



MD/EP 3368541 T2 2020.09.30

REPUBLICA MOLDOVA

(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) MD/EP 3368541 (13) T2

(51) Int. Cl.: C07F 5/02 (2006.01.01)
C07F 5/04 (2006.01.01)
A61K 31/69 (2006.01.01)
A61P 35/00 (2006.01.01)
A61K 39/395 (2006.01.01)
A61K 45/06 (2006.01.01)
C07K 16/28 (2006.01.01)
A61K 39/00 (2006.01.01)

(12) BREVET DE INVENȚIE EUROPEAN VALIDAT

(21) Numărul de depozit: e 2018 0870 (22) Data de depozit: 2016.10.28 (96) Numărul cererii și data de depozit a cererii de brevet european: 16860883.4, 2016.10.28 (97) Numărul de publicare și data publicării de către OEB a cererii de brevet european: 3368541, 2018.09.05 (31) Numărul cererii prioritare: 201562248632 P; 201662281964 P; 201662323034 P (32) Data de depozit a cererii prioritare: 2015.10.30; 2016.01.22; 2016.04.15 (33) Țara cererii prioritare: US; US; US	(49) Data publicării traducerii fasciculului de brevet european validat: BOPI nr. 09/2020, 2020.09.30 (80) Data publicării mențiunii acordării de către OEB: EPB nr. 22/2020, 2020.05.27 (82) Data publicării solicitării de validare a brevetului european: BOPI nr. 10/2018, 2018.10.31
(71) Solicitant: Calithera Biosciences, Inc., US (72) Inventatori: SJOGREN Eric B., US; LI Jim, US; VAN ZANDT Michael, US; WHITEHOUSE Darren, US (73) Titular: Calithera Biosciences, Inc., US (74) Mandatar autorizat: LAZICOV Tatiana	

(54) Compoziții și procedee de inhibare a activității arginazei

(57) Rezumat:

1

Invenția se referă la o nouă clasă de compuși, care prezintă activitate inhibitoare față de arginază și la compoziții farmaceutice care conțin compușii invenției. De asemenea, în prezentul document sunt prezentate metode

2

de tratare a cancerului cu inhibitori de arginaza, conform invenției.

Revendicări: 29

Figuri: 8

MD/EP 3368541 T2 2020.09.30

(54) Compositions and methods for inhibiting arginase activity**(57) Abstract:**

1
The invention relates to a novel class of compounds that exhibit activity inhibitory activity toward arginase, and pharmaceutical compositions comprising the compounds of the invention. Also provided herein are methods of

2
treating cancer with the arginase inhibitors of the invention.

Claims: 29

Fig.: 8

Descriere:**(Descrierea se publică în redacția solicitantului)****Aplicații conexe**

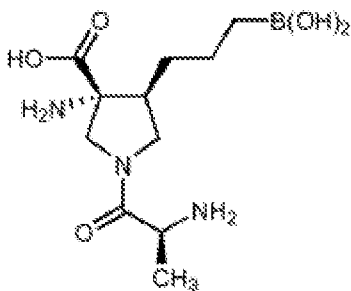
- 5 Această cerere revendică avantajul priorității Cererii de Brevet Provizoriu Nr. 62/248.632 din SUA, depusă la 30 octombrie 2015; a Cererii de Brevet Provizoriu Nr. 62/281.964 din SUA, depusă la 22 ianuarie 2016; și a Cererii de Brevet Provizoriu nr. 62/323.034 din SUA, depusă la 15 aprilie 2016.

Bazele invenției

- 10 Cancerul se caracterizează prin creșterea necontrolată a celulelor din corp, ceea ce conduce la invazia organelor esențiale și adeseori la moarte. Inițial, tratamentul farmacologic al cancerului a utilizat agenți citotoxici nespecfici care au ținut toate celulele care se divid rapid, inclusiv celulele normale. Acești agenți citotoxici nespecfici au efecte anti-tumorale, dar utilizarea lor este adesea limitată de toxicități severe. Pe măsură ce înțelegerea proteinelor și a căilor care permit celulelor
- 15 canceroase să prospere a evoluat, au fost dezvoltati agenți mai noi mai orientați, care blochează anumite proteine 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 evita distrugerea de către sistemul imunitar al
- 20 organismului. Imunologia tumorală este o zonă terapeutică axată pe activarea propriului sistem imunitar pentru a ataca și a ucide tumorile. Aminoacidul arginină care se găsește în mod natural este implicat în imunologia tumorală, deoarece el este important pentru activarea, creșterea și supraviețuirea celulelor T citotoxice care combat cancerul organismului. Cu toate acestea, nivelurile de arginină sunt epuizate în microambientul tumoral de către arginază, o enzimă produsă
- 25 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 celulei renale, a cancerului de sân, a leucemiei mielogenă cronică, a cancerului esofagian, a cancerului de prostată, cancer pulmonar cu celulă non-mică, glioblastomului și la pacienți cu leucemie mieloidă acută. Prin urmare, este necesar să se dezvolte inhibitori ai arginazei care să restabilească nivelurile de arginină în microambientul tumoral,
- 30 promovând, prin urmare, activitatea celulelor T citotoxice de a ucide a tumorii.
- WO 2012/058065 A1 prezintă compusul 54 și utilizarea acestuia în tratamentul cancerului. Numarul de Inregistrare CAS 1374395-07-9 se referă la un compus cu Index Nume CA "3-Acid pirolidincarboxilic, 3-amino-4-(3-borpropil)-1-[(5,7-diclor-1, 2,3,4-tetrahidro-3-izochinolinil)carbonil]-, (3R,4S)-rel-", Data de Inregistrare STN: 24 Mai 2012 (Ultima actualizare: 28 Mai 2012).
- 35

Rezumatul invenției

Invenția furnizează un compus având structura:



40

sau o sare acceptabilă farmaceutică a acestuia.

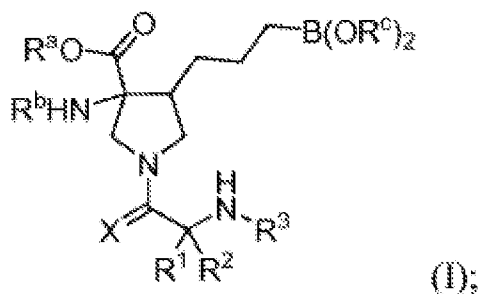
In anumite exemple de realizare, invenția furnizează o compoziție farmaceutică care cuprinde compusul invenției sau o sare acceptabilă farmaceutică a acestuia.

- 45 In anumite exemple de realizare, invenția furnizează de asemenea o compoziție farmaceutică care cuprinde compusul invenției și un purtător acceptabil farmaceutic al acestuia.

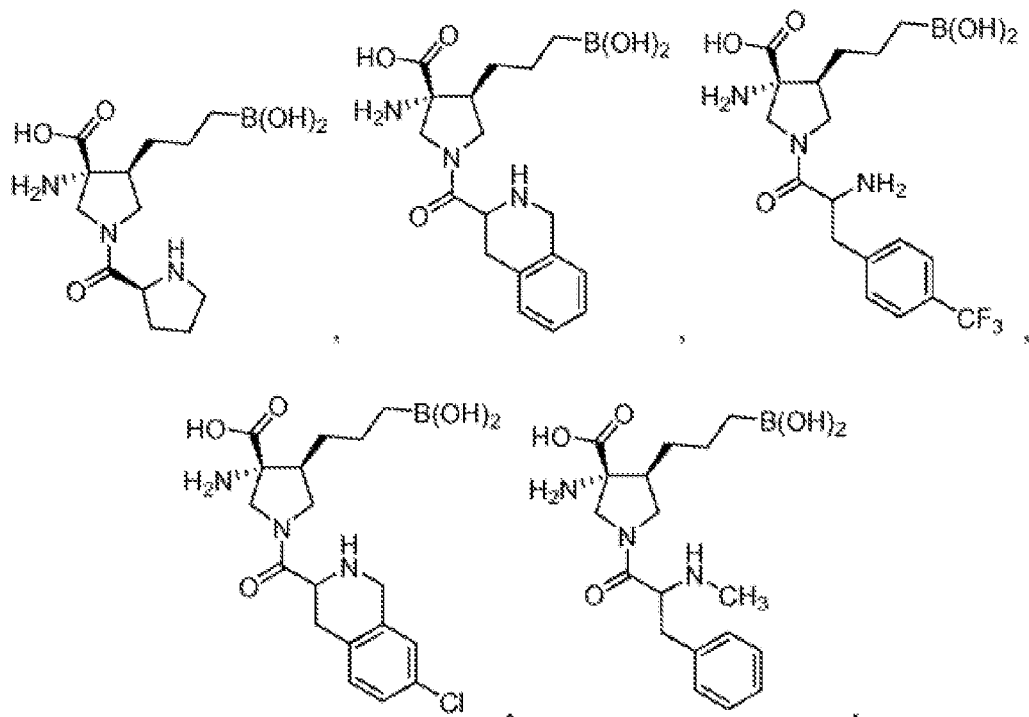
In anumite exemple de realizare, invenția furnizează un compus al invenției pentru utilizare într-o metodă de tratare a cancerului, metoda cuprinzând administrarea la un subiect care are nevoie de aceasta o cantitate eficientă terapeutică dintr-un compus al invenției sau o sare acceptabilă farmaceutică a acestuia.

50

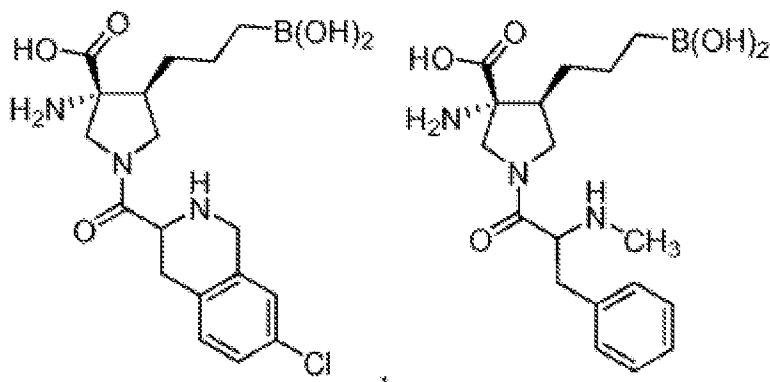
Compusul invenției este unul dintr-o clasă de compuși inhibitori ai arginazei care au o structură cu formula (I):



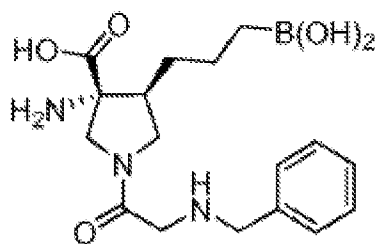
- 5 sau o sare acceptabilă farmaceutic sau un promedicament ale acestuia, în care:
- R^a este H sau este selectat dintre alchil, alchenil, alchinil, cicloalchil, heterocicloalchil, (cicloalchil)alchil, (heterocicloalchil)alchil, aril, heteroaril, aralchil și heteroaralchil opțional substituiți;
- 10 R^b este H sau este selectat dintre alchil, alchenil, alchinil, acil, $-C(O)O(\text{alchil})$ și $-C(O)O(\text{aril})$ opțional substituiți;
- fiecare R^c este selectat independent dintre H sau alchil, sau două apariții ale R^c sunt luate împreună cu atomii -O-B-O- care intervin pentru a forma un inel conținând bor opțional substituit;
- 15 X este O sau S;
- R^1 și R^2 sunt selectați fiecare în mod independent dintre H și alchil, alchenil, alchinil, cicloalchil, (cicloalchil)alchil, heterocicloalchil, (heterocicloalchil)alchil, aril, heteroaril, aralchil și heteroaralchil opțional substituiți;
- 20 sau R^1 și R^2 sunt luați împreună cu atomii care intervin pentru a forma un inel opțional substituit cu 5 până la 7 membri; și
- R^3 este H sau alchil opțional substituit;
- sau R^1 și R^3 sunt luați împreună cu atomii care intervin pentru a forma un inel opțional substituit cu 5 până la 7 membri;
- 25 în care compusul nu este:



sau



sau



5

Scurtă Descriere a Desenelor

FIG. 1 este un grafic care prezintă volumul tumorii în timp. Compusul 10 inhibitor al arginazei, administrat ca un singur agent, încetinește creșterea tumorii în raport cu proba martor la șoarecii implantați cu celule ale Carcinomului Lewis Lung.

10

FIG. 2 este un grafic care prezintă volumul tumorii în timp. Celule ale carcinomului murinic Madison109 au fost implantate la șoarecii balb/c și șoarecilor li s-au dat doze oral cu Compusul 10 BID al vehiculului sau inhibitorului arginazei (N = 10 per grup).

FIG. 3 este un grafic care prezintă volumul tumorii în timp. Celule ale melanomului murin B16F10 au fost implantate în C57. Șoarecii B1/6 și șoarecilor li s-au dat doze orale cu compusul 10 BID al inhibitorului vehiculului sau al arginazei (N = 10 pe grup).

- 5 FIG. 4 constă din panourile A și B și prezintă creșterea celulelor de carcinom mamar 4T1 implantate orthotopic la șoarecii balb/c femele și tratate cu oricare vehicul; Compus 10 (100 mg/kg PO BID); anti-CTLA-4 (5 mg/kg IP în Zile 2, 5, 8) plus anti-PD-1 (5 mg/kg IP în zilele 3, 6 și 9); sau combinația Compusului 10 cu anti-CTLA-4 și anti-PD-1 (N = 10 pe grup; * P <0,05; *** P <0,001, **** P <0,0001 față de vehicul).

10

FIG. 5 este un grafic care prezintă volumul tumorii în timp. Șoarecii femelă C57. B1/6 au fost implantate subcutanat cu 1×10^6 celule de melanom murin B16.F10. În ziua 2, șoarecii au fost randomizați în următoarele grupuri de n = 10 șoareci; 1) Vehiculul PO BID; 2) Compusul 10, 100 mg/kg PO BID; 3) Epcadostat, 100 mg/kg PO BID; sau 4) Compusul 10 și Epcadostat (100 mg/kg PO BID fiecare). Tumorile au fost măsurate cu compasul de trei ori pe săptămână și volumul tumorii a fost calculat folosind formula de volum a 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 <0,05 (ANOVA).

15

- 20 FIG. 6 este un grafic care prezintă volumul tumorii în timp. Șoareci femele balb/c au fost implantate subcutanat cu celule de carcinom de colon murin 1×10^6 CT26. În ziua 2, șoarecii au fost randomizați în următoarele grupuri de n = 10 șoareci; 1) Vehicul PO BID începând cu ziua 2; 2) Compus 10, 100 mg/kg PO BID începând cu ziua 2; 3) Gemcitabină, 50 mg/kg IP în zilele 10 și 16; sau 4) Compus 10 și Gemcitabina în regimurile lor respective. Tumorile au fost măsurate cu compasul de trei ori pe săptămână și volumul tumorii a fost calculat folosind formula de volum a 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 <0,05 (ANOVA).

25

- 30 FIG. 7 este un grafic care prezintă volumul tumorii în timp. Șoareci femele balb/c au fost implantate subcutanat cu celule de carcinom de colon murin 1×10^6 CT26. În ziua 2, șoarecii au fost randomizați în următoarele grupuri de n = 10 șoareci; 1) Vehicul PO BID; 2) Compusul 10, 100 mg/kg PO BID; 3) anti-PD-L1 (clona 10f.9g2), 5 mg/kg IP în zilele 5, 7, 9, 11, 13 și 15; sau 4) Compusul 10 și anti-PD-L1. Tumorile au fost măsurate cu compasul de trei ori pe săptămână și volumul tumorii a fost calculat folosind formula de volum a tumorii (mm^3) = $(a \times b^2 / 2)$ unde „b” este cel mai mic diametru și „a” este cel mai mare diametru perpendicular.

35

- FIG. 8 prezintă procentul de supraviețuire în timp. Șoarecii femelă balb/c au fost implantate subcutanat cu 5×10^4 celule de carcinom pulmonar murison Madison 109. În ziua 2, șoarecii au fost randomizați în următoarele grupuri de n = 10 șoareci; 1) Vehicul PO BID; 2) Compus 10, 100 mg/kg PO BID; 3) Radiație a întregului corp (radiografie) 2 Gy în Zilele 10-14 și zilele 17-21; sau 4) Compusul 10 și radiații. Tumorile au fost măsurate cu compasul de două ori pe săptămână și volumul tumorii a fost calculat folosind formula de volum a 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 <0,05 (test log-rank).

45

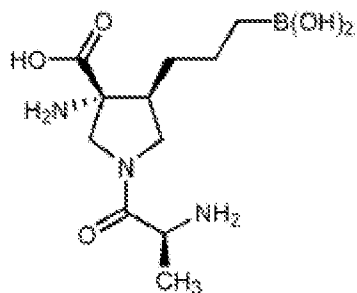
Descrierea detaliată a invenției

Prezenta invenție furnizează un inhibitor cu moleculă mică a arginazei.

Compuși ai invenției

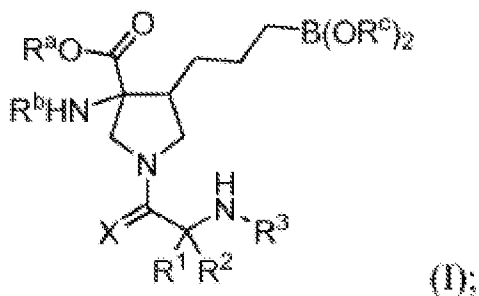
50

Invenția furnizează un compus având structura:



sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

Compusul invenției este unul dintr-o clasă de compuși având o structură cu formula (I):



5

sau o sare acceptabilă farmaceutic sau un promedicament al acestuia,
in care:

R^a este H sau este selectat dintre alchil, alchenil, alchinil, cicloalchil, heterocicloalchil, (cicloalchil)alchil, (heterocicloalchil)alchil, aril, heteroaril, aralchil și heteroaralchil opțional substituiți;

10

R^b este H sau este selectat dintre alchil, alchenil, alchinil, acil, -C(O)O(alchil) și -C(O)O(aril) opțional substituiți;

fiecare R^c este selectat independent dintre H sau alchil, sau două apariții ale R^c sunt luate împreună cu atomii -O-B-O- care intervin pentru a forma un inel conținând bor opțional substituit;

15

X este O sau S;

R¹ și R² sunt selectați fiecare în mod independent dintre H și alchil, alchenil, alchinil, cicloalchil, (cicloalchil)alchil, heterocicloalchil, (heterocicloalchil)alchil, aril, heteroaril, aralchil și heteroaralchil opțional substituiți;

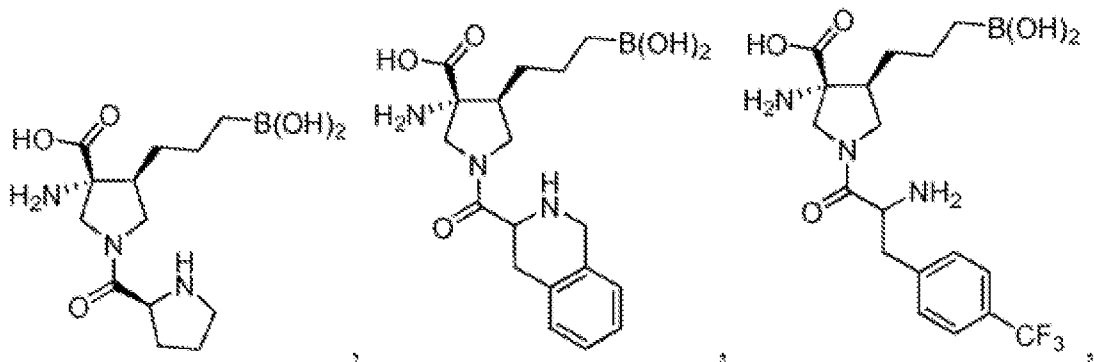
sau R¹ și R² sunt luați împreună cu atomii care intervin pentru a forma un inel opțional substituit cu 5 până la 7 membri; și

20

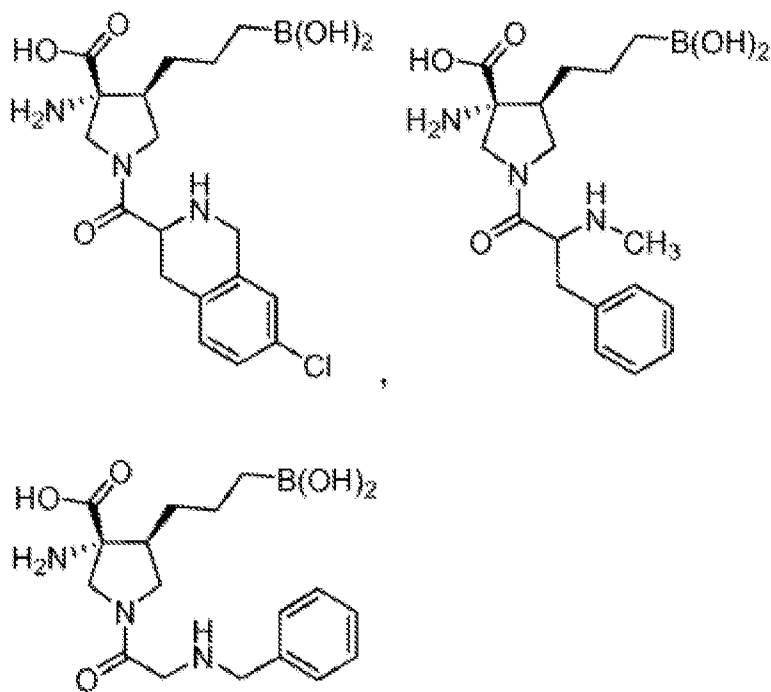
R³ este H sau alchil opțional substituit;

sau R¹ și R³ sunt luați împreună cu atomii care intervin pentru a forma un inel opțional substituit cu 5 până la 7 membri;

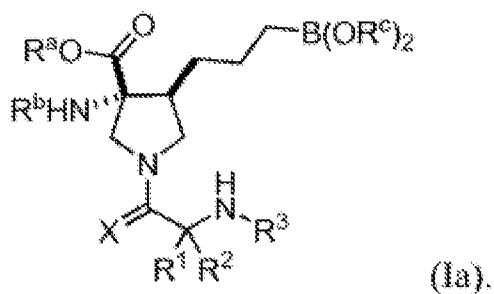
in care compusul nu este:



25

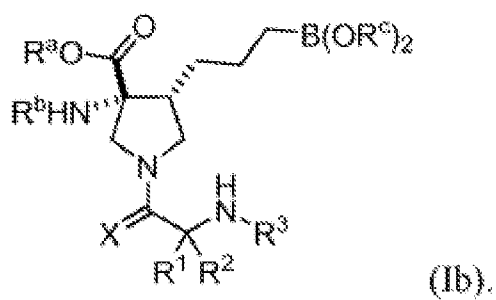


Compusul invenției este de asemenea unul dintr-o subclasă de compuși având o structură cu formula (Ia):

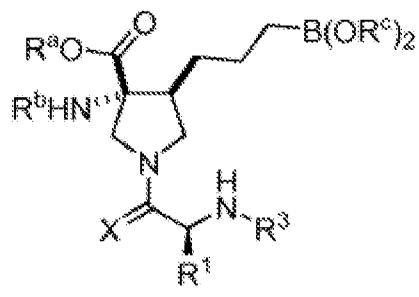


5

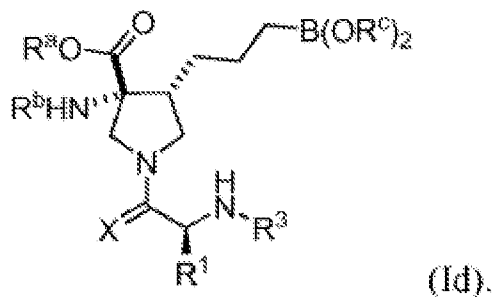
O altă subclasă de compuși are o structură cu formula (Ib):



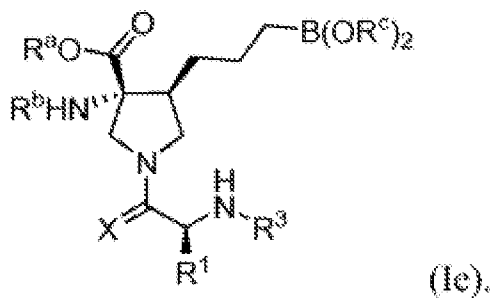
Compusul invenției este de asemenea unul dintr-o subclasă de compuși având o structură cu formula (Ic):



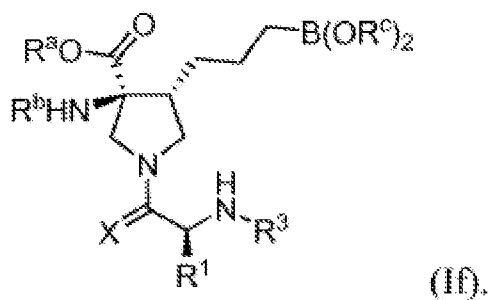
O altă subclasă de compuși are o structură cu formula (1d):



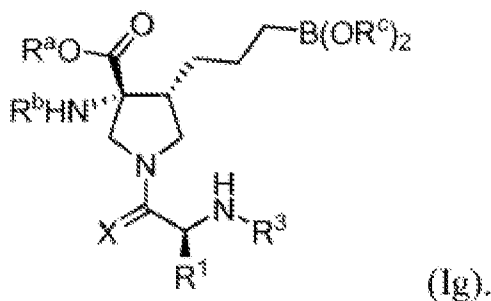
5 Compușul invenției este de asemenea unul dintr-o subclasă de compuși având o structură cu formula (1e):



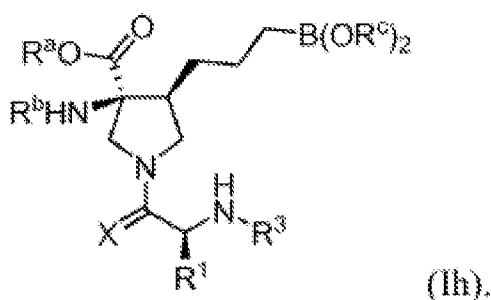
O altă subclasă de compuși are o structură cu formula (1f):



O altă subclasă de compuși are o structură cu formula (1g):



O altă subclasă de compuși are o structură cu formula (Ih):



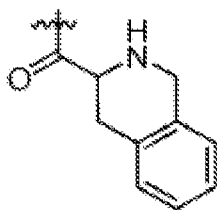
- 5 In oricare dintre formulele (I), (Ia) și (Ib), R² poate fi H.
In oricare dintre formulele precedente, R^a poate fi H sau alchil opțional substituit.
substituit opțional.
In oricare dintre formulele precedente, R^b poate fi H sau alchil sau acil opțional substituit.
In oricare dintre formulele precedente, R^c poate fi H pentru fiecare împrejurare.
- 10 In oricare dintre formulele precedente, doua cazuri de R^c sunt luate împreună pentru a forma un dioxaborolan, dioxaborolanonă, dioxaborolandionă, dioxaborinan, dioxaborinanonă sau dioxaborinandionă opțional substituite.
In oricare dintre formulele precedente, X poate fi O.
În oricare dintre formulele precedente, dacă R¹ este H, atunci R³ nu poate fi benzil.
- 15 In oricare dintre formulele precedente, R¹ poate fi H.
In oricare dintre formulele precedente, dacă R¹ este benzil, atunci R³ nu poate fi metil.
R¹ poate fi aralchil, heteroaralchil, (cicloalkil)alchil, sau (heterocicloalchil)alchil opțional substituite.
R¹ poate fi aralchil sau heteroaralchil opțional substituite.
- 20 R¹ poate fi benzil.
R¹ nu poate fi benzil substituit prin -CF₃
R¹ poate fi heteroaralchil, cum ar fi -CH₂-(1H-imidazol-4-yl).
In oricare dintre formulele precedente, R¹ poate fi alchil, alchenil sau alchinil opțional substituite.
R¹ poate fi alchil, opțional substituit de unul sau mai mulți substituenți selectați independent dintre
- 25 hidroxi, halo, haloalchil, alcoxi, -SH, -S-(alchil), -SeH, -Se-(alchil), aril, heteroaril, cicloalchil, heterocicloalchil, amino, acid carboxilic, ester, guanidino și amido.
R¹ poate fi alchil, opțional substituit de unul sau mai mulți substituenți selectați independent dintre hidroxi, halo, haloalchil, alcoxi, -SH, -S-(alchil), -SeH, -Se-(alchil), heteroaril, cicloalchil, heterocicloalchil, amino, acid carboxilic, ester, guanidino și amido.
- 30 R¹ poate fi alchil, opțional substituit de unul sau mai mulți substituenți selectați independent dintre hidroxi, alcoxi, haloalchil, și -S-alchil).
R¹ poate fi selectat din cicloalchil, heterocicloalchil, aril și heteoaril opțional substituit.
R¹ poate fi un lanț lateral al aminoacizilor din Arg, His, Lys, Asp, Glu, Ser, Thr, Asn, Gln, Cys, Sec, Gly, Ala, Val, Ile, Leu, Met, Phe, Tyr sau Trp.
- 35 R¹ și R² pot fi luați împreună cu atomii care intervin pentru a forma un inel cu 5 până la 7 membri opțional substituit.
R¹ și R² pot fi luați împreună cu atomii care intervin pentru a forma un inel opțional substituit cu 3 până la 7 membri, cum ar fi un inel cu 3 membri.
R³ poate fi H.
- 40 R¹ și R³ pot fi luați împreună cu atomii care intervin pentru a forma un inel cu 5 membri substituit.

R^1 și R^3 pot fi luați împreună cu atomii care intervin pentru a forma un inel cu 6 sau 7 membri opțional substituit.

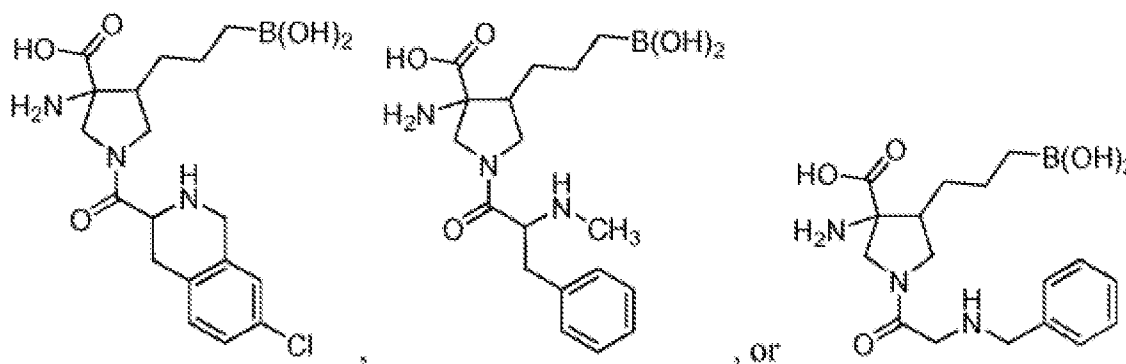
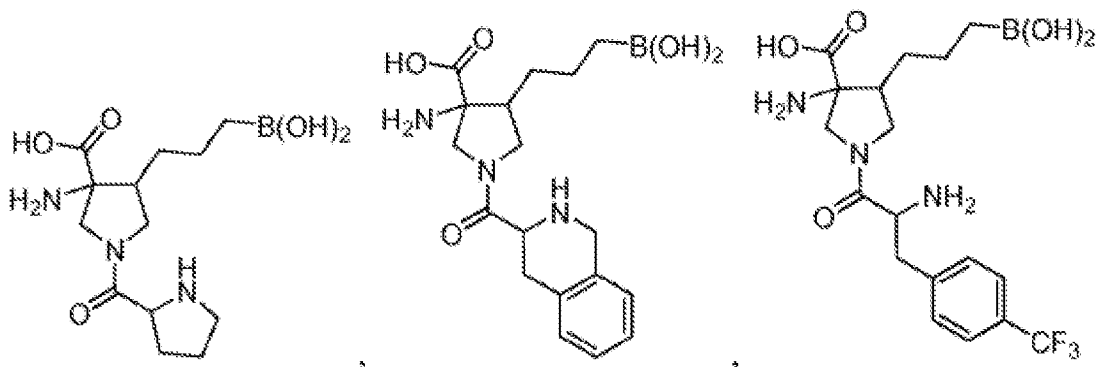
Opțional, R^1 și R^3 , luați împreună cu atomii care intervin

În anumite realizări, R^1 și R^3 sunt luați împreună cu atomii care intervin, nu formează un inel tetrahydroizochinolinil, de ex.,

5

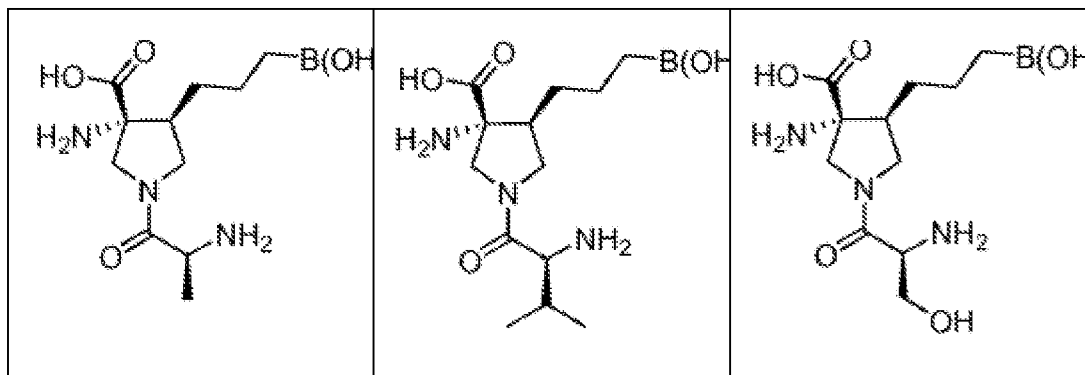


Opțional, compusul cu formula (I) nu este:

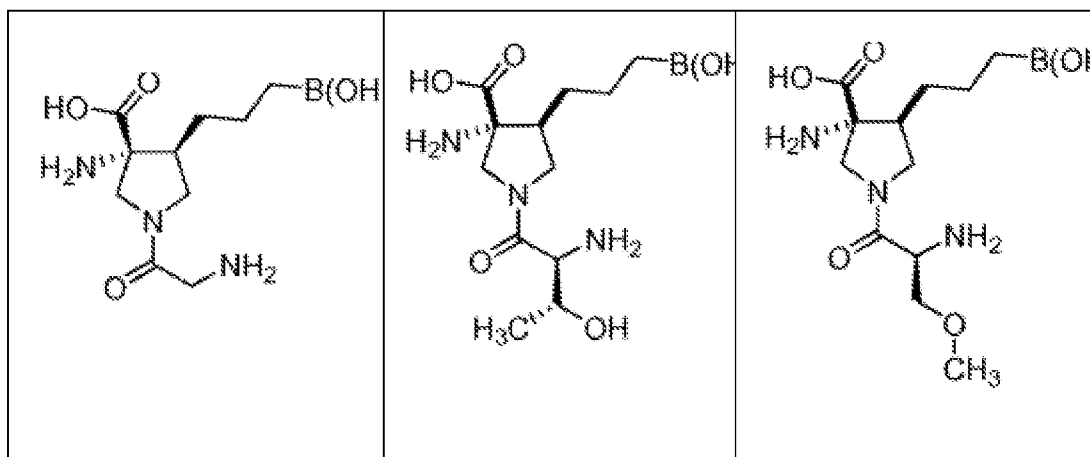


10

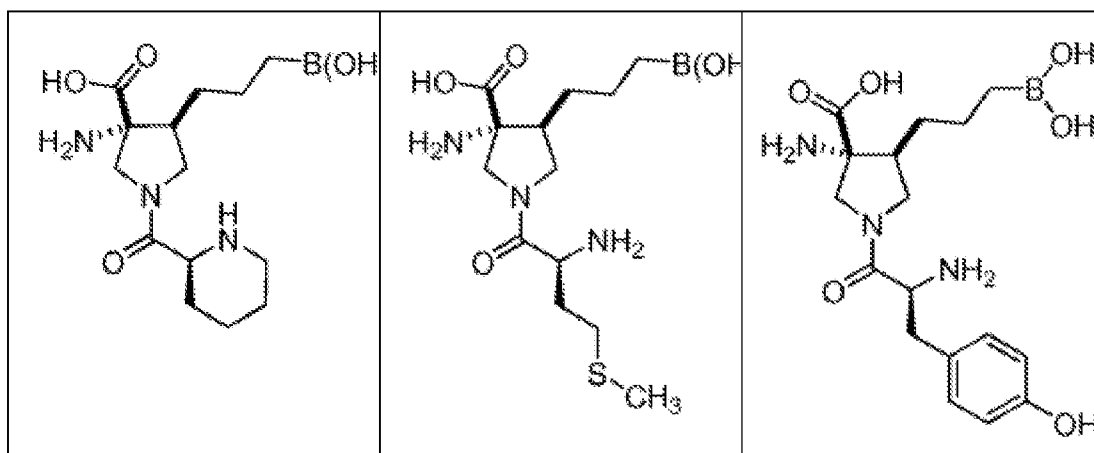
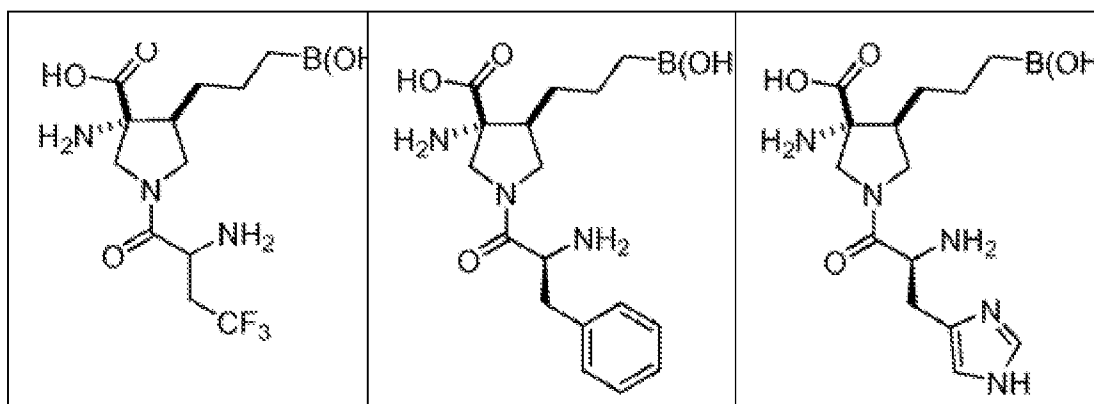
Clasa de compuși având o structură cu formula (I) poate avea o structură selectată dintre:



15

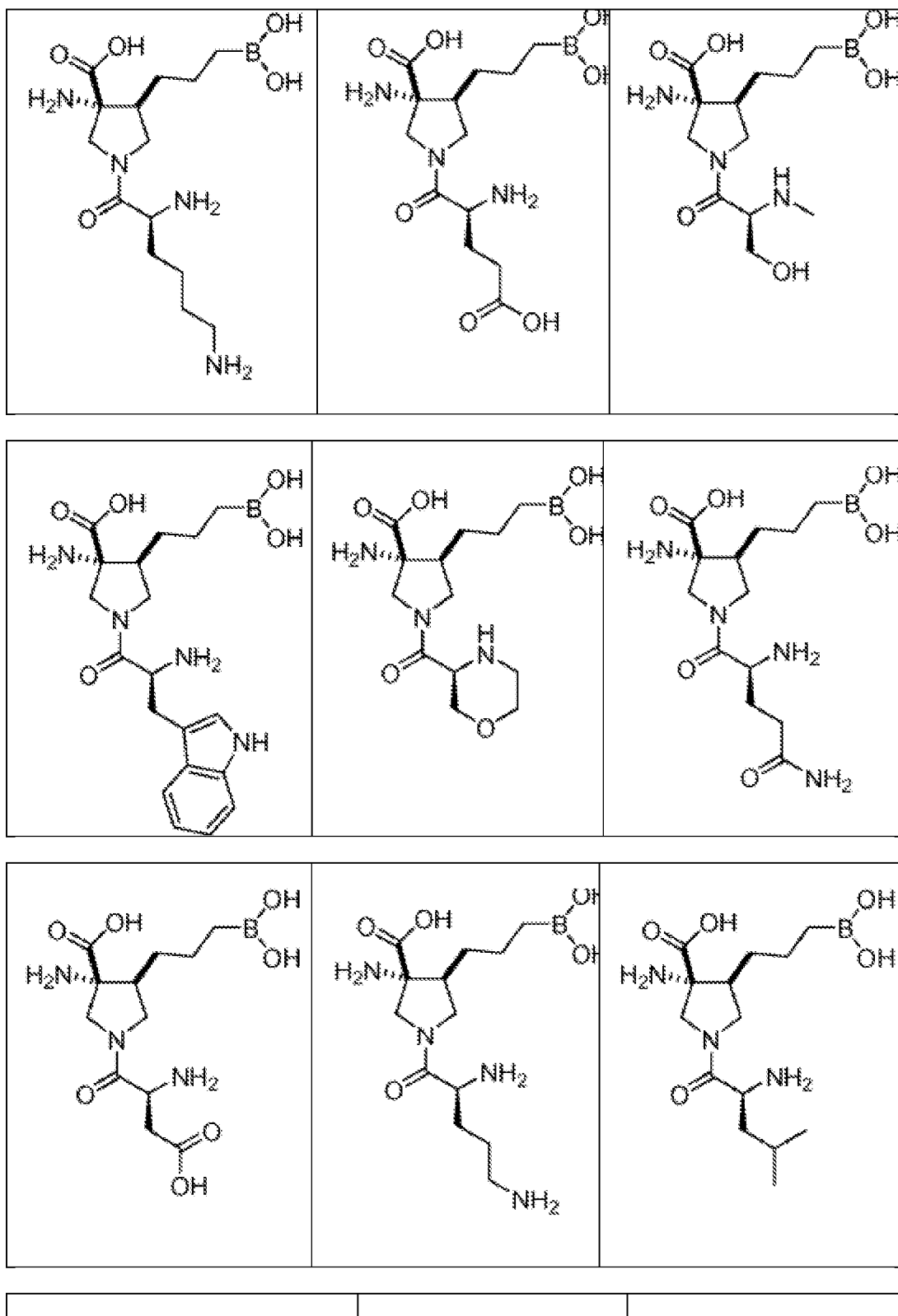


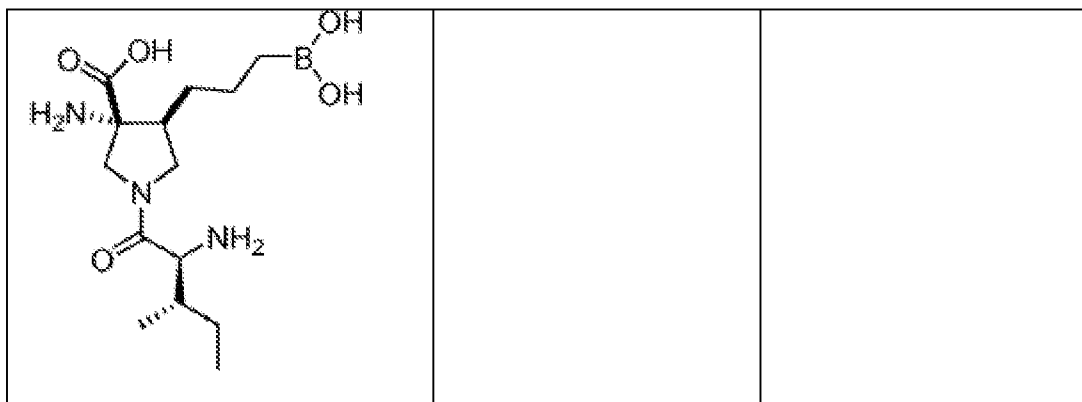
5



10

--	--	--





sau o sare acceptabilă farmaceutic sau promedicament ale acestora.

Compusul invenției poate fi furnizat ca un promedicament, de exemplu, în care un hidroxil din compusul principal este prezentat ca un ester sau un carbonat, un acid carboxilic prezent în compusul principal este prezentat ca un ester, sau o grupare amino este prezentată ca o amidă.

Promedicamentul poate fi metabolizat în compusul activ *in vivo* (de exemplu, esterul este hidrolizat la hidroxilul sau acidul carboxilic corespunzător).

Acidul boronic poate exista sub formă de anhidridă ciclică sau liniară. Acidul boronic poate exista

sub formă de anhidridă ciclică cu 6 membri, și este cunoscut și ca boroxină.

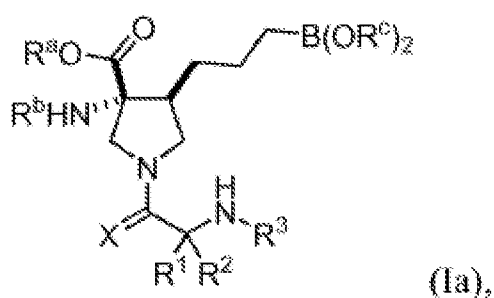
Compușii inhibitorilor de arginază ai invenției pot fi racemici. Compușii inhibitorilor de arginază pot fi îmbogățiți într-un enantiomer. De exemplu, un compus poate avea mai mult de 30% ee, 40% ee, 50% ee, 60% ee, 70% ee, 80% ee, 90% ee, sau chiar 95% ee sau mai mare.

Compușii cu formula (I) au mai mult de un stereocentru. În consecință, compușii pot fi îmbogățiți într-unul sau mai mulți diastereomeri. De exemplu, un compus poate avea mai mult de 30% de, 40% de, 50% de, 60% de, 70% de, 80% de, 90% de, sau chiar 95% de sau mai mare. Compușii pot avea în esență o configurație izomerică la unul sau mai multe centre stereogene și pot avea multiple configurații izomerice la centrele stereogene rămase.

Excesul enantiomeric al stereocentrului purtător R^1 poate fi de 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 ee mai mare.

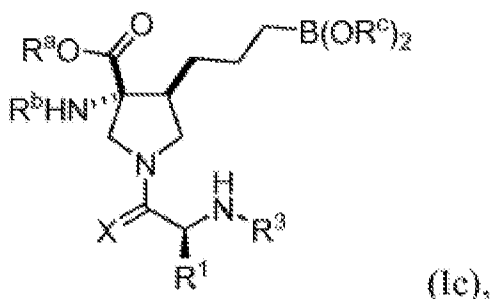
Așa cum s-a utilizat aici, legăturile simple desenate fără stereochimie nu indică stereochimia compusului. Compusul cu formula (I) oferă un exemplu de compus pentru care nu este indicată nicio stereochimie.

Așa cum s-a utilizat aici, legăturile non-wedge punctate sau îngroșate indică o configurație stereochimică relativă, dar nu absolută (de exemplu, nu face distincția între enantiomerii unui diastereomer dat). De exemplu, în formula (Ia),

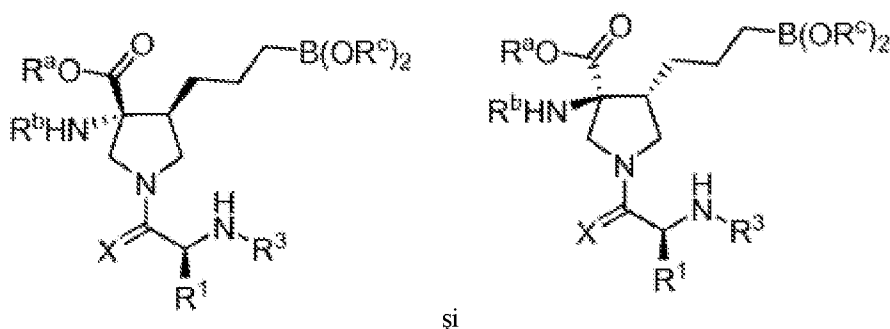


legăturile îngroșate, non-wedge indică faptul că grupul $-CO_2R^a$ și grupul $(CH_2)_3B(OR^c)_2$ sunt configurate pentru a fi *cis* una cu cealaltă, dar legăturile îngroșate, non-wedge nu reprezintă configurația absolută (adică, *R* sau *S*) a compusului.

Așa cum se utilizează aici, legăturile wedged punctate sau îngroșate indică configurația stereochimică absolută. De exemplu, în formula (Ic),



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



- 10 Un preparat terapeutic al compusului cu formula (I) poate fi îmbogățit pentru a furniza predominant un enantiomer al unui compus. Un amestec îmbogățit enantiomeric poate cuprinde, de exemplu, cel puțin 60 mol procentual dintr-un enantiomer, sau mai preferabil cel puțin 75, 90, 95, sau chiar 99 mol procentual. Compusul îmbogățit într-un enantiomer poate fi substanțial lipsit de celălalt enantiomer, în care substanțial lipsit înseamnă că substanța în cauză constituie 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
- 15 mai puțin de 1% în comparație cu cantitatea celuilalt enantiomer, de exemplu, în compoziția sau în compusul în amestec. De exemplu, dacă o compoziție sau un compus în amestec conține 98 de grame dintr-un enantiomer și 2 grame dintr-un al doilea enantiomer, s-ar spune că conține 98 mol procentual din primul enantiomer și doar 2% din al doilea enantiomer.
- 20 Un preparat terapeutic poate fi îmbogățit pentru a asigura predominant un diastereomer al unui compus cu formula (I). Un amestec îmbogățit diastereomeric poate cuprinde, de exemplu, cel puțin 60 mol procente dintr-un diastereomer, sau mai preferabil cel puțin 75, 90, 95 sau chiar 99 mol procente.
- Compusul invenției poate prezenta un profil farmacocinetic îmbunătățit în raport cu inhibitorii de arginază existenți.
- 25 Compusul invenției poate prezenta biodisponibilitate îmbunătățită în raport cu inhibitorii existenți ai arginazei.

Utilizări Medicale

- 30 Câteva abordări specifice ale activării celulelor T au arătat o promisiune considerabilă recentă în tratamentul tumorilor. O astfel de abordare implică activarea celulelor T prin blocarea antigenului de suprafață a celulelor T CTLA-4 de către anticorpul ipilimumab. O a doua abordare este de a preveni activarea punctelor de control imunitar prin blocarea interacțiunii proteinei 1 de moarte programată a celulei, sau PD-1, exprimată pe celulele T și ligandul acesteia, PD-L1 găsit pe multe tumori. O a treia abordare constă în activarea receptorului de celule T prin furnizarea de factori
- 35 cheie de stimulare sau de nutrienți, cum ar fi triptofanul.
- S-a dovedit că inhibitorii dioxigenazei indoleamnei, sau IDO, restabilesc 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 exprimă un receptor funcțional

al celulelor T pe suprafața lor și, prin urmare, nu sunt în măsură să activeze, să prolifereze sau să monteze un răspuns anti-tumoare eficient. Ca răspuns la factorii secretați de tumoare, celulele supresoare mieloidă derivate, sau MDSC-urile, se acumulează în jurul tumorii și secretă enzima arginaza, ceea ce conduce la epuizarea argininei din microambientul tumoral.

5 Epuizarea argininei datorită nivelului crescut de arginază a fost observată în carcinomul cu celule renale și în leucemie mieloidă acută. În plus, s-au observat infiltrate semnificative de MDSC la tumori la pancreas, sân și alte tipuri. Anumite variante de realizare a prezentei invenții oferă o metodă de tratare a cancerului prin creșterea nivelului de arginină într-un microambient tumoral, permițând astfel activarea celulelor T citotoxice ale corpului.

10 Un mijloc de creștere a nivelului de arginină în microambientul tumoral este prin inhibarea arginazei. Inhibitorii arginazei, cum ar fi compușii cu formula (I), pot promova un răspuns imun anti-tumoral prin restabilirea nivelelor de arginină, permițând astfel activarea celulelor T citotoxice ale corpului.

15 În consecință, în anumite realizări, invenția furnizează un compus al invenției pentru utilizare într-o metodă de tratare sau prevenire a cancerului, cuprinzând administrarea la un subiect care are nevoie de aceasta a unei cantități eficiente terapeutic dintr-un compus al invenției, sau o compoziție farmaceutică care cuprinde respectivul compus.

20 În anumite exemple de realizare, cancerul care este tratat cu compusul invenției este Leucemia limfoblastică acută (ALL), Leucemia mieloidă acută (AML), Carcinomul adrenocortical, Cancerul anal, Cancerul apendicelui, Tumora Teratoidul atipic /rabdoidă, Carcinomul celular bazal, Cancer de canal biliar, Cancer de vezică urinară, Cancer osos, Tumoră cerebrală, Astrocitom, Tumori ale creierului și măduvei spinării, Glioma tulpina cerebrală, Tumora sistem nervos central teratoid /rabdoidă, Tumori embrionare sistem nervos central, Cancer mamar, Tumori bronșice, Limfom Burkitt, Tumoră carcinoidă, Carcinomul primar necunoscut, Cancerul sistemului nervos central, Cancerul de col uterin, Cancerul copilăriei, Chordomul, Leucemia limfocitară cronică (CLL), Leucemia mielogenă cronică (LMC), Tulburări Cronice

mieloproliferative, Cancer de colon, Cancer colorectal, Craniofaringiom, Limfom cutanat cu celule T, Carcinom ductal in situ (DCIS), Tumori embrionare, Cancer endometrial, Ependimoblastom, Ependimom, Cancer esofagian, Esthesio- neuroblastom, Sarcom Ewing, Tumoră cu celule germinale extracraniene, Tumoră cu celule germinale extragonadale, Cancer extrahepatic al canalului biliar, Cancer al ochiului, Histiocitom fibros al osului, Cancer biliar, Cancer gastric, Tumoră carcinoidă gastrointestinală, Tumori gastrointestinale stromale (GIST), Tumoră cu celule germinale, Tumoră cu celule germinale extracraniene, Tumoră cu celule germinale extragonadale, Tumoră cu celule germinale ovariene, Tumoră trofoblastică de gestație, Gliom, Leucemie a

35 celulelor păroase, Cancer de cap și de gât, Cancer de inimă, Cancer hepatocelular, Histiocitoză, Cancer de celule Langerhans, Limfom Hodgkin, Cancer de hipofaringe, Melanom intraocular, Tumori de celulă insulară, Kaposi Sarcom, Cancer renal, Histiocitoză celulară Langerhans, Cancer laringian, Leucemie, Cancer de buze și cavitate bucală, Cancer de ficat, Carcinom lobular in situ (LCIS), Cancer pulmonar, Limfom, Limfom legat de SIDA, Macroglobulinemie, Cancer de sân masculin, Medulloblastom, Meduloepiteliom, Melanom, Carcinomul celular Merkel, Mezoteliomul malign, Cancerul scuamoas metastatic al gâtului cu carcinomul ocult primar, Carcinom de tract median implicând gena NUT, Cancerul bucal, Sindromul de neoplazie endocrină multiplă, Neoplasmul celulelor plasmactice / mielom multiplu, Micozele fungoide, Sindromul mielodisplastic, Neoplasm mielodisplastic / mieloproliferativ, Leucemie mielogenă

45 cronică (LMC), Leucemie mieloidă acută (AML), Mielom, Mielom multiplu, Tulburare mieloproliferativă cronică, Cancerul cavității nazale, Cancerul sinusului paranasal, Cancer nazofaringian, Neuroblastom, Limfom non-Hodgkin, Cancerul pulmonar cu celule mici, Cancer oral, Cancerul cavității bucale, Cancerul de buze, Cancerul orofaringian, Osteosarcom, Cancer ovarian, Cancer pancreatic, Papilomatoza, Paragangliom, Cancer sinus al paranasal, Cancerul cavității nazale, Cancerul paratiroidian, Cancerul de penis, Cancer faringian, Feocromocitom, Tumori parenchimale pineale de diferențiere intermediară, Pineoblastom, Tumoră hipofizară, Neoplasm al celulei plasmactice, Blastom pleuropulmonar, Cancer de sân, Limfom al sistemului nervos primar central (SNC), Cancer de prostată, Cancer rectal, Cancerul ureterului, Cancerul de celule tranzitorii, Retinoblastomul, Rhabdomyosarcomul, Cancerul glandelor salivare, Sarcomul, Sindromul Sezary, Cancerul de piele, Cancerul pulmonar cu celule mici, Cancerul intestinului subțire, Sarcomul cu țesut moale, Carcinomul celulelor scuamoase, Cancerul scuamos al gâtului cu ocultă primară, Cancerul de stomac, Tumori neuroectodermale primitive supratentoriale, Limfom al celulelor T, Cancer testicular, Cancer la gat, Timom, Carcinom timic, Cancer tiroidian,

Cancerul celular tranzitoriu al pelvisului renal și ureterului, Tumora trofoblastică gestațională, Primarul necunoscut, Cancerul neobișnuit al copilăriei, Cancerul uretral, Cancerul uterin, Sarcomul uterin, Macroglobulinemia Waldenstrom sau Tumora Wilms.

5 În anumite exemple de realizări, cancerul tratat prin compusul invenției este o varietate de leucemie mieloidă acută (AML), cancer de vezică urinară, cancer de sân, cancer colorectal, leucemie mielogenă cronică (LMC), cancer esofagian, cancer gastric, cancer pulmonar, melanom, mezoteliom, carcinom pulmonar cu celule mici (NSCLC), cancer ovarian, cancer pancreatic, cancer de prostată, cancer renal sau cancer de piele.

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

15 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, glioblastom, cancer la nivelul capului și gâtului, leucemie (acută și cronică), gliom de grad scăzut, cancer pulmonar (inclusiv adenocarcinom, cancer pulmonar cu celule 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 clare renale și carcinom cu celule papilare renale) și cancer al stomacului.

20 Terapia combinată este o modalitate importantă de tratament în multe situații de boală, cum ar fi cancerul. Progresele științifice recente au sporit înțelegerea noastră asupra proceselor fiziopatologice care stau la baza acestora și a altor boli complexe. Această înțelegere sporită a oferit un impuls dezvoltării de noi abordări terapeutice folosind combinații de medicamente
25 îndreptate către ținte terapeutice multiple pentru a îmbunătăți răspunsul la tratament, a minimiza dezvoltarea rezistenței sau a minimiza evenimentele adverse. În situațiile în care terapia combinată oferă avantaje terapeutice semnificative, există un interes tot mai mare în dezvoltarea combinațiilor cu noi medicamente în investigare, cum ar fi inhibitorii arginazei.

30 Când se ia în considerare administrarea împreună a unor agenți terapeutici multipli, trebuie să fim preocupați de 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 poate fi produs un efect secundar nou care nici nu se produce singur.

35 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 fiecărui medicament în parte poate fi calculat, rezultând ceea ce se numește „index de combinare” (CI) (Chou și Talalay, 1984). Un indice de combinare de sau aproximativ 1 este considerat „aditiv”; în timp ce o valoare mai mare de 1 este considerată „sinergică”.

40 Prezenta invenție furnizează un compus al invenției într-o metodă pentru terapia combinată în tratarea sau prevenirea cancerului care cuprinde un inhibitor al arginazei care este un compus al invenției și unul sau mai mulți agenți chimio terapeutici suplimentari.

Anumite variante de realizare ale invenției se referă la tratarea cancerului care cuprinde administrarea conjugată a unui agent chimioterapeutic și a unui compus al invenției.

45 În anumite realizări, agentul chimioterapeutic este un agent care stimulează imunitatea. De exemplu, agentul care stimulează imunitatea poate fi un agent pro-inflamator.

50 Agentul chimioterapeutic care poate fi administrat împreună cu inhibitorul arginazei care este un compus al invenției include aminoglutetimida, amsacrina, anastrozol, asparaginaza, AZD5363, vaccinul Bacillus Calmette-Guerin (bcg), bicalutamida, bleomicină, bortezomib, buserelin, busulfan, campothecin, capecitabină, carboplatină, carfilzomib, carmustină, clorambucil, clorochina, cisplatină, cladribina, clodronat, cobimetinib, colchicina, ciclofosfamidă, cipoterona, catarabină, dacarbazina, dactinomicina, daunorubicin, demetoxiviridin, dexametazona, dicloroacetat, dienestrol, dietilstilbestrol, docetaxel, doxorubicina, epacadostat, epirubicina, erlotinib, estradiol, estramustină, etoposid, everolimus, exemestan, filgrastim, fludarabina, fludrocortizon, fluorouracil, fluoximesterona, flutamida, gemcitabina, genistein, goserelin,
55 hidroxiureea, idrubicin, ifosfamidă,

60 imatinib, interferon, irinotecan, lenalidomida, letrozol, leucovorina, leuprolid, levamisol, lomustina, lonidamina, mechlometamina, medroxiprogesterona, megestrol, melfalan, mercaptopurina, mesna, metformin, metotrexat, miltefosina, mitomicina, mitotane, mitoxantrone, MK-2206, nilutamida, nocodazol, octreotida, olaparib, oxaliplatin, paclitaxel, pamidronat, pazopanib, pentostatin, pentifosină, plicamicină, pomalidomida, porfimer, procarbazona,

- raltitrexed, rituximab, rucaparib, selumetinib, sorafenib, streptozocin, sunitinib, suramina, talazoparib, tamoxifen, temozolomida, tenipozida, testosteron, talidomida, tioguanina, tiotepa, diclorura de titanocen, topotecan, trametinib, trastuzumab, tretinoin, veliparib, vinblastine, vincristine, vindesine sau vinorelbine.
- 5 In anumite exemple de realizare, agentul chimioterapeutic care poate fi administrat cu inhibitorul de arginaza care este un compus al invenției include abagovomab, adecatumumab, afutuzumab, anatumomab mafenatox, apolizumab, atezolizumab, blinatumomab, catumaxomab, durvalumab, epacadostat, epratuzumab, ozogamicin inotuzumab, intelumumab, ipilimumab, isatuximab, lambrolizumab, nivolumab, ocaratuzumab, olatatumab,
- 10 pembrolizumab, pidilizumab, ticilimumab, samalizumab sau tremelimumab.
- In anumite exemple de realizare agentul chimioterapeutic este ipilimumab, nivolumab, pembrolizumab sau pidilizumab.
- Multe terapii combinate au fost dezvoltate pentru tratamentul cancerului. In anumite exemple de realizare, compușii invenției pot fi administrați împreună cu o terapie combinată. Exemple de
- 15 terapii combinate cu care compușii invenției pot fi administrați împreună sunt incluși în Tabelul 1.

Tabelul 1: Exemple de terapii combinate pentru tratamentul cancerului.

Denumire	Agenti terapeutici
ABV	Doxorubicin, Bleomicin, Vinblastină
ABVD	Doxorubicin, Bleomicin, Vinblastină, Dacarbazină
AC (Breast)	Doxorubicin, Ciclofosfamidă
AC (Sarcoma)	Doxorubicin, Cisplatin
AC (Neuroblastoma)	Ciclofosfamidă, Doxorubicin
ACE	Ciclofosfamidă, Doxorubicin, Etoposidă
ACe	Ciclofosfamidă, Doxorubicin
AD	Doxorubicin, Dacarbazină
AP	Doxorubicin, Cisplatin
ARAC-DNR	Citarabină, Daunorubicin
B-CAVe	Bleomicin, Lomustină, Doxorubicin, Vinblastină
BCVPP	Carmustină, Ciclofosfamidă, Vinblastină, Procarbazin, Prednison
BEACOPP	Bleomicin, Etoposidă, Doxorubicin, Ciclofosfamidă, Vincristină, Procarbazin, Prednison, Filgrastim
BEP	Bleomycin, Etoposidă, Cisplatin
BIP	Bleomicin, Cisplatin, Ifosfamidă, Mesna
BOMP	Bleomicin, Vincristină, Cisplatin, Mitomicin
CA	Citarabină, Asparaginază
CABO	Cisplatin, Metotrexat, Bleomicin, Vincristină
CAF	Ciclofosfamidă, Doxorubicin, Fluorouracil
CAL-G	Ciclofosfamidă, Daunorubicin, Vincristină, Prednison, Asparaginază
CAMP	Ciclofosfamidă, Doxorubicin, Metotrexat, Procarbazină
CAP	Ciclofosfamidă, Doxorubicin, Cisplatin
CaT	Carboplatin, Paclitaxel
CAV	Ciclofosfamidă, Doxorubicin, Vincristină
CAVE ADD	CAV și Etoposidă
CA-VP16	Ciclofosfamidă, Doxorubicin, Etoposidă
cc	Ciclofosfamidă, Carboplatin
CDDP/VP-16	Cisplatin, Etoposidă

Denumire	Agenți terapeutici
CEF	Ciclofosfamidă, Epirubicin, Fluorouracil
CEPP(B)	Ciclofosfamidă, Etoposidă, Prednisone, with or without/ Bleomycin
CEV	Ciclofosfamidă, Etoposide, Vincristine
CF	Cisplatin, Fluorouracil or Carboplatin Fluorouracil
CHAP	Ciclofosfamidă sau Ciclofosfamidă, Altretamină, Doxorubicin, Cisplatin
ChIVPP	Clorambucil, Vinblastină, Procarbazină, Prednison
CHOP	Ciclofosfamidă, Doxorubicin, Vincristină, Prednison
CHOP-BLEO	Add Bleomicin la CHOP
CISCA	Ciclofosfamidă, Doxorubicin, Cisplatin
CLD-BOMP	Bleomicin, Cisplatin, Vincristină, Mitomicin
CMF	Metotrexat, Fluorouracil, Ciclofosfamidă
CMFP	Ciclofosfamidă, Metotrexat, Fluorouracil, Prednison
CMFVP	Ciclofosfamidă, Metotrexat, Fluorouracil, Vincristină, Prednison
CMV	Cisplatin, Metotrexat, Vinblastină
CNF	Ciclofosfamidă, Mitoxantronă, Fluorouracil
CNOP	Ciclofosfamidă, Mitoxantronă, Vincristină, Prednison
COB	Cisplatin, Vincristină, Bleomicin
CODE	Cisplatin, Vincristină, Doxorubicin, Etoposidă
COMLA	Ciclofosfamidă, Vincristină, Metotrexat, Leucovorin, Citarabine
COMP	Ciclofosfamidă, Vincristină, Metotrexat, Prednison
Cooper Regim	Ciclofosfamidă, Metotrexat, Fluorouracil, Vincristină, Prednison
COP	Ciclofosfamidă, Vincristină, Prednison
COPE	Ciclofosfamidă, Vincristină, Cisplatin, Etoposidă
COPP	Ciclofosfamidă, Vincristină, Procarbazin, Prednison
CP(Leucemia cronică limfocitică)	Chlorambucil, Prednison
CP (Cancer ovarian)	Ciclofosfamidă, Cisplatin
CT	Cisplatin, Paclitaxel
CVD	Cisplatin, Vinblastină, Dacarbazin
CVI	Carboplatin, Etoposidă, Ifosfamidă, Mesna
CVP	Ciclofosfamidă, Vincristină, Prednison
CVPP	Lomustin, Procarbazin, Prednison
CYVADIC	Ciclofosfamidă, Vincristină, Doxorubicin, Dacarbazin
DA	Daunorubicin, Citarabin
DAT	Daunorubicin, Citarabin, Tioguanină
DAV	Daunorubicin, Citarabin, Etoposidă
DCT	Daunorubicin, Citarabin, Tioguanină
DHAP	Cisplatin, Citarabin, Dexametazonă

Denumire	Agenți terapeutici
DI	Doxorubicin, Ifosfamidă
DTIC/Tamoxifen	Dacarbazin, Tamoxifen
DVP	Daunorubicin, Vincristină, Prednison

EAP	Etoposidă, Doxorubicin, Cisplatin
EC	Etoposidă, Carboplatin
EFP	Etoposidă, Fluorouracil, Cisplatin
ELF	Etoposidă, Leucovorin, Fluorouracil
EMA 86	Mitoxantron, Etoposidă, Citarabin
EP	Etoposidă, Cisplatin
EVA	Etoposidă, Vinblastină
FAC	Fluorouracil, Doxorubicin, Ciclofosamidă
FAM	Fluorouracil, Doxorubicin, Mitomicin
FAMTX	Metotrexat, Leucovorin, Doxorubicin
FAP	Fluorouracil, Doxorubicin, Cisplatin
F-CL	Fluorouracil, Leucovorin
FEC	Fluorouracil, Ciclofosamidă, Epirubicin
FED	Fluorouracil, Etoposidă, Cisplatin
FL	Flutamidă, Leuprolid
FZ	Flutamidă, Goserelin acetat implant
HDMTX	Metotrexat, Leucovorin
Hexa-CAF	Altretamină, Ciclofosamidă, Metotrexat, Fluorouracil
ICE-T	Ifosamidă, Carboplatin, Etoposidă, Paclitaxel, Mesna
IDMTX/6-MP	Metotrexat, Mercaptopurină, Leucovorin
IE	Ifosamidă, Etoposidă, Mesna
IfoVP	Ifosamidă, Etoposidă, Mesna
IPA	Ifosamidă, Cisplatin, Doxorubicin
M-2	Vincristină, Carmustin, Ciclofosamidă, Prednison, Melfalan
MAC-III	Metotrexat, Leucovorin, Dactinomycin, Ciclofosamidă
MACC	Metotrexat, Doxorubicin, Ciclofosamidă, Lomustin
MACOP-B	Metotrexat, Leucovorin, Doxorubicin, Ciclofosamidă, Vincristină, Bleomicin, Prednison
MAID	Mesna, Doxorubicin, Ifosamidă, Dacarbazin
m-BACOD	Bleomicin, Doxorubicin, Ciclofosamidă, Vincristină, Dexametazonă, Metotrexat, Leucovorin
MBC	Metotrexat, Bleomicin, Cisplatin
MC	Mitoxantronă, Citarabin
MF	Metotrexat, Fluorouracil, Leucovorin
MICE	Ifosamidă, Carboplatin, Etoposidă, Mesna

Denumire	Agenti terapeutici
MINE	Mesna, Ifosamidă, Mitoxantronă, Etoposidă
mini-BEAM	Carmustin, Etoposidă, Citarabin, Melfalan
MOBP	Bleomicin, Vincristină, Cisplatin, Mitomicin
MOP	Mecloretamină, Vincristină, Procarbazin
MOPP	Mecloretamină, Vincristină, Procarbazin, Prednison
MOPP/ABV	Mecloretamină, Vincristină, Procarbazin, Prednison, Doxorubicin, Bleomicin, Vinblastină
MP (multiple myeloma)	Melfalan, Prednison

MP (prostate cancer)	Mitoxantrone, Prednison
MTX/6-MO	Metotrexat, Mercaptopurină
MTX/6-MP/VP	Metotrexat, Mercaptopurină, Vincristină, Prednison
MTX-CDDPAdr	Metotrexat, Leucovorin, Cisplatin, Doxorubicin
MV (breast cancer)	Mitomycin, Vinblastină
MV (acute myelocytic leukemia)	Mitoxantrone, Etoposidă
M-VAC Methotrexate	Vinblastină, Doxorubicin, Cisplatin
MVP Mitomycin	Vinblastină, Cisplatin
MVPP	Mecloretamină, Vinblastină, Procarbazin, Prednison
NFL	Mitoxantrone, Fluorouracil, Leucovorin
NOVP	Mitoxantrone, Vinblastină, Vincristină
OPA	Vincristină, Prednison, Doxorubicin
OPPA	Adaus Procarbazin la OPA.
PAC	Cisplatin, Doxorubicin
PAC-I	Cisplatin, Doxorubicin, Ciclofosfamidă
PA-CI	Cisplatin, Doxorubicin
PC	Paclitaxel, Carboplatin sau Paclitaxel, Cisplatin
PCV	Lomustin, Procarbazin, Vincristină
PE	Paclitaxel, Estramustin
PFL	Cisplatin, Fluorouracil, Leucovorin
POC	Prednison, Vincristină, Lomustin
ProMACE	Prednison, Metotrexat, Leucovorin, Doxorubicin, Cyclophosphamide,
ProMACE/cytaBOM	Prednison, Doxorubicin, Ciclofosfamidă, Etoposidă, Citarabin, Bleomicin, Vincristină, Metotrexat, Leucovorin, Cotrimoxazol
PRoMACE/MOPP	Prednison, Doxorubicin, Ciclofosfamidă, Etoposidă, Mecloretamină, Vincristină, Procarbazin, Metotrexat, Leucovorin
Pt/VM	Cisplatin, Teniposidă
PVA	Prednison, Vincristină, Asparaginază
PVB	Cisplatin, Vinblastină, Bleomicin
PVDA	Prednison, Vincristină, Daunorubicin, Asparaginază

Denumire	Agenti terapeutici
SMF	Streptozocin, Mitomycin, Fluorouracil
TAD	Mecloretamină, Doxorubicin, Vinblastină, Vincristine, Bleomicin, Etoposidă, Prednison
TCF	Paclitaxel, Cisplatin, Fluorouracil
TIP	Paclitaxel, Ifosfamidă, Mesna, Cisplatin
TTT	Metotrexat, Citarabin, Hidrocortizon
Topo/CTX	Ciclofosfamidă, Topotecan, Mesna
VAB-6	Ciclofosfamidă, Dactinomicin, Vinblastină, Cisplatin, Bleomicin
VAC	Vincristină, Dactinomicin, Ciclofosfamidă
VACAdr	Vincristină, Ciclofosfamidă, Doxorubicin, Dactinomicin, Vincristină
VAD	Vincristină, Doxorubicin, Dexametazonă
VATH	Vinblastină, Doxorubicin, Tiotepa, Flouximesteronă

VBAP	Vincristină, Carmustin, Doxorubicin, Prednison
VBCMP	Vincristină, Carmustin, Melfalan, Ciclofosamidă, Prednison
VC	Vinorelbină, Cisplatin
VCAP	Vincristină, Ciclofosamidă, Doxorubicin, Prednison
VD	Vinorelbină, Doxorubicin
VelP	Vinblastină, Cisplatin, Ifosfamidă, Mesna
VIP	Etoposidă, Cisplatin, Ifosfamidă, Mesna
VM	Mitomycin, Vinblastină
VMCP	Vincristină, Melfalan, Ciclofosamidă, Prednison
VP	Etoposidă, Cisplatin
V-TAD	Etoposidă, Tioguanin, Daunorubicin, Citarabin
5+2	Citarabin, Daunorubicin, Mitoxantronă
7+3	Citarabine cu/, Daunorubicin sau Idarubicin sau Mitoxantronă
"8 in 1"	Metilprednisolon, Vincristină, Lomustin, Procarbazin, Hidroxiurea, Cisplatin, Citarabin, Dacarbazin

În anumite exemple de realizare, agentul chimioterapeutic administrat conjugat este ales dintr-un inhibitor al enzimei metabolice, cum ar fi transportorii de glucoză, hexokinază, piruvat kinază M2, lactat dehidrogenază 1 sau 2, piruvat dehidrogenază kinază, acid gras sintază și glutaminază. În unele variante de realizare, inhibitorul inhibă lactatul dehidrogenază 1 sau 2 sau glutaminaza. În anumite realizări, inhibitorul este CB-839.

Agenții imuni țintiți (cunoscuți și sub numele de agenți imuno-oncologici) acționează împotriva tumorilor prin modularea celulelor imune. Domeniul imunoterapiei împotriva cancerului este în creștere rapidă, fiind identificate în mod constant noi ținte (Chen și Mellman, 2013; Morrissey și colab., 2016; Kohrt și colab., 2016). Prezenta invenție oferă o combinație între un agent de imuno-oncologic și un inhibitor al glutaminazei.

Exemple de agenți imuno-oncologici includ agenți care modulează punctele de control imun, cum ar fi 2B4, 4-1BB (CD137), AaR, B7-H3, B7-H4, BAFFR, BTLA, CD2, CD7, CD27, CD28, CD30, CD40, CD80, Ligand CD83, CD86, CD160, CD200, CDS, CEACAM, CTLA-4, GITR, HVEM, ICAM-1, KIR, LAG-3, LAIR1, LFA-1

(CD1 1a/CD18), LIGHT, NKG2C, NKp80, OX40, PD-1, PD-L1, PD-L2, SLAMF7, TIGIT, TIM3 și VISTA.

Agenții de imuno-oncologici pot fi sub formă de anticorpi, peptide, molecule mici sau viruși.

În unele exemple de realizare, agentul chimioterapeutic administrat conjugat este un agent terapeutic imuno-oncologic, cum ar fi un inhibitor al arginazei, CTLA-4, 2,3-dioxigenazei indoleaminei și/sau PD-1/PD-L1. În anumite realizări, agentul terapeutic imuno-oncologic este abagovomab, adecatumumab, afutuzumab, alemtuzumab, anatumomab mafenatox, apolizumab, atezolizumab, avelumab, blinatumomab, BMS-936559, catumaxomab, durvalumab, epacadostat ozogamicină, intelumumab, ipilimumab, isatuximab, lambrolizumab, MED 14736,

MPDL3280A, nivolumab, ocaratuzumab, ofatumumab, olatatumab, pembrolizumab, pidilizumab, rituximab, ticilimumab, samalizumab sau tremelimumab. În mod alternativ, agentul terapeutic imuno-oncologic este abagovomab, adecatumumab, afutuzumab, anatumomab mafenatox, apolizumab, atezolizumab, blinatumomab, catumaxomab, durvalumab, epacadostat, epratuzumab, indoximod, inotuzumab, oabumum, imabum, , pembrolizumab, pidilizumab, ticilimumab, samalizumab sau tremelimumab. În unele exemple de realizare, agentul imuno-oncologic este indoximod, ipilimumab, nivolumab, pembrolizumab sau pidilizumab. În anumite realizări, agentul terapeutic imuno-oncologic este ipilimumab.

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

În anumite realizări, agentul chimioterapeutic administrat conjugat este un agent pro-inflamator. În anumite realizări, agentul pro-inflamator administrat cu inhibitorul arginazei care este compusul invenției este o citokină sau o chemokină.

Citokinele pro-inflamatoare sunt produse în mod predominant de macrofage activate și sunt implicate în reglarea reacțiilor inflamatorii. Exemple de citokine pro-inflamatoare includ IL-1, IL-1β, IL-6, IL-8, TNF-α și IFN-γ.

Chemokinele sunt un grup de citokine mici. Chemokinele pro-inflamatoare promovează recrutarea și activarea mai multor linii de leucocite (de exemplu, limfocite, macrofage). Chemokinele sunt înrudite în structura primară și au în comun mai multe reziduuri de aminoacizi conservate. În special, chemokinele includ de obicei două sau patru reziduuri de cisteină care contribuie la structura tridimensională prin formarea de legături disulfură. Chemokinele pot fi clasificate într-una din cele patru grupe: chemokine C-C, chemokine C-X-C, chemokine C și chemokine C-X₃-C. Chemokinele C-X-C includ o serie de chimioatracanți puternici și activatori ai neutrofilelor, cum ar fi interleukina 8 (IL-8), PF4 și peptida-2 cu activarea neutrofilelor (NAP-2). Chimiochinele CC includ, de exemplu, RANTES (Regulat pe Activare, T Normal Exprimat și Secretat), proteine inflamatoare macrofage 1-alfa și 1-beta (MIP-1α și MIP-1β), eotaxină și proteine chemotactice monocite umane 1 până la 3 (MCP-1, MCP-2, MCP-3), care au fost caracterizate ca chimioatracanți și activatori ai monocitelor sau limfocitelor. În consecință, exemple de chemokine pro-inflamatoare includ MIP-1α, MIP-1β, MIP-1γ, MCP-1, MCP-2, MCP-3, IL-8, PF4, NAP-2, RANTES, CCL2, CCL3, CCL4, CCL5, CCL11, CXCL2, CXCL8 și CXCL10.

În anumite exemple de realizare, metoda de tratare sau de prevenire a cancerului cuprinde suplimentar administrarea uneia sau mai multor metode non-chimice de tratament a cancerului, cum ar fi radioterapia, chirurgia, termoablarea, terapia cu ultrasunete focalizate, crioterapia sau o combinație ale celor de mai sus.

Căile celulare funcționează mai mult ca niște țesături decât ca niște super-autostrăzi. Există multiple redundanțe, sau rute alternative, care sunt activate ca răspuns la inhibarea unei căi. Această redundanță promovează apariția de celule sau organisme rezistente sub presiunea selectivă a unui agent țintit, ceea ce duce la rezistența la medicamente și recidiva clinică.

În anumite exemple de realizări ale invenției, agentul chimioterapeutic este administrat simultan cu inhibitorul arginazei. În anumite exemple de realizări, agentul chimioterapeutic este administrat în aproximativ 5 minute până la aproximativ 168 ore înainte sau după inhibitorul arginazei.

Prezentă invenție furnizează compusul invenției pentru utilizare în terapii combinate care cuprind un agent de imuno-oncologie, selectat dintre inhibitori ai CTLA-4, indoleamini 2,3-di oxigenazei și PD-1/PD-L1 și un inhibitor al arginazei care este compusul invenției. În anumite exemple de realizări, terapia combinată tratează sau previne cancerul

Sunt de asemenea descrise metode pentru tratarea sau prevenirea unei boli imunologice, care constă în administrarea unui subiect care are nevoie de aceasta a unei cantități eficiente terapeutic dintr-un compus de Formula I, la, lb, lc, ld, le, lf, lg sau lh sau o compoziție farmaceutică care cuprinde respectivul compus.

Boala imunologică poate fi selectată dintre spondilita anchilozantă, boala Crohn, eritema nodosum leprosum (ENL), boala grefă versus gazdă (GVHD), sindromul cașectizant asociat cu HIV, lupus eritematos, respingerea transplantului de organe, post policitemie, psoriazis, artrită psoriazică, ulcerații recurente aftoase, artrită reumatoidă (RA), stomatită recurentă severă aftoasă, scleroză sistemică și scleroză tubercotică.

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

Sunt descrise de asemenea metode pentru tratarea sau prevenirea unei infecții cronice, care cuprinde administrarea la un subiect care are nevoie de aceasta a unei cantități eficiente terapeutic dintr-un compus cu Formula I, la, lb, lc, ld, le, lf, lg sau lh), sau o compoziție farmaceutică care cuprinde respectivul compus.

Infecția cronică este selectată dintre infecția vezicii urinare, sindromul de oboseală cronică, citomegalovirusul/virusul epstein barr, fibromialgia, virusul hepatitei B (VHB), virusul hepatitei C (VHC), virusul HIV/SIDA, infecția cu micoplasma și infecții ale tractului urinar.

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

Arginaza joacă mai multe roluri majore în interiorul corpului. În plus față de modularea răspunsurilor imune, arginaza este implicată în reglarea nivelurilor de oxid nitric care generează vasodilatație și bronhodilatație (Jung și colab., 2010; Morris, 2010). Fibroza și remodelarea se bazează, de asemenea, pe activitatea arginazei care funcționează în procesele din amonte pentru producția de prolină, collagen și poliamină (Kitowska și colab., 2008; Grasemann și colab., 2015).

Este descrisă 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 către subiect a unei cantități eficiente terapeutic de la cel puțin una cu formula (I), sau o sare acceptabilă farmaceutic sau un stereoisomer al acesteia.

- Boala sau afecțiunea pot fi selectate dintre tulburările cardiovasculare, tulburări sexuale, tulburări de vindecare a rănilor, tulburări gastro-intestinale, tulburări autoimune, afecțiuni imune, infecții, afecțiuni pulmonare și afecțiuni hemolitice.
- 5 Boala sau afecțiunea poate fi o afecțiune cardiovasculară selectată dintre hipertensiunea arterială sistemică, boala pulmonară interstițială, hipertensiunea arterială pulmonară (PAH), hipertensiunea arterială pulmonară la o altitudine mare, reperfuzia ischemiei (IR), infarctul miocardic și ateroscleroza.
- Boala sau afecțiunea poate fi hipertensiunea arterială pulmonară (HAP).
- Boala sau afecțiunea poate fi infarctul miocardic sau ateroscleroza.
- 10 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.
- Boala sau afecțiunea poate fi o afecțiune autoimună selectată dintre encefalomielită, scleroză multiplă, sindrom anti-fosfolipid 1, anemie hemolitică autoimună, poliradiculoneuropatie demielinizantă inflamatorie cronică, dermatită herpetiformă, dermatomiozită, miastenie gravis, pemfigus, reumatoid sindrom, rigiditate musculară, diabet de tip 1, spondilită anchilozantă, hemoglobinurie paroxistică nocturnă (PH), hemoglobinurie rece paroxistică, anemie hemolitică autoimună idiopatică severă și sindrom Goodpasture.
- 15 Boala sau afecțiunea poate fi o tulburare imună aleasă dintre celulele T supresoare derivate mieloid (MDSC), disfuncția celulelor T mediate, virusul imunodeficienței umane (HIV), encefalomielita autoimună și reacția de transfuzie ABO nepotrivită.
- Boala sau afecțiunea poate fi disfuncția celulelor T mediate de celule supresoare derivate mieloid (MDSC).
- 20 Boala sau afecțiunea poate fi o afecțiune hemolitică aleasă dintre siclemie, talasemii, sferocitoză ereditară, stomatocitoză, anemii hemolitice microangiopatie, deficiență de piruvat kinază, anemie indusă de infecție, bypass cardiopulmonar și anemie mecanică indusă de valva cardiacă și anemie indusă chimic.
- Boala sau afecțiunea poate fi o afecțiune gastrointestinală aleasă dintre tulburările de motilitate gastrointestinală, cancerul gastric, boala inflamatorie a intestinului, boala Crohn, colita ulcerosă și ulcerul gastric.
- 30 Boala sau afecțiunea poate fi o tulburare sexuală selectată din Boala Peyronie și disfuncția erectilă.
- Boala sau afecțiunea poate fi o infecție aleasă dintr-o infecție parazitară, o infecție virală și o infecție bacteriană. Infecția bacteriană poate fi tuberculoza.
- Boala sau afecțiunea poate fi leziune de reperfuzie ischemică (IR) aleasă din IR hepatic, IR rinichi și IR miocardic.
- 35 Boala sau afecțiunea poate fi selectată dintre boala renală inflamatorie, psoriazis, leishmaniasis, boli neurodegenerative, vindecarea rănilor, virusul imunodeficienței umane (HIV), virusul hepatitei B (HBV), infecții cu *H. pylori*, tulburări fibrotice, artrită, candidoză, boala parodontală, keloizi, boala adenotonsilară, boala somnului african și boala Chagas.
- 40 Boala sau afecțiunea poate fi o tulburare de vindecare a rănilor, selectată dintre vindecarea rănilor infectate și neinfectate.
- Este descrisă de asemenea o metodă de identificare a unui agent terapeutic eficient pentru creșterea nivelului de arginină într-o tumoră, cuprinzând:
- 45 a) măsurarea unui prim nivel de arginină într-o tumoră;
- b) contactarea tumorii cu un agent terapeutic, cum ar fi un compus cu formula (I); și
- c) măsurarea unui al doilea nivel de arginină în tumoră;
- în care atunci când al doilea nivel de arginină este mai mare decât primul nivel de arginină, atunci agentul terapeutic este eficient pentru a crește nivelul de arginină în tumoră.
- Această metodă este realizată *in vitro*. În realizări alternative, această metodă este realizată *in vivo*.
- 50 De exemplu, atunci când metoda este condusă *in vivo*, etapa de a contacta tumora cu un agent terapeutic poate cuprinde administrarea agentului terapeutic unui subiect. Subiectul poate fi un om. Un nivel de arginină poate fi măsurat, de exemplu, prin HPLC, spectrometrie de masă, LCMS sau alte tehnici analitice cunoscute de specialiștii în domeniu. Este descrisă de asemenea, o metodă de identificare a unui agent terapeutic eficient pentru creșterea nivelului de arginină într-o
- 55 tumoră la un subiect, cuprinzând:
- a) măsurarea unui prim nivel de arginină într-o tumoră a unui subiect;
- b) administrarea către subiect a unui agent terapeutic, cum ar fi un compus cu formula (I); și
- c) măsurarea unui al doilea nivel de arginină în tumora subiectului;
- în care atunci când al doilea nivel de arginină este mai mare decât primul nivel de arginină, atunci agentul terapeutic este eficient pentru a crește nivelul de arginină în tumora subiectului.
- 60

Etapă de administrare poate cuprinde administrarea orală a agentului terapeutic. Alternativ, etapa de administrare poate cuprinde administrarea parenterală a agentului terapeutic. Alte metode de administrare sunt discutate aici.

Subiectul poate fi un om.

- 5 Așa cum este utilizat aici, termenul "într-o tumoră" se referă la întreaga masă tumorală și la microambientul tumorii. De exemplu, masa tumorală poate include, dar nu este în niciun fel limitată la, celule canceroase (tumorale), celule T, macrofage și celule stromale. „microambientul tumoral” este un termen recunoscut în domeniu și se referă la mediul celular în care există tumora, și include, de exemplu, vasele de sânge înconjurătoare, celulele imune, alte celule, fibroblaste, molecule de semnalizare și matricea extracelulară. Prin urmare, măsurarea argininei "într-o

10 tumoră" se referă la măsurarea argininei în masa tumorii sau în microambientul acesteia. În consecință, în anumite metode descrise aici, primul și al doilea nivel de arginină pot fi măsurate în celulele tumorale.

Primul și al doilea nivel de arginină pot fi măsurate în celulele stromale asociate cu tumora.

- 15 Agentul terapeutic este un compus cu Formula (I). Exemple de compuși sunt descriși aici. Dacă agentul terapeutic este eficient pentru a crește nivelul de arginină într-o tumoră, agentul terapeutic poate fi eficient pentru a trata tumora. Este descrisă de asemenea o metodă de evaluare a răspunsului unei tumori la un agent al terapiei cu arginină, cuprinzând:

- 20 a) măsurarea unui prim nivel de arginină la o tumoră a unui pacient cu cancer;
b) administrarea către pacient a unui agent al terapiei cu arginină; și
c) măsurarea unui al doilea nivel de arginină în tumora pacientului, evaluând astfel răspunsul tumorii la agentul terapiei cu arginină.

Dacă al doilea nivel de arginină este mai mare decât primul nivel de arginină, atunci tumora este sensibilă la (de exemplu, este tratată de) agentul terapiei cu arginină. O creștere a argininei într-o masă tumorală sau în microambientul tumoral poate indica o creștere a numărului de celule T citotoxice sau o creștere a activității celulelor T citotoxice.

25 Un „agent al terapiei cu arginină”, așa cum este utilizat aici, înseamnă un agent terapeutic care poate provoca o creștere a nivelului de arginină în sistemul de interes (de exemplu, o masă tumorală și microambientul acesteia). De preferință, agentul terapiei cu arginină este un inhibitor al arginazei. Mai preferabil, inhibitorul arginazei este un compus cu Formula (I).

30 Este descrisă o metodă de evaluare a eficacității anti-cancer a unui agent al terapiei cu arginină, cuprinzând:

- a) măsurarea unui prim nivel de arginină la o tumoră a unui pacient cu cancer;
35 b) administrarea către pacient a unui agent al terapiei cu arginină; și
c) măsurarea unui al doilea nivel de arginină în tumora pacientului, evaluând astfel eficacitatea anti-cancer a unui agent al terapiei cu arginină.

Dacă al doilea nivel de arginină este mai mare decât primul nivel de arginină, atunci agentul terapiei cu arginină este eficient pentru tratarea cancerului la un pacient.

40 Agentul terapiei cu arginină este un inhibitor al arginazei.

Prezenta invenție furnizează, de asemenea, un compus al invenției pentru utilizare într-o metodă pentru tratarea sau prevenirea cancerului, cuprinzând administrarea concomitentă la un subiect care are nevoie de aceasta, a unei cantități eficiente terapeutic de agent de terapie cu arginină și unul sau mai mulți agenți chimioterapeutici suplimentari.

45 În anumite exemple de realizare, administrarea agentului terapiei cu arginină are ca efect o creștere a nivelului de arginină într-o tumoră a subiectului în raport cu nivelul de arginină din tumoră înainte de administrare.

În anumite exemple de realizare, administrarea agentului terapiei cu arginină are ca efect o creștere a nivelului de arginină în celulele tumorale ale subiectului în raport cu nivelul de arginină din celulele tumorale înainte de administrare.

50 În mod similar, administrarea agentului terapiei cu arginină poate produce o creștere a nivelului de arginină în celulele stromale asociate cu tumora subiectului față de nivelul de arginină din celulele stromale înainte de administrare.

Agentul terapiei cu arginină este un inhibitor al arginazei care este compusul invenției.

55 Sunt descrise de asemenea metode pentru evaluarea eficacității anti-cancer a unui regim de terapie combinată, cuprinzând:

- a) măsurarea unui prim nivel de arginină într-o tumoră a unui pacient cu cancer;
b) administrarea concomitentă la pacient a unui agent de terapie cu arginină și a unuia sau mai multor agenți chimioterapeutici suplimentari; și
60 c) măsurarea unui al doilea nivel de arginină în tumora pacientului, evaluând astfel eficacitatea anti-cancer a regimului terapiei combinate.

Dacă al doilea nivel de arginină este mai mare decât primul nivel de arginină, atunci regimul de terapie combinată este eficientă pentru tratarea cancerului la pacient.

Agentul terapiei cu arginină utilizat în regimul terapiei combinate poate fi un inhibitor al arginazei, cum ar fi un compus din oricare dintre formulele I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, Ig sau Ih.

- 5 Regimul terapiei combinate poate fi mai eficient decât un regim terapeutic al inhibitorului arginazei ca un singur agent sau un regim terapeutic al agentului chimioterapeutic suplimentar ca un singur agent.

Definiții

- 10 Termenul "acil" este recunoscut în domeniu și se referă la un grup reprezentat de formula generală hidrocarbیل $C(O)-$, de preferință alchil $C(O)-$.
Termenul "acilamino" este recunoscut în domeniu și se referă la o grupare amino substituită cu o grupare acil și poate fi reprezentat, de exemplu, cu formula hidrocarbیل $C(O)NH-$.
- 15 Termenul "aciloxi" este recunoscut în domeniu și se referă la o grupare reprezentată de formula generală hidrocarbیل $C(O)O-$, preferabil alchil $C(O)O-$.
Termenul "alcoxi" se referă la o grupare alchil, de preferință o grupare alchil inferioară, având un oxigen atașat la aceasta. Grupările alcoxi reprezentative includ metoxi, etoxi, propoxi, tert-butoxi și altele asemenea.
- 20 Termenul "alcoxialchil" se referă la o grupare alchil substituită cu o grupare alcoxi și poate fi reprezentată de formula generală alchil-O-alchil.
Termenul "alchenil", așa cum este utilizat aici, se referă la o grupă alifatică ce conține cel puțin o dublă legătură și este destinată să includă atât "alchenile nesubstituite", cât și "alchenile substituite", din care ultima se referă la părțile alchenil cu substituenți care înlocuiesc un hidrogen
- 25 pe unul sau mai mulți carboni ai grupării alchenil. Astfel de substituenți pot apărea pe unul sau mai mulți atomi de carbon care sunt incluși sau nu incluși într-una sau mai multe legături duble. Mai mult, astfel de substituenți îi includ pe toți cei vizați de grupările alchil, așa cum este discutat mai jos, cu excepția cazului în care stabilitatea este prohibitivă. De exemplu, se are în vedere substituirea grupărilor alchenil cu una sau mai multe grupări alchil, carbociclic, aril, heterociclic sau heteroaril.
- 30 O grupare „alchil” sau „alcan” este o hidrocarbură nearomatică cu lanț linear sau ramificat, care este complet saturată. De obicei, o grupare alchil liniară sau ramificată are de la 1 la aproximativ 20 de atomi de carbon, de preferință de la 1 la aproximativ 10, dacă nu este definit altfel. Exemple de grupări alchil cu catenă lineară și ramificate includ metil, etil, n-propil, izo-propil, n-butil, sec-butil, tert-butil, pentil, hexil, pentil și octil. O grupare alchil cu catenă lineară sau ramificată C_1-C_6 este de asemenea denumită o grupare "alchil inferior".
- 35 Mai mult decât atât, termenul "alchil" (sau "alchil inferior"), utilizat în întreaga descriere, exemple și revendicări este destinat să includă atât "alchil nesubstituite", cât și "alchil substituite", acesta din urmă referindu-se la părțile alchil cu substituenți care înlocuiesc unul sau mai mulți hidrogeni
- 40 pe unul sau mai mulți atomi de carbon din coloana vertebrală a hidrocarburilor. Astfel de substituenți, dacă nu se specifică altfel, pot include, de exemplu, un halogen, un hidroxil, un carbonil (cum ar fi un carboxil, un alcoxi carbonil, un formil sau un acil), un tiocarbonil (cum ar fi un tioester, un tioacetat sau un tioformat), 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 heterociclic, un aralchil, un guanidino sau un fragment aromatic sau heteroaromatic. Se va înțelege de către specialiștii în domeniu că părțile substituite pe lanțul de hidrocarbură pot fi ele însele substituite, dacă este cazul. De exemplu, substituenții unui alchil substituit pot include formele substituite și nesubstituite de grupări amino, azido, imino, amido, fosforil (inclusiv fosfonat și fosfinat), sulfonil
- 50 (incluzând sulfat, sulfonamido, sulfamoil și sulfonat), și grupări silil, precum și ca eterii, alchiltio, carbonili (incluzând cetone, aldehide, carboxilați și esteri), $-CF_3$, $-CN$ și altele asemenea. Exemplu de grupe alchil substituite este descris mai jos. Cicloalchilii pot fi în continuare substituiți cu alchil, alchenil, alcoxi, alchiltio, aminoalchil, alchil substituit cu carbonil, $-CF_3$, $-CN$ și altele asemenea.
- 55 Termenul " C_{x-y} " atunci când este utilizat în combinație cu un fragment chimic, cum ar fi acil, aciloxi, alchil, alchenil, alchinil sau alcoxi este destinat să includă grupuri care conțin de la x până la y carboni în lanț. De exemplu, termenul " C_{x-y} alchil" se referă la grupări hidrocarbonate saturate substituite sau nesubstituite, incluzând grupări alchil cu catenă lineară și grupări alchil cu catenă ramificată care conțin de la x până la y atomi de carbon în lanț, incluzând grupări haloalchil, cum ar fi trifluorometil și 2,2,2-trifluoroetil etc. Alchil C_0 indică un hidrogen în care grupul este într-o
- 60 poziție terminală, o legătură dacă este internă. Termenii " C_{2-y} alchenil" și " C_{2-y} alchinil" se referă la

grupări alifatică nesaturate substituie sau nesubstituie analog în lungime și posibilă substituție la alchilii descriși mai sus, dar care conțin cel puțin o dublă sau, respectiv, triplă legătură.

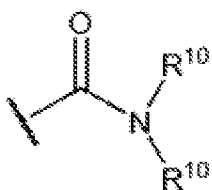
Termenul "alchilamino", așa cum este utilizat aici, se referă la o grupare amino substituită cu cel puțin o grupare alchil.

- 5 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-

Termenul "alchinil", așa cum este utilizat aici, se referă la o grupă alifatică care conține cel puțin o triplă legătură și este destinată să includă atât "alchinilii nesubstituiți", cât și "alchinilii substituiți", aceștia din urmă se referă la fragmentele alchinil având substituenți care înlocuiesc un hidrogen pe unul sau mai mulți atomi de carbon din grupa alchinil. Astfel de substituenți pot apărea pe unul sau mai mulți atomi de carbon care sunt incluși sau nu incluși în una sau mai multe triple legături.

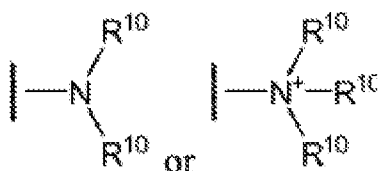
- 10 Mai mult, astfel de substituenți includ pe toți cei vizați de grupările alchil, așa cum s-a discutat mai sus, cu excepția cazului în care stabilitatea este prohibitivă. De exemplu, se are în vedere substituirea grupărilor alchinil cu una sau mai multe grupări alchil, carbociclic, aril, heterociclic sau heteroaril.

- 15 Termenul "amidă", așa cum este utilizat aici, se referă la un grup



- 20 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 la care sunt atașați completează un heterociclu având de la 4 la 8 atomi în structura inelului.

Termenii „amină” și „amino” sunt recunoscuți în domeniu și se referă la amine nesubstituie și substituie și săruri ale acestora, de exemplu, un fragment care poate fi reprezentat de



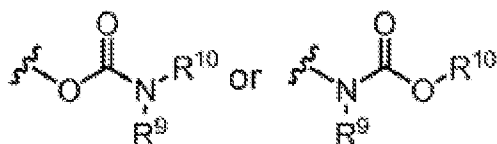
- 25 in care fiecare R^{10} reprezintă în mod independent un atom de hidrogen sau o grupare hidrocarbil, sau doi R^{10} sunt luați împreună cu atomul de N la care sunt atașați complet un heterociclu având de la 4 la 8 atomi din structura inelară.

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

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

Termenul "aril" așa cum este utilizat aici include grupe aromatice cu un singur inel substituie sau nesubstituie 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 două sau mai mulți atomi de carbon sunt comuni pentru două inele adiacente în care cel puțin unul dintre inele este aromatic, de exemplu, celelalte inele ciclice pot fi cicloalchil, cicloalchenil, cicloalchinilii, arili, heteroarilii și / sau heterociclicii. Grupele aril includ benzen, naftalen, fenantren, fenol, anilină și altele asemenea.

- 40 Termenul "carbamat" este recunoscut în domeniu, și se referă la un grup



- 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} , luați împreună cu atomul (atomii) interveniți, completează un heterociclu având de la 4 la 8 atomi în structura inelului.
- Termenii "carbociclu" și "carbociclic", așa cum sunt folosiți aici, se referă la un inel saturat sau nesaturat în care fiecare atom al inelului este carbon. Termenul carbociclu include atât carbociclii aromatici cât și carbociclii non-aromatici. Carbociclii non-aromatici includ atât inele cicloalcanice, în care toți atomii de carbon sunt saturați, cât și inele cicloalchene, care conțin cel puțin o dublă legătură. „Carbociclu” include inele monociclice cu 5-7 membri și biciclice cu 8-12 membri. Fiecare inel al unui carbociclu biciclic poate fi selectat dintre inele saturate, nesaturate și aromate.
- 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 inel împărtășește doi atomi adiacenți cu celălalt inel. Fiecare inel al unui carbociclu fuzionat poate fi selectat dintre inele saturate, nesaturate și aromatice. Într-o realizare exemplificativă, 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, după cum permite valența, este inclusă în definiția carbociclicului. Exemple de "carbocicluri" includ ciclopentan, ciclohexan, biciclo [2.2.1] heptan, 1,5-ciclooctadienă, 1,2,3,4-tetrahidronaftalenă, biciclo [4.2.0] oct-3-ene, naftalen și adamantan. Exemple de carbocicli fuzionați includ decalin, naftalină, 1,2,3,4-tetrahidronaftalină, biciclo [4.2.0]octan, 4,5,6,7-tetrahidro-1H-indan și biciclo [4.1.0] hept-3-enă. „Carbociclii” pot fi susținuți 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 monociclică are de la 3 până la aproximativ 10 atomi de carbon, mai caracteristic 3 până la 8 atomi de carbon, dacă nu este definit altfel. Cel de-al doilea inel al cicloalchilului 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 împărtășește doi atomi adiacenți cu celălalt inel. Al doilea inel al unui cicloalchil biciclic fuzionat poate fi selectat dintre inelele saturate, nesaturate și aromatice. O grupare "cicloalchenil" este o hidrocarbură ciclică care conține una sau mai multe legături duble.
- 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 $-OCO_2-R^{10}$, în care R^{10} reprezintă o grupare hidrocarbil.
- Termenul "carboxi", așa cum este utilizat aici, se referă la un grup reprezentat de formula $-CO_2H$.
- Termenul "ester", așa cum este utilizat aici, se referă la o grupare $-C(O)OR^{10}$ 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 simetrici sau nesimetrici.
- Exemple de eteri includ, dar nu se limitează la, heterociclu-O-heterociclu și aril-O-heterociclu. Eteri includ grupări "alcoxialchil", care pot fi reprezentate de formula generală alchil-O-alchil.
- Termenii "halo" și "halogen", așa cum sunt folosiți aici, înseamnă halogen și includ clor, fluor, brom și iod.
- Termenul "heteroalchil", 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 sunt adiacenți doi heteroatomi.
- Termenul "heteroaril" include structuri aromatice cu inel unic substituie sau nesubstituie, de preferință 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, de preferință unu până la patru heteroatomi, mai preferabil unul sau doi heteroatomi. Termenii "heteroaril" includ, de asemenea, sisteme inelare policiclice având două sau mai multe inele ciclice în care doi sau mai mulți atomi de carbon sunt comuni cu două inele adiacente, în care cel puțin unul dintre inele este heteroaromatic, de exemplu, celelalte inele ciclice pot fi cicloalchil, cicloalchenil, cicloalchinil, aril, heteroaril și / sau heterociclici. Grupările 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 în afară de carbon sau hidrogen. Heteroatomii preferați sunt azotul, oxigenul și sulfurul.

Termenii "heterocicloalchil", "heterociclu" și "heterociclic" se referă la structuri inelare non-aromatice substituie sau nesubstituie, de preferință 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, de preferință unu 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 cicloalchil, cicloalchenil, cicloalchinil, aril, heteroaril și/sau heterocicli. Grupările heterocicloalchil includ, de exemplu, piperidina, piperazina, pirolidina, morfina, lactonele, lactamele și altele asemenea.

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

Termenul "hidrocarbil", 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 de obicei cel puțin o legătură carbon-hidrogen și o catenă primară din atomi de carbon, dar poate include opțional heteroatomi. Astfel, grupuri precum metil, etoxi etil, 2-piridil și trifluormetil sunt considerate a fi hidrocarbil în scopurile acestei cereri, dar substituenți precum acetil (care are un substituent =O pe atomul de carbon care leagă) și etoxi (care este legat prin atom de oxigen, nu prin atom de carbon) nu sunt. Grupările hidrocarbil includ, dar nu sunt limitate 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 "mai mic" atunci când este utilizat în combinație cu un fragment chimic, cum ar fi, acil, aciloxi, alchil, alchenil, alchinil sau alcoxi este destinat să includă grupări în care există 10 sau mai puțini atomi nonhidrogeni 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 exemple 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 prezentările hidroxialchil și aralchil (caz în care, de exemplu, atomii din grupa aril nu sunt luați în calcul la numărarea atomilor de carbon în substituentul alchil).

Termenii "policicli", "poli ciclu" și "poli ciclic" se referă la două sau mai multe inele (de exemplu, cicloalchili, cicloalchenili, cicloalchinili, arili, heteroarili și/sau heterocicli) în care doi sau mai mulți atomi sunt comuni la două inele adiacente, de exemplu, inelele sunt "inele fuzionate". Fiecare inel al policiclului poate fi substituit sau nesubstituit. În anumite exemple de realizare, fiecare inel al policiclului conține de la 3 până la 10 atomi în inel, de preferință de la 5 până la 7.

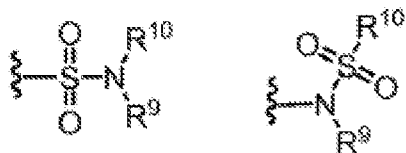
Termenul "silil" se referă la un fragment de siliciu cu trei fragmente hidrocarbil atașate la acesta.

Termenul „substituit” se referă la fragmentele care au substituenți care înlocuiesc un hidrogen pe unul sau mai mulți atomi de carbon ai catenei. Se va înțelege că „substituția” sau „substitui cu” include prevederea 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 suferă spontan o transformare, cum ar fi prin rearanjare, ciclizare, eliminare etc.

Așa cum este utilizat aici, termenul "substituit" este considerat a include toți substituenții admisibili ai compușilor organici. Într-un aspect larg, substituenții admisibili includ substituenți aciclici și ciclici, ramificați și neramificați, carbociclici și heterociclici, aromatici și non-aromatici ai compușilor organici. Substituenții admisibili pot fi unul sau mai mulți și aceiași sau diferiți pentru compuși organici adecvați. Pentru scopurile acestei invenții, heteroatomii cum ar fi azotul pot avea substituenți de 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 o imină, un ciano, un nitro, un azido, un sulfhidril, un alchil, un sulfat, un sulfonat, un sau un acil), un tiocarbonil (cum ar fi un tioester, un tioacetat sau un tioformat), un alcobil, 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 alchil, un sulfat, un sulfonat, un sulfamoid, 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 se menționează în mod specific "nesubstituit", referirile la fragmentele chimice din prezenta sunt înțelese a include variante substituie. De exemplu, referirea la o grupare sau un fragment "aril" include implicit atât variante substituie, cât și nesubstituie.

Termenul "sulfat" este recunoscut în domeniu și se referă la gruparea $-\text{OSO}_3\text{H}$, sau la o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia.

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



5

sau

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

10 Termenul "sulfoxid" este recunoscut în domeniu și se referă la grupul $-\text{S}(\text{O})-\text{R}^{10}$, în care R^{10} reprezintă un hidrocarbil.

Termenul "sulfonat" este recunoscut în domeniu și se referă la gruparea SO_3H , sau la o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia.

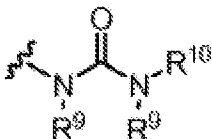
15 Termenul "sulfonă" este recunoscut în domeniu și se referă la gruparea $-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^{10}$, în care R^{10} reprezintă un hidrocarbil.

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 $-\text{C}(\text{O})\text{SR}^{10}$ sau $-\text{SC}(\text{O})\text{R}^{10}$ în care R^{10} reprezintă un hidrocarbil.

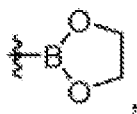
20 Termenul "tioeter", așa cum este utilizat aici, este echivalent cu un eter, în care oxigenul este înlocuit cu un atom de sulf.

Termenul "uree" este recunoscut în domeniu și poate fi reprezentat de formula generală



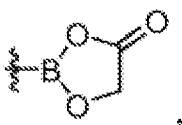
25 în care R^9 și R^{10} reprezintă independent hidrogen sau hidrocarbil, cum ar fi alchil, sau apariția lui R^9 luat împreună cu R^{10} și atomul (atomii) interveniți completează un heterociclu având de la 4 până la 8 atomi în structura inelului.

Termenul "dioxaborolan", așa cum este utilizat aici, se referă la o grupare chimică reprezentată de formula generală:



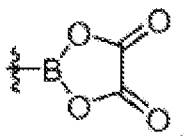
30 în care dioxaborolanul este în mod opțional substituit în orice poziție substituibilă de unul sau mai mulți substituenți incluzând, dar fără a se limita la, alchil (de exemplu, alchil substituit), hidroalchil, alcoxil, carboxialchil, $-\text{COOH}$, aril, heteroaril, aralchil, heteroaralchil etc. Alternativ, dioxaborolanul poate fi substituit la două poziții substituibile adiacente, astfel încât cei doi substituenți, împreună cu atomii care intervin, formează un inel cicloalchil sau arii opțional substituit (cum ar fi, de exemplu, catecolatoboron-).

35 Termenul "dioxaborolanonă", așa cum este utilizat aici, se referă la o grupă chimică reprezentată de formula generală:

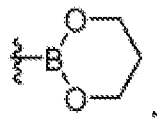


in care dioxaborolanona este opțional substituită în orice poziție substituibilă cu unul sau mai mulți substituenți incluzând, dar fără a se limita la, alchil (de exemplu, alchil substituit), hidroxiialchil, alcoxil, carboxialchil, -COOH, aril, heteroaril, aralchil, heteroaralchil etc.

- 5 Termenul "dioxaborolandione", așa cum este utilizat aici, se referă la o grupare chimică reprezentată de formula generală:

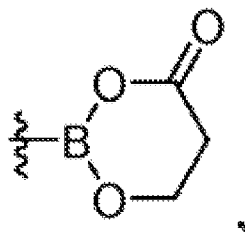


Termenul "dioxaborinan", așa cum este utilizat aici, se referă la o grupare chimică reprezentată de formula generală:



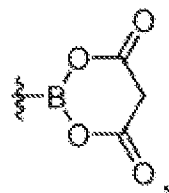
- 10 in care dioxaborinanul este în mod opțional substituit în orice poziție substituibilă de unul sau mai mulți substituenți incluzând, dar fără a se limita la, alchil (de exemplu, alchil substituit), hidroxiialchil, alcoxil, carboxialchil, -COOH, aril, heteroaril, aralchil, heteroaralchil etc. Alternativ, dioxaborinanul poate fi substituit la două poziții înlocuibile adiacente, astfel încât cei doi substituenți, împreună cu atomii care intervin, formează un inel cicloalchil sau aril opțional substituit.

- 15 Termenul "dioxaborinanona", așa cum este utilizat aici, se referă la o grupare chimică reprezentată de formula generală:



- 20 in care dioxaborinanona este opțional substituită în orice poziție substituibilă de unul sau mai mulți substituenți incluzând, dar nu se limitează la, alchil (de exemplu, alchil substituit), hidroxiialchil, alcoxil, carboxialchil, -COOH, arii, heteroaril, aralchil, heteroaralchil etc.

Termenul "dioxaborinandione", așa cum este utilizat aici, se referă la o grupare chimică reprezentată de formula generală:



- 25 in care dioxaborinandionul este în mod opțional substituit în orice poziție substituibilă de unul sau mai mulți substituenți incluzând, dar nu se limitează la, alchil (de exemplu, alchil substituit), hidroxiialchil, alcoxil, carboxialchil, -COOH, aril, heteroaril, aralchil, heteroaralchil etc.

- 30 "Grup de protecție" se referă la un grup de atomi care, atunci când sunt atașați unui grup funcțional reactiv dintr-o moleculă, maschează, reduc sau împiedică reactivitatea grupului funcțional. De obicei, o grupare protectoare poate fi îndepărtată selectiv, după cum se dorește, pe parcursul unei sinteze. Exemple de grupuri de protecție pot fi găsite în Greene și Wuts, Protective Groups in Organic Chemistry, Ediția a 3-a, 1999, John Wiley & Sons, NY și Harrison și colab., Compendium of Synthetic Organic Methods, Vols.1-8, 1971-1996, John Wiley & Sons, NY.
- 35 Grupurile reprezentative de protecție ale azotului includ, dar nu se limitează la, formil, acetil,

trifluoroacetil, benzil, benziloxycarbonil ("CBZ"), terț-butoxicarbonil ("Boc"), trimetilsilil ("TMS"), 2-trimetilsilil-etansulfonil ("TES"), grupări tritil și tritil substituie, aliloxycarbonil, 9-fluorenilmetiloxycarbonil ("Fmoc"), nitro-veratiloxycarbonil ("NVOC") și altele asemenea. Grupările reprezentative pentru protejarea hidroxilului includ, dar nu sunt limitate la acelea, pe

5 acele care grupa hidroxil este fie acilată (esterificată), fie alchilată, cum ar fi eteri de benzil și tritil, precum și alchil eteri,

eteri tetrahidopiranili, eteri de trialkilsilil (de exemplu, grupuri TMS sau TIPS), eteri glicolici, cum ar fi derivații de etilen glicol și propilenglicol și eterii alilil.

Așa cum s-a utilizat aici, un tratament terapeutic care „împiedică” o tulburare sau o afecțiune se referă la un compus care, într-un eșantion statistic, reduce apariția tulburării sau a afecțiunii în

10 proba tratată în raport cu un eșantion martor netratat sau întârzie debutul sau reduce severitatea unuia sau mai multor simptome ale tulburării sau afecțiunii în raport cu proba martor netratată.

Termenul "tratare" include tratamente profilactice și/sau terapeutice. Termenul de tratament "profilactic sau terapeutic" este recunoscut în domeniu și include administrarea la gazdă a uneia

15 sau a mai multor compoziții ale subiectului. Dacă este administrat înainte de manifestarea clinică a afecțiunii nedorite (de exemplu, boală sau o altă afecțiune nedorită a animalului gazdă), atunci tratamentul este profilactic (adică protejează gazda împotriva dezvoltării afecțiunii nedorite), în timp ce, dacă este administrat după manifestarea afecțiunii nedorite, tratamentul este terapeutic (adică este destinat să diminueze, să amelioreze sau să stabilizeze afecțiunea nedorită existentă sau efectele secundare ale acesteia).

Termenul "promedicament" este destinat să cuprindă compuși care, în condiții fiziologice, sunt transformați în agenți activi terapeutic din prezenta invenție care este compusul invenției. O

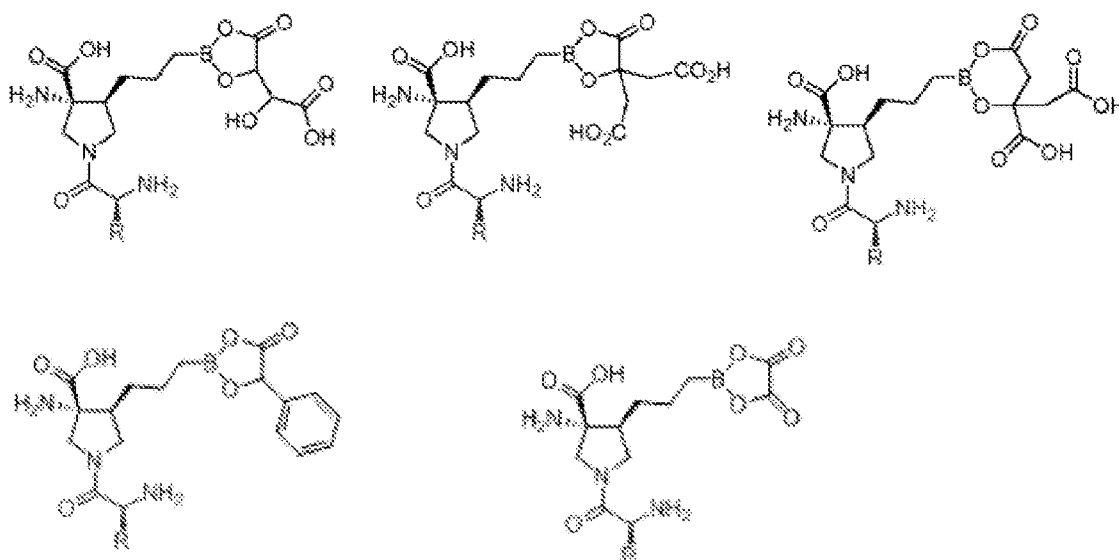
metodă obișnuită de a face un promedicament este să includă unul sau mai multe fragmente selectate care sunt hidrolizate în condiții fiziologice pentru a dezvălui molecula dorită.

25 Promedicamentul poate fi transformat printr-o activitate enzimatică a animalului gazdă. De exemplu, esteri sau carbonați (de exemplu, esteri sau carbonați ai alcoolilor sau acizilor carboxilici) pot fi promedicamente preferate. Alternativ, amidele (de exemplu, o amidă a unei grupări amino) pot fi un promedicament. Unii sau toți compuși cu formula I într-o formulare reprezentată mai sus pot fi înlocuiți cu promedicamentul corespunzător, de exemplu, atunci când

30 un hidroxil din compusul de bază este prezentat ca un ester sau un carbonat sau acid carboxilic prezent în compusul de bază este prezentat ca un ester.

Promedicamente ale compusului invenției cuprind compuși în care acidul boric este esterificat sau altfel modificat pentru a forma un derivat al acidului boric capabil să hidrolizeze în condiții fiziologice acidul boric de bază. De exemplu, promedicamente ale compusului invenției includ

35 "esteri" de tartrat sau citrat ai acizilor borici, inclusiv în cazul în care borul formează un borciclu prin legarea la doi heteroatomi ai fragmentului de tartrat sau citrat. În mod analog, promedicamente ale compusului invenției pot include esterii ai acidului mandelic sau acidului oxalic ai acizilor borici de bază. Esterii ai acidului boric reprezentativi sunt ilustrați mai jos:



În anumite realizări, invenția furnizează o compoziție farmaceutică cuprinzând un compus al invenției, cum ar fi un compus cu formula I, Ia, Ib, Ic, Id, adică, dacă, Ig sau Ih, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia; și un purtător acceptabil farmaceutic.

5 În anumite variante de realizare, prezenta invenție oferă un preparat farmaceutic adecvat pentru utilizare la un pacient uman, cuprinzând orice compus al invenției (de exemplu, un compus cu formula I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, Dacă, Ig sau Ih) și unul sau mai mulți excipienți acceptabili farmaceutic. În anumite realizări, preparatele farmaceutice pot fi utilizate în tratarea sau prevenirea unei afecțiuni sau a unei boli așa cum este descris în prezenta. În anumite variante de realizare, preparatele farmaceutice au o activitate pirogenică suficient de mică pentru a fi potrivite pentru
10 utilizare la un pacient uman.

Un exemplu de realizare al prezentei invenții prevede un kit farmaceutic cuprinzând un compus al invenției, cum ar fi un compus cu formula I, Ia, Ib, Ic, Id, adică, dacă, Ig sau Ih, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia și opțional, indicații privind administrarea compusului.

15 Compozițiile și metodele prezentei invenții pot fi utilizate pentru a trata un individ care are nevoie de acestea. În anumite realizări, individul este un mamifer precum un om sau un mamifer neuman. Când este administrat unui animal, cum ar fi un om, compoziția sau compusul sunt administrate de preferință ca o compoziție farmaceutică care cuprinde, de exemplu, un compus al invenției și un purtător acceptabil farmaceutic. Purtătorii acceptabili din punct de vedere farmaceutic sunt bine cunoscuți în domeniu și includ, de exemplu, soluții apoase precum apă sau soluție salină
20 tamponată fiziologic sau alți solvenți sau vehicule precum glicoli, glicerol, uleiuri cum ar fi uleiul de măsline sau esteri organici injectabili. În anumite exemple de realizare preferate, atunci când astfel de compoziții farmaceutice sunt destinate administrării umane, în special pentru căile de administrare invazive (adică rutele, cum ar fi injecția sau implantarea, care evită transportul sau difuzarea printr-o barieră epitelială), soluția apoasă este lipsită de pirogen, sau substanțial lipsit de pirogen.
25

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 tableta, capsula (inclusiv capsula de stropire și capsula de gelatină), granulă, liofil pentru reconstituire, pulbere, soluție, sirop, supozitor, injecție sau altele asemenea. Compoziția poate fi de asemenea prezentă într-un sistem de administrare transdermică,
30 de exemplu, un plastru de piele. Compoziția poate fi, de asemenea, prezentă într-o soluție adecvată pentru administrare topică, cum ar fi o picătură.

Un purtător acceptabil farmaceutic poate conține agenți acceptabili fiziologic care acționează, de exemplu, pentru a stabiliza, crește solubilitatea sau pentru a crește absorbția unui compus cum ar fi
35 un compus al invenției. Acești agenți fiziologic acceptabili includ, de exemplu, carbohidrați, cum ar fi glucoza, zaharoza sau dextranul, antioxidanți, cum ar fi acidul ascorbic sau glutatiunea, agenți de chelare, proteine 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 medicamentelor autoemulsificante sau un sistem de administrare a medicamentului selfmicroemulsifiant. Compoziția farmaceutică (preparat) poate fi, de asemenea, un lipozom sau o altă matrice polimerică, care poate fi încorporat în el, de exemplu, un compus al invenției.
40

Lipozomii, de exemplu, care cuprind fosfolipide sau alte lipide, sunt purtători netoxici, fiziologic și metabolizabili, care sunt relativ simple de făcut și de administrat.
45

Expresia "acceptabilă farmaceutic" este utilizată aici pentru a se referi la acei compuși, materiale, compoziții și / sau forme de dozare care sunt, în limitele unei judecăți medicale solide, potrivite pentru utilizare în contact cu țesuturile ființelor umane și animalelor fără exces toxicitate, iritarea, răspunsul alergic sau o altă problemă sau complicație, proporțional cu un raport benefic / risc rezonabil.
50

Expresia "purtător acceptabil farmaceutic", așa cum este utilizat aici, înseamnă a material, compoziție sau vehicul acceptabil farmaceutic, cum ar fi un material de umplere lichid sau solid, diluant, excipient, solvent sau material de încapsulare. Fiecare transportator trebuie să fie „acceptabil” în sensul de a fi compatibil cu celelalte ingrediente ale formulării și de a nu dăuna pacientului. Câteva exemple de materiale care pot servi ca
55 purtătorii acceptabili farmaceutic includ: (1) zaharuri, cum ar fi lactoză, glucoză și zaharoză; (2) amidonuri, cum ar fi amidon de porumb și amidon de cartofi; (3) celuloză și derivații săi, cum ar fi carboximetil celuloza de sodiu, etil celuloză și acetat de celuloză; (4) tragacant praf; (5) malt; (6) gelatină; (7) talc; (8) excipienți, cum ar fi untul de cacao și
60 ceară de supozitoare; (9) uleiuri, cum ar fi uleiul de arahide, uleiul de semințe de bumbac, uleiul de șofran, uleiul de susan, uleiul de măsline, uleiul de porumb și soia; (10) glicoli, cum ar fi

propilenglicol; (11) polioli, cum ar fi glicerina, sorbitolul, manitolul și polietilenglicolul; (12) esteri, cum ar fi oleat de etil și laurat de etil; (13) agar; (14) agenți de tamponare, cum ar fi hidroxidul de magneziu și hidroxidul de aluminiu; (15) acid alginic; (16) apă fără pirogen; (17) soluție salină izotonică; (18) Soluția Ringer; (19) alcool etilic; (20) soluții tampon fosfat; și (21) alte substanțe non-toxice compatibile utilizate în formulări farmaceutice.

O compoziție farmaceutică (preparat) poate fi administrată unui subiect prin oricare dintre mai multe căi de administrare, inclusiv, de exemplu, pe cale orală (de exemplu, gropi ca în soluții sau suspensii apoase sau neapoase, tablete, capsule

(inclusiv capsule de stropire și capsule de gelatină), bolusuri, pulberi, granule, paste pentru aplicare pe limbă); absorbția prin mucoasa bucală (de exemplu, sublingual); anal, rectal sau vaginal (de exemplu, sub formă de farfurie, cremă sau spumă); parenteral (incluzând intramuscular, intravenos, subcutanat sau intratecal ca, de exemplu, o soluție sterilă sau o suspensie); nasally; intraperitoneal; subcutanat; transdermic (de exemplu, ca plasture aplicat pe piele); și topic (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. În anumite exemple de realizare, un compus poate fi pur și simplu dizolvat sau suspendat în apă sterilă. Detalii despre căile de administrare adecvate și compozițiile potrivite pentru acestea pot fi găsite, de exemplu, în brevetul US 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 ce urmează a fi 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, din sută la sută, această cantitate va varia de la aproximativ 1% la aproximativ nouăzeci și nouă procente din ingredientul activ, de preferință de la aproximativ 5 până la 70 procente, cel mai preferat de la aproximativ 10 procente la aproximativ 30 de procente.

Metodele de preparare a acestor formulări sau compoziții includ etapa de asociere a unui compus activ, cum ar fi un compus al invenției, cu purtătorul și, opțional, unul sau mai multe ingrediente accesorii. În general, formulările sunt preparate prin asocierea uniformă și intimă a unui compus din prezenta invenție cu purtători lichizi, sau purtători solizi fin divizați, sau ambii, și apoi, dacă este necesar, modelarea produsului.

Formulările conform invenției potrivite pentru administrare orală pot fi sub formă de capsule (inclusiv capsule de presărare și capsule de gelatină), cașete, pastile, tablete, pastile (folosind o bază aromată, de obicei zaharoză și salcâm sau tragacanta), liofil, pulberi, granule sau ca o soluție sau o suspensie într-un lichid apos sau non-apos sau ca o emulsie lichidă ulei-in-apă sau apă-in-ulei, sau ca elixir sau sirop sau ca pastile (folosind o bază inertă, cum ar fi gelatină și glicerină, sau zaharoză și salcâm) și/sau sub formă de spălături bucale și altele asemenea, fiecare conținând o cantitate predeterminată de compus din prezenta invenție ca ingredient activ. Compozițiile sau compușii pot fi administrați, de asemenea, sub formă de bol, excipient sau pastă.

Pentru a prepara forme solide de dozare pentru administrare orală (capsule (inclusiv capsule de presărare 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) umpluturi sau agenți de gonflare, cum ar fi amidonuri, lactoză, zaharoză, glucoză, manitol și/sau acid silicic; (2) lianți, cum ar fi, de exemplu, carboximetilceluloză, algiinați, gelatină, polivinil pirolidonă, zaharoză și/sau salcam; (3) umectanți, cum ar fi glicerină; (4) agenți anti-aglomeranți, cum ar fi agar-agar, carbonat de calciu, amidon de cartofi sau tapioca, acid alginic, anumiți silicați și carbonat de sodiu; (5) agenți de retardare a soluției, cum ar fi parafină; (6) acceleratori de absorbție, cum ar fi compuși de amoniu cuaternar; (7) agenți de umectare, cum ar fi, de exemplu, alcoolul cetilic și monostearatul de glicerină; (8) absorbantți, cum ar fi caolinul și argila bentonitică; (9) lubrifianti, cum ar fi talc, stearat de calciu, stearat de magneziu, polietilenglicoli solizi, lauril sulfat de sodiu și amestecuri ale acestora; (10) agenți de complexare, cum ar fi ciclodextrinele modificate și nemodificate; și (11) agenți de colorare. În cazul capsulelor (inclusiv capsule de presărare și capsule de gelatină), tablete și pilule, compozițiile farmaceutice pot cuprinde și agenți tampon. Compoziții solide de tip similar pot fi, de asemenea, utilizate ca materiale de umplutură în capsule de gelatină moi și dure umplute folosind excipienți ca lactoză sau zaharuri din lapte, precum și polietilenglicoli cu greutate moleculară mare și altele asemenea.

O tabletă poate fi făcută prin compresie sau turnare, opțional cu unul sau mai multe ingrediente accesorii. Tabletele comprimate pot fi preparate folosind liant (de exemplu, gelatină sau

hidroxipropilmetil celuloză), lubrifiant, diluant inert, conservant, agent anticoagulant (de exemplu, amidon glicolat de sodiu sau carboximetil celuloză de sodiu reticulat), agent activ de suprafață sau de dispersare. Tabletele turnate pot fi făcute prin modelarea într-o mașină adecvată a unui amestec de compus în pulbere umectat cu un diluant lichid inert.

- 5 Tabletele și alte forme de dozare solide ale compozițiilor farmaceutice, cum ar fi drajeurile, capsulele (inclusiv capsulele de presărare și capsulele de gelatină), pastile și granule, pot fi opțional marcate sau preparate cu acoperiri și învelișuri, cum ar fi acoperiri pelicule enterice și alte acoperiri bine cunoscute în domeniul farmaceutic de formulare. Ele pot fi, de asemenea, formulate astfel încât să asigure eliberarea lentă sau controlată a ingredientului activ din aceasta folosind, de
- 10 exemplu, hidroxipropilmetil celuloză în proporții variate pentru a oferi profilul de eliberare dorit, alte matrice polimerice, lipozomi și/sau microsfele. Acestea pot fi sterilizate, de exemplu, prin filtrare printr-un filtru care reține bacteriile sau prin încorporarea agenților de sterilizare sub formă de compoziții solide sterile care pot fi dizolvate în apă sterilă sau un alt mediu injectabil steril imediat înainte de utilizare. Aceste compoziții pot conține, de asemenea, în mod opțional, agenți opacifianți și pot fi dintr-o compoziție care eliberează doar ingredientul (ingredientele) activ sau numai preferențial într-o anumită porțiune din tractul gastro-intestinal, opțional, într-o manieră întârziată. Exemple de încorporare a compozițiilor care pot fi utilizate includ substanțe polimerice și ceruri. Ingredientul activ poate fi, de asemenea, sub formă microcapsulată, dacă este cazul, cu
- 15 unul sau mai mulți excipienți descriși mai sus. Formele de dozare lichide utile pentru administrarea orală includ emulsii acceptabile farmaceutic, liofile pentru reconstituire, microemulsii, soluții, suspensii, siropuri și elixiruri. În plus față de ingredientul activ, formele de dozare lichide pot conține diluanți inerti utilizați în mod obișnuit în domeniu, cum ar fi, de exemplu, apă sau alți solvenți, ciclodextrine și derivați ai acestora, agenți de solubilizare și emulgatori, cum ar fi alcoolul etilic, alcoolul izopropilic, carbonat de etil, acetat de etil, alcool benzilic, benzoat de benzil, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, uleiuri (în special, uleiuri din semințe de bumbac, nucă, porumb, germen (de exemplu, germeni de grâu), ulei de măsline, de ricin și de susan), glicerină, alcool tetrahidrofuril, polietilen glicoli și esteri ai acizilor grași ai sorbitanului și amestecuri ale acestora.

- 20 Pe lângă diluanți inerti, compozițiile orale pot include, de asemenea, adjuvanți, cum ar fi agenți de umectare, agenți de emulsionare și suspendare, agenți de îndulcire, aromatizare, colorare, parfumare și agenți conservanți.

Suspensiile, pe lângă compuși activi, pot conține agenți de suspendare, cum ar fi, de exemplu, alcooli izostearil etoxilați, esteri de polioxietilenă sorbitol și sorbitan, celuloză microcristalină, metahidroxid de aluminiu, bentonită, agar-agar și tragacanta, și amestecuri ale acestora.

- 35 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 includ, de exemplu, unt de cacao, polietilenglicol, o ceară supozitoare 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.

Formulările compozițiilor farmaceutice pentru administrare la gură pot fi prezentate ca o apă de gură, sau un spray oral sau un unguent oral.

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

Formulările care sunt adecvate pentru administrarea vaginală includ, de asemenea, pesare, tampoane, creme, geluri, paste, spume sau formulări de pulverizare care conțin astfel de purtători care sunt cunoscuți în domeniu a fi adecvați.

- 50 Formele de dozare pentru administrarea topică sau transdermică includ pulberi, spray-uri, unguente, paste, creme, loțiuni, geluri, soluții, plasturi și inhalanți. Compusul activ poate fi amestecat în condiții sterile cu un purtător acceptabil din punct de vedere farmaceutic și cu orice conservanți, substanțe tampon sau propulsori care pot fi necesari.

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

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. Sprayurile pot conține suplimentar propulsori obișnuiți, cum ar fi clorofluorohidrocarburi și hidrocarburi volatile nesubstituie, cum ar fi butan și propan.

- 60 Plasturile transdermice au avantajul suplimentar de a asigura livrarea controlată a unui compus din prezenta invenție către corp. Astfel de forme de dozare pot fi realizate prin dizolvarea sau

dispersarea compusului activ în mediul adecvat. Amplificatorii de absorbție pot fi, de asemenea, utilizați pentru a crește fluxul compusului prin piele. Viteza unui astfel de flux poate fi controlată fie furnizând o membrană de control al vitezei, fie dispersând compusul într-o matrice polimerică sau un gel.

- 5 Formulările oftalmice, unguentele oculare, pulberile, soluțiile și altele asemenea sunt de asemenea avute în vedere ca fiind în sfera de aplicare a acestei invenții. Exemple de formulări oftalmice sunt descrise în Publicația U.S. nr. 2005/0080056, 2005/0059744, 2005/0031697 și 2005/004074 și Brevetul U.S. 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. O cale preferată de administrare este administrarea locală (e-g-, administrarea topică, cum ar fi picăturile de ochi sau administrarea prin implant).

- 10 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, injecție și infuzie intravenos, intramuscular, intraarterial, intratecal, 15 intracapsular, intraorbital, intracardiac, intradermal, intraperitoneal, transtraheal, subcutanat, subcuticular, intraarticular, subcapsular, subarahnoid, intraspinal și intrasternal. Compozițiile farmaceutice adecvate pentru administrare parenterală includ unul sau mai mulți compuși activi în combinație cu una sau mai multe soluții izotonice, apoase sau neapoase sterile acceptabile farmaceutic, dispersii, suspensii sau emulsii sau pulberi sterile care pot fi reconstituite în soluții 20 injectabile sterile sau dispersii chiar înainte de utilizare, care pot conține antioxidanți, substanțe tampon, agenți bacteriostatici, soluții care fac formularea izotonică cu sângele destinatarului sau agenți de suspendare sau de îngroșare.

- Exemple de vehicule apoase și neapoase adecvate care pot fi utilizate în compozițiile farmaceutice ale invenției includ apă, etanol, polioli (cum ar fi glicerol, propilenglicol, polietilenglicol și altele 25 asemenea) și amestecuri adecvate ale acestora, uleiuri vegetale, cum ar fi ulei de măsline și esteri organici injectabili, cum ar fi oleatul de etil. Fluiditatea adecvată poate fi menținută, de exemplu, prin utilizarea materialelor de acoperire, cum ar fi lecitina, prin menținerea dimensiunii de particușă necesară în cazul dispersiilor și prin utilizarea de agenți tensioactivi.

- Aceste compoziții pot conține, de asemenea, adjuvanți cum ar fi conservanți, agenți de umectare, 30 agenți de emulsionare și agenți de dispersie. Prevenirea acțiunii microorganismelor poate fi asigurată prin includerea diferitor agenți antibacterieni și antifungici, de exemplu, paraben, clorobutanol, fenol, acid sorbic și altele asemenea. Poate fi de asemenea de dorit să fie incluși în compoziții agenți izotonici, cum ar fi zaharuri, clorură de sodiu și altele asemenea. În plus, absorbția prelungită a formei farmaceutice injectabile poate fi realizată prin 35 includerea agenților care întârzie absorbția, cum ar fi monostearatul de aluminiu și gelatina.

- În unele cazuri, pentru a prelungi efectul unui medicament, este de dorit să încetinească absorbția medicamentului din injecția subcutanată sau intramusculară. Acest lucru se poate realiza prin 40 utilizarea unei suspensii lichide de material cristalin sau amorf cu solubilitate redusă în apă. Viteza de absorbție a medicamentului depinde apoi de rata de dizolvare a acestuia, care, la rândul ei, poate depinde de dimensiunea cristalului și de forma cristalină. Alternativ, absorbția întârziată a unei forme de medicament administrate parenteral se realizează prin dizolvarea sau suspendarea medicamentului într-un vehicul uleios.

- Formele injectabile Depot sunt realizate prin formarea matricelor microencapsulate ale 45 compușilor subiecți în polimeri biodegradabili, cum ar fi poliactida-poliglicolida. În funcție de raportul dintre medicament și polimer și de natura polimerului particular folosit, rata de eliberare a medicamentului poate fi controlată. Exemple de alți polimeri biodegradabili includ poli (ortoesteri) și poli (anhidride). Formulările injectabile Depot sunt de asemenea preparate prin înfășurarea medicamentului în lipozomi sau microemulsii care sunt compatibile cu țesutul corpului.

- Pentru utilizare în această invenție, compușii activi pot fi administrați ca atare sau ca o compoziție 50 farmaceutică care conține, 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 furnizate și de dispozitivele reîncărcabile sau biodegradabile. Diverse dispozitive polimerice cu eliberare lentă au fost dezvoltate și testate *in vivo* în ultimii ani 55 pentru administrarea controlată de medicamente, inclusiv biofarmaceutice proteinice. O varietate de polimeri biocompatibili (inclusiv hidrogelii), incluzând atât polimeri biodegradabili cât și nedegradabili, pot fi folosiți pentru a forma un implant pentru eliberarea susținută a unui compus la un anumit situs țintă.

- Nivelele reale de dozare ale ingredientelor active din compozițiile farmaceutice pot fi variate 60 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, incluzand activitatea compusului particular sau a combinației de compuși utilizați, sau esterul, sarea sau amida acestora, calea de administrare, timpul de administrare, rata de excreție a particularului compus (compuși) utilizat, durata tratamentului, alte medicamente, compuși și/sau materiale utilizate în combinație cu compusul particular utilizat, vârsta, sexul, greutatea, starea, starea generală de sănătate și antecedentele medicale ale pacientului tratat și factori similari bine cunoscuți în domeniul medical.

Medicul sau medicul veterinar cu competență obișnuită în domeniu poate determina cu ușurință și poate prescrie cantitatea eficientă terapeutică din compoziția farmaceutică necesară. De exemplu, medicul sau medicul veterinar ar putea începe cu doze din compoziția farmaceutică sau compus la nivele mai mici decât cele necesare pentru a obține efectul terapeutic dorit și crește treptat doza până la obținerea efectului dorit. Prin "cantitate eficientă terapeutică" se înțelege concentrația unui compus care este suficient pentru a produce efectul terapeutic dorit. Este în general înțeles că cantitatea eficientă a compusului va varia în funcție de greutatea, sexul, vârsta și istoricul medical al subiectului. Alți factori care influențează cantitatea eficientă pot include, dar nu se limitează la, severitatea stării pacientului, tulburarea tratată, stabilitatea compusului și, dacă se dorește ca un alt tip de agent terapeutic să fie administrat cu compusul de invenție.

O doză totală mai mare poate fi livrată de mai multe administrări ale agentului. Metodele pentru a determina eficacitatea și dozarea sunt cunoscute de specialiștii în domeniu (Isselbacher și colab. (1996) *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 13 ed., 1814-1882).

În general, o doză zilnică adecvată de compus activ utilizat în compozițiile și metodele invenției 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 de compus activ poate fi administrată ca una, două, trei, patru, cinci, șase sau mai multe sub-doze administrate separat la intervale adecvate de-a lungul zilei, opțional, în forme de dozare unitară. În anumite exemple de realizare ale prezentei invenții, compusul activ poate fi administrat de două sau de trei ori pe zi. În exemple de realizare 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 precum ecvideele, bovinele, porcii și oile; și păsări de curte și animale de companie în general.

În anumite exemple de realizare, compușii invenției pot fi folosiți singuri sau administrați împreună cu un alt tip de agent terapeutic. Așa cum este utilizat aici, sintagma „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 eficienți la pacient, care pot 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 sau secvențial. În anumite exemple 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 exemple de realizare, administrarea în comun a compușilor invenției cu unul sau mai mulți agenți terapeutici suplimentari (de exemplu, unul sau mai mulți agenți chimioterapeutici suplimentari asigură o eficacitate îmbunătățită în raport cu fiecare administrare individuală a compusului invenției sau a unuia sau mai multor agenți terapeutici suplimentari. În anumite astfel de variante de realizare, administrarea conjugată asigură un efect aditiv, în care un efect aditiv se referă la suma fiecăruia dintre efectele administrării individuale a compusului invenției și a unuia sau mai multor agenți terapeutici suplimentari.

Această invenție include utilizarea sărurilor acceptabile farmaceutic ale compușilor invenției în compozițiile și metodele prezentei invenții. Termenul "sare acceptabilă farmaceutic", așa cum este utilizat aici, include săruri derivate din acizi anorganici sau organici incluzând, de exemplu, acizii clorhidric, hidrobromic, sulfuric, nitric, percloric, fosforic, formic, acetic, lactic, maleic, fumaric, succinic, tartric, glicolic, salicilic, citric, metansulfonic, benzensulfonic, benzoici, malonic, trifluoroacetic, trichloroacetic, naftalen-2-sulfonic, oxalic, mandelici și alții. Formele de sare acceptabile farmaceutic pot include forme în care raportul dintre moleculele care cuprind sarea 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 per moleculă de compus al invenției. 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 al invenției per moleculă de acid tartric.

În realizări suplimentare, sărurile avute în vedere din invenție includ, dar nu sunt limitate la, săruri alchil, dialchil, trialchil sau tetraalchil amoniu. În anumite exemple de realizare, sărurile avute în vedere ale invenției includ, dar nu sunt limitate la, L-arginina, benentamina, benzatina, betaina, hidroxid de calciu, colina, deanol, dietanolamina, dietilamina, 2-(dietilamino)etanol, etanolamina, etilendiamina, N-metilglucamina, hidrabamina, 1H-imidazol, litiu, L-lizina, magneziu, 4-(2-hidroxi-
 5 etil) morfolină, piperazină, potasiu, 1-(2-hidroxi-
 etil)pirolidină, sodiu, trietanolamină, trometamină și săruri de zinc. În anumite exemple de realizare, sărurile avute în vedere din invenție includ, dar nu se limitează la, săruri de Na, Ca, K, Mg, Zn sau alte săruri metalice.

Sărurile de adiție acidă acceptabile farmaceutic pot exista și sub formă de diferiți solvați, cum ar fi cu apă, metanol, etanol, dimetilformamidă și altele asemenea. Se pot prepara de asemenea și amestecuri de astfel de solvați. Sursa unui astfel de solvat poate fi de la solventul de cristalizare, inherent în solventul de preparare sau cristalizare, sau incidental pentru un astfel de solvent.

În compoziții pot fi prezenți de asemenea lubrifianți, cum ar fi lauril sulfat de sodiu și stearat de magneziu, precum și agenți de colorare, agenți de eliberare, agenți de acoperire, agenți de
 15 indulcire, aromatizare și parfumare, conservanți și antioxidanți.

Exemple de antioxidanți acceptabili farmaceutic includ: (1) antioxidanți solubili în apă, cum ar fi acidul ascorbic, clorhidratul de cisteină, bisulfatul de sodiu, metabisulfatul de sodiu, sulfatul de sodiu și altele asemenea; (2) antioxidanți solubili în ulei, cum ar fi palmitat ascorbil, hidroxianisol butilat (BHA), hidroxitoluen butilat (BHT), lecitină, galat de propil, alfa-tocoferol și altele
 20 asemenea; și (3) agenți de chelare a metalelor, cum ar fi acidul citric, acidul tetracetic etilendiaminic (EDTA), sorbitolul, acidul tartric, acidul fosforic și altele asemenea.

Invenția fiind acum în general descrisă, se va înțelege mai ușor prin referire la următoarele exemple care sunt incluse doar în scopuri de ilustrare a anumitor aspecte și forme de realizare ale prezentei invenții și nu sunt destinate să limiteze invenția.

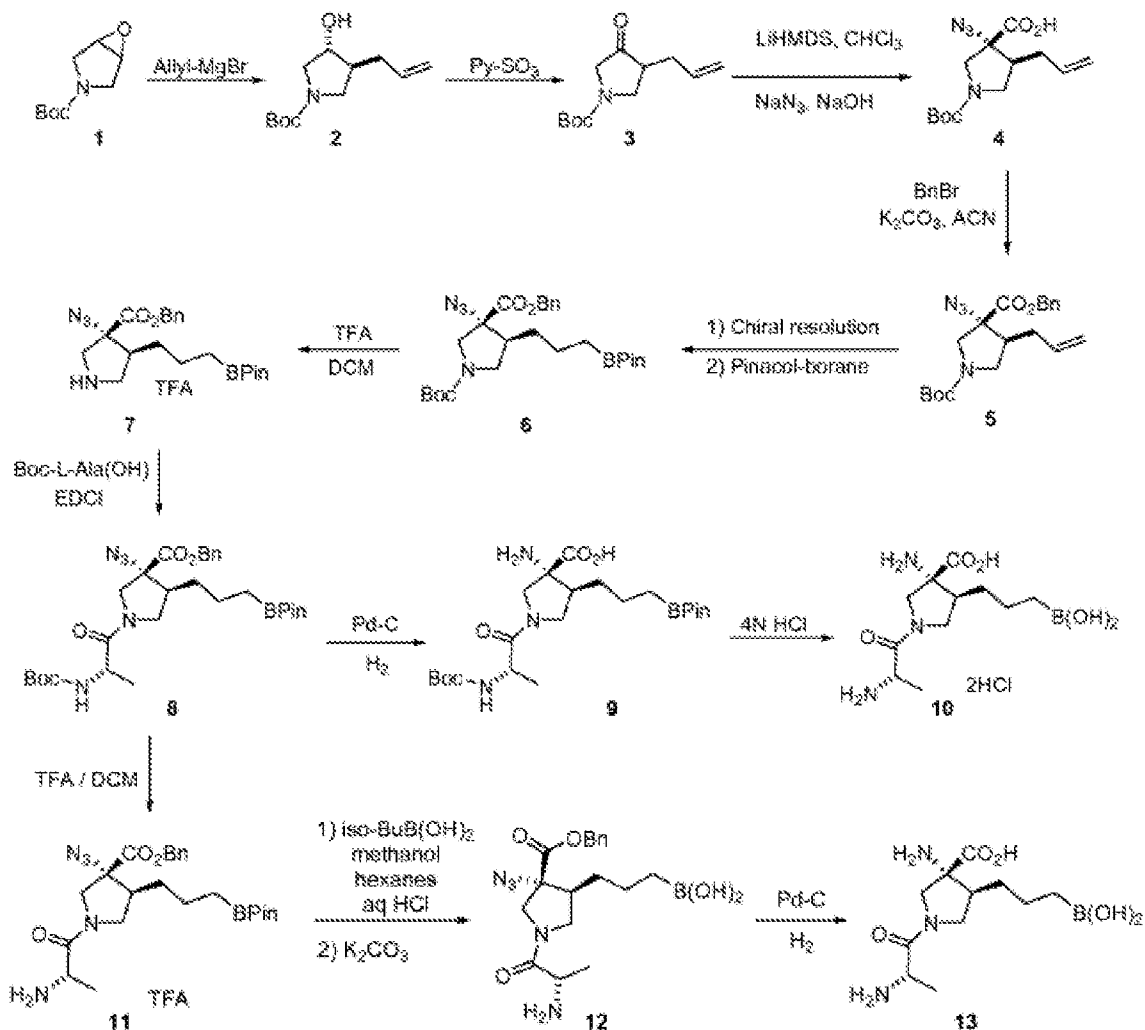
Example

Exemplul 1: Metode sintetice

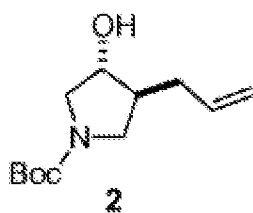
Schema de mai jos și procedurile experimentale subsecvente ilustrează o metodă generală care poate fi utilizată pentru a prepara exemple incluse în invenție. Variații ale metodei pot fi preferate în funcție de forma de sare dorită. De exemplu, dacă se dorește sare de acid clorhidric, intermediarul **8** poate fi tratat cu hidrogen gaz în prezența de paladiu pe carbon pentru a da aminoacidul intermediar **9**. Tratamentul ulterior cu acid clorhidric apos dă inhibitorul țintă **10** al arginazei drept sare a acidului clorhidric.

Dacă se dorește baza liberă, intermediarul **8** poate fi utilizat într-o procedură modificată. Aici, tratamentul cu acid trifluoroacetic urmat de acid izobutilboronic dă amina **12** intermediară. Reducerea ulterioară a azidului și deprotejarea esterului benzilic folosind hidrogen gaz în prezența de paladiu pe carbon dă inhibitorul de arginază țintă **13** ca bază liberă. O descriere detaliată a acestor metode este prezentată mai jos.

Sinteza acidului (3R, 4S)-3-amino-1-((S)-2-aminopropanoil)-4 (3-borpropil) pirolidin-3-carboxilic, sare dihidroclorură (10).



Etapa 1. Sinteza tert-Butil-trans-3-alil-4-hidroxipirolidină-1-carboxilat (2, racemic):

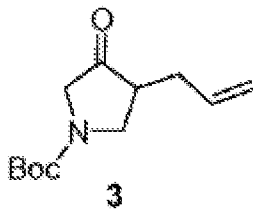


5

Bromura de alil magneziu (1.037 ml, 713 mmol, 0,69 M în eter dietilic) a fost răcită la 0°C și tratată cu grijă cu tert-butil 6-oxa-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-carboxilat (60 g, 323,9 mmoli) în dietil eter anhidru (324 ml, 1 M). După adăugarea completă, amestecul de reacție a fost agitat timp de 15 minute, stins lent cu clorură de amoniu apoasă saturată (500 ml), extras cu dietil eter (2 x 400 ml), uscat pe MgSO_4 , filtrat și concentrat. Purificarea prin cromatografie rapidă pe coloană (20-40% acetat de etil în heptan) a dat tert-butil-trans-3-alil-4-hidroxipirolidină-1-carboxilat (**2**, 64,33 g, randament 87%) sub formă de ulei galben pal. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ_{H} : 5,80 (1 H, m), 5,06 (2H, m), 4,07 (1H, m), 3,57 (2H, m), 3,22 (1H, m), 3,08 (1H, m), 2,26- 2.10 (2H, m) și 1,45 (9H, s).

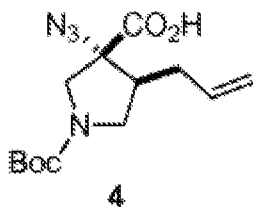
15

Etapa 2: Sinteza tert-butil-3-alil-4-oxopirolidină-1-carboxilat (3, racemic):



- În timp ce se află într-o atmosferă de azot uscat, o soluție răcită cu gheață de *tert*-butil-*trans*-3-alil-4-hidroxi-piperidină-1-carboxilat (2,60 g, 264 mmol) și diizopropiletilamină (132,2 ml, 799,8 mmol) în diclorometan (750 ml, 0,35 M) a fost tratată prin picurare cu o soluție de complex de trioxid de sulf piridină (94,95 g, 596,6 mmol) în DMSO anhidru (750 ml) la o viteză necesară pentru a menține amestecul de reacție sub 10°C. După adăugarea completă, amestecul a fost agitat la 3°C timp de 15 min, stins cu apă (380 ml) și extras cu acetat de etil (500 ml, apoi 2 x 300 ml). Soluția organică combinată a fost spălată de două ori cu apă (200 ml), o dată cu clorură de sodiu apoasă saturată (200 ml), uscată (MgSO₄) și concentrată. Uleiul brut rezultat a fost distilat la 105°C (0,4 mm Hg) pentru a se obține *tert*-butil 3-alil-4-oxopiperidină-1-carboxilat (3,58 g, 83% randament) sub formă de ulei incolor. ¹H- NMR (CDCl₃, 400 MHz): δH: 5,74 (1H, m), 5,09 (2H, m), 4,02 (1H, m), 3,88 (1H, d, J = 19,4 Hz), 3,68 (1H, d, J = 19,4 Hz), 3,31 (1H, dd, J = 9,4, 8,3 Hz), 2,65 (1H, m), 2,54 (1H, m), 2,18 (1H, m) și 1,45 (9H, s).

Etapă 3: Sinteza acidului trans-4-Alil-3-azido-1-(tert-butoxicarbonil)piperidină-3- acidcarboxilic (4, racemic)

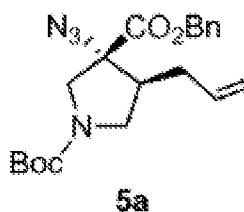
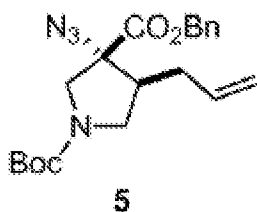


- O soluție de cloroform (26,86 ml, 333 mmol) și TMS-Cl (32,86 ml, 257,1 mmol) în THF anhidru (300 ml) a fost răcită la -78°C. După agitarea timp de 10 min, s-a adăugat LHMDs (1M în THF, 249 ml, 249 mmol) într-o viteză astfel încât temperatura să rămână sub -60°C (aproximativ 30 min). După agitarea încă 30 min la -60 până la -70°C (amestecul de reacție devine opalescent), soluția a fost încălzită la -20°C (amestecul de reacție devine clar) și tratată cu *tert*-butil-3-alil-4-oxopiperidină-1-carboxilat (3,30 g, 133,2 mmol) în DMF (90 ml) și acetat de tetrabutilamoniu (3,69 g, 12,24 mmol) în DMF (90 ml) la o viteză astfel încât temperatura reacției interne să rămână sub -20°C (amestecul de reacție devine opalescent). După terminarea adăugării, amestecul de reacție a fost încălzit la temperatura camerei sub agitare până la consumarea materiei prime cetonice (prin TLC), apoi a fost turnat în NH₄Cl apos saturat și a fost extras cu EtOAc (3 x 100 ml). Straturile organice combinate au fost spălate succesiv cu NH₄Cl apos saturat și NaCl apos saturat (2 x 80 ml), uscat pe MgSO₄, filtrat și concentrat.
- În timp ce se afla sub azot, intermediarul brut protejat cu TMS 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) prin picurare. După adăugarea completă, masa de reacție a fost agitată încă 10 min la 0°C apoi turnată în NaHCO₃ apos saturat și extrasă cu EtOAc (3 x 100 ml). Straturile organice combinate au fost spălate cu NaCl apos saturat, au fost uscate pe MgSO₄, au fost filtrate și concentrate pentru a se obține intermediarul alcool brut.
- Alcoolul brut a fost dizolvat în dioxan (200 ml), răcit la 0°C și tratat cu o soluție pre-răcită (0°C) de azid 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 NH₄Cl 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 apos saturat, au fost uscate pe MgSO₄, au fost filtrate și concentrate pentru a da

acid brut *trans*-4-alil-3-azido-1-(*tert*-butoxicarbonil)pirolidină-3-acid carboxilic (4, brut 45g) care a fost utilizat fără purificare suplimentară. ^1H -RMN(CDCl_3 , 400 MHz): δ_{H} : 5,80 (1 H, m), 5,06 (2H, m), 4,05 (1H, dd, $J = 9,9, 4,9$ Hz), 3,59 (2H, m), 3,22 (1 H, dd, $J = 11,6, 4,4$ Hz), 3,08 (1 H, dd, $J = 11,0, 5,2$ Hz), 2,24-2,04 (2H, m), 1,65 (1H, br s, OH) și 1,45 (9H, s).

5

Etapă 4: Sinteza *trans*-3-Benzil-1-(*terț*-butil)-4-alil-3-azidopirolidină-1,3-dicarboxilat

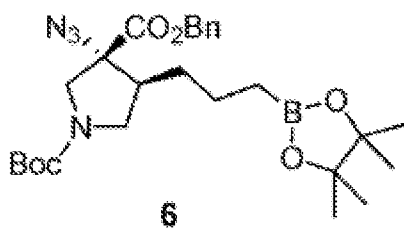


10

O soluție de *trans*-4-alil-3-azido-1-(*terț*-butoxicarbonil)pirolidină-3-acid 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 răcit la 0°C și a fost tratat cu bromură de benzil (17,52 ml, 146,5 mmol). După agitarea peste noapte la temperatura camerei, soluția a fost concentrată, dizolvată în EtOAc (600 ml), spălată cu NaCl apos saturat, 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-(*terț*-butil)-4-alil-3-azidopirolidină-1,3-dicarboxilat sub formă de lichid galben (5, 40 g, Randament de 78%).

Produsul a fost separat în enantiomerii săi utilizând o coloană de ADH Chiral Technologies Chiralpak cu alcool izopropilic și hexani (2:98) ca eluant. Analiza enantiomerilor separați folosind o coloană ADH Chiralpak analitică (4,6 x 250 mm) cu același eluent și un debit de 1,0 ml/min și detecție UV (210 nm) a dat enantiomerul dorit (3-benzil-1-(*terț*-butil)(3*R*,4*S*)-4-alil-3-azidopirolidină-1,3-dicarboxilat, 5a) cu un timp de retenție de 13,5 min și enantiomerul nedorit (3-benzil-1-(*terț*-butil)(3*S*, 4*R*)-4-alil-3-azidopirolidină-1,3-dicarboxilat, 5b) la 10,3 min, fiecare cu un exces enantiomeric de aproximativ 98%. ^1H - NMR (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 (9H, s).

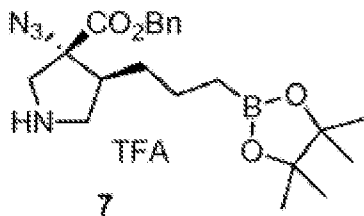
Etapă 5: Sinteza (3*R*,4*S*)-3-Benzil 1-*terț*-butil 3-azido-4-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)propil)pirolidină-1,3-dicarboxilat (6)



O soluție agitată de 3-benzil-(*terț*-butil)(3*R*,4*S*)-4-alil-3-azidopirolidină-1,3- dicarboxilat (5a, 16,4 g, 42,4 mmol) în clorură de metilen anhidră (130 ml), în atmosferă de azot, a fost tratată cu bi (1, 5-ciclooctadienă) diclorură (0,75 g, 1,12 mmol) și 1,2-bis(difenilfosfino)etan (0,894 g, 2,24 mmol) și masa de reacție a fost agitată timp de 30 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), iar apoi masa de reacție a fost lăsată să se încălzească lent la temperatura camerei și sub agitare timp de 20 de ore. S-a adăugat apă (60 ml) și masa de reacție a fost agitată timp de 10 minute și 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, eluat cu 15% până la 30% acetat de etil în hexan, pentru a da (3*R*,4*S*)-3-benzil 1-*terț*-butil 3-azido-4-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)propil)pirolidină-1,3-dicarboxilat (6, 12,5 g,

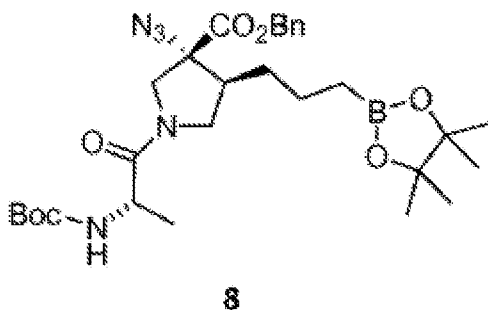
57%). ^1H - NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ_{H} : 7,35 (5H, m), 5,23 (2H, m), 3,85 (1H, dd, $J = 39,3, 11,8$ Hz), 3,60 (1H, m), 3,37 (1H, m, dd, $J = 24,3, 11,8$ Hz), 3,25 (1H, ddd, $J = 40, 10,6, 6,6$ Hz), 2,33 (1H, m), 1,43 (9H, s), 1,39-1,26 (3H, m), 1,21 (12H, s), 1,07 (1H, m) și 0,68 (2H, m).

- 5 *Etapă 6: Sinteza (3R,4S) 3-Benzil-3-azido-4-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2- dioxaborolan-2-il)propil)pirolidină-3-carboxilat, sare de acid trifluoroacetic (7).*



- 10 O soluție de (3R,4S)-3-benzil 1-terf-butyl 3-azido-4-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)propil)pirolidina-1,3-dicarboxilat (**6**, 10,2 g, 19,8 mmoli) 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, agitat 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 înalt pentru a da
- 15 (3R,4S)-3-benzil-3-azido-4 (3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)propil) pirolidină-3-carboxilat, sare de acid trifluoroacetic (**7**) sub formă de ulei foarte vâcos (10,56 g), care se transformă încet în sticlă. ^1H - NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ_{H} : 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 (1 H, 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),
- 20 1,45-1,26 (3H, m), 1,22 (12H, s), 1,02 (1H, m) și 0,63 (2H, t, $J = 7,4$ Hz).

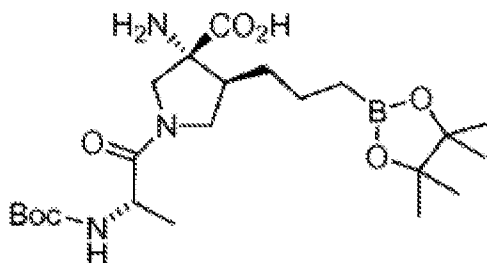
Etapă 7: Sinteza (3R, 4S)-3-Benzil-3-azido-1 ((S)-2-((terf-butoxilcarbonil)amino) propanioil)-4-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)propil)pirolidină-3-carboxilat (**8**)



- 25 La o soluție sub agitare de (3R,4S)-3-benzil-3-azido-4-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)propil)pirolidină 3-carboxilat, sare de acid trifluoroacetic (**7**, 10,56 g, 19,8 mmoli) în clorură de metilen anhidră (150 ml) s-a adăugat DMAP (50 mg, catalitic) și HOBt (50 mg, catalitic) și N-(terf-butoxilcarbonil)-L-alanină (5,62 g, 29,7 mmoli). Masa de reacție a fost răcită la 0°C într-o atmosferă de azot uscat și apoi tratată cu EDCI (5,69 g, 29,7 mmol) și trietilamină (8,3 ml, 59,4 mmol). Masa de reacție a fost agitată la 0°C timp de 1 oră și apoi lăsată să se încălzească la temperatura camerei și agitată timp de 16 ore la această temperatură. Masa de reacție a fost turnată în apă (100 ml), agitată timp de 20 min și apoi fazele au fost separate. Faza apoasă a fost extrasă cu 3 x 50 ml clorură de metilen. Faza organică combinată a fost spălată cu apă, acid clorhidric 1 N
- 30 și saramură, apoi uscată pe sulfat de magneziu anhidru, filtrată și concentrată în vid. Uleiul rezidual a fost trecut printr-un strat de silicagel, eluând cu 5% până la 50% acetat de etil în hexani, pentru a da (3R, 4S)-3-benzil-3-azido-1-((S)-2-((terf-butoxilcarbonil)amino)propanioil)-4-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2- il)propil)pirolidină-3-carboxilat (**8**) ca un ulei incolor (9,50 g, 82%), văzut ca un amestec 1:1 de rotameri prin NMR la temperatura camerei; ^1H - NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ_{H} : 7,56 (5H, m), 5,40 (0,5 H, d, $J = 8,0$ Hz, NH) și 5,34 (0,5 H, d, $J = 8,0$ Hz, NH), 5,29 - 5,19 (2H, m), 4,39 (0,5 H, dq, $J = 7,2, 7,0$ Hz) și 4,30 (0,5 H, dq, $J = 7,2, 7,0$ Hz), 4,06 (0,5H, d, $J = 13,0$ Hz) și 3,89 (0,5 H, d, $J = 11,1$ Hz), 3,81 (0,5H, dd, $J = 12,0, 7,3$ Hz) și 3,69 (0,5H, $J = 10,0, 7,0$ Hz), 3,61 (0,5H, d, $J = 11,1$ Hz)) și 3,47 (0,5H, d, $J = 13,0$ Hz), 3,54 (0,5H,
- 40

dd, $J = 10.0, 6.0$ Hz) și 3,33 (0,5H, dd, $J = 12.0, 6.3$ Hz), 2,41 (H, m), 1,43 (4,5H, s) și 1,42 (4,5H, s), 1,40-1,28 (3H, m), 1,31 (1,5H, d, $J = 6.8$ Hz) și 1,20 (1,5H, $J = 6.8$ Hz), 1,22 (12H, s), 1,04 (1H, m) și 0,67 (2H, m).

- 5 *Etapa 8: Sinteza (3R,4S)-3-amino-1-((S)-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)propanoic acid)-4-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)propil)pirolidină-3- acid carboxilic (9).*

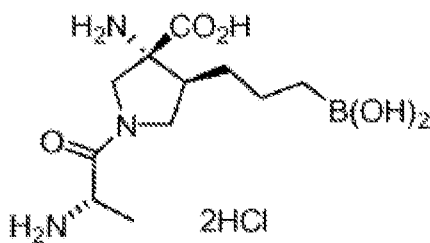


9

- 10 (3R,4S)-3-benzil-3-azido-1-((S)-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)propanoic acid)-4-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)propil)pirolidină-3-carboxilat (8, 9.48 g, 16,2 mmol) a fost dizolvat într-un amestec 1:1 de acetat de etil și etanol (120 ml).

- 15 S-a adăugat 10% paladiu pe cărbune (500 mg) și soluția a fost degazată sub vid și purjată cu hidrogen (balon cu hidrogen). Această procedură de purjare a fost repetată 3x și apoi masa de reacție a fost agitată într-o atmosferă cu hidrogen timp de 5 ore. Masa de reacție a fost plasată din nou în vid pentru a îndepărta hidrogenul rezidual și apoi a fost filtrată printr-un strat de celită, cu 4 x 30 ml spălări cu etanol. Soluția a fost concentrată până la ~ 20 ml sub vid și apoi filtrată printr-un filtru cu seringă de 4μ, pentru a îndepărta urmele de paladiu. Soluția a fost concentrată până la uscare sub vid și folosită fără purificare suplimentară. LC-MS: ESI+ (0,1% HCOOH în IPA/apă): m/z pentru C₂₂H₄₀BN₃O₇: 469,3 așteptat, observat 492,3 (M + Na)⁺, 470,3 (M + H)⁺, 414,2 (M + H-ⁱBu) <+>, 370,3 (M + H-Boc) <+>, ESI-: 468,0 (M-H)⁻.

- 20 *Etapa 9: Sinteza (3R,4S)-3-Amino-1-((S)-2-aminopropanoic acid)-4-(3-boronopropil)pirolidină-3-acid carboxilic, sare dihidroclorură (10).*



10

- 25 O suspensie de (3R, 4S)-3-amino-1-((S)-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)propanoic acid)-4-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)propil)pirolidină-3-acid carboxilic (din etapa anterioară) în acid clorhidric 4N (50 ml) a fost agitat la 50°C timp de 16 ore și apoi răcit la temperatura camerei. Masa de reacție a fost diluată cu încă 50 ml de apă și apoi spălată 5x cu clorură de metilen. Faza apoasă a fost concentrată la sec sub presiune redusă, păstrând baia de apă la sau sub 50°C. Uleiul rezultat a fost dizolvat în apă (30 ml) și concentrat. Această procedură s-a repetat 2x cu alicote de 30 ml de apă și apoi s-a uscat sub vid pentru a da o spumă galbenă pal.

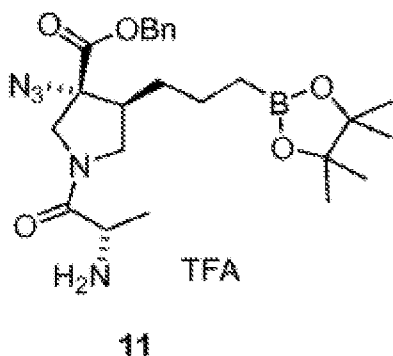
- 30 Rășina hidroxidică Dowex 550A-UPW (75 g) a fost spălată cu apă, metanol (2x) și apă și apoi aspirată. Reziduul de spumă din reacția de hidroliză a fost dizolvat în apă (100 ml) și tratat cu rășina Dowex spălată (75 g) și a fost agitat timp de 60 min, până când o probă de soluție apoasă nu a mai rezultat pozitiv cu pata de ninhidrină. Amestecul a fost filtrat și rășina a fost spălată succesiv cu apă, metanol, clorură de metilen, metanol, clorură de metilen, metanol și, în final, apă și uscat scurt prin aspirație.

- 35 Rășina a fost apoi agitată cu acid clorhidric 2N (50 ml) timp de 15 minute și apa a fost decantată într-o pâlnie fritată/balon și păstrată. Aceasta s-a repetat de trei ori cu acid clorhidric 2N (3 x 50 ml), iar ultima rășină agitată a fost filtrată și clătită cu apă (20 ml). Filtratul apos combinat a fost

concentrat în vid și spuma reziduală a fost dizolvată de trei ori în apă (20 ml) și concentrată pentru a elimina HCl rezidual.

- 5 Solidul spumos alb incert a fost apoi dizolvat în 30 ml apă, congelat la -78°C și liofilizat până la uscare (36 ore) pentru a obține produsul, (3R,4S)-3-amino-1-((S)-2-aminopropanoil)-4-(3-boronopropil)pirolidină-3-acid carboxilic, sare dihidroclorură (10) ca sare dihidroclorură, sub formă de pulbere albă (4,90 g, 84% în 2 etape). Compusul final a fost obținut sub forma unui amestec 3:2 de rotameri, la temperatura camerei. ^1H -NMR (D_2O , 400 MHz): δ_{H} : 4,16-4,04 (1,6H, m), 3,95 (0,4H, m), 3,85 (0,6H, m), 3,68 (0,4H, m), 3,47-3,35 (1,6H, m), 3,18 (0,4H, m), 2,58 (0,6H, m) și 2,47 (0,4H, m), 1,52 (1H, m), 1,38 (1,2 H, d, $J = 7,3$ Hz) și 1,34 (1,8H, d, $J = 7,0$ Hz), 1,32-1,09 (3H, m) și 0,64 (2H, m). LC-MS: ESI + (0,1% HCOOH în IPA/apă): m/z pentru $\text{C}_{11}\text{H}_{22}\text{BN}_3\text{O}_5$: așteptat 287,2, observat 288,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 270,2 ($\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}$) $^+$, 252,2 ($\text{M}+\text{H}-2\text{H}_2\text{O}$) $^+$, ESI-: 268,2 ($\text{M}-\text{H}-\text{H}_2\text{O}$) $^-$.

- 15 **Sinteza acidului (3R,4S)-3-amino-1-((S)-2-aminopropanoil)-4-(3-boronopropil) pirolidină-3-carboxilic (13)**

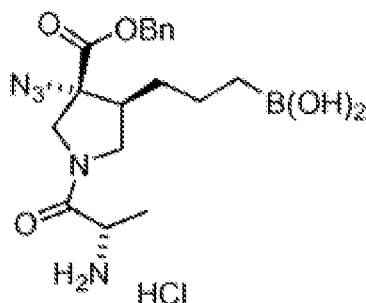


Etapa 1: Sintează (3R, 4S)-benzil-1-((S)-2-aminopropanoil)-3-azido-4-(3 (4,4,5,5-tetrametil-1,3, 2)-dioxaborolan-2-il)propil)pirolidină-3-carboxilat, sare TFA (11).

- 20 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 (30,04 g, 51,31 mmol) în diclorometan anhidru (250 ml) a fost răcit la 0°C și apoi o soluție de TFA (50 ml) în diclorometan (50 ml) a fost adăugată prin picurare 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 al materiei prime. Amestecul de reacție a fost concentrat în vid pentru a da un ulei galben pal. Acest ulei a fost dizolvat în toluen (100 ml) și concentrat. Procedura azeotropă a fost repetată de trei ori, pentru a da produsul (11), sub formă de sare TFA, (30,85 g) sub formă de ulei galben pal. ^1H -RMN (400 MHz, $\text{D}_4\text{-MeOH}$) 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 (1 H, m), 1,50-1,25 (6H, incluzând 1,47 (1,5H, d, $J = 7,0$ Hz) și 1,31 (1,5H, d, $J = 6,9$ Hz (rotameri alanină)), 1,20 (12H, s)), 1,07 (1H, m) și 0,65 (2H, m).

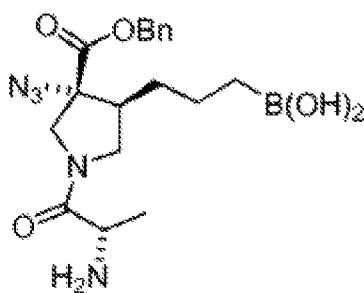
LCMS (ESI + ve): $\text{C}_{24}\text{H}_{36}\text{BN}_5\text{O}_5$ m/z calculat 485,3, găsit 486,2 (MH^+).

- 35 **Etapa 2: sinteza acidului (3 - ((3S, 4R) -1 - ((S) -2-aminopropanoil) -4-azido-4- ((benziloxi) carbonil) pirolidin-3-il) propil) boronic, sare clorhidrat.**



- 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 (30,76 g, 51,31 mmol), a fost dizolvat 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 metanolică a fost separată și spălată cu hexan (5 x 100 ml) și apoi concentrată în vid pentru a da acid boronic, sub formă de sare clorhidrat, sub formă de spumă albă. ¹H- NMR (400 MHz, D₂O) δ: 7,48-7,42 (5H, m), 5,31 (2H, m), 4,22 (1H, dd, J = 13, 6,5 Hz), 3,95-3,10 (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 alanină))) și 0,69 (2H, m). LCMS (ESI + ve): C₁₈H₂₆BN₅O m/z calculat 403,2, găsit 404,2 (MH⁺).

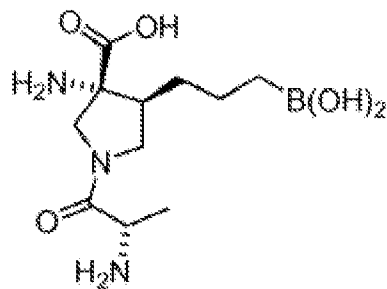
Etapa 3: sinteza (3-((3S, 4R)-1-((S)-2-aminopropanoil)-4-azido-4-((benziloxi) carbonil)pirolidină-3-il)propil)acid boronic (12).



12

- Sarea clorhidrat a (3-((3S, 4R)-1-((S)-2-aminopropanoil)-4-azido-4-((benziloxi)carbonil)pirolidină-3-il)propil)acidului boronic, din etapa anterioară, a fost dizolvată în 30 ml apă și apoi pH-ul soluției a fost ajustat la pH 9 prin adăugarea atentă a carbonatului solid de potasiu. Soluția rezultată a fost saturată prin adăugarea de clorură de sodiu solidă și apoi a fost extrasă cu diclorometan (5 x 100 ml). Faza diclorometan combinată a fost uscată pe sulfat de magneziu, filtrată și concentrată în vid pentru a da produsul (12), ca bază liberă a acestuia, sub forma unei spume solide albă (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 = 1,8 Hz), 5,27 (1H, d, J = 1,8 Hz) 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⁺).

Etapa 4: sinteza de (3R, 4S) -3-amino-1 - ((S) -2-aminopropanoil) -4- (3-boronopropil) - il) pirolidin-3-carboxilat (13).



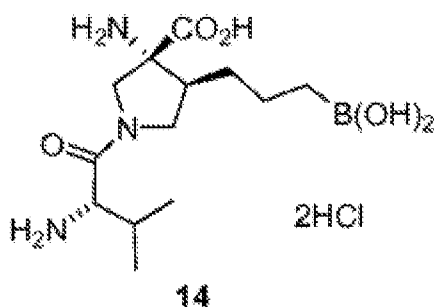
13

- Esterul benzil azido, (3-((3S, 4R)-1-((S)-2-aminopropanoil)-4-azido-4-((benziloxi)carbonil)pirolidină-3-il)propil) acidul boronic (9,70 g, 24,06 mmoli) a fost suspendat într-un amestec de apă (300 ml) și acetat de etil (30 ml) și a fost agitat puternic. S-a adăugat 10% paladiu pe cărbune (2,6 g, 0,1 ech.) și apoi amestecul agitat a fost evacuat sub vid ușor și spălat cu hidrogen. Procedura de evacuare/spălare a fost repetată 3x pentru a îndepărta aerul și a-l schimba cu hidrogen și apoi reacția a fost agitată viguros 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 și a grupărilor de 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 apoi soluția a fost concentrată la aproximativ 50 ml în vid. Soluția apoasă rezultată a fost filtrată printr-un filtru de 4 microni (pentru a îndepărta urmele Pd) și apoi concentrată în vid pentru a da compusul din titlu (**13**) sub formă de pulbere albă (6,45 g, 93%).

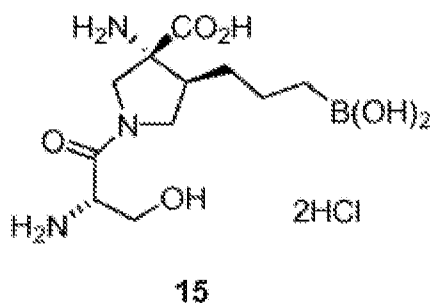
¹H- NMR (400 MHz, D₂O) δ: 4,12 (1H, m), 4,05 (1H, m), 3,92 (1H, m), 3,60-3,22 (2H, m), 2,47-2,18 (1H, m), 1,58-1,31 (6H, m incluzând 1,46 (3H, d, J = 6,9 Hz)), 1,24-1,19 (1H, m) și 0,79 (2H, m). LCMS (ESI + ve): C₁₁H₂₀BN₃O₅ m/z calculat 287,2, găsit 269,9 (MH⁺-H₂O), 251,9 (MH⁺-2H₂O) și (ESI -ve): C₁₁H₂₀BN₃O₅ m/z calculat 287,2, găsit 267,7 (M-H-H₂O).

(3R,4S)-3-amino-1-((S)-2-amino-3-metilbutanoil)-4-(3-boronopropil)pirolidină-3- acid carboxilic, dihidroclorură (14**) (non conform cu invenția)**



(3R,4S)-3-amino-1-((S)-2-amino-3-metilbutanoil)-4-(3-boronopropil)pirolidină-3-acidul carboxilic, dihidroclorură a fost preparat într-un mod analog celui descris în procedeul pentru compusul 10, cu excepția (*terf*-butoxicarbonil)-L-valină a fost utilizat ca acid carboxilic în reacția cu 7. Compusul final a fost obținut sub formă de amestec de rotameri, la temperatura camerei. ¹H-NMR (D₂O, 400 MHz): δ_H: 4,10 (1H, m), 3,96-3,87 (2H, m), 3,42-3,36 (1H, m), 3,07-2,91 (1H, m), 2,55 (0,7H, m) și 2,40 (0,3H, m), 2,11 (1H, m), 1,51 (1H, m), 1,34-1,10 (3H, m), 0,92 (3H, d, J = 6,9 Hz), 0,87 (3H, d, J = 6,9 Hz), 0,65 (2H, m). LC-MS: ESI + (0,1% HCOOH în IPA/apă): m/z pentru C₁₁H₂₆BN₃O₅: așteptat 315,2, observat 326,3 (M+H+HCOOH-H₂O)⁺, 298,3 (M + H-H₂O)⁺, 280,3 (M+H-2H₂O)⁺, ESI-: 296,2 (M-H-H₂O)⁻.

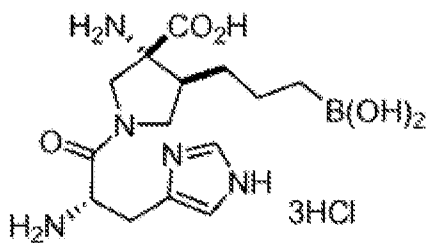
(3R, 4S)-3-amino-1-((S)-2-amino-3-hidroxipropanoil)-4-(3-boronopropil)pirolidină-3- acid carboxilic, dihidroclorură (15**) (non conform cu invenția)**



(3R,4S)-3-amino-1-((S)-2-amino-3-hidroxipropanoil)-4-(3-boronopropil) pirolidină-3-acid carboxilic, dihidroclorură a fost preparat într-o manieră analogă cu cea prezentată în procedeul pentru compusul 10, cu excepția (S)-3-(*terf*-butoxicarbonil)-2,2-dimetiloxazolidin-4-acid carboxilic a fost utilizat ca acid carboxilic în reacția cu 7. Compusul final a fost izolat ca amestec de 2:1 de rotameri la temperatura camerei. ¹H- NMR (D₂O, 400 MHz): δ_H: 4,21 (1H, m), 4,11 (1H, d, J = 13,0 Hz), 3,93 (1H, dd, J = 11,5, 8,6 Hz), 3,86-3,74 (2H, m), 3,47 (1H, m), 3,04-2,96 (1H,

m), 2,56 (0,7H, m) și 2,44 (0,3H, m), 1,51 (1H, m), 1,29-1,12 (3H, m), 0,64 (2H, m). LC-MS: ESI + (0,1% HCOOH în IPA/apă): m/z pentru $C_{11}H_{22}BN_3O_6$: 303,16 așteptat, observat 314,2 ($M+H+HCOOH-H_2O$)⁺, 286,2 ($M+H-H_2O$)⁺, 268,2 ($M+H-2H_2O$)⁺; ESI-: 284,1 ($M-H-H_2O$)⁻.

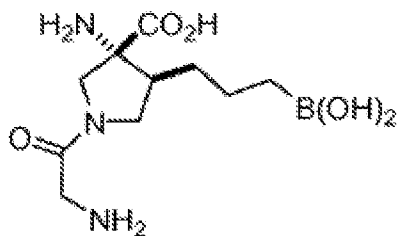
trans-3-amino-1-((S)-2-amino-3-(1H-imidazol-4-il)propanoil)-4-(3-boronopropil) pirolidină-3-acid carboxilic, trihidroclorură (16) (non conform cu invenția)



16

trans-3-amino-1-((S)-2-amino-3-(1H-imidazol-4-il)propanoil)-4-(3-boronopropil)pirolidină-3-acid carboxilic triclhidrat a fost preparat într-o manieră analogă celei descrise în procedura pentru compusul **10**, cu excepția (terț-butoxicarbonil)-L-histidină care a fost utilizat ca acid carboxilic, iar racemic **5** a fost utilizat în loc de **5a**. ¹H- NMR (D_2O , 400 MHz): δ_H : 8,57 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,33 (1H, d, J = 16,9 Hz), 4,20-3,70 (3H, m), 3,51 (1H, m), 3,37-3,24 (3H, m), 2,58 (1H, m), 1,50 (1H, m), 1,39-1,11 (3H, m) și 0,68 (2H, m). LC-MS: ESI + (0,1% HCOOH în IPA/apă): m / z pentru $C_{14}H_{24}BN_5O_5$: așteptat 353,18, observat 354,41 ($M+H$)⁺, 336,44 ($M+H-H_2O$)⁺, 318,49 ($M+H-2H_2O$)⁺.

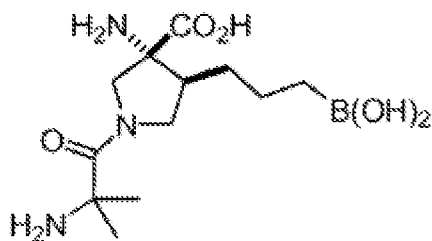
(3R, 4S)-3-amino-4-(3-boronopropil) -l-glicilpirolidină-3-acid carboxilic (17). (non conform cu invenția)



17

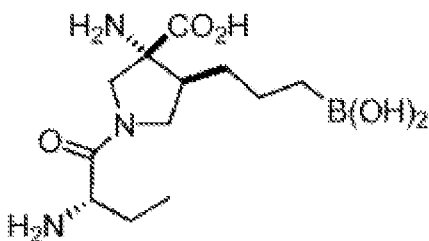
(3R, 4S)-3-amino-4-(3-boronopropil)-1-glicilpirolidină-3-acid carboxilic a fost preparat într-un mod analog celui descris în procedura pentru compusul **13**, cu excepția (terț-butoxicarbonil)glicina utilizat ca acid carboxilic în reacția cu **7**. Compusul final a fost izolat ca un amestec de 3:2 de rotameri la temperatura camerei. ¹H- NMR (D_2O , 400 MHz): δ_H : 4,08-3,83 (2H, m), 3,91 (2H, d, J = 4,6 Hz), 3,63-3,53 (1H, m), 3,40-3,22 (1H, m), 2,57-2,37 (1H, m), 1,61 (1H, m), 1,50-1,35 (2H, m), 1,25 (1H, m) și 0,78 (2H, m). LC-MS: ESI + (0,1% HCOOH în IPA/apă): m/z pentru $C_{10}H_{20}BN_3O_5$: așteptat 273,15, observat 256,2 ($M+H-H_2O$)⁺, 238,2 ($M+H-2H_2O$)⁺; ESI-: 254,2 ($M-H-H_2O$)⁻.

(3R, 4S)-3-amino-1-(2-amino-2-metilpropanoil)-4-(3-boronopropil)pirolidină-3-acid carboxilic (18) (non conform cu invenția)

**18**

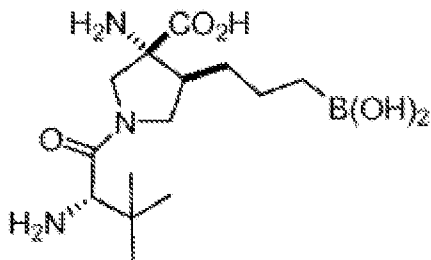
- (3R, 4S)-3-amino-1-(2-amino-2-metilpropanoil)-4-(3-boronopropil)pirolidină-3- acid carboxilic a fost preparat într-un mod analog celui stabilit în procedura pentru compusul **13**, cu excepția acidului 2- ((terț-butoxicarbonil)amino)-2-metilpropanoic care a fost utilizat ca acid carboxilic în reacția cu 7. Compusul final a fost izolat sub forma unui amestec de 2.1 rotameri la temperatura camerei. ¹H-NMR (D₂O, 400 MHz): δ_H: 4,38-3,88 (2H, m), 3,72-3,3,63 (1H, m), 3,40-3,08 (1H, m), 2,75-2,52 (1H, m), 1,71 și 1,69 (4H, s și 2H, s, CMe₂ 2:1 rotameri), 1,64 (1H, m), 1,55-1,41 (2H, m), 1,31 (1H, m) și 0,81 (2H, m). LC-MS: ESI+ (0,1% HCOOH în IPA/apă): m/z pentru C₁₂H₂₄BN₃O₅: 301,18 așteptat, observat 284,0 (M+H-H₂O)⁺, 266,0 (M+H-2H₂O)⁺, ESI-: 281,8 (M-H-H₂O)⁻.

(3R, 4S)-3-amino-1-((S)-2-aminobutanoil)-4-(3-boronopropil)pirolidină-3-acid carboxilic (19) (non conform cu invenția)

**19**

- (3R,4S)-3-amino-1-((S)-2-aminobutanoil)-4-(3-boronopropil)pirolidină-3-acid carboxilic a fost preparat într-un mod analog celui stabilit în procedura pentru compusul **13**, cu excepția acidului (S)-2-((terț-butoxicarbonil)amino)butanoic care a fost folosit ca acid carboxilic în reacția cu 7. Compusul final a fost izolat ca amestec 2:1 de rotameri la temperatura camerei. ¹H-NMR (D₂O, 400 MHz): δ_H: 4,07-3,87 (3H, m), 3,62-3,27 (2H, m), 2,45-2,17 (1H, m), 1,80 (2H, m), 1,58 (1H, m), 1,50-1,33 (2H, m), 1,21 (1H, m), 0,99 (3H, m) și 0,79 (2H, m). LC-MS: ESI+ (0,1% HCOOH în IPA/ apă): m/z pentru C₁₂H₂₄BN₃O₅: 301.18 așteptat, observat 284.2 (M+H-H₂O)⁺; ESI-: 282,4 (M-H-H₂O)⁻.

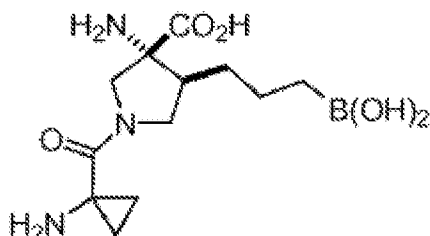
(3R,4S)-3-amino-1-((S)-2-amino-3,3-dimetilbutanoil)-4-(3-boronopropil)pirolidina-3- acid carboxilic (20) (non conform cu invenția)

**20**

(3R,4S)-3-amino-1-((S)-2-amino-3,3-dimetilbutanoil)-4-(3-boronopropil) pirolidină-3-acid carboxilic a fost preparat într-un mod analog celui prezentat în procedura pentru compusul **13**, cu

excepția acidului (S)-2-((terț-butoxicarbonil) amino)-3,3-dimetilbutanoic care a fost utilizat ca acid carboxilic în reacția cu 7. Compusul final a fost izolat ca amestec de 2:1 de rotameri la temperatura camerei. ¹H-NMR (D₂O, 400 MHz): δ_H 4.21-3.92 (2H, m), 3,81 [(0,67H, s) și 3,71 (0,33H, s) 2:1 rotameri CHN], 3,66-3,33 (2H, m), 2,47-2,17 (1H, m), 1,59 (1H, m), 1,51-1,35 (2H, m), 1,23 (1H, m), 1,06 și 1,04 [(6H, s) și (3H, s) tBu 2:1 rotameri] și 0,81 (2H, m). LC-MS: ESI + (0,1% HCOOH în IPA/apă): m/z pentru C₁₄H₂₈BN₃O₅: așteptat 329,21, observat 312,4 (M+H-H₂O)⁺, 294,4 (M+H-2H₂O)⁺, ESI-: 310,4 (M-H-H₂O)⁻.

(3R,4S)-3-amino-1-(1-aminociclopropan-1-carbonil)-4-(3-boronopropil)pirolidină-3- acid carboxilic (21) (non conform cu invenția)



21

(3R,4S)-3-amino-1-(1-aminociclopropan-1-carbonil)-4-(3-boronopropil) pirolidină-3-acid carboxilic a fost preparat într-un mod analog celui descris în procedura pentru compusul 13, cu excepția (S)-2-((terț-butoxicarbonil)amino)-2-acid ciclopropilacetic a fost utilizat ca acid carboxilic în reacția cu 7. Compusul final a fost izolat ca un amestec de 3:2 de rotameri la temperatura camerei. ¹H-NMR (D₂O, 400 MHz): δ_H: 4,37-3,99 (2H, m), 3,85-3,30 (2H, m), 2,54-2,38 (1H, m), 1,61 (1H, m), 1,47-1,33 (2H, m), 1,24 (1H, m), 1,09 (1H, m) 0,97 (1H, m), 0,89 (2H, m) și 0,81 (2H, m). LC-MS: ESI+ (0,1% HCOOH în IPA/apă): m/z pentru C₁₂H₂₂BN₃O₅: așteptat 299,17, observat 282,1 (M+H-H₂O)⁺, 264,1 (M+H-2H₂O)⁺, ESI-: 280,2 (M-H-H₂O)⁻.

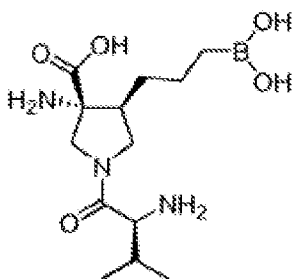
Exemplul 2: Studii de Biodisponibilitate Orală

Soluțiile de dozare compuse au fost preparate la 2,5 și 5 mg/ml în apă. Șoarecii C57BL/6 șoareci (16-20 g) de la Charles River Laboratories (Hollister, California) au fost adăpostiți în cuști cel puțin 3 zile înainte de administrare. Pe parcursul studiului, dieta dietetică iradiată cu PicoLab 5053 a fost asigurată *ad libitum* pe tot parcursul studiului. Compușii au fost administrați o dată la animalele corespunzătoare prin administrare orală fie la 25, fie la 50 mg/kg (10 ml/kg). Au fost colectate probe de sange (3 animale pe punct de timp) la 30 min 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 sânge au fost menținute pe gheață umedă și apoi centrifugate timp de 10 min într-o centrifugă refrigerată. Plasma rezultată a fost separată, transferată în tuburi de polipropilenă marcate și depozitată congelată într-un set de congelator pentru a se menține sub -70°C până la analiză.

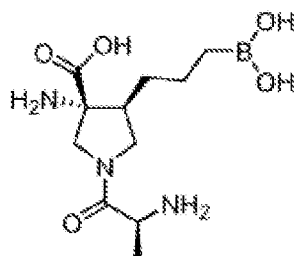
Probele de plasmă au fost analizate printr-un sistem LC-MS. S-au amestecat 50 μl dintr-o probă de plasmă cu 100 μl acetonitril/apă (80:20) cu 0,1% TFA conținând 100 ng/ml de standard intern. Amestecul a fost supus unui vortex și centrifugat. 30 μl de supernatant au fost transferați pe o placă cu 96 de godeuri conținând 90 μl de apă cu 0,1% acid formic. 20 μl din soluția rezultată au fost injectați într-un SCIEX QTRAP4000 LC/MS/MS echipat cu o sursă de ionizare electropulverizare pentru cuantificare.

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

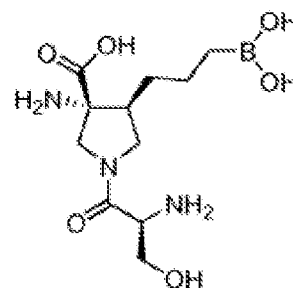
AUC pentru compuși exemplificatori este prezentat mai jos:



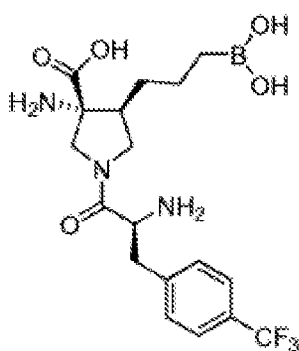
Valină
AUC = 13701



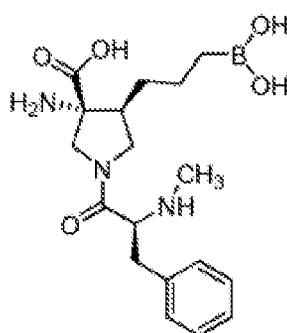
Alanină
AUC = 13727



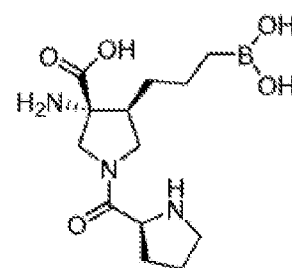
Serină
AUC = 14784



Trifluorometil
fenilalanină
AUC = 5783



N-metil
fenilalanină
AUC = 262



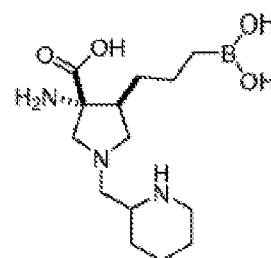
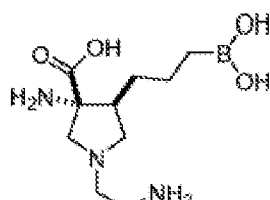
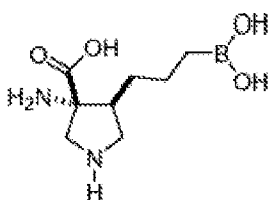
Prolină
AUC = 4930

5

10 In comparație cu prolina, trifluormetil fenilalanina și compușii derivați de N-metilfenilalanină, expunerea orală pentru derivații de alanină, valină și serină sunt mai favorabile.

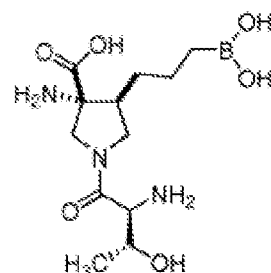
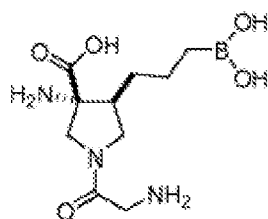
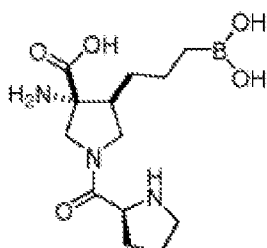
Exemplul 3: Studii farmacocinetice

15 Farmacocinetica compușilor invenției a fost studiată după administrarea unei singure doze (50 mg/kg) la un singur punct de timp (1 oră) la șoareci. Concentrațiile plasmatice au fost determinate așa cum este descris în Exemplul 2. Rezultatele compușilor exemplificatori sunt prezentate mai jos:

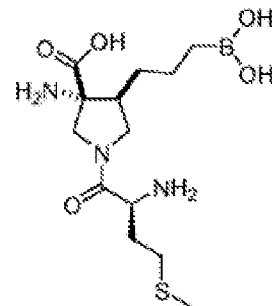
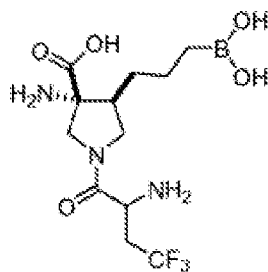
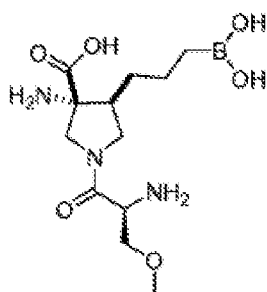


Conc. plasmă = 6.43 μ M Conc. plasmă = 1.63 μ M Conc. plasmă = 0.34 μ M

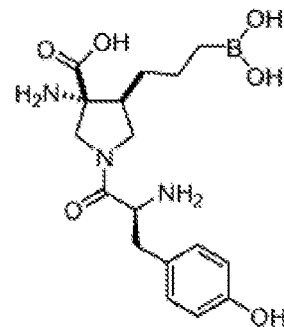
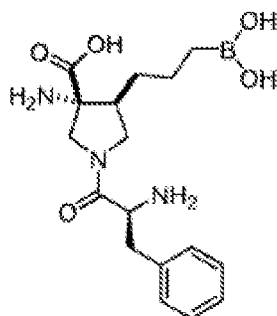
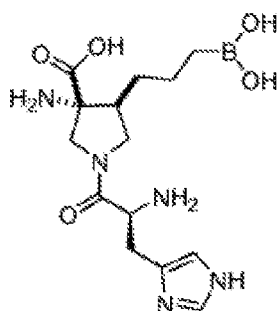
20



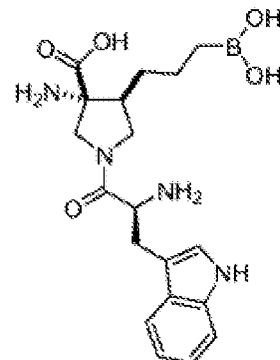
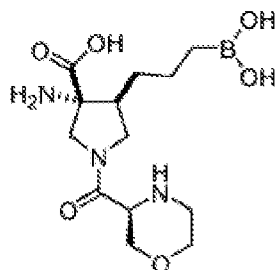
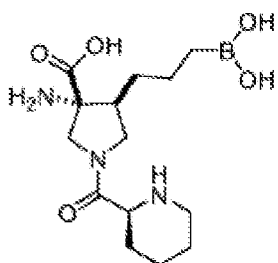
Conc. plasmă = 4.98 μ M Conc. plasmă = 18.07 μ M Conc. plasmă = 26.50 μ M



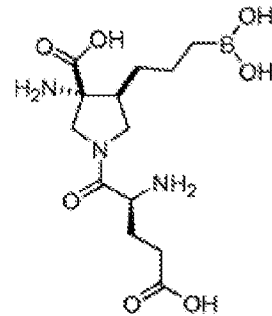
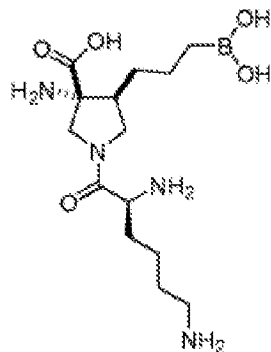
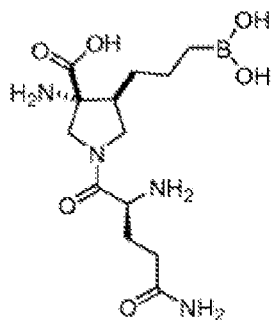
Conc. plasmă = 53.90 μ M Conc. plasmă = 32.80 μ M Conc. plasmă = 31.95 μ M



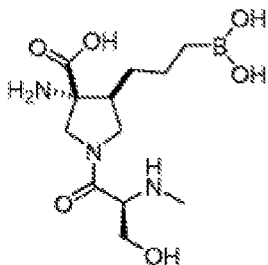
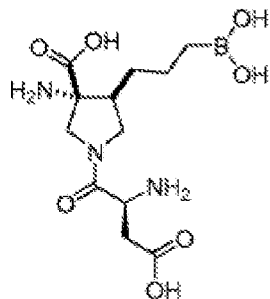
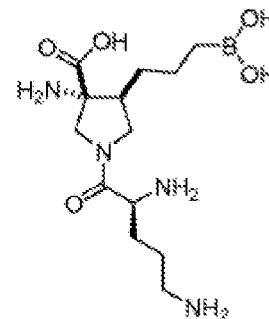
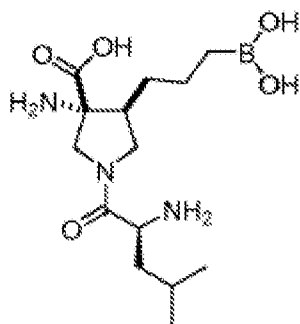
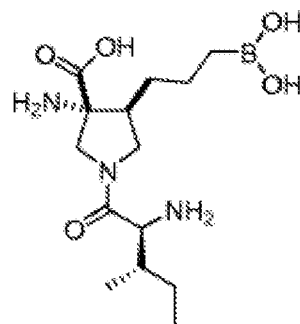
5 Conc. plasmă = 28.67 μ M Conc. plasmă = 32.13 μ M Conc. plasmă = 22.27 μ M



Conc. plasmă = 22.33 μ M Conc. plasmă = 8.96 μ M Conc. plasmă = 30.33 μ M



10 Conc. plasmă = 14.43 μ M Conc. plasmă = 30.83 μ M Conc. plasmă = 10.24 μ M

Conc. plasmă = 0.74 μ MConc. plasmă = 8.24 μ MConc. plasmă = 14.83 μ MConc. plasmă = 65.60 μ MConc. plasmă = 41.03 μ M

5

10

Exemplul 4: Activitatea anti-tumorală cu un singur agent A Compusului 10

Studiul de eficacitate a carcinomului pulmonar Lewis

Femele de șoareci C57.B1/6 (n = 40) au fost implantate subcutanat cu 1×10^6 celule de Lewis Lung Carcinoma suspendate în PBS. A doua zi după implantare, șoarecii au fost randomizați în 4 grupuri de n = 10 șoareci pentru a primi următoarele tratamente dozate 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 de tumori calculate cu următoarea formulă: volumul tumorii (mm^3) = $(a \times b^2/2)$ unde „b” este cel mai mic diametru și „a” este diametrul perpendicular cel mai mare. *** Valoarea P < 0,001, **** Valoarea P < 0,0001 (test T pe două fețe). Rezultatele sunt prezentate în Fig. 1.

25

Studiu de eficiență Madison 109

Femele de șoareci balb/c (n = 20) au fost implantate subcutanat cu 5×10^4 celule de carcinom plămân murin Madison 109 suspendate în PBS. A doua zi după implantare, șoarecii au fost randomizați în 2 grupuri de n = 10 șoareci pentru a primi următoarele tratamente dozate 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 de tumori calculate cu următoarea formulă: volumul tumorii (mm^3) = $(a \times b^2/2)$ unde „b” este cel mai mic diametru și „a” este diametrul perpendicular cel mai mare. * Valoarea P < 0,05 (test T pe două fețe). Rezultatele sunt prezentate în Fig. 2.

35

Studiu de eficacitate B16

Femele de șoareci C57.B1/6 (n = 20) au fost implantate subcutanat cu 2×10^6 celule de melanom murin B16F10 suspendate în PBS. A doua zi după implantare, șoarecii au fost randomizați în 2 grupuri de n = 10 șoareci pentru a primi următoarele tratamente dozate 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 de tumori calculate cu următoarea formulă: volumul tumorii (mm^3) = $(a \times b^2/2)$ unde „b” este cel mai mic diametru și „a” este diametrul perpendicular cel mai mare. *** Valoarea $P < 0,001$ (test T pe două fețe).
- 5 Rezultatele sunt prezentate în Fig. 3.

Exemplul 5: Studii de terapie combinată 4T1

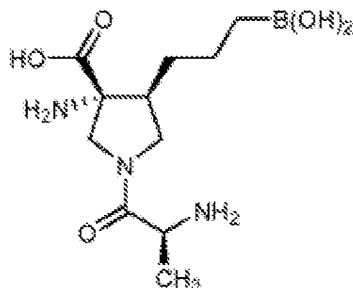
- 10 Femele de șoareci balb/c ($n = 40$) au fost implantate în gâtul de grăsime mamară cu 1×10^5 celule carcinom mamar murine 4T1 suspendate în PBS. În ziua următoare implantării, șoarecii au fost randomizați în 4 grupuri de $n = 10$ șoareci fiecare pentru a primi următoarele tratamente: 1) Vehicul (apă) dozat oral de două ori pe zi până la sfârșitul studiului; 2) Compusul 10 la 100 mg/kg, formulat în apă, dozat de două ori pe zi până la sfârșitul studiului; 3) Combinația de anti-PD-1 (clonă RMPI-14) dozat IP la 5 mg/kg în zilele 3, 6 și 9 post-implant plus anti-CTLA-4 (clona 9H10) doză 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 de tumori calculate cu următoarea formulă: volumul tumorii (mm^3) = $(a \times b^2/2)$ unde „b” este cel mai mic diametru și „a” este diametrul perpendicular cel mai mare. *** Valoarea $P < 0,001$ (test T pe două fețe). În ziua 25, șoarecii au fost sacrificați și plămânii au fost perfuzați cu India Ink (25% în PBS) apoi au fost recoltați și au fost fixați în 100% etanol: 10% formalină tamponată neutralizată: amestec de acid acetic la un raport de 10: 1: 0,5. Numărul metastazelor pulmonare a fost contorizat manual într-un mod orb. Rezultatele sunt prezentate în Fig. 4.
- 15
- 20

(56) Referințe bibliografice citate în raportul de documentare:

- DATABASE CAS 24 May 2012 (2012-05-24), "CA Index Name: "3-Pyrrolidinecarboxylic acid, 3-amino-4-(3-boronopropyl)-1-[(5,7-dichloro-1,2,3,4-tetrahydro-3-isoquinoliny)carboxyl]-, (3R,4S)-rel-".", XP055386111, Database accession no. 1374395-07-9.
- WO-A1-2012/058065
- SCHEIT, K. et al.: "G. Synergistic effects between catalase inhibitors and modulators of nitric oxide metabolism on tumor cell apoptosis.", Anticancer research, vol. 34, no. 10 1 October 2014 (2014-10-01), pages 5337-5350., XP055386097, Retrieved from the Internet: URL:<http://ar.iiajournals.org/content/34/10/5337.full.pdf+html>
- WO-A1-2015/061752
- WO-A1-2016/153078
- CURTIS, B. et al.: "Secondary amines containing one aromatic nitro group: preparation, < nitrosation, sustained nitric oxide release, and the synergistic effects of released nitric oxide and an arginase inhibitor on vascular smooth muscle cell proliferation.", Bioorganic & medicinal chemistry, vol. 21, no. 5 1 March 2013 (2013-03-01), pages 1123-1135., XP028977170, Retrieved from the Internet: URL:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3574223/pdf/nihms434525.pdf>
- WO-A1-2016/210106
- GRITLI-LINDE, A. et al.: "Opposing effects of suramin and DL-alpha-difluoromethylornithine on < polyamine metabolism contribute to a synergistic action on B 16 melanoma cell growth in vitro.", Anticancer Research, vol. 18, no. 2A, 31 March 1998 (1998-03-31), pages 863-870., XP008177987,
- SANDGREN, S. et al.: "Suranim Selectively Inhibits Carcinoma Cell Growth that is Dependent on Extracellular Polyamines", Anticancer Research, vol. 23, no. 2B, 31 March 2003 (2003-03-31), pages 1223-1228, XP009510486, ISBN: 0250-7005
- CN-A- 105 879 030
- SELAMNIA, M. et al.: "Alpha-Difluoromethylornithine (DFMO) as a potent arginase activity inhibitor in human colon carcinoma cells.", Biochemical pharmacology, vol. 55, no. 8, 15 April 1998 (1998-04-15), pages 1241-1245., XP002540255,

(57) Revendicări:

1. Un compus având structura:



sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

2. O compoziție farmaceutică cuprinzând compusul din revendicarea 1 sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

3. Compoziția farmaceutică din revendicarea 2, cuprinzând suplimentar un purtător acceptabil farmaceutic.

4. Un compus din revendicarea 1 pentru utilizare într-o metodă de tratare a cancerului, metoda cuprinzând administrarea la un subiect care are nevoie de aceasta a unei cantități eficiente terapeutic a compusului din revendicarea 1 sau a unei sări acceptabilă farmaceutic a acestuia.

5. Compusul pentru utilizare conform revendicării 4, în care metodă de tratare a cancerului cuprinde administrarea la un subiect care are nevoie de aceasta a unei cantități eficiente terapeutic a compoziției farmaceutice din revendicarea 2 sau revendicarea 3.

6. Compusul pentru utilizare conform revendicării 4 sau revendicării 5, în care cancerul este selectat dintre leucemie mieloidă acută (AML), cancer de vezică urinară, cancer de sân, cancer colorectal, leucemie mielogenă cronică (LMC), cancer esofagian, cancer gastric, cancer pulmonar, melanom, mezoteliom, carcinom pulmonar cu celule mici (NSCLC), cancer ovarian, cancer pancreatic, cancer de prostată, cancer renal, cancer al pielii, cancer al canalului biliar, mielom multiplu, carcinom adrenocortical, cancer la nivelul capului și gâtului și cancer endometrial.

7. Compusul pentru utilizare conform revendicării 6, în care cancerul este selectat dintre cancer de vezică urinară, cancer colorectal, cancer esofagian, cancer gastric, cancer pulmonar, melanom, mezoteliom, carcinom pulmonar cu celule mici (NSCLC), cancer ovarian, cancer renal, cancer al canalului biliar, mielom multiplu, carcinom adrenocortical, cancer la nivelul capului și gâtului și cancer endometrial.

8. Compusul pentru utilizare conform revendicării 7, în care cancerul este cancer de vezică urinară.

9. Compusul pentru utilizare conform revendicării 7, în care cancerul este cancer colorectal.

10. Compusul pentru utilizare conform revendicării 7, în care cancerul este cancer esofagian.

11. Compusul pentru utilizare conform revendicării 7, în care cancerul este cancer gastric.

12. Compusul pentru utilizare conform revendicării 7, în care cancerul este cancer pulmonar.

13. Compusul pentru utilizare conform revendicării 7, în care cancerul este melanom.

14. Compusul pentru utilizare conform revendicării 7, în care cancerul este mezoteliom.

15. Compusul pentru utilizare conform revendicării 7, în care cancerul este carcinom pulmonar cu celule mici (NSCLC).

16. Compusul pentru utilizare conform revendicării 7, în care cancerul este cancer ovarian.

17. Compusul pentru utilizare conform revendicării 7, în care cancerul este cancer renal.

18. Compusul pentru utilizare conform revendicării 7, în care cancerul este cancer al canalului biliar.

19. Compusul pentru utilizare conform revendicării 7, în care cancerul este mielom multiplu.

20. Compusul pentru utilizare conform revendicării 7, în care cancerul este carcinom adrenocortical.

21. Compusul pentru utilizare conform revendicării 7, în care cancerul este cancerul la nivelul capului și gâtului.

22. Compusul pentru utilizare conform revendicării 7, în care cancerul este cancer endometrial.

23. Compusul pentru utilizare conform oricareia din revendicările 4-22, în care metoda de tratare a cancerului mai cuprinde administrarea împreună a unuia sau mai multor agenți chimioterapeutici suplimentari.

24. Compusul pentru utilizare conform revendicării 23, în care unul sau mai mulți agenți chimioterapeutici includ aminoglutetimidă, amsacrină, anastrozol, asparaginază, AZD5363, vaccinul Bacillus Calmette-Guerin (bcg), bicalutamidă, bleomicină, bortezomib, buserelin, busulfan, campotecin, capecitabină, carfilzomib, carmustina, clorambucil, clorochina, cisplatin, cladribină, clodronat, cobimetinib, colchicina, ciclofosfamida, ciproteron, citarabină, dacarbazină, dactinomycină, daunorubicin, demetoxiviridin, dexametazonă, dicloroacetat, diestrol, dietilstilbestrol, docetaxel, doxorubicină, epirubicină, erlotinib, estradiol, estramustină, etoposida, everolimus, exemestan, filgrastim, fludarabină, fludrocortizon, fluorouracil, fluoximesteronă, flutamidă, gemcitabină, genisteină, goserelină, hidroxiurea, idarubicină, ifosfamidă, imatinib, interferon, irinotecan, lebalidomida, letrozol, leucovorin, leuprolid, levamizol, lomustin, lonidamină, mecloretamină, medroxiprogesteron, megestrol, melfalan, mercaptopurină, mesna, metformină, metotrexat, miltefosină, mitomicină, mitotan, mititorantonă, MK-2206, nilutamidă, nocodazol, octreotidă, olaparib, oxaliplatin, paclitaxel, pamidronat, pazopanib, pentostatin, perifozin, plicamicin, pomalidomida, porfimer, procarbazine, raltitrexed, rituximab, rucaparib, selumetinib, sorafenib, streptozocin, sunitinib, suramin, talazoparib, tamoxifen, temozolomidă, temsirolimus, teniposid, testosteron, talidomid, tioguanina, tiotepa, diclorura de titanocen, topotecan, trametinib, trastuzumab, tretinoină, veliparib, vinblastina, vincristină, vindesină sau vinorelbina.

25. Compusul pentru utilizare conform revendicării 23, în care unul sau mai mulți agenți chimioterapeutici includ abagovomab, adecatumumab, afutuzumab, alemtuzumab, anatumomab mafenatox, apolizumab, atezolizumab, avelumab, blinatumomab, BMS-936559, catumaxomab, durvalumab, epacadostat, epratuzumab, indoximod, inotuzumab ozogamicin, intelumumab, ipilimumab, isatuximab, lambrolizumab, MED 14736, MPDL3280A, nivolumab, ocaratuzumab, ofatumumab, olatatumab, pembrolizumab, pidilizumab, rituximab, ticilimumab, samalizumab sau tremelimumab.

26. Compusul pentru utilizare conform revendicării 23, în care unul sau mai mulți agenți chimioterapeutici includ abagovomab, adecatumumab, afutuzumab, anatumomab mafenatox, apolizumab, blinatumomab, catumaxomab, durvalumab, epratuzumab, inotuzumab ozogamicin, intelumumab, ipilimumab, isatuximab, lambrolizumab, nivolumab, ocaratuzumab, olatatumab, pembrolizumab, pidilizumab, ticilimumab, samalizumab sau tremelimumab.

27. Compusul pentru utilizare conform revendicării 23, în care unul sau mai mulți agenți chimioterapeutici includ ipilimumab, nivolumab, pembrolizumab, sau pidilizumab.

28. Compusul pentru utilizare conform oricăreia din revendicările 4-27, în care metoda de tratare a cancerului mai cuprinde și administrarea uneia sau mai multor metode non-chimice de tratament al cancerului.

29. Compusul pentru utilizare conform revendicării 28, în care una sau mai multe metode non-chimice de tratament al cancerului sunt selectate dintre terapia de iradiere, chirurgicală, termoablație, terapie cu fascicul de ultrasunete, crioterapia sau o combinație acestora.

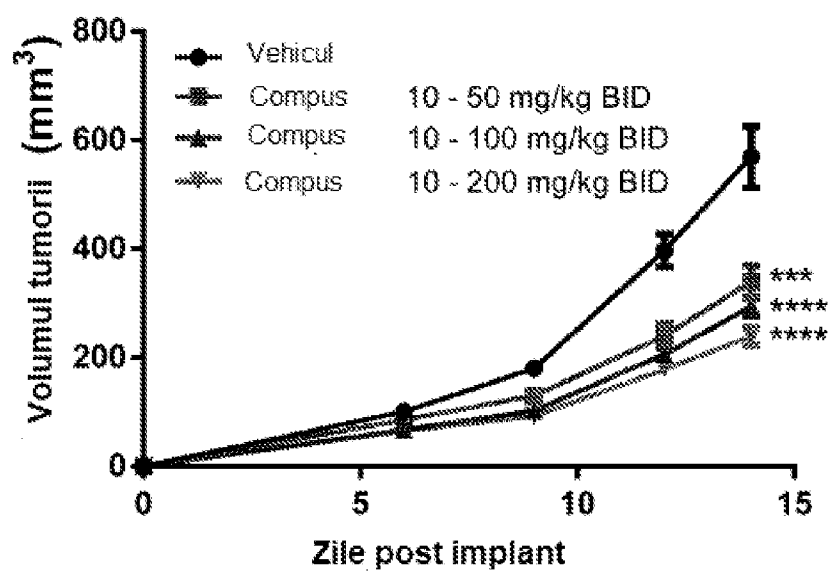
LLC Model

FIG. 1

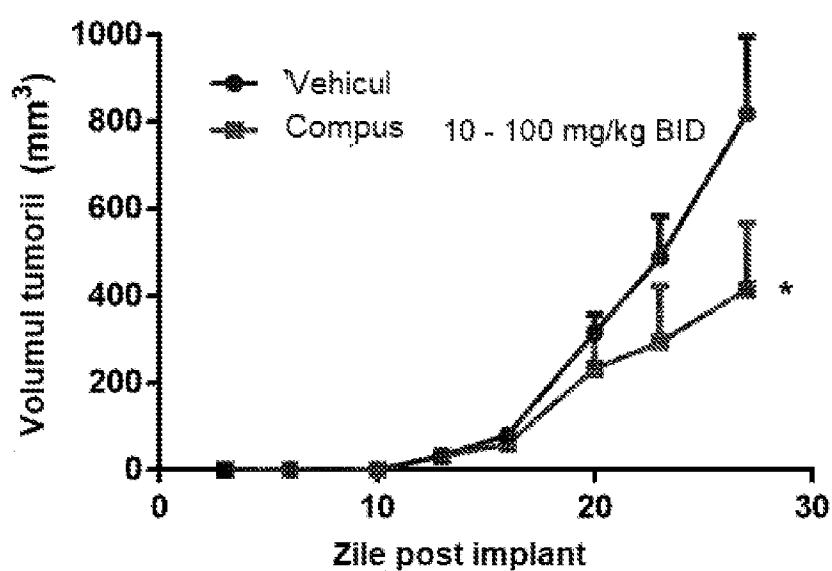
Madison109 Model

FIG. 2

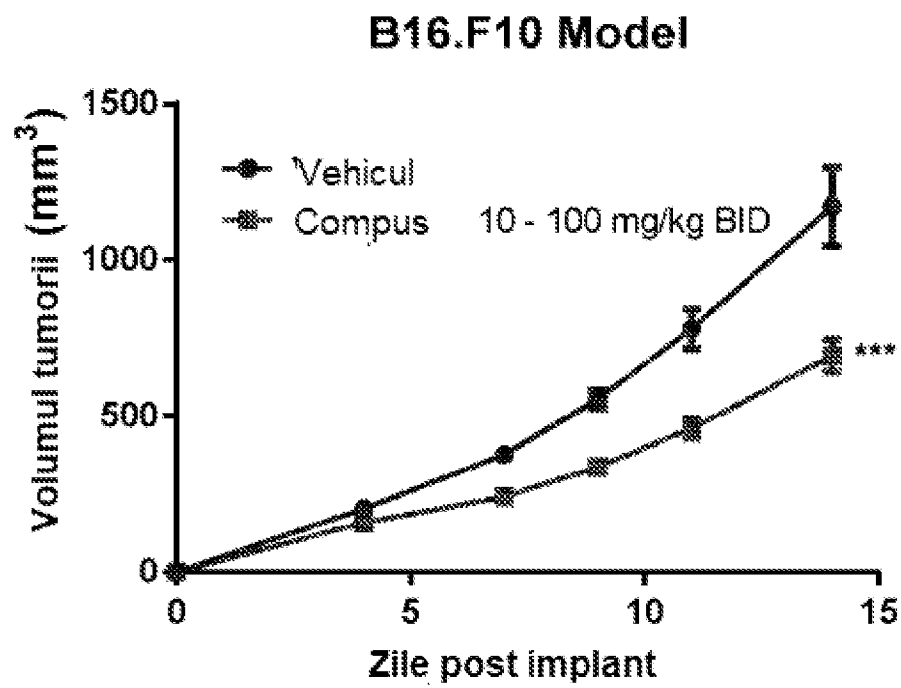


FIG. 3

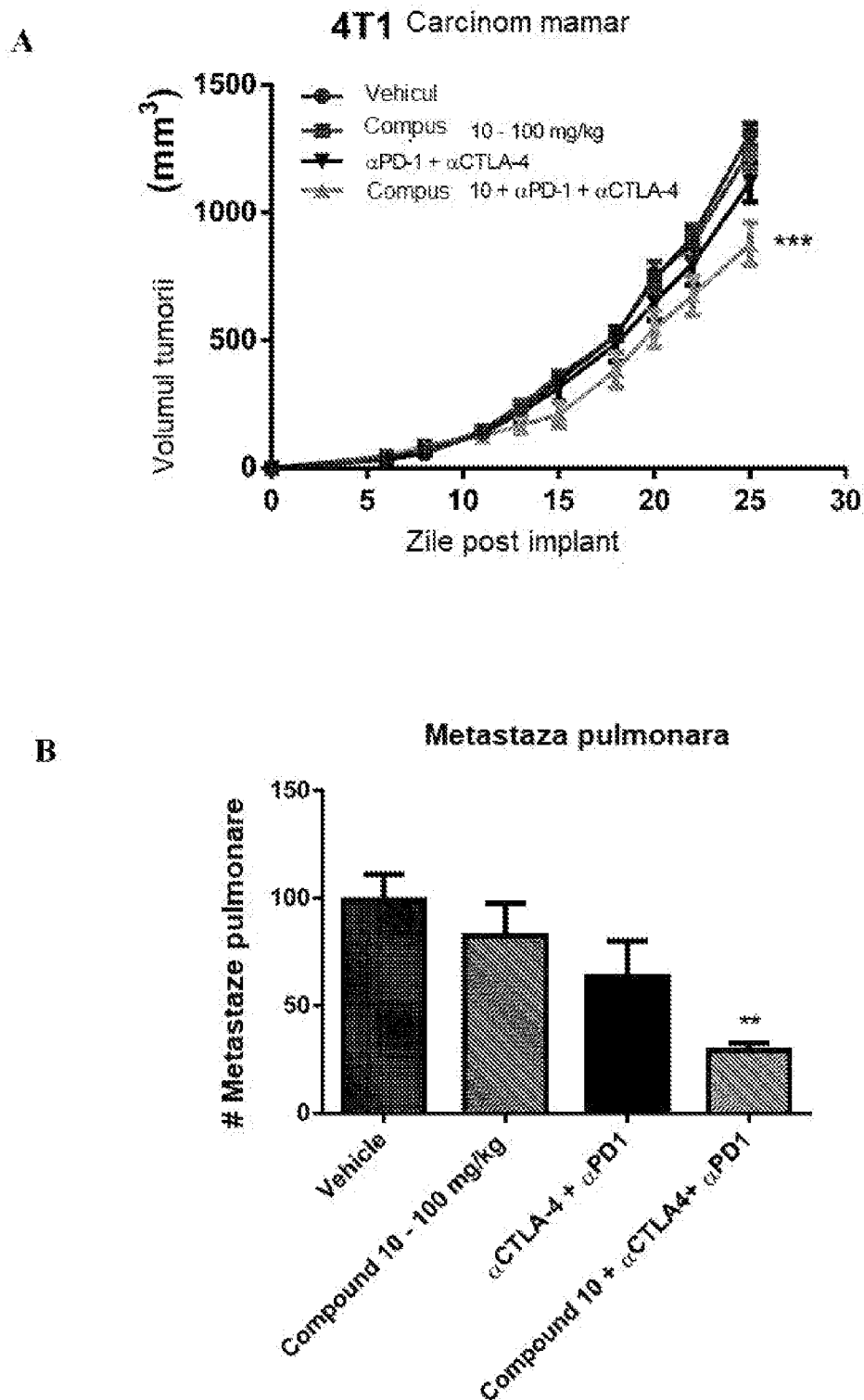


FIG. 4

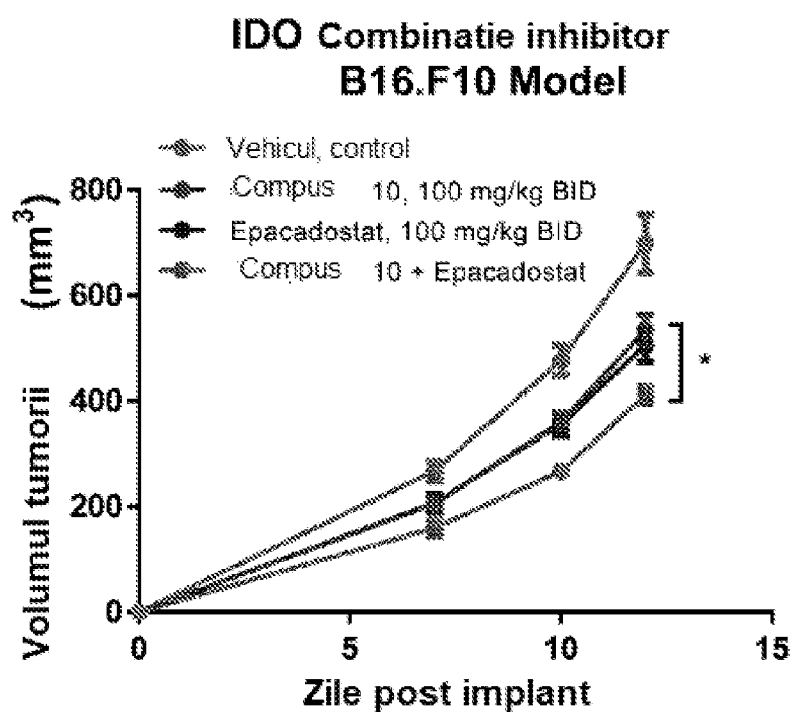


FIG. 5

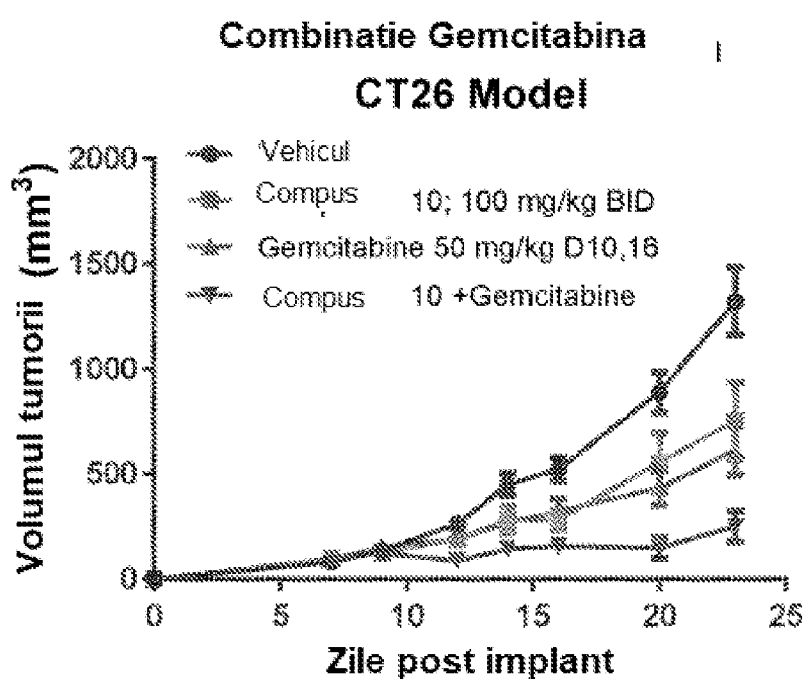


FIG. 6

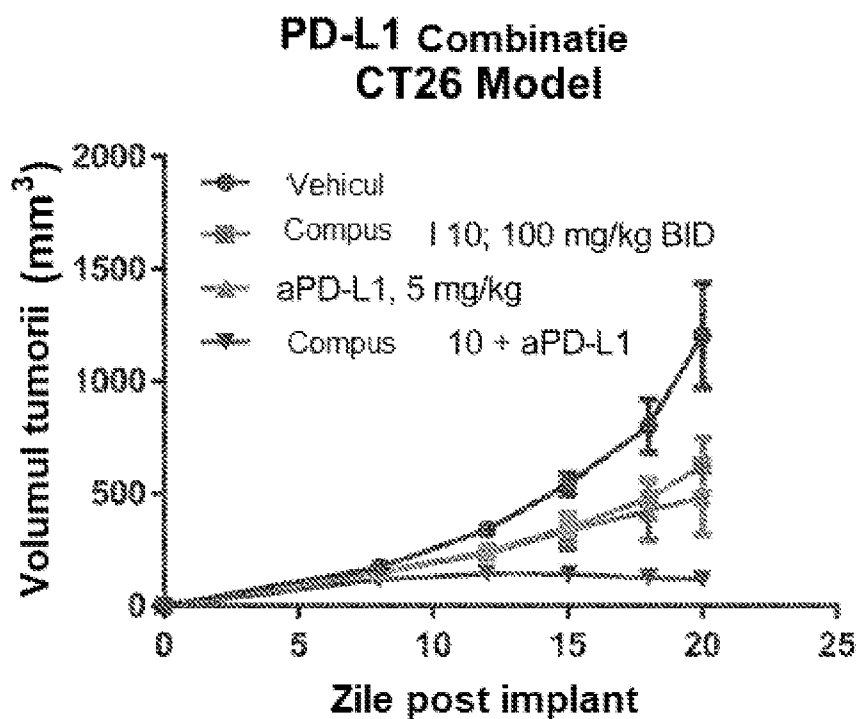


FIG. 7

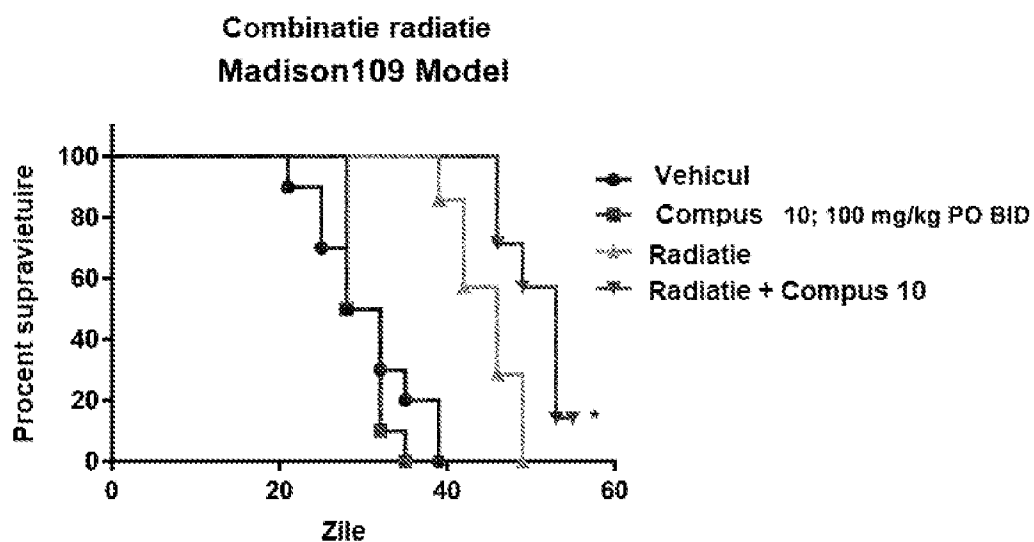


FIG. 8