

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 682 040**

51 Int. Cl.:

**C07D 271/06** (2006.01)

**C07D 285/08** (2006.01)

**A61K 31/4245** (2006.01)

**A61K 31/433** (2006.01)

**A61P 31/00** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **05.09.2014 PCT/IB2014/064281**

87 Fecha y número de publicación internacional: **12.03.2015 WO15033301**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.09.2014 E 14842822 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.05.2018 EP 3041828**

54 Título: **Derivados de 1,3,4-oxadiazol y 1,3,4-tiadiazol como inmunomoduladores**

30 Prioridad:

**06.09.2013 IN 4012CH2013**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**18.09.2018**

73 Titular/es:

**AURIGENE DISCOVERY TECHNOLOGIES LIMITED (100.0%)  
39-40 KIADB Industrial Area, Electronic City  
Phase-II, Hosur Road  
Bangalore, Karnataka 560100, IN**

72 Inventor/es:

**SASIKUMAR, POTTAYIL GOVINDAN NAIR;  
RAMACHANDRA, MURALIDHARA y  
NAREMADDEPALLI, SEETHARAMAIAH SETTY  
SUDARSHAN**

74 Agente/Representante:

**ELZABURU, S.L.P**

ES 2 682 040 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Derivados de 1,3,4-oxadiazol y 1,3,4-tiadiazol como inmunomoduladores

Esta solicitud reivindica el beneficio de la solicitud provisional de la India número 4012/CHE/2013, presentada el 6 de septiembre de 2013; que se incorpora de este modo como referencia.

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a compuestos de 1,3,4-oxadiazol y 1,3,4-tiadiazol terapéuticamente útiles como inmunomoduladores. La invención se refiere además a las composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos de 1,3,4-oxadiazol y 1,3,4-tiadiazol como agentes terapéuticos.

**Antecedentes de la invención**

10 La muerte celular programada 1 (PD-1) es un miembro de la superfamilia de CD28 que entrega señales negativas tras la interacción con sus dos ligandos, PD-L1 o PD-L2. PD-1 y sus ligandos se expresan ampliamente y ejercen un intervalo más amplio de funciones inmunorreguladoras en la activación y la tolerancia de células T en comparación con otros miembros de CD28. PD-1 y sus ligandos están implicados en atenuar la inmunidad infecciosa y la inmunidad tumoral, y facilitar la infección crónica y la progresión tumoral. El significado biológico de PD-1 y su  
15 ligando sugiere el potencial terapéutico de la manipulación de la vía PD-1 contra diversas enfermedades humanas (Ariel Pedoeem y otros, *Curr Top Microbiol Immunol.* (2011); 350:17-37).

La activación y la disfunción de células T se basa en receptores directos y modulados. En base a su resultado funcional, las moléculas de co-señalización se pueden dividir como co-estimuladores y co-inhibidores, que controlan  
20 positiva y negativamente el cebado, el crecimiento, la diferenciación y la maduración funcional de una respuesta de células T (Li Shi, et al., *Journal of Hematology & Oncology* 2013, 6:74).

Los anticuerpos terapéuticos que bloquean la vía del punto de control inmune de la proteína de muerte celular programada 1 (PD-1) impiden la regulación a la baja de las células T y promueven respuestas inmunes contra el cáncer. Varios inhibidores de la vía PD-1 han demostrado una fuerte actividad en diversas fases de ensayos clínicos (RD Harvey, *Clinical Pharmacology & Therapeutics* (2014); 96 2, 214-223).

25 La muerte programada-1 (PD-1) es un co-receptor que es expresado predominantemente por las células T. La unión de PD-1 a sus ligandos, PD-L1 o PD-L2, es vital para la regulación fisiológica del sistema inmunológico. Un papel funcional importante de la vía de señalización de PD-1 es la inhibición de las células T autorreactivas, lo que sirve para proteger contra las enfermedades autoinmunes. La eliminación de la vía de PD-1 puede dar como resultado, por lo tanto, la descomposición de la tolerancia inmune que al final puede conducir al desarrollo de la autoinmunidad patogénica. Por el contrario, las células tumorales pueden a veces co-optar por la vía PD-1 para escapar de los  
30 mecanismos de vigilancia inmunológica. Por lo tanto, el bloqueo de la vía PD-1 se ha convertido en un objetivo atractivo en la terapia del cáncer. Los enfoques actuales incluyen seis agentes que son anticuerpos neutralizantes dirigidos bien a PD-1 o PD-L1 o proteínas de fusión. Más de cuarenta ensayos clínicos están en marcha para definir mejor el papel del bloqueo de PD-1 en una variedad de tipos de tumores. (Hyun-Tak Jin et al., *Clinical Immunology* (Amsterdam, Países Bajos) (2014), 153(1), 145-152).

Las solicitudes Internacionales WO 01/14557, WO 02/079499, WO 2002/086083, WO 03/042402, WO 2004/004771, WO 2004/056875, WO2006121168, WO2008156712, WO2010077634, WO2011066389, WO2014055897, WO2014059173, WO2014100079 y la patente de Estados Unidos US08735553 reportan anticuerpos inhibidores o proteínas de fusión de PD-1 o PD-L1.

40 Además, las solicitudes Internacionales, WO2011161699, WO2012/168944, WO2013144704 y WO2013132317 reportan péptidos o compuestos peptidomiméticos que son capaces de suprimir y/o inhibir la vía de señalización de muerte celular programada 1 (PD1).

Además, la solicitud internacional WO 2015/033299 describe derivados de 1,2,4-oxadiazol que son inmunomoduladores de la vía de PD-1. Los compuestos inhiben una señal inmunosupresora inducida debido a PD-1, PD-L1 o PD-L2. Además, Ardestani et al. (*Experimental Parasitology*, 132:116-122, 2012) demostraron que, bajo condiciones de estrés, las especies de *Leishmania* pueden presentar propiedades características de la muerte celular programa o necrosis humana. Los nitroheteroaril-1,3,4-tiadiazoles indujeron muerte celular en *Leishmania major*.

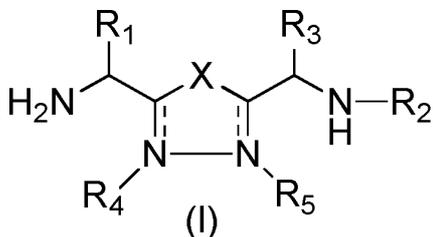
50 Todavía hay una necesidad de inmunomoduladores más potentes, mejores y/o selectivos de la vía PD-1. La presente invención proporciona compuestos de 1,3,4-oxadiazol y 1,3,4-tiadiazol que son capaces de suprimir y/o inhibir la vía de señalización de muerte celular programada 1 (PD1).

**Compendio de la invención**

De acuerdo con la presente invención, se proporcionan compuestos de 1,3,4-oxadiazol y 1,3,4-tiadiazol o una sal farmacéuticamente aceptable o un estereoisómero de estos, que son capaces de suprimir y/o inhibir la vía de

señalización de muerte celular programada 1 (PD1).

En un aspecto, la presente invención proporciona compuestos 1,3,4-oxadiazol y 1,3,4-tiadiazol de la fórmula (I):



en donde,

5 R<sub>1</sub> es la cadena lateral de un aminoácido seleccionado de Ser, Thr, Phe, Ala o Asn;

X es S u O;

R<sub>2</sub> es hidrógeno o -CO-Aaa;

Aaa es un residuo de aminoácido seleccionado de Ser, Asn o Thr; en donde un extremo C de este es un extremo libre, está amidado o está esterificado;

10 R<sub>3</sub> es la cadena lateral de un aminoácido seleccionado de Ser, Ala, Glu, Gln, Asn o Asp;

---- es un enlace opcional;

R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> independientemente son hidrógeno o están ausentes;

o una sal farmacéuticamente aceptable o un estereoisómero de este.

15 En un aspecto adicional de la presente invención, se refiere a la composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable o un estereoisómero y los procedimientos para la preparación de estos.

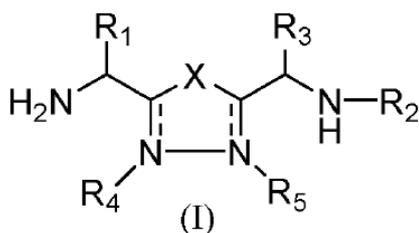
Aún en otro aspecto de la presente invención, se proporciona el uso de compuestos de 1,3,4-oxadiazol y 1,3,4-tiadiazol de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable o un estereoisómero de este, que son capaces de suprimir y/o inhibir la vía de señalización de muerte celular programada 1 (PD1).

## 20 Descripción detallada de la invención

La presente invención proporciona compuestos de 1,3,4-oxadiazol y 1,3,4-tiadiazol como agentes terapéuticos útiles para el tratamiento de trastornos a través de la inmunopotenciación que comprenden la inhibición de la señal inmunosupresora inducida debido a PD-1, PD-L1 o PD-L2 y las terapias donde se usan.

25 Cada realización se proporciona en forma de explicación de la invención, y no en forma de limitación de la invención. Por ejemplo, las características que se ilustran o describen como parte de una realización, se pueden usar en otra realización para una realización adicional más. Así, se prevé que la presente invención abarque tales modificaciones y variaciones siempre que estén dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas. Otros objetos, características y aspectos de la presente invención se describen en, o son evidentes a partir de, la siguiente descripción detallada. Se debe entender por un experto en la técnica que la presente discusión es solo una descripción de realizaciones  
30 ejemplares, y no debe interpretarse como limitante de los aspectos más amplios de la presente invención.

En una realización, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I)



en donde,

R<sub>1</sub> es la cadena lateral de un aminoácido seleccionado de Ser, Thr, Phe, Ala o Asn;

X es S u O;

R<sub>2</sub> es hidrógeno o -CO-Aaa;

5 Aaa es un residuo de aminoácido seleccionado de Ser, Asn o Thr; en donde un extremo C de este es un extremo libre, está amidado o está esterificado;

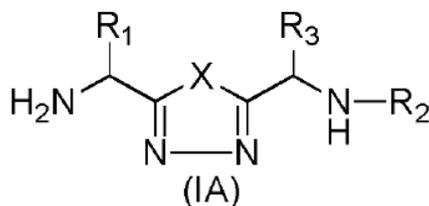
R<sub>3</sub> es la cadena lateral de un aminoácido seleccionado de Ser, Ala, Glu, Gln, Asn o Asp;

---- es un enlace opcional;

R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> independientemente son hidrógeno o están ausentes;

o una sal farmacéuticamente aceptable o un estereoisómero de este.

10 En otra realización más, la presente invención proporciona compuestos de la fórmula (IA)



o una sal farmacéuticamente aceptable o un estereoisómero de este, en donde,

R<sub>1</sub> es la cadena lateral de un aminoácido seleccionado de Ser, Thr, Phe, Ala o Asn;

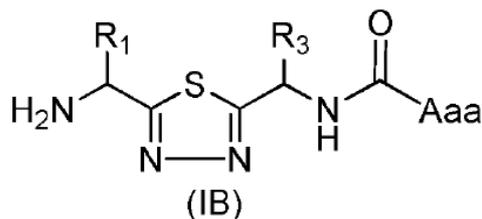
X es S u O;

15 R<sub>2</sub> es hidrógeno o -CO-Aaa;

R<sub>3</sub> es la cadena lateral de un aminoácido seleccionado de Ser, Ala, Glu, Gln, Asn o Asp;

Aaa es un residuo de aminoácido seleccionado de Ser, Asn o Thr; en donde un extremo C de este es un extremo libre, está amidado o está esterificado

En otra realización adicional más, la presente invención proporciona compuestos de la fórmula (IB)



20 o una sal farmacéuticamente aceptable o un estereoisómero de este, en donde,

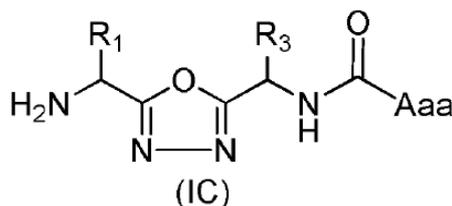
R<sub>1</sub> es la cadena lateral de un aminoácido seleccionado de Ser, Thr, Phe, Ala o Asn;

R<sub>3</sub> es la cadena lateral de un aminoácido seleccionado de Ser, Ala, Glu, Gln, Asn o Asp;

Aaa es un residuo de aminoácido seleccionado de Ser, Asn o Thr; en donde un extremo C de este es un extremo libre, está amidado o está esterificado

25

En otra realización adicional más, la presente invención proporciona compuestos de la fórmula (IC)



o una sal farmacéuticamente aceptable o un estereoisómero de este, en donde,

R<sub>1</sub> es la cadena lateral de un aminoácido seleccionado de Ser, Thr, Phe, Ala o Asn;

5 R<sub>3</sub> es la cadena lateral de un aminoácido seleccionado de Ser, Ala, Glu, Gln, Asn o Asp;

Aaa es un residuo de aminoácido seleccionado de Ser, Asn o Thr; en donde un extremo C de este es un extremo libre, está amidado o está esterificado

En otra realización adicional más, la presente invención proporciona compuestos de la fórmula (I), en donde,

R<sub>1</sub> es una cadena lateral de Ser o Thr;

10 R<sub>2</sub> es -CO-Aaa;

Aaa es un residuo de aminoácido Ser o Thr; en donde el extremo C está libre;

R<sub>3</sub> es la cadena lateral de Asn, Gln, Glu o Asp.

Las realizaciones siguientes son ilustrativas de la presente invención y no se pretende que limiten las reivindicaciones a las realizaciones específicas ejemplificadas.

15 De acuerdo con una realización, se proporcionan específicamente compuestos de la fórmula (I) y (IA), en los que X es O.

De acuerdo con otra realización, se proporcionan específicamente compuestos de la fórmula (I) y (IA) en los que X es S.

20 De acuerdo con otra realización más, se proporcionan específicamente compuestos de la fórmula (I) y (IA) en los que R<sub>2</sub> es hidrógeno.

De acuerdo con otra realización más, se proporcionan específicamente compuestos de la fórmula (I) en los que R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> son hidrógeno.

De acuerdo con otra realización más, se proporcionan específicamente compuestos de la fórmula (I) en los que R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> están ausentes.

25 De acuerdo con otra realización más, se proporcionan específicamente compuestos de la fórmula (I) en los que R<sub>2</sub> es -CO-Ser.

De acuerdo con otra realización más, se proporcionan específicamente compuestos de la fórmula (I) en los que R<sub>2</sub> es -CO-Thr.

30 De acuerdo con otra realización más, se proporcionan específicamente compuestos de la fórmula (I), (IA), (IB) y (IC) en los que R<sub>1</sub> es la cadena lateral de Ser.

De acuerdo con otra realización más, se proporcionan específicamente compuestos de la fórmula (I), (IA), (IB) y (IC) en los que R<sub>1</sub> es la cadena lateral de Thr.

De acuerdo con otra realización más, se proporcionan específicamente compuestos de la fórmula (I), (IA) y (IC) en los que R<sub>1</sub> es la cadena lateral de Phe, Ala o Asn.

35 De acuerdo con otra realización más, se proporcionan específicamente compuestos de la fórmula (I), (IA), (IB) y (IC) en los que R<sub>3</sub> es la cadena lateral de Asn.

De acuerdo con otra realización más, se proporcionan específicamente compuestos de la fórmula (I), (IA) y (IB) en los que R<sub>3</sub> es la cadena lateral de Ser.

De acuerdo con otra realización más, se proporcionan específicamente compuestos de la fórmula (I), (IA) y (IC) en los que R<sub>3</sub> es la cadena lateral de Gln.

De acuerdo con otra realización más, se proporcionan específicamente compuestos de la fórmula (I), (IA) y (IC) en los que R<sub>3</sub> es la cadena lateral de Glu.

- 5 De acuerdo con otra realización más, se proporcionan específicamente compuestos de la fórmula (I), (IA) y (IC) en los que R<sub>3</sub> es la cadena lateral de Ala o Asp.

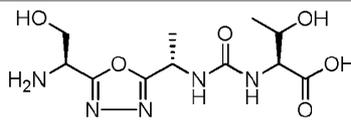
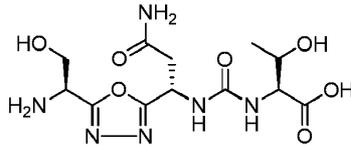
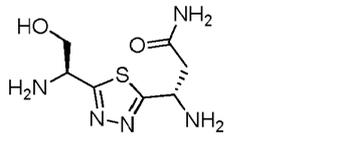
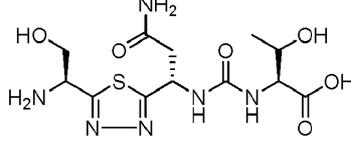
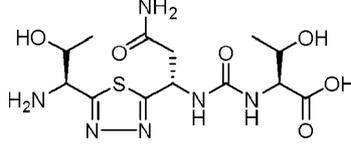
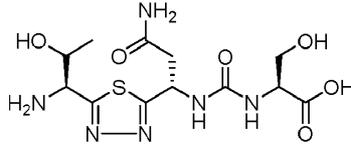
De acuerdo con otra realización más, se proporcionan específicamente compuestos de la fórmula (IB) y (IC) en los que Aaa es Ser.

- 10 De acuerdo con otra realización más, se proporcionan específicamente compuestos de la fórmula (IC) en los que Aaa es Thr.

De acuerdo con otra realización más, se proporcionan específicamente compuestos de la fórmula (I), (IA) and (IB) en los que uno, más o todos los aminoácido/s es/son D aminoácido/s.

En una realización, los compuestos específicos de la fórmula (I) sin ninguna limitación se enumeran en la Tabla (1):

**Tabla 1**

No. de Compuesto	Estructura
1.	
2.	
3.	
4.	
5.	
6.	

No. de Compuesto	Estructura
7.	
8.	
9.	
10.	
11.	
12.	
13.	
14.	
15.	

No. de Compuesto	Estructura
16.	
17.	
18.	
19.	
20.	

o una sal farmacéuticamente aceptable de este o un estereoisómero de este.

Los compuestos como se describen en la presente invención se formulan para la administración farmacéutica.

5 En una realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende el compuesto como se describe, y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

En otra realización, dicha composición farmacéutica además comprende al menos uno de un agente anticanceroso, agente quimioterapéutico o un compuesto antiproliferativo.

En una realización, la presente invención proporciona los compuestos como se describen en la presente invención para uso como un medicamento.

10 En otra realización, la presente invención proporciona los compuestos como se describen en la presente invención para uso como un medicamento para el tratamiento de cáncer o enfermedades infecciosas.

15 En otra realización, la presente invención proporciona los compuestos como se describen en la presente invención para uso como un medicamento para el tratamiento de cáncer de huesos, cáncer de cabeza o cuello, cáncer de páncreas, cáncer de piel, melanoma maligno cutáneo o intraocular, cáncer uterino, cáncer ovárico, cáncer rectal, cáncer de la región anal, cáncer de estómago, cáncer testicular, cáncer de útero, carcinoma de las trompas de Falopio, carcinoma del endometrio, carcinoma del cuello uterino, carcinoma de la vagina, carcinoma de la vulva, enfermedad de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, cáncer de esófago, cáncer del intestino delgado, cáncer del sistema endocrino, cáncer de la glándula tiroides, cáncer de la glándula paratiroides, cáncer de la glándula adrenal, sarcoma de tejidos blandos, cáncer de la uretra, cáncer del pene, leucemias crónicas o agudas incluyendo leucemia mieloide aguda, leucemia mieloide crónica, leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfocítica crónica, tumores sólidos de la infancia, linfoma linfocítico, cáncer de la vejiga, cáncer del riñón o uréter, carcinoma de la pelvis, neoplasma del sistema nervioso central (SNC), linfoma primario del SNC, angiogénesis del tumor, tumor del eje espinal, glioma del tallo cerebral, adenoma de la pituitaria, sarcoma de Kaposi, cáncer epidermoide, cáncer de células escamosas,

linfoma de células T, cánceres inducidos ambientalmente incluyendo los inducidos por el asbesto, y combinaciones de dichos cánceres.

En otra realización, la presente invención proporciona los compuestos como se describen en la presente invención para su uso en el tratamiento de cáncer.

- 5 En otra realización, la presente invención proporciona los compuestos como se describen en la presente invención para su uso en el tratamiento de enfermedades infecciosas.

En una realización, la presente invención proporciona los compuestos como se describen en la presente invención para su uso como un medicamento para el tratamiento de enfermedades infecciosas bacterianas, una enfermedad infecciosa viral o una enfermedad infecciosa fúngica.

- 10 También se describe un método de tratamiento de cáncer, en donde el método comprende la administración de una cantidad eficaz del compuesto de la presente invención al sujeto que lo necesita.

También se describe un método para modular una respuesta inmune mediada por la vía de señalización de PD-1 en un sujeto, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de la presente invención de manera que se modula la respuesta inmune en el sujeto.

- 15 También se describe un método para inhibir el crecimiento de células tumorales y/o metástasis en un sujeto, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de la presente invención capaz de inhibir la vía de señalización de muerte celular programada 1 (PD1).

Dichas células tumorales incluyen cáncer tal como pero sin limitarse a cáncer de hueso, cáncer de la cabeza o el cuello, cáncer de páncreas, cáncer de piel, melanoma maligno cutáneo o intraocular, cáncer uterino, cáncer ovárico, 20 cáncer rectal, cáncer de la región anal, cáncer de estómago, cáncer testicular, cáncer de útero, carcinoma de las trompas de Falopio, carcinoma del endometrio, carcinoma del cuello uterino, carcinoma de la vagina, carcinoma de la vulva, enfermedad de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, cáncer de esófago, cáncer del intestino delgado, cáncer del sistema endocrino, cáncer de la glándula tiroides, cáncer de la glándula paratiroides, cáncer de la glándula adrenal, sarcoma de tejidos blandos, cáncer de la uretra, cáncer del pene, leucemias crónicas o agudas incluyendo leucemia 25 mieloide aguda, leucemia mieloide crónica, leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfocítica crónica, tumores sólidos de la infancia, linfoma linfocítico, cáncer de la vejiga, cáncer del riñón o uréter, carcinoma de la pelvis renal, neoplasma del sistema nervioso central (SNC), linfoma primario del SNC, angiogénesis del tumor, tumor del eje espinal, glioma del tallo cerebral, adenoma de la pituitaria, sarcoma de Kaposi, cáncer epidermoide, cáncer de células escamosas, linfoma de células T, cánceres inducidos ambientalmente incluyendo los inducidos por el 30 asbesto y combinaciones de dichos cánceres.

También se describe un método de tratamiento de una enfermedad infecciosa en un sujeto que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de la presente invención, capaz de inhibir la vía de señalización de muerte celular programada 1 (PD1) de manera que se trata al sujeto para la enfermedad infecciosa.

- 35 También se describe un método de tratamiento de una enfermedad infecciosa bacteriana, viral y fúngica en un sujeto que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de la presente invención, capaz de inhibir la vía de señalización de muerte celular programada 1 (PD1) de manera que se trata al sujeto para la enfermedad infecciosa bacteriana, viral y fúngica.

La enfermedad infecciosa incluye pero sin limitarse a VIH, Influenza, Herpes, Giardia, Malaria, Leishmania, la 40 infección patógena por el virus de la hepatitis (A, B, y C), virus del herpes (por ejemplo, VZV, HSV-I, HAV-6, HSV-II, y CMV, virus de Epstein Barr), adenovirus, virus de la influenza, flavivirus, ecovirus, rinovirus, virus coxsackie, coronavirus, virus sincitial respiratorio, virus de las paperas, rotavirus, virus del sarampión, virus de la rubéola, parvovirus, virus vaccinia, virus HTLV, virus del dengue, virus del papiloma, virus del molusco, poliovirus, virus de la 45 rabia, virus JC y virus de encefalitis arboviral, infección patógena por la bacteria clamidia, bacterias Rickettsia, micobacteria, estafilococos, estreptococos, pneumococos, meningococos y conococos, klebsiella, proteus, serratia, pseudomonas, E. coli, legionella, difteria, salmonella, bacilos, cólera, tétanos, botulismo, ántrax, plaga, leptospirosis, y bacterias de la enfermedad Lyme, infección patógena por el hongo Candida (albicans, krusei, glabrata, tropicalis, etc.), Cryptococcus neoformans, Aspergillus (fumigatus, niger, etc.), Género Mucorales (mucor, absidia, rhizopus), Sporothrix schenckii, Blastomyces dermatitidis, Paracoccidioides brasiliensis, Coccidioides immitis 50 e Histoplasma capsulatum, e infección patógena por los parásitos Entamoeba histolytica, Balantidium coli, Naegleria fowleri, Acanthamoeba sp., Giardia lamblia, Cryptosporidium sp., Pneumocystis carinii, Plasmodium vivax, Babesia microti, Trypanosoma brucei, Trypanosoma cruzi, Leishmania donovani, Toxoplasma gondi, Nippostrongylus brasiliensis.

- 55 Los compuestos de la presente invención se pueden usar como fármacos sencillos o como una composición farmacéutica en el que el compuesto se mezcla con diversos materiales farmacológicamente aceptables.

La composición farmacéutica normalmente es administrada por vía oral o de inhalación, pero se puede administrar

por vía de administración parenteral. En la práctica de esta invención, las composiciones se pueden administrar, por ejemplo, por vía oral, infusión intravenosa, en forma tópica, intraperitoneal, intravesical o intratecal. Los ejemplos de la administración parenteral incluyen pero sin limitarse a la vía intraarticular (en las articulaciones), intravenosa, intramuscular, intradérmica, intraperitoneal, y subcutánea, e incluyen, soluciones de inyección isotónicas estériles acuosas y no acuosas, que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos que hacen a la formulación isotónica con la sangre del destinatario previsto, y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión, solubilizantes, agentes espesantes, estabilizantes y conservantes. La administración oral, la administración parenteral, la administración subcutánea y la administración intravenosa son los métodos preferidos de administración.

La dosificación de los compuestos de la presente invención varía dependiendo de la edad, el peso, los síntomas, la eficacia terapéutica, el régimen de dosificación y/o el tiempo de tratamiento. Generalmente, se pueden administrar por las vías oral o inhalación, en una cantidad de 1 mg a 100 mg por unidad de tiempo, una vez cada dos días, una vez cada 3 días, una vez cada 2 días, una vez al día a dos veces al día, en el caso de un adulto, o administrarse continuamente por vía oral o de inhalación de 1 a 24 horas al día. Dado que la dosificación se ve afectada por diversas condiciones, una cantidad menor que la dosificación anterior puede a veces funcionar lo suficientemente bien, o una dosificación más alta puede ser necesaria en algunos casos.

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar en combinación con otros fármacos para (1) la complementación y/o la mejora de la prevención y/o la eficacia terapéutica del fármaco preventivo y/o terapéutico de la presente invención, (2) la dinámica, la mejora de la absorción, la reducción de la dosificación del medicamento preventivo y/o terapéutico de la presente invención, y/o (3) la reducción de los efectos secundarios del fármaco preventivo y/o terapéutico de la presente invención.

Un medicamento concomitante que comprende los compuestos de la presente invención y otro fármaco se pueden administrar como una preparación en combinación en la que ambos componentes están contenidos en una única formulación, o administrarse como formulaciones separadas. La administración por formulaciones separadas incluye la administración simultánea y la administración con algunos intervalos de tiempo. En el caso de la administración con algunos intervalos de tiempo, el compuesto de la presente invención se puede administrar primero, seguido por otro fármaco u otro fármaco se puede administrar primero, seguido por el compuesto de la presente invención. El método de administración de los fármacos respectivos puede ser igual o diferente.

La dosificación del otro fármaco puede ser seleccionada apropiadamente, basado en una dosificación que se ha usado clínicamente. La relación de mezcla del compuesto de la presente invención y el otro fármaco se puede seleccionar apropiadamente de acuerdo con la edad y el peso de un sujeto al que se le va a administrar, el método de administración, el tiempo de administración, el trastorno a tratar, los síntomas y la combinación de éstos. Por ejemplo, el otro fármaco se puede usar en una cantidad de 0,01 a 100 partes en masa, basado en 1 parte en masa del compuesto de la presente invención. El otro fármaco puede ser una combinación de dos o más tipos de fármacos arbitrarios en una proporción adecuada. El otro fármaco que complementa y/o mejora la eficacia preventiva y/o terapéutica del compuesto de la presente invención incluye no sólo los que ya han sido descubiertos, sino los que se descubrirán en el futuro, basado en el mecanismo anterior.

Las enfermedades en las que el uso concomitante ejerce un efecto preventivo y/o terapéutico no están particularmente limitadas. El medicamento concomitante se puede usar para cualquier enfermedad, siempre que completamente y/o mejore la eficacia preventiva y/o terapéutica del compuesto de la presente invención.

El o los compuestos de la presente invención se pueden usar con un quimioterapéutico existente de forma concomitante o en forma de mezcla. Los ejemplos de quimioterapéuticos incluyen un agente de alquilación, agente de nitrosourea, antimetabolito, antibióticos anticancerosos, alcaloide de origen vegetal, inhibidor de la topoisomerasa, fármaco hormonal, antagonista hormonal, inhibidor de la aromatasa, un inhibidor de glicoproteína P, derivado del complejo platino, otros fármacos inmunoterapéuticos y otros fármacos anticancerosos. Además, se puede usar con un tratamiento adyuvante del cáncer, tales como un fármaco de tratamiento para la leucopenia (neutropenia), fármaco de tratamiento para la trombocitopenia, fármaco antiemético y de intervención del dolor del cáncer, de forma concomitante o en forma de mezcla.

En una realización, el o los compuestos de la presente invención se puede usar con otros inmunomoduladores y/o un agente potenciador en forma concomitante o en mezcla. Los ejemplos del inmunomodulador incluyen diversas citoquinas, vacunas y adyuvantes. Los ejemplos de estas citoquinas, vacunas y adyuvantes que estimulan las respuestas inmunes incluyen, pero sin limitarse a GM-CSF, M-CSF, G-CSF, interferón- $\alpha$ ,  $\beta$ , o  $\gamma$ , IL-1, IL-2, IL-3, IL-12, poli (I:C) y C<sub>p</sub>G.

En otra realización, los agentes potenciadores incluyen ciclofosfamida y análogos de ciclofosfamida, anti-TGF $\beta$  e imatinib (Gleevac), un inhibidor de la mitosis, tales como paclitaxel, Sunitinib (Sutent) u otros agentes antiangiogénicos, un inhibidor de aromatasa, tal como letrozol, un antagonista del receptor A2a de adenosina (A2AR), un inhibidor de la angiogénesis, antraciclina, oxaliplatino, doxorubicina, antagonistas de TLR4, y antagonistas de IL-18.

A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos usados en la presente tienen el mismo significado como se conoce comúnmente por aquellos con experiencia en la técnica a la que pertenece la materia presente en la invención. Como se usa en la presente, las siguientes definiciones se suministran para facilitar la comprensión de la presente invención.

5 Como se usa en la presente, el término 'compuesto(s)' se refiere a los compuestos descritos en la presente invención.

Como se usa en la presente, el término "comprende" o "que comprende" se usa generalmente en el sentido de incluir, es decir permitir la presencia de una o más características o componentes.

10 Como se usa en la presente, el término "que incluye", así como otras formas, tales como "incluyen", "incluye", e "incluido," no es limitante.

Como se usa en la presente, el término "amino" se refiere al grupo -NH<sub>2</sub>. A menos que se establezca o declare lo contrario, todos los grupos aminos descritos o reivindicados en la presente pueden estar sustituidos o no sustituidos.

Como se usa en la presente, el término "aminoácido" se refiere a los aminoácidos que tienen estereoquímica L o D en el carbono alfa.

15 "Sal farmacéuticamente aceptable" se entiende que significa un ingrediente activo, que comprende un compuesto de la fórmula (I) en la forma de una de sus sales, particularmente, si esta forma de sal imparte propiedades farmacocinéticas mejoradas en el ingrediente activo en comparación con la forma libre del ingrediente activo o de cualquier otra forma de sal del ingrediente activo que se usó antes. La forma de la sal farmacéuticamente aceptable del ingrediente activo además puede proporcionar al ingrediente activo por primera vez una propiedad  
20 farmacocinética deseada que no tenía antes y aún puede tener una influencia positiva en la farmacodinámica de este ingrediente activo con respecto a su eficacia terapéutica en el cuerpo.

"Farmacéuticamente aceptable" significa que es útil en la preparación de una composición farmacéutica que generalmente es segura, no tóxica, y no indeseable biológicamente ni de cualquier otra forma, e incluye aquello que es aceptable para uso veterinario, así como para uso farmacéutico humano.

25 El término "estereoisómero" se refiere a cualesquiera enantiómeros, diastereoisómeros o isómeros geométricos de los compuestos de la fórmula (I), cuando sean quirales o cuando llevan uno o más dobles enlaces. Cuando los compuestos de la fórmula (I) y fórmulas relacionadas son quirales, pueden existir en forma racémica u ópticamente activa. Dado que la actividad farmacéutica de los racematos o estereoisómeros de los compuestos de acuerdo con la invención puede ser diferente, puede ser deseable usar los enantiómeros. En estos casos, el producto final o aun  
30 los productos intermedios se pueden separar en compuestos enantioméricos mediante medidas químicas o físicas conocidas por la persona con experiencia en la técnica o aun emplearse como tales en la síntesis. En el caso de aminas racémicas, los diastereoisómeros se forman a partir de la mezcla por reacción con un agente de resolución ópticamente activo. los ejemplos de agentes de resolución adecuados son los ácidos ópticamente activos, tales como la formas R y S del ácido tartárico, ácido diacetiltartárico, ácido dibenzoiltartárico, ácido mandélico, ácido málico, ácido láctico, aminoácidos protegidos en N adecuados (por ejemplo, N-benzoilprolina o N-bencenosulfonilprolina), o los diversos ácidos canforsulfónicos ópticamente activos. Además, es ventajosa la resolución de enantiómeros por cromatografía con la ayuda de un agente de resolución ópticamente activo (por ejemplo, dinitrobenzoilfenilglicina, triacetato de celulosa u otros derivados de carbohidratos o polímeros de metacrilato derivatizados quiralmente o inmovilizados sobre gel de sílice).

40 El término "sujeto" incluye los mamíferos (especialmente seres humanos) y otros animales, tales como los animales domésticos (por ejemplo, mascotas domésticas incluyendo gatos y perros) y animales no domésticos (tal como fauna silvestre).

"Cantidad terapéuticamente eficaz" o "cantidad eficaz" se refiere a la cantidad suficiente del o de los compuestos de la presente invención que (i) trata o previene la enfermedad, trastorno o síndrome particular (ii) atenúa, aminora o  
45 elimina uno o más síntomas de la enfermedad, trastorno o síndrome particular, o (iii) previene o retrasa la aparición de uno o más síntomas de la enfermedad, trastorno o síndrome particular, descrito en la presente. En el caso del cáncer, la cantidad terapéuticamente eficaz del fármaco puede reducir el número de células cancerosas; reducir el tamaño del cáncer; inhibir (es decir, ralentizar en alguna medida y detener alternativamente) la infiltración de células cancerosas en órganos periféricos; suprimir (es decir, ralentizar en alguna medida y detener alternativamente) la metástasis del tumor; inhibir, en alguna medida, el crecimiento del tumor, y/o aliviar en alguna medida uno o más de los síntomas asociados con el cáncer. En el caso de estados de enfermedades infecciosas, la cantidad terapéutica eficaz es una cantidad suficiente para disminuir o aliviar las enfermedades infecciosas, los síntomas de las infecciones causadas por bacterias, virus y hongos.

55 Los aminoácidos de origen natural se identifican en toda la descripción por las abreviaturas de tres letras convencionales que se indican en la Tabla 2 más abajo.

Tabla 2 (Códigos de aminoácidos)

Nombre	código de 3-letras	Nombre	código de 3-letras
Asparagina	Asn	Glutamina	Gln
Ácido aspártico	Asp	Fenilalanina	Phe
Alanina	Ala	Serina	Ser
Ácido glutámico	Glu	Treonina	Thr

Las abreviaturas usadas en toda la memoria descriptiva se pueden resumir en la presente invención más abajo con su significado particular.

- 5 °C (grados Celsius);  $\delta$  (delta); % (porcentaje); salmuera (solución de NaCl); CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/DCM (diclorometano); br s (singlete amplio); Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (carbonato de cesio); d (Doblete); DMF (dimetil formamida); DMSO (dimetil sulfóxido); DMSO-d<sub>6</sub> (DMSO deuterado); EDC.HCl/EDCI (hidrocloruro de (1-(3-dimetil aminopropilo)-3-carbodiimida); Et<sub>2</sub>NH (dietilamina); Fmoc (Cloruro de fluorenilmetiloxycarbonilo); g o gr (gramo); H o H<sub>2</sub> (Hidrógeno); H<sub>2</sub>O (agua); HOBT/HOBT (1-hidroxibenzotriazol); HCl (Ácido clorhídrico); h o hr (Horas); Hz (Hertz); HPLC (cromatografía líquida de alta resolución); I<sub>2</sub> (yodo); K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (carbonato de potasio); LCMS (cromatografía líquida acoplada a espectroscopía de masa); MeOH (Metanol); mmol (Milimoles); M (Molar);  $\mu$ l (Microlitro); mL (Mililitro); mg (Miligramo); m (Multiplete); MHz (Megahertz); MS (ES) (Espectroscopía de masa de ionización por electropulverización); min. (Minutos); Na (Sodio); NaHCO<sub>3</sub> (Bicarbonato sódico); NH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>.H<sub>2</sub>O (hidrato de hidrazina); NMM (N-metil morfolina); Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (Sulfato sódico); N<sub>2</sub> (Nitrógeno); RMN (Espectroscopía de resonancia magnética nuclear); PD-L1 (Ligando 1 de muerte celular programada); PD-L2 (Ligando 2 de muerte celular programada 1); prep-HPLC/HPLC preparativa (Cromatografía líquida de alta rendimiento preparativa); S (Singlete); <sup>t</sup>Bu (Butilo terciario); TEA/Et<sub>3</sub>N (Trietil amina); TLC (Cromatografía en capa fina); THF (Tetrahidrofurano); TIPS (Triisopropilsilano); TFA/CF<sub>3</sub>COOH (Ácido trifluoroacético); t (Triplete); t<sub>R</sub> = (Tiempo de retención); TPP (Trifenilfosfina); etc.
- 10
- 15

### Experimental

- 20 Una realización de la presente invención proporciona la preparación de compuestos de la fórmula (I) de acuerdo con los procedimientos de los ejemplos siguientes, usando los materiales adecuados. Aquellos con experiencia en la técnica entenderán que se pueden usar variaciones conocidas de las condiciones y procesos de los siguientes procedimientos preparativos para preparar estos compuestos. Además, mediante la utilización de los procedimientos descritos en detalle, un experto en la técnica puede preparar compuestos adicionales de la presente invención.
- 25 Los materiales de partida están generalmente disponibles a partir de fuentes comerciales tales como Sigma-Aldrich, Estados Unidos o Alemania; Chem-Impex Estados Unidos; G. L. Biochem, China y Spectrochem, India.

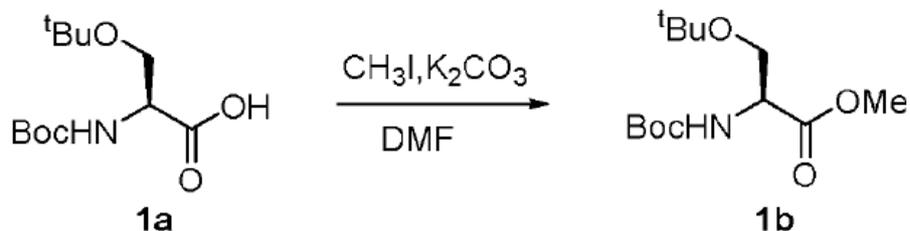
### Purificación y caracterización de compuestos

- 30 **Método de HPLC analítica:** La HPLC analítica se realizó usando una columna ZIC HILIC 200 A° (4,6 mm x 250 mm, 5  $\mu$ m), Velocidad de flujo: 1,0 mL/min. Las condiciones de elución usadas son: Tampón A: 5 mmoles de acetato de amonio, Tampón B: acetonitrilo, equilibrado de la columna con 90% de tampón B y elución por un gradiente de 90% a 40% de tampón B durante 30 min.

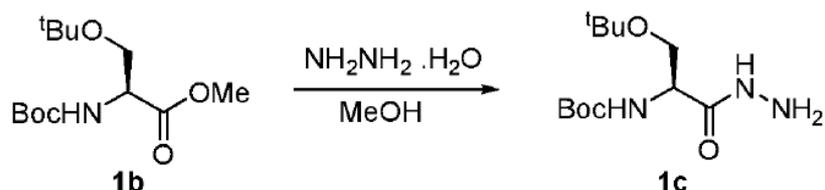
- 35 **Método de HPLC preparativa:** La HPLC preparativa se realizó usando una columna SeQuant ZIC HILIC 200 A° (10 mm x 250 mm, 5  $\mu$ m), Velocidad de flujo: 5,0 ml/min. Las condiciones de elución usadas son: Tampón A: 5 mmoles de acetato de amonio (ajustar a pH-4 con ácido acético), Tampón B: Acetonitrilo, Equilibrado de la columna con 90% de tampón B y elución por un gradiente de 90% a 40% de tampón B durante 20 min.

La LCMS se realizó en AP1 2000 LC/MS/MS cuadrupolo triple (Applied Biosystems) con HPLC serie Agilent 1100 con G1315 B DAD, usando una columna Mercury MS o usando Agilent LC/MSD VL cuadrupolo simple con HPLC serie Agilent 1100 con G1315 B DAD, usando una columna Mercury o usando MS Shimadzu LCMS 2020 cuadrupolo simple con sistema UFLC Prominence con SPD-20 A DAD.

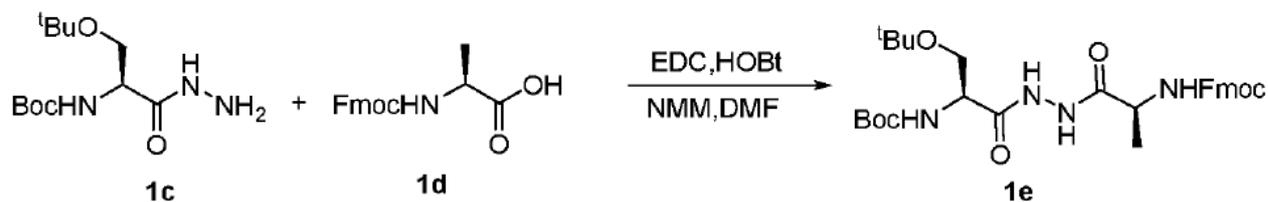
40

**Ejemplo 1: Síntesis del Compuesto 1****Etapa 1a:**

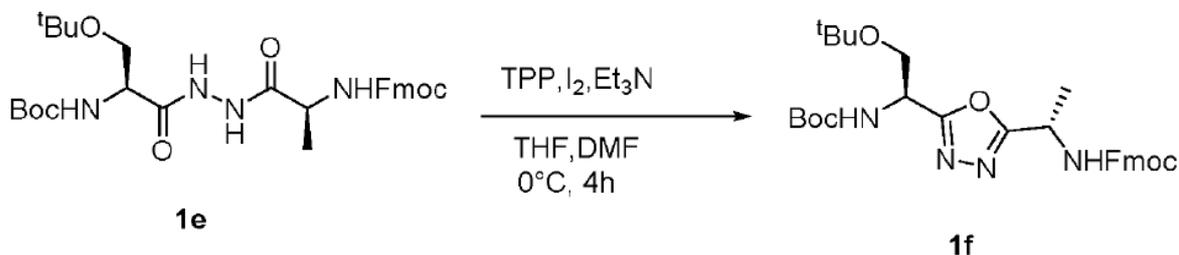
5 Se añadieron carbonato de potasio (7,9 g, 57,39 mmoles) y yoduro de etilo (1,3 mL, 21,04 mmoles) a una solución del compuesto **1a** (5,0 g, 19,13 mmoles) en DMF (35 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La compleción de la reacción se confirmó por análisis de TLC. La mezcla de reacción se repartió entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se evaporó a presión reducida para obtener 5,0 g del compuesto **1b** (rendimiento: 96,1%). LCMS: 176,1 (M-Boc)<sup>+</sup>.

**Etapa 1b:**

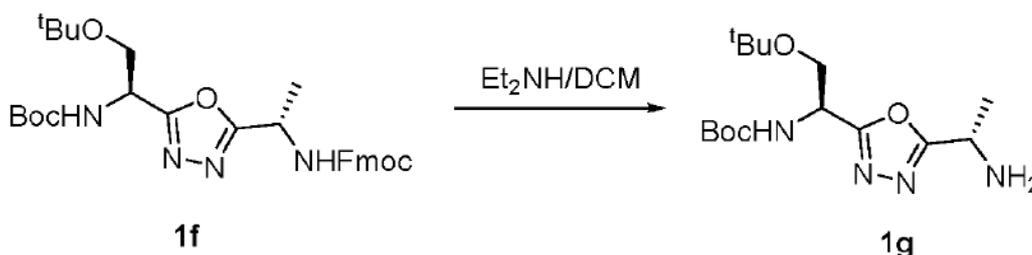
10  
15 Se añadió hidrato de hidracina (7,2 mL) a una solución del compuesto **1b** (5,0 g, 18,16 mmoles) en metanol (30 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La compleción de la reacción se confirmó por análisis de TLC. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida, el residuo obtenido se repartió entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se evaporó a presión reducida para obtener 4,0 g del compuesto **1c** (rendimiento: 80,0%). LCMS: 276,3 (M+H)<sup>+</sup>.

**Etapa 1c:**

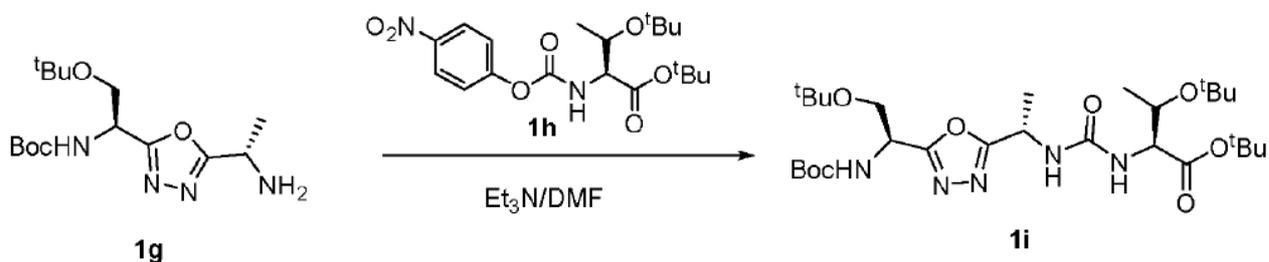
20 Se añadió lentamente NMM (0,67 ml, 6,52 mmoles) a una solución agitada de **1c** (1,2 g, 4,35 mmoles), **1d** (1,43 g, 4,35 mmoles), HOBT (0,7 g, 5,22 mmoles) y EDC.HCl (0,99 g, 5,22 mmoles) en DMF (15 mL) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 12 h. La compleción de la reacción se confirmó por análisis de TLC. La reacción se paró con hielo y el precipitado sólido se filtró y se secó al vacío para obtener 2,0 g del producto puro **1e** (rendimiento: 83,3%). LCMS: 591,5 (M+Na)<sup>+</sup>.

**Etapa 1d:**

A una solución agitada de **1e** (1,5 g, 2,63 mmoles) en THF seco (15,0 mL) y DMF (5,0 mL), se añadieron trifenilfosfina (1,38 g, 5,27 mmoles) y yodo (1,33 g, 5,27 mmoles) a 0°C. Después de que el yodo se disolvió completamente, se añadió Et<sub>3</sub>N (1,52 mL, 10,54 mmoles) a esta mezcla de reacción a temperatura fría de hielo. La mezcla de reacción se dejó que alcanzara la temperatura ambiente y se agitó durante 4 h. La compleción de la reacción se confirmó por análisis de TLC. La reacción se paró con agua helada y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución de tiosulfato de sodio saturado y salmuera. La capa orgánica separada se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó a presión reducida para dar el residuo, que se purificó adicionalmente por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: 30% acetato de etilo en hexano) para proporcionar 0,8 g del compuesto **1f** (rendimiento: 55%). LCMS: 551,3 (M+H)<sup>+</sup>.

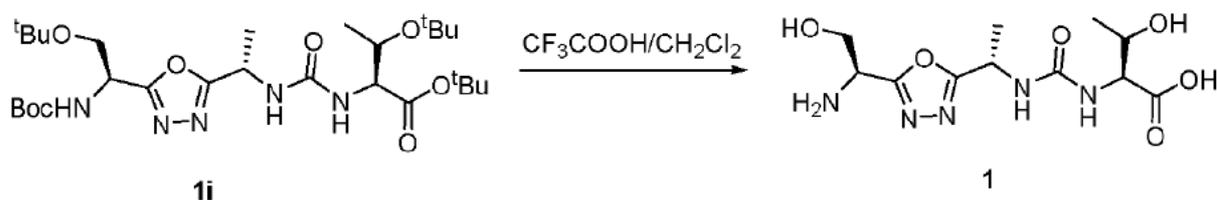
**Etapa 1e:**

El grupo Fmoc se desprotegió por la adición de dietilamina (20,0 mL) a una solución del compuesto **1f** (0,8 g, 1,45 mmoles) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20,0 mL) a 0°C. La reacción se agitó a temperatura ambiente por 2 h. La solución resultante se concentró al vacío para obtener un residuo gomoso espeso. El compuesto crudo se purificó por cromatografía en columna de alúmina neutra (eluyente: 2% metanol en cloroformo) para proporcionar 0,38 g del compuesto **1g** (rendimiento: 80,0%): LCMS: 329,4 (M+H)<sup>+</sup>.

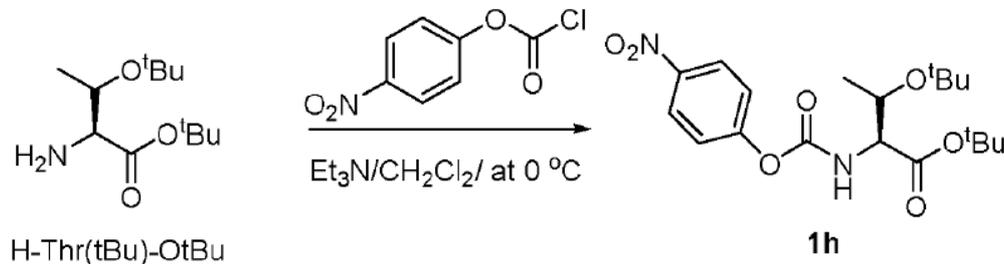
**Etapa 1f:**

El compuesto **1g** (0,38 g, 1,16 mmoles), TEA (0,33 mL, 2,32 mmoles) disuelta en DMF (10 mL) se añadieron gota a gota a una solución de **1h** (0,55 g, 1,39 mmoles) a 0°C para la formación de enlaces urea y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La compleción de la reacción se confirmó por análisis de TLC. La reacción se paró con agua helada, el precipitado sólido se filtró y se secó al vacío para obtener el compuesto crudo, que se purificó adicionalmente por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: 0-35% acetato de etilo en hexano) para dar 0,4 g del producto **1i** (rendimiento: 59,7%). LCMS: 586,4 (M+H)<sup>+</sup>.

## Etapa 1g:



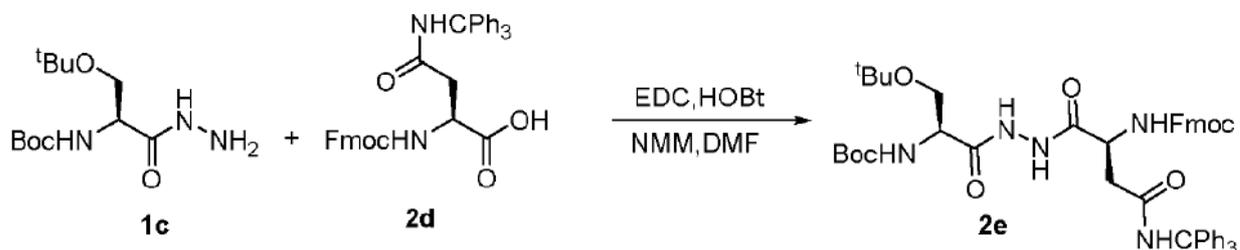
5 A una solución del compuesto **1i** (0,4 g, 0,68 mmoles) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 mL), se añadieron ácido trifluoroacético (5 mL) y una cantidad catalítica de triisopropilsilano y se agitó a temperatura ambiente durante 3 h para eliminar los grupos protectores sensibles a los ácidos. La solución resultante se concentró bajo nitrógeno y el material sólido se purificó por el método de HPLC preparativa como se describió en condiciones experimentales (rendimiento: 0,05 g). LCMS: 318,0 (M+H)<sup>+</sup>; HPLC:  $t_R$ = 10,96 min.

Síntesis del compuesto **1h** ( $\text{NO}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{-OCO-Thr(tBu)-O}^t\text{Bu}$ ):

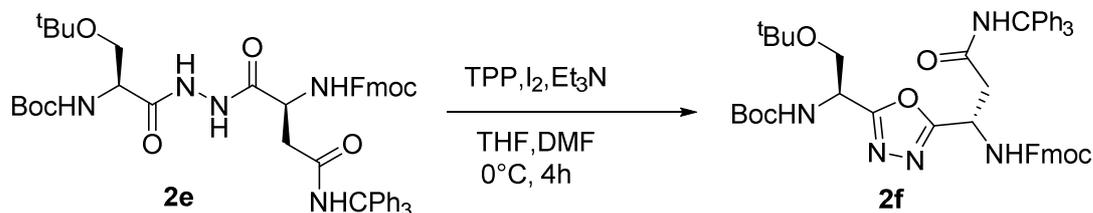
10 A una solución de 4-nitrofenilclorocarbonato (4,79 g, 23,77 mmoles) en DCM (25,0 mL) se añadió una solución de H-Thr(tBu)-OtBu (5,0 g, 21,61 mmoles) TEA (6,2 mL, 43,22 mmoles) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (25 mL) lentamente a 0°C y se mantuvo en agitación durante 30 min. La compleción de la reacción se confirmó por análisis de TLC. Después de la compleción de la reacción se diluyó con DCM y se lavó con 1,0 M de ácido cítrico seguido de solución 1,0 M de carbonato sódico. La capa orgánica se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se evaporó a presión reducida para proporcionar compuesto crudo **1h**, que se purificó adicionalmente por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: 0-5% acetato de etilo en hexano) para dar 3,0 g del producto **1h**. <sup>1</sup>H RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  1,17 (s, 9H), 1,28 (d, 3H), 1,50 (s, 9H), 4,11 (m, 1H), 4,28 (m, 1H), 5,89 (d, 1H), 7,37 (d, 2H), 8,26 (d, 2H).

Ejemplo 2: Síntesis del Compuesto **2**

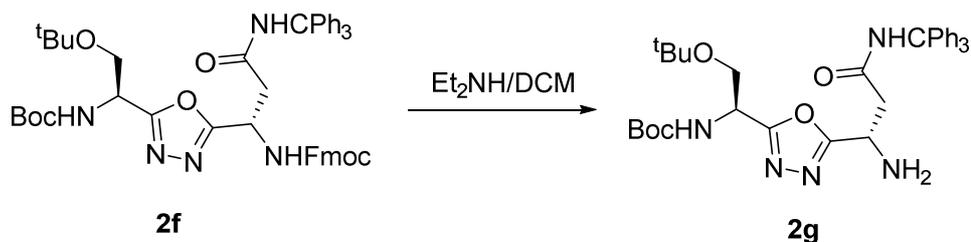
## Etapa 2a:



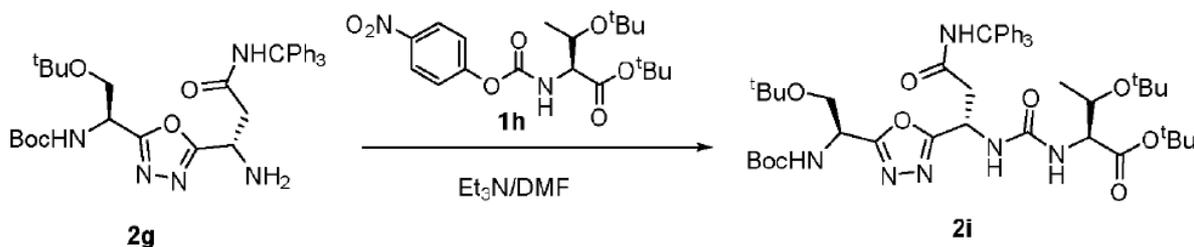
25 Se añadió lentamente NMM (1,8 mL, 18,15 mmoles) a una solución agitada de **1c** (2,0 g, 7,26 mmoles), **2d** (4,3 g, 7,26 mmoles), HOBT (1,17 g, 8,7 mmoles) y EDC.HCl (1,66 g, 8,7 mmoles) en DMF (15 mL) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 12 h. La compleción de la reacción se confirmó por análisis de TLC. La reacción se paró con hielo, el precipitado sólido se filtró y se secó al vacío para proporcionar 3,7 g del producto puro **2e** (rendimiento: 59,6%). LCMS: 854,4 (M+H)<sup>+</sup>.

**Etapa 2b:**

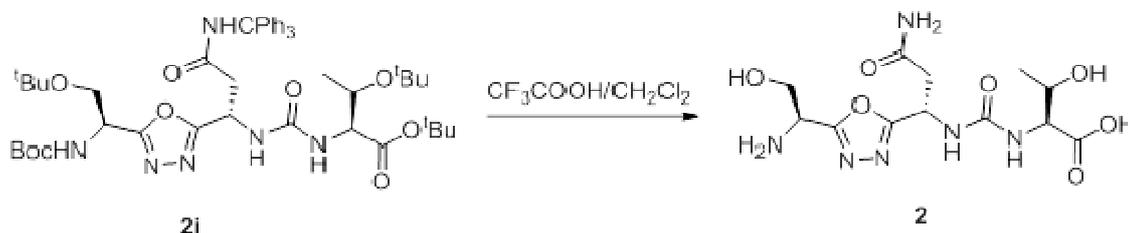
10 A una solución agitada de **2e** (3,7 g, 4,33 mmoles) disuelto en THF seco (25,0 mL) y DMF (10,0 mL), se añadieron  
 15 trifenilfosfina (2,28 g, 8,66 mmoles) y yodo (2,2 g, 8,66 mmoles) a 0°C. Después de que el yodo se disolvió  
 completamente, se añadió Et<sub>3</sub>N (2,5 mL, 17,32 mmoles) a la misma temperatura. La mezcla de reacción se agitó a  
 temperatura ambiente durante 4 h. La completión de la reacción se confirmó por análisis de TLC. La reacción se  
 paró con agua helada y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución de tiosulfato de sodio  
 saturado y salmuera. La capa orgánica separada se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó a presión reducida, que se  
 purificó adicionalmente por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: 30% acetato de etilo en hexano)  
 para dar 2,0 g del compuesto **2f** (rendimiento: 55%). LCMS: 858,4 (M+Na)<sup>+</sup>.

**Etapa 2c:**

25 Se añadió dietilamina (30,0 mL) a una solución del compuesto **2f** (2,0 g, 1,17 mmoles) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30,0 mL) a 0°C. La  
 mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La solución resultante se concentró al vacío para  
 obtener un residuo gomoso espeso. El compuesto crudo se purificó por cromatografía en columna de alúmina neutra  
 (eluyente: 2% metanol en cloroformo) para proporcionar 1,0 g del compuesto **2g** (rendimiento: 71,4%). LCMS: 614,5  
 (M+H)<sup>+</sup>.

**Etapa 2d:**

30 El compuesto **2g** (1,0 g, 1,63 mmoles) y TEA (0,47 mL, 3,2 mmoles) disueltos en DMF (10 mL) se añadieron gota  
 a gota a una solución de **1h** (0,7 g, 1,79 mmoles) a 0 °C. Se dejó que la mezcla de reacción alcanzara la temperatura  
 ambiente y se continuó la agitación durante 2 h. La completión de la reacción se confirmó por análisis de TLC. La  
 reacción se paró con agua helada, el precipitado sólido se filtró y se secó al vacío. El compuesto crudo obtenido se  
 purificó adicionalmente por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: 0-30% acetato de etilo en hexano)  
 35 para dar 0,8 g del producto **2i** (rendimiento: 57,1%). LCMS: 871,6 (M+H)<sup>+</sup>.

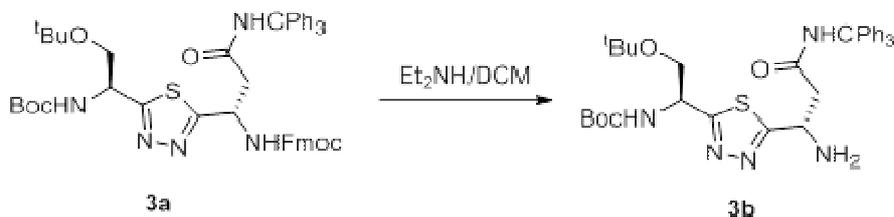
**Etapa 2e:**

5 A una solución del compuesto **2i** (0,8 g, 0,92 mmoles) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (6 mL), se añadieron ácido trifluoroacético (6 mL) y una cantidad catalítica de triisopropilsilano y se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La solución resultante se concentró bajo nitrógeno y el material sólido se purificó por el método de HPLC preparativa como se describió en condiciones experimentales (rendimiento: 0,065 g). HPLC:  $t_R = 12,01$  min.; LCMS: 361,34 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 3: Síntesis del Compuesto 3****Etapa 3a:**

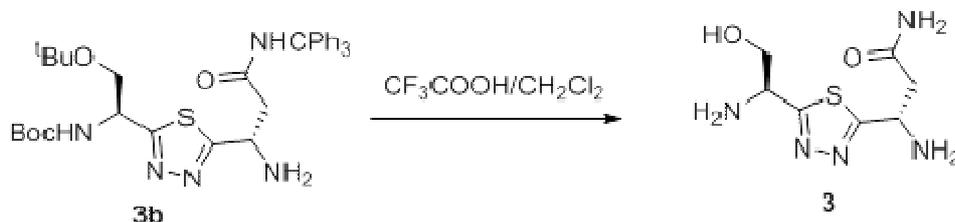
10 El reactivo de Lawesson (2,85 g, 7,03 mmoles) se añadió a una solución del compuesto **2e** (4 g, 4,68 mmoles) en THF (40 mL) y se agitó a 75°C por 4 h. La compleción de la reacción se confirmó por análisis de TLC. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida y el residuo obtenido se repartió entre agua helada y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución de  $\text{NaHCO}_3$  seguido de solución de salmuera. La capa orgánica se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se evaporó a presión reducida para dar el residuo que se purificó adicionalmente por

15 cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: 0-5% acetato de etilo en hexano) para proporcionar 2,7 g del compuesto **3a** (rendimiento: 67,66%). LCMS: 852,3 (M+H)<sup>+</sup>,

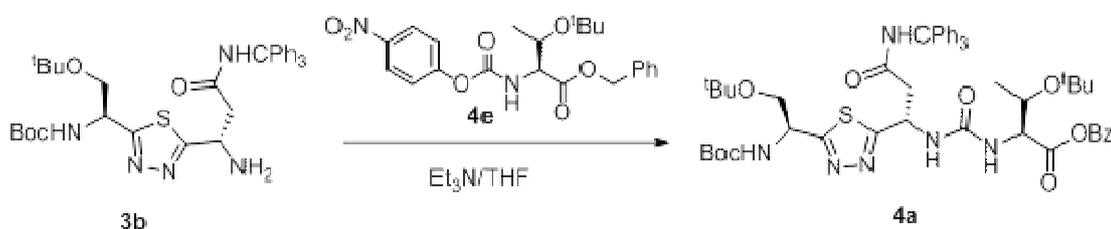
**Etapa 3b:**

20 El grupo Fmoc en el compuesto **3a** se desprotegió mediante la adición de dietilamina (3,8 mL) a la solución del compuesto **3a** (1 g, 1,17 mmoles) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3,8 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La solución resultante se concentró al vacío para obtener un residuo gomoso espeso. El compuesto crudo se purificó por cromatografía en columna de alúmina neutra (eluyente: 0-50% acetato de etilo en hexano y después 0-5% metanol en cloroformo) para conseguir 0,62 g del compuesto **3b**. LCMS: 630,5 (M+H)<sup>+</sup>.

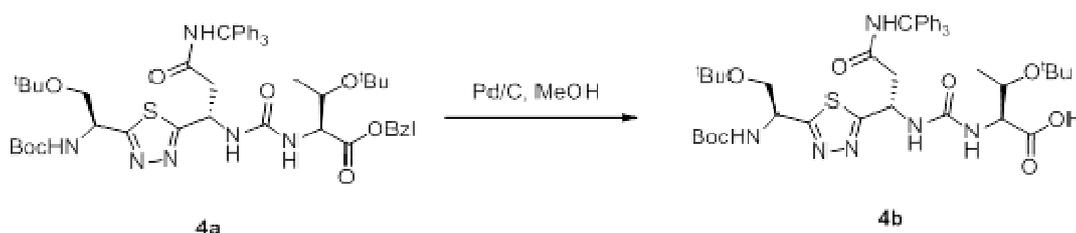
25

**Etapa 3c:**

5 A una solución del compuesto **3b** (0,6 g) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (7,5 mL), se añadieron ácido trifluoroacético (2,5 mL) y una cantidad catalítica de triisopropilsilano y se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La solución resultante se concentró al vacío para obtener 0,13 g del compuesto **3** que se purificó por el método de HPLC preparativa descrito en las condiciones experimentales. LCMS: 232,3 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 4: Síntesis del Compuesto 4****Etapa 4a:**

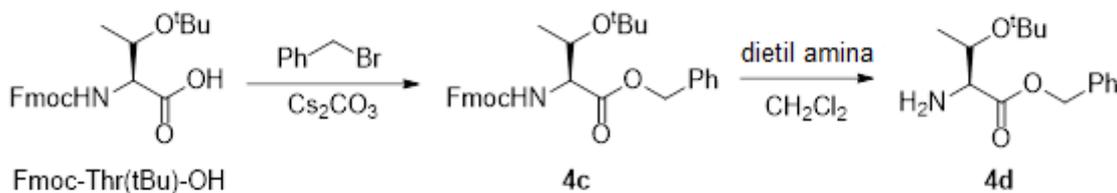
10 El enlace de urea se llevó a cabo por acoplamiento del compuesto **3b** (0,5 g, 7,9 mmoles) en THF (10 mL) a temperatura ambiente con el compuesto **4e** (0,34 g, 7,9 mmoles). El acoplamiento se inició por la adición de TEA (0,16 g, 15,8 mmoles) en THF (10 mL) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente. Después de 12 h, el THF se evaporó de la masa de reacción, y se repartió entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, salmuera, secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se evaporó a presión reducida para producir **4a**, que se purificó adicionalmente por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: 0-50% acetato de etilo en hexano) para dar 0,45 g del producto **4a** (rendimiento: 61,64%). LCMS: 921,8 (M+H)<sup>+</sup>.

**Etapa 4b:**

20 A una solución del compuesto **4a** (0,55 g) en metanol (20 mL), se añadió 10% Pd-C (0,15 g) bajo atmósfera inerte. La mezcla se agitó durante 1 h bajo atmósfera de  $\text{H}_2$ . La completación de la reacción se confirmó por análisis de TLC. El catalizador de Pd-C se eliminó por filtración a través de una almohadilla de Celite® y se lavó con 20 mL de metanol. El filtrado orgánico combinado por evaporación a presión reducida dio como resultado el aislamiento del producto **4b** (rendimiento: 0,42 g, 85,71%). LCMS: 831,5 (M+H)<sup>+</sup>.

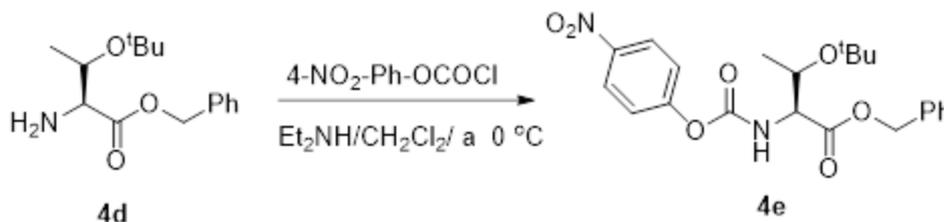
**Etapa 4c:**

5 A una solución del compuesto **4b** (0,2 g, 0,3 mmoles) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 mL), se añadieron ácido trifluoroacético (5 mL) y una cantidad catalítica de triisopropilsilano y se agitó a temperatura ambiente durante 3h. La solución resultante se concentró al vacío y el material sólido se purificó por el método de HPLC preparativa como se describió en condiciones experimentales (rendimiento: 0,065 g). HPLC:  $t_R = 14,1$  min.; LCMS: 377,3 (M+H)<sup>+</sup>.

**Síntesis del compuesto 4e, (NO<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-OCO-Thr(O<sup>t</sup>Bu)-Bzl):**

10 A una solución del compuesto Fmoc-Thr(<sup>t</sup>Bu)-OH (15 g, 37,73 mmoles) en 100 mL de DMF, se añadió Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (14,75 g, 45,2 mmoles) y la mezcla resultante se enfrió a 0 °C. A la mezcla resultante fría se añadió bromuro de bencilo (7,74 g, 45,2 mmoles) y la solución se agitó a temperatura fría de hielo por 30 min y después a temperatura ambiente por 12 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se diluyó con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, seguido de solución de salmuera y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. La solución filtrada se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: 0-30% acetato de etilo en hexano) para dar 18 g de **4c** como un sólido blanco. LCMS: 433,1 (M-O<sup>t</sup>Bu)<sup>+</sup>, 397,2 (M-OBzl)<sup>+</sup>.

15 El grupo Fmoc en el compuesto **4c** (25 g, 51,3 mmoles) se desprotegió mediante la adición de dietilamina (100 mL) al compuesto **4d** (25 g, 51,3 mmoles) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100 mL) por 1 h con agitación a temperatura ambiente. La solución resultante se concentró en vacío y el residuo espeso se purificó por cromatografía en columna de alúmina neutra (eluyente: 0-50% acetato de etilo en hexano y después 0-5% metanol en cloroformo) para proporcionar 10,6 g del compuesto **4d**. LCMS: 266,5 (M+H)<sup>+</sup>.



25 A una solución del compuesto **4d** (1,5 g, 5,65 mmoles) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (25 mL) se añadió TEA (1,14 g, 11,3 mmoles) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 5-10 min. A esta mezcla se añadió una solución de cloroformato de 4-nitrofenilo (1,4 g, 6,78 mmoles) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 mL) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La compleción de la reacción se confirmó por análisis de TLC. Después de la compleción de la reacción, se diluyó con DCM y se lavó con solución 1,0 M de bisulfato sódico seguido de solución 1,0 M de carbonato sódico. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó a presión reducida para dar el compuesto crudo **4e**, que se purificó adicionalmente por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: 0-20% acetato de etilo en hexano) para proporcionar 0,7 g del producto **4e**. <sup>1</sup>H RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 MHz): δ 1,04 (s, 9H), 1,16 (d, 3H), 4,11 (m, 1H), 5,11 (m, 3H), 6,91 (d, 2H), 7,40 (m, 5H), 8,10 (d, 2H), 8,26 (br s, 1H).

30 Los compuestos de la Tabla 3 a continuación se prepararon sobre la base de los procedimientos experimentales descritos anteriormente.

Tabla 3

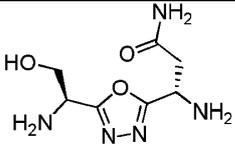
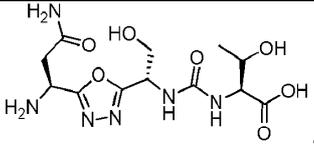
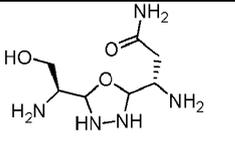
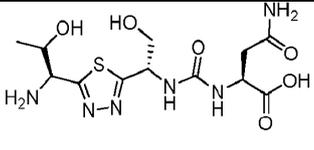
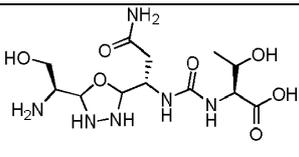
No. de Compuesto	Estructura	LCMS (M+H)+	HPLC t <sub>R</sub> en min
5.		391,1	12,43
6.		377,1	-
7.		361,1	12,21
8.		230,1	12,95
9.		375,4	11,55
10.		361,2	11,91
11.		361,1	12,08
12.		375,2	11,5
13.		389,1	11,10
14.		347,1	12,58

No. de Compuesto	Estructura	LCMS (M+H)+	HPLC t <sub>R</sub> en min
15.		376,1	12,20
16.		375,2	11,91
17.		361,2	12,34
18.		362,1	12,50
19.		348,1	12,83
20.		391,1	-

Los compuestos que se muestran en la tabla 4 de abajo, que pueden prepararse siguiendo un procedimiento similar al descrito anteriormente con una modificación adecuada conocida por los expertos en la técnica también están incluidos en el alcance de la presente solicitud.

5 **Tabla 4**

No. de Compuesto	Estructura	No. de Compuesto	Estructura
21.		26.	
22.		27.	

23.		28.	 nd
24.		29.	
25.			-

### Rescate de la proliferación de esplenocitos de ratón en presencia del PD-L1/PD-L2 recombinante:

Se usaron PD-L1 de ratón recombinante (rm-PDL-1, no. de cat: 1019-B7-100 y R&D Systems) como fuente de PD-L1.

#### 5 Requisitos:

Los esplenocitos de ratón recogidos de ratones C57 BL6 de 6-8 semanas de edad; RPMI 1640 (GIBCO, Cat # 11875); DMEM con alto contenido de glucosa (GIBCO, Cat # D6429); Suero bovino fetal [Hyclone, Cat # SH30071.03]; Penicilina (10.000 unidades/ml)-Estreptomicina (10.000µg/ml) Líquida (GIBCO, Cat # 15140-122); solución de MEM piruvato sódico 100mM (100x), líquido (GIBCO, Cat # 11360); Aminoácidos no esenciales (GIBCO, Cat # 11140); L-Glutamina (GIBCO, Cat # 25030); Anticuerpo anti-CD3 (eBiosciences - 16-0032); Anticuerpo anti-CD28 (eBiosciences - 16-0281); tampón de lisis ACK (1mL) (GIBCO, Cat # -A10492); Histopaque (densidad-1,083 gm/mL) (SIGMA 10831); Solución de azul de tripán (SIGMA-T8154); jeringa de 2 mL Luer Lock Norm Ject (Sigma 2014-12); filtro de 40 µm de células de nylon (BD FALCON 35230); Hemocitómetro (Bright line-SIGMA Z359629); Tampón FACS (PBS/0,1% BSA): Solución salina tamponada con fosfato (PBS) pH 7,2 (HiMedia TS1006) con albúmina sérica bovina al 0,1% (BSA) (SIGMA A7050) y azida sódica (SIGMA 08591); solución madre 5 mM de CFSE: la solución madre de CFSE se preparó diluyendo CFSE liofilizado con 180 µL de dimetil sulfóxido (DMSO C<sub>2</sub>H<sub>6</sub>SO, SIGMA-D-5879) y se alícuotó en tubos para su posterior uso. Las concentraciones de trabajo se titularon de 10 µM a 1 µM. (eBioscience-650850-85); 0,05% tripsina y 0,02% EDTA (SIGMA 59417C); placas de ELISA de formato de 96 pocillos (Corning CLS3390); BD FACS calibre (E6016); quimera recombinante de ratón B7-H1/PDL1 Fc, (rm-PD-L1 no. de cat: 1019-B7-100).

#### Protocolo

##### Preparación y cultivo de esplenocitos:

Los esplenocitos recogidos en un tubo falcon de 50 mL por maceración del bazo de ratón en un filtro celular de 40 µm se trataron además con 1 mL de tampón de lisis ACK durante 5 min a temperatura ambiente. Después de lavarlos con 9 mL de medio completo RPMI, las células se resuspendieron en 3 mL de PBS 1x en un tubo de 15 mL. Se añadieron cuidadosamente 3 mL de Histopaque a la parte inferior del tubo sin alterar la superposición de la suspensión de esplenocitos. Después de centrifugar a 800xg durante 20 min a temperatura ambiente, la capa opaca de esplenocitos se recogió cuidadosamente sin alterar / mezclar las capas. Los esplenocitos se lavaron dos veces con PBS 1x frío seguido de un recuento total de células usando el método de exclusión de azul de tripán y se usaron además para los ensayos basados en células.

Los esplenocitos se cultivaron en medio completo RPMI (RPMI + 10% de suero fetal bovino + 1 mM de piruvato de sodio + 10.000unidades/ml de penicilina y 10.000µg/ml de estreptomina) y se mantuvieron en una incubadora de CO<sub>2</sub> al 5% de CO<sub>2</sub> a 37°C.

##### Ensayo de proliferación CFSE:

CFSE es un colorante que difunde pasivamente en las células y se une a las proteínas intracelulares. Se trataron 1x10<sup>6</sup> células/mL de esplenocitos recogidos con 5 µM de CFSE en solución pre-calentada de 1xPBS/0,1% BSA durante 10 min a 37 °C. El exceso de CFSE se inactivó usando 5 volúmenes de medio de cultivo enfriado con hielo a las células y se incubó en hielo durante 5 min. Los esplenocitos marcados con CFSE se lavaron tres veces más con

5 medio completo RPMI enfriado con hielo. Se añadieron a los pocillos  $1 \times 10^5$  esplenocitos marcados con CFSE que contenían ya sea las células MDA-MB231 ( $1 \times 10^5$  células cultivadas en medio DMEM rico en glucosa) o PDL-1 recombinante humano (100 ng/mL) y compuestos de prueba. Los esplenocitos se estimularon con anticuerpo anti-CD3 de ratón y anti-CD28 de ratón (1  $\mu$ g/mL cada uno), y el cultivo se incubó adicionalmente durante 72 h a 37°C con 5% de CO<sub>2</sub>. Las células se recogieron y se lavaron tres veces con tampón FACS enfriado con hielo y el % de proliferación se analizó por citometría de flujo con filtros para una excitación a 488 nm y emisión a 521 nm.

**Compilación de datos, procesamiento e inferencia:**

10 El porcentaje de proliferación de esplenocitos se analizó mediante el programa FACS Cell Quest y el porcentaje de rescate de la proliferación de esplenocitos por el compuesto se estimó después de la deducción del % de valor de proliferación de fondo y la normalización respecto al % de proliferación de esplenocitos estimulados (control positivo) como 100%.

Esplenocitos estimulados: esplenocitos + estimulación anti-CD3/CD28

Proliferación de fondo: esplenocitos + anti-CD3/CD28 + PD-L1

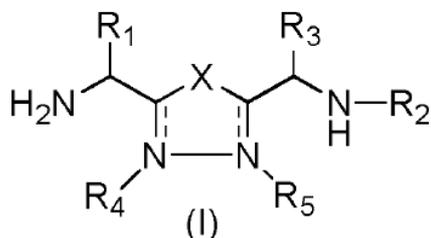
15 Proliferación del compuesto: esplenocitos + anti-CD3/CD28 + PD-L1 + compuesto. El efecto del compuesto se examinó mediante la adición de la concentración requerida del compuesto a los esplenocitos estimulados con anti-CD3/CD28 en presencia del ligando (PDL-1).

Tabla 5

No. del Compuesto	Porcentaje de rescate de la proliferación de esplenocitos (a 100 nM de concentración del compuesto)	No. del Compuesto	Porcentaje de rescate de la proliferación de esplenocitos (a 100 nM de concentración del compuesto)
1	61,2	13	75
2	80,3	14	53
3	48,4	15	69
4	60	16	56
9	74	17	53
10	58	18	68
12	92	-	-

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (I)



en donde,

5 R<sub>1</sub> representa una cadena lateral de un aminoácido seleccionado de Ser, Thr, Phe, Ala y Asn;

X es S u O;

R<sub>2</sub> es hidrógeno o -CO-Aaa;

Aaa es un residuo de aminoácido seleccionado de Ser, Asn o Thr; en donde un extremo C es un extremo libre, está amidado o está esterificado;

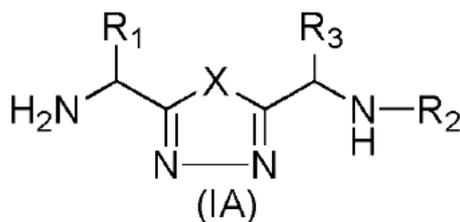
10 R<sub>3</sub> representa una cadena lateral de un aminoácido seleccionado de Ser, Ala, Glu, Gln, Asn y Asp;

---- es un enlace opcional; y

R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> independientemente son hidrógeno o están ausentes;

o una sal farmacéuticamente aceptable o un estereoisómero de este.

2. El compuesto de la reivindicación 1, que tiene una estructura de la fórmula (IA):



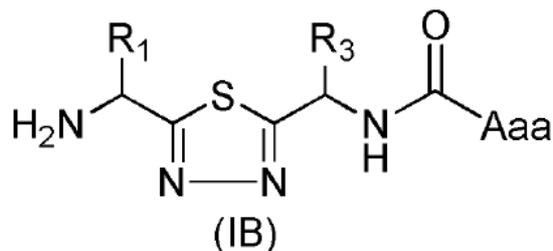
15

3. El compuesto la reivindicación 1, en donde X es S.

4. El compuesto la reivindicación 1, en donde X es O.

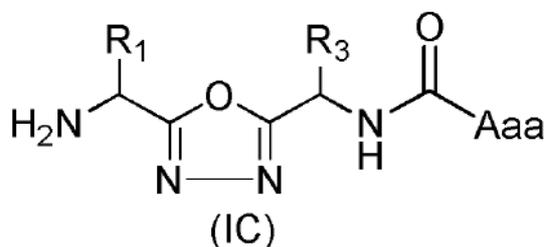
5. El compuesto la reivindicación 1, en donde R<sub>2</sub> es hidrógeno.

6. El compuesto la reivindicación 1, que tiene una estructura de la fórmula (IB):



20

7. El compuesto la reivindicación 1, que tiene una estructura de la fórmula (IC):



8. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R<sub>2</sub> es -CO-Aaa.

5 9. El compuesto de la reivindicación 1, en donde Aaa es el residuo de aminoácido seleccionado de Ser y Thr; en donde el extremo C es un extremo libre.

10. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R<sub>1</sub> representa la cadena lateral de un residuo de aminoácido Ser o Thr.

11. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R<sub>3</sub> representa la cadena lateral de un residuo de aminoácido seleccionado de Glu, Gin, Asn, y Asp.

10 12. El compuesto de la reivindicación 1, en donde:

R<sub>1</sub> representa la cadena lateral del residuo de aminoácido Ser y Thr;

R<sub>2</sub> es -CO-Aaa;

Aaa es el residuo de aminoácido seleccionado de Ser y Thr; en donde el extremo C es un extremo libre; y

R<sub>3</sub> representa la cadena lateral del residuo de aminoácido seleccionado de Glu, Gin, Asn, y Asp.

15 13. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R<sub>1</sub> representa la cadena lateral del residuo de aminoácido Ser.

14. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R<sub>1</sub> representa la cadena lateral del residuo de aminoácido Thr.

15. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R<sub>1</sub> representa la cadena lateral del residuo de aminoácido Phe.

16. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R<sub>1</sub> representa la cadena lateral del residuo de aminoácido Ala.

17. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R<sub>1</sub> representa la cadena lateral del residuo de aminoácido Asn.

20 18. El compuesto de la reivindicación 1, en donde Aaa es Thr.

19. El compuesto de la reivindicación 1, en donde Aaa es Ser.

20. El compuesto de la reivindicación 1, en donde Aaa es Asn.

21. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R<sub>3</sub> representa la cadena lateral del residuo de aminoácido Glu.

22. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R<sub>3</sub> representa la cadena lateral del residuo de aminoácido Gin.

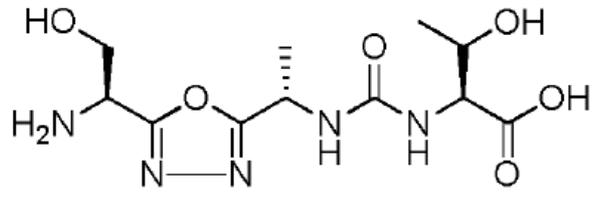
25 23. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R<sub>3</sub> representa la cadena lateral del residuo de aminoácido Asn.

24. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R<sub>3</sub> representa la cadena lateral del residuo de aminoácido Asp.

25. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R<sub>3</sub> representa la cadena lateral del residuo de aminoácido Ser.

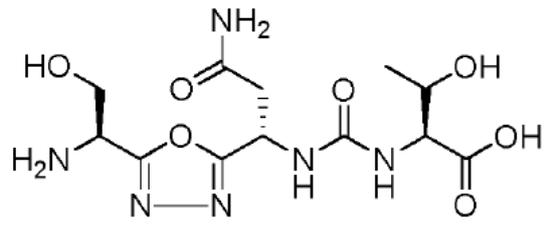
26. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R<sub>3</sub> representa la cadena lateral del residuo de aminoácido Ala.

27. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que tiene la siguiente estructura:



o la sal farmacéuticamente aceptable de este.

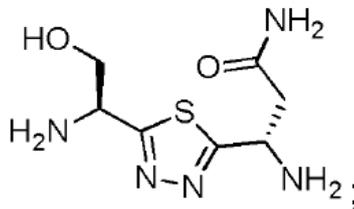
28. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que tiene la siguiente estructura:



5

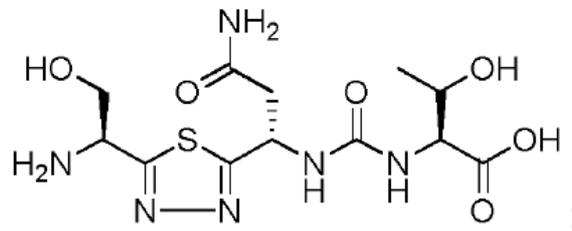
o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

29. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que tiene la siguiente estructura:



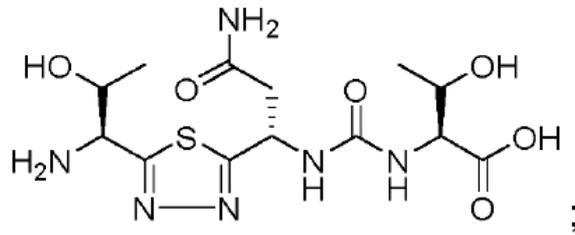
o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

10 30. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que tiene la siguiente estructura:



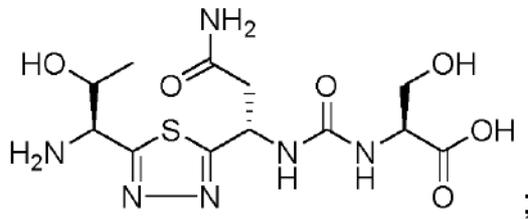
o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

31. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que tiene la siguiente estructura:



o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

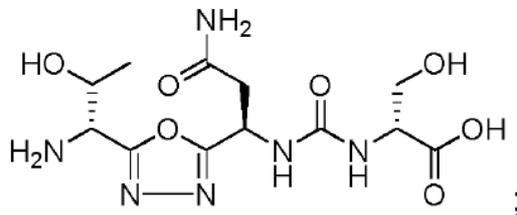
32. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que tiene la siguiente estructura:



5

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

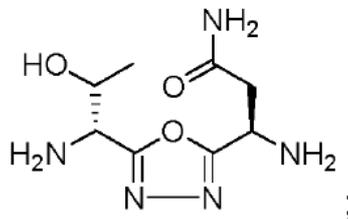
33. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que tiene la siguiente estructura:



o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

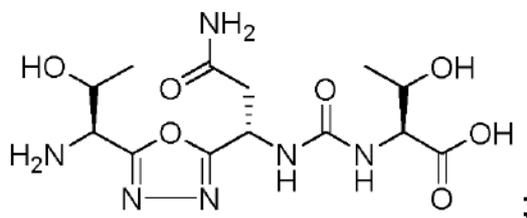
10

34. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que tiene la siguiente estructura:



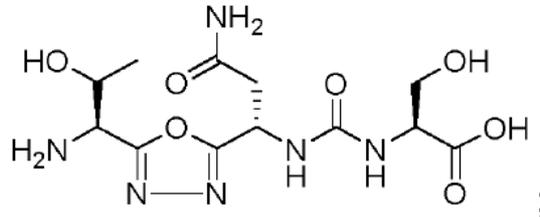
o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

35. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que tiene la siguiente estructura:



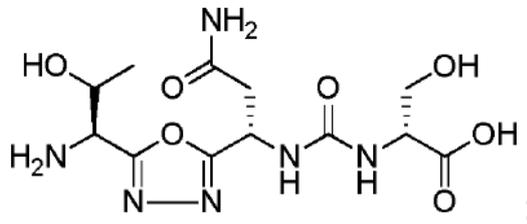
o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

36. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que tiene la siguiente estructura:



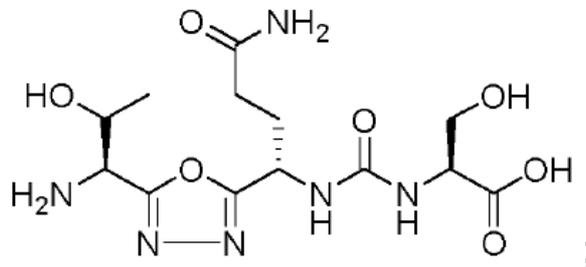
o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

5 37. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que tiene la siguiente estructura:



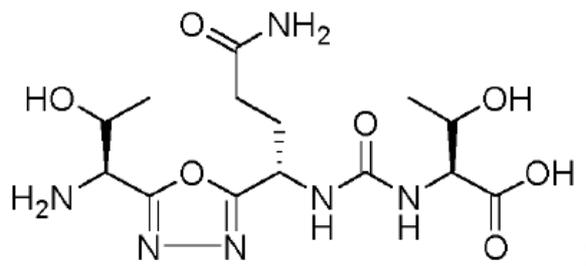
o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

38. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que tiene la siguiente estructura:



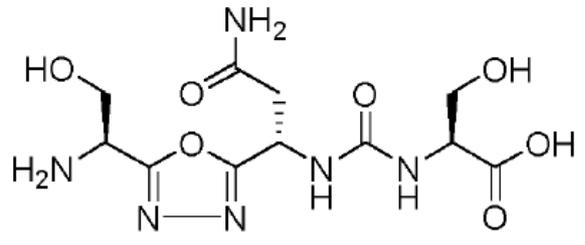
10 o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

39. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que tiene la siguiente estructura:



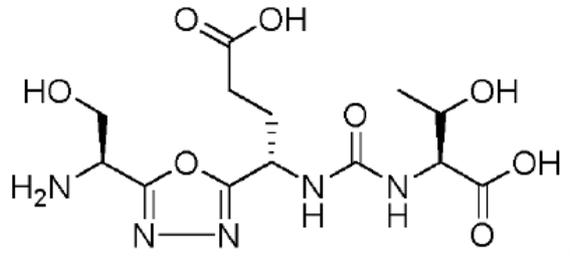
o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

40. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que tiene la siguiente estructura:



o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

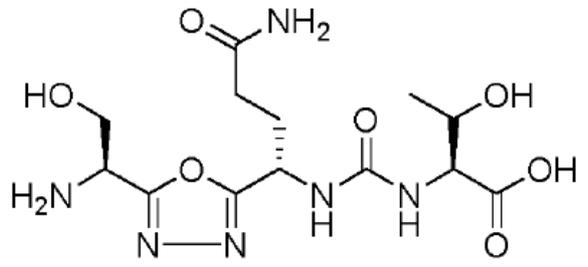
41. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que tiene la siguiente estructura:



5

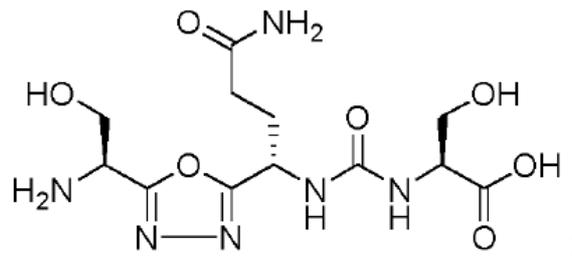
o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

42. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que tiene la siguiente estructura:



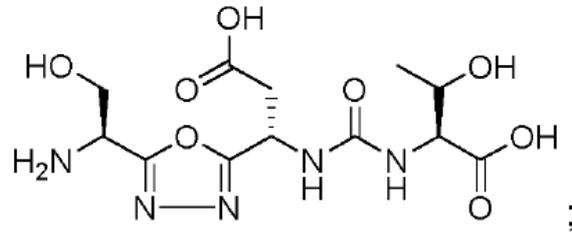
o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

10 43. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que tiene la siguiente estructura:



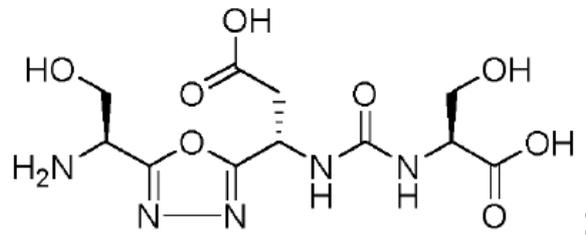
o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

44. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que tiene la siguiente estructura:



o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

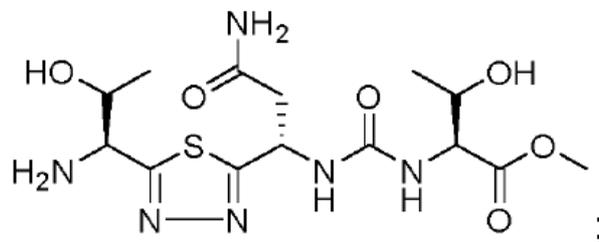
45. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que tiene la siguiente estructura:



5

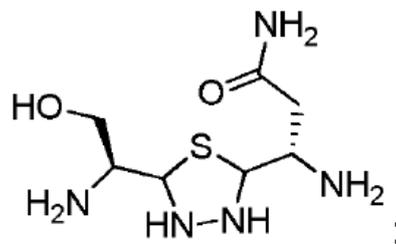
o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

46. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que tiene la siguiente estructura:



o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

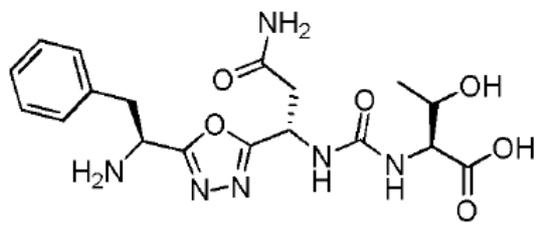
10 47. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que tiene la siguiente estructura:



o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

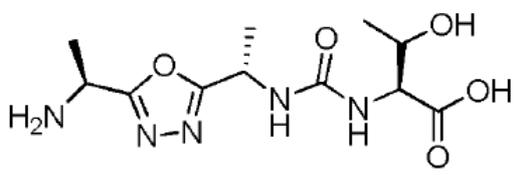


52. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que tiene la siguiente estructura:



o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

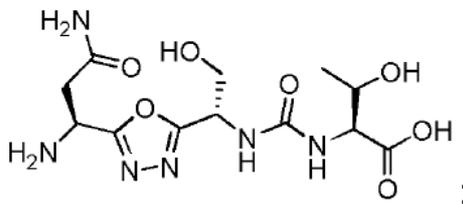
53. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que tiene la siguiente estructura:



5

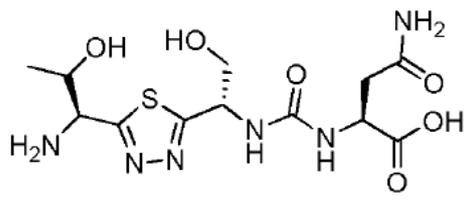
o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

54. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que tiene la siguiente estructura:



o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

10 55. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que tiene la siguiente estructura:



o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

15 56. Una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-55 o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

57. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 56, que comprende además al menos un agente farmacéutico seleccionado de un agente anticanceroso, un agente quimioterapéutico, o un compuesto antiproliferativo.

20 58. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-55, o una sal farmacéuticamente aceptable de este para uso en la modulación de una respuesta inmune mediada por la vía de señalización de PD-1.

59. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-55 o una sal farmacéuticamente aceptable de este para uso en el tratamiento del cáncer.

60. El compuesto para uso de la reivindicación 59, en donde el cáncer se selecciona de cáncer de hueso, cáncer de cabeza o cuello, cáncer de páncreas, cáncer de piel, melanoma maligno cutáneo o intraocular, carcinoma del endometrio, carcinoma del cuello uterino, carcinoma de la vagina, carcinoma de la vulva, enfermedad de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, cáncer de esófago, cáncer del intestino delgado, cáncer del sistema endocrino, cáncer de la glándula tiroides, cáncer de la glándula paratiroides, cáncer de la glándula adrenal, sarcoma de tejidos blandos, cáncer de la uretra, cáncer del pene, leucemias crónicas o agudas incluyendo leucemia mieloide aguda, leucemia mieloide crónica, leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfocítica crónica, tumores sólidos de la infancia, linfoma linfocítico, cáncer de la vejiga, cáncer del riñón o uréter, carcinoma de la pelvis renal, neoplasma del sistema nervioso central (SNC), linfoma primario del SNC, angiogénesis del tumor, tumor del eje espinal, glioma del tallo cerebral, adenoma de la pituitaria, sarcoma de Kaposi, cáncer epidermoide, cáncer de células escamosas, linfoma de células T, cánceres inducidos ambientalmente incluyendo los inducidos por el asbesto, y combinaciones de dichos cánceres.
61. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-55 o una sal farmacéuticamente aceptable de este para uso en el tratamiento de una enfermedad infecciosa.
62. El compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 61, en donde la enfermedad infecciosa es una enfermedad infecciosa bacteriana, una enfermedad infecciosa viral o una enfermedad infecciosa fúngica.
63. El compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 62, en donde la enfermedad infecciosa se selecciona de VIH, Influenza, Herpes, *Giardia*, Malaria, *Leishmania*, la infección patógena por el virus de la hepatitis (A, B, y C), virus del herpes (por ejemplo, VZV, HSV-I, HAV-6, HSV-II, y CMV, virus de Epstein Barr), adenovirus, virus de la influenza, flavivirus, ecovirus, rinovirus, virus coxsackie, coronavirus, virus sincitial respiratorio, virus de las paperas, rotavirus, virus del sarampión, virus de la rubéola, parvovirus, virus vaccinia, virus HTLV, virus del dengue, virus del papiloma, virus del molusco, poliovirus, virus de la rabia, virus JC y virus de encefalitis arboviral, infección patógena por la bacteria *chlamydia*, bacterias *Rickettsia*, micobacteria, estafilococos, estreptococos, pneumococos, meningococos y conococos, *klebsiella*, *proteus*, *serratia*, *pseudomonas*, *E. coli*, *legionella*, difteria, *salmonella*, bacilos, cólera, tétanos, botulismo, ántrax, plaga, leptospirosis, y bacterias de la enfermedad de Lyme, infección patógena por el hongo *Candida* (*albicans*, *krusei*, *glabrata*, *tropicalis*, etc.), *Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus* (*fumigatus*, *niger*, etc.), Género *Mucorales* (*mucor*, *absidia*, *rhizophus*), *Sporothrix schenkii*, *Blastomyces dermatitidis*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Coccidioides immitis* e *Histoplasma capsulatum*, e infección patógena por los parásitos *Entamoeba histolytica*, *Balantidium coli*, *Naegleria fowleri*, *Acanthamoeba* sp., *Giardia lamblia*, *Cryptosporidium* sp., *Pneumocystis carinii*, *Plasmodium vivax*, *Babesia microti*, *Trypanosoma brucei*, *Trypanosoma cruzi*, *Leishmania donovani*, *Toxoplasma gondi* o *Nippostrongylus brasiliensis*.