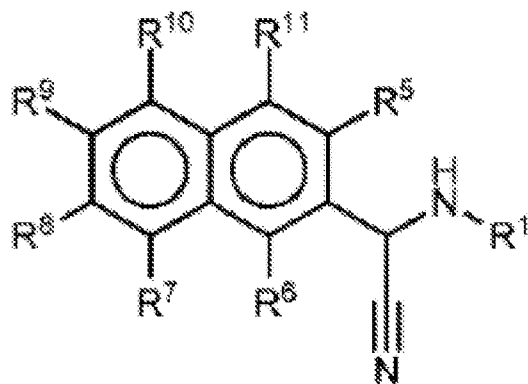
Formula (XLVr);



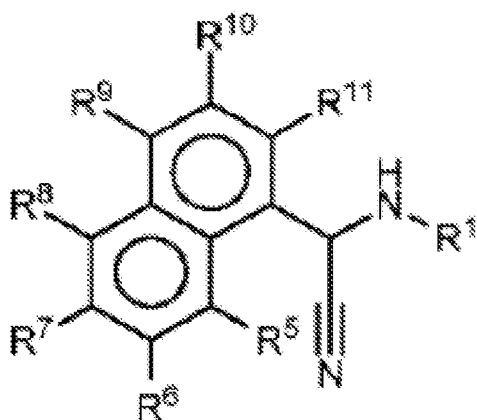
Formula (XLVs);



Formula (XLVt);



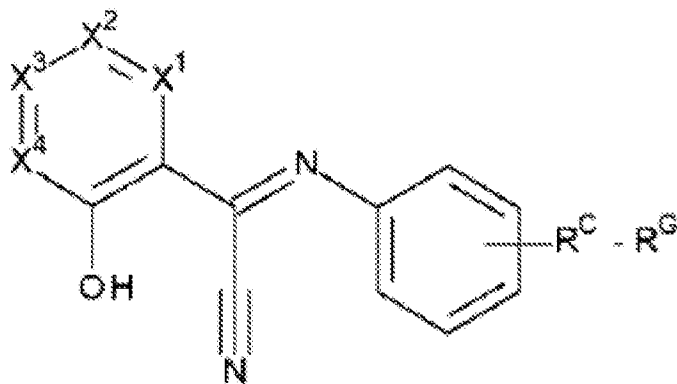
Formula (XLVu);



Formula (XLVw).

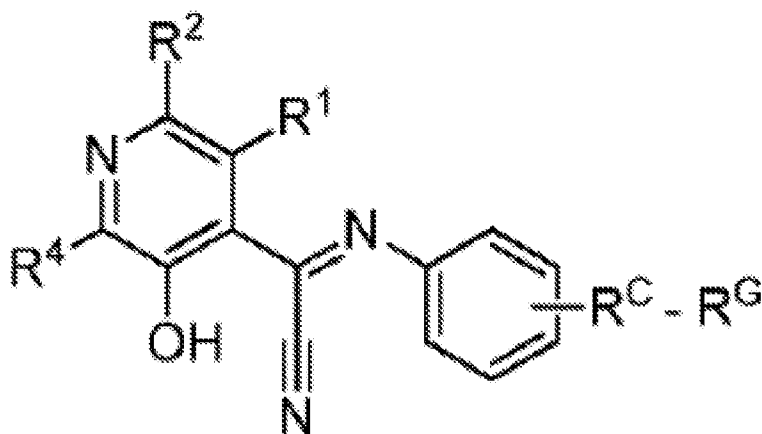
Definițiile variabilelor, concretizările și structurile compusului sunt cele descrise în cererea PCT de publicație numărul WO2014/141110.

- 5 In unele variante de realizare, inhibitorii IDO adecvați pentru utilizare în compozițiile și metodele dezvăluite aici sunt inhibitorii IDO descriși în cererea PCT de publicație numărul WO2016/027241. În unele variante de realizare, inhibitorul IDO este un compus cu Formula (XLVI) sau o sare acceptabilă farmaceutică a acestuia:

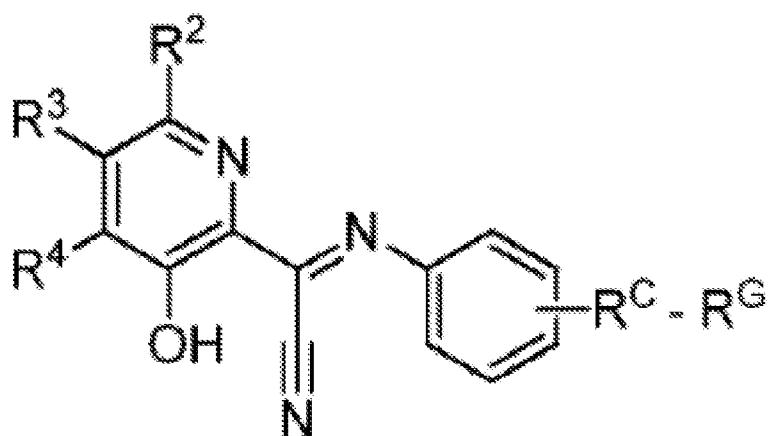


Formula (XLVI).

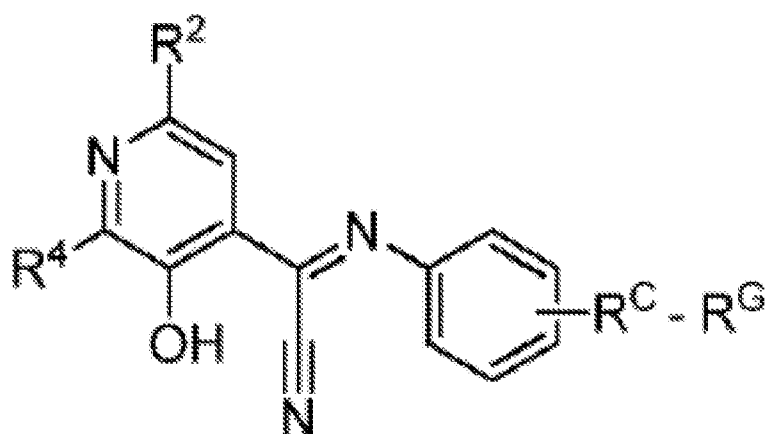
- 10 In unele variante de realizare, inhibitorul IDO este un compus selectat dintre una dintre următoarele formule sau o sare acceptabilă farmaceutică a acestuia:



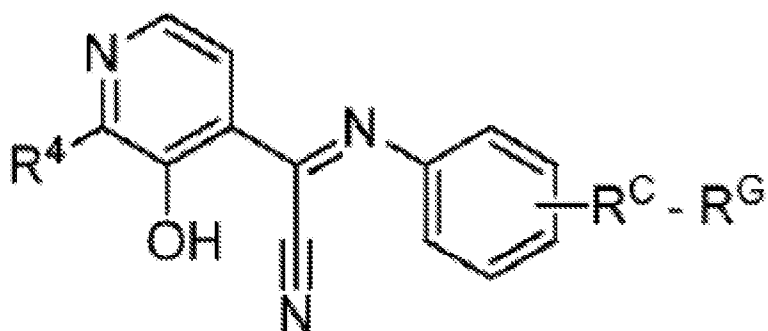
Formula (XLVIa);



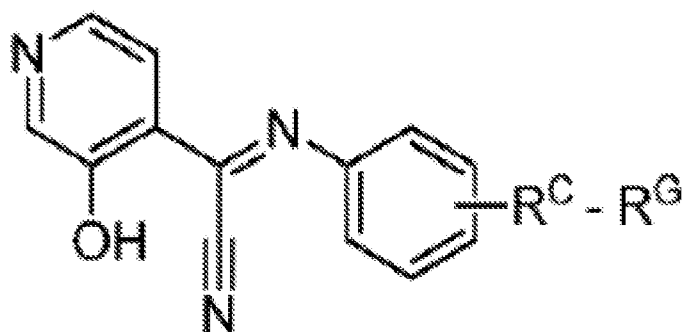
Formula (XLVIIb);



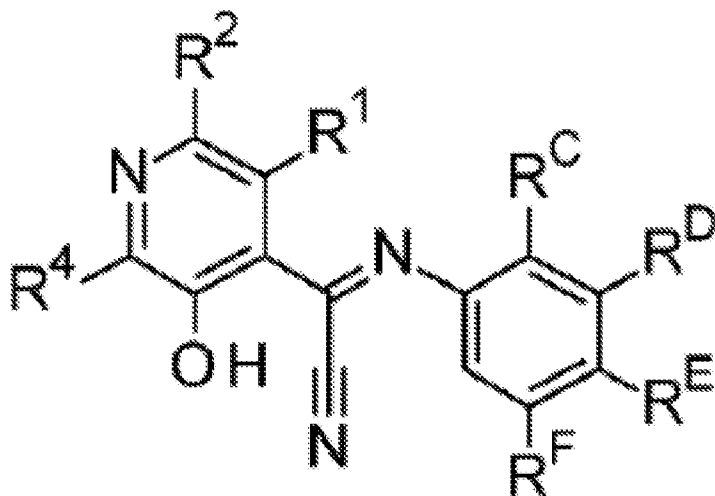
Formula (XLVIIc);



Formula (XLVIIId);



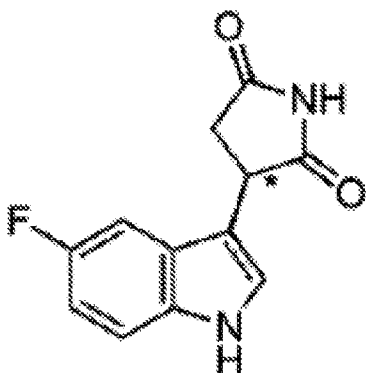
Formula (XLVIIe);



Formula (XLVI).

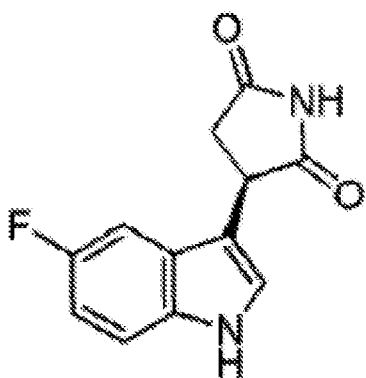
Definițiile variabilelor, concretizările și structurile compusului sunt cele descrise în numărul de publicație al aplicației PCT WO2016027241.

- 5 În unele variante, inhibitorii IDO adecvați pentru utilizare în compozițiile și metodele dezvăluite aici sunt inhibitorii IDO descriși în cererea PCT de publicație numărul WO2016181348. În unele variante, inhibitorul IDO este un compus cu Formula (XLVII) sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia:

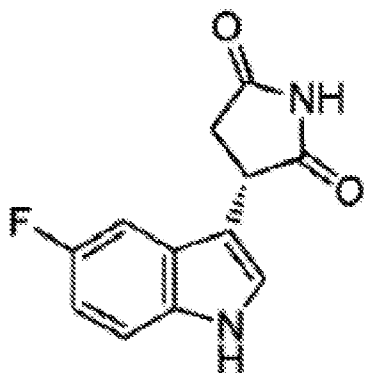


Formula (XLVII).

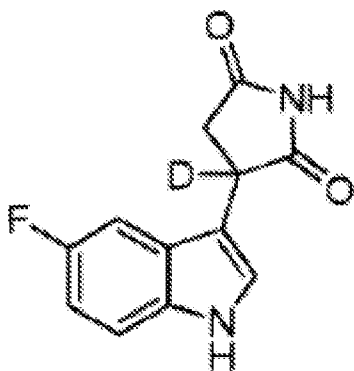
În unele variante de realizare, inhibitorul IDO este un compus selectat dintre una dintre următoarele formule sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia:



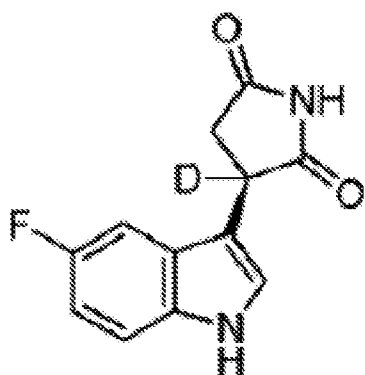
Formula (XLVIIa);



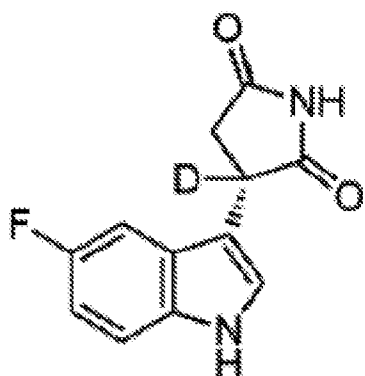
Formula (XLVIIb);



Formula (XLVIIc);



Formula (XLVIId);



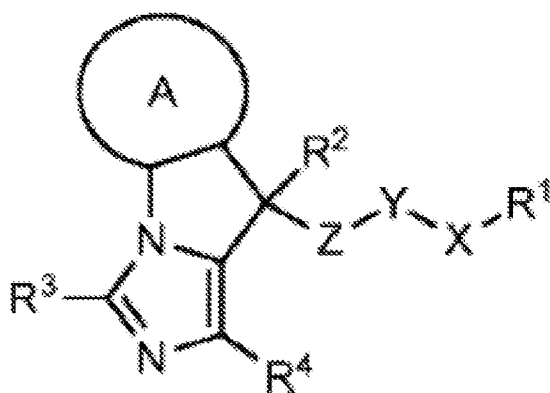
Formula (XLVIIe);

5 Definițiile variabilelor, concretizările și structurile compusului sunt așa cum sunt descrise în cererea de publicație PCT numărul WO2016181348.

În unele variante de realizare, inhibitorii IDO adecvați pentru utilizare în compozițiile și metodele dezvăluite aici sunt inhibitorii IDO descriși în cererea PCT

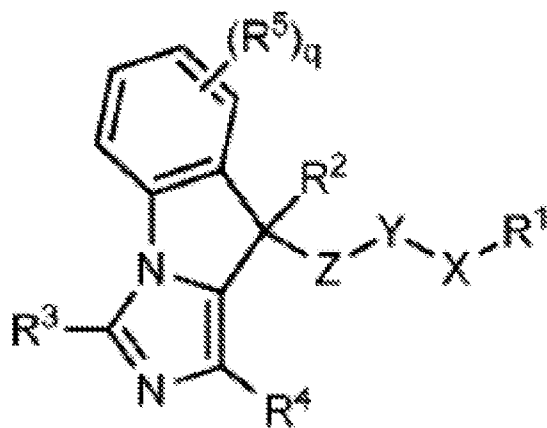
de publicație numărul WO2016051181. În unele variante, inhibitorul IDO este un compus cu Formula (XLIX) sau o sare acceptabilă farmaceutică a acestuia:

10

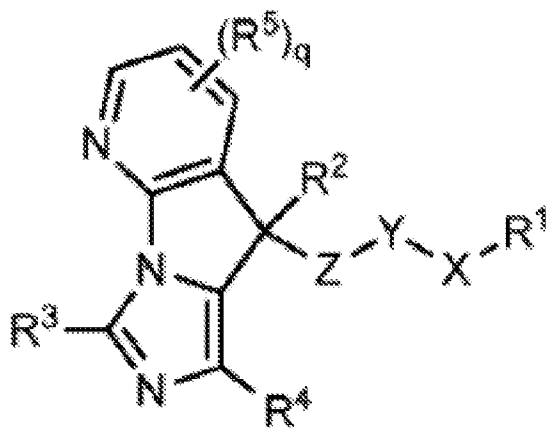


Formula (XLIX).

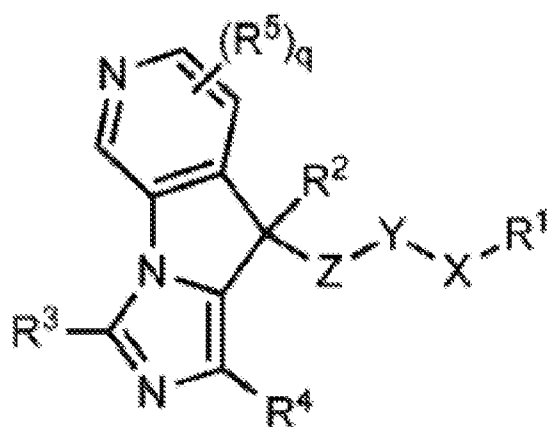
În unele variante de realizare, inhibitorul IDO este un compus selectat dintr-una din următoarele formule, sau o sare acceptabilă farmaceutică a acestuia:



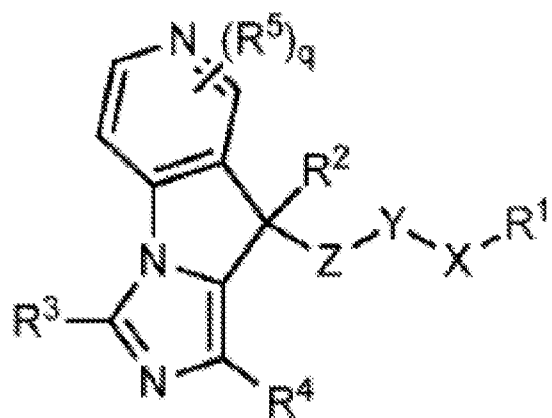
Formula (XLIXa);



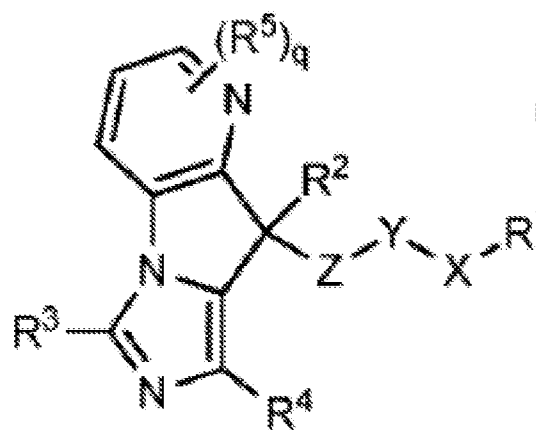
Formula (XLIXb);



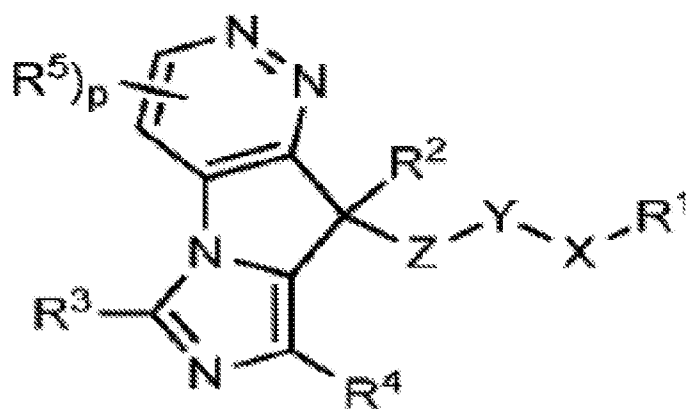
Formula (XLIXc);



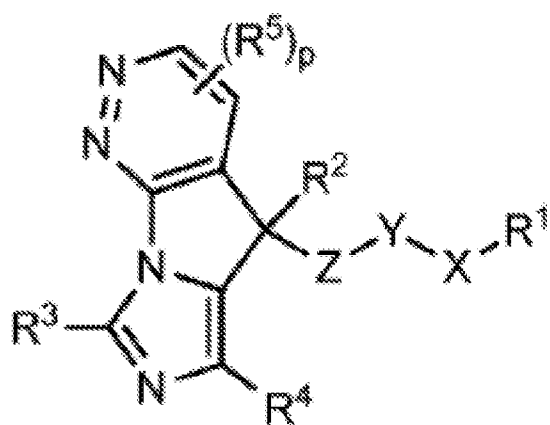
Formula (XLIXd);



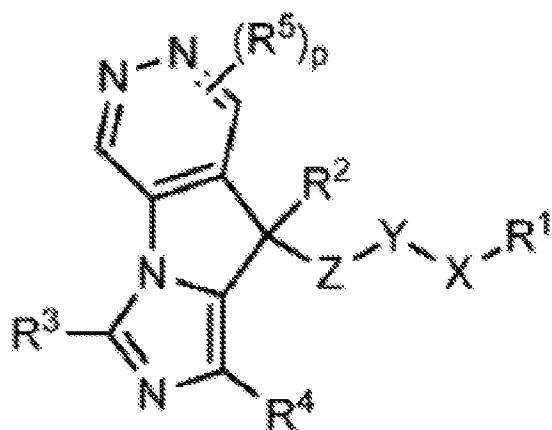
Formula (XLIXe);



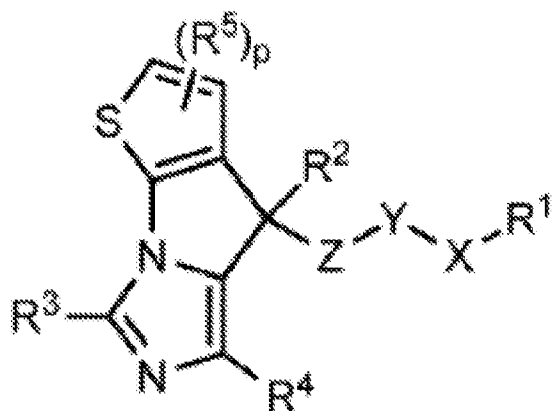
Formula (XLIXf);



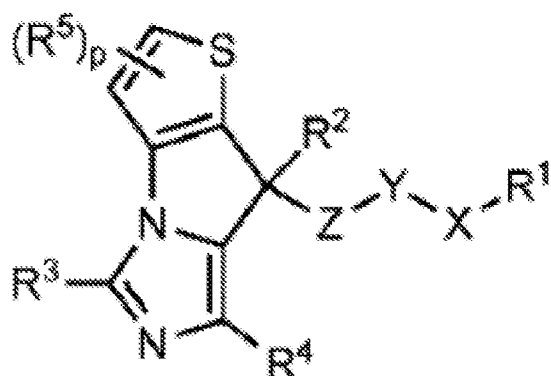
Formula (XLIXg);



Formula (XLIXh);



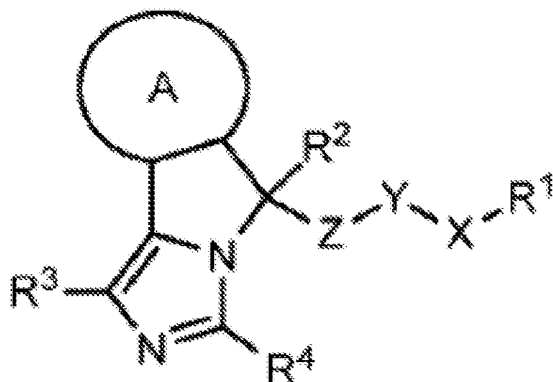
Formula (XLIXi).



Formula (XLIXj).

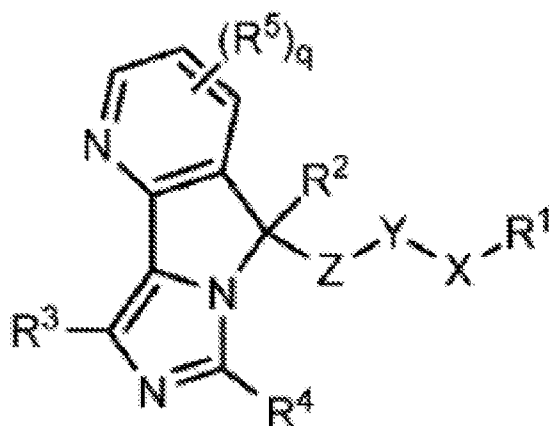
Definițiile variabilelor, concretizările și structurile compusului sunt așa cum sunt descrise în cererea PCT de publicație numărul WO2016051181.

- 5 În unele variante de realizare, inhibitorii IDO adecvați pentru utilizare în compozițiile și metodele dezvăluite aici sunt inhibitorii IDO descriși în cererea PCT de publicație numărul WO2016059412. În unele variante, inhibitorul IDO este un compus cu Formula (L) sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia:

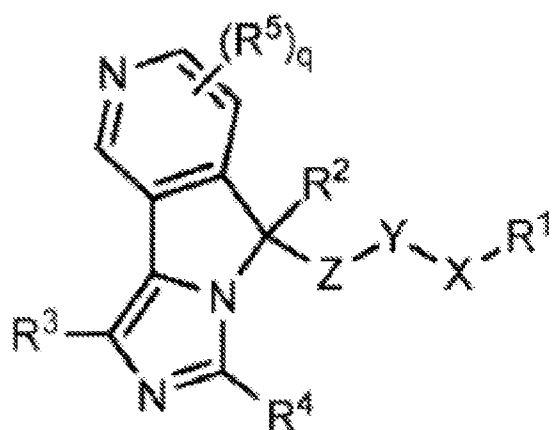


Formula (L).

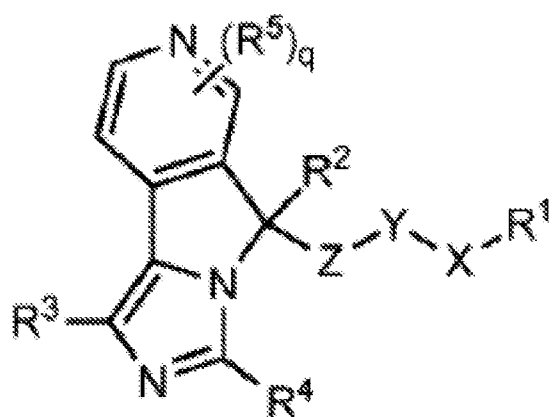
- 10 În unele variante de realizare, inhibitorul IDO este un compus selectat dintre următoarele formule sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia:



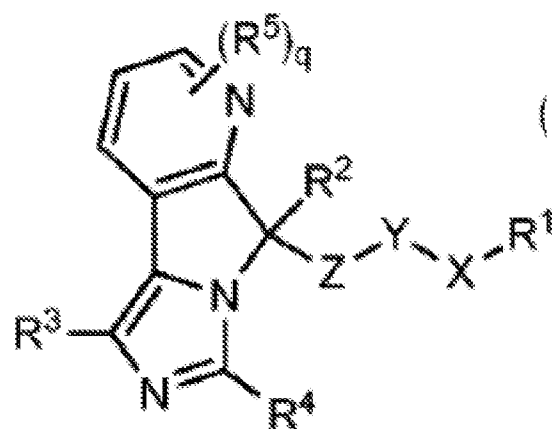
Formula (La);



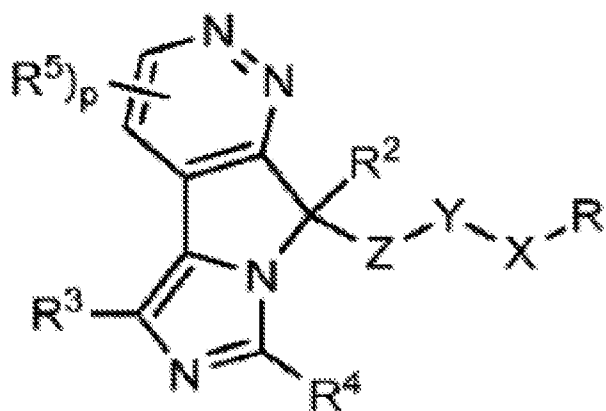
Formula (Lb);



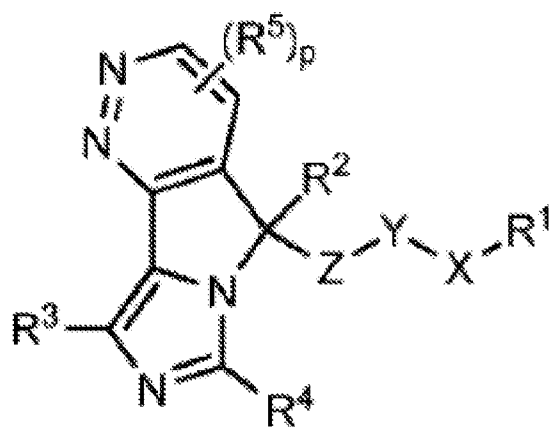
Formula (Lc);



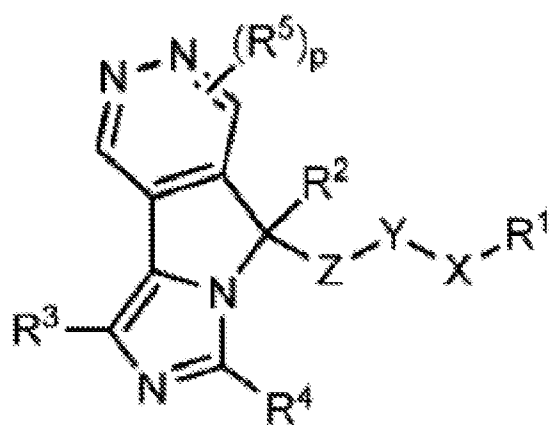
Formula (Ld);



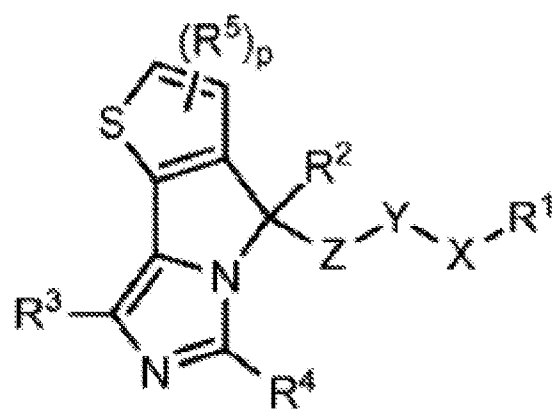
Formula (Le);



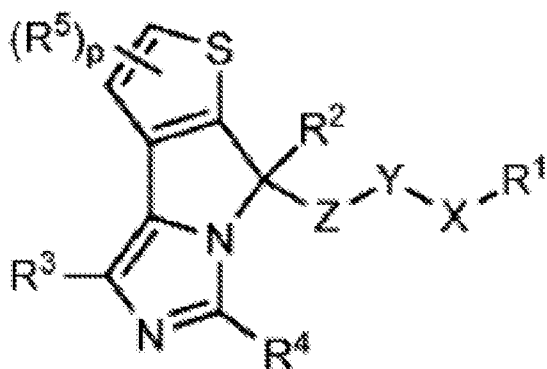
Formula (Lf);



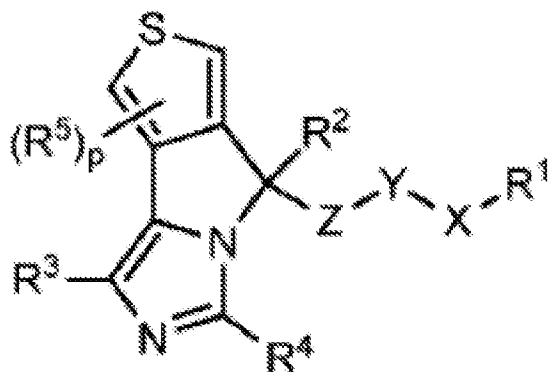
Formula (Lg);



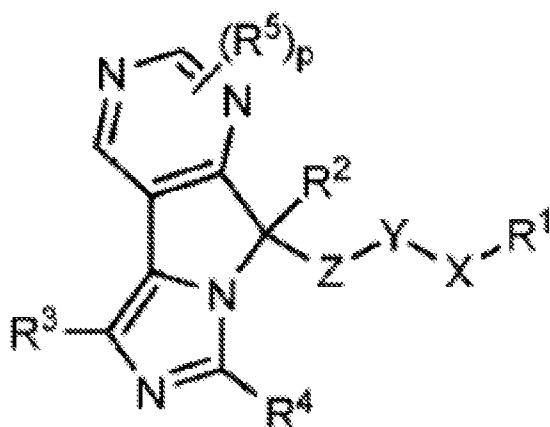
Formula (Lh);



Formula (Li);



Formula (Lj);

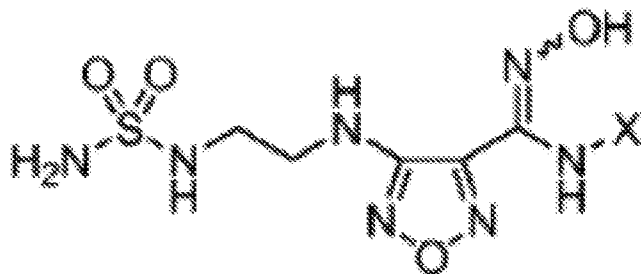


Formula (Lk).

Definițiile variabilelor, concretizările și structurile compuse sunt cele descrise în cererea PCT de publicație numărul WO2016059412.

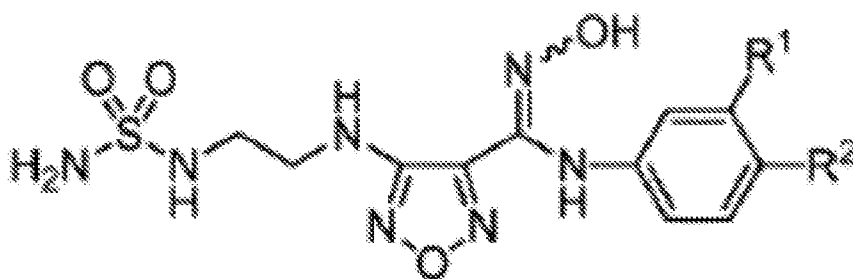
5

În unele variante, inhibitorii IDO adecvați pentru utilizare în compozițiile și metodele dezvăluite aici sunt inhibitorii IDO descriși în cererea PCT de publicație numărul WO2015119944, care corespunde publicației brevetului european numărul: EP3102237. În unele exemple de realizare, inhibitorul IDO este un compus cu Formula (LI) sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia:

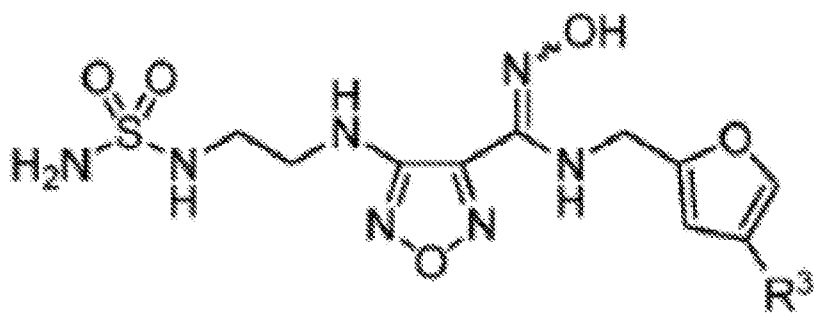


Formula (LI).

În unele variante, inhibitorul IDO este un compus selectat dintre Formula (LII) și Formula (LIII), sau o sare acceptabilă farmaceutică a acestora:



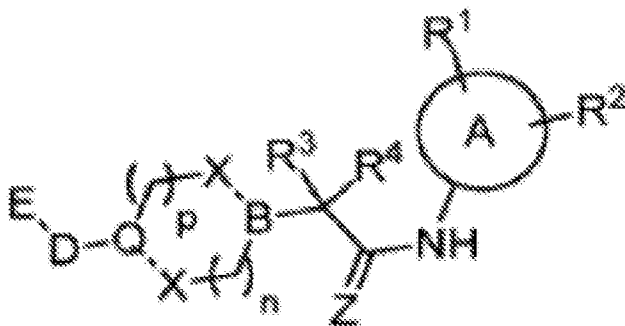
Formula (LII);



Formula (LIII).

- 5 Definițiile variabilelor, exemplele de realizare și structurile compusului sunt cele descrise în cererea PCT de publicare numărul WO2015119944.

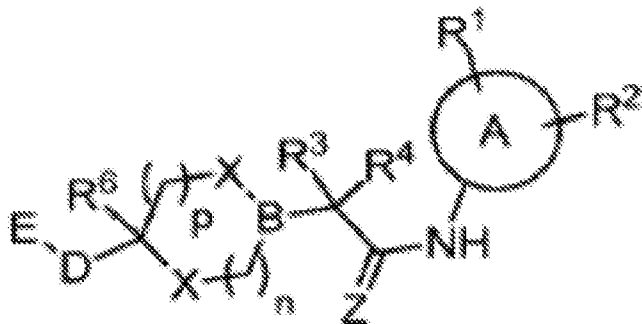
În unele variante, inhibitorii IDO adecvați pentru utilizare în compozițiile și metodele dezvăluite aici sunt inhibitorii IDO descriși în cererea PCT de publicare numărul WO2016073738. În unele variante, inhibitorul IDO este un compus cu Formula (LIV) sau o sare acceptabilă farmaceutică a acestuia:



Formula (LIV).

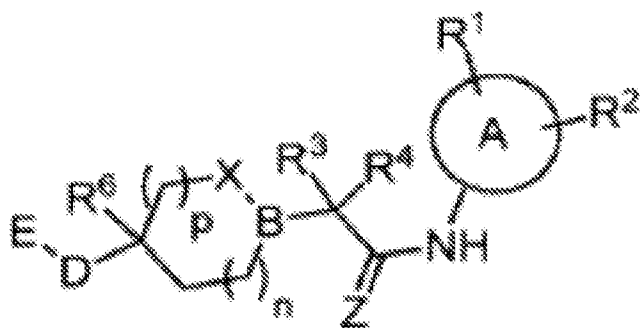
10

În unele variante, inhibitorul IDO este un compus selectat dintre una dintre următoarele formule sau o sare acceptabilă farmaceutică a acestuia:

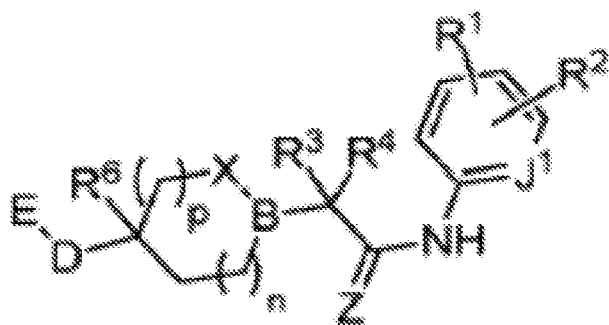


Formula (LIVa);

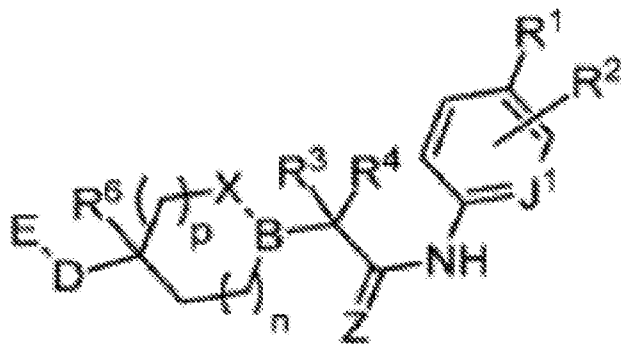
15



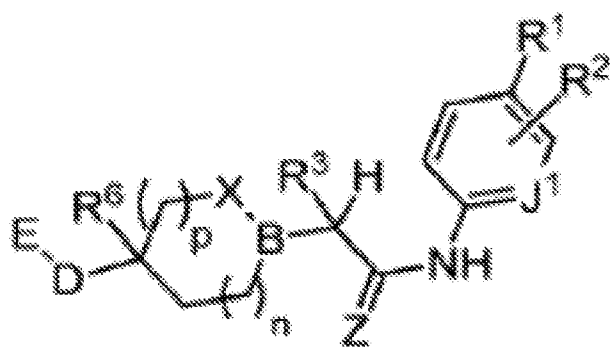
Formula (LIVb);



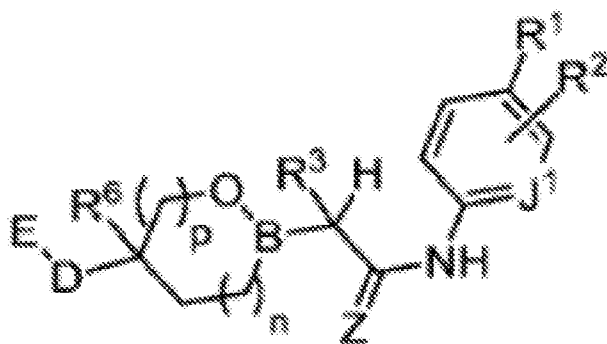
Formula (LIVc);



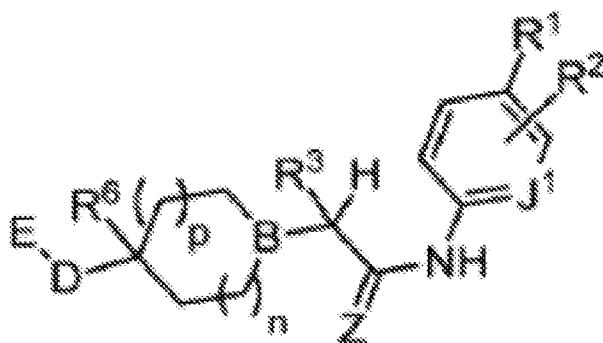
Formula (LIVd);



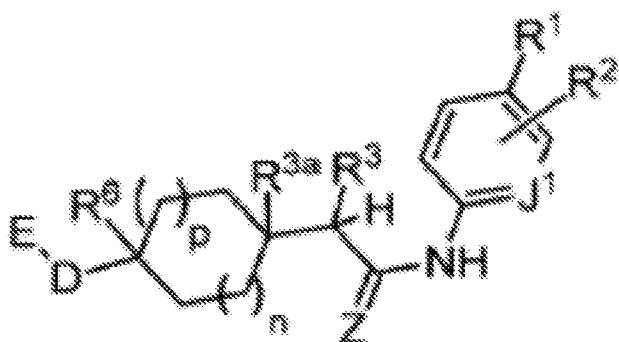
Formula (LIVe);



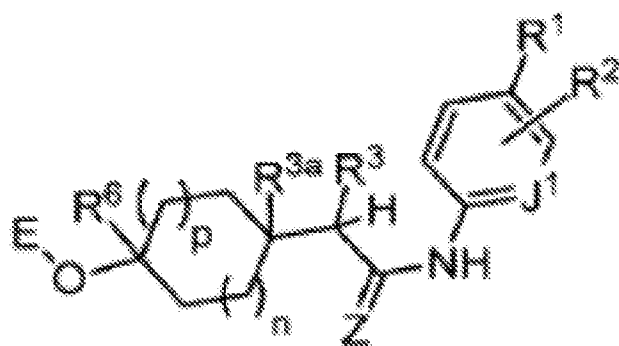
Formula (LIVf);



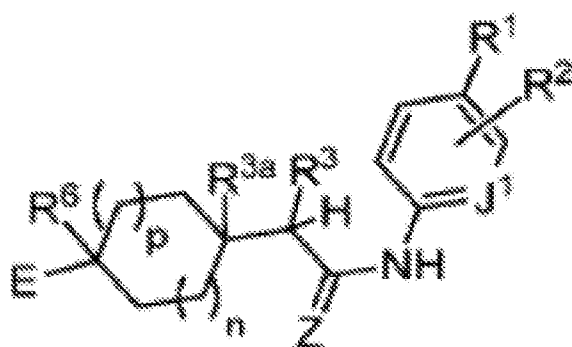
Formula (LIVg);



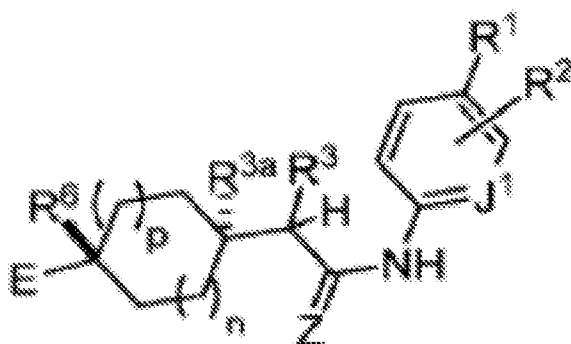
Formula (LIVh);



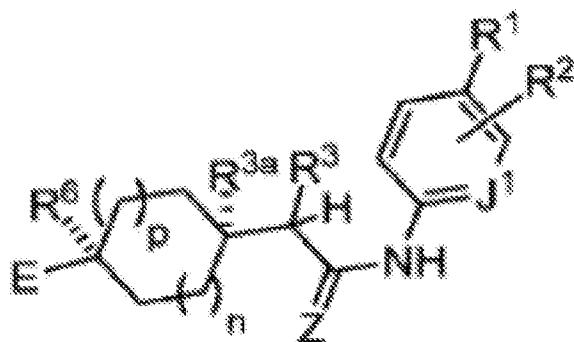
Formula (LIVi);



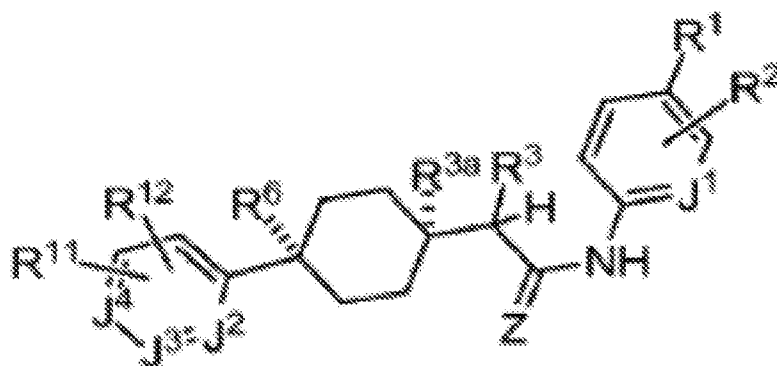
Formula (LIVj);



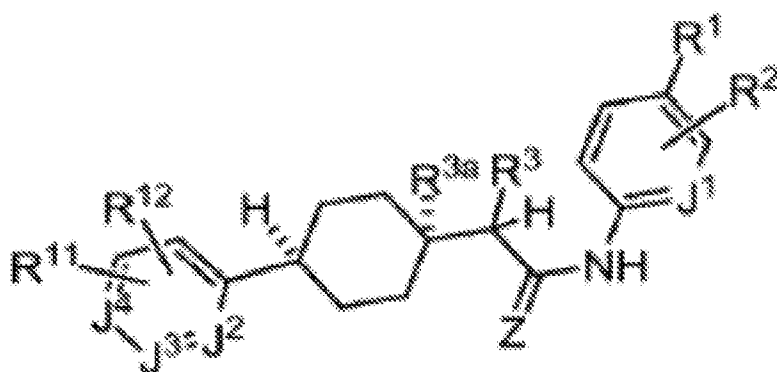
Formula (LIVk);



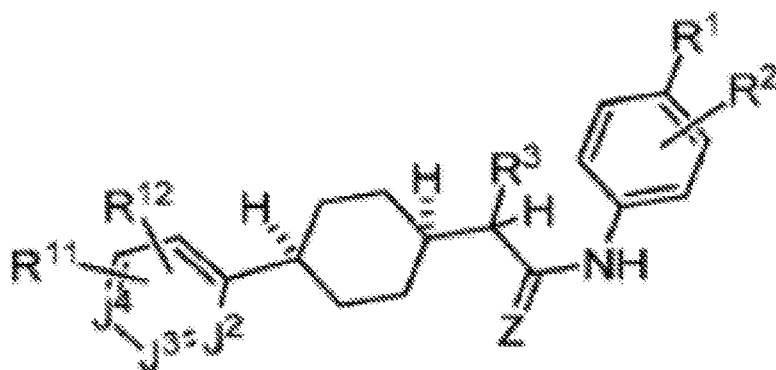
Formula (LIVl);



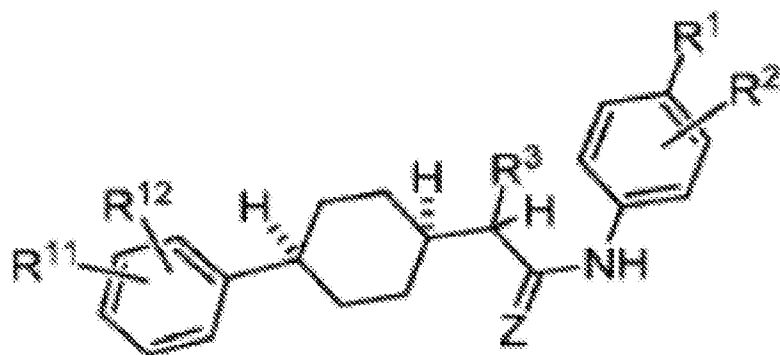
Formula (LIVm)



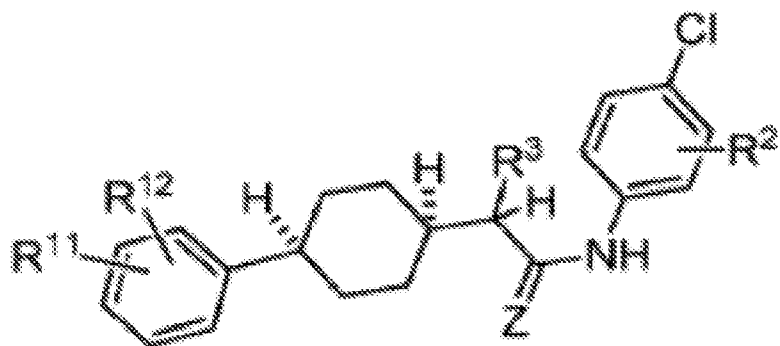
Formula (LIVn);



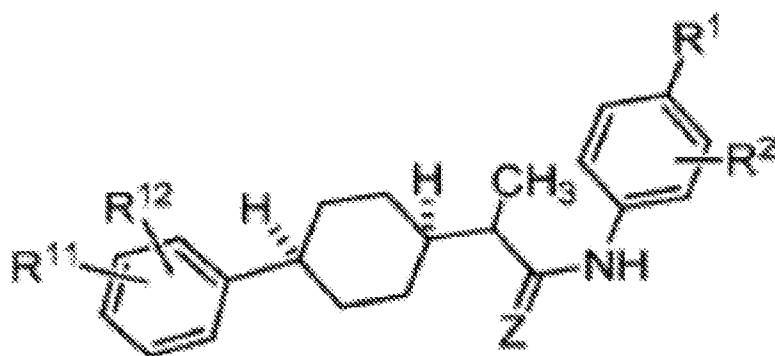
Formula (LIVo);



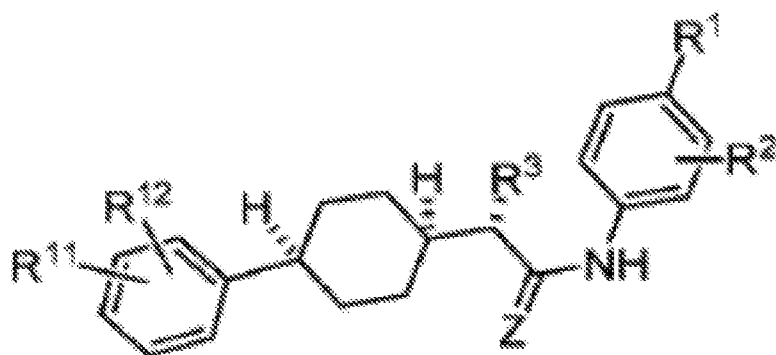
Formula (LIVp);



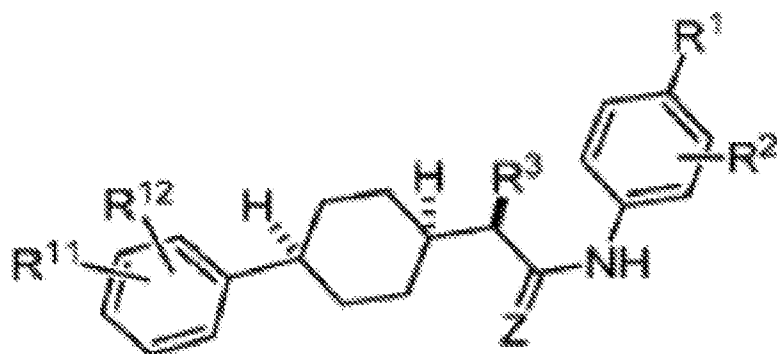
Formula (LIVq);



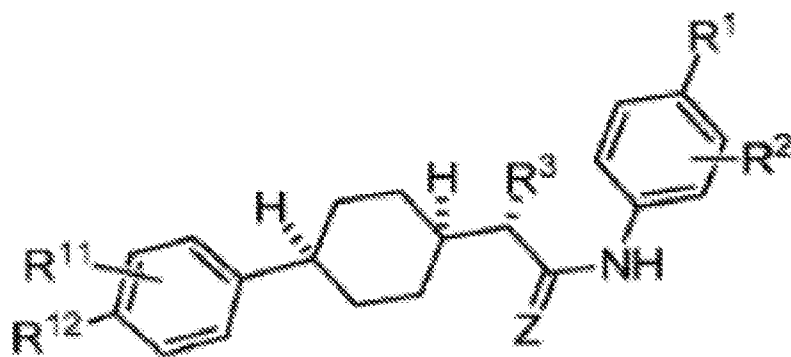
Formula (LIVr);



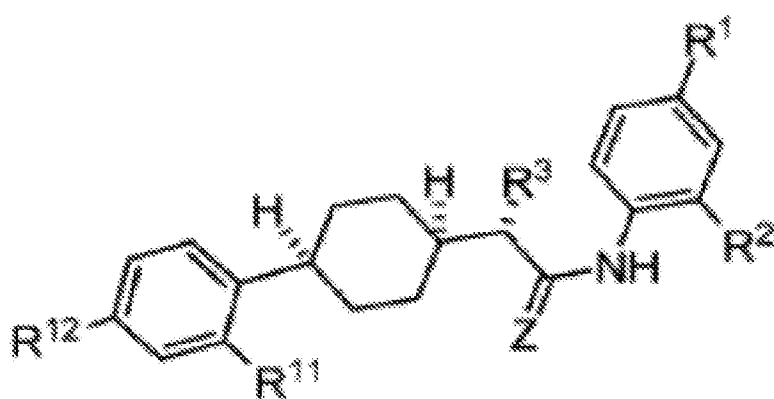
Formula (LIVs);



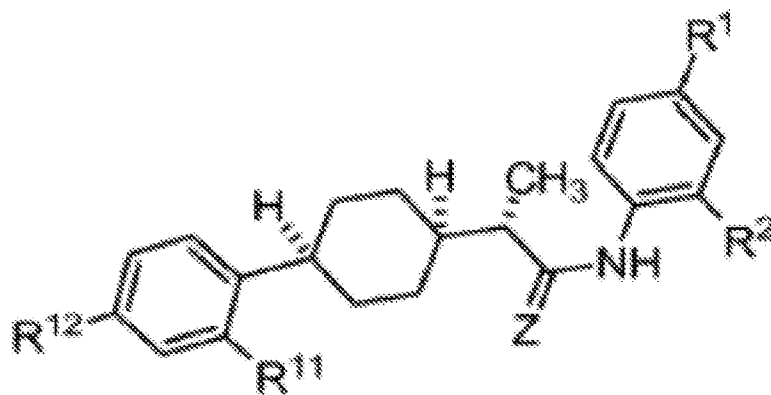
Formula (LIVt);



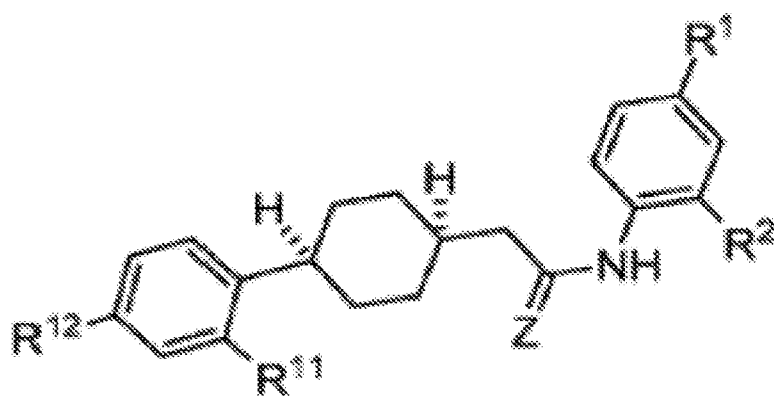
Formula (LIVu);



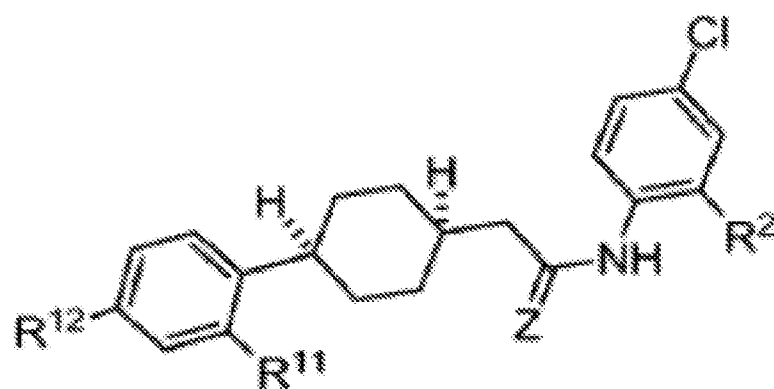
Formula (LIVv);



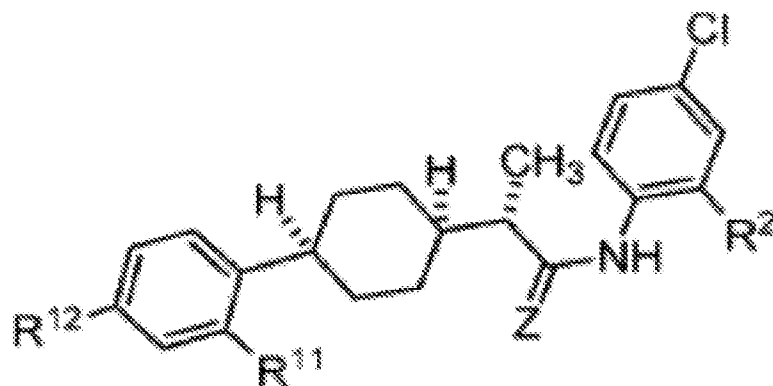
Formula (LIVw);



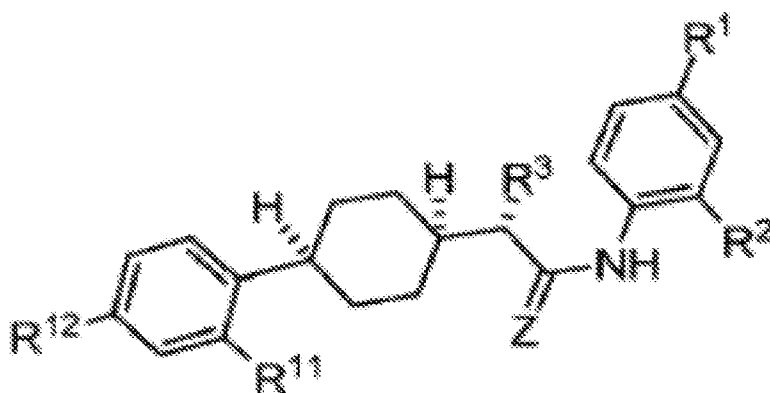
Formula (LIVx);



Formula (LIVy);



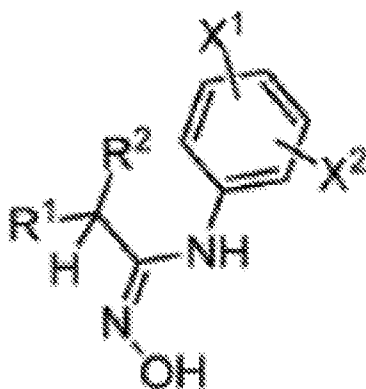
Formula (LIVz);



Formula (LIVaa).

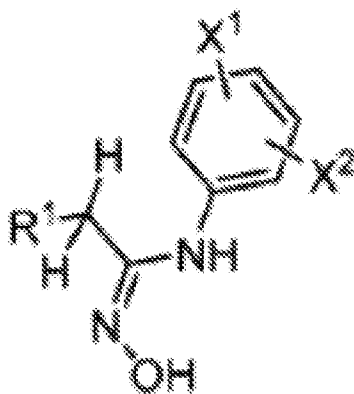
Definițiile variabilelor, concretizările și structurile compusului sunt cele descrise în cererea PCT de publicație numărul WO2016073738.

- 5 In unele variante, inhibitorii IDO adecvați pentru utilizare în compozițiile și metodele dezvăluite aici sunt inhibitorii IDO descriși în cererea PCT de publicație numărul WO2015188085. În unele variante de realizare, inhibitorul IDO este un compus cu Formula (LV), sau o sare acceptabilă farmaceutică a acestuia:

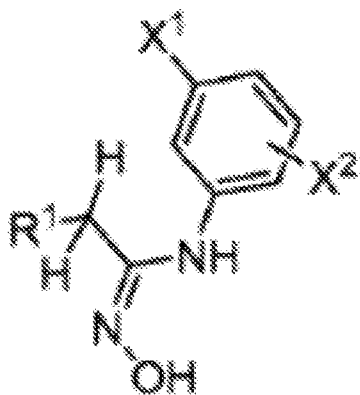


Formula (LV).

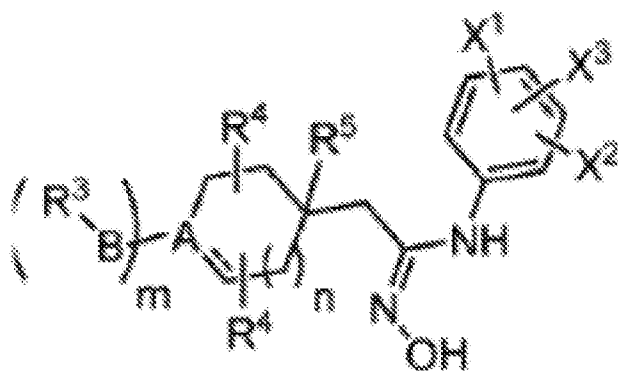
- 10 In unele variante de realizare, inhibitorul IDO este un compus selectat dintre una dintre următoarele formule sau o sare acceptabilă farmaceutică a acestuia:



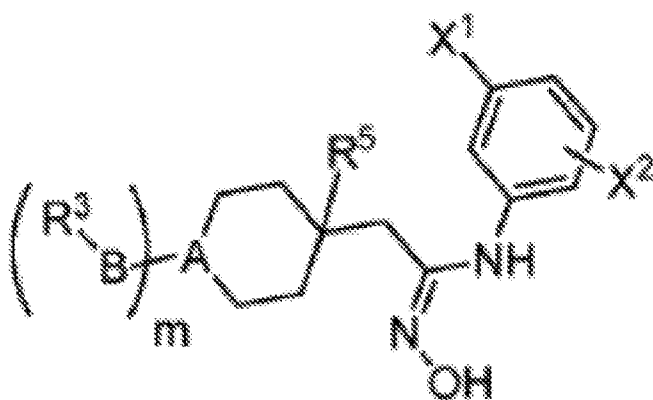
Formula (LVa);



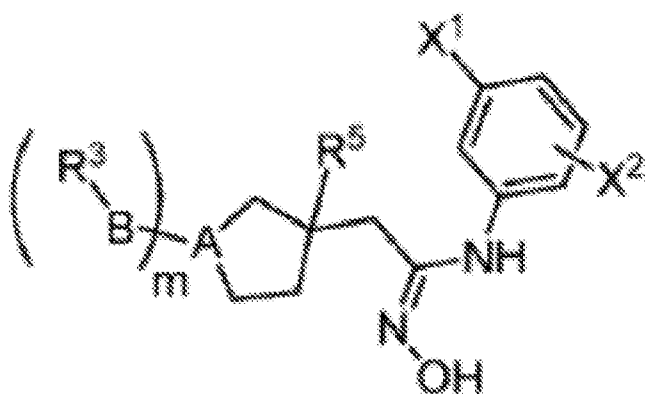
Formula (LVb);



Formula (LVc);

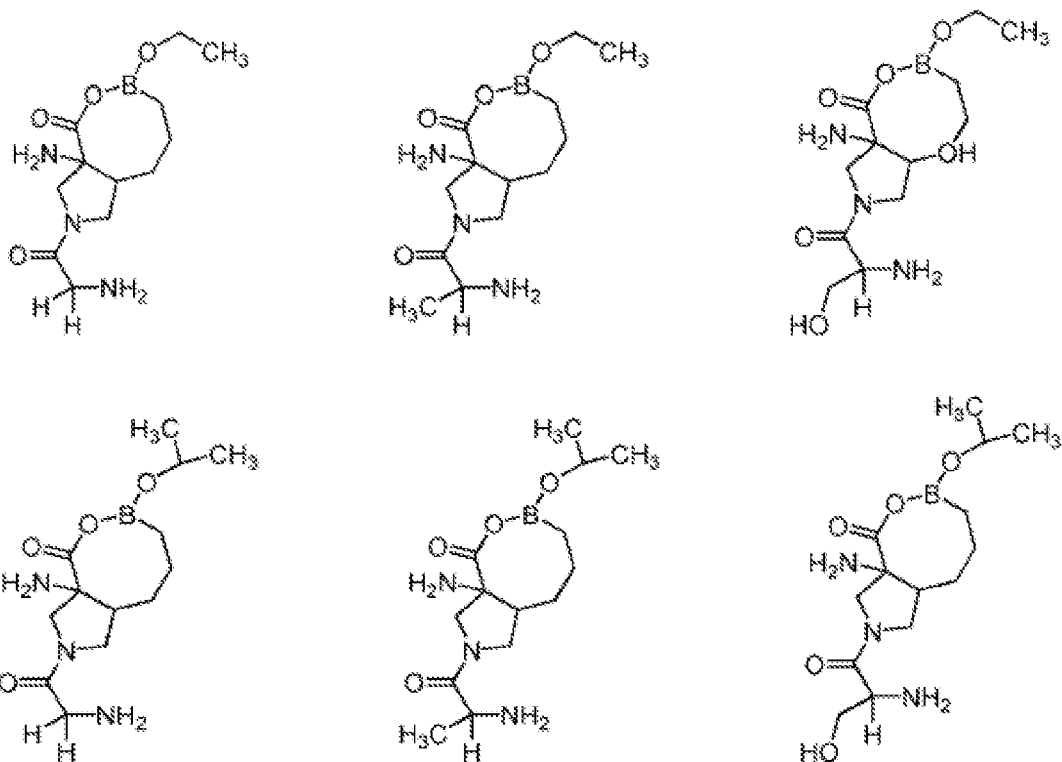


Formula (LVd);



Formula (LVe).

- 5 Definițiile variabilelor, concretizările și structurile compusului sunt cele descrise în numărul de publicație al aplicației PCT WO2015188085.
De asemenea se discută în prezenta metode de tratare a cancerului prin administrarea la un subiect uman a unui epacadostat și a unui inhibitor de arginază care are una dintre următoarele structuri sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia:



Epacodostatul și un inhibitor de arginază descris în schema de mai sus sunt furnizate într-o singură compoziție farmaceutică.

- 5 In mod alternativ, epacodostatul și un inhibitor de arginază descris în schema de mai sus pot fi administrate în compoziții farmaceutice separate.

Definiții

Termenul "acil" este recunoscut în domeniu și se referă la o grupare reprezentată prin formula generală hidrocarbیل C(O)-, de preferință alchil C(O)-.

- 10 Termenul "acilamino" este recunoscut în domeniu și se referă la o grupare amino substituită cu o grupare acil și poate fi reprezentată, de exemplu, prin formula hidrocarbیل C(O)NH-.

Termenul "aciloxi" este recunoscut în domeniu și se referă la o grupare reprezentată prin formula generală hidrocarbیل C(O)O-, de preferință alchil C(O)O-.

- 15 Termenul "alcoxi" se referă la o grupare alchil, de preferință o grupare alchil inferior, având un oxigen atașat la aceasta. Grupările alcoxi reprezentative includ metoxi, etoxi, propoxi, terț-butoxi și altele asemenea.

Termenul "alcoxialchil" se referă la o grupare alchil substituită cu o grupare alcoxi și poate fi reprezentată prin formula generală alchil-O-alchil.

- 20 Termenul "alchenil", așa cum este utilizat aici, se referă la o grupare alifatică care conține cel puțin o dublă legătură.

O grupare "alchil" sau "alcan" este o hidrocarbură non-aromatică cu lanț liniar sau ramificat care este complet saturată. De obicei, o grupare alchil cu lanț liniar sau ramificat are de la 1 la aproximativ 20 de atomi de carbon, de preferință de la 1 la aproximativ 10, cu excepția cazului în care se definește altfel. Exemple de grupări alchil cu lanț liniar și ramificat includ metil, etil, n-propil, izo-propil, n-butyl, sec-butyl, terț-butyl, pentil, hexil, pentil și octil. O grupare alchil C1-C6 liniară sau ramificată este, de asemenea, denumită o grupare "alchil inferior".

- 25 Termenul "C_{x-y}" atunci când este utilizat împreună cu un fragment chimic, cum ar fi, acil, aciloxi, alchil, alchenil, alchilil sau alcoxi este destinat să includă grupări care conțin de la x la y carboni în lanț. De exemplu, termenul "C_{x-y} alchil" se referă la grupări hidrocarbonate saturate substituite sau nesubstituite, inclusiv grupări alchil cu catenă liniară și catenă ramificată care conțin de la x la y carboni în lanț, inclusiv grupări haloalchil precum trifluormetil și 2,2,2-trifluoretil etc. Co alchil indică un hidrogen în care grupul este într-o poziție terminală, o legătură dacă este internă.

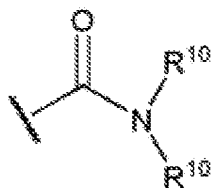
- 30 Termenii "C_{2-y}alchenil" și "C_{2-y}alchilil" se referă la grupări alifactice nesaturate analoge ca lungime și posibilă substituție cu alchilii descriși mai sus, dar care conțin cel puțin o legătură dublă sau respectiv triplă.

Termenul "alchilamino", așa cum este utilizat aici, se referă la o grupare amino substituită cu cel puțin o grupare alchil.

Termenul "alchiltio", așa cum este utilizat aici, se referă la o grupare tiol substituită cu o grupare alchil și poate fi reprezentată prin formula generală alchilS-.

- 5 Termenul "alchinil", așa cum este utilizat aici, se referă la o grupare alifatică care conține cel puțin o legătură triplă și este destinat să includă atât "alchinili nesubstituiți", cât și "alchinili substituiți", din care cei din urmă se referă la fragmentei alchinil cu substituenți care înlocuiesc un hidrogen pe unul sau mai mulți atomi de carbon ai grupării alchinil. Astfel de substituenți pot apărea pe unul sau mai mulți atomi de carbon care sunt incluși sau nu în una sau mai multe triple legături. Mai mult, astfel de substituenți includ toți cei considerați pentru grupările alchil, așa cum s-a discutat mai sus, cu excepția cazului în care stabilitatea este prohibitivă. De exemplu, substituirea grupărilor alchinil cu una sau mai multe grupări alchil, carbociclii, aril, heterociclii sau heteroaril este luată în considerare.

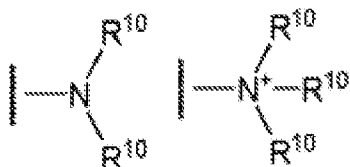
Termenul "amidă", așa cum este utilizat aici, se referă la o grupare



- 15 in care fiecare R^{10} reprezintă în mod independent o grupare hidrogen sau hidrocarbil sau doi R^{10} sunt luați împreună cu atomul de N de care sunt atașați completează un heterociclu având de la 4 la 8 atomi în structura inelară.

Termenii „amină” și „amino” sunt recunoscuți în domeniu și se referă atât la amine nesubstituite, cât și la cele substituite, precum și la sărurile acestora, de exemplu, un fragment care poate fi reprezentat de

20



sau

in care fiecare R^{10} reprezintă independent un hidrogen sau o grupare hidrocarbil, sau doi R^{10} sunt luați împreună cu atomul de N de care sunt atașați completează un heterociclu având de la 4 la 8 atomi în structura inelară.

25

Termenul "aminoalchil", așa cum este utilizat aici, se referă la o grupare alchil substituită cu o grupare amino.

Termenul "aralchil", așa cum este utilizat aici, se referă la o grupare alchil substituită cu o grupare aril.

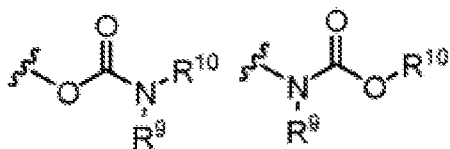
30

Termenul "aril" așa cum este utilizat aici include grupări aromatice cu un singur inel substituite sau nesubstituite în care fiecare atom al inelului este carbon.

De preferință, inelul este un inel cu 5 până la 7 membri, mai preferabil un inel cu 6 membri. Termenul "aril" include, de asemenea, sisteme de inele policiclice având două sau mai multe inele ciclice în care doi sau mai mulți atomi de carbon sunt comuni la două inele adiacente în care cel puțin unul dintre inele este aromatic, de exemplu, celelalte inele ciclice pot fi cicloalchili, cicloalchenili, cicloalchinili, arili, heteroarili și / sau heterociclii. În consecință, termenul "arii" poate cuprinde grupări aril (C_5 - C_{10}) și (C_6 - C_{10}). Grupările aril includ benzen, naftalină, fenantren, fenol, anilină și altele asemenea.

35

Termenul „carbamat” este recunoscut în domeniu și se referă un grup



sau

- 40 in care R^9 și R^{10} reprezintă în mod independent hidrogen sau o grupare hidrocarbil, cum ar fi o grupare alchil, sau R^9 și R^{10} luate împreună cu atomul (atomii) intermediari completează un heterociclu având de la 4 la 8 atomi în structura inelară.

Termenii "carbociclu" și "carbociclic", așa cum se utilizează aici, se referă la un inel saturat sau nesaturat în care fiecare atom al inelului este carbon. Termenul de carbociclu include atât carbocicluri aromatice, cât și carbocicluri non-aromatice. Carbociclurile non-aromatice includ atât cicluri

45

cicloalcanice, în care toți atomii de carbon sunt saturați, cât și cicluri cicloalchene, care conțin cel puțin o legătură dublă.

"Carbociclu" include inele monociclice cu 5-7 membri și inele biciclice cu 8-12 membri. Fiecare inel al unui carbociclu biciclic poate fi selectat dintre inele saturate, nesaturate și aromatice. Carbociclu include molecule biciclice în care unul, doi sau trei sau mai mulți atomi sunt împărțiți între cele două inele. Termenul „carbociclu condensat” se referă la un carbociclu biciclic în care fiecare dintre inele împarte doi atomi adiacenți cu celălalt inel. Fiecare inel al unui carbociclu condensat poate fi selectat dintre inele saturate, nesaturate și aromatice. Într-un exemplu de realizare, un inel aromatic, de exemplu, fenil, poate fi fuzionat cu un inel saturat sau nesaturat, de exemplu, ciclohexan, ciclopentan sau ciclohexen. Orice combinație de inele biciclice saturate, nesaturate și aromatice, așa cum permite valența, este inclusă în definiția carbociclic. Exemplele de „carbociclu” includ ciclopentan, ciclohexan, biciclo [2.2.1] heptan, 1,5-ciclooctadienă, 1,2,3,4-tetrahidronaftalenă, biciclo[4.2.0]oct-3-enă, naftalină și adamantan. Exemplele de carbocicli fuzionați includ decalină, naftalină, 1,2,3,4-tetrahidronaftalină, biciclo[4.2.0]octan, 4,5,6,7-tetrahidro-1H-inden și biciclo [4.1.0] hept-3-enă. "Carbociclurile" pot fi substituite în oricare sau mai multe poziții capabile să poarte un atom de hidrogen.

O grupare "cicloalchil" este o hidrocarbură ciclică care este complet saturată.

"Cicloalchil" include inele monociclice și biciclice. De obicei, o grupare cicloalchil monociclic are de la 3 la aproximativ 10 atomi de carbon, mai tipic de la 3 la 8 atomi de carbon, cu excepția cazului în care se definește altfel. Al doilea inel al unui cicloalchil biciclic poate fi selectat dintre inele saturate, nesaturate și aromatice. Cicloalchil include molecule biciclice în care unul, doi sau trei sau mai mulți atomi sunt împărțiți între cele două inele. Termenul "cicloalchil condensat" se referă la un cicloalchil biciclic în care fiecare dintre inele împarte doi atomi adiacenți cu celălalt inel. Al doilea inel al unui cicloalchil biciclic condensat poate fi selectat dintre inele saturate, nesaturate și aromatice. O grupare "cicloalchenil" este o hidrocarbură ciclică care conține una sau mai multe duble legături.

Termenul "(cicloalchil) alchil", așa cum este utilizat aici, se referă la o grupare alchil substituită cu o grupare cicloalchil.

Termenul "carbonat" este recunoscut în domeniu și se referă la o grupare $-\text{OCO}_2\text{-R}^{10}$, în care R^{10} reprezintă o grupare hidrocarbil.

Termenul "carboxi", așa cum este utilizat aici, se referă la o grupare reprezentată de formula $-\text{CO}_2\text{H}$.

Termenul "ester", așa cum este utilizat aici, se referă la o grupare $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{10}$ în care R^{10} reprezintă o grupare hidrocarbil.

Termenul "eter", așa cum este utilizat aici, se referă la o grupare hidrocarbil legată printr-un oxigen la o altă grupare hidrocarbil. În consecință, un substituent eter al unei grupări hidrocarbil poate fi hidrocarbil-O-. Eterii pot fi fie simetrici, fie nesimetrici. Exemple de eteri includ, dar nu se limitează la, heterociclu-O-heterociclu și aril-O-heterociclu. Eterii includ grupări "alcoxialchil", care pot fi reprezentate prin formula generală alchil-O-alchil.

Termenii "halo" și "halogen", așa cum sunt folosiți aici, înseamnă halogen și includ clor, fluor, brom și iod.

Termenul "heteroaralchil", așa cum este utilizat aici, se referă la o grupare alchil substituită cu o grupare heteroaril.

Termenul "heteroalchil", așa cum este utilizat aici, se referă la un lanț saturat sau nesaturat de atomi de carbon și cel puțin un heteroatom, în care nu există doi heteroatomi adiacenți.

Termenul "heteroaril" include structuri inelare aromatice substituite sau nesubstituite, preferabil inele cu 5 până la 7 membri, mai preferabil inele cu 5 până la 6 membri, ale căror structuri inelare includ cel puțin un heteroatom, preferabil unul până la patru heteroatomi, mai preferabil unul sau doi heteroatomi. Termenii "heteroaril" includ, de asemenea, sisteme de inele policiclice având două sau mai multe inele ciclice în care doi sau mai mulți atomi de carbon sunt comuni la două inele adiacente în care cel puțin unul dintre inele este heteroaromatic, de exemplu, celelalte inele ciclice pot fi cicloalchili, cicloalchenili, cicloalchinili, arili, heteroarili și/sau heterociclici. În consecință, termenul "heteroaril" poate cuprinde grupări heteroaril ($\text{C}_2\text{-C}_{10}$) și ($\text{C}_2\text{-C}_{10}$). Grupurile heteroaril includ, de exemplu, pirol, furan, tiofen, imidazol, oxazol, tiazol, pirazol, piridină, pirazină, piridazină și pirimidină și altele asemenea.

Termenul "heteroatom" așa cum este utilizat aici înseamnă un atom al oricărui alt element decât carbonul sau hidrogenul. Heteroatomii preferați sunt azotul, oxigenul și sulfurul.

Termenii "heterocicloalchil", "heterociclu" și "heterociclic" se referă la structuri inelare non-aromatice substituite sau nesubstituite, preferabil inele cu 3 până la 10 membri, mai preferabil inele cu 3 până la 7 membri, ale căror structuri inelare includ cel puțin un heteroatom, preferabil unul până la patru heteroatomi, mai preferabil unul sau doi heteroatomi. Termenii "heterocicloalchil" și "heterociclic" includ, de asemenea, sisteme de inele policiclice având două sau mai multe inele ciclice în care doi sau mai mulți atomi de carbon sunt comuni la două inele adiacente în care cel puțin unul dintre inele

este heterociclic, de exemplu, celelalte inele ciclice pot fi cicloalchili, cicloalchenili, cicloalchinili, arili, heteroarili și/sau heterociclici. Grupările heterocicloalchil includ, de exemplu, piperidină, piperazină, pirolidină, morfolină, lactonă, lactamă și altele asemenea.

Termenul "(heterocicloalchil alchil)", așa cum este utilizat aici, se referă la o grupare alchil substituită cu o grupare heterocicloalchil.

Termenul "hidrocarbii", așa cum este utilizat aici, se referă la o grupare care este legată printr-un atom de carbon care nu are un substituent =O sau =S și are în mod tipic cel puțin o legătură carbon-hidrogen și o coloană vertebrală în principal de carbon, dar poate include opțional heteroatomi. Astfel, grupuri precum metil, etoxietil, 2-piridil și trifluormetil sunt considerate hidrocarbii în scopul acestei cereri, dar substituenți precum acetil (care are un substituent =O pe legătura carbonului) și etoxi (care este legat prin oxigen, nu carbon) nu sunt. Grupările hidrocarbii includ, dar nu se limitează la aril, heteroaril, carbociclu, heterocicli, alchil, alchenil, alchinil și combinații ale acestora.

Termenul "hidroxialchil", așa cum este utilizat aici, se referă la o grupare alchil substituită cu o grupare hidroxi.

Termenul "inferior" atunci când este utilizat împreună cu un fragment chimic, cum ar fi, acil, aciloxi, alchil, alchenil, alchinil sau alcoxi este destinat să includă grupări în care există zece sau mai puțini atomi non-hidrogen în substituent, de preferință șase sau mai puțini. Un "alchil inferior", de exemplu, se referă la o grupare alchil care conține zece sau mai puțini atomi de carbon, de preferință șase sau mai puțini. În anumite variante de realizare, substituenții acil, aciloxi, alchil, alchenil, alchinil sau alcoxi definiți aici sunt respectiv acil inferior, aciloxi inferior, alchil inferior, alchenil inferior, alchinil inferior sau alcoxi inferior, indiferent dacă apar singuri sau în combinație cu alți substituenți, cum ar fi în recitari hidroxialchil și aralchil (caz în care, de exemplu, atomii din grupul aril nu sunt luați în considerare la numărarea atomilor de carbon din substituentul alchil).

Termenii "policiclil", "policiclu" și "policiclilic" se referă la două sau mai multe inele (de exemplu, cicloalchili, cicloalchenili, cicloalchinili, arili, heteroarili și/sau heterociclici) în care doi sau mai mulți atomi sunt comuni la două inele adiacente, de exemplu, inelele sunt „inele topite”. Fiecare inel al policiclului poate fi substituit sau nesubstituit. În anumite variante de realizare, fiecare inel al policiclului conține de la 3 la 10 atomi în inel, de preferință de la 5 la 7.

Termenul "silil" se referă la un fragment de siliciu cu trei fragmente de hidrocarbii atașate la acesta.

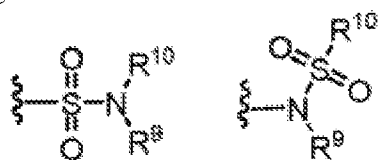
Termenul "substituit" se referă la fragmente cu substituenți care înlocuiesc un hidrogen pe unul sau mai mulți atomi de carbon ai coloanei vertebrale. Se va înțelege că „substituție” sau „substituit cu” include condiția implicită că o astfel de substituție este în conformitate cu valența permisă a atomului substituit și a substituentului și că substituția are ca rezultat un compus stabil, de exemplu, care nu spontan suferă transformări, cum ar fi prin rearanjare, ciclizare, eliminare etc. Așa cum este utilizat aici, termenul "substituit" este prevăzut să includă toți substituenții admisibili ai compușilor organici.

Într-un aspect larg, substituenții permisi includ substituenți aciclici și ciclici, ramificați și neramificați, carbociclici și heterociclici, aromatici și non-aromatici ai compușilor organici. Substituenții permisi pot fi unul sau mai mulți și aceiași sau diferiți pentru compușii organici adecvați. În scopul acestei dezvăluiri, heteroatomii, cum ar fi azotul, pot avea substituenți hidrogen și/sau orice substituenți admisibili ai compușilor organici descriși aici care satisfac valențele heteroatomilor. Substituenții pot include orice substituenți descriși aici, de exemplu, un halogen, un hidroxil, un carbonil (cum ar fi un carboxil, un alcocarbonil, un formil sau un acil), un tiocarbonil (cum ar fi un tioester, un tioacetat sau un tioformiat), un alcoxil, un fosforil, un fosfat, un fosfonat, un fosfinat, un amino, un amido, o amidină, o imină, un ciano, un nitro, un azido, un sulfhidril, un alchiltio, un sulfat, un sulfonat, un sulfamoil, un sulfonamido, un sulfonil, un heterocicli, un aralchil sau un fragment aromatic sau heteroaromatic. Se va înțelege de către specialiștii în domeniu că substituenții pot fi ei înșiși substituiți, dacă este cazul. Cu excepția cazului în care este specificat în mod specific „nesubstituie”, referințele la fragmentele chimice de aici sunt înțelese să includă variante substituie, de exemplu, referirea la o grupare sau grupare "aril" include implicit atât variante substituie, cât și variante nesubstituie.

Termenul "sulfat" este recunoscut în domeniu și se referă la gruparea

-OSO₃H, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

Termenul "sulfonamidă" este recunoscut în domeniu și se referă la gruparea reprezentată de formulele generale



sau

în care R^9 și R^{10} reprezintă independent hidrogen sau hidrocarbil, cum ar fi alchil, sau R^9 și R^{10} luate împreună cu atomul (atomii) intermediari completează un heterociclu având de la 4 la 8 atomi în structura inelului.

Termenul "sulfoxid" este recunoscut în domeniu și se referă la gruparea

5 -S(O)- R^{10} , în care R^{10} reprezintă un hidrocarbil.

Termenul "sulfonat" este recunoscut în domeniu și se referă la grupa SO_3H sau la o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

Termenul "sulfonă" este recunoscut în domeniu și se referă la gruparea

-S(O)₂- R^{10} , în care R^{10} reprezintă un hidrocarbil.

10 Termenul "tioalchil", așa cum este utilizat aici, se referă la o grupare alchil substituită cu o grupare tiol.

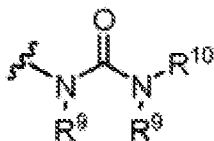
Termenul "tioester", așa cum este utilizat aici, se referă la o grupare

-C(O)SR¹⁰ sau -SC(O)R¹⁰ în care R^{10} reprezintă un hidrocarbil.

Termenul "tioeter", așa cum este utilizat aici, este echivalent cu un eter, în care oxigenul este înlocuit

15 cu un sulf.

Termenul „uree” este recunoscut în domeniu și poate fi reprezentat prin formula generală



în care R^9 și R^{10} reprezintă în mod independent hidrogen sau un hidrocarbil, cum ar fi alchil, sau fie apariția R^9 lăuată împreună cu R^{10} și atomul (atomii) care intervin completează un heterociclu având de

20 la 4 la 8 atomi în structura inelară.

Termenul "biodisponibilitate" se referă la fracțiunea unui medicament administrat care ajunge la circulația sistemică, una dintre principalele proprietăți farmacocinetice ale medicamentelor. Când un medicament este administrat intravenos, biodisponibilitatea acestuia este 100%. Atunci când un medicament este administrat pe alte căi (cum ar fi administrarea orală), biodisponibilitatea acestuia

25 scade, în general, din cauza absorbției incomplete și a metabolismului la prima trecere sau poate varia de la pacient la pacient. Biodisponibilitatea este un termen care indică măsurarea cantității totale de medicament care ajunge la circulația generală dintr-o compoziție farmaceutică administrată, de exemplu, dintr-o compoziție farmaceutică administrată oral sau intravenos, într-o singură doză sau în doze multiple. Este adesea exprimată în %, adică, sub curba timpului de concentrație "ASC" (de la 0 la infinit) sau ASC (de la 0 la 48 sau 72 de ore) dintr-o singură doză de medicament atunci când este administrată, de exemplu, pe cale orală, în ser, sânge sau plasmă, comparativ cu ASC (de la 0 la infinit) sau ASC (de la 0 la 48 sau 72 de ore) de doză unică din aceeași cantitate de medicament la

30 injectare, adică ASC (pe cale orală)/ASC (injectat) exprimat în %. De asemenea, "T max" denotă timpul pentru atingerea concentrației plasmatice maxime (C max) după administrare.

35 "Grup de protecție" se referă la un grup de atomi care, atunci când sunt atașați la o grupă funcțională reactivă într-o moleculă, maschează, reduc sau previn reactivitatea grupei funcționale. De obicei, o grupare protectoare poate fi îndepărtată selectiv după cum se dorește în timpul unei sinteze. Exemple de grupuri de protecție pot fi găsite în Greene și Wuts, Protective Groups in Organic Chemistry, 3rdEd., 1999, John Wiley & Sons, NY și Harrison și colab., Compendium of Synthetic Organic

40 Methods, Vols. 1-8, 1971-1996, John Wiley & Sons, NY. Grupurile reprezentative de protecție a azotului includ, dar nu se limitează la, formil, acetyl, trifluoroacetyl, benzil, benziloxycarbonil ("CBZ"), terț-butoxycarbonil ("Boc"), trimetilsilil ("TMS"), 2-trimetil silil-etansulfonil ("TES"), grupări tritil și tritil substituie, aliloxycarbonil, 9-fluorenilmetiloxycarbonil ("Fmoc"), nitro-veratriloxycarbonil ("NVOC") și altele asemenea. Grupurile reprezentative de protejare a hidroxilului includ, dar nu se

45 limitează la acestea, în care gruparea hidroxil este fie acilată (esterificată), fie alchilată, cum ar fi eterii benzilici și tritilici, precum și eterii alchilici, eteri tetrahidropiranilici, eteri trialchil sililici (de exemplu, TMS sau TIPS grupuri), eteri glicolici, cum ar fi derivați de etilen glicol și propilen glicol și eteri alilici.

Așa cum este utilizat aici, un tratament terapeutic care „previne” o tulburare sau afecțiune se referă la un compus care, într-un eșantion statistic, reduce apariția tulburării sau afecțiunii în eșantionul tratat față de un eșantion de control netratat, sau întârzie debutul sau reduce severitatea unuia sau mai multor simptome ale tulburării sau stării în raport cu proba de control netratată.

Termenul "tratament" include tratamente profilactice și/sau terapeutice. Termenul de tratament "profilactic sau terapeutic" este recunoscut în domeniu și include administrarea către gazda a uneia sau mai multora dintre compozițiile subiect. Dacă este administrat înainte de manifestarea clinică a stării nedorite (de exemplu, boală sau altă stare nedorită a animalului gazdă) atunci tratamentul este

55

profilactic (adică protejează gazda împotriva dezvoltării stării nedorite), în timp ce dacă este administrat după manifestarea stării nedorite, tratamentul este terapeutic (adică este destinat să diminueze, să amelioreze sau să stabilizeze starea nedorită existentă sau efectele secundare ale acesteia).

5 Termenul "pro-medicament" este destinat să cuprindă compuși care, în

condițiile fiziologice, sunt transformați în agenți activi terapeutic, cum ar fi compușii cu Formula A sau Formula B. O metodă obișnuită pentru fabricarea unui pro-medicament este de a include unul sau mai multe porțiuni selectate care sunt hidrolizate în condiții fiziologice pentru a dezvălui molecula dorită. În alte variante, pro-medicamentul este convertit printr-o activitate enzimatică a animalului gazdă. De exemplu, esteri sau carbonați (de exemplu, esteri sau carbonați de alcooli sau acizi carboxilici) sunt pro-medicamente preferate ale prezentei descrieri. Alternativ, amidele (de exemplu, o amidă a unei grupe amino) pot fi un pro-medicament al dezvoltării. Unii sau toți compușii cu formula I dintr-o formulare reprezentată mai sus pot fi înlocuiți cu pro-medicamentul corespunzător adecvat, de exemplu, în care un hidroxil din compusul mamă este prezentat ca un ester sau un carbonat sau acid carboxilic prezent în compusul mamă este prezentat ca un ester.

Unul sau mai mulți atomi constitutivi ai compușilor prezentați aici pot fi înlocuiți sau substituiți cu izotopi ai atomilor în abundență naturală sau non-naturală. În unele variante de realizare, compusul include cel puțin un hidrogen care este îmbogățit pentru atomii de deuteriu, adică compusul conține atomi de deuteriu care depășesc abundența naturală a deuteriului de pe Pământ. De exemplu, unul sau mai mulți atomi de hidrogen dintr-un compus prezentat aici pot fi îmbogății pentru deuteriu (de exemplu, unul sau mai mulți atomi de protium ai unei grupări alchil C₁₋₆ pot fi înlocuiți cu atomi de deuteriu, cum ar fi -CD₃ fiind substituit cu o grupare metil -C(¹H)₃ comună). În unele variante, compusul este îmbogățit pentru doi sau mai mulți atomi de deuteriu. În unele exemple de realizare, compusul include 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23 sau 24 de atomi de deuteriu. În unele variante de realizare, toți atomii de hidrogen dintr-un compus pot fi îmbogății pentru atomi de deuteriu în loc de atomi de protium.

Metode sintetice pentru includerea izotopilor în compuși organici sunt cunoscute în domeniu (Deuterium Labeling in Organic Chemistry de Alan F. Thomas (New York, NY, Appleton-Century-Crofts, 1971; The Renaissance of H/D Exchange de Jens Atzrodt, Volker Derdau, Thorsten Fey și Jochen Zimmermann, Angew. Chem. Int. Ed. 2007, 7744-7765; The Organic Chemistry of Isotopic Labelling de James R. Hanson, Societatea Regală de Chimie, 2011). Compușii marcați izotopic pot fi utilizați în diverse studii, cum ar fi spectroscopia RMN, experimentele și/sau testele de metabolism.

Înlocuirea cu izotopi mai grei, cum ar fi deuteriul pentru protium, poate oferi anumite avantaje terapeutice rezultate dintr-o stabilitate metabolică mai mare, de exemplu, un timp de înjumătățire crescut *in vivo* sau cerințe de dozare reduse și, prin urmare, poate fi preferată în anumite circumstanțe (vezi, de exemplu, A. Kerekes și colab. J. Med. Chem. 2011, 54, 201-210; R. Xu și colab. J. Label Compd. Radiofarm. 2015, 58, 308-312).

Radionuclidul care este incorporat în compușii radio-marcați instant depinde de aplicația specifică a acelui compus radio-marcant. Pentru aplicații de imagistică radio, ¹¹C, ¹⁸F, ¹²⁵I, ¹²³I, ¹²⁴I, ¹³¹I, ⁷⁵Br, ⁷⁶Br sau ⁷⁷Br pot fi utili.

Se înțelege că un „compus marcat radio” sau „compus marcat” este un compus care a încorporat cel puțin un radionuclid. În unele variante de realizare, radionuclidul este selectat dintre ³H, ¹⁴C, ¹²⁵I, ³⁵S și ⁸²Br.

Prezența dezvoltării poate include în plus metode sintetice pentru încorporarea radioizotopilor în compușii dezvoltării. Metodele sintetice pentru încorporarea radioizotopilor în compuși organici sunt bine cunoscute în domeniu, iar un specialist în domeniu va recunoaște cu ușurință metodele aplicabile compușilor dezvoltării.

Compoziții farmaceutice

În anumite exemple de realizare, dezvoltarea furnizează o compoziție farmaceutică solidă care cuprinde un compus al dezvoltării, cum ar fi un compus cu formula (I*) sau o sare acceptabilă farmaceutică a acestora; și un purtător acceptabil farmaceutic.

În anumite variante, prezența dezvoltării oferă un preparat farmaceutic adecvat pentru utilizare la un pacient uman, cuprinzând orice compus al dezvoltării (de exemplu, un compus cu formula (I*)) și unul sau mai mulți excipienți acceptabili farmaceutici. În anumite variante de realizare, preparatele farmaceutice pot fi utilizate în tratarea sau prevenirea unei afecțiuni sau a unei boli așa cum este descris aici. În anumite variante de realizare, preparatele farmaceutice au o activitate pirogenică suficient de scăzută pentru a fi adecvate pentru utilizare la un pacient uman.

O variantă de realizare a prezentei dezvoltări oferă un kit farmaceutic care cuprinde un compus al dezvoltării, cum ar fi un compus cu formula (I*), sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia și, opțional, instrucțiuni cu privire la modul de administrare a compusului.

Compozițiile și metodele prezentei dezvoltări pot fi utilizate pentru a trata o persoană care are nevoie de aceasta. În anumite variante, individul este un mamifer, cum ar fi un om sau un mamifer non-uman. Când este administrat unui animal, cum ar fi un om, compoziția sau compusul este administrat de preferință ca o compoziție farmaceutică cuprinzând, de exemplu, un compus al dezvoltării și un purtător acceptabil farmaceutic. Purtătorii acceptabili farmaceutici sunt bine cunoscuți în domeniu și includ, de exemplu, vehicule neapoase, cum ar fi glicoli, glicerol, uleiuri precum uleiul de măsline sau esteri organici injectabili. Excipienții pot fi aleși, de exemplu, pentru a efectua eliberarea întârziată a unui agent sau pentru a viza selectiv una sau mai multe celule, țesuturi sau organe. Compoziția farmaceutică poate fi sub formă de unitate de dozare, cum ar fi comprimat, capsulă (incluzând capsula de stropit și capsula de gelatină), granule, liofil pentru reconstituire, pulbere, supozitor sau altele asemenea. Compoziția poate fi, de asemenea, prezentă într-un sistem de administrare transdermică, de exemplu, un plastru de piele.

Un purtător acceptabil farmaceutic poate conține agenți fiziologic acceptabili care acționează, de exemplu, pentru a stabiliza, crește solubilitatea sau pentru a crește absorbția unui compus, cum ar fi un compus al dezvoltării. Astfel de agenți acceptabili fiziologic includ, de exemplu, carbohidrați, cum ar fi glucoza, zaharoza sau dextranii, antioxidanți, cum ar fi acidul ascorbic sau glutatoniul, agenți de chelatare, proteinele cu greutate moleculară mică sau alți stabilizatori sau excipienți.

Alegerea unui purtător acceptabil farmaceutic, incluzând un agent acceptabil fiziologic, depinde, de exemplu, de calea de administrare a compoziției. Preparatul sau compoziția farmaceutică poate fi un sistem de eliberare a medicamentului autoemulsifiant sau un sistem de eliberare a medicamentului microemulsifiant. Compoziția farmaceutică (preparatul) poate fi, de asemenea, un lipozom sau o altă matrice polimerică, care poate fi încorporată în acesta, de exemplu, un compus al dezvoltării. Lipozomii, de exemplu, care cuprind fosfolipide sau alte lipide, sunt purtători netoxici, acceptabili fiziologic și metabolizabili, care sunt relativ simpli de fabricat și administrat.

Expresia „acceptabilă din punct de vedere farmaceutic” este utilizată aici pentru a se referi la acei compuși, materiale, compoziții și/sau forme de dozare care sunt, în sfera judecății medicale sănătoase, adecvate pentru utilizare în contact cu țesuturile ființelor umane și animalelor fără toxicitate, iritație, răspuns alergic sau altă problemă sau complicație, proporțional cu un raport rezonabil beneficiu/risc.

Expresia „purtător acceptabil farmaceutic” așa cum este utilizată aici înseamnă un material, compoziție sau vehicul acceptabil farmaceutic, cum ar fi un agent de umplutură lichid sau solid, diluant, excipient, solvent sau material de încapsulare. Fiecare transportator trebuie să fie „acceptabil” în sensul că este compatibil cu celelalte ingrediente ale formulării și nu dăunează pacientului. Unele exemple de materiale care pot servi ca purtători acceptabili farmaceutici includ: (1) zaharuri, cum ar fi lactoza, glucoza și zaharoza; (2) amidon, cum ar fi amidonul de porumb și amidonul de cartofi; (3) celuloză și derivații săi, cum ar fi carboximetil celuloza de sodiu, etil celuloza și acetat de celuloză; (4) tragacanta sub formă de pulbere; (5) malț; (6) gelatină; (7) talc; (8) excipienți, cum ar fi untul de cacao și cerurile de supozitoare; (9) uleiuri, cum ar fi uleiul de arahide, ulei de semințe de bumbac, ulei de șofrănel, ulei de susan, ulei de măsline, ulei de porumb și ulei de soia; (10) glicoli, cum ar fi propilen glicol; (11) polioli, cum ar fi glicerină, sorbitol, manitol și polietilen glicol; (12) esteri, cum ar fi oleat de etil și laurat de etil; (13) agar; (14) agenți de tamponare, cum ar fi hidroxid de magneziu și hidroxid de aluminiu; (15) acid alginic; (16) alcool etilic și (17) alte substanțe netoxice compatibile utilizate în formulările farmaceutice.

O compoziție farmaceutică (preparat) poate fi administrată unui subiect prin oricare dintre mai multe căi de administrare, incluzând, de exemplu, pe cale orală (de exemplu, cloruri ca în soluții sau suspensii neapoase, tablete, capsule (inclusiv capsule de stropit și capsule de gelatină), boluri, pulberi, granule, paste pentru aplicare pe limbă); absorbție prin mucoasa bucală (de exemplu, sublingual); anal, rectal sau vaginal (de exemplu, ca pesar, cremă sau spumă); parenteral (inclusiv intramuscular, intravenos, subcutanat sau intratecal ca, de exemplu, o soluție sterilă sau suspensie); nazal; intraperitoneal; subcutanat; transdermic (de exemplu ca un plastru aplicat pe piele); și local (de exemplu, sub formă de cremă, unguent sau spray aplicat pe piele sau ca picătură de ochi). Compusul poate fi, de asemenea, formulat pentru inhalare. Detalii despre căile de administrare adecvate și compozițiile potrivite pentru acestea pot fi găsite în, de exemplu, brevetele SUA nr. 6.110.973, 5.763.493, 5.731.000, 5.541.231, 5.427.798, 5.358.970 și 4.172.896, precum și în brevetele citate aici.

Formulările pot fi prezentate în mod convenabil sub formă de dozare unitară și pot fi preparate prin orice metode bine cunoscute în domeniul farmaciei. Cantitatea de ingredient activ care poate fi combinată cu un material purtător pentru a produce o singură formă de dozare va varia în funcție de gazda tratată, de modul particular de administrare. Cantitatea de ingredient activ care poate fi combinată cu un material purtător pentru a produce o singură formă de dozare va fi în general acea

cantitate de compus care produce un efect terapeutic. În general, dintr-o sută la sută, această cantitate va varia de la aproximativ 1 la sută la aproximativ nouăzeci și nouă la sută de ingredient activ, de preferință de la aproximativ 5 la sută la aproximativ 70 la sută, cel mai preferabil de la aproximativ 10 la sută la aproximativ 30 la sută.

- 5 Metodele de preparare a acestor formulări sau compoziții includ etapa de aducere în asociere a unui compus activ, cum ar fi un compus al dezvăluirii, cu purtătorul și, opțional, unul sau mai multe ingrediente accesorii. În general, formulările sunt preparate prin asocierea uniformă și intimă a unui compus al prezentei dezvăluiri cu purtători lichizi sau purtători solizi fin divizați sau ambii, și apoi, dacă este necesar, modelarea produsului.
- 10 Formulările descrierii adecvate pentru administrare orală pot fi sub formă de capsule (inclusiv capsule de stropit și capsule de gelatină), cașete, pastile, tablete, pastile (folosind o bază aromată, de obicei zaharoză și salcâm sau tragacant), liofil, pulberi, granule, sau ca o soluție sau o suspensie într-un lichid neapos, sau ca pastile (folosind o bază inertă, cum ar fi gelatină și glicerină, sau zaharoză și salcam) și altele asemenea, fiecare conținând o cantitate predeterminată dintr-un compus din prezenta divulgare ca ingredient activ. Compozițiile sau compușii pot fi, de asemenea, administrați sub formă de bol, excipient sau pastă.
- 15 Pentru a prepara forme de dozare solide pentru administrare orală (capsule (inclusiv capsule de stropit și capsule de gelatină), tablete, pastile, drajeuri, pulberi, granule și altele asemenea), ingredientul activ este amestecat cu unul sau mai mulți purtători acceptabili farmaceutic, cum ar fi citratul de sodiu sau fosfat dicalcic și/sau oricare dintre următoarele: (1) materiale de umplutură sau diluanți, cum ar fi amidon, lactoză, zaharoză, glucoză, manitol și/sau acid silicic; (2) lianți, cum ar fi, de exemplu, carboximetilceluloză, alginat, gelatină, polivinil piroolidonă, zaharoză și/sau salcâm; (3) umectanți, cum ar fi glicerina; (4) agenți de dezintegrare, cum ar fi agar-agar, carbonat de calciu, amidon din cartofi sau tapioca, acid alginic, anumiți silicați și carbonat de sodiu; (5) agenți de întârziere a soluției, cum ar fi parafina; (6) acceleratori de absorbție, cum ar fi compuși de amoniu cuaternari; (7) agenți de umectare, cum ar fi, de exemplu, alcool cetilic și monostearat de glicerol; (8) absorbant, cum ar fi caolinul și argila bentonitică; (9) lubrifiant, cum ar fi talc, stearat de calciu, stearat de magneziu, polietilen glicoli solizi, laurilsulfat de sodiu și amestecuri ale acestora; (10) agenți de complexare, cum ar fi ciclodextrine modificate și nemodificate; și (11) agenți de colorare. În cazul capsulelor (incluzând capsulele de stropire și capsulele de gelatină), tabletelor și pastilelor, compozițiile farmaceutice pot cuprinde, de asemenea, agenți tampon. Compoziții solide de tip similar pot fi de asemenea folosite ca materiale de umplutură în capsule gelatinoase umplute puțin și mult, utilizând excipienți precum lactoză sau zaharuri din lapte, precum și polietilen glicoli cu greutate moleculară mare și altele asemenea.
- 35 O tabletă poate fi făcută prin comprimare sau turnare, opțional cu unul sau mai multe ingrediente accesorii. Tabletele comprimate pot fi preparate utilizând liant (de exemplu, gelatină sau hidroxipropilmetil celuloză), lubrifiant, diluant inert, conservant, dezintegrant (de exemplu, amidon glicolat de sodiu sau carboximetil celuloză de sodiu reticulat), agent activ de suprafață sau dispersant. Tabletele turnate se pot face prin turnarea într-o mașină adecvată a unui amestec de compus sub formă de pulbere umezit cu un diluant lichid inert.
- 40 Tabletele și alte forme de dozare solide ale compozițiilor farmaceutice, cum ar fi drajeuri, capsule (inclusiv capsule de stropire și capsule de gelatină), pastile și granule, pot fi opțional marcate sau preparate cu acoperiri și coji, cum ar fi acoperiri enterice și alte acoperiri cunoscute în domeniul formulării farmaceutice. Ele pot fi, de asemenea, formulate astfel încât să asigure eliberarea lentă sau controlată a ingredientului activ din acesta utilizând, de exemplu, hidroxipropilmetil celuloză în proporții variate pentru a furniza profilul de eliberare dorit, alte matrice polimerice, lipozomi și/sau microsfere. Ele pot fi sterilizate prin, de exemplu, filtrarea printr-un filtru de reținere a bacteriilor sau prin incorporarea agenților de sterilizare sub formă de compoziții solide sterile care pot fi dizolvate în apă sterilă sau în alt mediu steril injectabil imediat înainte de utilizare. Aceste compoziții pot conține, de asemenea, opțional agenți opacifianți și pot fi dintr-o compoziție care eliberează numai ingredientul (ingredientele) activ(e), sau preferențial, într-o anumită porțiune a tractului gastro-intestinal, opțional, într-un mod întârziat. Exemple de compoziții de incorporare care pot fi utilizate includ substanțe polimerice și ceruri. Ingredientul activ poate fi, de asemenea, sub formă micro-încapsulată, dacă este cazul, cu unul sau mai mulți dintre excipienții descriși mai sus.
- 55 Formulările compozițiilor farmaceutice pentru administrare rectală, vaginală sau uretrală pot fi prezentate ca un supozitor, care poate fi preparat prin amestecarea unuia sau mai multor compuși activi cu unul sau mai mulți excipienți sau purtători neiritanți adecvați care cuprind, de exemplu, unt de cacao, polietilen glicol, o ceară de supozitor sau un salicilat și care este solid la temperatura camerei, dar lichid la temperatura corpului și, prin urmare, se va topi în rect sau în cavitatea vaginală și va elibera compusul activ.
- 60

Alternativ sau suplimentar, compozițiile pot fi formulate pentru livrare printr-un cateter, stent, tub sau alt dispozitiv intraluminal. Livrarea prin astfel de dispozitive poate fi utilă în special pentru livrarea în vezică, uretră, ureter, rect sau intestin.

5 Formulările care sunt adecvate pentru administrarea vaginală includ, de asemenea, pesari, tamponi, creme, geluri, paste, spume sau formulări de pulverizare care conțin acești purtători care sunt cunoscuți în domeniu ca fiind adecvați.

Formele de dozare pentru administrarea topică sau transdermică includ pulberi, spray-uri, unguente, paste, creme, loțiuni, geluri, soluții, plasturi și inhalanți.

10 Compusul activ poate fi amestecat în condiții sterile cu un purtător acceptabil farmaceutic și cu orice conservanți, tamponi sau propulsori care ar putea fi necesari.

Unguentele, pastele, cremele și gelurile pot conține, pe lângă un compus activ, excipienți, cum ar fi grăsimi animale și vegetale, uleiuri, ceruri, parafine, amidon, tragacant, derivați de celuloză, polietilen glicoli, siliconi, bentonite, acid silicic, talc și oxid de zinc sau amestecuri ale acestora.

15 Pulberile și spray-urile pot conține, pe lângă un compus activ, excipienți precum lactoză, talc, acid silicic, hidroxid de aluminiu, silicați de calciu și pulbere de poliamidă sau amestecuri ale acestor substanțe. Spray-urile pot conține suplimentar propulsori obișnuiți, cum ar fi clorofluorhidrocarburi și hidrocarburi volatile nesubstituite, precum butan și propan.

20 Plasturii transdermici au avantajul suplimentar de a asigura livrarea controlată a unui compus din prezenta dezvoltare către organism. Astfel de forme de dozare pot fi realizate prin dizolvarea sau dispersarea compusului activ în mediul adecvat. Amplificatorii de absorbție pot fi folosiți, de asemenea, pentru a crește fluxul compusului pe piele. Rata unui astfel de flux poate fi controlată fie prin furnizarea unei membrane de control al vitezei, fie prin dispersarea compusului într-o matrice polimerică sau gel.

25 Formulările oftalmice, unguentele pentru ochi, pulberile, soluțiile și altele asemenea sunt, de asemenea, considerate ca făcând parte din scopul acestei dezvoltări. Exemplele de formulări oftalmice sunt descrise în publicațiile SUA nr. 2005/0080056, 2005/0059744, 2005/0031697 și 2005/004074 și brevetul SUA nr. 6.583.124. Dacă se dorește, formulările oftalmice lichide au proprietăți similare cu cele ale fluidelor lacrimale, umorului apos sau umorului vitros sau sunt compatibile cu astfel de fluide.

30 O cale de administrare preferată este administrarea locală (de exemplu, administrarea locală, cum ar fi picăturile pentru ochi sau administrarea printr-un implant).

Expresiile „administrare parenterală” și „administrat parenteral” așa cum sunt utilizate aici înseamnă moduri de administrare, altele decât administrarea enterală și topică, de obicei prin injecție, și includ, fără limitare, intravenos, intramuscular, intraarterial, intratecal, intracapsular, intraorbital, intracardiac, intradermic, injecție și perfuzie intraperitoneală, transtracheală, subcutanată, subcuticulară, 35 intraarticulară, subcapsulară, subarahnoidă, intraspinală și intrasternală. Compozițiile farmaceutice adecvate pentru administrare parenterală cuprind unul sau mai mulți compuși activi în combinație cu una sau mai multe soluții sterile izotonice neapoase acceptabile farmaceutic, dispersii, suspensii sau emulsii sau pulberi sterile care pot fi reconstituite în soluții sterile injectabile sau dispersii chiar înainte de utilizare, care poate conține antioxidanți, tamponi, bacteriostatice, substanțe dizolvate care fac formularea izotonică cu sângele primitorului destinat sau agenți de suspendare sau îngroșare. 40 Exemple de purtători neapoși care pot fi folosiți în compozițiile farmaceutice din dezvoltare includ etanol, polioli (cum ar fi glicerol, propilen glicol, polietilen glicol și altele asemenea) și amestecuri adecvate ale acestora, uleiuri vegetale, cum ar fi uleiul de măsline și esteri organici injectabili, cum ar fi oleat de etil. Fluiditatea adecvată poate fi menținută, de exemplu, prin utilizarea materialelor de

45 acoperire, cum ar fi lecitina, prin menținerea dimensiunii necesare a particulelor în cazul dispersiilor și prin utilizarea agenților tensioactivi.

Aceste compoziții pot conține, de asemenea, adjuvanți precum conservanți, agenți de umectare, agenți de emulsionare și agenți de dispersare. Prevenirea acțiunii microorganismelor poate fi asigurată prin includerea diferiților agenți antibacterieni și antifungici, de exemplu, paraben, clorobutanol, fenol, 50 acid sorbic și altele asemenea. De asemenea, poate fi de dorit să se includă în compoziții agenți izotoni, cum ar fi zaharurile, clorura de sodiu și altele asemenea. În plus, absorbția prelungită a formei farmaceutice injectabile poate fi realizată prin includerea unor agenți care întârzie absorbția, cum ar fi monostearatul de aluminiu și gelatina.

55 În unele cazuri, pentru a prelungi efectul unui medicament, este de dorit să se încetinească absorbția medicamentului din injecția subcutanată sau intramusculară.

Acest lucru poate fi realizat prin utilizarea unei suspensii lichide de material cristalin sau amorf cu o solubilitate redusă a apei. Alternativ, absorbția întârziată a unei forme medicamentoase administrate parenteral este realizată prin dizolvarea sau suspendarea medicamentului într-un vehicul petrolier.

60 Formele de depozit injectabile sunt realizate prin formarea matricilor microincapsulate ale compușilor în cauză în polimeri biodegradabili, cum ar fi polilactidă-poliglicolidă. În funcție de raportul dintre

medicament și polimer și de natura polimerului utilizat, viteza de eliberare a medicamentului poate fi controlată.

Exemple de alți polimeri biodegradabili includ poli(ortoesteri) și poli(anhidride). Formulările injectabile de depot sunt, de asemenea, preparate prin prinderea medicamentului în lipozomi sau microemulsii care sunt compatibile cu țesutul corpului.

Pentru utilizare în metodele acestei dezvoltări, compușii activi pot fi dați ca atare sau ca o compoziție farmaceutică conținând, de exemplu, 0,1 până la 99,5% (mai preferabil, 0,5 până la 90%) de ingredient activ în combinație cu un purtător acceptabil farmaceutic.

Metodele de introducere pot fi, de asemenea, furnizate de dispozitive reîncărcabile sau biodegradabile.

Diferite dispozitive polimerice cu eliberare lentă au fost dezvoltate și testate *in vivo* în ultimii ani pentru eliberarea controlată a medicamentelor, inclusiv proteinice biofarmaceutice. O varietate de polimeri biocompatibili (inclusiv hidrogeluri), incluzând atât polimeri biodegradabili cât și non-degradabili, pot fi folosiți pentru a forma un implant pentru eliberarea susținută a unui compus într-un anumit situs țintă.

Nivelurile reale de dozare ale ingredientelor active din compozițiile farmaceutice pot fi variate astfel încât să se obțină o cantitate de ingredient activ care este eficientă pentru a obține răspunsul terapeutic dorit pentru un anumit pacient, compoziție și mod de administrare, fără a fi toxic pentru pacient.

Nivelul de dozare selectat va depinde de o varietate de factori, inclusiv activitatea compusului particular sau a combinației de compuși folosiți, sau esterul, sarea sau amida acestuia, calea de administrare, timpul de administrare, viteza de excreție a compusului (compușilor) particular utilizat(i), durata tratamentului, alte medicamente, compuși și/sau materiale utilizate în combinație cu compusul (compușii) particular folosit, vârsta, sexul, greutatea, starea, starea generală de sănătate și istoricul medical anterior al pacientului care urmează a fi tratat și factori similari bine cunoscuți în domeniul medical.

Un medic sau un medic veterinar cu abilități obișnuite în domeniu poate determina și prescrie cu ușurință cantitatea eficientă terapeutic din compoziția farmaceutică necesară. De exemplu, medicul sau medicul veterinar ar putea începe dozele de compoziție farmaceutică sau compus la niveluri mai mici decât cel necesar pentru a obține efectul terapeutic dorit și a crește treptat dozajul până când se obține efectul dorit. Prin "cantitate eficientă terapeutic" se înțelege concentrația unui compus care este suficientă pentru a obține efectul terapeutic dorit. În general, se înțelege că cantitatea efectivă de compus va varia în funcție de greutatea, sexul, vârsta și istoricul medical al subiectului. Alți factori care influențează cantitatea efectivă pot include, dar nu se limitează la, severitatea stării pacientului, tulburarea tratată, stabilitatea compusului și, dacă se dorește, un alt tip de agent terapeutic administrat împreună cu compusul dezvoltării. O doză totală mai mare poate fi administrată prin mai multe administrări ale agentului. Metode de determinare a eficacității și dozării sunt cunoscute specialiștilor în domeniu (Isselbacher și colab. (1996) Harrison's Principles of Internal Medicine 13 ed., 1814-1882).

În general, o doză zilnică adecvată dintr-un compus activ utilizat în compozițiile și metodele dezvoltării va fi acea cantitate de compus care este cea mai mică doză eficientă pentru a produce un efect terapeutic. O astfel de doză eficientă va depinde în general de factorii descriși mai sus.

Dacă se dorește, doza zilnică eficientă a compusului activ poate fi administrată ca una, două, trei, patru, cinci, șase sau mai multe subdoze administrate separat la intervale adecvate pe tot parcursul zilei, opțional, în forme de dozare unitare. În anumite variante ale prezentei dezvoltări, compusul activ poate fi administrat de două sau de trei ori pe zi. În realizări preferate, compusul activ va fi administrat o dată pe zi.

Pacientul care primește acest tratament este orice animal care are nevoie, inclusiv primatelor, în special oamenii și alte mamifere, cum ar fi ecvine, bovine, porcine și ovine; și păsările de curte și animalele de companie în general.

În anumite variante de realizare, compușii dezvoltării pot fi utilizați singuri sau administrați împreună cu un alt tip de agent terapeutic. Așa cum este utilizat aici, expresia "administrare conjugată" se referă la orice formă de administrare a doi sau mai mulți compuși terapeutici diferiți, astfel încât al doilea compus este administrat în timp ce compusul terapeutic administrat anterior este încă eficient în organism (de exemplu, cei doi compuși sunt simultan eficace la pacient, care poate include efecte sinergice ale celor doi compuși). De exemplu, diferiții compuși terapeutici pot fi administrați fie în aceeași formulare, fie într-o formulare separată, fie concomitent, fie secvențial. În anumite variante de realizare, diferiții compuși terapeutici pot fi administrați în decurs de o oră, 12 ore, 24 ore, 36 ore, 48 ore, 72 ore sau o săptămână unul de altul. Astfel, o persoană care primește un astfel de tratament poate beneficia de un efect combinat al diferiților compuși terapeutici.

În anumite variante de realizare, administrarea în comun a compușilor dezvoltării cu unul sau mai mulți agenți terapeutici suplimentari (de exemplu, unul sau mai mulți agenți chimioterapeutici suplimentari) oferă o eficacitate îmbunătățită în raport cu fiecare administrare individuală a

compusului dezvoltării (de exemplu, , compus cu formula (I*)) sau unul sau mai mulți agenți terapeutici suplimentari.

În anumite astfel de realizări, administrarea conjugată oferă un efect aditiv, în care un efect aditiv se referă la suma fiecăruia dintre efectele administrării individuale a compusului din dezvoltare și a unuia sau mai multor agenți terapeutici suplimentari.

Această dezvoltare include utilizarea sărurilor acceptabile farmaceutic ale compușilor dezvoltării în compozițiile și metodele prezentei dezvoltării. Termenul "sare acceptabilă farmaceutic" așa cum este utilizat aici include săruri derivate din acizi anorganici sau organici incluzând, de exemplu, clorhidric, bromhidric, sulfuric, azotic, percloric, fosforic, formic, acetic, lactic, maleic, fumaric, succinic, tartric, glicolic, salicilic, citric, metansulfonic, benzensulfonic, benzoic, malonic, trifluoroacetic, tricloracetic, naftalen-2-sulfonic, oxalic, mandelic și alți acizi. Formele de sare acceptabile farmaceutic pot include forme în care raportul dintre moleculele care conțin sare nu este 1: 1. De exemplu, sarea poate cuprinde mai mult de o moleculă de acid anorganic sau organic pe moleculă de bază, cum ar fi două molecule de acid clorhidric pe moleculă de compus cu Formula (I*). Ca un alt exemplu, sarea poate cuprinde mai puțin de o moleculă de acid anorganic sau organic pe moleculă de bază, cum ar fi două molecule de compus cu Formula (I*) per moleculă de acid tartric.

În alte variante de realizare, sărurile avute în vedere ale dezvoltării includ, dar nu sunt limitate la, săruri de alchil, dialchil, trialchil sau tetra-alchil amoniu. În anumite variante de realizare, sărurile avute în vedere ale dezvoltării includ, dar nu se limitează la, L-arginină, benentamină, benzatină, betaină, hidroxid de calciu, colină, deanol, dietanolamină, dietilamină, 2-(dietilamino)etanol, etanolamină, etilendiamină, N-metilglucamină, hidrabamină, 1H-imidazol, litiu, L-lizină, magneziu, 4-(2-hidroxietyl) morfolină, piperazină, potasiu, 1-(2-hidroxietyl)pirolidină, sodiu, trietanolamină, trometamină și săruri de zinc. În anumite variante de realizare, sărurile avute în vedere ale dezvoltării includ, dar nu se limitează la, Na, Ca, K, Mg, Zn sau alte săruri metalice.

Sărurile de adiție acidă acceptabile farmaceutic pot exista, de asemenea, ca diferiți solvați, cum ar fi cu metanol, etanol, dimetilformamidă și altele asemenea. Se pot prepara și amestecuri de astfel de solvați. Sursa unui astfel de solvat poate fi din solventul de cristalizare, inerent solventului de preparare sau cristalizare, sau accidental a unui astfel de solvent.

Agenți de umectare, emulgatori și lubrifianți, cum ar fi laurilsulfat de sodiu și stearat de magneziu, precum și agenți de colorare, agenți de eliberare, agenți de acoperire, agenți de îndulcire, aromatizare și parfumare, conservanți și antioxidanți pot fi de asemenea prezenți în compoziții.

Exemple de antioxidanți acceptabili farmaceutic includ: (1) antioxidanți solubili în apă, cum ar fi acid ascorbic, clorhidrat de cisteină, bisulfat de sodiu, metabisulfat de sodiu, sulfat de sodiu și altele asemenea; (2) antioxidanți solubili în ulei, cum ar fi palmitat de ascorbil, hidroxianisol butilat (BHA), hidroxitoluen butilat (BHT), lecitină, galat de propil, alfa-tocoferol și altele asemenea; și (3) agenți de chelare a metalelor, cum ar fi acidul citric, acidul etilendiamin tetraacetic (EDTA), sorbitolul, acidul tartric, acidul fosforic și altele asemenea.

Dezvoltarea fiind acum descrisă în general, va fi mai ușor înțeleasă prin referire la următoarele exemple care sunt incluse doar pentru ilustrarea anumitor aspecte și exemple de realizare a prezentei dezvoltării și nu sunt destinate să limiteze dezvoltarea.

Exemple

Exemplele care sunt în afara sferei revendicării sunt destinate numai drept referință.

Abrevieri:

ACN = acetonitril

Boc = terț-butiloxycarbonil

Bn = benzii

Cbz sau Z = benziloxycarbonil

COD = ciclooctadienă

DCM = clorură de metilen sau diclorometan

DMAp = 4- (dimetilamino)piridină

DMF = dimetilformamidă

dppe = etilenebis(difenilfosfină)

EDC sau EDCI = N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimidă

EtOAc = acetat de etil

izo-Bu (OH)₂ = acid izobutilboronic

LiHMDS - litiu bis (trimetilsilil)amidă

OSu = N-hidroxisuccinimidă

TBAF = fluor de tetrabutilamoniu hidrat

TFA = acid trifluoroacetic

THF = tetrahidrofuran

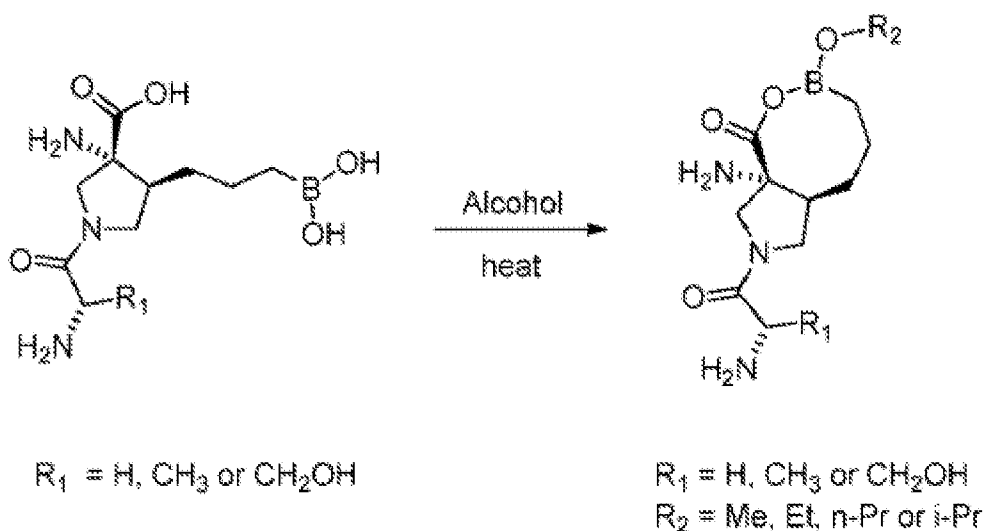
TMS = trimetilsilan

5 Z-Ala-OSu = ester hidroxisuccinimidă benziloxycarbonil-L-alanină

Z-OSu = N- (benziloxycarboniloxy)succinimidă

Pin = pinacol

10 *Exemplul 1: Procedura generală pentru formarea complexului alcoolat.*



15 Aminoacidul acidului boronic (200 mg) a fost suspendat în alcool anhidru (20 mL). Suspensia a fost agitată la 70°C timp de 14 ore, rezultând dizolvarea completă a compusului. Condensatorul de reflux a fost schimbat într-un cap de distilare mic și masa de reacție a fost distilată (la presiune atmosferică (cu un tub de uscare Drierite atașat pentru a exclude umezeala) până când soluția fierbinte a început să devină tulbure (aproximativ jumătate din alcool a fost colectat în timpul distilării). S-a adăugat alcool anhidru (10 mL) și apoi masa de reacție a fost încălzită la 80°C și agitată la 80°C pentru încă 4 ore.

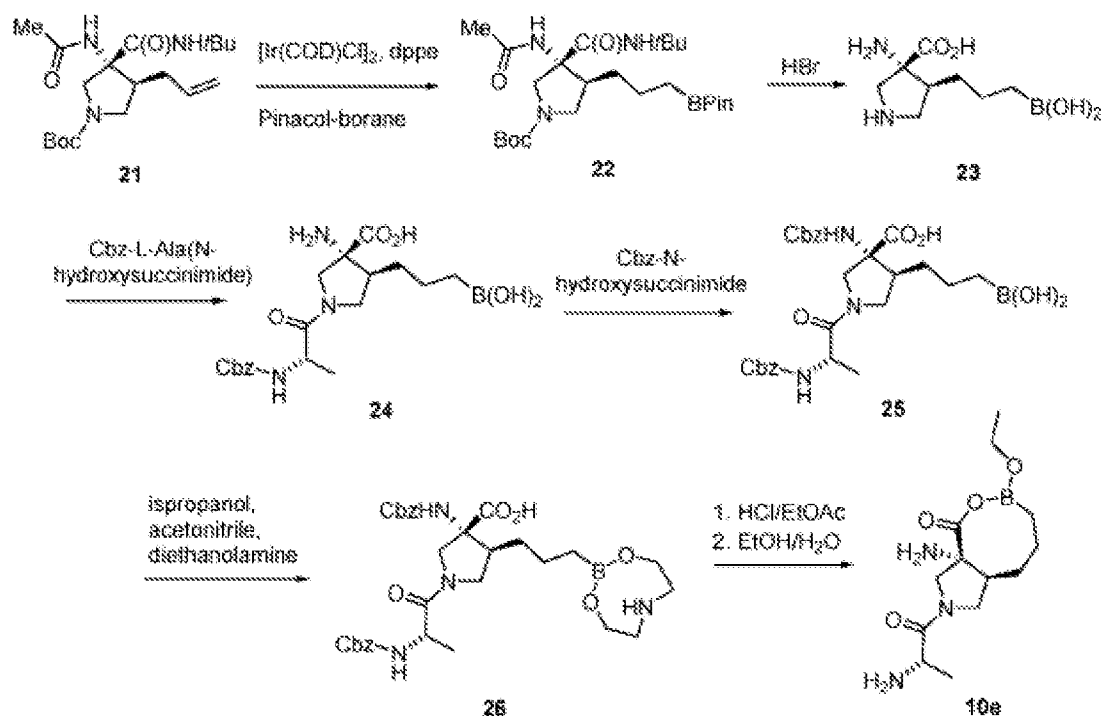
20 Procesul de distilare a fost repetat până când soluția a devenit din nou tulbure (~ 10 ml distilat colectat). S-a adăugat din nou alcool anhidru (10 mL) și apoi reacția a fost încălzită la 80°C și agitată la 80°C pentru încă 2 ore. Procesul de distilare a fost repetat până când soluția tocmai a început să devină tulbure (~15 ml distilat colectat). Soluția rămasă s-a lăsat să se răcească la temperatura camerei și apoi s-a filtrat și s-a uscat rapid prin aspirație, apoi s-a uscat în continuare sub vid înalt (38mTor) la temperatura camerei timp de cel puțin 2 ore pentru a da produsul sub formă de pulbere de culoare alb murdar până la galben pal.

25

Exemplul 2: Metodă sintetică exemplificativă pentru inhibitorul arginazei

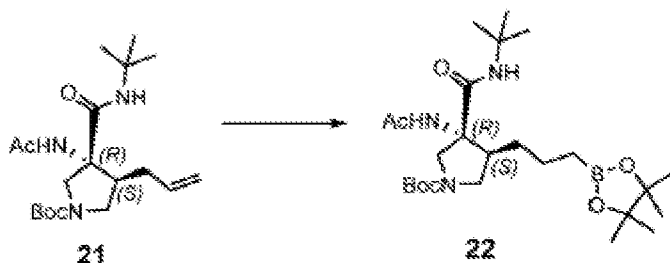
[0672]

30 **Sinteza (6aS, 9aR)-8-(L-alanil)-9a-amino-3-etoxioctahidro-[1,2]oxaborocino[6,7-c] pirol-1(3H)-onă (10e).**



Compusul de pornire **21** (racemic) a fost preparat așa cum s-a descris în WO2012/ 058065 la pagina 48-50. Rezoluția s-a făcut prin cromatografie chirală. Compusul racemic **21** a fost rezolvat pe o coloană CHIRALPAK® IB cu fază staționară chirală (Daicel Chiral Technologies) folosind heptan-etanol ca eluant pentru a produce enantiomerul rezolvat al compusului **21**.

Hidroborare catalizată de iridiu pentru a da **22**



Un balon de reacție de 10 L cu diclormetan (5 L) a fost evacuat la aproximativ 250 mBar și presiunea a fost eliberată cu azot. Procedura a fost repetată de două ori și reacția a fost efectuată în atmosferă de azot. S-au adăugat diclorură de bis(1,5-ciclooctadienă)diiridiu(I) (26,00 g, 38,7 mmol, 0,03 echiv.) și etilenbis (difenilfosfină) (30,85 g, 77,4 mmol, 0,06 echiv.) și amestecul a fost agitat la 13-15°C până când s-a observat formarea unei soluții clare. S-a adăugat compusul **21** (rezolvat, 466,3 g, 1,269 mol) și amestecul a fost agitat la 15-17°C pentru o perioadă de 30 minute. Soluția roșu închis rezultată a fost răcită la 0°C și s-a adăugat 4,4,5,5-tetrametil-1, 3,2-dioxaborolan(224,0 g, 1,750 mol, 1,38 echiv.) la - 2 până la + 2°C pe o perioadă de o oră. Amestecul de reacție a fost agitat la -2 până la + 2°C pentru o perioadă de 2 ore și HPLC a indicat o conversie de 90,7%. După agitarea pentru încă 14 ore la 18-22°C, HPLC a indicat o conversie de 98,9%.

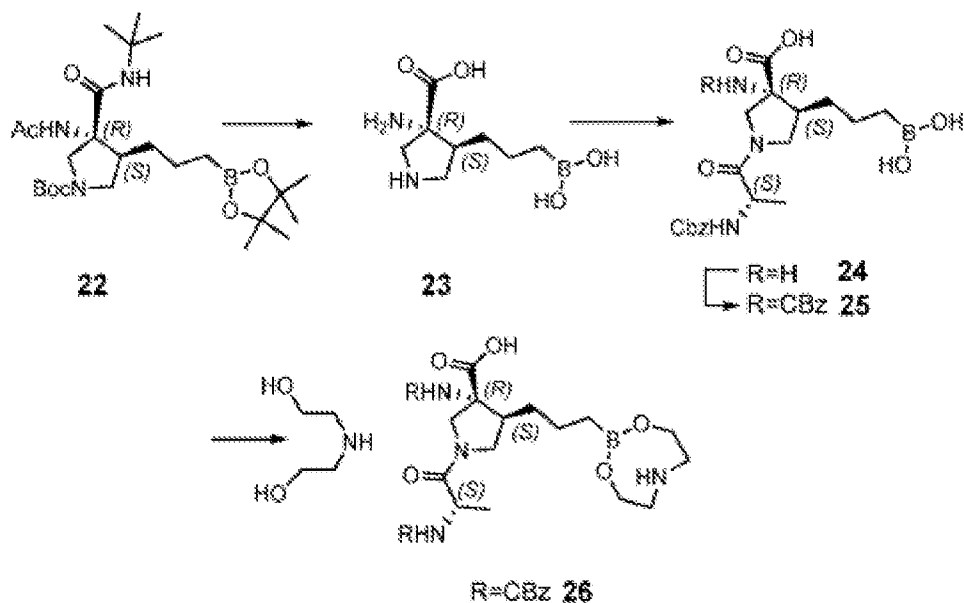
La amestecul de reacție s-a adăugat acetonitril (2,2 L). Amestecul a fost încălzit pentru distilare la 30-35°C sub presiune redusă (470 mBar), iar 2,7 L au fost distilați. La reziduu s-a adăugat acetonitril (2,2 L). Amestecul a fost încălzit pentru distilare la 35-38°C sub presiune redusă (350-250 mBar) și 2,2 L au fost distilați. La reziduu s-a adăugat acetonitril (2,2 L). Amestecul a fost încălzit pentru distilare la 55-40°C sub presiune redusă (240-155 mBar) și 3,7 L au fost distilați.

Suspensia reziduală (~1300 mL) a fost agitată la 20-23°C peste noapte și precipitatul a fost izolat prin filtrare. Turta cu filtru a fost spălată cu acetonitril rece (0-10°C) (1,5 L) și uscată la o greutate

constantă la 40°C într-un cuptor de uscare aerisit. S-a obținut randamentul compusului **22**: 466,5 g (74%).

Pregătirea compusului **26**

5



S-au adăugat HBr 48% (aq., 500 mL) și compusul **22** (250 g, 505 mmol) într-un balon cu fund rotund de 2 L, cu 3 găuri. Amestecul a fost încălzit pentru distilare și distilarea a fost continuată până la atingerea unei temperaturi interne de 120°C.

10 Amestecul a fost agitat la 120°C timp de încă 2 ore. Amestecul a fost lăsat să se răcească la temperatura camerei. S-a adăugat apă (0,5 L) și amestecul de reacție a fost extras cu toluen (1 L). Atmosfera a fost schimbată cu azot și amestecul apos a fost răcit la 0°C și soluția apoasă de compus **23** a fost lăsată peste noapte. PH-ul amestecului a fost ajustat la 9,7 cu NaOH (27,65%, 460 mL), urmat de adăugarea de acetonitril (750 mL). S-a adăugat Z-Ala-OSu (323 g, 1009 mmol, 2 echiv.) și

15 pH-ul a fost continuu ajustat la 9,5-10,0 cu NaOH (27,65%, 175 mL). După 1,5 ore conversia a fost >98% (TLC). PH-ul a fost ajustat la 3,3 cu HBr 48% (apos, 207 mL) și amestecul de reacție a fost lăsat să se încălzească la temperatura camerei. Amestecul a fost extras cu toluen (1,14 L) și de două ori cu acetat de etil (2 x 1,14 L).

20 Cele două faze de acetat de etil au fost extrase din nou de două ori cu apă (2 x 225 mL). Fazele apoase combinate, conținând compusul **24**, au fost menținute sub azot la 0°C peste noapte.

PH-ul amestecului a fost ajustat la 10,4 cu NaOH (27,65%, 207 mL) și temperatura a fost lăsată să crească la 10-20°C. S-a adăugat acetonitril (750 mL), urmat de Z-OSu (176 g, 707 mmol, 1,4 echiv.) și pH-ul amestecului a fost continuu ajustat la 10,0-10,5 cu NaOH (27 65%, 112 mL). Reacția a fost lăsată să continue timp de 3 ore până când s-a observat o conversie >95% (HPLC, comparație cu standardul). PH-ul a fost ajustat la 3,2 cu HBr 48% (aq., 300 mL). S-a adăugat acetat de etil (1,14 L) și amestecul a fost agitat puternic. Fazele au fost separate și fazele organice combinate dând compusul **25** care a fost ținut în congelator peste noapte.

Soluția de acetat de etil din compusul **25** a fost evaporată sub presiune redusă la o temperatură de baie de apă de 50°C până la uscare. S-a adăugat acetonitril (200 mL) și evaporarea a fost continuată până la uscare. Reziduul s-a dizolvat în acetonitril (3,63 L) la 40°C și s-a adăugat izopropanol (225 mL). Dietanolamina (95,9 g, 912 mmol) a fost dizolvată în izopropanol (150 mL) și acetonitril (150 mL). Soluția de dietanolamină a fost adăugată la soluția de acetonitril /izopropanol a compusului **25** la 40°C timp de 10 minute. Soluția a fost înșămânțată cu compusul **26** și răcită la temperatura camerei. Precipitațiile au fost foarte lente și au trebuit lăsate peste noapte, unde s-a obținut o suspensie groasă.

35 Suspensia a fost filtrată lent și turta de filtrare a fost spălată cu 2 L de 10% izopropanol/acetonitril. O parte din tortul filtrant a fost uscat, obținându-se un randament de 83% (276,2 g).

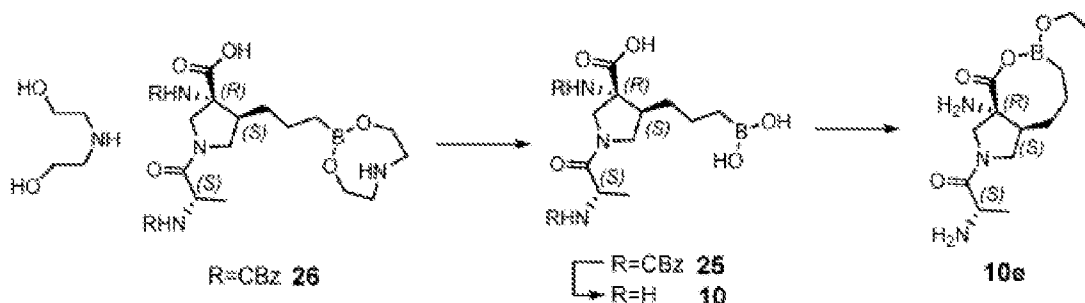
Partea principală (271,6 g) a materialului a fost re-precipitată prin suspendarea acestuia în izopropanol (400 mL) și acetonitril (900 mL). Solidul a fost dizolvat la temperatura de reflux. S-a adăugat acetonitril (2,7 L) și soluția a fost lăsată să se răcească la temperatura camerei. La 45°C s-au observat precipitări. După 5 ore suspensia groasă a fost filtrată și turta de filtrare a fost spălată cu 1,5 L de 10%

40

izopropanol/acetonitril. Solidul a fost uscat peste noapte in vid la 25°C, obținându-se 239,2 g de compus **26** (recuperare 88%, randament total 72%).

Prepararea compusului 10e

5



La un balon cu fund rotund cu trei gâturi, a fost adăugată apă (2,4 L) și HCl 36% (aq, 75 g). S-a adăugat acetat de etil (2,45 L) urmat de compusul **26** (250 g, 343 mmol). Amestecul a fost agitat până cand solidul s-a dizolvat. Fazele au fost separate și faza apoasă a fost extrasă cu acetat de etil (1,22 L). Fazele organice combinate au fost uscate pe sulfat de magneziu (190 g). Suspensia a fost filtrată și turta de filtrare a fost spălată cu acetat de etil (560 mL). Filtratul și spălarea au fost evaporate sub presiune redusă la o temperatură a băii de apă de 50°C pentru a da **25** brut sub formă de spumă albă. S-au adăugat etanol (2,4 L) și apă (100 mL) și amestecul a fost agitat până când s-a obținut o soluție. Sistemul a fost evacuat la <180 mbar și vidul a fost eliberat cu azot de trei ori. S-a adăugat Pd/C 10% (umed, 57,7% apă, 35,9 g). Sistemul a fost evacuat la <180 mbar și vidul a fost eliberat cu azot o dată și cu hidrogen de trei ori. Hidrogenarea a fost continuată peste noapte la temperatura camerei, apoi atmosfera a fost schimbată cu azot și s-a adăugat o altă porție de Pd/C 10% (umed, 57,7% apă, 4,5 g). Atmosfera a fost schimbată cu hidrogen, iar hidrogenarea a fost continuată pentru încă o noapte. Suspensia a fost filtrată pe celită (83 g), iar turta de filtrare a fost spălată cu un amestec de etanol (400 mL) și apă (16,7 mL) pentru a da o soluție brută de **10**. Filtratul a fost evaporat sub presiune redusă în porțiuni la o temperatură de baie de apă de 50°C până la un volum de 350-400 mL. S-a adăugat etanol (600 mL) și soluția a fost înșămânțată cu compusul **10e**. Suspensia subțire a fost concentrată la același volum sub presiune redusă și la o temperatură a băii de apă de 50°C. Suspensia a fost menținută la -15°C timp de trei zile. Suspensia a fost lăsată să se încălzească la aproximativ 0°C și apoi filtrată (GF-A). Turta cu filtru a fost spălată cu etanol (3 x 100 mL). Solidul a fost uscat la 50°C sub vid peste noapte pentru a da 82,8 g de compus **10e**. Acest material ar putea fi purificat în continuare așa cum este descris mai jos.

Compusul **10e** (77,5 g) a fost suspendat în etanol (1,1 L) și încălzit la 60-62°C timp de 6 ore și 15 min. Suspensia a fost răcită la 2°C și agitată peste noapte. Suspensia a fost filtrată și turta de filtrare a fost spălată cu etanol (400 mL). Solidul a fost uscat la 50°C sub vid peste noapte pentru a da 71,5 g de compus **10e** ca un solid alb.

O probă analitică sau **10e** a fost preparată după cum urmează: 2g de **10e** au fost suspendate în etanol anhidru suficient (~70 mL) pentru a dizolva complet materialul la 80°C. Această soluție a fost încălzită la 80°C timp de 2 ore sub o atmosferă de azot uscat.

Condensatorul de reflux a fost schimbat într-un cap mic mic și masa de reacție a fost distilată (la presiune atmosferică, cu un tub de uscare atașat pentru a exclude umezeala) până când soluția fierbinte a început să devină tulbure (aproximativ 40 mL de etanol au fost colectați în timpul distilării). Această procedură a fost repetată de încă două ori, iar soluția rămasă a fost lăsată să se răcească la TC și apoi filtrată și uscată rapid prin aspirație, și apoi uscată în continuare sub vid înalt (40 mTor) la TC timp de 2 ore pentru a da o probă analitică de **10e** ca pulbere albă.

Compusul **10e**. 400MHz, d6-DMSO: (populație de rotamer 3:2) d 7,01-6,80 (2H, br m, exch), 3,81 (1H, d, J = 12,8 Hz), 3,68 (0,6H, dd, J = 9,8, 7,5 Hz), 3,62 (0,4H, dd, J = 11,3, 7,8 Hz), 3,53 (0,4H, d, J = 10,4 Hz), 3,48-3,35 (3H, m), 3,20 (0,6 H, d, J = 12,5 Hz), 3,13 (0,6H, dd, J = 11,7, 9,7 Hz), 2,81 (0,4H, t, J = 11,6 Hz), 2,42 (0,6H, m) și 2,30 (0,4H, m), 1,83-1,70 (2H, m), 1,62 (2H, br s, exch), 1,44-1,37 (1H, m), 1,09-1,04 (6H, m, CH₃CH₂ și CH₃CHN), 0,98 (1H, dd, J = 15, 12,4 Hz), 0,65 (1 H, dd, J = 14,7, 5,6 Hz) și 0,42 (1 H, m). ¹¹B-RMN (400 MHz, DMSO)δ: 7,85 ppm.

FTIR (difracție pulbere) (cm⁻¹): 2905 (w), 1722 (s), 1646 (s), 1623 (s), 1271 (s), 1119 (s), 1067 (m), 658 (m) și 562 (m).

800 mg din proba analitică de **10e** s-au dizolvat în cantitatea minimă de etanol (~30 mL) la temperatura camerei. Această soluție a fost lăsată să stea, la temperatura camerei și presiune, într-un

desicator, prevăzut cu un tub de uscare DRIERITE® pentru a exclude umezeala, pentru a permite etanolului să se evapore încet, provocând formarea lentă a cristalelor fine pe parcursul a 10 zile. Aceste cristale au fost filtrate sub aspirație, spălate rapid cu etanol rece (5°C) și apoi uscate sub vid înalt (40 mTor) la temperatura camerei timp de 14 ore pentru a da produsul (386 mg) sub formă de cristale albe potrivite pentru cristalografie.

Determinarea structurii razelor X.

Datele de difracție la temperatură scăzută (scanări ω) au fost colectate pe un difractometru Rigaku MicroMax-007HF cuplat la un detector Saturn994 + CCD cu Cu K α ($\lambda = 1,54178$ Å) pentru structura lui **10e**. Imaginile de difracție au fost procesate și scalate utilizând software-ul Rigaku CrystalClear (CrystalClear și Crystal Structure; Rigaku / MSC: The Woodlands, TX, 2005). Structura a fost rezolvată cu SHELXT și a fost rafinată împotriva F^2 pe toate datele prin cele mai mici pătrate cu matrice completă cu SHELXL (Sheldrick, G. M. Acta Cryst. 2008, A64, 112- 122). Toți atomii non-hidrogen au fost rafinați anizotrop. Atomii de hidrogen au fost incluși în model în poziții calculate geometric și rafinați utilizând un model de echitație. Parametrii izotropi de deplasare ai tuturor atomilor de hidrogen au fost fixați la 1,2 ori valoarea U a atomilor de care sunt legați (de 1,5 ori pentru grupările metil). Toți atomii de hidrogen asociați cu atomii de azot au fost găsiți pe harta diferenței. Distanțele N-H au fost restranse la 0,92(2), așa cum sugerează harta diferenței. Parametrii deplasării atomice au fost lăsați să se rafineze liber. Atomul de hidrogen asociat cu etanolul a fost plasat și reținut geometric. S-au identificat toți atomii de hidrogen implicați în legarea hidrogenului și s-au rafinat valorile asociate ale donatorului/ acceptorului.

Structura lui **10e** obținută prin difracție cu raze X este prezentată în FIG. 1 la 50% niveluri de probabilitate a elipsoidului termic. Această structură este în concordanță cu desenele liniare pentru **10e** prezentate în text. Anumite date despre cristale și rafinamentul structurii pentru **10e** sunt furnizate în Tabelul 2.

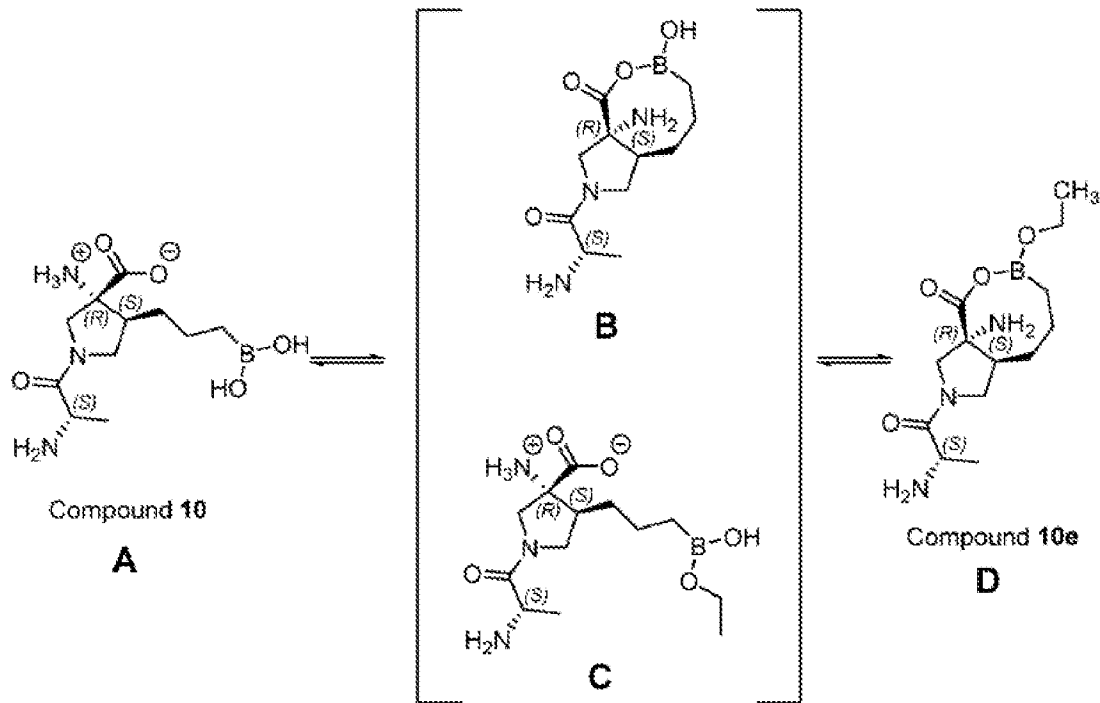
Tabelul 2. Date privind cristallul și rafinamentul structurii pentru **10e**.

Formula empirică	C14 H26 N3 O4.50	
Greutate formula	319.19	
Temperatura	93(2) K	
Lungime de undă	1.54178 Å	
Sistem cristal	Ortorombic	
Grup spațiu	P212121	
Dimensiuni unitare celulă	a = 9.7668(7) Å b = 11.6068(8) Å c = 29.707(2) Å	$\alpha = 90^\circ$ $\beta = 90^\circ$ $\gamma = 90^\circ$
Volum	3367.6(4) Å ³	
Z	8	
Densitate (calculată)	1.259 Mgfm ⁻³	
Coeficient absorbție	0.761 mm ⁻¹	
F(000)	1376	
Dimensiune cristal	0.200 x 0.200 x 0.010 mm ³	
Domeniu Theta colectare date	4.089 la 66.565°	
Domenii index	-11 ≤ h ≤ 11, -13 ≤ k ≤ 13, -35 ≤ l ≤ 35	
Reflecții colectate	111128	
Reflecții independente	5944 [R(int) = 0.1161]	
Complet la theta = ;66.565"	99.9%	
Corecție Absorbție	Semi-empirică din echivalenți	
Transmisie max. și min.	1.000 și 0.727	
Metodă rafinare	Matrice totală ultimele-pătrate pe F ²	
Date I restrangeri/ parametri	5944/8'444	
Goodness-of-fit on F ²	1.171	
Indici R finali [I>2sigma{I}]	R1 = 0.0642, wR2 = 0.1681	
Indici R (toate datele)	R1 = 0.0739, wR2 = 0.1741	
Parametru absolut structură	-0.10(8)	
Dif. cea mai mare vârf și gol	0.330 și -0.227 eÅ ⁻³	

Conversia compusului **10** în compusul **10e** reprezintă un echilibru și compoziția amestecului depinde de compoziția solventului. Formarea **10e** are loc la tratarea compusului **10** cu etanol anhidru. Această

transformare are loc probabil prin intermediari **B** și/sau **C** așa cum se arată în Schema 1. Compusul **10e** este specia predominantă formată prin tratarea lui **10** cu etanol absolut și îndepărtarea apei prin distilare sau prin reapătrunderea materialului cu etanol absolut fierbinte. Probele de **10** care au suferit o prelucrare mai puțin extinsă (în etanol) pentru îndepărtarea apei conțin amestecuri de **10e** și intermediari A, B sau C (Schema 1).

Schema 1. Interconversia compușilor **10** și **10e**



Etanolatul izolat (compusul **10e**) hidrolizează rapid în condiții fiziologice sau în orice alte condiții apoase în forma liberă de acid boronic liber, compusul **10**, care poate exista într-un echilibru de formă deschisă **A** și formă închisă **B**. Ar trebui înțeles în aceste descrieri structuri, fragmentele NH_2 există fiecare într-un echilibru de forme protonate (sare) și neprotonate (bază liberă), iar descrierile de mai sus nu sunt destinate să reprezinte o formă fixă pentru oricare dintre aceste fragmente. Prezența altor acizi și/sau baze într-o soluție va afecta aceste echilibre, așa cum va fi înțeles de către specialiștii în domeniu.

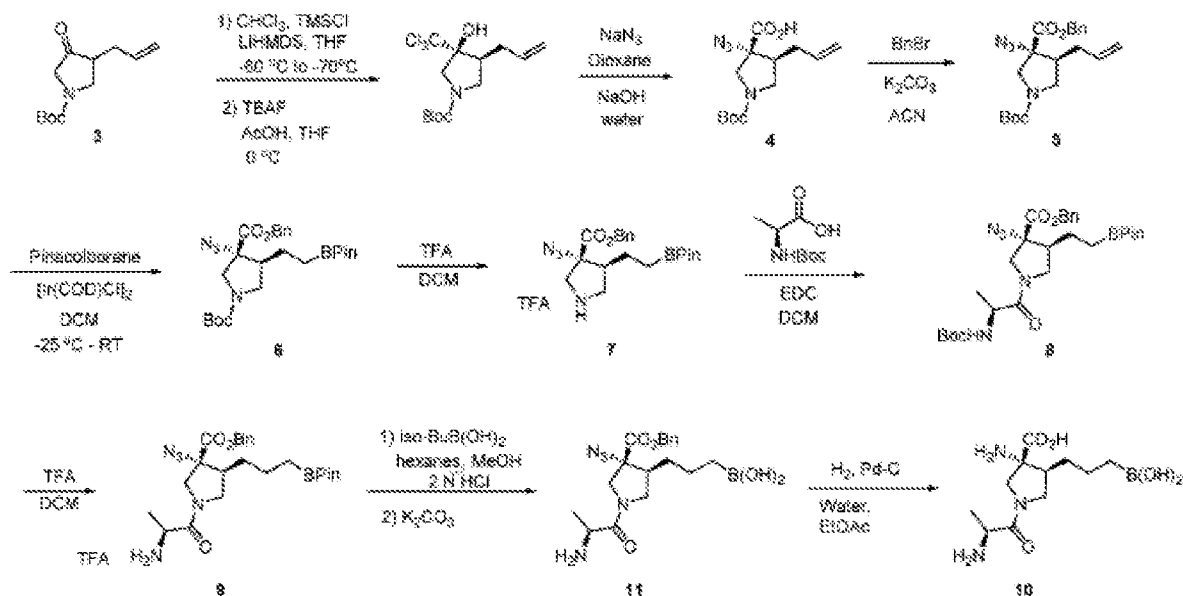
Conversia rapidă a compusului **10e** în compusul **10** în apă a fost confirmată de similaritatea unui spectru de **10e** în D_2O la un spectru de **10** în D_2O . Când o probă de compus **10e** a fost dizolvată în D_2O și spectrele au fost înregistrate imediat (timp scurs <5 minute), spectrele observate sunt identice cu spectrele compusului **10** (acidul boronic liber) plus etanol (raport 1:1). Spectrul lui **10e** în D_2O a fost același la 5 minute și la o oră după prepararea probei, indicând că transformarea a fost rapidă și completă după câteva minute.

FIG. 2 demonstrează conversia lui **10e** în **10** în D_2O . Spectrele RMN (D_2O) marcate cu A sunt compusul **10** (bază liberă) preparat din **11** așa cum este descris în Exemplul 2. Spectrul RMN (D_2O) etichetat B este o probă analitică a compusului **10e** preparat așa cum este descris mai sus. Spectrul RMN (D_2O) etichetat C este proba din spectrul B care a fost liofilizată și redizolvată în D_2O . Spectrele din FIG. 2 demonstrează că **10e** suferă hidroliză în apă și spectrele **10e** în D_2O sunt identice cu **10** cu excepția prezenței etanolului care este eliberat la hidroliză.

După dizolvarea în apă/acetonitril 1:1 și injectarea imediată într-un sistem HPLC, se observă doar un singur varf. Masa acestui varf este în concordanță cu compusul **10**. Nu se observă nicio masă pentru compusul intact **10e**.

Compusul **10** este higroscopic, cu o absorbție consistentă de apă pe măsură ce umiditatea crește. Consumul de umiditate observat este de peste 70% la 90% umiditate relativă (HR). Izotermele de sorbție și desorbție prezintă histerezis minim pentru compusul **10**. Compusul **10e** nu este deosebit de higroscopic în condiții sub 60% HR. Izoterma de sorbție sugerează că compusul **10e** absoarbe apă până la 40% în greutate între 60 și 90% HR. Izoterma indică, de asemenea, o histerezis semnificativă.

Exemplul 3: Sinteza Alternativă a unui Inhibitor Exemplificator al Arginazei (3R, 4S)-3-amino-1-((S)-2-aminopropanoil)-4-(3-boronopropil)-ilpirolidină-3-carboxilat.



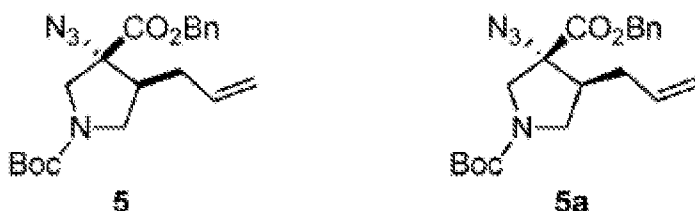
4

În timp ce se afla sub azot, intermediarul protejat TMS brut a fost dizolvat în THF uscat (300 mL), răcit la 0°C și tratat cu atenție cu acid acetic (7,5 mL, 130,9 mmol) și TBAF (1M în THF, 133,2 mL, 133,2 mmol) în picături. După ce adăugarea a fost completă, masa de reacție a fost agitată încă 10 min la 0°C apoi turnată în soluție apoasă saturată de NaHCO₃ și extrasă cu EtOAc (3 x 100 mL). Straturile organice combinate au fost spălate cu NaCl apos saturat, uscate pe MgSO₄, filtrate și concentrate pentru a se obține alcoolul intermediar brut.

Alcoolul brut a fost dizolvat în dioxan (200 mL), răcit la 0°C și tratat cu o soluție pre-răcită (0°C) de azidă de sodiu (14,04 g, 399,5 mmol) și NaOH (15,98 g, 399,5 mmol) în apă (200 mL) prin picurare. Amestecul de reacție rezultat a fost lăsat să se încălzească la temperatura camerei sub agitare peste

noapte, apoi stins cu NH_4Cl apos saturat și a fost extras cu EtOAc (500 mL). Stratul apos a fost separat și extras cu EtOAc (2 x 300 mL). Straturile organice combinate au fost spălate cu apă și NaCl apoasă saturată, uscate pe MgSO_4 , filtrate și concentrate pentru a obține acid *trans*-4-alil-3-azido-1-(*tert*-butoxicarbonil)pirolidin-3-carboxilic brut (**4**, brut 45g) care a fost utilizat fără purificare suplimentară. ^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ_{H} : 5,80 (1H, m), 5,06 (2H, m), 4,05 (1H, dd, $J = 9,9, 4,9$ Hz), 3,59 (2H, m), 3,22 (1H, dd, $J = 11,6, 4,4$ Hz), 3,08 (1H, dd, $J = 11,0, 5,2$ Hz), 2,24-2,04 (2H, m), 1,65 (1H, br s, OH) și 1,45 (9H, s).

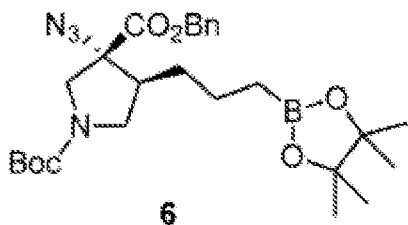
***trans*-3-benzil-1-(*tert*-butil)-4-alil-3-azidopirolidină-1,3-dicarboxilat**



O soluție de acid *trans*-4-alil-3-azido-1-(*tert*-butoxicarbonil)pirolidină-3-carboxilic brut (**4**, 39,5 g, 133 mmol - cantitate calculată presupunând un randament de 100% din etapele anterioare) și K_2CO_3 (92,04 g, 666 mmol) în acetonitril (317 mL) a fost răcită la 0°C și tratată cu bromură de benzil (17,52 mL, 146,5 mmol). După agitare peste noapte la temperatura camerei, soluția a fost concentrată, dizolvată în EtOAc (600 mL), spălată cu NaCl apoasă saturată, uscată pe MgSO_4 , filtrată și concentrată. Purificarea prin cromatografie pe silicagel (10 până la 30% EtOAc în hexan) a dat *trans*-3-benzil-1-(*tert*-butil)-4-alil-3-azidopirolidină-1,3-dicarboxilat sub formă de lichid galben (**5**, 40 g, 78 % randament).

Produsul a fost separat în enantiomerii săi utilizând o coloană Chiral Technologies Chiralpak ADH cu alcool izopropilic și hexani (2:98) ca eluant. Analiza enantiomerilor separați utilizând o coloană analitică Chiralpak ADH (4,6 x 250 mm) cu același eluant și un debit de 1,0 mL/min și detectarea UV (210 nm) a dat enantiomerul dorit (3-benzil-1-(*tert*-butil)(3R,4S)-4-alil-3-azidopirolidină-1,3-dicarboxilat, **5a**) cu un timp de retenție de 13,5 min și enantiomerul nedorit (3-benzil-1-(*tert*-butil)(3R,4S)-4-alil-3-azidopirolidină-1,3-di-carboxilat, **5b**) la 10,3 min, fiecare cu un exces enantiomeric de aproximativ 98%. ^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ_{H} : 7,37 (5H, s), 5,62 (1H, m), 5,25 (2H, m), 5,00 (2H, m), 3,88 (1H, dd, $J = 37,2, 12,0$ Hz), 3,58 (1H, ddd, $J = 37,2, 11,0, 7,0$ Hz), 3,42 (1H, dd, $J = 21,4, 12,0$ Hz), 3,28 (1H, ddd, $J = 28,3, 11,0, 5,4$ Hz), 2,41 (1H, m), 2,11 (1H, m), 1,80 (1H, m) și 1,44 (9 H, s).

(3R,4S)-3-benzil-1-(*tert*-butil)-4-azido-4-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)propil)pirolidină-1,3-dicarboxilat (6**)**



O soluție agitată de 3-benzil-1(*tert*-butil) (3R, 4S) -4-alil-3-azidopirolidin-1,3-dicarboxilat (**5a**, 16,4 g, 42,4 mmol) în clorură de metilen anhidră (130 ml), sub atmosferă de azot, a fost tratată cu diclorură de bis (1, 5-ciclooctadienă) diiridiu (I) (0,75 g, 1,12 mmol) și 1, 2-bis (difenilfosfino) etan (0,884 g, 2,24 mmol) și reacția a fost agitată timp de 30 de minute la temperatura camerei și apoi răcită la -25°C . S-a adăugat prin picurare 4,4,5, 5-tetrametil [1, 3,2] dioxaborolan (9,83 mL, 67,75 mmol) și apoi s-a lăsat reacția să se încălzească încet la temperatura camerei și s-a agitat timp de 20 de ore.

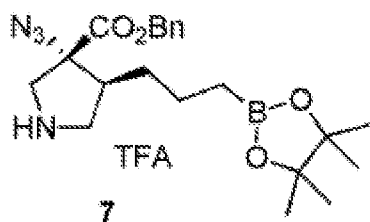
S-a adăugat apă (60 ml) și reacția a fost agitată timp de 10 minute, apoi clorura de metilen a fost îndepărtată sub presiune redusă.

Faza apoasă rămasă a fost extrasă cu acetat de etil (3 x 100 ml).

Faza organică combinată a fost spălată cu saramură, uscată pe sulfat de magneziu anhidru, filtrată și concentrată în vid.

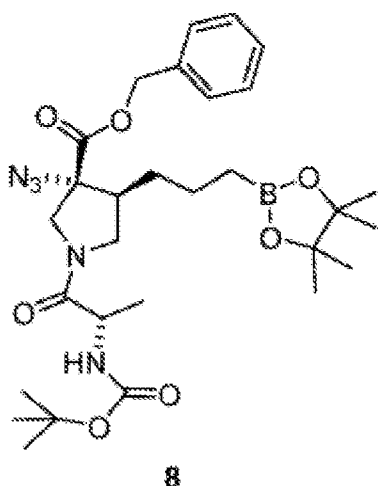
Solidul rezidual a fost trecut printr-un strat scurt de silicagel, eluând cu 15% până la 30% acetat de etil în hexan, pentru a da (3R, 4S)-3-benzil 1-tert-butil 3-azido-4-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1, 3,2-dioxaborolan-2-il) propil) pirolidin-1, 3-dicarboxilat (6, 12,5 g, 57%). ¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz): δH: 7,35 (5H, m), 5,23 (2H, m), 3,85 (1H, dd, J = 39,3, 11,8 Hz), 3,60 (1H, m), 3,37 (1H, dd, J = 24,3, 11,8 Hz), 3,25 (1H, ddd, J = 40, 10,6, 6,6 Hz), 2,33 (1H, m), 1,43 (9H, s), 1,39-1,26 (3H, m), 1,21 (12H, s), 1,07 (1H, m) și 0,68 (2H, m).

sare de (3R,4S)-3-benzil-3-azido-4-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) propil) pirolidină-3-carboxilat, trifluoroacetic acid (7).



O soluție de (3R,4S)-3-benzil 1-tert-butil 3-azido-4-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1, 3,2-dioxaborolan-2-il)propil) pirolidină-1,3-dicarboxilat (6, 10,2 g, 19,8 mmol) a fost dizolvată în clorură de metilen anhidră (160 mL), răcită la 0°C și tratată cu acid trifluoroacetic (40 mL). Amestecul de reacție a fost apoi lăsat să se încălzească, sub agitare la temperatura camerei timp de 4 ore și apoi concentrat sub presiune redusă pentru a da un ulei vâcos. Uleiul rezultat a fost azeotropat cu toluen uscat (3 x 100 mL) pentru a îndepărta acidul trifluoroacetic rezidual și apoi uscat sub vid ridicat pentru a da (3R, 4S)-3-benzil-3-azido-4-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) propil) pirolidin-3-carboxilat, sare de acid trifluoroacetic (7) ca un ulei foarte vâcos (10,56 g), care se transformă încet într-o masă sticloasă pahar. ¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz): δH: 9,7 (1H, br m (exch), NH), 7,55 (1H, br s (exch), NH), 7,38 (5H, m), 5,31 (1H, d, J = 11,7 Hz), 5,26 (1H, d, J = 11,7 Hz), 3,77 (1H, d, J = 12,5 Hz), 3,65 (1H, dd, J = 11,8, 7,8 Hz), 3,32 (1H, d, J = 12,4 Hz), 3,18 (1H, m), 2,54 (1H, m), 1,45-1,26 (3H, m), 1,22 (12H, s), 1,02 (1H, m) și 0,63 (2H, t, J = 7,4 Hz).

(3R,4S)-benzil-3-azido-1-((S)-2-((tert-butoxicarbonil)amino)propanoil)-4-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)propil)pirolidină-3-carboxilat (8).



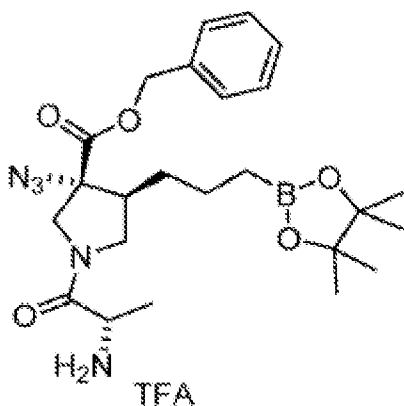
O soluție de sare TFA a (3R,4S)-benzil-3-azido-4-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)propil)pirolidină-3-carboxilat (7) (31,43 g, 59,48 mmol) în diclor metan anhidru (400 mL) a fost agitată la temperatura camerei sub o atmosferă de azot uscat. S-au adăugat trietilamină (33,1 mL, 237,9 mmoli), DMAP (200 mg, 1,64 mmoli) și HOBt (200 mg, 1,49 mmoli) și apoi amestecul de reacție a fost răcit la 0°C. S-a adăugat Boc-L-Alanină (16,88 g, 89,22 mmol) ca solid într-o singură porție, iar apoi s-a adăugat EDCI (17,1 g, 89,22 mmol) în 3 porțiuni la 0°C. Amestecul de reacție a

fost agitat la 0°C timp de 1 oră și apoi lăsat să se încălzească la temperatura camerei și agitat peste noapte la această temperatură.

Amestecul de reacție a fost turnat în 300 mL soluție saturată de clorură de amoniu, separat și apoi faza apoasă a fost extrasă (3 x 100 mL) cu diclormetan. Faza organică combinată a fost spălată cu apă (200 mL), saremură (2 x 200 mL), uscată pe sulfat de magneziu, filtrată și concentrată în vid pentru a da un ulei galben pal.

Masa de reacție a fost purificată pe silicagel, eluând cu un gradient de acetat de etil (20-50%) în hexan, obținându-se compusul din titlu (**8**) sub forma unui ulei incolor (30,10g, 51,41 mmol, 86%) sub formă de amestec de rotameri: ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.30 (5H, s), 5.35 (1H, dd, J = 135, 8 Hz, NH), 5.25 (2H, m), 4.35 (1H, m), 4.12-3.30 (4H, m), 2.42 (1H, m), 1.45 (9H, s), 1.37-1.18 (18H, inclusiv (3H, d, J = 6.5 Hz) și 1.22 (12H, s)), .07 (1H, m) și 0,68 (2H, m). LCMS (ESI + ve): C₂₉H₄₄BN₅O₇ m/z calculat 585,33, găsit 586,5 (MH⁺), 530,5 (MH⁺ -iBu), 486,5 (MH⁺ -Boc).

(3R,4S)-benzil-1-((S)-2-aminopropanoil)-3-azido-4-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il))propil)pirolidină-3-carboxilat, sare TFA (9**).**

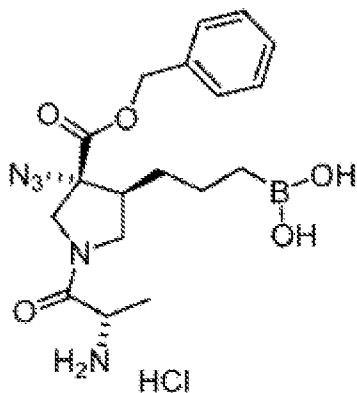


9

O soluție de (3R,4S)-benzil-3-azido-1-((S)-2-((terț-butoxicarbonil) amino) propanoil)-4-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il))propil)pirolidină-3-carboxilat (**8**) (30,04 g, 51,31 mmol) în diclormetan anhidru (250 mL) a fost răcită la 0°C și apoi s-a adăugat o soluție de TFA (50 mL) în diclormetan (50 mL) timp de 10 minute.

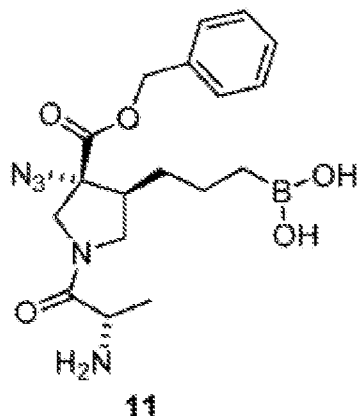
Soluția a fost lăsată să se încălzească la temperatura camerei și apoi a fost agitată la această temperatură timp de 3 ore, până când TLC a arătat consumul complet de materie primă. Amestecul de reacție a fost concentrat *in vacuo* pentru a obține un ulei galben pal. Acest ulei a fost dizolvat în toluen (100 mL) și concentrat. Procedul azeotrop a fost repetat de trei ori, pentru a da produsul, ca sare TFA, (30,85 g) sub forma unui ulei galben pal. ¹H-RMN (400 MHz, D₄-MeOH) δ: 7.39 (4H, m), 7.15 (1H, m), 5.29 (2H, dd, J = 14, 12 Hz), 4.25-3.20 (5H, m), 2.51 (1H, m), 1.50-1.25 (6H, inclusiv 1.47 (1,5H, d, J = 7,0 Hz) și 1.31 (1,5 H, d, J = 6.9 Hz (rotameri de alanină))), 1.20 (12 H, s)), 1.07 (1 H, m) și 0.65 (2 H, m). LCMS (ESI + ve): C₂₄H₃₆BN₅O₅ m/z calculat 485,3, găsit 486,2 (MH⁺).

acid (3-((3S,4R)-1-((S)-2-aminopropanoil)-4-azido-4-((benziloxi)carbonil) pirrolodină-3-il)propil)boronic, sare clorhidrat (11 HCl).

**11 HCl**

Sarea TFA a (3R,4S)-benzil-1-((S)-2-aminopropanoil)-3-azido-4-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)propil)pirolidină-3-carboxilat(**9**) (30,76 g, 51,31 mmol), a fost dizolvată într-un amestec bifazic de metanol (200 mL) și hexan (400 mL). S-a adăugat acid izobutilboronic (18,31 g, 179,6 mmol) și apoi acid clorhidric 2N (50,85 mL, 101,7 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat puternic la temperatura camerei timp de 16 ore. Faza de metanol a fost separată și spălată cu hexan (5 x 100 mL) și apoi concentrată în vid pentru a da acidul boronic (**11 HCl**), sub formă de sare clorhidrat, ca o spumă de culoare alb murdar. ¹H-RMN. (400 MHz, D₂O) δ: 7.48-7.42 (5H, m), 5.31 (2H, m), 4.22 (1H, dd, J = 13, 6.5 Hz), 3.9-3.10 (4H, m), 2.71-2.51 (1H, m), 1.40-1.25 (3H, m), 1.25 – 0.98 (4H, m inclusiv 1.20 (1.5H, d, J = 6.9 Hz) și 1.07 (1.5H, d, J = 6.9 Hz (rotameri alaninici))) și 0.69 (2H, m). LCMS (ESI + ve): C₁₈H₂₆BN₅O₅ m/z calculat 403.2, găsit 404.2 (MH⁺).

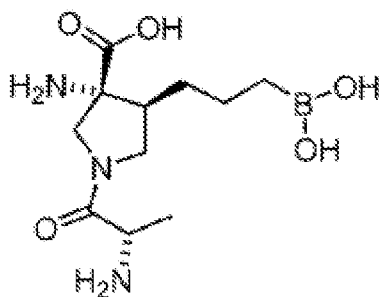
acid (3-((3S,4R)-1-((S)-2-aminopropanoil)-4-azido-4-((benziloxi)carbonil)pirrolodină-3-il)propil)boronic (**11**).

**11**

Sarea clorhidrat a acidului (3-((3S, 4R)-1-((S)-2-aminopropanoil)-4-azido-4-((benziloxi)carbonil)pirrolodină-3-il)propil)boronic (**11 HCl**), din etapa anterioară, a fost dizolvată în 30 ml apă și apoi pH-ul soluției a fost ajustat la pH 9 prin adăugarea atentă de carbonat de potasiu solid. Soluția rezultată a fost saturată cu adaos de clorură de sodiu solidă și apoi a fost extrasă cu diclormetan (5 x 100 mL). Faza diclormetan combinată a fost uscată pe sulfat de magneziu, filtrată și concentrată în vid pentru a da produsul **11**, ca bază liberă, sub forma unui solid alb spumos (19,4 g, 48,11 mmol, 94%). ¹H-RMN (400 MHz, D₄-MeOH) δ: 7.44 -7.36 (5H, m), 5.31 (1H, d, J = 18Hz), 5.27 (1H, d, J = 1.8Hz) 4.05 (1H, dd, J = 12.5 Hz), 3,80 (1H, m), 3.69-3.55 (2H, m), 3.45-3.30 (1H, m), 2.51 (1H, m), 1.40-1.05 (7H, m, inclusiv 1.22 (1.5H, d, J = 6,8 Hz) și 1.07 (1.5H, d, J = 6.8 Hz (rotameri alanină))) și 0.63 (2H, m).

LCMS (ESI + ve): C₁₈H₂₆BN₅O₅ m/z calculat 403,2, găsit 404,7 (MH⁺).

(3R,4S)-3-amino-1-((S)-2-aminopropanoil)-4-(3-boronopropil)- il) pirolidină-3-carboxilat (**10**).

**10**

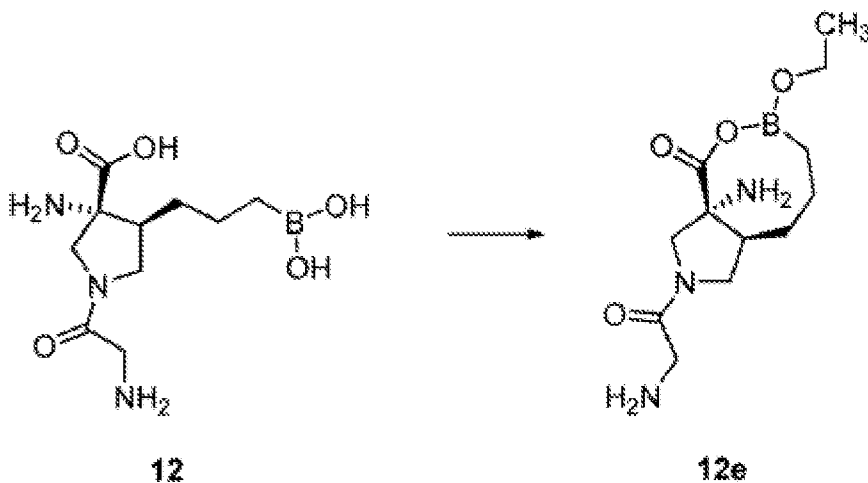
Ester azil benzilic al acidului (3-((3S, 4R)-1-((S)-2-aminopropanoil)-4-azido-4-((benziloxi)carbonil)pirolodină-3-il)propil)boronic **11** (9.70 g, 24.06 mmol) a fost suspendat într-un amestec de apă (300 mL) și acetat de etil (30 mL) și agitat energic.

- 5 S-a adăugat paladiu pe cărbune 10% (2,6 g, 0,1 echiv.) și apoi amestecul agitat a fost evacuat sub vid ușor și spălat cu hidrogen. Procedul de evacuare/spălare a fost repetat de 3 ori pentru a îndepărta aerul și a-l schimba cu hidrogen și apoi reacția a fost agitată puternic peste noapte la temperatura camerei sub un balon cu hidrogen, moment în care analiza LCMS a unei alicote filtrate a arătat reducerea completă a azidei grupări ester benzilic. Amestecul de reacție a fost pus sub vid pentru a îndepărta hidrogenul și apoi a fost spălat cu azot, filtrat printr-un strat de celită (cu 3 spălări de apă) și
- 10 apoi soluția a fost concentrată la aproximativ 50 mL *in vacuo*.

Soluția apoasă rezultată a fost filtrată printr-un filtru de 4 microni (pentru a elimina urma Pd) și apoi concentrată în vid pentru a da compusul din titlu **10** sub forma unei pulberi albe (6,45 g, 93%). ¹H-RMN (400 MHz, D₂O) δ : 4.12 (1H, m), 4.05 (1H, m), 3.92 (1H, m), 3.60-3.22 (2H, m), 2.47-2.18 (1H, m), 1.58-1.31 (6H, m inclusiv 1.46 (3H, d, J = 6.9 Hz)), 1.24-1.19 (1H, m) și 0.79 (2H, m). LCMS (ESI + ve): C₁₁H₂₀BN₃O₅ m/z calculat 287.2, găsit 267,7 (M-H-H₂O).

Conversia lui **10** în etanolat **10e** este așa cum este descris în exemplul 1 de mai sus.

- 20 (3R, 4S)-3-amino-1-((S)-2-aminoacetil)-4-(3-boronopropil)-il)pirolidină-3-carboxilat (**12**) și (6aS, 9aR)-8-(2-aminoacetil)-9a-amino-3-etoxioctahidro-[1,2]oxaborocino [6,7-c] pirol-1(3H)-onă **12e**.

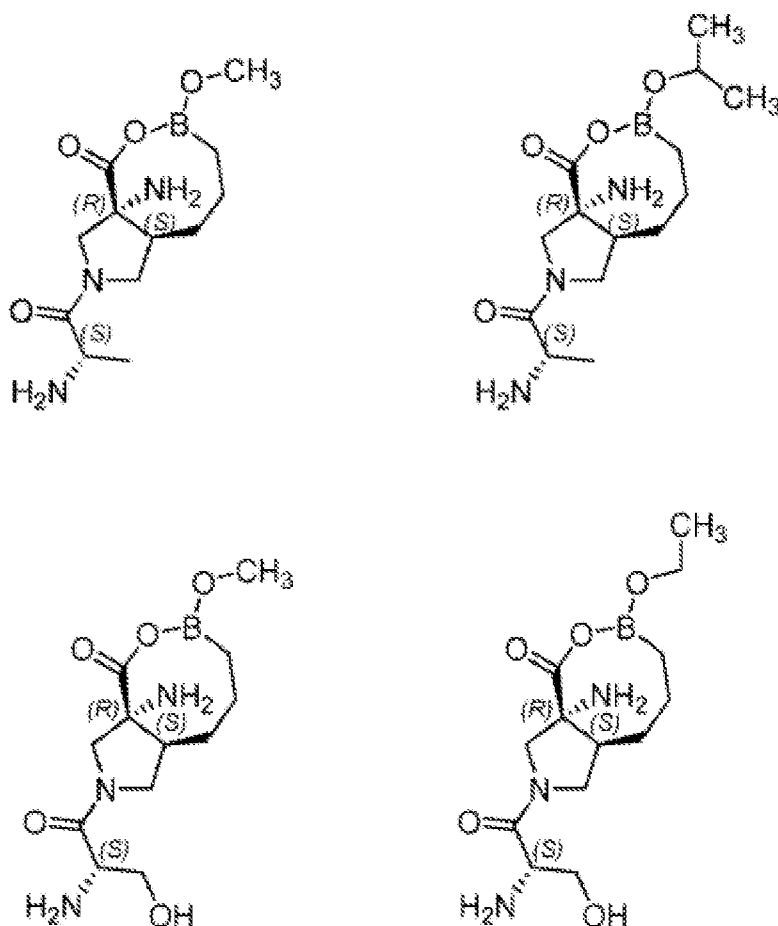
**12****12e**

- 25 Compusul **12** a fost preparat așa cum este descris pentru **10** în Exemplul 2, folosind glicină Boc ca partener de cuplare cu 7. Compusul **12** (1.0g, 3.7 mmol) a fost suspendat în etanol anhidru suficient (-40 mL) pentru a dizolva complet materialul la 80°C. Această soluție a fost încălzită la 80°C timp de 2 ore sub o atmosferă de azot uscat. Condensatorul de reflux a fost schimbat într-un cap mic și reacția a fost distilată (la presiune atmosferică, cu un tub de uscare DRIERITE® atașat pentru a exclude umezeala) până când soluția fierbinte a început să devină opalescentă (aproximativ 20 mL de etanol au fost colectați în timpul distilării). S-a adăugat etanol anhidru (20 mL) și apoi reacția a fost încălzită
- 30 la 80°C și agitată la 80°C pentru încă 4 ore. Procesul de distilare a fost repetat până când soluția a devenit opalescentă

(~ 20 mL distilat colectate). Acest lucru a fost repetat încă o dată și suspensia a fost lăsată să se răcească la temperatura camerei. Solidul a fost filtrat și uscat rapid prin aspirație, și apoi uscat în continuare sub vid ridicat (38mTor) la temperatura camerei timp de 2 ore pentru a da produsul sub formă de pulbere albă (986 mg) sub formă de amestec 2:1 de rotameri. ¹H-RMN (400 MHz, d6-DMSO (2:1 populație de rotamer)) δ: 6.73- 7.31 (4H, exch), 3.84 (1H, m), 3.57-3.71 (3H, m), 3.48-3.21 (3H, m), 3.05 (0.67 H, dd, I = 11.8, 9.7 Hz), 2.88 (0.33H, t, J = 11.5 Hz), 2.48-2.35 (1H, m), 1.67-1.83 (2H, m), 1.52-1.41 (1H, m), 1.09-1.03 (3H, m), 0.97 (1H, m), 0.67 (1H, dd, J = 14.9, 5.6 Hz, BCHH) și 0.42 (1H, m, BCHH). ¹¹B-RMN (400 MHz, DMSO) δ: 7.78 ppm. FTIR (difracție pulbere) (cm⁻¹): 2912 (w), 1720 (s), 1645 (s), 1463 (s), 1269 (s), 1102 (s), 1063 (m), 1037 (m), 660 (s) și 573 (s).

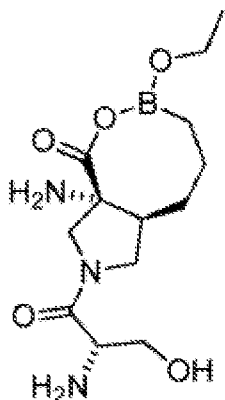
Exemplul 4: Exemple de Alcoolii Ciclici

Următorii compuși au fost preparați ca în Exemplul 1 (adică, conversia lui **10** la **10e**) prin încălzirea cu alcoolul anhidru corespunzător în condiții care au îndepărtat apa, cum ar fi distilarea azeotropă:



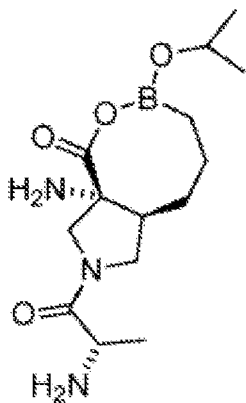
Exemplul 5: Sinteza unor compuși selectați ai dezvoltării

6aS, 9aR-9a-amino-8-((S)-2-amino-3-hidroxiopropanoil)-3-etoxioctahidro-[1,2] oxaboro-cino {6,7-c}pirol-1{3H}onă (R₁ = CH₂OH, R₂ = Et).



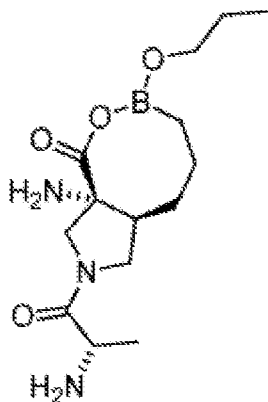
(6aS, 9aR)-9a-Amino-8-((S)-2-amino-3-hydroxypropyl)-3-ethoxyoctahydro-[1,2] oxaborocino{6,7-c}pirol-1{3H}onă ($R_1 = \text{CH}_2\text{OH}$, $R_2 = \text{Et}$) a fost preparat conform procedurii generale utilizand serinamida (3R,4S)-3-amino-1-((S)-2-amino-3-hydroxypropyl)-4-(3-boronopropil)-il)pirolidină-3-carboxilat ca materie primă și etanol ca solvent alcoolic și a fost izolat sub formă de pulbere galben pal, ^1H -RMN (400 MHz, d_6 -DMSO (3:2 populație de rotamer)) δ : 6.86-6.97 (2H, exch), 3.84 (2H, m), 3.60-3.68 (1H, m), 3.48-3.35 (4H, m), 3.22 (1H, m), 3.11 (0,6H, dd, $J = 11.2, 10.4$ Hz) și 2.80 (0.4H, t, $J = 11.6$ Hz), 2.36 (0,6H, m) și 2.31 (0,4H, m), 1.83-1.65 (2H, m), 1.48-1.36 (1H, m), 1.08-1.03 (3H, m, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 0.96 (1H, m), 0.64 (1H, dd, $J = 14.0, 4.5$ Hz, BCHH) și 0.41 (1H, m, BCHH). ^{11}B -RMN (400 MHz, DMSO) δ : 7.62 ppm. FTIR (difracție pulbere) (cm^{-1}): 1627 (s), 1459 (m), 1365 (m), 1063 (s), 589 (m).

(6aS, 9aR)-9a-amino-8-((S)-2-aminopropanoil)-3-izopropoxioctahidro-[1,2] oxaborocino {6,7-c}pirol-1{3H}onă ($R_1 = \text{Me}$, $R_2 = i\text{-Pr}$).



(6aS, 9aR)-9a-Amino-8-((S)-2-aminopropanoil)-3-izopropoxioctahidro-[1,2] oxaborocino{6,7-c}pirol-1{3H}onă ($R_1 = \text{Me}$, $R_2 = \text{Et}$) a fost preparat conform procedurii generale utilizand alaninamida (3R, 4S)-3-amino-1-((S)-2-aminopropanoil)-4-(3-boronopropil)-il)pirolidină-3-carboxilat ca materie primă și 2-propanol ca solvent alcoolic și a fost izolat sub formă de pulbere galben pal, ^1H -RMN (400 MHz, d_6 -DMSO (3:2 populație rotamer)) δ : 6.64-6.87 (2H, exch), 3.73- 3.81 (1H, m), 3.56-3.66 (1H, m), 3.37-3.49 (2H, m), 3.16 (1H, d, $J = 12,9$ Hz), 3.10 (0,6H, dd, $J = 10.8, 9.6$ Hz) și 2.78 (0,4H, t, $J = 11,6\text{Hz}$), 2.43 (0,6H, m) și 2.31 (0,4H, m), 1.69 (2H, m), 1.40 (1H, m), 1.07 (3H, d, $J = 6,9$ Hz, CH_3CHO), 1.02 (3H, m), 1.00 (3H, d, $J = 6.1$ Hz, CH_3CHO), 0.95 (1H, m), 0.55 (1H, dd, $J = 14.7, 5.6$ Hz, BCHH) și 0.38 (1H, m, BCHH). ^{11}B -RMN (400 MHz, DMSO) δ : 8.24 ppm. FTIR (difracție pulbere) (cm^{-1}): 1723 (s), 1618 (s), 1459 (s), 1269 (s), 1129 (s), 1074 (m), 653 (m) și 579 (m)).

(6aS, 9aR)-9a-amino-8-((S)-2-aminopropanoil)-3-propoxioctahidro-[1,2] oxaborocino {6,7-c}pirol-1{3H}onă ($R_1 = \text{Me}$, $R_2 = n\text{-Pr}$).



(6aS, 9aR)-9a-Amino-8-((S)-2-aminopropanoil)-3-propoxioctahidro-[1,2] oxaborocino{6,7-c}pirol-1{3H}onă ($R_1 = \text{Me}$, $R_2 = \text{n-Pr}$) a fost preparat în conformitate cu procedura generală utilizând alaninamidă (3R,4S)-3-amino-1-((S)-2-aminopropanoil)-4-(3-boronopropil)-il)pirolidină-3-carboxilat ca materie primă și 1-propanol ca solvent alcoolic și a fost izolat sub formă de pulbere galben pal, ^1H -RMN (400 MHz, d6-DMSO (3:2 populație rotamer)) δ : 6.85-6.92 (2H, exch), 3.81 (1H, dd, $J = 11.5$, 6.3 Hz), 3.67 (0.6H, dd, $J = 9.6$, 6.3 Hz) și 3.61 (0.4H, dd, $J = 11.3$, 7.8 Hz), 3.51 (1H, m), 3.42-3.32 (2H, m) 3.20 (1H, d, $J = 12.6$ Hz), 3.12 (0.6H, dd, $J = 11.7$, 9.8 Hz) și 2.79 (0.4H, t, $J = 11.6$ Hz), 2.40 (0.6H, m) și 2.31 (0.4H, m), 1.82-1.69 (2H, m), 1.48-1.36 (3H, m), 1.08 (3H, m, CH_3CHN), 0.96 (1H, m), 0.85-0.80 (3H, m), 0.63 (1H, dd, $J = 14.6$, 5.4 Hz, BCHH) și 0.41 (1H, m, BCHHL).

Exemplul 6: Studii de Biodisponibilitate Orală și potența enzimatică

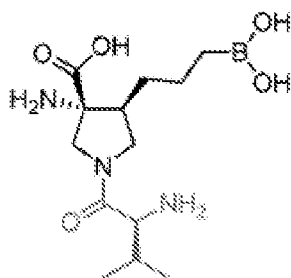
S-au preparat soluții de dozare compuse la 2,5 și 5 mg / ml în apă. Șoarecii femelă C57BL / 6 (16-20 g) de la Charles River Laboratories (Hollister, California) au fost adăpostiți în cuști timp de cel puțin 3 zile înainte de dozare. PicoLab 5053, dieta cu rozătoare iradiată a fost furnizată *ad libitum* pe tot parcursul studiului. Compușii au fost administrați o dată animalelor corespunzătoare prin gavaj oral, fie la 25, fie la 50 mg/kg (10 ml/kg). Probele de sange au fost recoltate (3 animale pe punct de timp) la 30 de minute și 1, 2, 4, 8 ore post-doză pentru studiile de 25 mg/kg și la 1 oră pentru studiile de 50 mg/kg. Probele de sange au fost menținute pe gheață umedă și apoi centrifugate timp de 10 minute într-o centrifugă refrigerată. Plasmă rezultată a fost separată, transferată în tuburi de polipropilenă marcate și depozitată congelată într-un congelator setat pentru a menține sub -70°C până la analiză.

Probele de plasmă au fost analizate printr-un sistem LC-MS. 50 μL a unei probe de plasmă a fost amestecată cu 100 μL de acetonitril / apă (80:20) cu 0,1% TFA conținând 100 ng/mL dintr-un standard intern. Amestecul a fost vortexat și centrifugat. 30 μL de supernatant a fost transferat pe o placă cu 96 de godeuri conținând 90 μL de apă cu 0,1% acid formic. 20 μL din soluția rezultată a fost injectat într-un SCIEX QTRAP4000 LC/MS/MS echipat cu o sursă de ionizare cu electrospray pentru cuantificare.

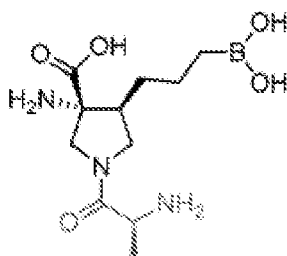
Parametrii PK orali au fost calculați prin analiza non-compartimentală a datelor de concentrație-timp utilizând software-ul Phoenix WinNonLin 6.3 (Pharsight, Mountain View, CA). Suprafața sub curba concentrație-timp (ASC) a fost estimată utilizând o metodă trapezoidală liniară și descendentă, calculată de la timpul de dozare până la ultima concentrație măsurabilă.

Inhibarea arginazei-1 umane a fost determinată folosind testul descris în publicația Van Zandt și colab., J Med. Chem. 2013, 56, 2586-2580, cu următoarele modificări: Arginaza I recombinantă umană a fost achiziționată de la Enzo Life Sciences și testată la o concentrație finală de 80 ng/ml într-un volum total de reacție de 25 μL . Tamponul de reacție a fost soluție salină tamponată cu fosfat suplimentată cu 0,01% Tx-100, 0,5 mM DTT, 0,1 mM CaCl_2 și 0,49 mM MgCl_2 . După ce s-au adăugat compuși inhibitori diluați, reacțiile au fost inițiate prin adăugarea substratului de L-arginină la o concentrație finală de 20 mM urmată de incubare la 37°C timp de 30 de minute. Masele de reacție au fost stinse și producția de uree a fost măsurată prin adăugarea a 150 μL soluție de dezvoltator de uree de la BioAssay Systems.

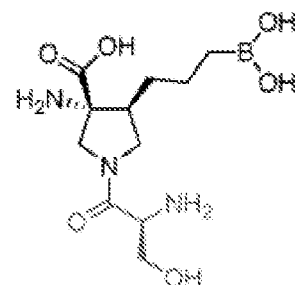
Valorile de inhibiție IC_{50} AUC și arginază-1 pentru exemple de compuși sunt prezentate mai jos:



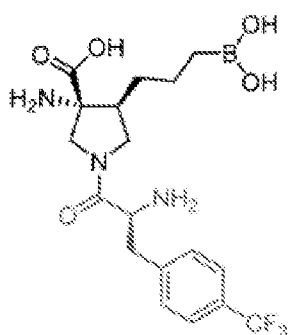
Valine
AUC = 13701
IC₅₀ = 70 nM



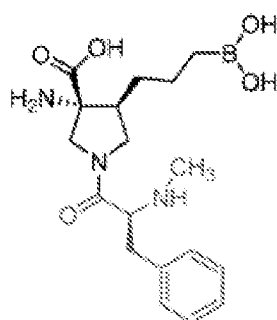
Alanine
AUC = 13727
IC₅₀ = 93 nM



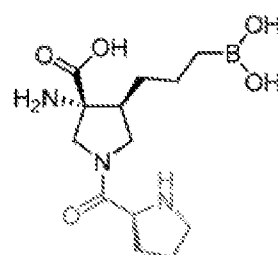
Serine
AUC = 14784
IC₅₀ = 140 nM



Trifluoromethyl
phenylalanine
AUC = 5783



N-methyl
phenylalanine
AUC = 262



Proline
AUC = 4930

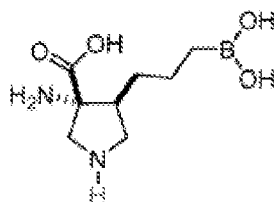
- 5 In comparație cu compușii derivați de prolină, trifluorometil fenilalanină și N-metilfenilalanină, expunerea orală pentru derivații de alanină, valină și serină este mai favorabilă.

Exemplul 7: Studii farmacocinetice

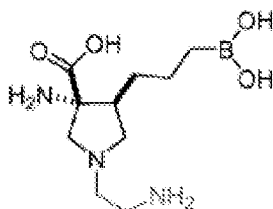
- 10 Farmacocinetica compușilor din dezvoltare a fost studiată după administrarea unei doze unice (50 mg/kg) la un singur punct de timp (1 oră) la șoareci. Concentrațiile plasmatice au fost determinate așa cum este descris în Exemplul 4.

Rezultatele pentru exemplele de compuși sunt prezentate mai jos. Arginaza-1 IC₅₀ este furnizată pentru compușii selectați. Pentru aceste cazuri, izomerul activ a fost preparat și utilizat pentru a

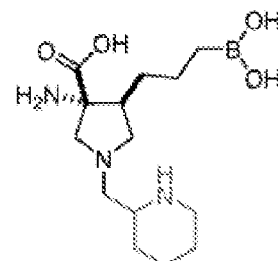
- 15 determina IC₅₀.



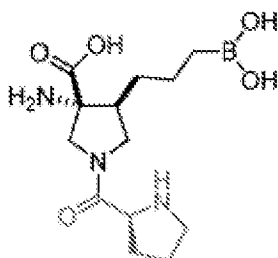
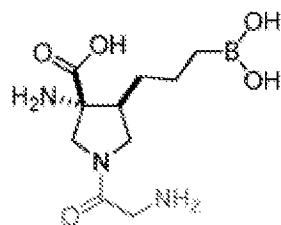
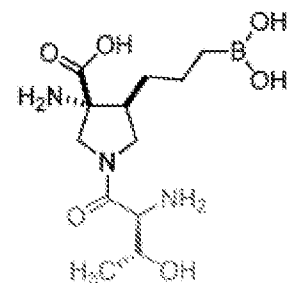
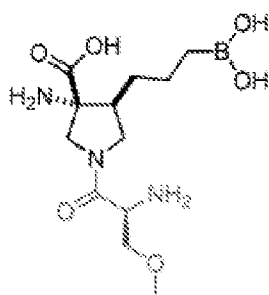
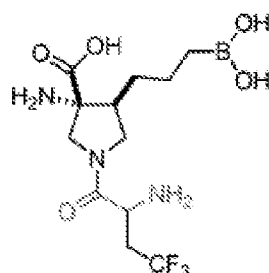
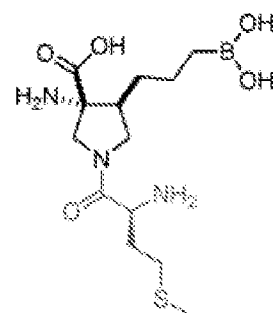
Plasma conc = 6.43 μM



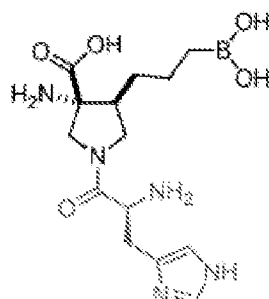
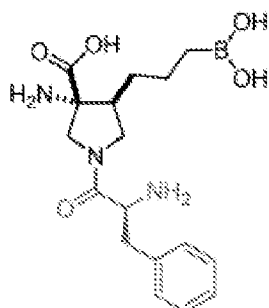
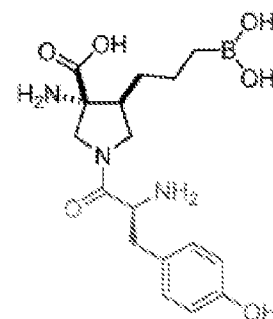
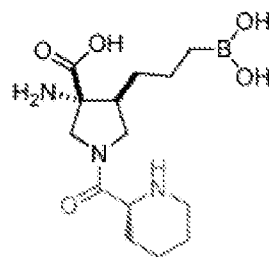
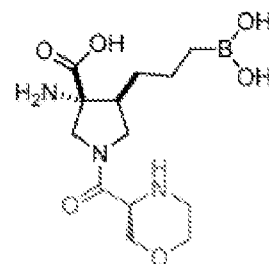
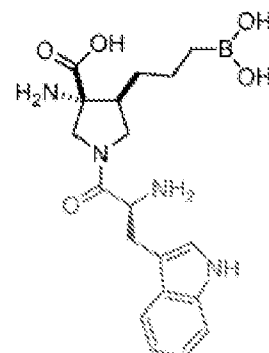
Plasma conc = 1.63 μM

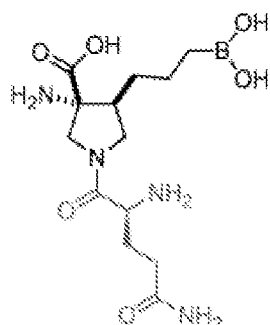
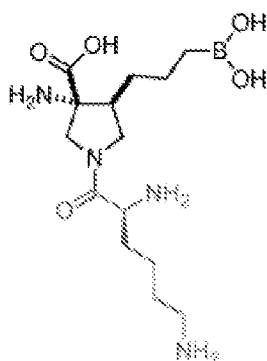
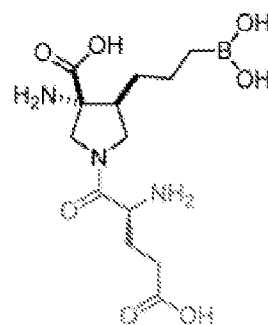
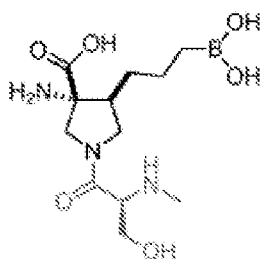
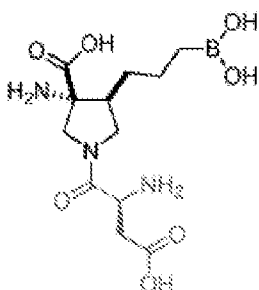
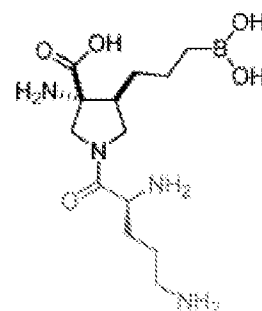
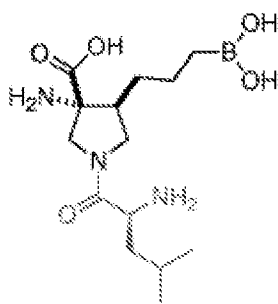
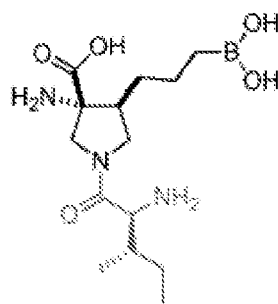
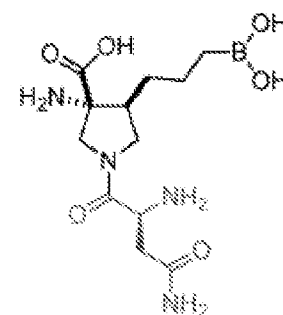


Plasma conc = 0.34 μM

Plasma conc = 4.98 μM Plasma conc = 18.07 μM
 IC_{50} = 130 nMPlasma conc = 26.50 μM
 IC_{50} = 102 nMPlasma conc = 53.90 μM
 IC_{50} = 106 nMPlasma conc = 32.80 μM 

Plasma conc = 31.95

Plasma conc = 28.67 μM
 IC_{50} = 131 nMPlasma conc = 32.13 μM Plasma conc = 22.27 μM Plasma conc = 22.33 μM Plasma conc = 8.96 μM Plasma conc = 30.33 μM

Plasma conc = 14.43 μ MPlasma conc = 30.83 μ M
IC₅₀ = 94 nMPlasma conc = 10.24 μ MPlasma conc = 0.74 μ MPlasma conc = 8.24 μ MPlasma conc = 14.83 μ MPlasma conc = 65.60 μ MPlasma conc = 41.03 μ MPlasma conc = 30.7 μ M

5 Exemplul 8: Activitate antitumorală cu agent unic a compusului 10

Studiul de Eficacitate al Carcinomului Pulmonar Lewis

- Femela de șoarece C57.B1/6 (n = 40) au fost implantați subcutanat cu 1×10^6 celule de Carcinom Pulmonar Lewis suspendate în PBS. În ziua următoare implantării, șoarecii au fost randomizați în 4 grupuri de n = 10 șoareci pentru a primi următoarele tratamente administrate oral de două ori pe zi până la sfârșitul studiului: 1) Vehicul (apă); 2) Compusul **10** la 50 mg/kg formulat în apă; 3) Compusul **10** la 100 mg/kg formulat în apă; sau 4) Compusul **10** la 200 mg/kg formulat în apă. Tumorile au fost măsurate de trei ori pe săptămână cu etriere digitale și volume tumorale calculate cu următoarea formulă: volumul tumorii (mm^3) = $(a \times b^2/2)$ unde „b” este cel mai mic diametru și „a” este cel mai mare diametru perpendicular.

*** Valoarea P <0,001, **** Valoarea P <0,0001 (test T față-verso). Rezultatele sunt prezentate în FIG. 3.

Studiul de eficiență Madison 109

Șoarecii femele balb/c (n=20) au fost implantate subcutanat cu 5×10^4 celule de carcinom pulmonar murison Madison 109 suspendate în PBS. În ziua următoare implantării, șoarecii au fost randomizați în 2 grupe de n=10 șoareci pentru a primi următoarele tratamente administrate oral de două ori pe zi până la sfârșitul studiului: 1) Vehicul (apă); sau 2) Compusul **10** la 100 mg/kg formulat în apă. Tumorile au fost măsurate de trei ori pe săptămână cu etriere digitale și volume tumorale calculate cu următoarea formulă: volumul tumorii (mm^3) = $(a \times b^2/2)$ unde „b” este cel mai mic diametru și „a” este cel mai mare diametru perpendicular.

* Valoare P <0,05 (test T față-verso). Rezultatele sunt prezentate în FIG. 4.

Studiu de eficacitate B16

Șoarecii femele C57. B1/6 (n=20) au fost implantați subcutanat cu 2×10^6 B16F10 celule de melanom murin suspendate în PBS. În ziua următoare implantării, șoarecii au fost randomizați în 2 grupe de n=10 șoareci pentru a primi următoarele tratamente administrate oral de două ori pe zi până la sfârșitul studiului: 1) Vehicul (apă); sau 2) Compusul **10** la 100 mg/kg formulat în apă. Tumorile au fost măsurate de trei ori pe săptămână cu etriere digitale și volume tumorale calculate cu următoarea formulă: volumul tumorii (mm^3) = $(a \times b^2/2)$ unde „b” este cel mai mic diametru și „a” este cel mai mare diametru perpendicular. *** Valoare P <0,001 (test T față-verso). Rezultatele sunt prezentate în FIG. 5.

Exemplul 9: Studii de terapie combinată 4T1

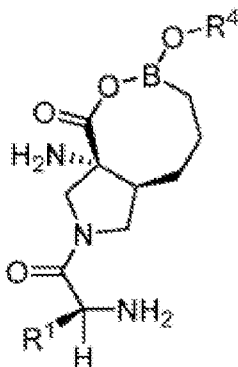
Șoareci femele balb/c (n=40) au fost implantate în tamponul de grăsime mamară cu 1×10^5 4T1 celule de carcinom mamar murin suspendate în PBS. În ziua următoare implantării, șoarecii au fost randomizați în 4 grupuri de n=10 șoareci fiecare pentru a primi următoarele tratamente: 1) Vehicul (apă) dozat oral de două ori pe zi până la sfârșitul studiului; 2) Compusul **10** la 100 mg/kg formulat în apă dozat oral de două ori pe zi până la sfârșitul studiului; 3) Combinația de anti-PD-1 (clona RMPI-14) dozată IP la 5 mg/kg în zilele 3, 6 și 9 post-implant plus anti-CTLA-4 (clona 9H10) dozată IP la 5 mg/kg în zilele 2, 5 și 8 post-doză; sau 4) combinația triplă a compusului **10** plus anti-PD-1 plus anti-CTLA-4 la regimurile lor respective. Tumorile au fost măsurate de trei ori pe săptămână cu etriere digitale și volume tumorale calculate cu următoarea formulă: volumul tumorii (mm^3) = $(a \times b^2/2)$ unde „b” este cel mai mic diametru și „a” este cel mai mare diametru perpendicular. *** Valoare P <0,001 (test T față-verso). În ziua 25, șoarecii au fost sacrificați și plămânii perfuzați cu India Ink (25% în PBS) apoi recoltați și fixați în 100% etanol: 10% amestec tampon neutru formalină: acid acetic la un raport 10: 1: 0,5. Numărul de metastaze pulmonare a fost numărat manual într-un mod orbit. Rezultatele sunt prezentate în FIG. 6.

Exemplul 10: Studiu de Analiză Termogravimetrică (TGA) asupra Compusului 10e

În studiul TGA, o cantitate ponderată de compus **10e** a fost tratată cu cantități crescânde de vapori de apă (umiditate crescută) și a fost evaluat impactul umidității asupra greutatei probei. FIG. 7 prezintă izoterma de adsorbție (linia de sus) și izoterma de desorbție (linia de jos) pentru compusul **10e**. Așa cum se arată în FIG. 7, un grafic TGA al compusului **10e** arată că compusul rezistă la absorbția apei până la aproximativ 60% umiditate relativă. Absorbția redusă de umiditate a compusului **10e** facilitează în mod semnificativ fabricarea compusului și prepararea compozițiilor farmaceutice care cuprind compusul.

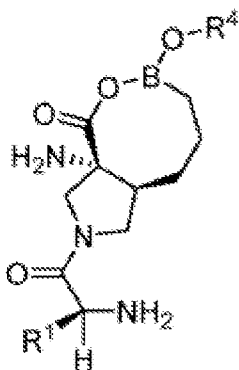
- BARTOLUCCI, SILVIA ET AL: "Direct, Regioselective, and Chemoselective Preparation of Novel Boronated Tryptophans by Friedel-Crafts Alkylation", ORGANIC LETTERS, vol. 14, no. 2, 30 December 2011 (2011-12-30), pages 600-603, XP002778903, ISSN: 1523-7052
- WO-A1-2013/059587

1. Un compus care (a) are o structură cu formula (I*):



R⁴ este H sau (C₁-C₆)alchil.

2. Compusul conform revendicării 1, în care structura cu cu formula (I*) este:

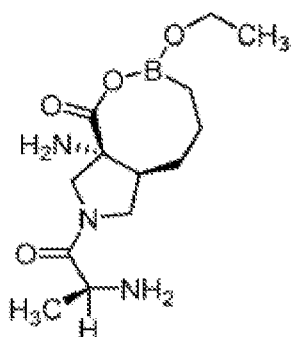


3. Compusul conform revendicării 1 sau revendicarea 2, în care R^4 este H.

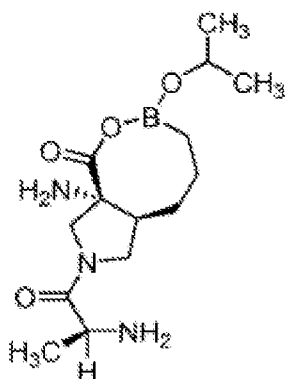
4. Compusul conform revendicării 1 sau revendicarea 2, în care R^4 este $(C_1 - C_6)$ alchil.

5. Compusul conform revendicării 4, în care R^4 este metil, etil, propil sau izopropil.

6. Compusul conform revendicării 1, în care structura cu formula (I*) este:



7. Compusul conform revendicării 1, în care structura cu formula (I*) este:



8. O compozitie farmaceutică care cuprinde un compus conform oricareia din revendicării 1-7 și un purtător acceptabil farmaceutic.

9. Un compus conform oricareia din revendicării 1-7 pentru utilizare într-o metodă de tratarea cancerului, metoda cuprinzând administrarea la un subiect care are nevoie de acesta a unei cantități eficiente terapeutic din compozitia farmaceutică conform oricareia din revendicării 1-7.

10. Compusul pentru utilizare conform revendicării 9, în care metoda de tratare a cancerului cuprinde administrarea la un subiect care are nevoie de acesta a unei cantități eficiente terapeutic din compozitia farmaceutică conform revendicării 8.

11. Compusul pentru utilizare conform revendicării 9 sau revendicării 10, în care cancerul este selectat dintre leucemia mieloidă acută (LMA), cancer al vezicii urinare, cancerul de sân, cancerul colorectal, leucemia mielogenă cronică (LMC), cancerul esofagian, cancerul gastric, cancerul pulmonar, melanomul, carcinomul pulmonar cu celule non-mici (NSCLC), cancer ovarian, cancer pancreatic, cancer de prostată, cancer renal, cancer al pielii, cancer al căilor biliare, mielom multiplu, carcinom adrenocortical, cancer al capului și al gâtului și cancer endometrial.

12. Compusul pentru utilizare conform revendicării 11, în care cancerul este selectat dintre cancerul vezicii urinare, cancerul colorectal, cancerul gastric, cancerul pulmonar, melanomul, mesoteliom, carcinomul pulmonar cu celule non-mici (NSCLC), cancer ovarian, cancer renal, cancer al căilor biliare, mielom multiplu, carcinom adrenocortical, cancer al capului și al gâtului și cancer endometrial.

12. Compusul pentru utilizare conform revendicării 12, în care cancerul este cancer pulmonar.

14. Compusul pentru utilizare conform revendicării 12, în care cancerul este cancer al capului și al gâtului.

15. Compusul pentru utilizare conform revendicării 12, în care cancerul este cancer colorectal.

16. Compusul pentru utilizare conform revendicării 12, în care cancerul este cancer al căilor biliare.

17. Compusul pentru utilizare conform revendicării 12, în care cancerul este cancer ovarian.

18. Compusul pentru utilizare conform oricareia din revendicării 9-17, în care metoda de tratare a cancerului cuprinde suplimentar administrarea în comun a unuia sau mai multor agenți adiționali chimioterapeutici.

19. Compusul pentru utilizare conform revendicării 18, în care unul sau mai mulți agenți adiționali chimioterapeutici includ:

(a) aminoglutetimidă, amsacrină, anastrozol, asparaginază, AZD5363, vaccin Bacillus Calmette-Guerin (bcg), bicalutamidă, bleomicină, bortezomib, buserelină, busulfan, campotecină, capecitabină, carboplatină, carfilzomib, carmustină, clorambucil, clorochină, cisplatină, cladribină, clodronat, cobimetinib, colchicină, ciclofosfamidă, ciproteron, citarabină, dacarbazină, dactinomycină, daunorubicină, demetoxiviridină, dexametazonă, dicloroacetat, dienestrol, dietilstilbestrol, docetaxel, doxorubicină, epirubicină, erlotinib, estradiol, estramustină, etoposid, everolimus, exemestan, filgrastim, fludarabină, fluorouracil, fluoximesteronă, flutamidă, gemcitabină, genisteină, goserelin, hidroxiuree, idarubicină, ifosfamidă, imatinib, interferon, irinotecan, lenalidomidă, letrozol, leucovorin, leuprolid, levamisol, lomustin, lonidamina, mecloretamină, medroxiprogesteron, megastrol, melfalan, mercaptopurină, mesna, metformină, metotrexat, miltefosină, mitomicină, mitotan, mitoxantronă, MK2206, nilutamidă, nocodazol, octreotidă, olaparib, oxaliplatină, paclitaxel, pamidronat, pazopanib, pentostatină, penfosină, plicamicină, pomalidomidă, porfimer, procarbazine, raltitrexed, rituximab, rucaparib, selumetinib, sorafenib, streptozocină, sunitinib, suramin, talazoparib, tamoxifen, temozolomidă, temsirolimus, tenipozid, testosteron, talidomidă, tioguanină, tiotepa, titanocen diclorură, topotecan, trametinib, trastuzumab, tretinoin, veliparib, vinblastină, vincristină, vindesină, vinorelbina sau

(b) abagovomab, adecatumumab, afutuzumab, alemtuzumab, anatumomab mafenatox, apolizumab, atezolizumab, avelumab, blinatumomab, BMS-936559, catumaxomab, durvalumab, epacadostat, epratuzumab, indoximod, inotuzumab ozogamicin, intelumab, ipilimumab, isatuximab, lambrolizumab, MED14736, MPDL3280A, nivolumab, ocaratuzumab, ofatumumab, olatatumab, pembrolizumab, pidilizumab, rituximab, ticilimumab, samalizumab sau tremelimumab, sau

(c) abagovomab, adecatumumab, afutuzumab, anatumomab mafenatox, apolizumab, blinatumomab, catumaxomab, durvalumab, epratuzumab, inotuzumab ozogamicin, intelumab, ipilimumab, isatuximab, lambrolizumab, nivolumab, ocaratuzumab, olatatumab, pembrolizumab, pidilizumab, rituximab, ticilimumab, samalizumab sau tremelimumab, sau

(d) ipilimumab, nivolumab, pembrolizumab, pidilizumab sau epacadostat, sau

(e) epacadostat.

20. Compusul pentru utilizare conform revendicării 18, în care unul sau mai mulți agenți adiționali chimioterapeutici includ cisplatina.

21. Compusul pentru utilizare conform revendicării 18, în care unul sau mai mulți agenți adiționali chimioterapeutici includ gemcitabina.

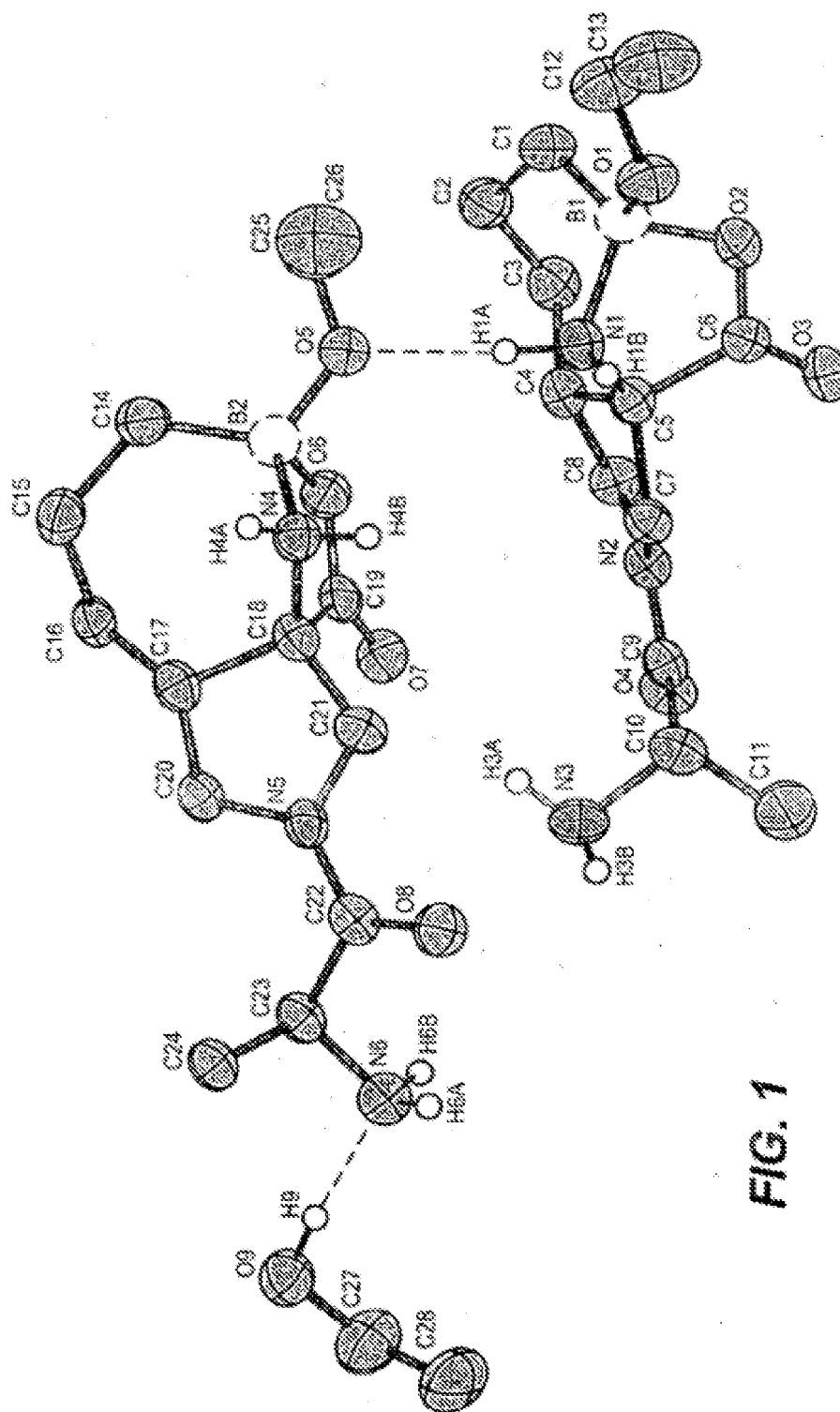
22. Compusul pentru utilizare conform revendicării 18, în care unul sau mai mulți agenți adiționali chimioterapeutici includ epacadostat.

23. Compusul pentru utilizare conform revendicării 18, în care unul sau mai mulți agenți adiționali chimioterapeutici includ pembrolizumab.

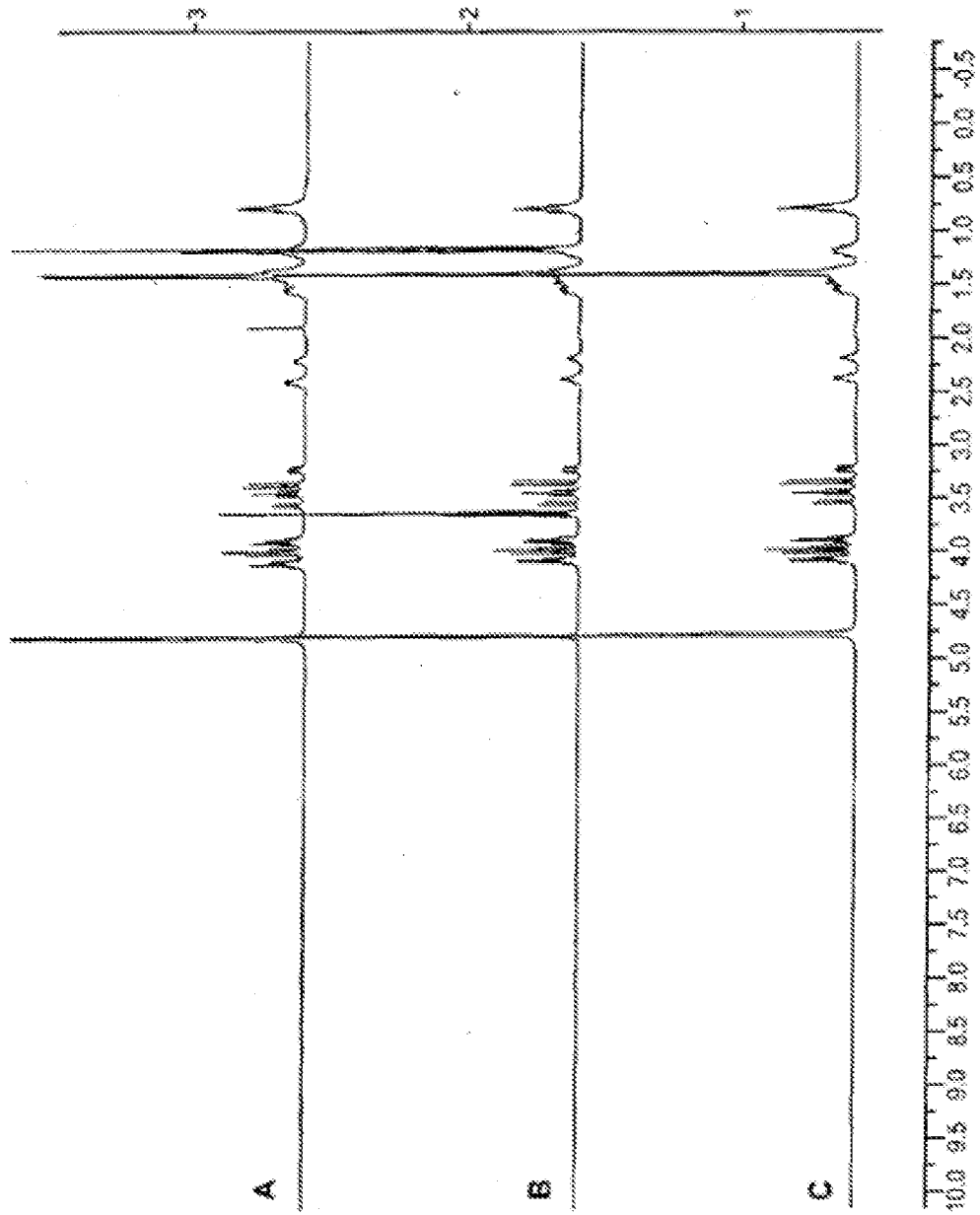
24. Compusul pentru utilizare conform revendicării 18, în care unul sau mai mulți agenți adiționali chimioterapeutici includ paclitaxel.

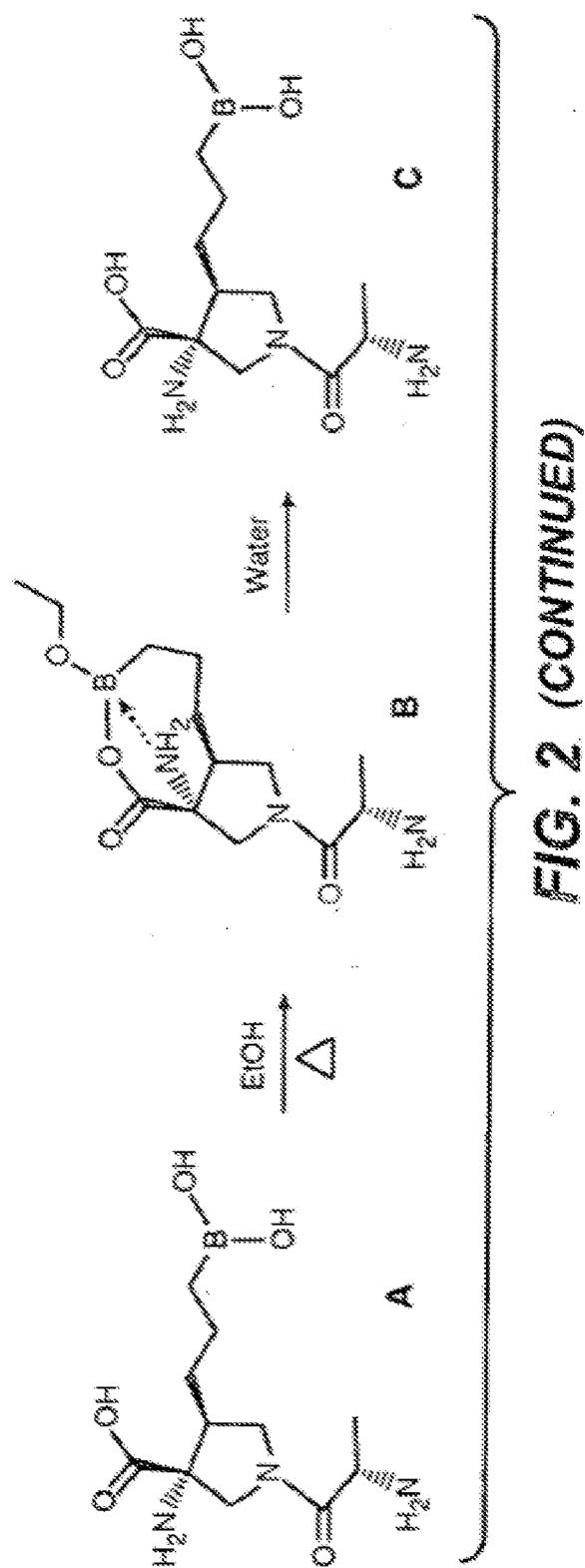
25. Compusul pentru utilizare conform revendicării 18, în care unul sau mai mulți agenți adiționali chimioterapeutici includ nivolumab.

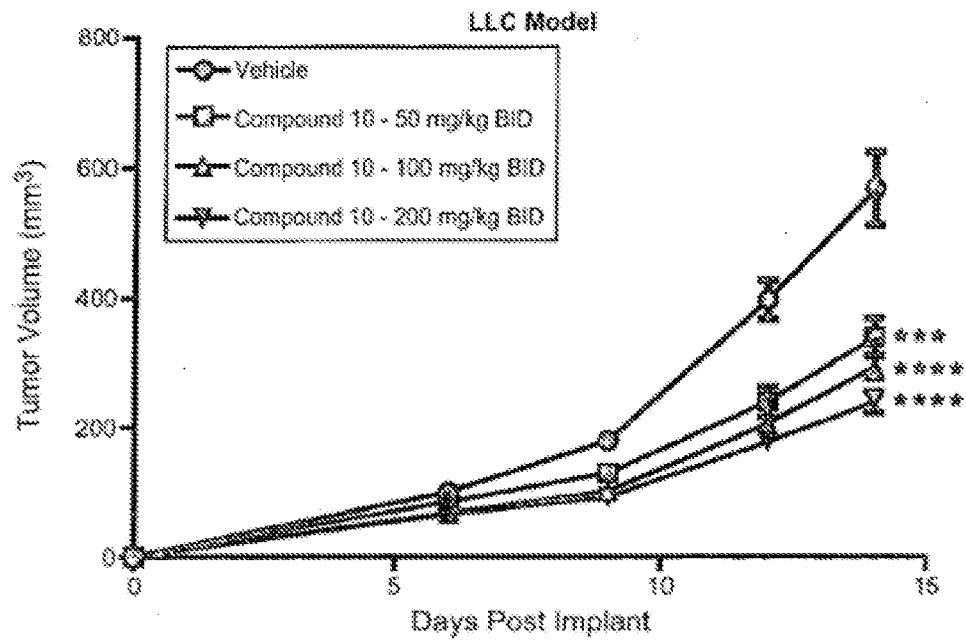
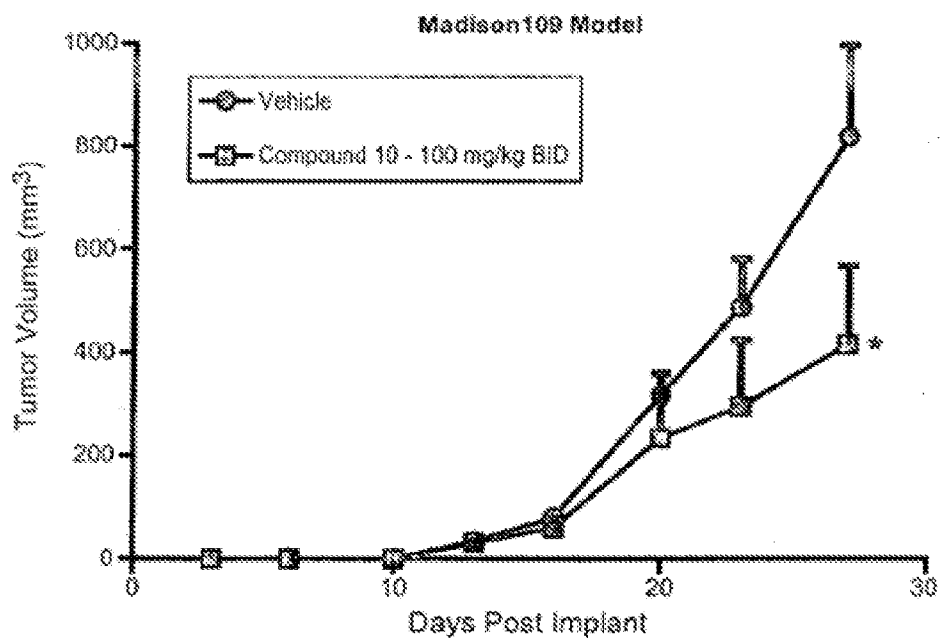
26. Compusul pentru utilizare conform oricăreia din revendicările 9-25, în care metoda de tratare a cancerului cuprinde suplimentar una sau mai multe metode non-chimice de tratare a cancerului, și preferabil în care una sau mai multe metode non-chimice de tratare a cancerului sunt selectate dintre radioterapie, chirurgie, termoablație, terapie cu ultrasunete concentrate, crioterapie sau o combinație a celor de mai sus.

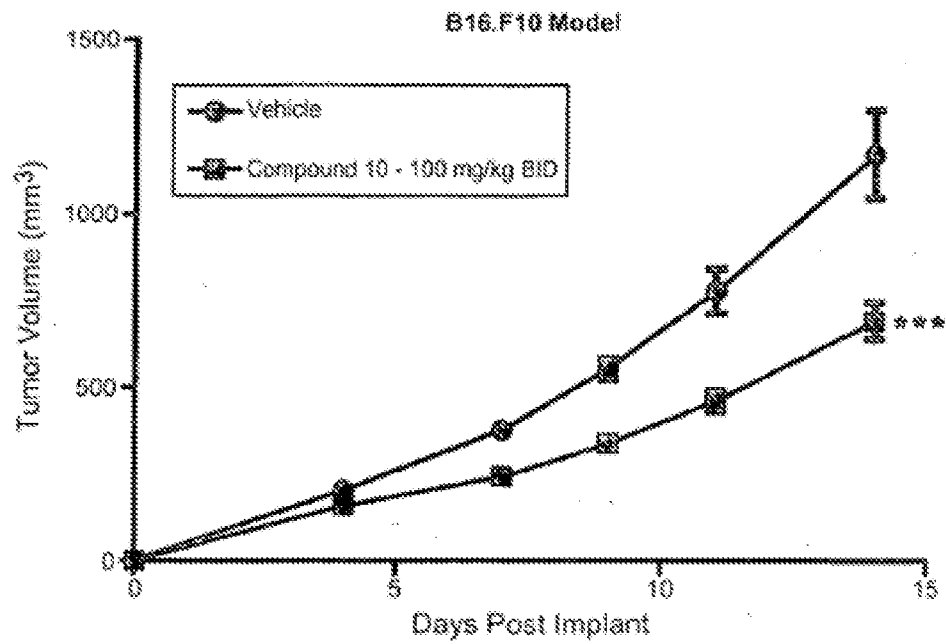


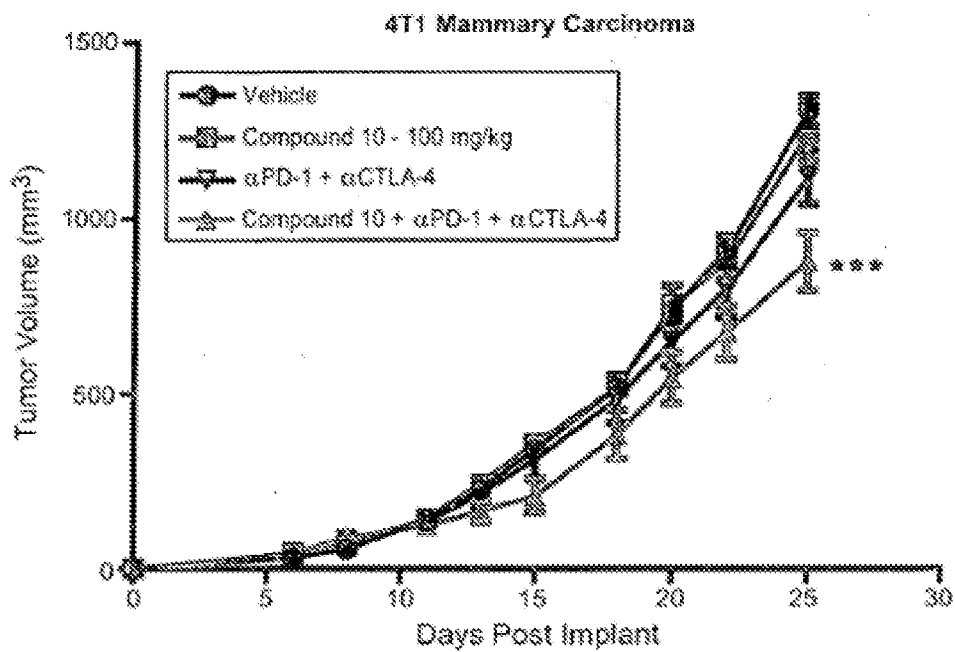
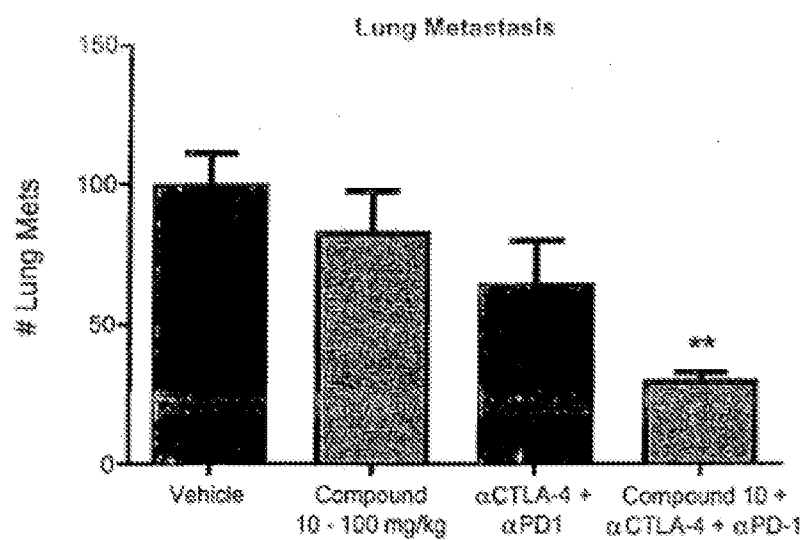
104

**FIG. 2**



**FIG. 3****FIG. 4**

**FIG. 5**

**FIG. 6A****FIG. 6B**

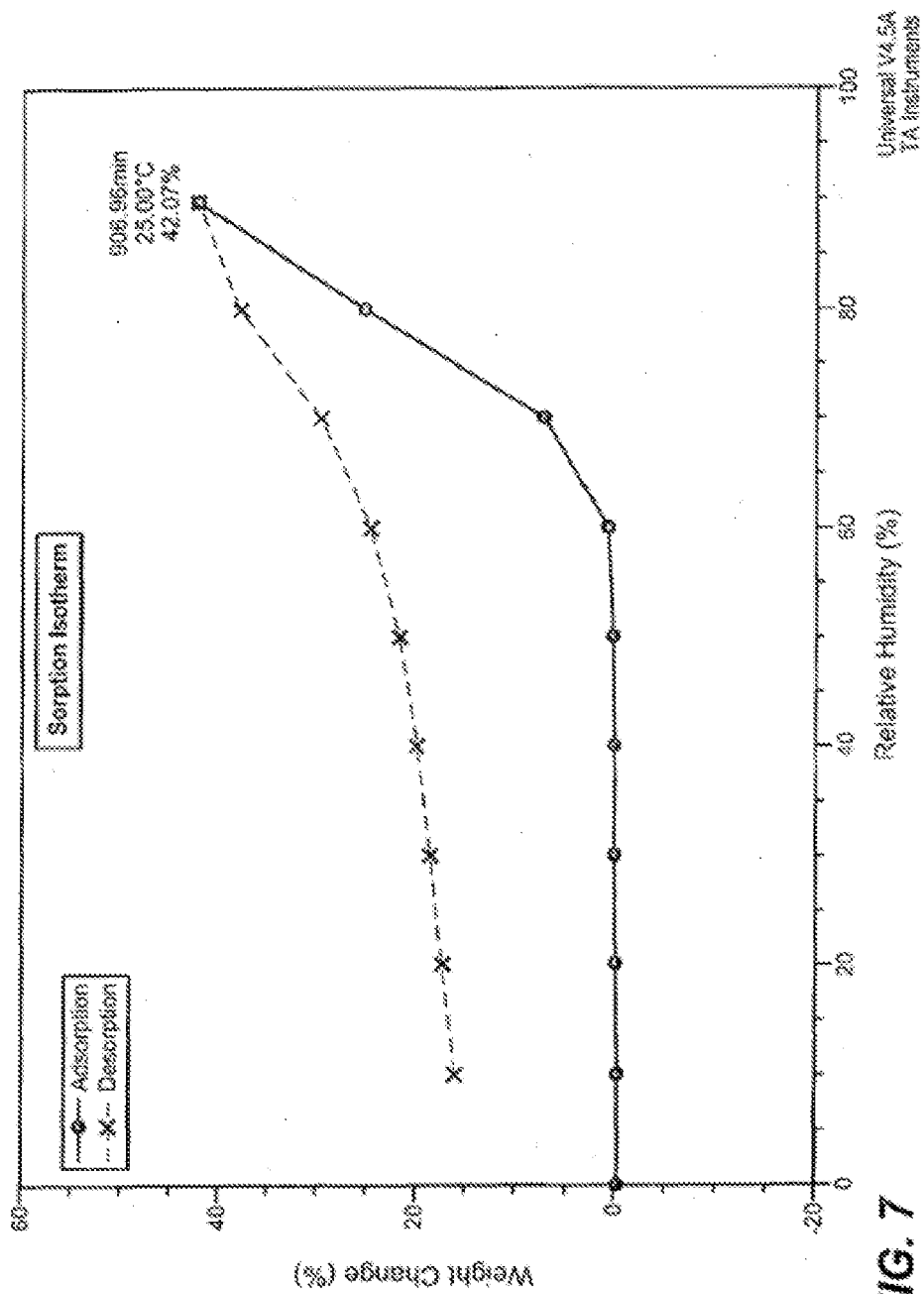


FIG. 7