

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 683 356**

51 Int. Cl.:

A61K 31/38 (2006.01)
A61K 31/395 (2006.01)
C07D 273/00 (2006.01)
C07D 285/00 (2006.01)
C07D 259/00 (2006.01)
A61K 38/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **05.09.2014** **PCT/IB2014/064283**

87 Fecha y número de publicación internacional: **12.03.2015** **WO15033303**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.09.2014** **E 14781947 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.06.2018** **EP 3041468**

54 Título: **Compuestos peptidomiméticos cíclicos como inmunomoduladores**

30 Prioridad:

06.09.2013 IN 4010CH2013

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
26.09.2018

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 683 356 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

Compuestos peptidomiméticos cíclicos como inmunomoduladores

Esta solicitud reivindica el beneficio de la solicitud provisional de la India número 4010/CHE/2013, presentada el 6 de septiembre de 2013.

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a compuestos peptidomiméticos cíclicos terapéuticamente útiles como inmunomoduladores. La invención también se refiere además a las composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos peptidomiméticos cíclicos 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 sus ligandos 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).

- 15 La activación y la disfunción de células T se basan 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, las que controlan 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 muerte celular programada -1 de la proteína (PD-1) en el punto de regulación (del ciclo celular) inmune impiden la regulación de las células T y promueven la respuesta inmune contra el cáncer. Varios inhibidores de la vía PD-1 han demostrado una fuerte actividad en diversas fases de ensayos clínicos en marcha (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 con 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 resultar por lo tanto, en la descomposición de la tolerancia inmune que al final puede conducir al desarrollo de la autoinmunidad patógena. Por el contrario, las células tumorales pueden a veces co-optar la vía PD-1 para escapar de los 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 ya sea PD-1 o PD-L1 dirigidos a anticuerpos neutralizantes o proteínas de fusión. Más de cuarenta ensayos clínicos están en marcha para definir mejor el papel de PD-1 bloqueo en la 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 Adicionalmente, las solicitudes Internacionales, WO2011161699, WO2012/168944, WO2013144704 y WO2013132317 informan sobre péptidos o compuestos peptidomiméticos que son capaces de suprimir y/o inhibir la vía de señalización de muerte celular programada 1 (PD1).

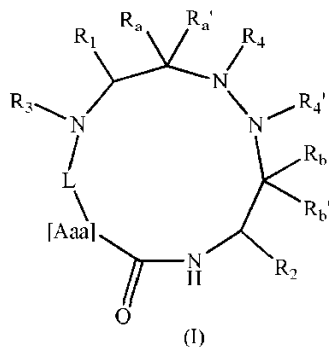
- 45 Todavía hay una necesidad de moduladores inmunitarios más potentes, mejores y/o selectivos de la vía PD-1. La presente invención proporciona compuestos peptidomiméticos cíclicos que son capaces de suprimir y/o inhibir la vía de señalización de muerte celular programada 1 (PD1).

Compendio de la invención

De acuerdo con la presente invención, los compuestos peptidomiméticos cíclicos o un estereoisómero de los mismos o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, proporcionados son capaces de suprimir y/o inhibir la vía de

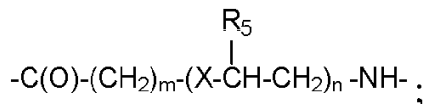
señalización de muerte celular programada 1 (PD1).

En un aspecto, la presente invención proporciona compuestos peptidomiméticos cíclicos de la fórmula (I):



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde

- 5 R_1 representa una cadena lateral de un residuo de aminoácido seleccionado entre Ala, Ser, Thr, y Leu;
 R_2 representa una cadena lateral de un residuo de aminoácido seleccionado entre Asp, Glu, Gln y Asn;
[Aaa] es un residuo de aminoácido seleccionado entre Ser, Asp, Ala, Ile, Phe, Trp, Lys, Glu y Thr;
 R_3 es hidrógeno o alquilo;
cada uno de R_4 y R_4' representa independientemente hidrógeno o alquilo;
10 tanto R_a como R_a' representan hidrógeno; o juntos son un grupo oxo (=O);
tanto R_b como R_b' representan hidrógeno; o juntos son un grupo oxo (=O);
L es



X es CH_2 , O o S;

- 15 R_5 es hidrógeno o alquilo;
m es un número entero de 1 a 3;
n es un número entero de 2 a 20.

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

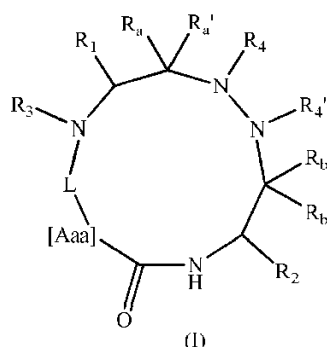
Aún en otro aspecto de la presente invención, se proporciona el uso de compuestos peptidomiméticos cíclicos de fórmula (I) y sus sales y estereoisómeros de los mismos, que son capaces de suprimir y/o inhibir la vía de señalización de muerte celular programada 1 (PD1).

Descripción detallada de la invención

- 25 La presente invención proporciona compuestos peptidomiméticos cíclicos 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 en las que se utilizan.

Cada realización se proporciona en forma de explicación de la invención, y no en forma de limitación de la invención. De hecho, resultará evidente para los expertos en la técnica que varias modificaciones y variaciones se pueden hacer en la presente invención sin apartarse del alcance o espíritu de la invención. Por ejemplo, las características que se ilustran o describen como parte de una realización, se pueden usar en otra realización para producir todavía una realización adicional. Así, se prevé que la presente invención cubra tales modificaciones y variaciones siempre que estén dentro del alcance de las reivindicaciones anexas y sus equivalentes. 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 una descripción de una realización solamente ilustrativa, y no debe interpretarse como limitante de los aspectos más amplios de la presente invención.

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



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos; en donde;

R₁ representa una cadena lateral de un residuo de aminoácido seleccionado entre Ala, Ser, Thr o Leu;

R₂ representa una cadena lateral de un residuo de aminoácido seleccionado entre Asp, Glu, Gln o Asn;

15 [Aaa] es un residuo de aminoácido seleccionado entre Ser, Asp, Ala, Ile, Phe, Trp, Lys, Glu y Thr;

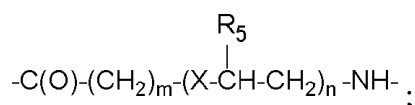
R₃ es hidrógeno o alquilo;

cada uno de R₄ y R₄' representa independientemente hidrógeno o alquilo;

tanto R_a como R_a' representan hidrógeno; o juntos son un grupo oxo (=O);

tanto R_b como R_b' representan hidrógeno; o juntos son un grupo oxo (=O);

20 L es



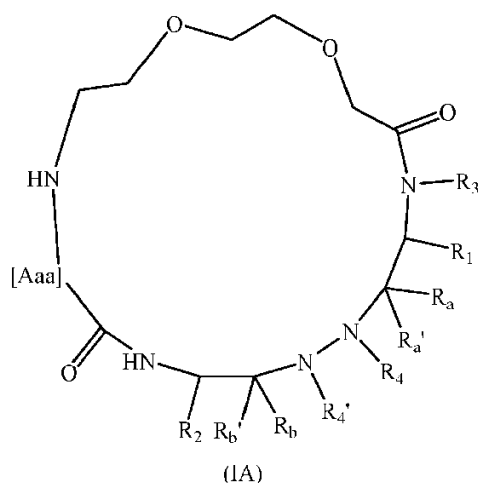
X es CH₂, O o S;

R₅ es hidrógeno o alquilo;

m es un número entero seleccionado entre 1 y 3;

25 n es un número entero seleccionado entre 2 y 20.

En una realización concreta de los compuestos de fórmula (I), la invención comprende una serie concreta de compuestos de fórmula (IA):



en donde

R₁ representa una cadena lateral de un residuo de aminoácido seleccionado entre Ala, Ser, Thr, y Leu;

R₂ representa una cadena lateral de un residuo de aminoácido seleccionado entre Glu, Gln y Asn;

5 [Aaa] es un residuo de aminoácido seleccionado entre Ser, Asp, Ala, Ile, Phe, Trp, Lys, Glu o Thr;

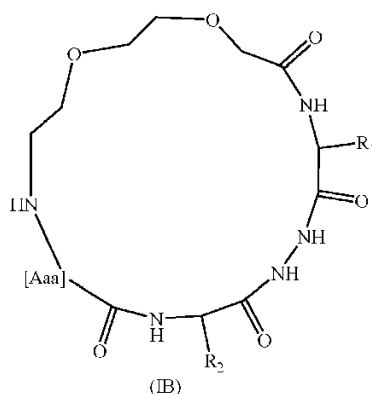
R₃ es hidrógeno o alquilo;

cada uno de R₄ y R₄' representa independientemente hidrógeno o alquilo;

tanto R_a como R_a' representan hidrógeno; o juntos son un grupo oxo (=O);

tanto R_b como R_b' representan hidrógeno; o juntos son un grupo oxo (=O).

10 En una realización concreta, de los compuestos de fórmula (I), la invención comprende una serie concreta de compuestos de fórmula (IB):



en donde,

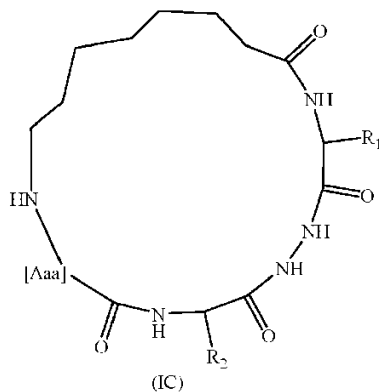
R₁ representa una cadena lateral de un residuo de aminoácido seleccionado entre Ala, Ser, Thr o Leu;

15 R₂ representa una cadena lateral de un residuo de aminoácido seleccionado entre Asp, Glu, Gln, o Asn;

[Aaa] es un residuo de aminoácido seleccionado entre Ser, Asp, Ala, Ile, Phe, Trp, Lys, Glu o Thr.

En otra realización más de los compuestos de fórmula (I)

la invención comprende una serie concreta de compuestos de fórmula (IC):



en donde,

R_1 representa una cadena lateral de un residuo de aminoácido seleccionado entre Ala, Ser, Thr, o Leu;

5 R_2 representa una cadena lateral de un residuo de aminoácido seleccionado entre Asp, Glu, Gln, o Asn;

[Aaa] es un residuo de aminoácido seleccionado entre Ser, Asp, Ala, Ile, Phe, Trp, Lys, Glu o Thr.

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

R_1 representa una cadena lateral de un residuo de aminoácido seleccionado entre Ser, o Thr;

10 R_2 representa una cadena lateral de un residuo de aminoácido seleccionado entre Asp, Asn o Glu; [Aaa] es un residuo de aminoácido seleccionado entre Ser, o Thr;

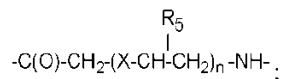
R_3 , R_4 y R_4' son independientemente hidrógeno;

tanto R_a como R_a' juntos son un grupo oxo (=O); tanto R_b como R_b' juntos son un grupo oxo (=O); L es $-C(O)-(CH_2)_m-(X-CH_2-CH_2)_n-NH-$;

X es CH_2 u O;

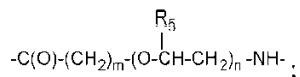
15 m es un número entero entre 1 y 3; n es un número entero entre 2 y 20; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Las realizaciones de más abajo son ilustrativas de la presente invención. En una realización, se proporcionan específicamente compuestos de fórmula (I), en los que L es



20 en donde X, n y R_5 son los mismos definidos en la fórmula (I).

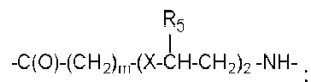
En otra realización, se proporcionan específicamente compuestos de la fórmula (I), en los que L es



en donde m, n y R_5 son los mismos definidos en la fórmula (I).

25 En otra realización más, se proporcionan específicamente compuestos de la fórmula (I), en los que L es $-C(O)-(CH_2)_m-(X-CH_2-CH_2)_n-NH-$; en donde m, n y X son los mismos definidos en la fórmula (I).

En otra realización más, se proporcionan específicamente compuestos de la fórmula (I), en los que L es

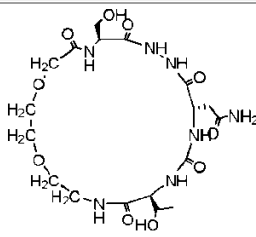
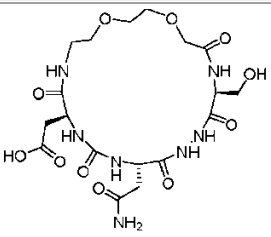
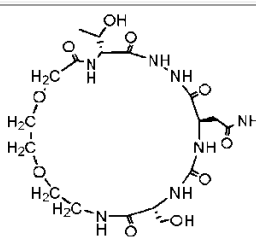
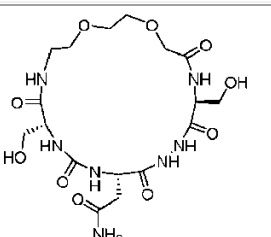
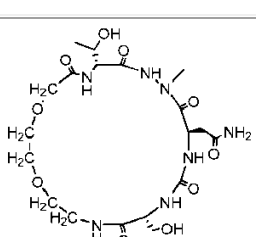
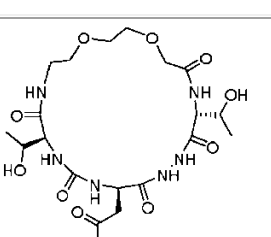
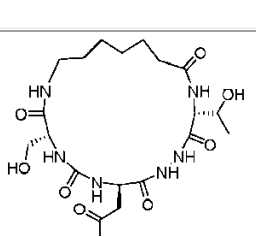
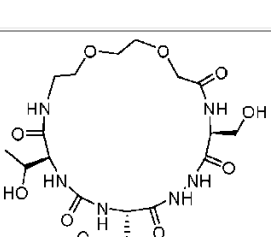
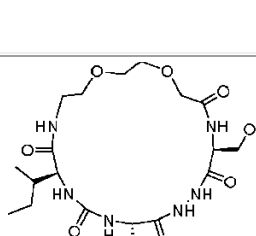
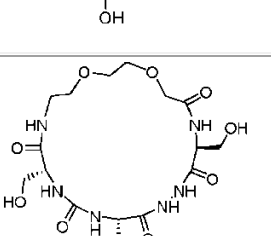


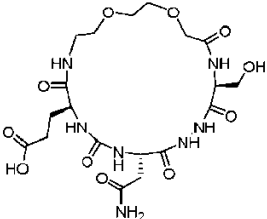
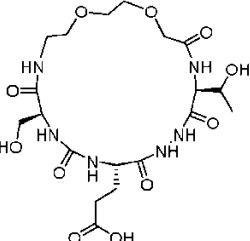
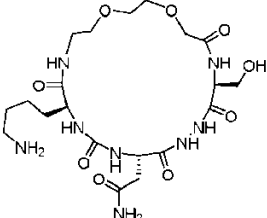
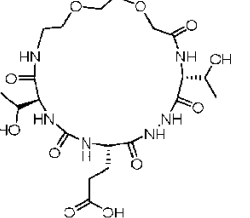
en donde m, X y R₅ son los mismos definidos en la fórmula (I).

- 5 En otra realización más, se proporcionan específicamente los compuestos de la fórmula (I), en los que L es -C(O)-CH₂-(OCH₂CH₂)₂-NH-.
- En otra realización, se proporcionan específicamente compuestos de la fórmula (I), (IA), (IB) y (IC) en los que R₁ es la cadena lateral de Ser.
- En otra realización más, se proporcionan específicamente compuestos de la fórmula (I), (IA), (IB) y (IC) en los que R₁ es la cadena lateral de Thr.
- 10 En otra realización más, se proporcionan específicamente compuestos de la fórmula (I), (IA) y (IB) en los que R₂ es la cadena lateral de Asp.
- En otra realización más, se proporcionan específicamente compuestos de la fórmula (I), (IA), (IB) y (IC) en los que R₂ es la cadena lateral de Asn.
- 15 En otra realización más, se proporcionan específicamente compuestos de la fórmula (I), (IA), (IB) y (IC) en los que R₂ es la cadena lateral de Glu.
- En otra realización más, se proporcionan específicamente compuestos de la fórmula (I), (IA), (IB) y (IC) en los que [Aaa] es Ser.
- En otra realización más, se proporcionan específicamente compuestos de la fórmula (I), (IA), (IB) y (IC) en los que [Aaa] es Thr.
- 20 En otra realización más, se proporcionan específicamente compuestos de la fórmula (I), (IA) y (IB) en los que [Aaa] es Asp.
- En otra realización más, se proporcionan específicamente compuestos de la fórmula (I), (IA), y (IB) en los que [Aaa] es Lys o Ile.
- 25 En otra realización más, se proporcionan específicamente compuestos de la fórmula (I), (IA) y (IB), en los que uno, más o todos los aminoácidos, son D aminoácidos.
- En otra realización más, se proporcionan específicamente compuestos de la fórmula (I) y (IA), en los que R₄' es alquilo C₁-C₅ tal como metilo.
- En otra realización más, se proporcionan específicamente compuestos de la fórmula (I) y (IA), en los que R₄ es alquilo C₁-C₅ tal como metilo.
- 30 En otra realización más, se proporcionan específicamente compuestos de la fórmula (I) y (IA), en los que tanto R_a como R_a' son hidrógeno.
- En otra realización más, se proporcionan específicamente compuestos de la fórmula (I) y (IA), en los que tanto R_b como R_b' son hidrógeno.
- 35 En otra realización más, se proporcionan específicamente compuestos de la fórmula (I) y (IA) en los que tanto R_a como R_a' representan juntos un grupo oxo (=O).
- En otra realización más, se proporcionan específicamente compuestos de la fórmula (I) y (IA) en los que tanto R_b como R_b' representan juntos un grupo oxo (=O).
- En otra realización más, se proporcionan específicamente compuestos de la fórmula (I) y (IA), en los que tanto R₄ como R₄' son hidrógeno.
- 40 En otra realización más, se proporcionan específicamente compuestos de la fórmula (I) y (IA), en los que R₃ es hidrógeno.

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

TABLA 1

Núm. Compuesto	Estructura	Núm. Compuesto	Estructura
1.		8.	
2.		9.	
3.		10.	
4.		11.	
5.		12.	

Núm. Compuesto	Estructura	Núm. Compuesto	Estructura
6.		13.	
7.		14.	

y

o una sal o un estereoisómero farmacéuticamente aceptables de los mismos.

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

5 En una realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 o una sal o un estereoisómero farmacéuticamente aceptables del mismo, y un portador o excipiente farmacéuticamente aceptables.

En una realización, dicha composición farmacéutica comprende adicionalmente al menos uno de un agente contra el cáncer, un agente quimioterapéutico o un compuesto antiproliferativo.

10 En una realización, la presente invención proporciona los compuestos descritos en la presente invención para su uso como un medicamento.

En una realización, la presente invención proporciona los compuestos descritos en la presente invención para su uso como un medicamento para el tratamiento del cáncer.

15 En una realización, la presente invención proporciona los compuestos descritos en la presente invención para su uso como un medicamento para el tratamiento de una enfermedad infecciosa bacteriana, una enfermedad infecciosa viral o una enfermedad infecciosa fúngica.

20 En una realización, la presente invención proporciona los compuestos descritos en la presente invención para su uso en la preparación de un medicamento para el tratamiento del cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer de pulmón, melanoma, cáncer de próstata y cáncer renal, 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, 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 la esófago, cáncer del intestino delgado, cáncer del sistema endocrino, cáncer de la glándula tiroides, cáncer de la glándula paratiroides, cáncer de la glándula suprarrenal, 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, neoplasias del sistema nervioso central (SNC), linfoma primario del SNC, angiogénesis del tumor, tumor eje espinal, glioma del tallo cerebral, adenoma de la pituitaria, sarcoma de Kaposi, cáncer epidermoide, cáncer de células escamosas, linfoma de células T, cánceres

ambientalmente inducidos incluyendo los inducidos por el asbesto y combinaciones de dichos cánceres.

En una realización, la presente invención proporciona los compuestos descritos en la presente invención para su uso en el tratamiento del cáncer.

En una realización, la presente invención proporciona los compuestos descritos en la presente invención para su uso en el tratamiento de una enfermedad infecciosa bacteriana, una enfermedad infecciosa viral o una enfermedad infecciosa fúngica. También se describe un método de tratamiento del 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 inhibir el crecimiento de células tumorales y/o las metástasis mediante la administración de una cantidad eficaz del compuesto de la presente invención al sujeto que lo necesita.

Las células tumorales mencionadas incluyen cáncer tal como, pero no limitado a, melanoma, cáncer renal, cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de colon y cáncer de pulmón, cáncer de hueso, cáncer pancreático, cáncer de piel, cáncer de cabeza o cuello, melanoma maligno cutáneo o intraocular, cáncer de útero, cáncer de ovario, cáncer rectal, cáncer de la región anal, cáncer de estómago, cáncer testicular, carcinoma de las trompas de Falopio, carcinoma de endometrio, carcinoma de cuello de útero, carcinoma de vagina, carcinoma de vulva, Enfermedad de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, cáncer de esófago, cáncer de intestino delgado, cáncer del sistema endocrino, cáncer de la glándula tiroides, cáncer de la glándula paratiroidea, cáncer de la glándula suprarrenal, sarcoma de tejidos blandos, cáncer de uretra, cáncer de pene, leucemia crónica o aguda incluyendo leucemia mieloide aguda, leucemia mieloide crónica, leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfocítica crónica, tumores sólidos de la infancia, linfoma linfocítico, cáncer de vejiga, cáncer de riñón o uréter, carcinoma de pelvis renal, neoplasia maligna del sistema nervioso central (SNC), linfoma primario de SNC, angiogénesis tumoral, tumor de la médula espinal, glioma del tallo cerebral, adenoma de pituitaria, sarcoma de Kaposi, cáncer epidermoide, cáncer de células escamosas, linfoma de células T, cánceres inducidos ambientalmente incluyendo los inducidos por amianto, y combinaciones de dichos cánceres. También se describe un método de tratamiento de las infecciones a través de la inmunopotenciación causada por la inhibición de la señal inmunosupresora inducida por PD-1, PD-L1, o PD-L2, en donde el método comprende la administración de una cantidad eficaz del compuesto de la presente invención al sujeto que lo necesita.

La enfermedad infecciosa incluye pero sin limitarse a HIV, Influenza, Herpes, Giardia, Malaria, Leishmania, la infección patógena por el virus de la hepatitis (A, B, & C), virus del herpes (por ejemplo, VZV, HSV-I, HAV-6, HSV-II, y CMV, virus 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 bacterias 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 e Histoplasma capsulatum, y 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 gondii, Nippostrongylus brasiliensis.

Los compuestos de la presente invención se pueden usar como fármacos sencillos o como un producto farmacéutico 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 puede 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, diario un par de días, diario por 3

días, diario por 2 días, diario 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 menos que la dosificación anterior puede a veces funcionar lo suficientemente bien, o una dosificación más alta puede ser necesaria en algunos casos.

- 5 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.
- 10 Un medicamento concomitante que comprende los compuestos de la presente invención y otro fármaco se pueden administrar como una combinación del preparado 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.
- 15

La dosificación del otro fármaco puede ser adecuadamente seleccionada, basada 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 adecuadamente de acuerdo con la edad y el peso de un sujeto 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 por masa, basado en 1 parte por 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.

20

25

Enfermedades en que el uso concomitante ejerce un efecto preventivo y/o terapéutico no están particularmente limitados. El medicamento concomitante se puede usar para cualquier enfermedad, mientras que complementa y/o mejora la eficacia preventiva y/o terapéutica del compuesto de la presente invención.

- 30 El compuesto de la presente invención se puede usar con un quimioterapéutico existente de forma concomitante o en forma de mezcla. 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 de la hormona, inhibidor de la aromatasa, un inhibidor de glicoproteína P, derivado del complejo platino, otros fármacos inmunoterapéuticos y otros medicamentos contra el cáncer. Además, se puede usar con un tratamiento adicional 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.
- 35

En una realización, el compuesto(s) de la presente invención se puede usar con otros inmunomoduladores y/o un agente potenciador concomitante o en forma de 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- α , β , o γ , IL-1, IL-2, IL-3, IL-12, poli (I:C) y C_pG.

40

En otra realización, los agentes potenciadores incluyen ciclofosfamida y análogos de ciclofosfamida, anti-TGF β e imatinib (Gleevec), 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, antraciclinas, oxaliplatino, doxorrubicina, antagonistas de TLR4, y antagonistas de IL-18.

- 45 A menos que se especifique 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 aquí, las siguientes definiciones se suministran para facilitar la comprensión de la presente invención.

50 Como se usa aquí, el término "alquilo" se refiere a un radical de cadena hidrocarbonada que incluye solamente átomos de carbono e hidrógeno en la cadena principal, que no contiene ninguna insaturación, que tiene de uno a veinte átomos de carbono (es decir, alquilo C₁-C₂₀) o de uno a diez átomos de carbono (es decir, alquilo C₁-C₁₀) o de uno a cinco átomos de carbono (es decir, alquilo C₁-C₅) y que está anclado al resto de la molécula por un enlace sencillo, p.ej.,

incluyendo, pero sin limitarse a metilo, etilo, propilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, isopentilo o neopentilo. A menos que se exponga o se cite lo contrario, todos los grupos alquilo descritos o reivindicados en la presente memoria pueden ser de cadena lineal o ramificados, sustituidos o no sustituidos.

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

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

Como se usa aquí, 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.

Como se usa aquí, el término "que incluyen", así como otras formas, tales como "incluyen", "incluye", "incluido," no es limitante.

- 10 "Sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a 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 de forma de la sal farmacéuticamente aceptable del ingrediente activo además
15 puede proporcionar este ingrediente activo por primera vez con una propiedad farmacocinética deseada que no tuvo 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.

- 20 El término "estereoisómero" se refiere a cualquier enantiómero, diastereoisómero o isómero geométrico de los compuestos de la fórmula (I), cuando sean quirales o cuando llevan uno o más dobles enlaces. Cuando el 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 los productos intermedios
25 se pueden separar en compuestos enantioméricos mediante medidas químicas o físicas conocidas por la persona con experiencia en la técnica o aun emplearse como tal en la síntesis. En el caso de aminas racémicas, diastereómeros se forman a partir de la mezcla por reacción con un agente de resolución ópticamente activo. 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 N-protectados adecuados (por ejemplo N-benzoilprolina o N-bencenosulfonilprolina), o los diversos ácidos alcanforsulfónicos 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 derivados suralmente o inmovilizados sobre gel de sílice).

- 35 El término "sujeto" incluye los mamíferos (especialmente 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 compuesto(s) de la presente invención que (i) trata o previene la enfermedad en particular, trastorno o síndrome (ii) atenúa, aminora o elimina uno o más síntomas de la enfermedad, trastorno, síndrome en particular, o (iii) previene o retrasa la aparición de uno o más
40 síntomas de la enfermedad, trastorno o síndrome en particular, descrito en la presente invención. En el caso del cáncer, la cantidad terapéuticamente eficaz del fármaco puede reducir el número de células de cáncer; reducir el tamaño del cáncer; inhibir (es decir, disminuir en alguna medida y detener alternativamente) la infiltración de células cancerígenas en órganos periféricos; suprimir (es decir, disminuir 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
45 cantidad suficiente para disminuir o aliviar las enfermedades infecciosas, los síntomas de las infecciones causadas por bacterias, virus y hongos.

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

Tabla 2

Nombre	Código de 3 letras	Nombre	Código de 3 letras
Alanina	Ala	Leucina	Leu
Asparagina	Asn	Lisina	Lys
Ácido aspártico	Asp	Fenilalanina	Phe
Ácido glutámico	Glu	Serina	Ser
Glutamina	Gln	Treonina	Thr
Isoleucina	Ile	Triptófano	Trp

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

- 5 °C (grados Celsius); δ (delta); % (porcentaje); salmuera (solución de NaCl); s ancho (singlete ancho); Bzl (Bencilo); Cbz (Carboxibencilo); Cbz-Cl (Cloroformiato de bencilo); CH₂Cl₂/DCM (Diclorometano); Cs₂CO₃ (Carbonato de cesio); DMF (Dimetil formamida); DMSO (Dimetil sulfóxido); DIPEA/DIEA (N,N-Diisopropil etilamina); DMSO-d₆ (DMSO deuterado); d (Doblete); EtOAc (Acetato de etilo); Et₂NH (Dietilamina); Fmoc (Fluorenilmetiloxycarbonilo); F-moc-Cl (Cloruro de fluorenilmetiloxycarbonilo); g o gr (gramos); H o H₂ (Hidrógeno); H₂O (agua); HOBt/HOBT (1-hidroxibenzotriazol); HCl (Ácido clorhídrico); h o hr (Horas); HATU (Hexafluorofosfato de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio/metanaminio); Hz (Hertz); HPLC (cromatografía líquida de alta resolución); LCMS (cromatografía líquida acoplada a espectroscopía de masa); MeOH/CH₃OH (Metanol); mmol (Milimoles); M (Molar); μ L/ μ L (Microlitro); mL (Mililitro); mg (Miligramo); min (Minutos); m (Multiplete); mm (Milímetro); MHz (Megahertz); MS (ES) (Espectroscopía de masa de ionización por electrospray); min (Minutos); Na (Sodio); NaOBu^t (terc-Butóxido de sodio); NH₂NH₂·H₂O (Hidrato de hidrazina); Na₂SO₄ (Sulfato sódico); N₂ (Nitrógeno); RMN (Espectroscopía de resonancia magnética nuclear); NaHCO₃ (Bicarbonato de sodio); Pd-C (Paladio sobre carbono); Pd/C al 10% (Paladio activado con carbono al 10%); Pd(OH)₂ (Hidróxido de paladio); PD-L1 (Ligando 1 de muerte celular programada); PD-L2 (Ligando 2 de muerte celular programada 1); prep-HPLC/HPLC preparativa (Cromatografía de líquidos de alta resolución Preparativa); PyBOP (Hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio; RT/rt (Temperatura ambiente); S (Singlete); ^tBu/^tBu (Butilo terciario); TEA/Et₃N (Trietil amina); TFA (Ácido trifluoroacético); TLC (Cromatografía de capa fina); THF (Tetrahidrofurano); TFA/CF₃COOH (Ácido trifluoroacético); t (Triplete); t_R = (Tiempo de retención); etc.

Sección experimental

- 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 variaciones conocidas de las condiciones y procesos de los siguientes procedimientos preparativos se pueden usar 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.

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.

30 Purificación y caracterización de compuestos

Método de HPLC analítica: La HPLC analítica se realizó usando una columna ZIC HILIC 200 A° (4,6 mm × 250 mm, 5 μ m), Régimen de Flujo: 1,0 mL/min. Las condiciones de elución usadas son: tampón A: 5 mmol 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.

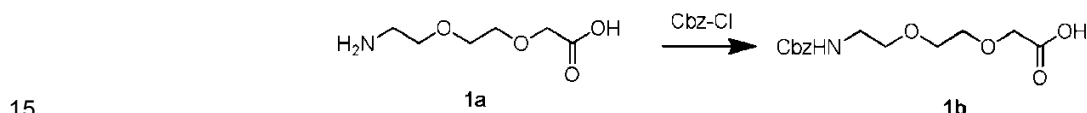
Método A de HPLC preparativa: La sustancia bruta se purificó mediante HPLC preparativa utilizando una columna ZIC HILIC 200A° (21,2 mm × 150 mm, 5 µm). Las condiciones de elución utilizadas son Eluyente: A: 5 mmol de acetato de amonio B: Acetonitrilo, Régimen de flujo: 18 mL/min. El compuesto se hizo eluir mediante elución con gradiente durante 0-3 min = 90% tampón B, 3-20 min = 90-40% tampón B con una régimen de Flujo de 20 mL/min.

5 **Método B de HPLC preparativa:** La HPLC preparativa se realizó usando una columna ZIC HILIC 200 A^o (10 mm × 250 mm, 5 µm), Régimen de Flujo: 5,0 ml/min. Las condiciones de elución usadas son: Tampón A: 5 mmol de acetato de amonio, Tampón B: Acetonitrilo, Equilibrado de la columna con 90 % de tampón B y elución en 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 Agilent 1100 serie G1315 B DAD, usando una columna de MS Mercury o usando Agilent LC/MSD VL cuadrupolo simple con HPLC Agilent 1100 serie G1315 B DAD, usando una columna Mercury o usando MS Shimadzu LCMS 2020 cuadrupolo simple con un sistema UFLC Prominence con SPD-20 A DAD.

Ejemplo 1: Síntesis del Compuesto 1

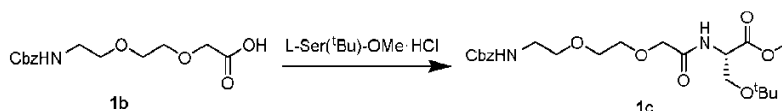
Etapas 1a :



Se añadieron hidróxido de sodio (12,2 g, 305 mmol) y Cbz-Cl (12,5 g, 73 mmol) a una solución del compuesto **1a** (10,0 g, 61 mmol) en agua (100 mL) y se agitaron a temperatura ambiente durante 3 h. La integridad de la reacción se confirmó por análisis de TLC.

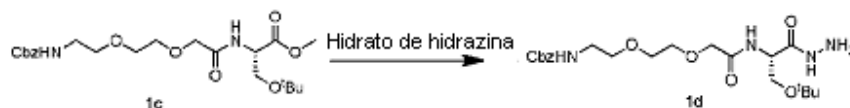
20 La masa de reacción se repartió entre solución de ácido cítrico y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó a presión reducida para obtener 11 g del compuesto **1b** (Rendimiento: 61.1%). LCMS: 298.0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Etapas 1b :

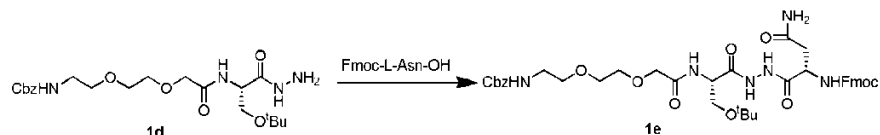


25 Se añadió lentamente DIPEA (3,5 g, 26,8 mmol) a una solución agitada de compuesto **1b** (4,0 g, 13,4 mmol) y HATU (5,6 g, 14,7 mmol) en DMF (50 mL) y se dejó en agitación a la temperatura ambiente durante 5 minutos más. A la mezcla de reacción anterior se le añadió lentamente L-Ser(Bu)-OMe·HCl (3,5 g, 20,1 mmol) y se agitó a la temperatura ambiente durante 12 h. La integridad de la reacción se confirmó mediante análisis de TLC. La mezcla de reacción se sofocó con hielo, el sólido precipitado se filtró y se recrystalizó en CH₂Cl₂ para proporcionar 6 g del compuesto **1c**, LCMS: 454,8(M+H)⁺.

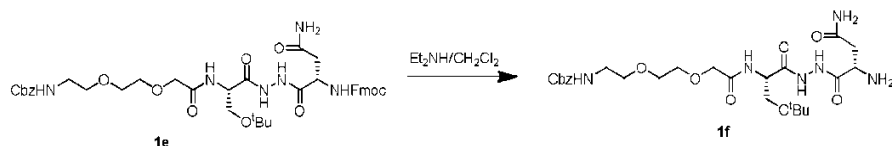
30 **Etapas 1c:**



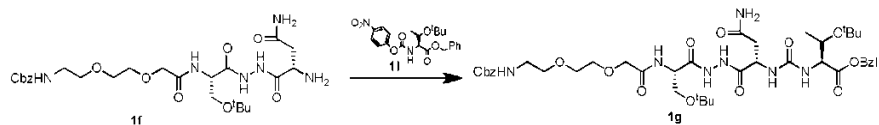
Se añadió lentamente solución de hidrato de hidrazina al 99% (10 mL) a una solución agitada del compuesto **1c** (6 g) en metanol (50 mL) y se agitó a la temperatura ambiente durante 2 h. La integridad de la reacción se confirmó mediante TLC. La mezcla de reacción al evaporarse a presión reducida proporcionó 5,8 g del compuesto **1d**. LCMS: 455.0 (M+H)⁺.

Etapla 1d:

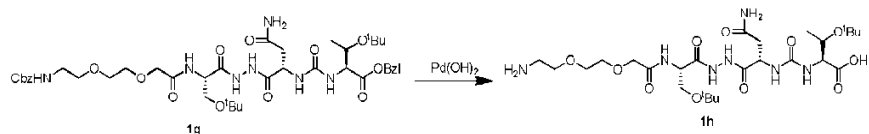
Se añadió lentamente DIPEA (3,3 g, 25,4 mmol) a una solución agitada del compuesto **1d** (5,8 g, 12,7 mmoles), HATU (5,8 g, 15,2 mmol) en DMF (50 mL) y se dejó en agitación a la temperatura ambiente durante 5 min. Se añadió adicionalmente Fmoc-L-Asn-OH (4,9 g, 14,0 mmol) a la mezcla de reacción y se agitó a la temperatura ambiente durante 12 h. La integridad de la reacción se confirmó mediante análisis de TLC. La mezcla de reacción se sofocó a continuación con hielo, el sólido precipitado se filtró y se recrystalizó en CH₂Cl₂ para proporcionar 5,9 g de compuesto **1e**, LCMS: 791,0 (M+H)⁺.

Etapla 1e:

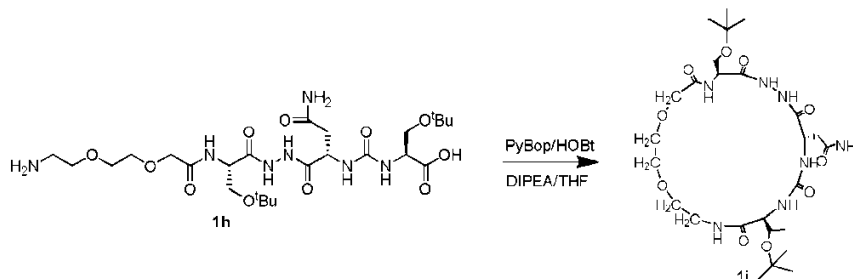
El grupo Fmoc del compuesto **1e** [(5,9 g en CH₂Cl₂ (60 mL))] se desprotegió utilizando dietilamina (60 mL) y la integridad de la reacción se confirmó mediante análisis de TLC. La mezcla de reacción al evaporarse a presión reducida proporcionó 1,6 g del compuesto **1f**. LCMS: 568,8 (M+H)⁺.

Etapla 1f:

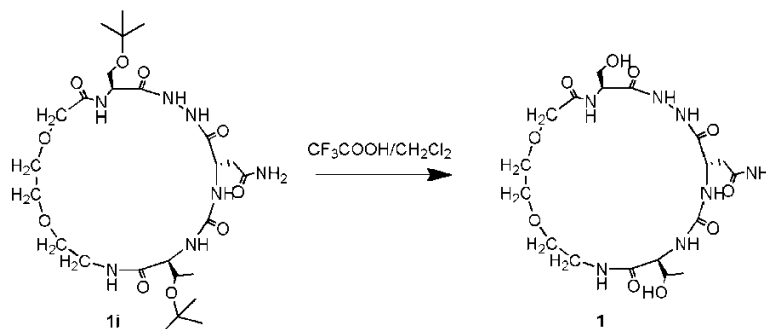
Se disolvieron el compuesto **1l** (1,3 g, 3,0 mmol) y el compuesto **1f** (1,60 g, 2,8 mmol) en THF (10 mL) y se agitaron a la temperatura ambiente. El acoplamiento se inició mediante la adición de trietilamina (0,57 g, 5,6 mmol) a la mezcla de reacción anterior y la reacción se dejó en agitación durante 12 h a la temperatura ambiente. La integridad de la reacción se confirmó mediante análisis de TLC. La capa orgánica se lavó con NaHCO₃, solución de ácido cítrico, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó a presión reducida para proporcionar 0,45 g del compuesto **1g**.

Etapla 1g:

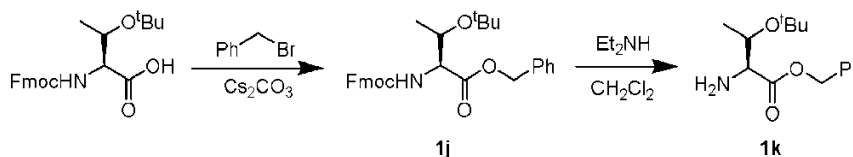
Se llevó a cabo la desprotección del grupo Cbz y el éster bencílico en el compuesto **1g** (0,45 g) en metanol utilizando hidróxido de paladio (0,5 g) durante 1 h a la temperatura ambiente. La integridad de la reacción se confirmó mediante análisis de TLC. Se eliminó el hidróxido de paladio mediante filtración en un lecho de celite® y el producto filtrado se evaporó a presión reducida para proporcionar 0,34 g del compuesto **1h**. LCMS: 636,0 (M+H)⁺.

Etapas 1h:

Se llevó a cabo la ciclación del compuesto **1h** (0,1 g, 0,15 mmol) utilizando HOBt (0,06 g, 0,47 mmol) y PyBOP (0,24 g, 0,47 mmol) en THF (50 mL). La reacción se inició mediante la adición lenta de DIPEA (0,06 g, 0,47 mmol) y adicionalmente se agitó a la temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla de reacción se evaporó y se lavó con éter dietílico para proporcionar 0,05 g del compuesto **1i**. LCMS: 617,9 (M+H)⁺.

Etapas 1i:

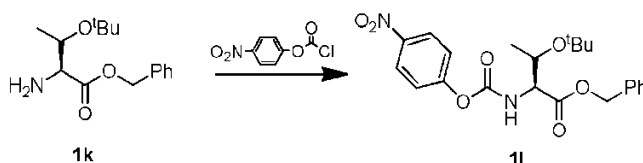
El grupo protector sensible a los ácidos del compuesto **1i** [(0,08 g) en CH₂Cl₂ (0,9 mL)] se eliminó utilizando TFA (0,9 mL). La mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 4 h, seguido de evaporación y lavado con éter dietílico proporcionando 0,05 g del compuesto **1** bruto. La materia sólida bruta se purificó utilizando el método A de HPLC preparativa descrito en condiciones experimentales (rendimiento: 9 mg). LCMS: 506,4 (M+H)⁺; HPLC: t_R = 12,3 min.

Síntesis del compuesto 1l (NO₂-C₆H₄-OCO-Thr(^tBu)-OBzl):

A una solución de Fmoc-Thr(^tBu)-OH (15,0 g, 37,7 mmol) en 100,0 mL de DMF, se le añadió Cs₂CO₃ (14,8 g, 45,2 mmol) y la mezcla resultante se enfrió a 0°C. A la mezcla de reacción enfriada se le añadió bromuro de bencilo (7,74 g, 34,5 mmol) y la solución se agitó durante 30 min a la temperatura de refrigeración con hielo seguido de temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró adicionalmente a presión reducida y se diluyó con acetato de etilo (150 mL). La capa orgánica se lavó con agua (2 × 100 mL), salmuera (1 × 100 mL) y se secó sobre Na₂SO₄. La solución filtrada se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (Eluyente: acetato de etilo en hexano al 0-30%) para proporcionar 18,5 g del intermedio **1j** en forma de un sólido de color blanco. LCMS: 433,1 (M-O^tBu+H)⁺.

El grupo Fmoc del compuesto **1j** (10,0 g, 20,5 mmol) en CH₂Cl₂ (40,0 mL) se desprotegió mediante agitación con dietilamina (40,0 mL) durante 1 h a la temperatura ambiente. La solución resultante se concentró a vacío y el residuo espeso se purificó mediante cromatografía en columna sobre alúmina neutra (Eluyente: acetato de etilo en hexano al 0-

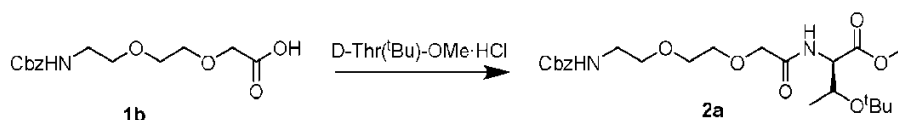
50%, después metanol en cloroformo al 0-5%) para proporcionar 3,5 g del intermedio **1k** (Rendimiento: 70%). LCMS: 266,5 (M+H)⁺.



Se añadió TEA (1,2 g, 12,0 mmol) a una solución agitada del intermedio **1k** (1,6 g, 6,0 mmol) en CH₂Cl₂ (30 mL). Se añadió solución de cloroformato de 4-nitrofenilo (1,3 g, 6,6 mmol) en CH₂Cl₂ (10 mL) a la solución agitada anterior y la reacción se dejó continuar durante 12 h a la temperatura ambiente. La integridad de la reacción se confirmó mediante análisis de TLC. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con CH₂Cl₂ (50 mL) y se lavó con 1,0 M de bisulfato de sodio (50 mL × 2) y carbonato de sodio 1,0 M (50 mL × 2), se secó sobre Na₂SO₄, y se evaporó a presión reducida para proporcionar el compuesto **1l** bruto, que se purificó adicionalmente mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: acetato de etilo en hexano al 0-20%) para proporcionar 0,8 g del compuesto **1l**. RMN-¹H (DMSO-d₆, 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 (s ancho, 1H).

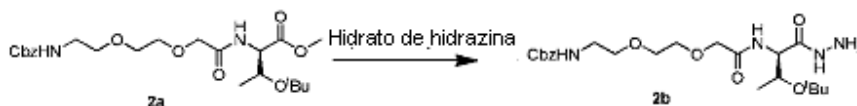
Ejemplo 2: Síntesis del compuesto 2

Etapas 2a:



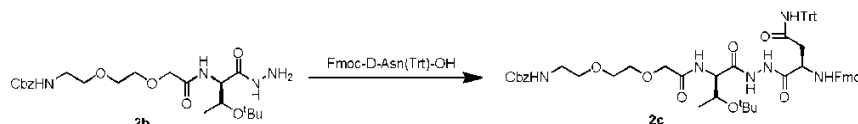
Se añadió lentamente DIPEA (2,71 g, 21 mmol) a una solución agitada del compuesto **1b** (3,12 g, 10,5 mmol), HATU (4,41 g, 11,6 mmol) en DMF (30 mL) y se dejó en agitación a la temperatura ambiente durante 5 min. A la mezcla de reacción anterior se le añadió lentamente D-Thr(tert-butyl)-OMe·HCl (2,0 g, 10,5 mmol) y se agitó a la temperatura ambiente durante 12 h. La integridad de la reacción se confirmó mediante análisis de TLC. La mezcla de reacción se sofocó a continuación con hielo, el producto precipitado se filtró y se recristalizó en CH₂Cl₂ para proporcionar 4,2 g del compuesto **2a**. LCMS: 491,2 (M+Na)⁺.

Etapas 2b:

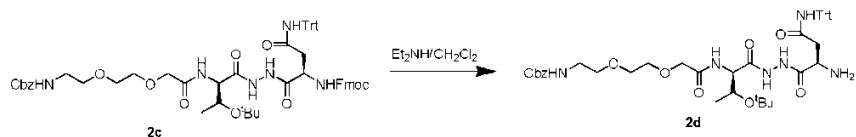


Se añadió lentamente solución de hidrato de hidrazina al 99% (5 mL) a una solución agitada del compuesto **2a** (4,2 g) en metanol (40 mL) y la integridad de la reacción se confirmó mediante análisis de TLC. La mezcla de reacción al evaporarse a presión reducida proporcionó 4,2 g del compuesto **2b** (Rendimiento: 90%). LCMS: 469,4 (M+H)⁺.

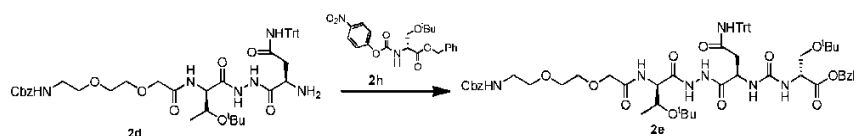
Etapas 2c:



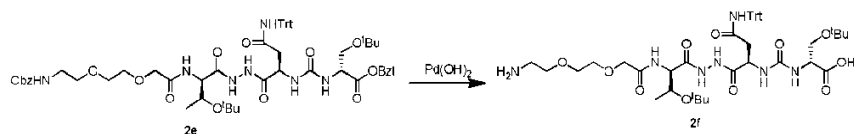
Se añadió lentamente DIPEA (2,7 mL, 20,9 mmol) a una solución agitada del compuesto **2b** (4,9 g, 10,5 mmol), HATU (4,8 g, 12,5 mmol) en DMF (50 mL). A la solución agitada anterior, se le añadió Fmoc-D-Asn(Trt)-OH (6,2 g, 10,5 mmol) y se agitó adicionalmente a la temperatura ambiente durante 12 h. La integridad de la reacción se confirmó mediante análisis de TLC. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (30 mL) y se lavó con carbonato de sodio 1,0 M (20 mL × 2), ácido cítrico al 10% (20 mL × 2), agua (20 mL × 2), se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó a presión reducida para proporcionar 10 g del intermedio bruto **2c** y adicionalmente se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: MeOH en EtOAc al 0-5%) para proporcionar 5 g del compuesto **2c**. LCMS: 1047,7 (M+H)⁺.

Etapas 2d:

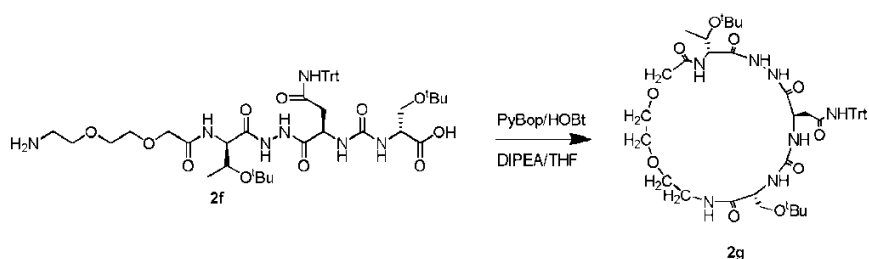
La desprotección de Fmoc del compuesto **2c** [(3,2 g) en CH_2Cl_2 (10 mL)] se llevó a cabo utilizando dietilamina (10 mL). La integridad de la reacción se confirmó mediante análisis de TLC. La solución resultante al evaporarse a presión reducida proporcionó 1,2 g del compuesto **2d**.

Etapas 2e:

Se añadió lentamente trietilamina (0,32 g, 3,2 mmol) para iniciar el acoplamiento del compuesto **2d** (1,3 g, 1,6 mmol) y el compuesto **2h** (0,79 g, 1,9 mmol) en THF (20 mL). La solución resultante se dejó adicionalmente en agitación durante 12 h a la temperatura ambiente y la integridad de la reacción se confirmó mediante análisis de TLC. La capa orgánica se lavó con NaHCO_3 , solución de ácido cítrico, salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó a presión reducida para proporcionar 1,3 g del compuesto **2e**.

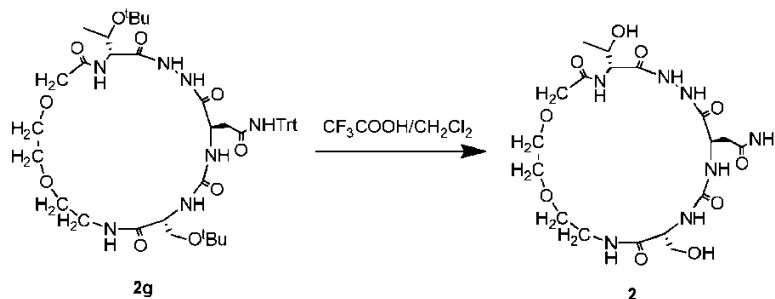
Etapas 2f:

Se llevó a cabo la desprotección del grupo Cbz y el éster bencílico en el compuesto **2e** (1,3 g) en metanol utilizando hidróxido de paladio (1,0 g) durante 1 h a la temperatura ambiente. La integridad de la reacción se confirmó mediante análisis de TLC. El hidróxido sobre paladio se eliminó mediante filtración en un lecho de celite® y el producto filtrado se evaporó a presión reducida para proporcionar 0,45 g del compuesto **2f**. LCMS: 878,4 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Etapas 2g:

Se añadió lentamente DIPEA (0,2 g, 1,5 mmol) a una solución agitada del compuesto **2f** (0,45 g, 0,51 mmol), HOBt (0,21 g, 1,53 mmol) y PyBOP (0,8 g, 1,53 mmol) en THF (200 mL). La mezcla de reacción se agitó adicionalmente a la temperatura ambiente durante 12 h. La integridad de la reacción se confirmó mediante análisis de TLC. La mezcla de reacción se evaporó y se lavó con éter dietílico para proporcionar 0,41 g del intermedio **2g**. LCMS: 860,7 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Etapas 2h:



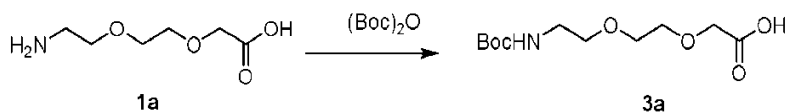
5

Síntesis de 2h (NO₂-C₆H₁₄-OCO-D-Ser(^tBu)-OBzl):

El compuesto se sintetizó utilizando un procedimiento similar al ilustrado en (ejemplo 1, compuesto **11**) utilizando Fmoc-D-Ser(^tBu)-OH en lugar de Fmoc-Thr(^tBu)-OH para proporcionar 1 g de material bruto de **2h**.

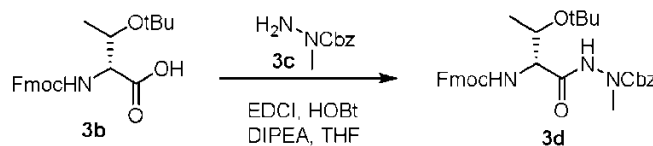
10

Etapas 3a:



15

Etapas 3b:

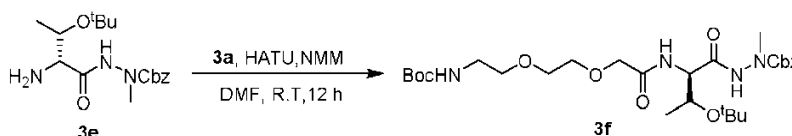


20

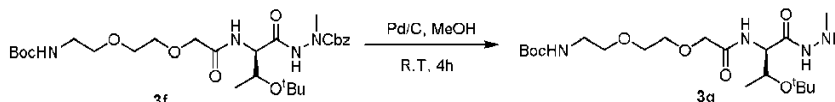
25

Etapla 3c:

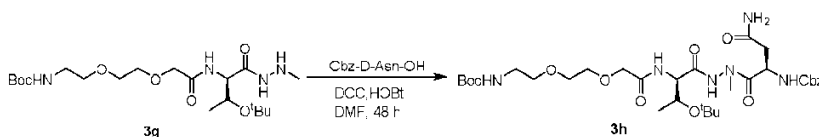
A una solución agitada del compuesto **3d** (5 g, 8,9 mmol) en DCM seco, se le añadió gota a gota dietilamina (50 mL) a -10°C y se agitó durante 1 h a la temperatura ambiente. Una vez completada la reacción, la mezcla se evaporó a presión reducida para proporcionar un compuesto bruto. El compuesto bruto se purificó con un lavado de n-pentano/éter dietílico (1:1), y se secó a alto vacío para proporcionar 3,5 g del compuesto **3e**. LCMS: 338,58 (M+H)⁺.

Etapla 3d:

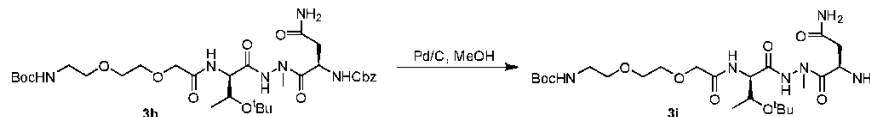
Se añadió lentamente NMM (1,4 mL, 14,0 mmol) a una solución agitada del compuesto **3a** (3 g, 11,3 mmol), el compuesto **3e** (4,3 g, 12,9 mmol) y HATU (6,5 g, 17,1 mmol) en DMF (75 mL) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó adicionalmente durante 6 h a la temperatura ambiente. El progreso de la reacción se controló mediante TLC. Una vez completada, la masa de reacción se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó a presión reducida para proporcionar un compuesto bruto. El compuesto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (Eluyente: hexano en acetato de etilo al 50%) para proporcionar 4,8 g del compuesto **3f**, LCMS: 583,7 (M+H)⁺.

Etapla 3e:

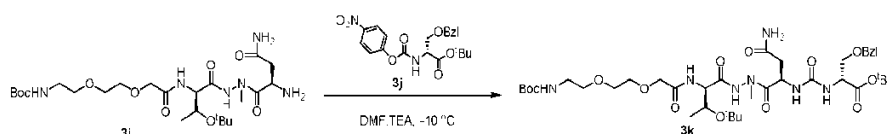
A una solución agitada del compuesto **3f** (4,5 g, 7,7 mmol) en MeOH, se le añadió lentamente Pd/C (2,0 g) y se agitaron en atmósfera de H₂ durante 4 h a la temperatura ambiente. El progreso de la reacción se controló mediante TLC. Una vez completada, la masa de reacción se filtró a través de celite® y se lavó con MeOH (2 × 150 mL). El producto filtrado resultante se evaporó a presión reducida para proporcionar 3 g del compuesto **3g** LCMS: 448,6 (M+H)⁺.

Etapla 3f:

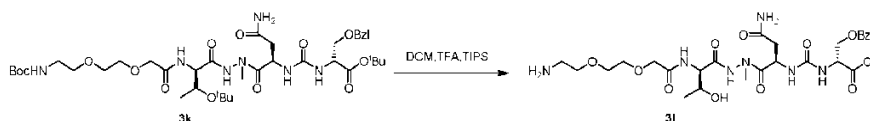
A una solución agitada de Cbz-D-Asn-OH (1,78 g, 6,7 mmol) y compuesto **3g** (3,0 g, 6,8 mmol) en DMF (75 mL), se le añadieron lentamente DCC (4,12 g, 20,3 mmol) y HOBT (1,8 g, 13,5 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó durante 48 h a la temperatura ambiente. El progreso de la reacción se controló mediante TLC. Una vez completada, la masa de reacción se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó a presión reducida para proporcionar el compuesto bruto. El compuesto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (malla 60-120) (Eluyente: MeOH en DCM al 4%) para proporcionar 2,5 g del Compuesto **3h**, LCMS: 697,50 (M+H)⁺.

Etapla 3g:

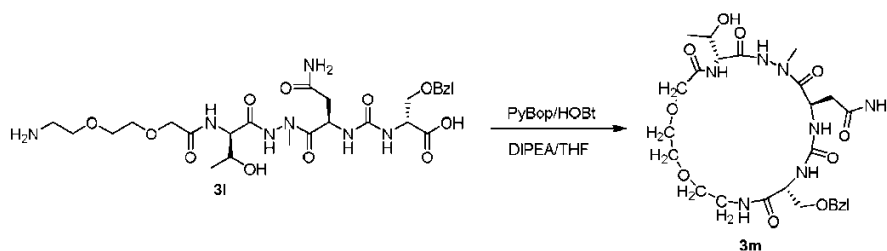
A una solución agitada del compuesto **3h** (2,5 g, 3,6 mmol) en MeOH (50 mL), se le añadió Pd/C (1,2 g) y se agitó en atmósfera de H₂ durante 4 h a la temperatura ambiente. El progreso de la reacción se controló mediante TLC. Una vez completada, la masa de reacción se filtró a través de celite® y se lavó con MeOH (2 × 150 mL). El producto filtrado resultante se evaporó a presión reducida para proporcionar 1,5 g del compuesto **3i**, LCMS: 563,6 (M+H)⁺.

Etapla 3h:

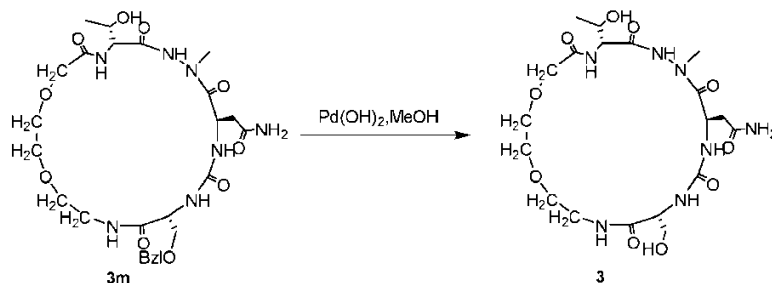
El compuesto **3i** (1,3 g, 2,3 mmol), TEA (0,43 mL, 3,5 mmol) en DMF (25 mL) se añadieron gota a gota a una solución de **3j** (1,1 g, 2,6 mmol) a -10°C. La mezcla se agitó adicionalmente a la temperatura ambiente durante 2h. El progreso de la reacción se controló mediante TLC. Una vez completada, la masa de reacción se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con NaHCO₃, solución de ácido cítrico, salmuera, a continuación la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó a presión reducida para proporcionar un producto bruto. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (malla 60-120) (hexano/acetato de etilo (10:90) como eluyente) para proporcionar 1,2 g del compuesto **3k**. LCMS: 840,6 (M+H)⁺.

Etapla 3i:

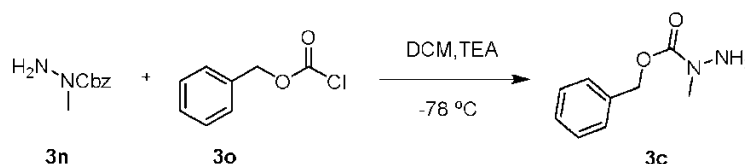
A una solución del compuesto **3k** (1,0 g, 1,2 mmol) en CH₂Cl₂ (10 mL), se le añadieron ácido trifluoroacético (10 mL) y una cantidad catalítica de triisopropilsilano y se agitaron durante 3 h a la temperatura ambiente para eliminar los grupos protectores sensibles a los ácidos. La solución resultante se concentró a vacío y se lavó con éter dietílico para proporcionar 1,0 g del compuesto bruto **3l**, LCMS: 628,65 (M+H)⁺.

Etapla 3j:

A una solución agitada del compuesto **3l** (1,0 g, 1,5 mmol) en THF, se le añadieron lentamente PyBOP (2,4 g, 4,7 mmol), HOBt (0,6 g, 4,7 mmol) y DIPEA (0,8 mL, 4,7 mmol) y se agitaron durante 12 h a la temperatura ambiente. La masa de reacción se repartió entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó a presión reducida para proporcionar un compuesto bruto. El compuesto bruto se lavó con éter dietílico para proporcionar 0,8 g del compuesto **3m**, LCMS: 610,5 (M+H)⁺.

Etapas 3k:

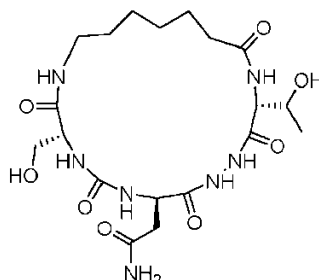
A una solución agitada del compuesto **3m** (0,8 g, 1,3 mmol) en MeOH (30 mL), se le añadió Pd(OH)_2 (0,4 g) y se agitaron en atmósfera de H_2 durante 4 h a la temperatura ambiente. El progreso de la reacción se controló mediante TLC. Una vez completada, la masa de reacción se filtró a través de celite® y se lavó con MeOH (2×150 mL). El producto filtrado resultante se evaporó a presión reducida para proporcionar 0,7 g del compuesto **3**. LCMS: 520,5 ($\text{M}+\text{H}$)⁺; HPLC: t_R = 9,9 min.

Síntesis del intermedio 3c:

A una solución agitada del compuesto **3n** (4 g, 88,3 mmol) y el compuesto **3o** (10,2 mL, 71,2 mmol) en DCM (150 mL), se le añadió gota a gota TEA (14,4 mL, 105 mmol) a -78°C . Se dejó que la mezcla de reacción alcanzara la temperatura ambiente y se agitó durante 12 h. El progreso de la reacción se controló mediante TLC. Una vez completada, la masa de reacción se repartió entre agua y DCM. La capa orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó a presión reducida para proporcionar un compuesto bruto y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (malla 60-120) (Eluyente: acetato de etilo en hexano al 80%) para proporcionar 10 g del Compuesto **3c**, LCMS: 181,18 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Síntesis de 3j ($\text{NO}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{-OCO-D-Ser(Bzl)-O}^t\text{Bu}$):

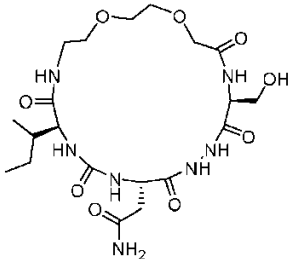
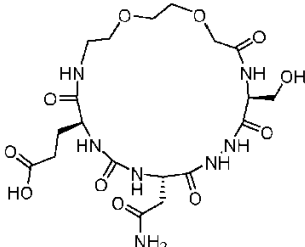
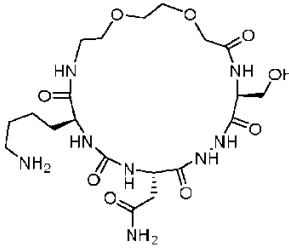
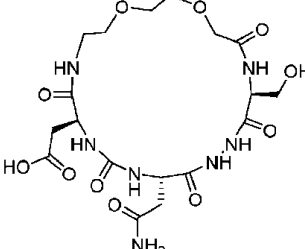
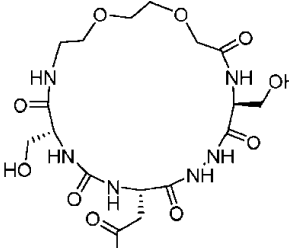
El compuesto se sintetizó utilizando un procedimiento similar al ilustrado en (ejemplo 1, compuesto **1k**) utilizando Fmoc-D-Ser(Bzl)-O^tBu en lugar de Fmoc-Thr(^tBu)-OH para proporcionar 1,5 g del compuesto **3j**.

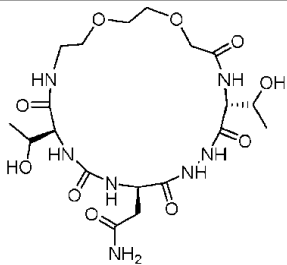
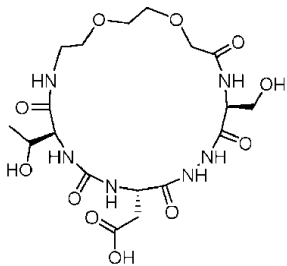
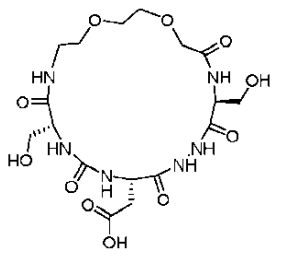
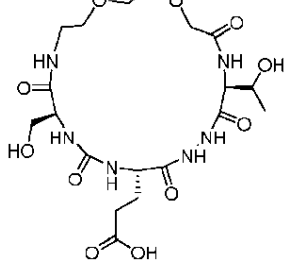
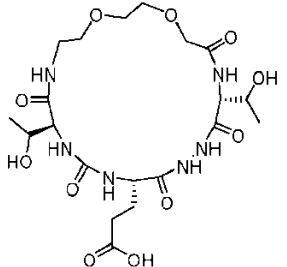
Ejemplo 4: Síntesis del compuesto 4

El compuesto se sintetizó utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 2 (compuesto **2**) utilizando ácido 7-aminoheptanoico en lugar del compuesto **1a** para proporcionar 0,3 g del material bruto del compuesto del título. El material sólido bruto se purificó utilizando la HPLC preparativa descrita en condiciones experimentales. LCMS: 488,2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺; HPLC: t_R = 11,9 min.

Los compuestos de la siguiente tabla 3 se prepararon basándose en los procedimientos experimentales descritos anteriormente.

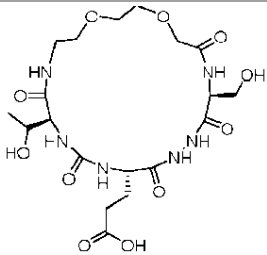
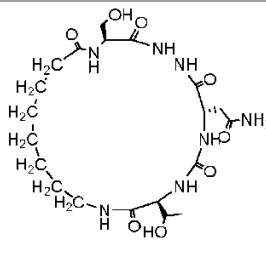
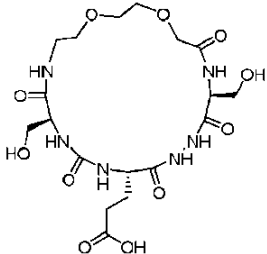
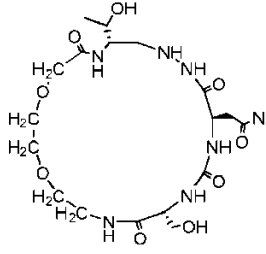
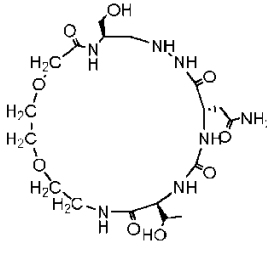
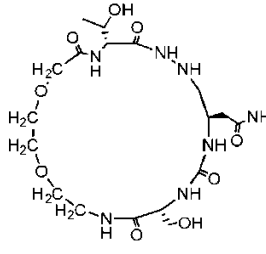
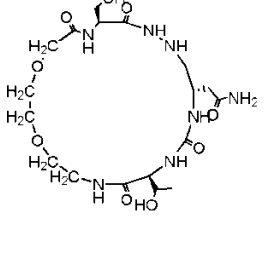
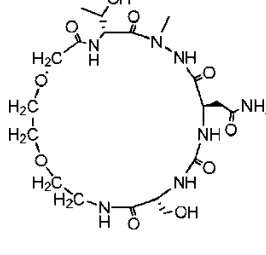
Tabla 3

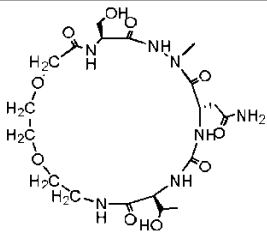
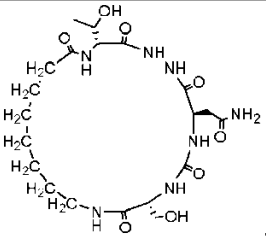
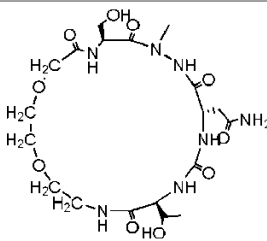
Núm. Compuesto	Estructura	LCMS (M+H) ⁺	HPLC (t _R en min.)
5.		518,2	9,7
6.		534,2	12,4
7.		532,9	-
8.		520,2	9,03
9.		492,1	12,9

Núm. Compuesto	Estructura	LCMS (M+H) ⁺	HPLC (t _R en min.)
10.		520,2	11,23
11.		507,2	11,96
12.		493,2	8,35
13.		521,3	12,2
14.		535,4	11,2

Los compuestos que se muestran en la tabla 4 de más 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.

Tabla 4

Núm. Compuesto	Estructura	Núm. Compuesto	Estructura
15.		21.	
16.		22.	
17.		23.	
18.		24.	

Núm. Compuesto	Estructura	Núm. Compuesto	Estructura
19.		25.	
20.		-	-

Ejemplo 5: Rescate de la proliferación de esplenocitos de ratón en presencia del PD-L1 recombinante:

Se utilizaron PD-L1 de ratón recombinante (rm-PDL-1, núm. cat: 1019-B7-100 R&D Systems) como fuente de PD-L1.

Requisitos:

- 5 Esplenocitos de ratón cosechados de ratones C57 BL6 de 6-8 semanas de edad; RPMI 1640 (GIBCO, Núm. de Cat. 11875); DMEM con alto contenido de glucosa (GIBCO, Núm. de Cat. D6429); Suero bovino fetal [Hyclone, Núm. de Cat. SH30071.03]; Penicilina (10.000 unidades/ml)-Estreptomicina (10.000 µg/ml) Líquido (GIBCO, Núm. de Cat. 15140-122); MEM con solución de piruvato sódico 100 mM (100x), Líquido (GIBCO, Núm. de Cat. 11360); Aminoácidos no esenciales (GIBCO, Núm. de Cat. 11140); L-Glutamina (GIBCO, Núm. de Cat. 25030); anticuerpo Anti-CD3 (eBiosciences – 16-0032); anticuerpo Anti-CD28 (eBiosciences – 16-0281); ACK tampón de lisis (1mL) (GIBCO, Núm. de Cat. -A10492); Histopaque (densidad-1.083 gm/mL) (SIGMA 10831); solución Azul tripán (SIGMA-T8154); jeringa Luer Lock Norm Ject de 2 mL (Sigma 2014-12); filtro de células de nailon 40 µm (BD FALCON 35230); Hemocitómetro (Bright Line-SIGMA Z359629); tampón FACS (PBS/BSA al 0,1%); Solución salina tamponada con fosfato (PBS) pH 7,2 (HiMedia TS1006) con albúmina de suero bovino al 0,1% (BSA) (SIGMA A7050) y azida sódica (SIGMA 08591); solución de partida de CFSE 5 mM: la solución de partida de CFSE se preparó diluyendo CFSE liofilizado con 180 µL de dimetil sulfoxido (DMSO C₂H₆SO, SIGMA-D-5879) y se dividió en alícuotas en tubos para su posterior uso. Las concentraciones de trabajo se titularon de 10 µM a 1 µM. (eBioscience-650850-85); Tripsina al 0,05% y EDTA al 0,02% (SIGMA 59417C); placas de ELISA en formato de 96 pocillos (Corning CLS3390); calibre BD FACS (E6016); quimera de Fc de B7-H1/PDL1 recombinante de ratón, (rm-PD-L1 Núm. de Cat.: 1019-B7-100).

20 Protocolo

Preparación y cultivo de esplenocitos:

- 25 Los esplenocitos se cultivaron en un tubo falcon de 50 mL por maceración del bazo de ratón en un filtro celular de 40 µm y se trataron adicionalmente con 1 ml de tampón de lisis ACK durante 5 min a temperatura ambiente. Después de lavar con 9 mL de medio RPMI completo, las células se re-suspendieron en 3 ml de 1x PBS en un tubo de 15 mL. Se añadieron cuidadosamente 3 mL de Histopaque a la parte inferior del tubo sin alterar la suspensión de esplenocitos superpuestos. Después de centrifugar a 800 xg 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 1x PBS frío seguido de un recuento total de células usando el método de exclusión de Azul Tripán y se usaron adicionalmente para los ensayos basados en células.

Los esplenocitos se cultivaron en medio RPMI completo (RPMI + suero bovino fetal al 10% + piruvato de sodio 1 mM + 10.000 unidades/ml de penicilina y 10.000 µg/ml de estreptomycin) y se mantuvieron en una incubadora de CO₂ con CO₂ al 5% a 37°C.

Ensayo de proliferación CFSE:

- 5 CFSE es un colorante que se difunde pasivamente en las células y se une a las proteínas intracelulares. Se trataron 1x10⁶ células/mL de esplenocitos cultivadas con 5 µM de CFSE en solución pre-calentada de 1xPBS/BSA al 0,1% durante 10 min a 37°C. El exceso de CFSE se sofocó con 5 volúmenes de medio de cultivo enfriado con hielo añadido a las células y se incubó en hielo durante 5 min. A los esplenocitos marcados con CFSE se les dieron tres lavados adicionales con medio RPMI completo enfriado con hielo. Los 1x10⁵ esplenocitos marcados con CFSE se añaden a los pocillos que contenían ya sea las células MDA-MB231 (1x10⁵ células cultivadas en medio DMEM rico en glucosa) o PDL-1 humano recombinante (100 ng/mL) y compuestos de prueba. Los esplenocitos se estimularon con anticuerpo anti-CD3 de ratón y anticuerpo anti-CD28 de ratón (1 µg/mL cada uno), y el cultivo se incubó adicionalmente durante 72 h a 37°C con CO₂ al 5%. Las células se cultivaron y se lavaron tres veces con tampón FACS enfriado con hielo y se analizó el % de proliferación por medio de citometría de flujo con filtros de excitación de 488 nm y de emisión de 521 nm.

15 Compilación de datos, procesamiento e inferencia:

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 inicial y la normalización al % de proliferación de esplenocitos estimulados (control positivo) como 100%.

Proliferación de Fondo: Esplenocitos + anti-CD3/CD28 + PD-L1

- 20 Esplenocitos estimulados: esplenocitos + estimulación anti-CD3/CD28

Proliferación del compuesto: Esplenocitos + anti-CD3/CD28 + PD-L1 + compuesto

El efecto del compuesto se examina 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)

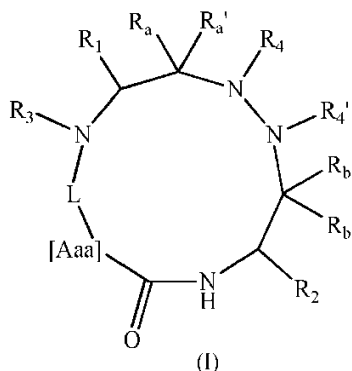
- 25 **Tabla 5:** Rescate de la proliferación de esplenocitos de ratón inhibida por PDL1 recombinante de ratón utilizando el ensayo basado en CFSE

Tabla 5

Núm. Compuesto	Porcentaje de rescate de proliferación de esplenocitos (@ 100 nM concentración de compuesto)
1.	95
2.	94
3.	58
4.	49
5.	53
8.	68
9.	73
10.	89
12.	91

REVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

5 en donde,

R_1 representa una cadena lateral de un residuo de aminoácido seleccionado entre Ala, Ser, Thr y Leu;

R_2 representa una cadena lateral de un residuo de aminoácido seleccionado entre Asp, Glu, Gln y Asn;

[Aaa] es un residuo de aminoácido seleccionado entre Ser, Asp, Ala, Ile, Phe, Trp, Lys, Glu y Thr;

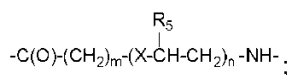
R_3 es hidrógeno o alquilo;

10 cada uno de R_4 y R_4' representa independientemente hidrógeno o alquilo;

tanto R_a como R_a' representan hidrógeno; o juntos son un grupo oxo (=O);

tanto R_b como R_b' representan hidrógeno; o juntos son un grupo oxo (=O);

L es



15 X es CH_2 , O o S;

R_5 es hidrógeno o alquilo;

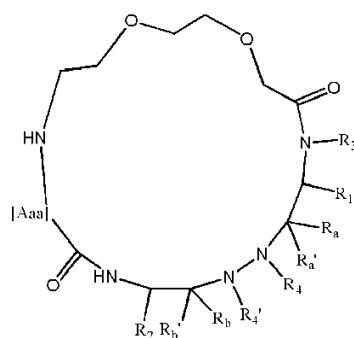
m es un número entero de 1 a 3; y

n es un número entero de 2 a 20.

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

20 3. El compuesto de la reivindicación 1, en donde n es 2.

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



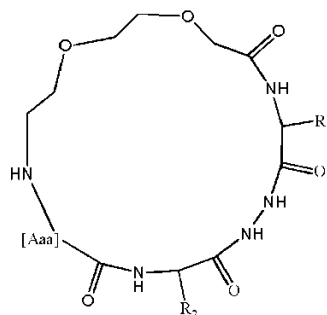
(IA)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R₄ es alquilo C₁-C₅.

6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R_{4'} es alquilo C₁-C₅.

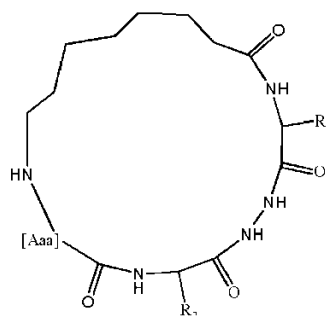
5 7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que tiene la estructura de fórmula (IB):



(IB)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

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



(IC)

10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R₁ representa la cadena lateral del residuo de aminoácido Ser o Thr.

10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R₂ representa la cadena lateral del residuo de aminoácido seleccionado entre Asn, Asp, y Glu.

11. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde [Aaa] es un residuo de aminoácido seleccionado entre Ser, Asp, Ala, Ile, Phe, Trp, Glu y Thr.

12. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde [Aaa] es el residuo de aminoácido Ser o Thr.

13. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R_3 es hidrógeno.

5 14. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde tanto R_4 como R_4' son hidrógeno.

15. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde tanto R_a como R_a' juntos son un grupo oxo ($=O$).

16. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde tanto R_b como R_b' juntos son un grupo oxo ($=O$).

17. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde:

R_1 representa la cadena lateral del residuo de aminoácido Ser o Thr;

10 R_2 representa la cadena lateral del residuo de aminoácido seleccionado entre Asn, Asp, y Glu;

[Aaa] es el residuo de aminoácido Ser o Thr;

R_3 , R_4 y R_4' son independientemente hidrógeno;

tanto R_a como R_a' juntos son un grupo oxo ($=O$);

tanto R_b como R_b' juntos son un grupo oxo ($=O$); y

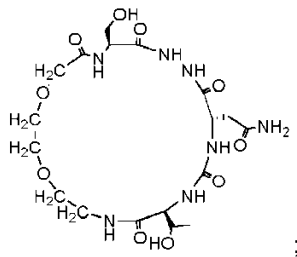
15 X es CH_2 o O.

18. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R_1 representa la cadena lateral del residuo de aminoácido Ser.

19. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R_1 representa la cadena lateral del residuo de aminoácido Thr.

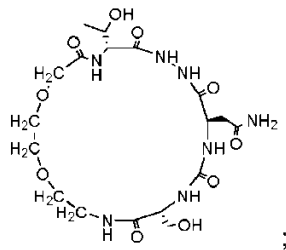
20 20. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R_2 representa la cadena lateral del residuo de aminoácido Asp.

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



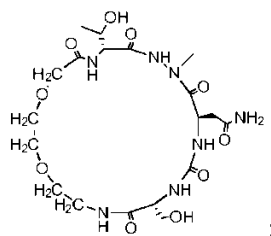
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

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



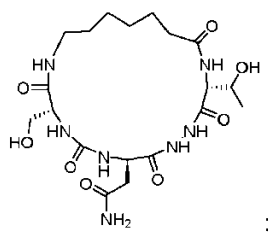
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

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



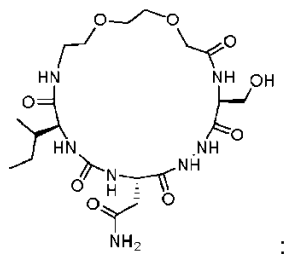
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

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



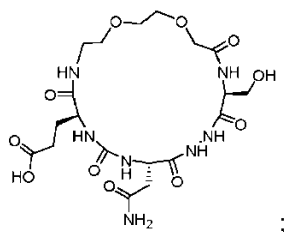
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

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

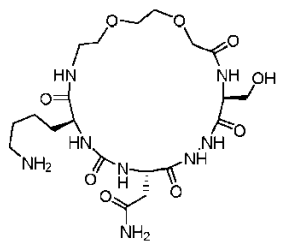


10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

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

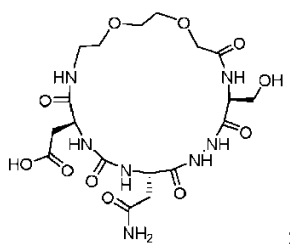


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo **27.** El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que tiene la siguiente estructura:



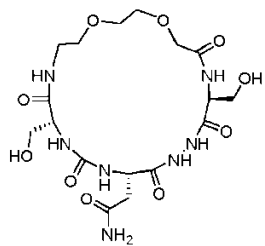
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

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



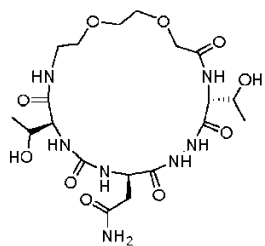
5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

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



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

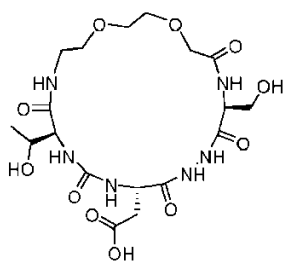
30. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que tiene la siguiente estructura:



10

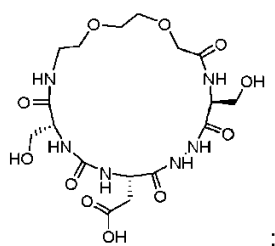
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

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



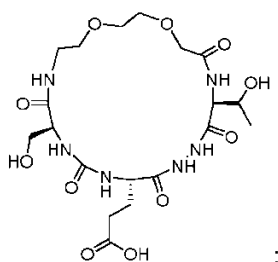
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

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



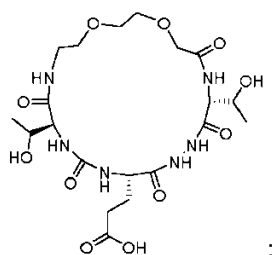
5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

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



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

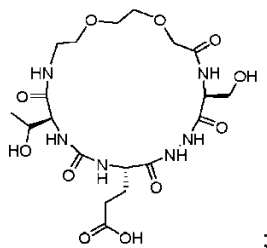
34. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que tiene la siguiente estructura:



10

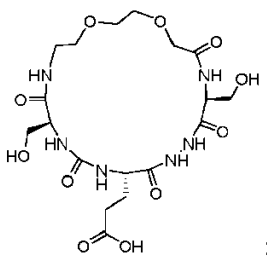
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

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



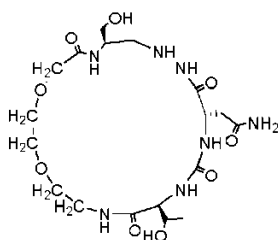
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

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



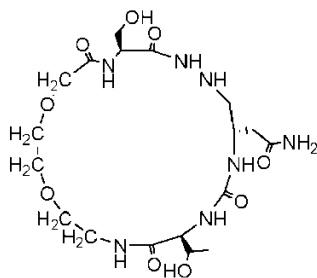
5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

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



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

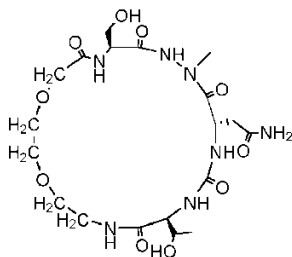
38. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que tiene la siguiente estructura:



10

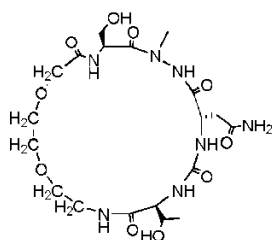
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

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



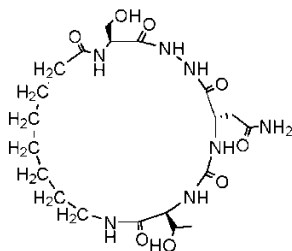
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

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



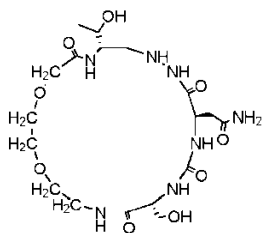
5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

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



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

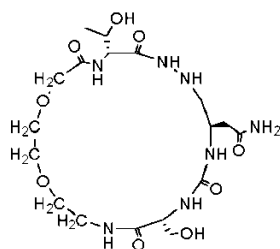
42. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que tiene la siguiente estructura:



10

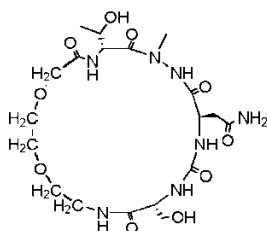
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

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



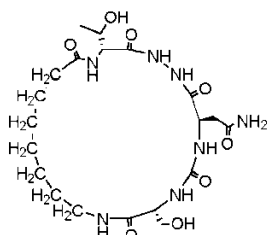
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

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



5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

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



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

46. Una composición farmacéutica que comprende un portador o excipiente farmacéuticamente aceptables y al menos un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-45 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

47. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 46, que comprende adicionalmente al menos uno de un agente anticanceroso, un agente quimioterapéutico y un compuesto antiproliferativo.