

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 704 641**

51 Int. Cl.:

<b>C07D 261/18</b>	(2006.01)	<b>A61P 31/12</b>	(2006.01)
<b>C07D 261/20</b>	(2006.01)		
<b>C07D 333/70</b>	(2006.01)		
<b>C07D 307/68</b>	(2006.01)		
<b>A61K 31/415</b>	(2006.01)		
<b>A61K 31/34</b>	(2006.01)		
<b>A61K 31/381</b>	(2006.01)		
<b>A61P 35/00</b>	(2006.01)		
<b>A61P 29/00</b>	(2006.01)		
<b>A61P 25/00</b>	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.09.2007 PCT/US2007/078759**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **27.03.2008 WO08036653**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.09.2007 E 07842681 (4)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.11.2018 EP 2064194**

54 Título: **Compuestos N-hidroxiamidinoheterocíclicos como moduladores de la indoleamina 2,3-dioxigenasa**

30 Prioridad:

**19.09.2006 US 845711 P**

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

**19.03.2019**

73 Titular/es:

**INCYTE HOLDINGS CORPORATION (100.0%)  
1801 Augustine Cut-Off  
Wilmington, DE 19803, US**

72 Inventor/es:

**COMBS, ANDREW P.;  
GLASS, BRIAN M.;  
SPARKS, RICHARD B. y  
YUE, EDDY WAI**

74 Agente/Representante:

**IZQUIERDO BLANCO, María Alicia**

ES 2 704 641 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).

## DESCRIPCION

Compuestos N-hidroxiamidinoheterocíclicos como moduladores de la indoleamina 2,3-dioxigenasa

## 5 CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención está dirigida a moduladores de la indoleamina 2,3-dioxigenasa (IDO), así como a composiciones y usos farmacéuticos de los mismos.

## 10 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

El triptófano (Trp) es un aminoácido esencial requerido para la biosíntesis de proteínas, niacina y el neurotransmisor 5-hidroxitriptamina (serotonina). La enzima indoleamina 2,3-dioxigenasa (también conocida como INDO o IDO) cataliza el primer paso limitante y de velocidad en la degradación de L-triptófano a N-formilquinurenina. En las células humanas, un agotamiento de Trp resultante de la actividad de IDO es un mecanismo efector antimicrobiano inducible por interferón gamma (IFN- $\gamma$ ) prominente. La estimulación con IFN- $\gamma$  induce la activación de IDO, lo que lleva a un agotamiento del Trp, deteniendo de este modo el crecimiento de patógenos intracelulares dependientes de Trp como *Toxoplasma gondii* y *Chlamydia trachomatis*. La actividad de IDO también tiene un efecto antiproliferativo en muchas células tumorales, y se ha observado la inducción de IDO *in vivo* durante el rechazo de tumores alogénicos, indicando un posible papel de esta enzima en el proceso de rechazo tumoral (Daubener, et al., 1999, Adv. Exp. Med. Biol., 467:517-24; Taylor, et al., 1991, FASEB J., 5: 2516-22).

Se ha observado que las células HeLa co-cultivadas con linfocitos de sangre periférica (PBL) adquieren un fenotipo inmuno-inhibidor a través de la regulación por incremento de la actividad de IDO. Se creía que una reducción en la proliferación de PBL tras el tratamiento con interleucina-2 (IL2) era el resultado de la IDO liberada por las células tumorales en respuesta a la secreción de IFNG por los PBL. Este efecto se revirtió mediante el tratamiento con 1-metil-triptófano (1MT), un inhibidor de IDO específico. Se propuso que la actividad de IDO en células tumorales puede servir para alterar las respuestas antitumorales (Logan, et al., 2002, Immunology, 105: 478-87).

Recientemente, un papel inmunorregulador del agotamiento de Trp ha recibido mucha atención. Varias líneas de evidencia sugieren que la IDO está implicada en la inducción de tolerancia inmune. Los estudios de embarazo en mamíferos, resistencia tumoral, infecciones crónicas y enfermedades autoinmunes han demostrado que las células que expresan IDO pueden suprimir las respuestas de las células T y promover la tolerancia. Se ha observado catabolismo acelerado de Trp en enfermedades y trastornos asociados con la activación inmune celular, como infección, malignidad, enfermedades autoinmunes y SIDA, así como durante el embarazo. Por ejemplo, se han observado niveles aumentados de IFN y niveles elevados de metabolitos urinarios de Trp en enfermedades autoinmunes; se ha postulado que el agotamiento sistémico o local de Trp que se produce en las enfermedades autoinmunes puede estar relacionado con los síntomas de degeneración y atrofia de estas enfermedades. En apoyo de esta hipótesis, se observaron niveles altos de IDO en células aisladas de la sinovia de articulaciones artríticas. Los IFN también están elevados en pacientes con virus de inmunodeficiencia humana (VIH) y los niveles de IFN crecientes se asocian con un pronóstico de empeoramiento. Por lo tanto, se propuso que la IDO se induce crónicamente por la infección por VIH, y se incrementa aún más por infecciones oportunistas, y que la pérdida crónica de Trp inicia mecanismos responsables de caquexia, demencia y diarrea y posiblemente inmunosupresión de pacientes con SIDA (Brown, et al., 1991, Adv. Exp. Med. Biol., 294:425-35). Con este propósito, se ha demostrado recientemente que la inhibición de la IDO puede mejorar los niveles de células T específicas del virus y, concomitantemente, reducir el número de macrófagos infectados viralmente en un modelo de VIH de ratón (Portula et al., 2005, Blood, 106:2382-90).

Se cree que la IDO desempeña un papel en los procesos inmunosupresores que previenen el rechazo fetal en el útero. Hace más de 40 años, se observó que, durante el embarazo, el concepto de mamífero genéticamente dispar sobrevive a pesar de lo que se predeciría por la inmunología de trasplante de tejidos (Medawar, 1953, Symp. Soc. Exp. Biol. 7:320-38). La separación anatómica de la madre y el feto y la inmadurez antigénica del feto no pueden explicar completamente la supervivencia del aloinjerto fetal. La atención reciente se ha centrado en la tolerancia inmunológica de la madre. Como la IDO es expresada por células sincitiotrofoblastas humanas y la concentración de triptófano sistémica disminuye durante el embarazo normal, se planteó la hipótesis de que la expresión de IDO en la interfaz materno-fetal es necesaria para prevenir el rechazo inmunológico de los aloinjertos fetales. Para probar esta hipótesis, se expusieron ratones embarazadas (que llevaban fetos singénicos o alogénicos) a 1MT, y se observó un rechazo rápido inducido por células T de todos los conceptos alogénicos. Por tanto, al catabolizar el triptófano, el concepto de los mamíferos parece suprimir la actividad de las células T y se defiende el mismo contra el rechazo, y el bloqueo del catabolismo del triptófano durante el embarazo murino permite que las células T maternas provoquen rechazo de aloinjerto fetal (Munn, et al., 1998, Science 281: 1191-3).

Otra evidencia de un mecanismo de resistencia inmune tumoral basado en la degradación del triptófano por IDO viene de la observación de que la mayoría de los tumores humanos expresan constitutivamente IDO, y que la

expresión de IDO por células tumorales de ratones inmunogénicos evita su rechazo por ratones preinmunizados. Este efecto está acompañado de una falta de acumulación de células T específicas en el sitio del tumor y puede revertirse parcialmente mediante el tratamiento sistémico de ratones con un inhibidor de IDO, en ausencia de una toxicidad notable. Por tanto, se sugirió que la eficacia de la vacunación terapéutica de pacientes con cáncer podría mejorarse mediante la administración concomitante de un inhibidor de IDO (Uyttenhove et al., 2003, Nature Med., 9: 1269-74). También se ha demostrado que el inhibidor de IDO, 1-MT, puede sinergizar con agentes quimioterapéuticos para reducir el crecimiento tumoral en ratones, sugiriendo que la inhibición de IDO también puede mejorar la actividad antitumoral de las terapias citotóxicas convencionales (Muller et al., 2005, Nature Med., 11:312-9).

Un mecanismo que contribuye a la falta de respuesta inmunológica hacia los tumores puede ser la presentación de antígenos tumorales por APC del huésped tolerogénico. También se ha descrito un subconjunto de células que expresan antígenos que expresan IDO humana (APC) que coexpresaron CD123 (IL3RA) y CCR6 e inhibieron la proliferación de células T. Las células dendríticas positivas para CD123 tanto maduras como inmaduras suprimieron la actividad de las células T, y esta actividad supresora de la IDO fue bloqueada por 1MT (Munn, et al., 2002, Science 297:1867-70). También se ha demostrado que los ganglios linfáticos que drenan tumores en ratones (TDLN) contienen un subconjunto de células dendríticas plasmocitoides (pDC) que expresan constitutivamente niveles inmunosupresores de IDO. A pesar de comprender solo el 0,5% de las células de los ganglios linfáticos, *in vitro*, estos pDC suprimieron potentemente las respuestas de las células T a los antígenos presentados por los propios pDC y también, de manera dominante, suprimieron las respuestas de las células T a antígenos de terceros presentados por las APC no supresoras. Dentro de la población de pDC, la mayoría de la actividad supresora mediada por IDO funcional se segregó con un nuevo subconjunto de pDC que coexpresaba el marcador de linaje B CD19. Por tanto, se planteó la hipótesis de que la supresión mediada por IDO por pDC en los TDLN crea un microambiente local que es potencialmente supresor de las respuestas de las células T antitumorales del huésped (Munn, et al., 2004, J. Clin. Invest., 114(2): 280-90).

La IDO degrada la fracción de indol del triptófano, la serotonina y la melatonina, e inicia la producción de metabolitos neuroactivos e inmunorreguladores, conocidos colectivamente como quinureninas. Agotando localmente el triptófano y aumentando las quinureninas proapoptóticas, la IDO expresada por las células dendríticas (DC) puede afectar en gran medida la proliferación y la supervivencia de las células T. La inducción de IDO en las DC podría ser un mecanismo común de tolerancia delecional impulsado por las células T reguladoras. Como se puede esperar que tales respuestas tolerogénicas funcionen en una variedad de afecciones fisiopatológicas, el metabolismo del triptófano y la producción de quinurenina podrían representar una interfaz crucial entre los sistemas inmune y nervioso (Grohmann, et al., 2003, Trends Immunol., 24:242-8). En estados de activación inmune persistente, la disponibilidad de Trp de suero libre disminuye y, como consecuencia de la producción reducida de serotonina, las funciones serotoninérgicas también pueden verse afectadas (Wirleitner, et al., 2003, Curr. Med. Chem., 10:1581-91).

De manera interesante, se ha observado que la administración de interferón- $\alpha$  induce efectos secundarios neuropsiquiátricos, como síntomas depresivos y cambios en la función cognitiva. La influencia directa sobre la neurotransmisión serotoninérgica puede contribuir a estos efectos secundarios. Además, como la activación de la IDO lleva a niveles reducidos de triptófano, el precursor de la serotonina (5-HT), la IDO puede desempeñar un papel en estos efectos secundarios neuropsiquiátricos al reducir la síntesis de 5-HT central. Además, los metabolitos de la quinurenina, como la 3-hidroxi-quinurenina (3-OH-KYN) y el ácido quinolínico (QUIN) tienen efectos tóxicos en la función cerebral. La 3-OH-KYN es capaz de producir estrés oxidativo aumentando la producción de especies de oxígeno reactivas (ROS), y el QUIN puede producir una sobreestimulación de los receptores del N-metil-D-aspartato (NMDA) del hipocampo, lo que lleva a la apoptosis y atrofia del hipocampo. Tanto la sobreproducción y la atrofia del hipocampo provocadas por la sobreestimulación de NMDA se ha asociado con la depresión (Wichers y Maes, 2004, J. Psychiatry Neurosci., 29:11-17). Por tanto, la actividad IDO puede desempeñar un papel en la depresión.

Se están desarrollando inhibidores de moléculas pequeñas de IDO para tratar o prevenir enfermedades relacionadas con IDO como las descritas anteriormente. Por ejemplo, la Publicación de PCT WO 99/29310 informa sobre métodos para alterar la inmunidad mediada por células T que comprenden alterar las concentraciones extracelulares locales de triptófano y metabolitos de triptófano, usando un inhibidor de IDO como 1-metil-DL-triptófano, p-(3-benzofuranil)-DL-alanina, p-[3-benzo(b)tienil]-DL-alanina, y 6-nitro-L-triptófano (Munn, 1999). En la WO 03/087347, también publicada como Patente Europea 1501918, se informa de métodos para elaborar células que presentan antígenos para mejorar o reducir la tolerancia de las células T (Munn, 2003). Adicionalmente se informa de compuestos que tienen actividad inhibidora de indoleamina-2,3-dioxigenasa (IDO) en la WO 2004/094409; y la Publicación de Solicitud de Patente de Estados Unidos N° 2004/0234623 está dirigida a métodos para tratar a un sujeto con un cáncer o una infección mediante la administración de un inhibidor de la indoleamina-2,3-dioxigenasa en combinación con otras modalidades terapéuticas.

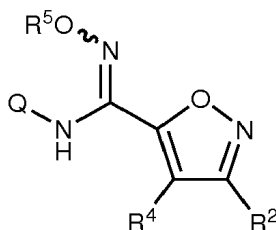
La WO 03/099805A describe amidinas de tiofeno y su uso para inhibir la enzima C1s, una proteasa en la vía clásica del sistema del complemento; y el uso de esta inhibición para tratar o mejorar los trastornos agudos o crónicos en los mamíferos. La WO 97/42183A se refiere a derivados de benzofurilo que tienen afinidad con los receptores de serotonina, principalmente los receptores 5-HT<sub>2C</sub> y 5-HT<sub>2A</sub>, y su uso para el tratamiento de

enfermedades o trastornos del sistema nervioso central. La European Journal of Medicinal Chemistry, vol. 17, N° 6, 1982, páginas 577-580, describe derivados de benzofurilalquilamidoxima y benzofuriloxiaquilamidoxima. Los compuestos se probaron para determinar su actividad analgésica, antiinflamatoria y ulcerigénica. La EP 0 352 832 describe el uso de derivados de benzotiofeno, benzofurano, dihidronaftaleno o indeno en un método para tratar pacientes que padecen o son susceptibles de padecer broncoconstricción, en particular para pacientes que padecen un ataque de asma.

A la vista de los datos experimentales que indican un papel para laIDO en inmunosupresión, resistencia y/o rechazo tumorales, infecciones crónicas, infección por VIH, SIDA (incluyendo sus manifestaciones como caquexia, demencia y diarrea), enfermedades o trastornos autoinmunes (como artritis reumatoide), y tolerancia inmunológica y prevención del rechazo fetal en el útero, son deseables agentes terapéuticos dirigidos a la supresión de la degradación del triptófano mediante la inhibición de la actividadIDO. Los inhibidores deIDO pueden usarse para activar las células T y, por lo tanto, mejorar la activación de células T cuando las células T son suprimidas por el embarazo, la malignidad o un virus como el VIH. La inhibición de laIDO también puede ser una estrategia de tratamiento importante para pacientes con enfermedades o trastornos neurológicos o neuropsiquiátricos como la depresión. Los compuestos, composiciones y métodos de la presente ayudan a satisfacer la necesidad actual de moduladores deIDO.

### SUMARIO DE LA INVENCION

La presente invención proporciona, entre otros, compuestos de Fórmula III:



III

o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en los que los miembros constituyentes se definen en las reivindicaciones.

La presente invención proporciona además composiciones que comprenden un compuesto de Fórmula III, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, y un portador farmacéuticamente aceptable.

La presente invención proporciona además métodos para modular la actividad enzimática deIDO *ex vivo*, que comprende poner en contacto un compuesto de Fórmula III, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con laIDO.

La presente invención proporciona además un compuesto de Fórmula III, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de enfermedades asociadas conIDO, incluyendo cáncer, infección vírica y depresión.

Un compuesto de Fórmula III, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede usarse en métodos para alterar los niveles de triptófano extracelular en un mamífero, que comprende administrar al mamífero una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula III, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

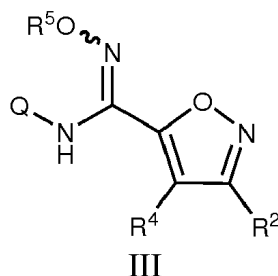
La presente invención proporciona además un compuesto de Fórmula III, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en la inhibición de la inmunosupresión, como la inmunosupresión mediada porIDO.

La presente invención proporciona además compuestos de Fórmula III para su uso en terapia.

La presente invención proporciona además el uso de un compuesto de Fórmula III para la preparación de un medicamento para uso en terapia.

### DESCRIPCIÓN DETALLADA

La presente invención proporciona compuestos que son moduladores deIDO que tienen Fórmula III:



o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en las que:

- 15 Q es arilo opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, hidroxialquilo C<sub>1-6</sub>, cianoalquilo C<sub>1-6</sub>, Cy<sup>4</sup>, -(alquilo C<sub>1-4</sub>)-Cy<sup>4</sup>, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>a4</sup>, -(alquilo C<sub>1-4</sub>)-OR<sup>a4</sup>, SR<sup>a4</sup>, -(alquilo C<sub>1-4</sub>)-SR<sup>a4</sup>, C(O)R<sup>b4</sup>, -(alquilo C<sub>1-4</sub>)-C(O)R<sup>b4</sup>, C(O)NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, -(alquilo C<sub>1-4</sub>)-C(O)NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, C(O)OR<sup>a4</sup>, -(alquilo C<sub>1-4</sub>)-C(O)OR<sup>a4</sup>, OC(O)R<sup>b4</sup>, -(alquilo C<sub>1-4</sub>)-OC(O)R<sup>b4</sup>, OC(O)NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, -(alquilo C<sub>1-4</sub>)-OC(O)NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, NR<sup>c4</sup>C(O)R<sup>b4</sup>, -(alquilo C<sub>1-4</sub>)-NR<sup>c4</sup>C(O)R<sup>b4</sup>, NR<sup>c4</sup>C(O)NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, -(alquilo C<sub>1-4</sub>)-NR<sup>c4</sup>C(O)NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, NR<sup>c4</sup>C(O)OR<sup>a4</sup>, -(alquilo C<sub>1-4</sub>)-NR<sup>c4</sup>C(O)OR<sup>a4</sup>, C(=NR<sup>i4</sup>)NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, NR<sup>c4</sup>C(=NR<sup>i4</sup>)NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, P(R<sup>f4</sup>)<sub>2</sub>, P(OR<sup>e4</sup>)<sub>2</sub>, P(O)R<sup>e4</sup>R<sup>f4</sup>, P(O)OR<sup>e4</sup>O<sup>f4</sup>, S(O)R<sup>b4</sup>, -(alquilo C<sub>1-4</sub>)-S(O)R<sup>b4</sup>, S(O)NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, -(alquilo C<sub>1-4</sub>)-S(O)NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, S(O)OR<sup>e4</sup>O<sup>f4</sup>, S(O)OR<sup>e4</sup>O<sup>f4</sup>, S(O)R<sup>b4</sup>, -(alquilo C<sub>1-4</sub>)-S(O)R<sup>b4</sup>, NR<sup>c4</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b4</sup>, -(alquilo C<sub>1-4</sub>)-NR<sup>c4</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b4</sup>, S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, y -(alquilo C<sub>1-4</sub>)-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>; o
- 20 Q es alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, hidroxialquilo C<sub>1-6</sub>, cianoalquilo C<sub>1-6</sub>, pentahalosulfanilo, Cy<sup>4</sup>, -(alquilo C<sub>1-4</sub>)-Cy<sup>4</sup>, CN, N<sub>2</sub>, OR<sup>a4</sup>, -(alquilo C<sub>1-4</sub>)-OR<sup>a4</sup>, SR<sup>a4</sup>, -(alquilo C<sub>1-4</sub>)-SR<sup>a4</sup>, C(O)R<sup>b4</sup>, -(alquilo C<sub>1-4</sub>)-C(O)R<sup>b4</sup>, C(O)NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, -(alquilo C<sub>1-4</sub>)-C(O)NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, C(O)OR<sup>a4</sup>, -(alquilo C<sub>1-4</sub>)-OC(O)R<sup>b4</sup>, OC(O)NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, -(alquilo C<sub>1-4</sub>)-OC(O)NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, NR<sup>c4</sup>C(O)OR<sup>a4</sup>, -(alquilo C<sub>1-4</sub>)-NR<sup>c4</sup>C(O)OR<sup>a4</sup>, C(=NR<sup>i4</sup>)NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, NR<sup>c4</sup>C(=NR<sup>i4</sup>)NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, P(R<sup>f4</sup>)<sub>2</sub>, P(OR<sup>e4</sup>)<sub>2</sub>, P(O)R<sup>e4</sup>R<sup>f4</sup>, P(O)OR<sup>e4</sup>O<sup>f4</sup>, S(O)R<sup>b4</sup>, -(alquilo C<sub>1-4</sub>)-S(O)R<sup>b4</sup>, S(O)NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, -(alquilo C<sub>1-4</sub>)-S(O)NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, S(O)OR<sup>e4</sup>O<sup>f4</sup>, S(O)OR<sup>e4</sup>O<sup>f4</sup>, S(O)R<sup>b4</sup>, -(alquilo C<sub>1-4</sub>)-S(O)R<sup>b4</sup>, NR<sup>c4</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b4</sup>, -(alquilo C<sub>1-4</sub>)-NR<sup>c4</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b4</sup>, S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup> y -(alquilo C<sub>1-4</sub>)-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>;
- 25 R<sup>2</sup> es halo, alquilo C<sub>1-10</sub>, alquenilo C<sub>2-10</sub>, alquinilo C<sub>2-10</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, hidroxialquilo C<sub>1-6</sub>, cianoalquilo C<sub>1-6</sub>, pentahalosulfanilo, Cy<sup>3</sup>, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>a3</sup>, SR<sup>a3</sup>, C(O)R<sup>b3</sup>, C(O)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>, C(O)OR<sup>a3</sup>, OC(O)R<sup>b3</sup>, OC(O)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>, NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>, NR<sup>c3</sup>C(O)R<sup>b3</sup>, NR<sup>c3</sup>C(O)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>, NR<sup>c3</sup>C(O)OR<sup>a3</sup>, C(=NR<sup>i3</sup>)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>, NR<sup>c3</sup>C(=NR<sup>i3</sup>)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>, P(R<sup>f3</sup>)<sub>2</sub>, P(OR<sup>e3</sup>)<sub>2</sub>, P(O)R<sup>e3</sup>R<sup>f3</sup>, P(O)OR<sup>e3</sup>O<sup>f3</sup>, S(O)R<sup>b3</sup>, -(alquilo C<sub>1-4</sub>)-S(O)R<sup>b3</sup>, S(O)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>, -(alquilo C<sub>1-4</sub>)-S(O)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>, S(O)OR<sup>e3</sup>O<sup>f3</sup>, S(O)OR<sup>e3</sup>O<sup>f3</sup>, S(O)R<sup>b3</sup>, -(alquilo C<sub>1-4</sub>)-S(O)R<sup>b3</sup>, NR<sup>c3</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b3</sup>, -(alquilo C<sub>1-4</sub>)-NR<sup>c3</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b3</sup>, S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup> y -(alquilo C<sub>1-4</sub>)-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>;
- 30 R<sup>4</sup> se selecciona de H, halo, alquilo C<sub>1-4</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub> y alquinilo C<sub>2-6</sub>;
- 35 R<sup>5</sup> es H, C(O)R<sup>6</sup>, C(O)OR<sup>7</sup>, o C(O)NR<sup>8</sup>NR<sup>9</sup>;
- 40 R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> se seleccionan independientemente de H, alquilo C<sub>1-8</sub>, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo y heterocicloalquilalquilo, cada uno opcionalmente sustituido por 1, 2, 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, CN, NO<sub>2</sub>, OH, alcoxi C<sub>1-4</sub>, haloalcoxi C<sub>1-4</sub>, amino, alquilamino C<sub>1-4</sub>, dialquilamino C<sub>2-8</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub> y alquinilo C<sub>2-6</sub>;
- 45 R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> se seleccionan independientemente de H, alquilo C<sub>1-8</sub>, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo y heterocicloalquilalquilo, cada uno opcionalmente sustituido por 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, CN, NO<sub>2</sub>, OH, alcoxi C<sub>1-4</sub>, haloalcoxi C<sub>1-4</sub>, amino, alquilamino C<sub>1-4</sub>, dialquilamino C<sub>2-8</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub> y alquinilo C<sub>2-6</sub>;
- 50 o R<sup>2</sup> y R<sup>4</sup> junto con los átomos a los que están unidos forman un arilo, cicloalquilo, heteroarilo, o anillo heterocicloalquilo de 4-20 miembros, en el que dicho arilo, cicloalquilo, heteroarilo, o anillo heterocicloalquilo de 4-20 miembros está opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, hidroxialquilo C<sub>1-6</sub>, cianoalquilo C<sub>1-6</sub>, Cy<sup>2</sup>, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>a2</sup>, SR<sup>a2</sup>, C(O)R<sup>b2</sup>, C(O)NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, C(O)OR<sup>a2</sup>, OC(O)R<sup>b2</sup>, OC(O)NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, NR<sup>c2</sup>C(O)R<sup>b2</sup>, NR<sup>c2</sup>C(O)NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, NR<sup>c2</sup>C(O)OR<sup>a2</sup>, C(=NR<sup>i2</sup>)NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, NR<sup>c2</sup>C(=NR<sup>i2</sup>)NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, P(R<sup>f2</sup>)<sub>2</sub>, P(OR<sup>e2</sup>)<sub>2</sub>, P(O)R<sup>e2</sup>R<sup>f2</sup>, P(O)OR<sup>e2</sup>O<sup>f2</sup>, S(O)R<sup>b2</sup>, S(O)NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, S(O)OR<sup>e2</sup>O<sup>f2</sup>, S(O)R<sup>b2</sup>, -(alquilo C<sub>1-4</sub>)-S(O)R<sup>b2</sup>, NR<sup>c2</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b2</sup>, y S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, en donde dicho alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, o alquinilo C<sub>2-6</sub>, está opcionalmente sustituido por 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de Cy<sup>2</sup>, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>a2</sup>, SR<sup>a2</sup>, C(O)R<sup>b2</sup>, C(O)NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, C(O)OR<sup>a2</sup>, OC(O)R<sup>b2</sup>, OC(O)NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, NR<sup>c2</sup>C(O)R<sup>b2</sup>, NR<sup>c2</sup>C(O)NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, NR<sup>c2</sup>C(O)OR<sup>a2</sup>, C(=NR<sup>i2</sup>)NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, NR<sup>c2</sup>C(=NR<sup>i2</sup>)NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, P(R<sup>f2</sup>)<sub>2</sub>, P(OR<sup>e2</sup>)<sub>2</sub>, P(O)R<sup>e2</sup>R<sup>f2</sup>, P(O)OR<sup>e2</sup>O<sup>f2</sup>, S(O)R<sup>b2</sup>, S(O)NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, S(O)OR<sup>e2</sup>O<sup>f2</sup>, S(O)R<sup>b2</sup>, -(alquilo C<sub>1-4</sub>)-S(O)R<sup>b2</sup>, NR<sup>c2</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b2</sup>, y S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>;
- 55 S(O)NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b2</sup>, NR<sup>c2</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b2</sup>, y S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>;



independientemente de OH, amino, halo, alquilo C<sub>1-6</sub>, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo;

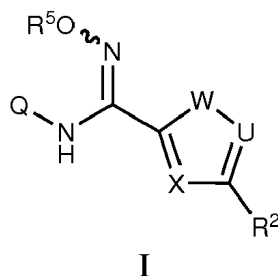
R<sup>d2</sup>, R<sup>d5</sup>, y R<sup>d6</sup> se seleccionan independientemente de H, alquilo C<sub>1-10</sub>, haloalquilo C<sub>1-10</sub>, alqueno C<sub>2-10</sub>, alquino C<sub>2-10</sub>, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, y heterocicloalquilalquilo, en donde dicho alquilo C<sub>1-10</sub>, haloalquilo C<sub>1-10</sub>, alqueno C<sub>2-10</sub>, alquino C<sub>2-10</sub>, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, o heterocicloalquilalquilo está opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de OH, amino, halo, alquilo C<sub>1-6</sub>, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo;

R<sup>e2</sup>, R<sup>e5</sup>, y R<sup>e6</sup> se seleccionan independientemente de H, alquilo C<sub>1-10</sub>, haloalquilo C<sub>1-10</sub>, alqueno C<sub>2-10</sub>, alquino C<sub>2-10</sub>, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, y heterocicloalquilalquilo, en donde dicho alquilo C<sub>1-10</sub>, haloalquilo C<sub>1-10</sub>, alqueno C<sub>2-10</sub>, alquino C<sub>2-10</sub>, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, o heterocicloalquilalquilo está opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de OH, amino, halo, alquilo C<sub>1-6</sub>, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo;

R<sup>f2</sup>, R<sup>f3</sup>, R<sup>f4</sup>, R<sup>f5</sup>, y R<sup>f6</sup> se seleccionan independientemente de H, alquilo C<sub>1-10</sub>, haloalquilo C<sub>1-10</sub>, alqueno C<sub>2-10</sub>, alquino C<sub>2-10</sub>, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo y heterocicloalquilalquilo, en donde dicho alquilo C<sub>1-10</sub>, haloalquilo C<sub>1-10</sub>, alqueno C<sub>2-10</sub>, alquino C<sub>2-10</sub>, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo o heterocicloalquilalquilo está opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de OH, amino, halo, alquilo C<sub>1-6</sub>, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo; y

R<sup>i2</sup>, R<sup>i3</sup>, R<sup>i4</sup>, R<sup>i5</sup>, y R<sup>i6</sup> se seleccionan independientemente de H, alquilo C<sub>1-10</sub>, haloalquilo C<sub>1-10</sub>, alqueno C<sub>2-10</sub>, alquino C<sub>2-10</sub>, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo y heterocicloalquilalquilo, en donde dicho alquilo C<sub>1-10</sub>, haloalquilo C<sub>1-10</sub>, alqueno C<sub>2-10</sub>, alquino C<sub>2-10</sub>, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo o heterocicloalquilalquilo está opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de OH, amino, halo, alquilo C<sub>1-6</sub>, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo.

En la presente también se describen compuestos que son moduladores de IDO que tienen la Fórmula I:



o sales o profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde:

W es O, S, o NR<sup>1</sup>;

U es N o CR<sup>3</sup>;

X es N o CR<sup>4</sup>;

Q es H, alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, o heterocicloalquilo, en donde dicho alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, o heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, hidroxialquilo C<sub>1-6</sub>, cianoalquilo C<sub>1-6</sub>, pentahalosulfanilo, Cy<sup>4</sup>, -(C<sub>1-4</sub> alquilo)-y<sup>4</sup>, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>a4</sup>, -(alquilo C<sub>1-4</sub>)-OR<sup>a4</sup>, SR<sup>a4</sup>, -(alquilo C<sub>1-4</sub>)-SR<sup>a4</sup>, C(O)R<sup>b4</sup>, -(alquilo C<sub>1-4</sub>)-C(O)R<sup>b4</sup>, C(O)NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, -(alquilo C<sub>1-4</sub>)-C(O)NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, C(O)OR<sup>a4</sup>, -(alquilo C<sub>1-4</sub>)-C(O)OR<sup>a4</sup>, OC(O)R<sup>b4</sup>, -(alquilo C<sub>1-4</sub>)-OC(O)R<sup>b4</sup>, OC(O)NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, -(alquilo C<sub>1-4</sub>)-OC(O)NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, NR<sup>c4</sup>C(O)R<sup>b4</sup>, -(alquilo C<sub>1-4</sub>)-NR<sup>c4</sup>COR<sup>b4</sup>, NR<sup>c4</sup>C(O)NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, -(alquilo C<sub>1-4</sub>)-NR<sup>c4</sup>C(O)NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, NR<sup>c4</sup>C(O)OR<sup>a4</sup>, -(alquilo C<sub>1-4</sub>)-NR<sup>c4</sup>C(O)OR<sup>a4</sup>, C(=NR<sup>i4</sup>)NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, NR<sup>c4</sup>C(=NR<sup>i4</sup>)NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, P(R<sup>f4</sup>)<sub>2</sub>, P(OR<sup>e4</sup>)<sub>2</sub>, P(O)R<sup>e4</sup>R<sup>f4</sup>, P(O)OR<sup>e4</sup>R<sup>f4</sup>, S(O)R<sup>b4</sup>, -(alquilo C<sub>1-4</sub>)-S(O)R<sup>b4</sup>, S(O)NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, -(alquilo C<sub>1-4</sub>)-S(O)NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b4</sup>, -(alquilo C<sub>1-4</sub>)-S(O)<sub>2</sub>R<sup>b4</sup>, NR<sup>c4</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b4</sup>, -(alquilo C<sub>1-4</sub>)-NR<sup>c4</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b4</sup>, S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, y -(alquilo C<sub>1-4</sub>)-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>;

R<sup>1</sup> es H, alquilo C<sub>1-10</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, o alquino C<sub>2-6</sub>;

R<sup>2</sup> es halo, alquilo C<sub>1-10</sub>, alqueno C<sub>2-10</sub>, alquino C<sub>2-10</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, hidroxialquilo C<sub>1-6</sub>, cianoalquilo C<sub>1-6</sub>, pentahalosulfanilo, Cy<sup>3</sup>, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>a3</sup>, SR<sup>a3</sup>, C(O)R<sup>b3</sup>, C(O)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>, C(O)OR<sup>a3</sup>, OC(O)R<sup>b3</sup>, OC(O)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>, NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>, NR<sup>c3</sup>C(O)R<sup>b3</sup>, NR<sup>c3</sup>C(O)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>, NR<sup>c3</sup>C(O)OR<sup>a3</sup>, C(=NR<sup>i3</sup>)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>, NR<sup>c3</sup>C(=NR<sup>i3</sup>)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>, P(R<sup>f3</sup>)<sub>2</sub>, P(OR<sup>e3</sup>)<sub>2</sub>, P(O)R<sup>e3</sup>R<sup>f3</sup>, P(O)OR<sup>e3</sup>R<sup>f3</sup>, S(O)R<sup>b3</sup>, S(O)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b3</sup>, NR<sup>c3</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b3</sup>, o S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>; en

- donde dicho alquilo C<sub>1-10</sub>, alquenilo C<sub>2-10</sub>, o alquinilo C<sub>2-10</sub>, está opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo C<sub>1-10</sub>, alquenilo C<sub>2-10</sub>, alquinilo C<sub>2-10</sub>, haloalquilo C<sub>1-10</sub>, hidroxialquilo C<sub>1-10</sub>, cianoalquilo C<sub>1-10</sub>, pentahalosulfanilo, Cy<sup>3</sup>, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>a3</sup>, SR<sup>a3</sup>, C(O)R<sup>b3</sup>, C(O)NR<sup>c3R<sup>d3</sup></sup>, C(O)OR<sup>a3</sup>, OC(O)R<sup>b3</sup>, OC(O)NR<sup>c3R<sup>d3</sup></sup>, NR<sup>c3R<sup>d3</sup></sup>, NR<sup>c3C(O)R<sup>b3</sup></sup>, NR<sup>c3C(O)NR<sup>c3R<sup>d3</sup></sup></sup>, NR<sup>c3C(O)OR<sup>a3</sup></sup>, C(=NR<sup>i3</sup>)NR<sup>c3R<sup>d3</sup></sup>, NR<sup>c3C(=NR<sup>i3</sup>)NR<sup>c3R<sup>d3</sup></sup></sup>, P(R<sup>f3</sup>)<sub>2</sub>, P(OR<sup>e3</sup>)<sub>2</sub>, P(O)R<sup>e3R<sup>f3</sup></sup>, P(O)OR<sup>e3OR<sup>f3</sup></sup>, S(O)R<sup>b3</sup>, S(O)NR<sup>c3R<sup>d3</sup></sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b3</sup>, NR<sup>c3S(O)<sub>2</sub>R<sup>b3</sup></sup>, y S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c3R<sup>d3</sup></sup>;
- R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> se seleccionan independientemente de H, halo, alquilo C<sub>1-4</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub> y alquinilo C<sub>2-6</sub>;
- R<sup>5</sup> es H, C(O)R<sup>6</sup>, C(O)OR<sup>7</sup> o C(O)NR<sup>8</sup>NR<sup>9</sup>;
- R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> se seleccionan independientemente de H, alquilo C<sub>1-8</sub>, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo y heterocicloalquilalquilo, cada uno opcionalmente sustituido por 1, 2, 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, CN, NO<sub>2</sub>, OH, alcoxi C<sub>1-4</sub>, haloalcoxi C<sub>1-4</sub>, amino, alquilamino C<sub>1-4</sub>, dialquilamino C<sub>2-8</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub> y alquinilo C<sub>2-6</sub>;
- R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> se seleccionan independientemente de H, alquilo C<sub>1-8</sub>, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo y heterocicloalquilalquilo, cada uno opcionalmente sustituido por 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, CN, NO<sub>2</sub>, OH, alcoxi C<sub>1-4</sub>, haloalcoxi C<sub>1-4</sub>, amino, alquilamino C<sub>1-4</sub>, dialquilamino C<sub>2-8</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub> y alquinilo C<sub>2-6</sub>;
- o R<sup>1</sup> y R<sup>3</sup> junto con los átomos a los que están unidos forman un heteroarilo o un anillo heterocicloalquilo de 4 a 20 miembros, en donde dicho heteroarilo o anillo heterocicloalquilo de 4 a 20 miembros está opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, hidroxialquilo C<sub>1-6</sub>, cianoalquilo C<sub>1-6</sub>, Cy, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>a</sup>, SR<sup>a</sup>, C(O)R<sup>b</sup>, C(O)NR<sup>cR<sup>d</sup></sup>, C(O)OR<sup>a</sup>, OC(O)R<sup>b</sup>, OC(O)NR<sup>cR<sup>d</sup></sup>, NR<sup>cR<sup>d</sup></sup>, NR<sup>cC(O)R<sup>b</sup></sup>, NR<sup>cC(O)NR<sup>cR<sup>d</sup></sup></sup>, NR<sup>cC(O)OR<sup>a</sup></sup>, C(=NR<sup>i</sup>)NR<sup>cR<sup>d</sup></sup>, NR<sup>cC(=NR<sup>i</sup>)NR<sup>cR<sup>d</sup></sup></sup>, P(R<sup>f</sup>)<sub>2</sub>, P(OR<sup>e</sup>)<sub>2</sub>, P(O)R<sup>eR<sup>f</sup></sup>, P(O)OR<sup>eOR<sup>f</sup></sup>, S(O)R<sup>b</sup>, S(O)NR<sup>cR<sup>d</sup></sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, NR<sup>cS(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup></sup>, y S(O)<sub>2</sub>NR<sup>cR<sup>d</sup></sup>, en donde dicho alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub> o alquinilo C<sub>2-6</sub>, está opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de Cy, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>a</sup>, SR<sup>a</sup>, C(O)R<sup>b</sup>, C(O)NR<sup>cR<sup>d</sup></sup>, C(O)OR<sup>a</sup>, OC(O)R<sup>b</sup>, OC(O)NR<sup>cR<sup>d</sup></sup>, NR<sup>cR<sup>d</sup></sup>, NR<sup>cC(O)R<sup>b</sup></sup>, NR<sup>cC(O)NR<sup>cR<sup>d</sup></sup></sup>, NR<sup>cC(O)OR<sup>a</sup></sup>, C(=NR<sup>i</sup>)NR<sup>cR<sup>d</sup></sup>, NR<sup>cC(=NR<sup>i</sup>)NR<sup>cR<sup>d</sup></sup></sup>, P(R<sup>f</sup>)<sub>2</sub>, P(OR<sup>e</sup>)<sub>2</sub>, P(O)R<sup>eR<sup>f</sup></sup>, P(O)OR<sup>eOR<sup>f</sup></sup>, S(O)R<sup>b</sup>, S(O)NR<sup>cR<sup>d</sup></sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, NR<sup>cS(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup></sup>, y S(O)<sub>2</sub>NR<sup>cR<sup>d</sup></sup>;
- o R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> junto con los átomos a los que están unidos forman un arilo, cicloalquilo, heteroarilo o anillo heterocicloalquilo de 4 a 20 miembros, en donde dicho arilo, cicloalquilo, heteroarilo o anillo heterocicloalquilo de 4 a 20 miembros está opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, hidroxialquilo C<sub>1-6</sub>, cianoalquilo C<sub>1-6</sub>, Cy<sup>1</sup>, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>a1</sup>, SR<sup>a1</sup>, C(O)R<sup>b1</sup>, C(O)NR<sup>c1R<sup>d1</sup></sup>, C(O)OR<sup>a1</sup>, OC(O)R<sup>b1</sup>, OC(O)NR<sup>c1R<sup>d1</sup></sup>, NR<sup>c1R<sup>d1</sup></sup>, NR<sup>c1C(O)R<sup>b1</sup></sup>, NR<sup>c1C(O)NR<sup>c1R<sup>d1</sup></sup></sup>, NR<sup>c1C(O)OR<sup>a1</sup></sup>, C(=NR<sup>i1</sup>)NR<sup>c1R<sup>d1</sup></sup>, NR<sup>c1C(=NR<sup>i1</sup>)NR<sup>c1R<sup>d1</sup></sup></sup>, P(R<sup>f1</sup>)<sub>2</sub>, P(OR<sup>e1</sup>)<sub>2</sub>, P(O)R<sup>e1R<sup>f1</sup></sup>, P(O)OR<sup>e1OR<sup>f1</sup></sup>, S(O)R<sup>b1</sup>, S(O)NR<sup>c1R<sup>d1</sup></sup>, NR<sup>c1S(O)<sub>2</sub>R<sup>b1</sup></sup>, y S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c1R<sup>d1</sup></sup>, en donde dicho alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, está opcionalmente sustituido por 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de Cy<sup>1</sup>, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>a1</sup>, SR<sup>a1</sup>, C(O)R<sup>b1</sup>, C(O)NR<sup>c1R<sup>d1</sup></sup>, C(O)OR<sup>a1</sup>, OC(O)R<sup>b1</sup>, OC(O)NR<sup>c1R<sup>d1</sup></sup>, NR<sup>c1R<sup>d1</sup></sup>, NR<sup>c1C(O)R<sup>b1</sup></sup>, NR<sup>c1C(O)NR<sup>c1R<sup>d1</sup></sup></sup>, NR<sup>c1C(O)OR<sup>a1</sup></sup>, C(=NR<sup>i1</sup>)NR<sup>c1R<sup>d1</sup></sup>, NR<sup>c1C(=NR<sup>i1</sup>)NR<sup>c1R<sup>d1</sup></sup></sup>, P(R<sup>f1</sup>)<sub>2</sub>, P(OR<sup>e1</sup>)<sub>2</sub>, P(O)R<sup>e1R<sup>f1</sup></sup>, P(O)OR<sup>e1OR<sup>f1</sup></sup>, S(O)R<sup>b1</sup>, S(O)NR<sup>c1R<sup>d1</sup></sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b1</sup>, NR<sup>c1S(O)<sub>2</sub>R<sup>b1</sup></sup>, y S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c1R<sup>d1</sup></sup>;
- o R<sup>2</sup> y R<sup>4</sup> junto con los átomos a los que están unidos forman un arilo, cicloalquilo, heteroarilo o anillo heterocicloalquilo de 4-20 miembros, en donde dicho arilo, cicloalquilo, heteroarilo o anillo heterocicloalquilo de 4-20 miembros está opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, hidroxialquilo C<sub>1-6</sub>, cianoalquilo C<sub>1-6</sub>, Cy<sup>2</sup>, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>a2</sup>, SR<sup>a2</sup>, C(O)R<sup>b2</sup>, C(O)NR<sup>c2R<sup>d2</sup></sup>, C(O)OR<sup>a2</sup>, OC(O)R<sup>b2</sup>, OC(O)NR<sup>c2R<sup>d2</sup></sup>, NR<sup>c2R<sup>d2</sup></sup>, NR<sup>c2C(O)R<sup>b2</sup></sup>, NR<sup>c2C(O)NR<sup>c2R<sup>d2</sup></sup></sup>, NR<sup>c2C(O)OR<sup>a2</sup></sup>, C(=NR<sup>i2</sup>)NR<sup>c2R<sup>d2</sup></sup>, NR<sup>c2C(=NR<sup>i2</sup>)NR<sup>c2R<sup>d2</sup></sup></sup>, P(R<sup>f2</sup>)<sub>2</sub>, P(OR<sup>e2</sup>)<sub>2</sub>, P(O)R<sup>e2R<sup>f2</sup></sup>, P(O)OR<sup>e2OR<sup>f2</sup></sup>, S(O)R<sup>b2</sup>, S(O)NR<sup>c2R<sup>d2</sup></sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b2</sup>, NR<sup>c2S(O)<sub>2</sub>R<sup>b2</sup></sup>, y S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c2R<sup>d2</sup></sup> en donde dicho alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, o alquinilo C<sub>2-6</sub>, está opcionalmente sustituido por 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de Cy<sup>2</sup>, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>a2</sup>, SR<sup>a2</sup>, C(O)R<sup>b2</sup>, C(O)NR<sup>c2R<sup>d2</sup></sup>, C(O)OR<sup>a2</sup>, OC(O)R<sup>b2</sup>, OC(O)NR<sup>c2R<sup>d2</sup></sup>, NR<sup>c2R<sup>d2</sup></sup>, NR<sup>c2C(O)R<sup>b2</sup></sup>, NR<sup>c2C(O)NR<sup>c2R<sup>d2</sup></sup></sup>, NR<sup>c2C(O)OR<sup>a2</sup></sup>, C(=NR<sup>i2</sup>)NR<sup>c2R<sup>d2</sup></sup>, NR<sup>c2C(=NR<sup>i2</sup>)NR<sup>c2R<sup>d2</sup></sup></sup>, P(R<sup>f2</sup>)<sub>2</sub>, P(OR<sup>e2</sup>)<sub>2</sub>, P(O)R<sup>e2R<sup>f2</sup></sup>, P(O)OR<sup>e2OR<sup>f2</sup></sup>, S(O)R<sup>b2</sup>, S(O)NR<sup>c2R<sup>d2</sup></sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b2</sup>, NR<sup>c2S(O)<sub>2</sub>R<sup>b2</sup></sup>, y S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c2R<sup>d2</sup></sup>;
- R<sup>a3</sup> y R<sup>a4</sup> se seleccionan independientemente de H, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, Cy<sup>5</sup>, y Cy<sup>5</sup>-(alquilo C<sub>1-6</sub>)-, en donde dicho alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub> o alquinilo C<sub>2-6</sub> está opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, hidroxialquilo C<sub>1-6</sub>, cianoalquilo C<sub>1-6</sub>, Cy<sup>5</sup>, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>a5</sup>, SR<sup>a5</sup>, C(O)R<sup>b5</sup>, C(O)NR<sup>c5R<sup>d5</sup></sup>, C(O)OR<sup>a5</sup>, OC(O)R<sup>b5</sup>, OC(O)NR<sup>c5R<sup>d5</sup></sup>, NR<sup>c5R<sup>d5</sup></sup>, NR<sup>c5C(O)R<sup>b5</sup></sup>, NR<sup>c5C(O)NR<sup>c5R<sup>d5</sup></sup></sup>, NR<sup>c5C(O)OR<sup>a5</sup></sup>, C(=NR<sup>i5</sup>)NR<sup>c5R<sup>d5</sup></sup>, NR<sup>c5C(=NR<sup>i5</sup>)NR<sup>c5R<sup>d5</sup></sup></sup>, P(R<sup>f5</sup>)<sub>2</sub>, P(OR<sup>e5</sup>)<sub>2</sub>, P(O)R<sup>e5R<sup>f5</sup></sup>, P(O)OR<sup>e5OR<sup>f5</sup></sup>, S(O)R<sup>b5</sup>, S(O)NR<sup>c5R<sup>d5</sup></sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b5</sup>, NR<sup>c5S(O)<sub>2</sub>R<sup>b5</sup></sup>, y S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c5R<sup>d5</sup></sup>;
- R<sup>b3</sup> y R<sup>b4</sup> se seleccionan independientemente de H, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, Cy<sup>5</sup>, y Cy<sup>5</sup>-(alquilo C<sub>1-6</sub>)-, en donde dicho alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub> o alquinilo C<sub>2-6</sub> está opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, hidroxialquilo C<sub>1-6</sub>, cianoalquilo C<sub>1-6</sub>, Cy<sup>5</sup>, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>a5</sup>, SR<sup>a5</sup>, C(O)R<sup>b5</sup>, C(O)NR<sup>c5R<sup>d5</sup></sup>, C(O)OR<sup>a5</sup>, OC(O)R<sup>b5</sup>, OC(O)NR<sup>c5R<sup>d5</sup></sup>, NR<sup>c5R<sup>d5</sup></sup>, NR<sup>c5C(O)R<sup>b5</sup></sup>, NR<sup>c5C(O)NR<sup>c5R<sup>d5</sup></sup></sup>, NR<sup>c5C(O)OR<sup>a5</sup></sup>, C(=NR<sup>i5</sup>)NR<sup>c5R<sup>d5</sup></sup>, NR<sup>c5C(=NR<sup>i5</sup>)NR<sup>c5R<sup>d5</sup></sup></sup>, P(R<sup>f5</sup>)<sub>2</sub>, P(OR<sup>e5</sup>)<sub>2</sub>, P(O)R<sup>e5R<sup>f5</sup></sup>, P(O)OR<sup>e5OR<sup>f5</sup></sup>, S(O)R<sup>b5</sup>, S(O)NR<sup>c5R<sup>d5</sup></sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b5</sup>, NR<sup>c5S(O)<sub>2</sub>R<sup>b5</sup></sup>, y S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c5R<sup>d5</sup></sup>;





- alquínulo C<sub>2-10</sub>, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo o heterocicloalquilalquilo está opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de OH, amino, halo, alquilo C<sub>1-6</sub>, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo;
- 5 R<sup>f</sup>, R<sup>f1</sup>, R<sup>f2</sup>, R<sup>f3</sup>, R<sup>f4</sup>, R<sup>f5</sup>, y R<sup>f6</sup> se seleccionan independientemente de H, alquilo C<sub>1-10</sub>, haloalquilo C<sub>1-10</sub>, alquénulo C<sub>2-10</sub>, alquínulo C<sub>2-10</sub>, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo y heterocicloalquilalquilo, en donde dicho alquilo C<sub>1-10</sub>, haloalquilo C<sub>1-10</sub>, alquénulo C<sub>2-10</sub>, alquínulo C<sub>2-10</sub>, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo o heterocicloalquilalquilo está opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de OH, amino, halo, alquilo C<sub>1-6</sub>, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo; y
- 10 R<sup>i</sup>, R<sup>i1</sup>, R<sup>i2</sup>, R<sup>i3</sup>, R<sup>i4</sup>, R<sup>i5</sup>, y R<sup>i6</sup> se seleccionan independientemente de H, alquilo C<sub>1-10</sub>, haloalquilo C<sub>1-10</sub>, alquénulo C<sub>2-10</sub>, alquínulo C<sub>2-10</sub>, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo y heterocicloalquilalquilo, en donde dicho alquilo C<sub>1-10</sub>, haloalquilo C<sub>1-10</sub>, alquénulo C<sub>2-10</sub>, alquínulo C<sub>2-10</sub>, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo o heterocicloalquilalquilo está opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de OH, amino, halo, alquilo C<sub>1-6</sub>, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo;
- 15
- 20 En algunas realizaciones, W es O.
- En algunas realizaciones, U es N.
- 25 En algunas realizaciones, X es CR<sup>4</sup>.
- En algunas realizaciones, W es O y U es N.
- 30 En algunas realizaciones, Q es arilo opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquénulo C<sub>2-6</sub>, C<sub>2-6</sub> alquínulo, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, hidroxialquilo C<sub>1-6</sub>, cianoalquilo C<sub>1-6</sub>, Cy<sup>4</sup>, -(alquilo C<sub>1-4</sub>)-Cy<sup>4</sup>, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>a4</sup>, -(alquilo C<sub>1-4</sub>)-OR<sup>a4</sup>, SR<sup>a4</sup>, -(alquilo C<sub>1-4</sub>)-SR<sup>a4</sup>, C(O)R<sup>b4</sup>, -(alquilo C<sub>1-4</sub>)-C(O)R<sup>b4</sup>, C(O)NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, -(alquilo C<sub>1-4</sub>)-C(O)NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, C(O)OR<sup>a4</sup>, -(alquilo C<sub>1-4</sub>)-C(O)OR<sup>a4</sup>, OC(O)R<sup>b4</sup>, -(alquilo C<sub>1-4</sub>)-OC(O)R<sup>b4</sup> OC(O)NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, -(alquilo C<sub>1-4</sub>)-OC(O)NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, NR<sup>c4</sup>C(O)R<sup>b4</sup>, -(alquilo C<sub>1-4</sub>)-NR<sup>c4</sup>COR<sup>b4</sup>, NR<sup>c4</sup>C(O)NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, -(alquilo C<sub>1-4</sub>)-NR<sup>c4</sup>C(O)NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, NR<sup>c4</sup>C(O)OR<sup>a4</sup>, -(alquilo C<sub>1-4</sub>)-NR<sup>c4</sup>C(O)OR<sup>a4</sup>, C(=NR<sup>i4</sup>)NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, NR<sup>c4</sup>C(=NR<sup>i4</sup>)NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, P(R<sup>f4</sup>)<sub>2</sub>, S(O)R<sup>b4</sup>, -(alquilo C<sub>1-4</sub>)-S(O)R<sup>b4</sup>, S(O)NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, -(alquilo C<sub>1-4</sub>)-S(O)NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b4</sup>, -(alquilo C<sub>1-4</sub>)-S(O)<sub>2</sub>R<sup>b4</sup>, NR<sup>c4</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b4</sup>, -(alquilo C<sub>1-4</sub>)-NR<sup>c4</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b4</sup>, S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, y -(alquilo C<sub>1-4</sub>)-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>.
- 35
- 40 En algunas realizaciones, Q es fenilo opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquénulo C<sub>2-6</sub>, alquínulo C<sub>2-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, hidroxialquilo C<sub>1-6</sub>, cianoalquilo C<sub>1-6</sub>, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>a4</sup>, SR<sup>a4</sup>, C(O)R<sup>b4</sup>, C(O)NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, C(O)OR<sup>a4</sup>, OC(O)R<sup>b4</sup>, OC(O)NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, NR<sup>c4</sup>C(O)R<sup>b4</sup>, NR<sup>c4</sup>C(O)NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, NR<sup>c4</sup>C(O)OR<sup>a4</sup>, S(O)R<sup>b4</sup>, S(O)NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b4</sup>, NR<sup>c4</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b4</sup>, y S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>.
- 45
- En algunas realizaciones, Q es fenilo opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, y CN.
- 50 En algunas realizaciones, Q es alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquénulo C<sub>2-6</sub>, alquínulo C<sub>2-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, hidroxialquilo C<sub>1-6</sub>, cianoalquilo C<sub>1-6</sub>, pentahalosulfanilo, Cy<sup>4</sup>, -(alquilo C<sub>1-4</sub>)-Cy<sup>4</sup>, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>a4</sup>, -(alquilo C<sub>1-4</sub>)-OR<sup>a4</sup>, SR<sup>a4</sup>, -(alquilo C<sub>1-4</sub>)-SR<sup>a4</sup>, C(O)R<sup>b4</sup>, -(alquilo C<sub>1-4</sub>)-C(O)R<sup>b4</sup>, C(O)NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, -(alquilo C<sub>1-4</sub>)-C(O)NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, C(O)OR<sup>a4</sup>, -(alquilo C<sub>1-4</sub>)-C(O)OR<sup>a4</sup>, OC(O)R<sup>b4</sup>, -(alquilo C<sub>1-4</sub>)-OC(O)R<sup>b4</sup>, OC(O)NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, -(alquilo C<sub>1-4</sub>)-OC(O)NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, NR<sup>c4</sup>C(O)R<sup>b4</sup>, -(alquilo C<sub>1-4</sub>)-NR<sup>c4</sup>COR<sup>b4</sup>, NR<sup>c4</sup>C(O)NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, -(alquilo C<sub>1-4</sub>)-NR<sup>c4</sup>C(O)NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, NR<sup>c4</sup>C(O)OR<sup>a4</sup>, -(alquilo C<sub>1-4</sub>)-NR<sup>c4</sup>C(O)OR<sup>a4</sup>, C(=NR<sup>i4</sup>)NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, NR<sup>c4</sup>C(=NR<sup>i4</sup>)NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, P(R<sup>f4</sup>)<sub>2</sub>, S(O)R<sup>b4</sup>, -(alquilo C<sub>1-4</sub>)-S(O)R<sup>b4</sup>, S(O)NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, -(alquilo C<sub>1-4</sub>)-S(O)NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b4</sup>, -(alquilo C<sub>1-4</sub>)-S(O)<sub>2</sub>R<sup>b4</sup>, NR<sup>c4</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b4</sup>, -(alquilo C<sub>1-4</sub>)-NR<sup>c4</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b4</sup>, S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, y -(alquilo C<sub>1-4</sub>)-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>.
- 55
- 60 En algunas realizaciones, Q es alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido por Cy<sup>4</sup>.
- En algunas realizaciones, Q es alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido por fenilo, en donde dicho fenilo está sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo y alquilo C<sub>1-4</sub>.
- 65 En algunas realizaciones, R<sup>2</sup> es halo, alquilo C<sub>1-10</sub>, alquénulo C<sub>2-10</sub>, alquínulo C<sub>2-10</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, hidroxialquilo C<sub>1-6</sub>, cianoalquilo C<sub>1-6</sub>, C Cy<sup>3</sup>, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>a3</sup>, SR<sup>a3</sup>, C(O)R<sup>b3</sup>, C(O)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>, C(O)OR<sup>a3</sup>, OC(O)R<sup>b3</sup>,

OC(O)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>, NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>, NR<sup>c3</sup>C(O)R<sup>b3</sup>, NR<sup>c3</sup>C(O)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>, NR<sup>c3</sup>C(O)OR<sup>a3</sup>, S(O)R<sup>b3</sup>, S(O)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b3</sup>, NR<sup>c3</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b3</sup>, o S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>, en donde dicho alquilo C<sub>1-10</sub>, alqueno C<sub>2-10</sub>, o alquino C<sub>2-10</sub>, está opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo C<sub>1-10</sub>, alqueno C<sub>2-10</sub>, alquino C<sub>2-10</sub>, haloalquilo C<sub>1-10</sub>, hidroxialquilo C<sub>1-10</sub>, cianoalquilo C<sub>1-10</sub>, Cy<sup>3</sup>, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>a3</sup>, SR<sup>a3</sup>, C(O)R<sup>b3</sup>, C(O)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>, C(O)OR<sup>a3</sup>, OC(O)R<sup>b3</sup>, OC(O)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>, NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>, NR<sup>c3</sup>C(O)R<sup>b3</sup>, NR<sup>c3</sup>C(O)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>, NR<sup>c3</sup>C(O)OR<sup>a3</sup>, C(=NR<sup>i3</sup>)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>, NR<sup>c3</sup>C(=NR<sup>i3</sup>)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>, P(R<sup>f2</sup>)<sub>2</sub>, S(O)R<sup>b3</sup>, S(O)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b3</sup>, NR<sup>c3</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b3</sup>, y S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>.

En algunas realizaciones, R<sup>2</sup> es halo, alquilo C<sub>1-10</sub>, alqueno C<sub>2-10</sub>, alquino C<sub>2-10</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, hidroxialquilo C<sub>1-6</sub>, cianoalquilo C<sub>1-6</sub>, Cy<sup>3</sup>, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>a3</sup>, SR<sup>a3</sup>, C(O)R<sup>b3</sup>, C(O)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>, C(O)OR<sup>a3</sup>, OC(O)R<sup>b3</sup>, OC(O)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>, NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>, NR<sup>c3</sup>C(O)R<sup>b3</sup>, NR<sup>c3</sup>C(O)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>, NR<sup>c3</sup>C(O)OR<sup>a3</sup>; en donde dicho alquilo C<sub>1-10</sub>, alqueno C<sub>2-10</sub>, o alquino C<sub>2-10</sub>, está opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo C<sub>1-10</sub>, alqueno C<sub>2-10</sub>, alquino C<sub>2-10</sub>, haloalquilo C<sub>1-10</sub>, hidroxialquilo C<sub>1-10</sub>, cianoalquilo C<sub>1-10</sub>, Cy<sup>3</sup>, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>a3</sup>, SR<sup>a3</sup>, C(O)R<sup>b3</sup>, C(O)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>, C(O)OR<sup>a3</sup>, OC(O)R<sup>b3</sup>, OC(O)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>, NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>, NR<sup>c3</sup>C(O)R<sup>b3</sup>, NR<sup>c3</sup>C(O)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>, NR<sup>c3</sup>C(O)OR<sup>a3</sup>, C(=NR<sup>i3</sup>)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>, NR<sup>c3</sup>C(=NR<sup>i3</sup>)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>, P(R<sup>f2</sup>)<sub>2</sub>, S(O)R<sup>b3</sup>, S(O)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b3</sup>, NR<sup>c3</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b3</sup>, y S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>.

En algunas realizaciones, R<sup>2</sup> es halo, alquilo C<sub>1-10</sub>, alqueno C<sub>2-10</sub>, alquino C<sub>2-10</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, hidroxialquilo C<sub>1-6</sub>, cianoalquilo C<sub>1-6</sub>, Cy<sup>3</sup>, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>a3</sup>, SR<sup>a3</sup>, C(O)R<sup>b3</sup>, C(O)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>, C(O)OR<sup>a3</sup>, OC(O)R<sup>b3</sup>, OC(O)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>; en donde dicho alquilo C<sub>1-10</sub>, alqueno C<sub>2-10</sub>, o alquino C<sub>2-10</sub>, está opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo C<sub>1-10</sub>, alqueno C<sub>2-10</sub>, alquino C<sub>2-10</sub>, haloalquilo C<sub>1-10</sub>, hidroxialquilo C<sub>1-10</sub>, cianoalquilo C<sub>1-10</sub>, Cy<sup>3</sup>, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>a3</sup>, SR<sup>a3</sup>, C(O)R<sup>b3</sup>, C(O)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>, C(O)OR<sup>a3</sup>, OC(O)R<sup>b3</sup>, OC(O)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>, NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>, NR<sup>c3</sup>C(O)R<sup>b3</sup>, NR<sup>c3</sup>C(O)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>, NR<sup>c3</sup>C(O)OR<sup>a3</sup>, C(=NR<sup>i3</sup>)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>, NR<sup>c3</sup>C(=NR<sup>i3</sup>)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>, P(R<sup>f2</sup>)<sub>2</sub>, S(O)R<sup>b3</sup>, S(O)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b3</sup>, NR<sup>c3</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b3</sup>, y S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>.

En algunas realizaciones, R<sup>2</sup> es halo, alquilo C<sub>1-10</sub>, Cy<sup>3</sup>, OR<sup>a3</sup>, en donde dicho alquilo C<sub>1-10</sub> está opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo C<sub>1-10</sub>, alqueno C<sub>2-10</sub>, alquino C<sub>2-10</sub>, haloalquilo C<sub>1-10</sub>, hidroxialquilo C<sub>1-10</sub>, cianoalquilo C<sub>1-10</sub>, Cy<sup>3</sup>, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>a3</sup>, SR<sup>a3</sup>, C(O)R<sup>b3</sup>, C(O)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>, C(O)OR<sup>a3</sup>, OC(O)R<sup>b3</sup>, OC(O)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>, NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>, NR<sup>c3</sup>C(O)R<sup>b3</sup>, NR<sup>c3</sup>C(O)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>, NR<sup>c3</sup>C(O)OR<sup>a3</sup>, C(=NR<sup>i3</sup>)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>, NR<sup>c3</sup>C(=NR<sup>i3</sup>)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>, S(O)R<sup>b3</sup>, S(O)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b3</sup>, NR<sup>c3</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b3</sup>, y S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>.

En algunas realizaciones, R<sup>2</sup> es halo, alquilo C<sub>1-10</sub>, OR<sup>a3</sup>, arilo, heteroarilo o heterocicloalquilo, en donde dicho alquilo C<sub>1-10</sub>, arilo, heteroarilo o heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo C<sub>1-10</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, OR<sup>a3</sup> y NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>.

En algunas realizaciones, R<sup>2</sup> es halo.

En algunas realizaciones, R<sup>2</sup> es alquilo C<sub>1-10</sub>.

En algunas realizaciones, R<sup>2</sup> es NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>.

En algunas realizaciones, R<sup>2</sup> es NH<sub>2</sub>.

En algunas realizaciones, R<sup>2</sup> y R<sup>4</sup> junto con los átomos a los que están unidos forman un arilo, heteroarilo o anillo heterocicloalquilo de 4 a 20 miembros, cada uno opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, hidroxialquilo C<sub>1-6</sub>, cianoalquilo C<sub>1-6</sub>, Cy<sup>2</sup>, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>a2</sup>, SR<sup>a2</sup>, C(O)R<sup>b2</sup>, C(O)NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, C(O)OR<sup>a2</sup>, OC(O)R<sup>b2</sup>, OC(O)NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, NR<sup>c2</sup>C(O)R<sup>b2</sup>, NR<sup>c2</sup>C(O)NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, NR<sup>c2</sup>C(O)OR<sup>a2</sup>, C(=NR<sup>i2</sup>)NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, NR<sup>c2</sup>C(=NR<sup>i2</sup>)NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, P(R<sup>f2</sup>)<sub>2</sub>, P(OR<sup>e2</sup>)<sub>2</sub>, P(O)R<sup>e2</sup>R<sup>f2</sup>, P(O)OR<sup>e2</sup>OR<sup>f2</sup>, S(O)R<sup>b2</sup>, S(O)NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b2</sup>, NR<sup>c2</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b2</sup>, y S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, en donde dicho alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, o alquino C<sub>2-6</sub>, está opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de Cy<sup>2</sup>, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>a2</sup>, SR<sup>a2</sup>, C(O)R<sup>b2</sup>, C(O)NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, C(O)OR<sup>a2</sup>, OC(O)R<sup>b2</sup>, OC(O)NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, NR<sup>c2</sup>C(O)R<sup>b2</sup>, NR<sup>c2</sup>C(O)NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, NR<sup>c2</sup>C(O)OR<sup>a2</sup>, C(=NR<sup>i2</sup>)NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, NR<sup>c2</sup>C(=NR<sup>i2</sup>)NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, P(R<sup>f2</sup>)<sub>2</sub>, P(OR<sup>e2</sup>)<sub>2</sub>, P(O)R<sup>e2</sup>R<sup>f2</sup>, P(O)OR<sup>e2</sup>OR<sup>f2</sup>, S(O)R<sup>b2</sup>, S(O)NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b2</sup>, NR<sup>c2</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b2</sup>, y S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>.

En algunas realizaciones, R<sup>2</sup> y R<sup>4</sup> junto con los átomos a los que están unidos forman un arilo o heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, hidroxialquilo C<sub>1-6</sub>, cianoalquilo C<sub>1-6</sub>, Cy<sup>2</sup>, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>a2</sup>, SR<sup>a2</sup>, C(O)R<sup>b2</sup>, C(O)NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, C(O)OR<sup>a2</sup>, OC(O)R<sup>b2</sup>, OC(O)NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, NR<sup>c2</sup>C(O)R<sup>b2</sup>, NR<sup>c2</sup>C(O)NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, NR<sup>c2</sup>C(O)OR<sup>a2</sup>, C(=NR<sup>i2</sup>)NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, NR<sup>c2</sup>C(=NR<sup>i2</sup>)NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, P(R<sup>f2</sup>)<sub>2</sub>, P(OR<sup>e2</sup>)<sub>2</sub>, P(O)R<sup>e2</sup>R<sup>f2</sup>, P(O)OR<sup>e2</sup>OR<sup>f2</sup>, S(O)R<sup>b2</sup>, S(O)NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b2</sup>, NR<sup>c2</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b2</sup>, y S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, en donde dicho alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, o alquino C<sub>2-6</sub>, está opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de Cy<sup>2</sup>, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>a2</sup>, SR<sup>a2</sup>, C(O)R<sup>b2</sup>, C(O)NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, C(O)OR<sup>a2</sup>, OC(O)R<sup>b2</sup>, OC(O)NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, NR<sup>c2</sup>C(O)R<sup>b2</sup>, NR<sup>c2</sup>C(O)NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, NR<sup>c2</sup>C(O)OR<sup>a2</sup>, C(=NR<sup>i2</sup>)NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, NR<sup>c2</sup>C(=NR<sup>i2</sup>)NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, P(R<sup>f2</sup>)<sub>2</sub>, P(OR<sup>e2</sup>)<sub>2</sub>, P(O)R<sup>e2</sup>R<sup>f2</sup>, P(O)OR<sup>e2</sup>OR<sup>f2</sup>, S(O)R<sup>b2</sup>, S(O)NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b2</sup>, NR<sup>c2</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b2</sup>, y S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>.

En algunas realizaciones, R<sup>2</sup> y R<sup>4</sup> junto con los átomos a los que están unidos forman un arilo opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, hidroxialquilo C<sub>1-6</sub>, cianoalquilo C<sub>1-6</sub>, Cy<sup>2</sup>, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>a2</sup>, SR<sup>a2</sup>, C(O)R<sup>b2</sup>, C(O)NR<sup>c2Rd2</sup>, C(O)OR<sup>a2</sup>, OC(O)R<sup>b2</sup>, OC(O)NR<sup>c2Rd2</sup>, NR<sup>c2Rd2</sup>, NR<sup>c2</sup>C(O)R<sup>b2</sup>, NR<sup>c2</sup>C(O)NR<sup>c2Rd2</sup>, NR<sup>c2</sup>C(O)OR<sup>a2</sup>, C(=NR<sup>i2</sup>)NR<sup>c2Rd2</sup>, NR<sup>c2</sup>C(=NR<sup>i2</sup>)NR<sup>c2Rd2</sup>, P(R<sup>f2</sup>)<sub>2</sub>, P(OR<sup>e2</sup>)<sub>2</sub>, P(O)R<sup>e2Rf2</sup>, P(O)OR<sup>e2ORf2</sup>, S(O)R<sup>b2</sup>, S(O)NR<sup>c2Rd2</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b2</sup>, NR<sup>c2</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b2</sup>, y S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c2Rd2</sup>, en donde dicho alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, o alquinilo C<sub>2-6</sub>, está opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de Cy<sup>2</sup>, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>a2</sup>, SR<sup>a2</sup>, C(O)R<sup>b2</sup>, C(O)NR<sup>c2Rd2</sup>, C(O)OR<sup>a2</sup>, OC(O)R<sup>b2</sup>, OC(O)NR<sup>c2Rd2</sup>, NR<sup>c2Rd2</sup>, NR<sup>c2</sup>C(O)R<sup>b2</sup>, NR<sup>c2</sup>C(O)NR<sup>c2Rd2</sup>, NR<sup>c2</sup>C(O)OR<sup>a2</sup>, C(=NR<sup>i2</sup>)NR<sup>c2Rd2</sup>, NR<sup>c2</sup>C(=NR<sup>i2</sup>)NR<sup>c2Rd2</sup>, P(R<sup>f2</sup>)<sub>2</sub>, P(OR<sup>e2</sup>)<sub>2</sub>, P(O)R<sup>e2Rf2</sup>, P(O)OR<sup>e2ORf2</sup>, S(O)R<sup>b2</sup>, S(O)NR<sup>c2Rd2</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b2</sup>, NR<sup>c2</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b2</sup>, y S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c2Rd2</sup>.

En algunas realizaciones, R<sup>2</sup> y R<sup>4</sup> junto con los átomos a los que están unidos forman un arilo opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, hidroxialquilo C<sub>1-6</sub>, cianoalquilo C<sub>1-6</sub>, Cy<sup>2</sup>, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>a2</sup>, SR<sup>a2</sup>, C(O)R<sup>b2</sup>, C(O)NR<sup>c2Rd2</sup>, C(O)OR<sup>a2</sup>, OC(O)R<sup>b2</sup>, OC(O)NR<sup>c2Rd2</sup>, NR<sup>c2Rd2</sup>, NR<sup>c2</sup>C(O)R<sup>b2</sup>, NR<sup>c2</sup>C(O)NR<sup>c2Rd2</sup>, NR<sup>c2</sup>C(O)OR<sup>a2</sup>, C(=NR<sup>i2</sup>)NR<sup>c2Rd2</sup>, NR<sup>c2</sup>C(=NR<sup>i2</sup>)NR<sup>c2Rd2</sup>, S(O)R<sup>b2</sup>, S(O)NR<sup>c2Rd2</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b2</sup>, NR<sup>c2</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b2</sup>, y S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c2Rd2</sup>, en donde dicho alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, o alquinilo C<sub>2-6</sub>, está opcionalmente sustituido por 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de Cy<sup>2</sup>, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>a2</sup>, SR<sup>a2</sup>, C(O)R<sup>b2</sup>, C(O)NR<sup>c2Rd2</sup>, C(O)OR<sup>a2</sup>, OC(O)R<sup>b2</sup>, OC(O)NR<sup>c2Rd2</sup>, NR<sup>c2Rd2</sup>, NR<sup>c2</sup>C(O)R<sup>b2</sup>, NR<sup>c2</sup>C(O)NR<sup>c2Rd2</sup>, NR<sup>c2</sup>C(O)OR<sup>a2</sup>, C(=NR<sup>i2</sup>)NR<sup>c2Rd2</sup>, NR<sup>c2</sup>C(=NR<sup>i2</sup>)NR<sup>c2Rd2</sup>, S(O)R<sup>b2</sup>, S(O)NR<sup>c2Rd2</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b2</sup>, NR<sup>c2</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b2</sup>, y S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c2Rd2</sup>.

En algunas realizaciones, R<sup>2</sup> y R<sup>4</sup> junto con los átomos a los que están unidos forman un arilo opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, hidroxialquilo C<sub>1-6</sub>, cianoalquilo C<sub>1-6</sub>, Cy<sup>2</sup>, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>a2</sup>, SR<sup>a2</sup>, C(O)R<sup>b2</sup>, C(O)NR<sup>c2Rd2</sup>, C(O)OR<sup>a2</sup>, OC(O)R<sup>b2</sup>, OC(O)NR<sup>c2Rd2</sup>, NR<sup>c2Rd2</sup>, NR<sup>c2</sup>C(O)R<sup>b2</sup>, NR<sup>c2</sup>C(O)NR<sup>c2Rd2</sup>, NR<sup>c2</sup>C(O)OR<sup>a2</sup>, S(O)R<sup>b2</sup>, S(O)NR<sup>c2Rd2</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b2</sup>, NR<sup>c2</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b2</sup>, y S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c2Rd2</sup>, en donde dicho alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, o alquinilo C<sub>2-6</sub>, está opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de Cy<sup>2</sup>, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>a2</sup>, SR<sup>a2</sup>, C(O)R<sup>b2</sup>, C(O)NR<sup>c2Rd2</sup>, C(O)OR<sup>a2</sup>, OC(O)R<sup>b2</sup>, OC(O)NR<sup>c2Rd2</sup>, NR<sup>c2Rd2</sup>, NR<sup>c2</sup>C(O)R<sup>b2</sup>, NR<sup>c2</sup>C(O)NR<sup>c2Rd2</sup>, NR<sup>c2</sup>C(O)OR<sup>a2</sup>, C(=NR<sup>i2</sup>)NR<sup>c2Rd2</sup>, NR<sup>c2</sup>C(=NR<sup>i2</sup>)NR<sup>c2Rd2</sup>, S(O)R<sup>b2</sup>, S(O)NR<sup>c2Rd2</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b2</sup>, NR<sup>c2</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b2</sup>, y S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c2Rd2</sup>.

En algunas realizaciones, R<sup>2</sup> y R<sup>4</sup> junto con los átomos a los que están unidos forman un arilo opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, hidroxialquilo C<sub>1-6</sub>, cianoalquilo C<sub>1-6</sub>, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>a1</sup>, SR<sup>a1</sup>, C(O)R<sup>b1</sup>, C(O)NR<sup>c1Rd1</sup>, C(O)OR<sup>a1</sup>, OC(O)R<sup>b1</sup>, OC(O)NR<sup>c1Rd1</sup>, NR<sup>c1Rd1</sup>, NR<sup>c1</sup>C(O)R<sup>b1</sup>, NR<sup>c1</sup>C(O)NR<sup>c1Rd1</sup>, NR<sup>c1</sup>C(O)OR<sup>a1</sup>, C(=NR<sup>i1</sup>)NR<sup>c1Rd1</sup>, NR<sup>c1</sup>C(=NR<sup>i1</sup>)NR<sup>c1Rd1</sup>, S(O)R<sup>b1</sup>, S(O)NR<sup>c1Rd1</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b1</sup>, NR<sup>c1</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b1</sup>, y S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c1Rd1</sup>.

En algunas realizaciones, R<sup>2</sup> y R<sup>4</sup> junto con los átomos a los que están unidos forman un arilo opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, hidroxialquilo C<sub>1-6</sub>, cianoalquilo C<sub>1-6</sub>, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>a1</sup>, y SR<sup>a1</sup>.

En algunas realizaciones, R<sup>2</sup> y R<sup>4</sup> junto con los átomos a los que están unidos forman un grupo fenilo.

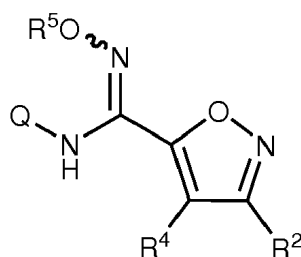
En algunas realizaciones, R<sup>5</sup> es H.

En algunas realizaciones, R<sup>c3</sup> y R<sup>c4</sup> se seleccionan independientemente de H, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, Cy<sup>5</sup> y Cy<sup>5</sup>-(alquilo C<sub>1-6</sub>)-, en donde dicho alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub> o alquinilo C<sub>2-6</sub> está opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, hidroxialquilo C<sub>1-6</sub>, cianoalquilo C<sub>1-6</sub>, Cy<sup>5</sup>, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>a5</sup>, SR<sup>a5</sup>, C(O)R<sup>b5</sup>, C(O)NR<sup>c5Rd5</sup>, C(O)OR<sup>a5</sup>, OC(O)R<sup>b5</sup>, OC(O)NR<sup>c5Rd5</sup>, NR<sup>c5Rd5</sup>, NR<sup>c5</sup>C(O)R<sup>b5</sup>, NR<sup>c5</sup>C(O)NR<sup>c5Rd5</sup>, NR<sup>c5</sup>C(O)OR<sup>a5</sup>, C(=NR<sup>i5</sup>)NR<sup>c5Rd5</sup>, NR<sup>c5</sup>C(=NR<sup>i5</sup>)NR<sup>c5Rd5</sup>, P(R<sup>f5</sup>)<sub>2</sub>, P(OR<sup>e5</sup>)<sub>2</sub>, P(O)R<sup>e5Rf5</sup>, P(O)OR<sup>e5ORf5</sup>, S(O)R<sup>b5</sup>, S(O)NR<sup>c5Rd5</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b5</sup>, NR<sup>c5</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b5</sup>, y S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c5Rd5</sup>.

En algunas realizaciones, R<sup>d3</sup> y R<sup>d4</sup> se seleccionan independientemente de H, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, Cy<sup>5</sup> y Cy<sup>5</sup>-(alquilo C<sub>1-6</sub>)-, en donde dicho alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub> o alquinilo C<sub>2-6</sub> está opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, hidroxialquilo C<sub>1-6</sub>, cianoalquilo C<sub>1-6</sub>, y<sup>5</sup>, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>a5</sup>, SR<sup>a5</sup>, C(O)R<sup>b5</sup>, C(O)NR<sup>c5Rd5</sup>, C(O)OR<sup>a5</sup>, OC(O)R<sup>b5</sup>, OC(O)NR<sup>c5Rd5</sup>, NR<sup>c5Rd5</sup>, NR<sup>c5</sup>C(O)R<sup>b5</sup>, NR<sup>c5</sup>C(O)NR<sup>c5Rd5</sup>, NR<sup>c5</sup>C(O)OR<sup>a5</sup>, C(=NR<sup>i5</sup>)NR<sup>c5Rd5</sup>, NR<sup>c5</sup>C(=NR<sup>i5</sup>)NR<sup>c5Rd5</sup>, P(R<sup>f5</sup>)<sub>2</sub>, P(OR<sup>e5</sup>)<sub>2</sub>, P(O)R<sup>e5Rf5</sup>, P(O)OR<sup>e5ORf5</sup>, S(O)R<sup>b5</sup>, S(O)NR<sup>c5Rd5</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b5</sup>, NR<sup>c5</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b5</sup>, y S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c5Rd5</sup>.

Los compuestos de la invención tienen la Fórmula III:

65



III.

En varios lugares de la presente especificación, se divulgan sustituyentes de los compuestos de la invención en grupos o en intervalos. Se pretende específicamente que la invención incluya todas y cada una de las subcombinaciones individuales de los miembros de dichos grupos e intervalos. Por ejemplo, se pretende específicamente que el término "alquilo C<sub>1-6</sub>" divulgue individualmente metilo, etilo, alquilo C<sub>3</sub>, alquilo C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>5</sub> y alquilo C<sub>6</sub>.

Se pretende además que los compuestos de la invención sean estables. Como se usa en la presente, "estable" se refiere a un compuesto que es suficientemente robusto para sobrevivir al aislamiento hasta un grado útil de pureza de una mezcla de reacción, y preferiblemente capaz de formularse en un agente terapéutico eficaz.

Se aprecia además que ciertas características de la invención que, por claridad, se describen en el contexto de realizaciones separadas, también pueden proporcionarse en combinación en una única realización. A la inversa, varias características de la invención que, por brevedad, se describen en el contexto de una única realización, también pueden proporcionarse por separado o en cualquier subcombinación adecuada.

Como se usa en la presente, el término "alquilo" se refiere a un grupo hidrocarburo saturado que es de cadena lineal o ramificada. Ejemplos de grupos alquilo incluyen metilo (Me), etilo (Et), propilo (por ejemplo, n-propilo e isopropilo), butilo (por ejemplo, n-butilo, isobutilo, t-butilo), pentilo (por ejemplo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo). Un grupo alquilo puede contener de 1 a aproximadamente 20, de 2 a aproximadamente 20, de 1 a aproximadamente 10, de 1 a aproximadamente 8, de 1 a aproximadamente 6, de 1 a aproximadamente 4, o de 1 a aproximadamente 3 átomos de carbono.

Como se usa en la presente, "alqueno" se refiere a un grupo alquilo que tiene uno o más enlaces carbono-carbono dobles. Ejemplos de grupos alqueno incluyen etenilo, propenilo.

Como se usa en la presente, "alquino" se refiere a un grupo alquilo que tiene uno o más enlaces carbono-carbono triples. Ejemplos de grupos alquino incluyen etinilo, propinilo.

Como se usa en la presente, "haloalquilo" se refiere a un grupo alquilo que tiene uno o más sustituyentes halógeno. Ejemplos de grupos haloalquilo incluyen CF<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>F<sub>5</sub>, CHF<sub>2</sub>, CCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>2</sub>, C<sub>2</sub>Cl<sub>5</sub>.

Como se usa en la presente, "arilo" se refiere a hidrocarburos aromáticos monocíclicos o policíclicos (por ejemplo, que tienen 2, 3 o 4 anillos fusionados) como, por ejemplo, fenilo, naftilo, antraceno, fenantreno, indanilo, indenilo. En algunas realizaciones, los grupos arilo tienen de 6 a aproximadamente 20 átomos de carbono.

Como se usa en la presente, "cicloalquilo" se refiere a carbociclos no aromáticos incluyendo grupos alquilo, alqueno y alquino ciclados. Los grupos cicloalquilo pueden incluir sistemas de anillo mono- o policíclicos (por ejemplo, que tienen 2, 3 o 4 anillos fusionados), incluyendo los espirociclos. En algunas realizaciones, los grupos cicloalquilo pueden tener de 3 a aproximadamente 20 átomos de carbono, de 3 a aproximadamente 14 átomos de carbono, de 3 a aproximadamente 10 átomos de carbono o de 3 a 7 átomos de carbono. Los grupos cicloalquilo pueden tener además 0, 1, 2 o 3 enlaces dobles y/o 0, 1 o 2 enlaces triples. También se incluyen en la definición de cicloalquilo fracciones que tienen uno o más anillos aromáticos fusionados (es decir, que tienen un enlace en común con) con el anillo de cicloalquilo, por ejemplo, derivados benzo de ciclopentano, ciclopenteno, ciclohexano. Un grupo cicloalquilo que tiene uno o más anillos aromáticos fusionados puede estar unido a través de o la porción aromática o la no aromática. Se pueden oxidar uno o más átomos de carbono que forman el anillo de un grupo cicloalquilo, por ejemplo, con un sustituyente oxo o sulfido. Ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, ciclohexadienilo, cicloheptatrienilo, norbornilo, norpinilo, norcarilo, norcarilo, adamantilo.

Como se usa en la presente, un grupo "heteroarilo" se refiere a un heterociclo aromático que tiene por lo menos un miembro del anillo de heteroátomos como azufre, oxígeno o nitrógeno. Los grupos heteroarilo incluyen sistemas monocíclicos y policíclicos (por ejemplo, con 2, 3 o 4 anillos fusionados). Cualquier átomo de N que forma el anillo en un grupo heteroarilo también puede oxidarse para formar una fracción N-oxo. Los ejemplos de grupos

- heteroarilo incluyen, sin limitación, piridilo, N-oxopiridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazinilo, furilo, quinolilo, isoquinolilo, tienilo, imidazolilo, tiazolilo, indolilo, pirrilo, oxazolilo, benzofurilo, benzotienilo, benzotiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, indazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, isotiazolilo, benzotienilo, purinilo, carbazolilo, benzimidazolilo, indolinilo. En algunas realizaciones, el grupo heteroarilo tiene de 1 a aproximadamente 20 átomos de carbono, y en realizaciones adicionales de aproximadamente 3 a aproximadamente 20 átomos de carbono. En algunas realizaciones, el grupo heteroarilo contiene de 3 a aproximadamente 14, de 3 a aproximadamente 7, o 5 a 6 átomos que forman el anillo. En algunas realizaciones, el grupo heteroarilo tiene de 1 a aproximadamente 4, de 1 a aproximadamente 3, o 1 a 2 heteroátomos.
- Como se usa en la presente, "heterocicloalquilo" se refiere a un heterociclo no aromático en el que uno o más de los átomos que forman el anillo es un heteroátomo como un átomo de O, N o S. Los grupos heterocicloalquilo pueden incluir sistemas de anillo mono- o policíclicos (por ejemplo, con 2, 3 o 4 anillos fusionados), así como espirociclos. Ejemplos de grupos "heterocicloalquilo" incluyen morfolino, tiomorfolino, piperazinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotienilo, 2,3-dihidrobenzofurilo, 1,3-benzodioxol, benzo-1,4-dioxano, piperidinilo, pirrolidinilo, isoxazolidinilo, isotiazolidinilo, pirazolidinilo, oxazolidinilo, tiazolidinilo, imidazolidinilo. También se incluyen en la definición de heterocicloalquilo fracciones que tienen uno o más anillos aromáticos fusionados con (es decir, que tienen un enlace en común con) el anillo heterocíclico no aromático, por ejemplo ftalimidilo, naftalimidilo, y benzo derivados de heterociclos. Un grupo heterocicloalquilo que tiene uno o más anillos aromáticos fusionados puede unirse a través de o la porción aromática o la no aromática. También se incluyen en la definición de heterocicloalquilo fracciones en las que un átomo de C, N o S que forma el anillo lleva uno o dos grupos oxo. En algunas realizaciones, el grupo heterocicloalquilo tiene de 1 a aproximadamente 20 átomos de carbono, y en realizaciones adicionales de aproximadamente 3 a aproximadamente 20 átomos de carbono. En algunas realizaciones, el grupo heterocicloalquilo contiene de 3 a aproximadamente 20, de 3 a aproximadamente 14, de 3 a aproximadamente 7, o 5 a 6 átomos que forman el anillo. En algunas realizaciones, el grupo heterocicloalquilo tiene de 1 a aproximadamente 4, de 1 a aproximadamente 3, o 1 a 2 heteroátomos. En algunas realizaciones, el grupo heterocicloalquilo contiene de 0 a 3 enlaces dobles. En algunas realizaciones, el grupo heterocicloalquilo contiene de 0 a 2 enlaces triples.
- Como se usa en la presente, "halo" o "halógeno" incluye flúor, cloro, bromo y yodo.
- Como se usa en la presente, "hidroxialquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido por un grupo hidroxilo.
- Como se usa en la presente, "cianoalquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido por un grupo ciano.
- Como se usa en la presente, "alcoxi" se refiere a un grupo -O-alquilo. Los ejemplos de grupos alcoxi incluyen metoxi, etoxi, propoxi (por ejemplo, n-propoxi e isopropoxi), t-butoxi.
- Como se usa en la presente, "arilalquilo" se refiere a alquilo sustituido por arilo y "cicloalquilalquilo" se refiere a alquilo sustituido por cicloalquilo. Un ejemplo de grupo arilalquilo es bencilo.
- Como se usa en la presente, "heteroarilalquilo" se refiere a alquilo sustituido por heteroarilo y "heterocicloalquilalquilo" se refiere a alquilo sustituido por heterocicloalquilo.
- Como se usa en la presente, "pentahalosulfanilo" se refiere a fracciones de fórmula-SX<sub>5</sub> en la que cada X se selecciona independientemente de F, Cl, Br, o I. Para los métodos de preparación de compuestos que contienen grupos pentahalosulfanilo ver, por ejemplo, Org. Lett. 2002, 4, 3013. Un ejemplo de pentahalosulfanilo es SF<sub>5</sub>.
- Como se usa en la presente, "amino" se refiere a NH<sub>2</sub>.
- Como se usa en la presente, "alquilamino" se refiere a un grupo amino sustituido por un grupo alquilo.
- Como se usa en la presente, "dialquilamino" se refiere a un grupo amino sustituido por dos grupos alquilo.
- Los compuestos descritos en la presente pueden ser asimétricos (por ejemplo, tener uno o más estereocentros). Se prevén todos los estereoisómeros, como enantiómeros y diastereómeros, a menos que se indique lo contrario. Los compuestos de la presente invención que contienen átomos de carbono asimétricamente sustituidos pueden aislarse en formas ópticamente activas o racémicas. Los métodos sobre cómo preparar formas ópticamente activas a partir de materiales de partida ópticamente activos se conocen en la técnica, como mediante resolución de mezclas racémicas o mediante síntesis estereoselectiva. Muchos isómeros geométricos de olefinas y enlaces dobles C=N también pueden estar presentes en los compuestos descritos en la presente, y todos estos isómeros estables se contemplan en la presente invención. Se describen isómeros geométricos cis y trans de los compuestos de la presente invención y pueden aislarse como una mezcla de isómeros o como formas isoméricas separadas.
- Los compuestos de la invención también incluyen formas tautoméricas. Las formas tautoméricas son el

5 resultado del intercambio de un enlace simple con un enlace doble adyacente junto con la migración concomitante de un protón. Las formas tautoméricas incluyen tautómeros prototrópicos que son estados de protonación isoméricos que tienen la misma fórmula empírica y carga total. Ejemplos de tautómeros prototrópicos incluyen parejas de cetona-enol, parejas de amida-ácido imídico, parejas de lactama-lactima, parejas de amida-ácido imídico, parejas de enamina-imina y formas anulares en las que un protón puede ocupar dos o más posiciones de un sistema heterocíclico, por ejemplo, 1H-y 3H-imidazol, 1H-, 2H-y 4H-1,2,4-triazol, 1H-y 2H-isoindol, y 1H-y 2H-pirazol. Las formas tautoméricas pueden estar en equilibrio o bloqueadas estéricamente en una forma mediante la sustitución apropiada.

10 Los compuestos de la invención también pueden incluir todos los isótopos de átomos que aparecen en los compuestos intermedios o finales. Los isótopos incluyen aquellos átomos que tienen el mismo número atómico pero diferentes números másicos. Por ejemplo, los isótopos de hidrógeno incluyen tritio y deuterio.

15 El término "compuesto", como se usa en la presente, se pretende que incluya todos los estereoisómeros, iosómeros geométricos, tautómeros e isótopos de las estructuras representadas.

Los compuestos de la invención pueden estar presentes junto con otras sustancias, como con agua o solvente en forma de hidratos o solvatos, o estar presentes en forma aislada.

20 En algunas realizaciones, los compuestos de la invención, y las sales de los mismos, están aislados. Por "aislado" se entiende que el compuesto está por lo menos parcial o sustancialmente separado del entorno en el que se formó o descubrió. La separación parcial puede incluir, por ejemplo, una composición enriquecida en el compuesto de la invención. La separación sustancial puede incluir composiciones que contienen por lo menos aproximadamente el 90% en peso del compuesto de la invención, o una sal del mismo. Los métodos para aislar compuestos y sus sales son rutinarios en la técnica.

25 La presente invención también incluye sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos descritos en la presente. Como se usa en la presente, "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a derivados de los compuestos divulgados en los que el compuesto original se modifica convirtiendo una fracción de ácido o base existente en su forma de sal. Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero están limitadas a, sales de ácidos minerales u orgánicos de residuos básicos como aminas; sales alcalinas u orgánicas de residuos ácidos como ácidos carboxílicos. Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención incluyen las sales no tóxicas convencionales o las sales de amonio cuaternario del compuesto original formadas, por ejemplo, a partir de ácidos orgánicos o inorgánicos no tóxicos. Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención pueden sintetizarse a partir del compuesto original que contiene una fracción básica o ácida por métodos químicos convencionales. Generalmente, tales sales pueden prepararse haciendo reaccionar las formas de ácido o base libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o ácido apropiado en agua o en un solvente orgánico, o en una mezcla de los dos; generalmente se prefieren medios no acuosos como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo. Las listas de sales adecuadas se encuentran en Remington's Pharmaceutical Sciences, 17<sup>a</sup> ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, p. 1418 y Journal of Pharmaceutical Science, 66, 2 (1977).

45 La frase "farmacéuticamente aceptable" se emplea en la presente para referirse a aquellos compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación que son, dentro del alcance del buen juicio médico, adecuados para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin toxicidad, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación excesivos, proporcional a una relación razonable de riesgo/beneficio.

50 También se divulgan profármacos de los compuestos descritos en la presente. Como se usa en la presente, "profármacos" se refiere a cualquier portador u covalentemente nido que libera el fármaco original activo cuando se administra a un sujeto mamífero. Los profármacos pueden prepararse modificando los grupos funcionales presentes en los compuestos de tal manera que las modificaciones se escindan, ya sea en la manipulación rutinaria o *in vivo*, a los compuestos originales. Los profármacos incluyen compuestos en los que los grupos hidroxilo, amino, sulfhidrilo o carboxilo están unidos a cualquier grupo que, cuando se administra a un sujeto mamífero, se escinde para formar un grupo hidroxilo, amino, sulfhidrilo o carboxilo libre, respectivamente. Ejemplos de profármacos incluyen, pero no están limitados a, derivados de acetato, formiato y benzoato de grupos funcionales alcohol y amina en los compuestos de la invención. La preparación y el uso de profármacos se trata en T. Higuchi y V. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems", vol. 14 de la Serie de Simposios de A.C.S, y en Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987.

## 60 *Síntesis*

65 Los nuevos compuestos de la presente invención pueden prepararse de una variedad de maneras conocidas por los expertos en la técnica de síntesis orgánica. Los compuestos de la presente invención pueden sintetizarse usando los métodos como se describen a continuación en la presente, junto con los métodos sintéticos conocidos en la técnica de la química orgánica sintética o variaciones de los mismos, como apreciarán los expertos

en la técnica.

Los compuestos de esta invención pueden prepararse a partir de materiales de partida fácilmente disponibles usando los métodos y procedimientos generales siguientes. Se apreciará que donde se dan condiciones de proceso (es decir, temperaturas de reacción, tiempos, relaciones molares de reactivos, solventes, presiones, etc.) típicas o preferidas; también se pueden usar otras condiciones de proceso a menos que se indique lo contrario. Las condiciones de reacción óptimas pueden variar con los reactivos particulares o el solvente usado, pero un experto en la técnica puede determinar dichas condiciones mediante procedimientos de optimización rutinarios.

Los procesos descritos en la presente pueden monitorizarse de acuerdo con cualquier método adecuado conocido en la técnica. Por ejemplo, la formación del producto puede monitorizarse por medios espectroscópicos, como espectroscopia de resonancia magnética nuclear (por ejemplo,  $^1\text{H}$  o  $^{13}\text{C}$ ), espectroscopia infrarroja, espectrofotometría (por ejemplo, UV-visible), la espectrometría de masas, o por cromatografía como cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) o cromatografía en capa fina.

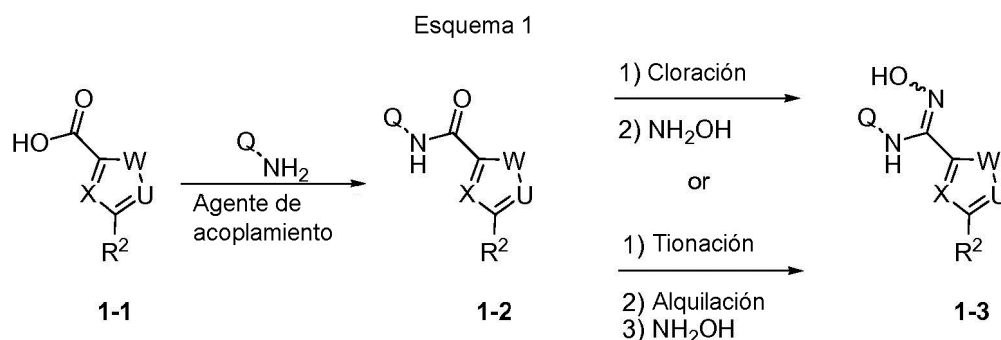
La preparación de compuestos puede implicar la protección y desprotección de varios grupos químicos. El experto en la técnica puede determinar fácilmente la necesidad de protección y desprotección, y la selección de los grupos protectores apropiados. La química de los grupos protectores se puede encontrar, por ejemplo, en Greene, et al., *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2<sup>a</sup> Ed., Wiley & Sons, 1991.

Las reacciones de los procesos descritos en la presente pueden llevarse a cabo en solventes adecuados que pueden seleccionarse fácilmente por un experto en la técnica de la síntesis orgánica. Los solventes adecuados pueden ser sustancialmente no reactivos con los materiales de partida (reactivos), los productos intermedios, o productos a las temperaturas a las que se llevan a cabo las reacciones, es decir, temperaturas que pueden variar desde la temperatura de congelación del solvente hasta la temperatura de ebullición del solvente. Una reacción dada puede llevarse a cabo en un solvente o una mezcla de más de un solvente. Dependiendo del paso de la reacción particular, se pueden seleccionar solventes adecuados para un paso de la reacción particular.

La resolución de mezclas racémicas de compuestos puede llevarse a cabo por cualquiera de los numerosos métodos conocidos en la técnica. Un método ejemplar incluye la recristalización fraccionada usando un "ácido de resolución quiral" que es un ácido orgánico que forma sales ópticamente activo. Los agentes de resolución adecuados para los métodos de recristalización fraccionada son, por ejemplo, ácidos ópticamente activos como las formas D y L del ácido tartárico, ácido diacetiltartárico, ácido dibenzoiltartárico, ácido mandélico, ácido málico, ácido láctico o los varios ácidos canfosulfónicos ópticamente activos. La resolución de mezclas racémicas también puede llevarse a cabo mediante elución en una columna empaquetada con un agente de resolución ópticamente activo (por ejemplo, dinitrobenzoilfenilglicina). El experto en la técnica puede determinar la composición del solvente de elución adecuada.

Los compuestos de la invención pueden prepararse, por ejemplo, usando las vías de reacción y las técnicas descritas a continuación.

Dos métodos para la síntesis de N-hidroxiamidinas (por ejemplo, el Ejemplo 1) se muestran en el Esquema 1, donde se forma una amida **1-2** a partir del acoplamiento de una amina ( $\text{Q-NH}_2$ ) con un ácido **1-1** con un agente de acoplamiento adecuado, como HBTU, HATU, DCC o similares. La amida **1-2** puede ser o A) clorada con un reactivo de cloración adecuado (como  $\text{PCl}_5$ ,  $\text{POCl}_3$ ,  $\text{SO}_2\text{Cl}_2$ , o similar) seguido de la adición de  $\text{NH}_2\text{OH}$  o B) tionada (con un agente de tionación adecuado como el reactivo de Lawesson) y, posteriormente, S-alkilada (con un agente de alquilación adecuado, como MeI o MeOTf) seguido de la adición de  $\text{NH}_2\text{OH}$  para dar los productos deseados **1-3**.



#### Métodos de uso

Los compuestos de la invención pueden modular la actividad de la enzima indoleamina-2,3-dioxigenasa



(IDO). El término "modular" se refiere a una capacidad para aumentar o disminuir la actividad de una enzima. Por consiguiente, los compuestos de la invención pueden usarse en métodos para modular la IDO poniendo en contacto la enzima con uno cualquiera o más de los compuestos o composiciones descritos en la presente. En algunas realizaciones, los compuestos de la presente invención pueden actuar como inhibidores de IDO. En realizaciones adicionales, los compuestos de la invención pueden usarse para modular la actividad de IDO en células o en un individuo con necesidad de modulación de la enzima administrando una cantidad moduladora (por ejemplo, inhibidora) de un compuesto de la invención.

Los compuestos de la presente invención pueden usarse en métodos para inhibir la degradación del triptófano en un sistema que contiene células que expresan IDO como un tejido, organismo vivo, o cultivo celular. En algunas realizaciones, los compuestos de la presente invención pueden usarse en métodos para alterar (por ejemplo, aumentar) los niveles de triptófano extracelular en un mamífero administrando una cantidad eficaz de un compuesto de la composición proporcionada en la presente. Los métodos para medir los niveles de triptófano y la degradación del triptófano son rutinarios en la técnica.

La presente invención proporciona además compuestos para su uso en métodos para inhibir la inmunosupresión, como la inmunosupresión mediada por IDO en un paciente administrando al paciente una cantidad eficaz de un compuesto o composición de la invención. La inmunosupresión mediada por IDO se ha asociado con, por ejemplo, cánceres, crecimiento tumoral, metástasis, infección viral, replicación viral, etc.

La presente invención proporciona además compuestos para su uso en métodos para tratar enfermedades asociadas con la actividad o la expresión, incluyendo la actividad anormal y/o la sobreexpresión, de IDO en un individuo (por ejemplo, paciente) administrando al individuo con necesidad de dicho tratamiento una cantidad o dosis terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica del mismo. Las enfermedades de ejemplo pueden incluir cualquier enfermedad, trastorno o afección que esté directa o indirectamente relacionada con la expresión o actividad de la enzima IDO, como la sobreexpresión o la actividad anormal. Una enfermedad asociada a IDO también puede incluir cualquier enfermedad, trastorno o afección que pueda prevenirse, mejorarse o curarse modulando la actividad enzimática. Los ejemplos de enfermedades asociadas a IDO incluyen cáncer, infección viral como infección por VIH, depresión, trastornos neurodegenerativos como la enfermedad de Alzheimer y la enfermedad de Huntington, traumatismos, cataratas relacionadas con la edad, trasplante de órganos (por ejemplo, rechazo a trasplantes de órganos) y enfermedades autoinmunes, incluyendo asma, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, enfermedad inflamatoria del intestino, psoriasis y lupus sistémico eritematoso. Ejemplos de cánceres tratables por los métodos de la presente incluyen cáncer de colon, páncreas, mama, próstata, pulmón, cerebro, ovario, cérvix, testículos, riñón, cabeza y cuello, linfoma, leucemia, melanoma y similares.

Como se usa en la presente, el término "célula" se pretende que se refiera a una célula que está *in vitro*, *ex vivo* o *in vivo*. En algunas realizaciones, una célula *ex vivo* puede ser parte de una muestra de tejido extirpada de un organismo como un mamífero. En algunas realizaciones, una célula *in vitro* puede ser una célula en un cultivo celular. En algunas realizaciones, una célula *in vivo* es una célula que vive en un organismo como un mamífero.

Como se usa en la presente, el término "poner en contacto" se refiere a juntar las fracciones indicadas en un sistema *in vitro* o un sistema *in vivo*. Por ejemplo, "poner en contacto" la enzima IDO con un compuesto de la invención incluye la administración de un compuesto de la presente invención a un individuo o paciente, como un humano, que tiene IDO, así como, por ejemplo, introducir un compuesto de la invención en una muestra que contiene una preparación celular o purificada que contiene la enzima IDO.

Como se usa en la presente, el término "individuo" o "paciente", usado de manera intercambiable, se refiere a cualquier animal, incluyendo mamíferos, preferiblemente ratones, ratas, otros roedores, conejos, perros, gatos, cerdos, vacas, ovejas, caballos o primates, y lo más preferible a humanos.

Como se usa en la presente, la frase "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a la cantidad de compuesto activo o agente farmacéutico que provoca la respuesta biológica o medicinal que se busca en un tejido, sistema, animal, individuo o humano por un investigador, veterinario, doctor médico u otro clínico.

Como se usa en la presente, el término "tratar" se refiere a (1) prevenir la enfermedad; por ejemplo, prevenir una enfermedad, afección o trastorno en un individuo que puede estar predispuesto a la enfermedad, afección o trastorno pero aún no experimenta o muestra la patología o sintomatología de la enfermedad; (2) inhibir la enfermedad; por ejemplo, inhibir una enfermedad, afección o trastorno en un individuo que está experimentando o mostrando la patología o sintomatología de la enfermedad, afección o trastorno; y (3) mejorar la enfermedad; por ejemplo, mejorar una enfermedad, afección o trastorno en un individuo que está experimentando o mostrando la patología o sintomatología de la enfermedad, afección o trastorno (es decir, revertir la patología y/o sintomatología), como disminuir la gravedad de la enfermedad.

Terapia de combinación

5 Uno o más agentes farmacéuticos o métodos de tratamiento adicionales como, por ejemplo, agentes antivirales, quimioterapéuticos u otros agentes anticancerígenos, potenciadores inmunológicos, inmunosupresores, radiación, vacunas antitumorales y antivirales, terapia con citoquinas (por ejemplo, IL2, GM-CSF, etc.), y/o inhibidores de la tirosina quinasa pueden usarse en combinación con los compuestos de la presente invención para el tratamiento de enfermedades, trastornos o afecciones asociadas con IDO. Los agentes pueden combinarse con los presentes compuestos en una forma de dosificación única, o los agentes pueden administrarse simultánea o secuencialmente como formas de dosificación separadas.

10 Los agentes antivirales adecuados contemplados para su uso en combinación con los compuestos de la presente invención pueden comprender inhibidores de la transcriptasa inversa (NRTI) de nucleósidos y nucleótidos, inhibidores de la transcriptasa inversa no de nucleósidos (NNTRI), inhibidores de la proteasa y otros fármacos antivirales.

15 Ejemplos de NRTI adecuados incluyen zidovudina (AZT); didanosina (ddI); zalcitabina (ddC); estavudina (d4T); lamivudina (3TC); abacavir (1592U89); adefovir dipivoxil [bis(POM)-PMEA]; lobucavir (BMS-180194); BCH-10652; emitricitabina [(-)-FTC]; beta-L-FD4 (también llamado beta-L-D4C y denominado beta-L-2', 3'-dicleoxi-5-fluoro-citideno); DAPD, ((-)-beta-D-2,6,-diamino-purina dioxolano); y Iodenosina (FddA). Los NNRTI adecuados típicos incluyen nevirapina (BI-RG-587); delaviradina (BHAP, U-90152); efavirenz (DMP-266); PNU-142721; AG-20 1549; MKC-442 (1-(etoxi-metil)-5-(1-metiletil)-6-(fenilmetil)-(2,4(1H, 3H)-pirimidindiona) y (+)-calanolida A (NSC-675451)) y B. Los inhibidores de proteasa adecuados típicos incluyen saquinavir (Ro 31-8959); ritonavir (ABT-538); indinavir (MK-639); nelfinavir (AG-1343); amprenavir (141W94); lasinavir (BMS-234475); DMP-450; BMS-2322623; ABT-378; y AG-1 549. Otros agentes antivirales incluyen hidroxiurea, ribavirina, IL-2, IL-12, pentafusida y Yissum N° de Proyecto 11607.

25 Los agentes quimioterapéuticos adecuados u otros agentes anticancerígenos incluyen, por ejemplo, agentes alquilantes (incluyendo, sin limitación, mostazas nitrogenadas, derivados de etilenimina, alquilsulfonatos, nitrosoureas y triazenos) como mostaza de uracilo, clometina, ciclofosfamida (Cytosan™), ifosfamida, melfalán, clorambucilo, pipobromano, trietilen-melamina, trietilenotiofosforamina, busulfán, carmustina, lomustina, 30 estreptozocina, dacarbazina y temozolomida.

Los agentes quimioterapéuticos adecuados u otros agentes anticancerígenos incluyen, por ejemplo, antimetabolitos (incluyendo, sin limitación, antagonistas del ácido fólico, análogos de pirimidina, análogos de purina e inhibidores de la adenosina desaminasa) como metotrexato, 5-fluorouracilo, floxuridina, citarabina, 6-mercaptapurina, 6-tioguanina, fosfato de fludarabina, pentostatina y gemcitabina.

40 Los agentes quimioterapéuticos adecuados u otros agentes anticancerígenos incluyen además, por ejemplo, ciertos productos naturales y sus derivados (por ejemplo, alcaloides de la vinca, antibióticos antitumorales, enzimas, linfocinas y epipodofilotoxinas) como vinblastina, vincristina, vindesina, bleomicina, dactinomicina, daunorubicina doxorubicina, epirubicina, idarubicina, ara-C, paclitaxel (Taxol™), mitramicina, desoxi-formicina, mitomicina-C, L-asparaginasa, interferones (especialmente IFN-a), etopósido y tenipósido.

45 Otros agentes citotóxicos incluyen navelbino, CPT-11, anastrozol, letrozol, capecitabina, reloxafina, ciclofosfamida, ifosamida y droloxafina.

50 También son adecuados los agentes citotóxicos como la epidofilotoxina; una enzima antineoplásica; un inhibidor de la topoisomerasa; procarbazona; mitoxantrona; complejos de coordinación de platino como cis-platino y carboplatino; modificadores de la respuesta biológica; inhibidores del crecimiento; agentes terapéuticos antihormonales; leucovorina; tegafur; y factores de crecimiento hematopoyético.

Otros agentes anticancerígenos incluyen agentes terapéuticos de anticuerpos como trastuzumab (Herceptin), anticuerpos para moléculas coestimuladoras como CTLA-4, 4-1BB y PD-1, o anticuerpos para citoquinas (IL-10, TGF-β, etc.).

55 Otros agentes anticancerígenos también incluyen aquellos que bloquean la migración de células inmunes, como antagonistas de los receptores de quimiocinas, incluyendo CCR2 y CCR4.

60 Otros agentes anticancerígenos también incluyen aquellos que aumentan el sistema inmune, como los adyuvantes de la transferencia de células T adoptivas.

Las vacunas contra el cáncer incluyen células dendríticas, péptidos sintéticos, vacunas de ADN y virus recombinantes.

65 Los métodos para la administración segura y eficaz de la mayoría de estos agentes quimioterapéuticos son conocidos por los expertos en la técnica. Además, su administración se ha descrito en la bibliografía estándar. Por

ejemplo, la administración de muchos de los agentes quimioterapéuticos se describe en "Physicians' Desk Reference" (PDR, por ejemplo, edición de 1996, Medical Economics Company, Montvale, NJ).

#### *Formulaciones Farmacéuticas y Formas de Dosificación*

5 Cuando se emplean como productos farmacéuticos, los compuestos de la invención pueden administrarse en forma de composiciones farmacéuticas que es una combinación de un compuesto de la invención y un portador farmacéuticamente aceptable. Estas composiciones pueden prepararse de una manera bien conocida en la técnica farmacéutica, y pueden administrarse por una variedad de vías, dependiendo de si se desea un tratamiento local o sistémico y de la zona a tratar. La administración puede ser tópica (incluyendo la oftálmica y las membranas mucosas, incluyendo la administración intranasal, vaginal y rectal), pulmonar (por ejemplo, por inhalación o insuflación de polvos o aerosoles, incluyendo por nebulizador; intratraqueal, intranasal, epidérmica y transdérmica), ocular, oral o parenteral. Los métodos para la administración ocular pueden incluir administración tópica (gotas para los ojos), inyección subconjuntival, periocular o intravítrea o introducción mediante catéter de balón o insertos oftálmicos colocados quirúrgicamente en el saco conjuntival. La administración parenteral incluye inyección o infusión intravenosa, intraarterial, subcutánea, intraperitoneal o intramuscular; o administración intracraneal, por ejemplo, intratecal o intraventricular. La administración parenteral puede ser en forma de una dosis de bolo individual, o puede ser, por ejemplo, mediante una bomba de perfusión continua. Las composiciones y formulaciones farmacéuticas para administración tópica pueden incluir parches transdérmicos, pomadas, lociones, cremas, geles, gotas, supositorios, espráis, líquidos y polvos. Pueden ser necesarios o deseables portadores farmacéuticos convencionales, bases acuosas, en polvo u oleosas, espesantes y similares.

25 Esta invención también incluye composiciones farmacéuticas que contienen, como ingrediente activo, uno o más de los compuestos de la invención anterior en combinación con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables. Al elaborar las composiciones de la invención, el ingrediente activo se mezcla típicamente con un excipiente, se diluye con un excipiente o se encierra dentro de dicho portador en la forma de, por ejemplo, una cápsula, bolsita, papel u otro recipiente. Cuando el excipiente sirve como un diluyente, puede ser un material sólido, semisólido o líquido, que actúa como un vehículo, portador o medio para el ingrediente activo. Por tanto, las composiciones pueden estar en forma de comprimidos, píldoras, polvos, grageas, bolsitas, obleas, elixires, suspensiones, emulsiones, soluciones, jarabes, aerosoles (como un sólido o en un medio líquido), pomadas que contienen, por ejemplo, hasta el 10% en peso del compuesto activo, cápsulas de gelatina blandas y duras, supositorios, soluciones inyectables estériles, y polvos envasados estériles.

35 Al preparar una formulación, el compuesto activo se puede moler para proporcionar el tamaño de partícula apropiado antes de combinarlo con los otros ingredientes. Si el compuesto activo es sustancialmente insoluble, se puede moler a un tamaño de partícula de menos de 200 mesh. Si el compuesto activo es sustancialmente soluble en agua, el tamaño de partícula se puede ajustar moliendo para proporcionar una distribución sustancialmente uniforme en la formulación, por ejemplo, aproximadamente 40 mesh.

40 Los compuestos de la invención pueden molerse usando procedimientos de molienda conocidos como molienda húmeda para obtener un tamaño de partícula apropiado para la formación de comprimidos y para otros tipos de formulación. Las preparaciones finamente divididas (nanoparticuladas) de los compuestos de la invención pueden prepararse mediante procedimientos conocidos en la técnica, por ejemplo, ver la Publicación de Patente Internacional N° WO 2002/000196.

45 Algunos ejemplos de excipientes adecuados incluyen lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidones, goma de acacia, fosfato de calcio, alginatos, tragacanto, gelatina, silicato de calcio, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, celulosa, agua, jarabe y metilcelulosa. Las formulaciones pueden incluir adicionalmente: agentes lubricantes como talco, estearato de magnesio y aceite mineral; agentes humectantes; agentes emulsionantes y suspensorios; agentes conservantes como metil- y propilhidroxi-benzoatos; agentes edulcorantes; y agentes aromatizantes. Las composiciones de la invención pueden formularse para proporcionar una liberación rápida, sostenida o retardada del ingrediente activo después de la administración al paciente empleando procedimientos conocidos en la técnica.

55 Las composiciones pueden formularse en una forma de dosificación unitaria, cada dosificación conteniendo de aproximadamente 5 a aproximadamente 100 mg, más habitualmente de aproximadamente 10 a aproximadamente 30 mg, del ingrediente activo. El término "formas de dosificación unitaria" se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosificaciones unitarias para sujetos humanos y otros mamíferos, cada unidad conteniendo una cantidad predeterminada de material activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con un excipiente farmacéutico adecuado.

60 El compuesto activo puede ser eficaz en un intervalo de dosificación amplio y generalmente se administra en una cantidad farmacéuticamente eficaz. Se entenderá, sin embargo, que la cantidad del compuesto realmente administrado se determinará habitualmente por un médico, de acuerdo con las circunstancias relevantes, incluyendo la afección a tratar, la vía de administración elegida, el compuesto real administrado, la edad, peso y respuesta del

paciente individual, la gravedad de los síntomas del paciente y similares.

5 Para preparar composiciones sólidas como comprimidos, el ingrediente activo principal se mezcla con un excipiente farmacéutico para formar una composición de preformulación sólida que contiene una mezcla homogénea de un compuesto de la presente invención. Cuando se hace referencia a estas composiciones de preformulación como homogéneas, el ingrediente activo típicamente se dispersa uniformemente en toda la composición, de tal manera que la composición puede subdividirse fácilmente en formas de dosificación unitarias igualmente eficaces, como comprimidos, píldoras y cápsulas. Esta preformulación sólida se subdivide luego en formas de dosificación unitaria del tipo descrito anteriormente que contienen, por ejemplo, de 0,1 a aproximadamente 500 mg del ingrediente activo de la presente invención.

10 Los comprimidos o píldoras de la presente invención pueden recubrirse o componerse de otro modo para proporcionar una forma de dosificación que ofrezca la ventaja de una acción prolongada. Por ejemplo, el comprimido o píldora puede comprender una dosificación interna y un componente de dosificación externa, estando este último en forma de una envoltura sobre el primero. Los dos componentes pueden estar separados por una capa entérica que sirve para resistir la disgregación en el estómago y permitir que el componente interno pase intacto al duodeno o se retrase en su liberación. Se pueden usar una variedad de materiales para tales capas o recubrimientos entéricos, tales materiales incluyen varios ácidos poliméricos y mezclas de ácidos poliméricos con materiales como goma laca, alcohol cetílico y acetato de celulosa.

15 Las formas líquidas en las que se pueden incorporar los compuestos y composiciones de la presente invención para administración por vía oral o por inyección incluyen soluciones acuosas, jarabes adecuadamente aromatizados, suspensiones acuosas u oleosas, y emulsiones aromatizadas con aceites comestibles como aceite de algodón, aceite de sésamo, aceite de coco, o aceite de cacahuete, así como elixires y vehículos farmacéuticos similares.

20 Las composiciones para inhalación o insuflación incluyen soluciones y suspensiones en solventes acuosos u orgánicos farmacéuticamente aceptables, o mezclas de los mismos, y polvos. Las composiciones líquidas o sólidas pueden contener excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados como se ha descrito más arriba. En algunas realizaciones, las composiciones se administran por vía respiratoria oral o nasal para un efecto local o sistémico. Las composiciones se pueden nebulizar mediante el uso de gases inertes. Las soluciones nebulizadas se pueden respirar directamente desde el dispositivo de nebulización o el dispositivo de nebulización puede estar unido a una mascarilla facial, o a una máquina de respiración de presión positiva intermitente. Las composiciones de solución, suspensión o polvo pueden administrarse por vía oral o nasal desde dispositivos que administran la formulación de una manera adecuada.

25 La cantidad de compuesto o composición administrada a un paciente variará dependiendo de lo que se esté administrando, el propósito de la administración, como profilaxis o terapia, el estado del paciente, la manera de administración y similares. En aplicaciones terapéuticas, las composiciones pueden administrarse a un paciente que ya padece una enfermedad en una cantidad suficiente para curar o por lo menos detener parcialmente los síntomas de la enfermedad y sus complicaciones. Las dosis eficaces dependerán de la condición de la enfermedad que se esté tratando, así como de la opinión del practicante clínico que la atiende dependiendo de factores como la gravedad de la enfermedad, la edad, el peso y el estado general del paciente, y similares.

30 Las composiciones administradas a un paciente pueden estar en la forma de las composiciones farmacéuticas descritas anteriormente. Estas composiciones pueden esterilizarse mediante técnicas de esterilización convencionales, o pueden filtrarse estériles. Las soluciones acuosas pueden envasarse para su uso como tal, o liofilizarse, la preparación liofilizada estando combinada con un portador acuoso estéril antes de la administración. El pH de las preparaciones de compuestos típicamente estará entre 3 y 11, más preferiblemente de 5 a 9 y más preferiblemente de 7 a 8. Se entenderá que el uso de ciertos de los excipientes, portadores o estabilizantes anteriores dará lugar a la formación de sales farmacéuticas.

35 La dosificación terapéutica de los compuestos de la presente invención puede variar de acuerdo con, por ejemplo, el uso particular para el que se realiza el tratamiento, la manera de administración del compuesto, la salud y el estado del paciente y el juicio del médico que prescribe. La proporción o concentración de un compuesto de la invención en una composición farmacéutica puede variar dependiendo de una serie de factores que incluyen la dosificación, las características químicas (por ejemplo, la hidrofobicidad) y la vía de administración. Por ejemplo, los compuestos de la invención pueden proporcionarse en una solución tampón fisiológica acuosa que contiene de aproximadamente el 0,1 a aproximadamente el 10% p/v del compuesto para administración parenteral. Algunos intervalos de dosis típicos son de aproximadamente 1 µg/kg a aproximadamente 1 g/kg de peso corporal por día. En algunas realizaciones, el intervalo de dosis es de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal por día. Es probable que la dosificación dependa de tales variables como el tipo y la extensión de la progresión de la enfermedad o trastorno, el estado general de salud del paciente particular, la eficacia biológica relativa del compuesto seleccionado, la formulación del excipiente, y su vía de administración. Las dosis eficaces pueden extrapolarse a partir de curvas de respuesta a la dosis derivadas de sistemas de prueba *in vitro* o modelo

animal.

Los compuestos de la invención también pueden formularse en combinación con uno o más ingredientes activos adicionales que pueden incluir cualquier agente farmacéutico tal como agentes antivirales, vacunas, anticuerpos, potenciadores inmunes, supresores inmunes, agentes antiinflamatorios y similares.

#### Compuestos Marcados y Métodos de Ensayo

Otro aspecto de la presente invención se refiere a colorantes fluorescentes, marcadores de espín, metales pesados o compuestos radiomarcados de la invención que serían útiles no solo en la obtención de imágenes, sino también en ensayos, tanto *in vitro* como *in vivo*, para localizar y cuantificar la enzima IDO en muestras de tejido, incluido el humano, y para identificar ligandos de enzimas IDO mediante la unión por inhibición de un compuesto marcado. Por consiguiente, la presente invención incluye ensayos de enzimas IDO que contienen tales compuestos marcados.

La presente invención incluye además compuestos marcados isotópicamente de Fórmula I. Un compuesto "isotópicamente" o "radiomarcado" es un compuesto de la invención en el que uno o más átomos se reemplazan o sustituyen por un átomo que tiene una masa atómica o un número másico diferente de la masa atómica o número másico encontrado típicamente en la naturaleza (es decir, de origen natural). Los radionúclidos adecuados que pueden incorporarse en los compuestos de la presente invención incluyen, pero no están limitados a,  $^2\text{H}$  (también escrito como D para deuterio),  $^3\text{H}$  (también escrito como T para tritio),  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{15}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{36}\text{Cl}$ ,  $^{82}\text{Br}$ ,  $^{75}\text{Br}$ ,  $^{76}\text{Br}$ ,  $^{77}\text{Br}$ ,  $^{123}\text{I}$ ,  $^{124}\text{I}$ ,  $^{125}\text{I}$  y  $^{131}\text{I}$ . El radionúclido que se incorpora en los presentes compuestos marcados radioactivamente dependerá de la aplicación específica de ese compuesto radiomarcado. Por ejemplo, para los ensayos de competencia y etiquetado de enzimas IDO *in vitro*, los compuestos que incorporan  $^3\text{H}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{82}\text{Br}$ ,  $^{125}\text{I}$ ,  $^{131}\text{I}$ ,  $^{35}\text{S}$  serán generalmente los más útiles. Para aplicaciones de imágenes de radio  $^{11}\text{C}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{125}\text{I}$ ,  $^{123}\text{I}$ ,  $^{124}\text{I}$ ,  $^{131}\text{I}$ ,  $^{75}\text{Br}$ ,  $^{76}\text{Br}$  o  $^{77}\text{Br}$  serán generalmente los más útiles.

Se entiende que un "compuesto radiomarcado" o "compuesto marcado" es un compuesto que ha incorporado por lo menos un radionúclido. En algunas realizaciones, el radionúclido se selecciona del grupo que consiste de  $^3\text{H}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{125}\text{I}$ ,  $^{35}\text{S}$  y  $^{82}\text{Br}$ .

Los métodos sintéticos para incorporar radioisótopos en compuestos orgánicos son aplicables a los compuestos de la invención y son bien conocidos en la técnica.

Un compuesto radiomarcado de la invención puede usarse en un ensayo de selección para identificar/evaluar compuestos. En términos generales, un compuesto recién sintetizado o identificado (es decir, compuesto de prueba) puede evaluarse por su capacidad para reducir la unión del compuesto radiomarcado de la invención con la enzima IDO. Por consiguiente, la capacidad de un compuesto de prueba para competir con el compuesto radiomarcado para la unión a la enzima IDO se correlaciona directamente con su afinidad de unión.

#### Kits

La presente invención también incluye kits farmacéuticos útiles, por ejemplo, en el tratamiento o prevención de enfermedades o trastornos asociados con IDO, obesidad, diabetes y otras enfermedades mencionadas en la presente que incluyen uno o más recipientes que contienen una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención. Tales kits pueden incluir además, si se desea, uno o más de varios componentes de kits farmacéuticos convencionales como, por ejemplo, recipientes con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables, recipientes adicionales, etc., como será fácilmente evidente para los expertos en la técnica. También pueden incluir en el kit instrucciones, ya sea como inserciones o como etiquetas, que indican las cantidades de los componentes a administrar, las pautas de administración y/o las pautas para mezclar los componentes.

La invención se describirá con mayor detalle mediante ejemplos específicos. Los siguientes ejemplos se ofrecen con propósitos ilustrativos y no se pretende que limiten la invención de ninguna manera. Los expertos en la técnica reconocerán fácilmente una variedad de parámetros no críticos que pueden cambiarse o modificarse para producir esencialmente los mismos resultados. Se descubrió que los compuestos de los Ejemplos son inhibidores de IDO de acuerdo con uno o más de los ensayos proporcionados en la presente. En algunos casos en los que los compuestos de los ejemplos se aislaron mediante HPLC preparativo en presencia de ácido trifluoroacético (TFA) u otro ácido, el compuesto puede haberse obtenido como la sal correspondiente.

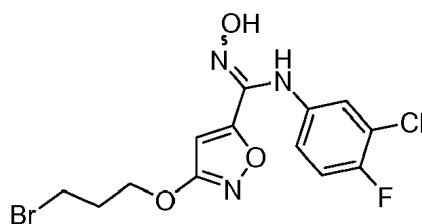
## EJEMPLOS

### Ejemplo 1

***N*-(3-cloro-4-fluorofenil)-*N'*-hidroxi-3-(3-morfolin-1-ilpropoxi)isoxazol-5-carboximidamida**



5



10

15

Se suspendió 3-(3-bromopropoxi)-*N*-(3-cloro-4-fluorofenil)isoxazol-5-carboxamida (17 mg, 0,045 mmol) en tolueno (1,0 ml) y se añadió pentacloruro de fósforo (15 mg, 0,73 mmol). La mezcla se agitó durante 4 horas a 100° C y se evaporó al vacío para dar un sólido de color tostado. El sólido se disolvió en etanol (1,5 ml) y se añadió hidroxilamina acuosa 20 M (24  $\mu$ l, 0,46 mmol) y la mezcla se agitó durante 1 h. La mezcla se diluyó con metanol y se purificó por LCMS preparativa para dar el producto deseado (6,5 mg, 36%). MF = C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>BrClFN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>; LCMS calculada para C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>BrClFN<sub>3</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 392.

*Paso E: N*-(3-cloro-4-fluorofenil)-*N'*-hidroxi-3-(3-morfolin-1-ilpropoxi)isoxazol-5-carboximidamida

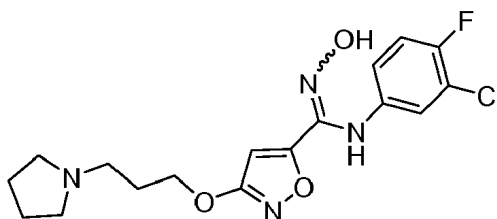
20

Se agitó una solución de 3-(3-bromopropoxi)-*N*-(3-cloro-4-fluorofenil)-*N'*-hidroxiisoxazol-5-carboxamida (6,5 mg, 0,017 mmol) y morfolina (22  $\mu$ l, 0,125 mmol) en tetrahidrofurano (0,5 ml) durante 16 h a temperatura ambiente. El producto en bruto se purificó por LCMS para dar el producto deseado (6,0 mg, 91%) MF = C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>ClFN<sub>4</sub>O<sub>4</sub>; LCMS calculada para C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>ClFN<sub>4</sub>O<sub>4</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 399.

## 25 Ejemplo 2

***N*-(3-cloro-4-fluorofenil)-*N'*-hidroxi-3-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)isoxazol-5-carboximidamida**

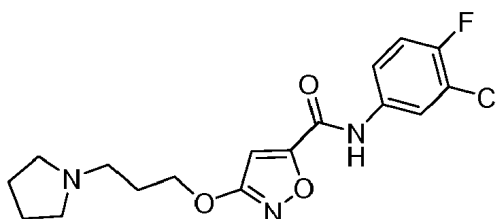
30



35

*Paso A: N*-(3-cloro-4-fluorofenil)-3-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)isoxazol-5-carboxamida

40



45

50

Una solución de 3-(3-bromopropoxi)-*N*-(3-cloro-4-fluorofenil)isoxazol-5-carboxamida (38 mg, 0,10 mmol) y pirrolidina (100  $\mu$ l, 1,20 mmol) en tetrahidrofurano (1,5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La reacción se diluyó con metanol y se purificó por LCMS preparativa para dar el producto deseado (34 mg, 92%). MF = C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>ClFN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>; LCMS calculada para C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>ClFN<sub>3</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 368.

55

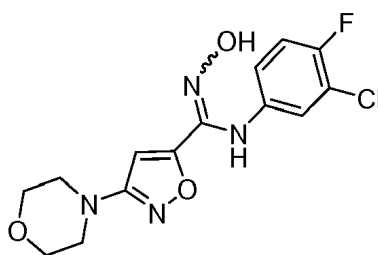
*Paso B: N*-(3-cloro-4-fluorofenil)-*N'*-hidroxi-3-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)isoxazol-5-carboximidamida

Este material se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1, Paso D, usando *N*-(3-cloro-4-fluorofenil)-3-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)isoxazol-5-carboxamida como material de partida. (24 mg, 66%). MF = C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>ClFN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>; LCMS calculada para C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>ClFN<sub>4</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 383.

## 60 Ejemplo 3

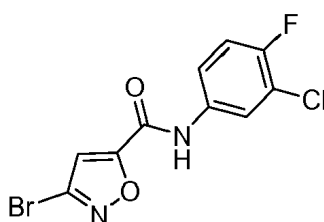
***N*-(3-cloro-4-fluorofenil)-*N'*-hidroxi-3-morfolin-ilisoxazol-5-carboximidamida**

65



10

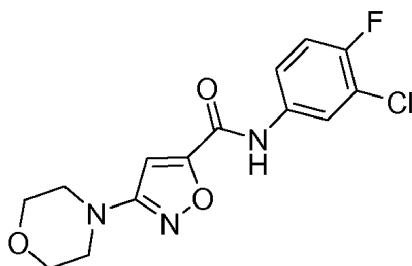
*Paso A: 3-bromo-N-(3-cloro-4-fluorofenil) isoxazol-5-carboxamida*



25

Este material se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1, Paso C, usando ácido 3-bromoisoxazol-5-carboxílico y 3-cloro-4-fluoro anilina como materiales de partida. MF = C<sub>10</sub>H<sub>5</sub>BrClFN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>; LCMS calculada para C<sub>10</sub>H<sub>5</sub>BrClFN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 319.

*Paso B: N-(3-cloro-4-fluorofenil)-3-morfolin-4-ilisoxazol-5-carboxamida*



40

Se calentó una solución de 3-bromo-N-(3-cloro-4-fluorofenil)isoxazol-5-carboxamida (7,5 mg, 0,024 mmol) en morfolina (1,0 ml) a 180° C en el microondas durante 15 minutos. La purificación por LCMS preparativa (tampón de pH 10) dio el producto deseado (3,2 mg, 42%). MF = C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>ClFN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>; LCMS calculada para C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>ClFN<sub>3</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 326.

45

*Paso C: N-(3-cloro-4-fluorofenil)-N'-hidroxi-3-morfolin-ilisoxazol-5-carboximidamida*

50

Este material se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1, Paso D, usando N-(3-cloro-4-fluorofenil)-3-morfolin-4-ilisoxazol-5-carboxamida como material de partida. (8,2 mg, 100%). MF = C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>ClFN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>; LCMS calculada para C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>ClFN<sub>4</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 341.

55

Los siguientes compuestos de la invención presentados en la Tabla 1 se prepararon de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1. Los compuestos de los Ejemplos 12 y 14 no están dentro del alcance de la invención.

60

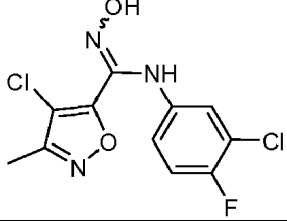
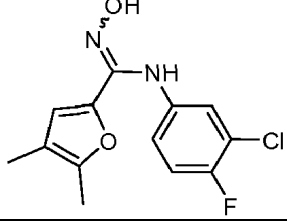
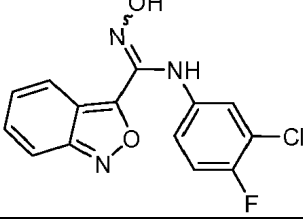
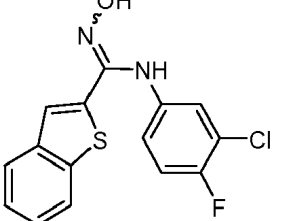
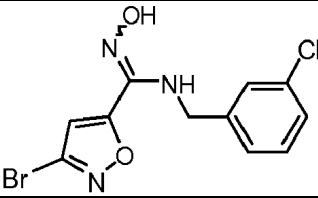
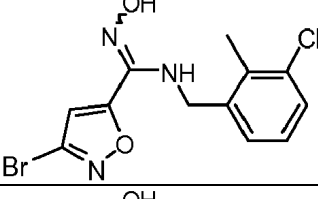
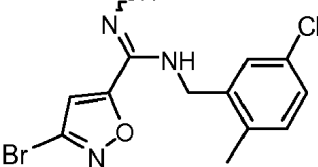
65



Tabla 1

Ej. N°	Estructura	Nombre	MS (M+1)
4		<i>N</i> -(3-cloro-4-fluorofenil)- <i>N'</i> -hidroxi-3-fenilisoazol-5-carboximidamida	332
5		<i>N</i> -(3-cloro-4-fluorofenil)- <i>N'</i> -hidroxi-3-(4-metoxifenil)isoazol-5-carboximidamida	362
6		<i>N</i> -(3-cloro-4-fluorofenil)- <i>N'</i> -hidroxi-3-metoxiisoazol-5-carboximidamida	286
7		3-bromo- <i>N</i> -(3-bromofenil)- <i>N'</i> -hidroxiisoazol-5-carboximidamida	360
8		3-bromo- <i>N</i> -(3-cloro-4-fluorofenil)- <i>N'</i> -hidroxiisoazol-5-carboximidamida	334
9		<i>N</i> -(3-cloro-4-fluorofenil)- <i>N'</i> -hidroxi-3-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propoxi]isoazol-5-carboximidamida	412
10		<i>N</i> -(3-cloro-4-fluorofenil)- <i>N'</i> -hidroxi-3-metilisoazol-5-carboximidamida	270

(continuación)

Ej. N°	Estructura	Nombre	MS (M+1)
11		4-cloro-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-N'-hidroxi-3-metilisoxazol-5-carboximidamida	304
12		N-(3-cloro-4-fluorofenil)-N'-hidroxi-4,5-dimetilfuran-2-carboximidamida	283
13		N-(3-cloro-4-fluorofenil)-N'-hidroxi-2,1-benzisoxazol-3-carboximidamida	306
14		N-(3-cloro-4-fluorofenil)-N'-hidroxi-1-benzotiofeno-2-carboximidamida	321
15		3-bromo-N-(3-clorobencil)-N'-hidroxiisoxazol-5-carboximidamida	330
16		3-bromo-N-(3-cloro-2-metilbencil)-N'-hidroxiisoxazol-5-carboximidamida	344
17		3-bromo-N-(5-cloro-2-metilbencil)-N'-hidroxiisoxazol-5-carboximidamida	344

(continuación)

Ej. N°	Estructura	Nombre	MS (M+1)
18		3-bromo-N'-hidroxi-N-(2-metilbencil)isoxazol-5-carboximidamida	311
19		N'-hidroxi-3-metil-N-(2-metilbencil)isoxazol-5-carboximidamida	246
20		N'-hidroxi-N-(2-metilbencil)-2,1-benzisoxazol-3-carboximidamida	282

Ejemplo 7 (NMR)  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 11.58 (s, 0.3H), 11.10 (s, 0.7H), 9.00 (s, 0.3H), 8.80 (s, 0.7H), 7.84 (s, 0.7H), 7.44 (s, 0.7H), 7.36 (d,  $J$  = 8.00 Hz, 0.7H), 7.17 (t,  $J$  = 8.00 Hz, 0.7 H), 7.09 (t,  $J$  = 8.00 Hz, 0.3 Hz), 7.07 (s, 0.7H), 7.04 (m, 1H), 6.93 (s, 0.3H), 6.58 (d,  $J$  = 8.00 Hz, 0.3H).

5 Ejemplo 8 (NMR)  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 11.50 (s, 0.5H), 11.03 (s, 0.5H), 8.95 (s, 0.5H), 8.83 (s, 0.5H), 7.84 (d,  $J$  = 6.66 Hz, 0.5H), 7.45 (s, 0.5H), 7.39 (m, 0.5H), 7.29 (t,  $J$  = 9.87 Hz, 0.5 H), 7.20 (t,  $J$  = 9.87 Hz, 0.5 Hz), 7.04 (s, 0.5H), 6.92 (d,  $J$  = 6.52 Hz, 0.5H), 6.60 (m, 0.5H).

10 Ejemplo 15 (NMR)  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 10.70 (s, 1H), 7.29 (m,  $J$  = 7.33 Hz, 1H), 7.25 (d,  $J$  = 8.22 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.09 (d,  $J$  = 7.78 Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.92 (t,  $J$  = 6.89 Hz, 1H), 4.28 (d,  $J$  = 7.22 Hz, 2H).

15 Ejemplo 16 (NMR)  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 10.70 (s, 1H), 7.28 (d,  $J$  = 7.57 Hz, 1H), 7.14 (t,  $J$  = 7.57 Hz, 1H), 7.07 (d,  $J$  = 7.57 Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.73 (t,  $J$  = 7.23 Hz, 1H), 4.33 (d,  $J$  = 6.64 Hz, 2H), 2.21 (s, 3H).

20 Ejemplo 17 (NMR)  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 10.73 (s, 1H), 7.13 (m, 3H), 6.97 (s, 1H), 6.81 (t,  $J$  = 7.29 Hz, 1H), 4.25 (d,  $J$  = 6.87 Hz, 2H), 2.12 (s, 3H).

20 Ejemplo 18 (NMR)  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 10.67 (s, 1H), 7.09 (m, 4H), 6.92 (s, 1H), 6.60 (t,  $J$  = 6.79 Hz, 1H), 4.28 (d,  $J$  = 6.90 Hz, 2H), 2.15 (s, 3H).

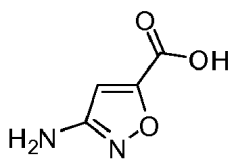
**Ejemplo 21**

25 **3-Amino-N-(5-cloro-2-metilbencil)-N'-hidroxiisoxazol-5-carboximidamida**



35 *Paso 1: ácido 3-aminoisoxazol-5-carboxílico*

5



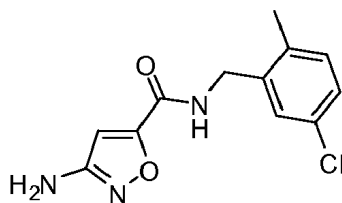
10

A una solución de 3-aminoisoxazol-5-carboxilato de etilo (preparada de acuerdo con Lepage, Francis; Hublot, Bernard; Adolphe, Pierre Sylvie. Preparación de 3-aminoisoxazol-5-carboxilatos de alquilo. Fr. Demande (1998), FR 2750425) (0,790 g, 5,06 mmol) en acetonitrilo (28 ml) y agua (9,5 ml) se le añadió hidróxido de litio (0,550 g, 23,0 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La reacción se inactivó con HCl 1N. El solvente orgánico se eliminó al vacío. El precipitado resultante se filtró y se secó para dar el producto como un sólido blanco (585 mg, 90%). LCMS calculada para  $C_4H_5N_2O_3$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 129.0$ .

15

*Paso 2: 3-amino-N-(5-cloro-2-metilbencil)isoxazol-5-carboxamida*

20



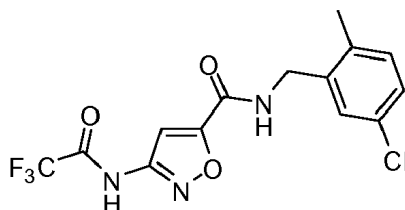
25

A una solución de ácido 3-aminoisoxazol-5-carboxílico (492 mg, 3,84 mmol) en DMF (16 ml) se le añadió hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio (1,87 g, 4,22 mmol) a 0° C. La solución resultante se agitó durante 5 minutos, después de lo cual, se añadió 1-(5-cloro-2-metilfenil)metanamina (598 mg, 3,84 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (2,0 ml, 12 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. La solución de la reacción se diluyó con acetato de etilo y agua, la capa orgánica se separó y se secó sobre  $Na_2SO_4$ , se filtró y se concentró. El residuo se recrystalizó con acetato de etilo y hexanos para dar el producto (730 mg, 71%). LCMS calculada para  $C_{12}H_{13}ClN_3O_2$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 266.1$ .

30

*Paso 3: N-(5-cloro-2-metilbencil)-3-[(trifluoroacetil)amino]isoxazol-5-carboxamida*

35



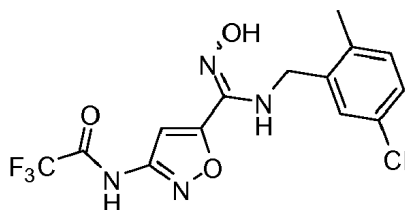
40

En un matraz de fondo redondo de 1 boca se añadió 3-amino-N-(5-cloro-2-metilbencil)isoxazol-5-carboxamida (733 mg, 2,76 mmol), cloruro de metileno (6,0 ml) y anhídrido trifluoroacético (0,779 ml, 5,52 mmol). El matraz se colocó bajo una atmósfera de nitrógeno y se enfrió a 0° C. Se añadió lentamente piridina (0,446 ml, 5,52 mmol) a la suspensión resultante. Después de la adición de piridina, se retiró el baño de hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos, la mezcla de reacción se enfrió de nuevo a 0° C y luego se inactivó mediante la adición de agua (10 ml) y se diluyó con hexano. El producto se precipitó y se recogió por filtración (850 mg, 85%). LCMS calculada para  $C_{14}H_{12}ClF_3N_3O_3$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 362.1$ .

50

*Paso 4: N-5-[(5-cloro-2-metilbencil)amino](hidroxiimino)metil]isoxazol-3-il-2,2,2-trifluoroacetamida*

55



60

Se pesaron en un vial *N*-(5-cloro-2-metilbencil)-3-[(trifluoroacetil)amino]isoxazol-5-carboxamida (550 mg, 1,5 mmol) y pentacloruro de fósforo (620 mg, 3,0 mmol). Se añadió tolueno (18 ml) y el vial se calentó a 90° C durante 1,5 h. La solución se trató hasta la sequedad y el residuo se disolvió en etanol (14 ml) y se añadió hidroxilamina al 50% en agua (3,1 ml). Después de agitar durante 0,5 h, la reacción se diluyó con acetato de etilo y agua. La capa

65

acuosa se extrajo con acetato de etilo una vez. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtraron y se concentraron para dar el producto deseado (570 mg, 100%). LCMS calculada para  $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{ClF}_3\text{N}_4\text{O}_3$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 377.1$ .

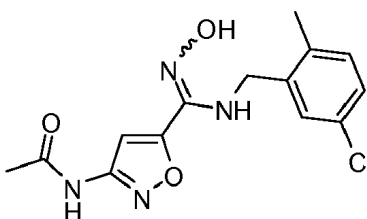
5 **Paso 5: 3-amino-N-(5-cloro-2-metilbencil)-N'-hidroxiisoxazol-5-carboximidamida**

A una solución de N-5-[(5-cloro-2-metilbencil)-amino]-(hidroxiimino)metil]-isoxazol-3-il-2,2,2-trifluoroacetamida (0,570 g, 1,51 mmol) en THF (6 ml) se añadió hidróxido de sodio 2,0 M en agua (2,3 ml). La mezcla resultante se calentó a 50° C durante la noche. La solución se neutralizó con ácido acético y se purificó con LCMS preparativa para dar el producto deseado en forma de un sólido blanco (320 mg, 75%). LCMS calculada para  $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{ClN}_4\text{O}_2$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 281.1$ .  
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 10.4 (bs, 1 H), 7.17-7.10 (m, 3 H), 6.69 (bs, 1 H), 5.84 (s, 1 H), 4.22 (m, 2 H), 2.11 (s, 3 H).

15 **Ejemplo 22**

**N-[5-[(5-cloro-2-metilbencil)amino](hidroxiimino)metil]isoxazol-3-ilacetamida**

20

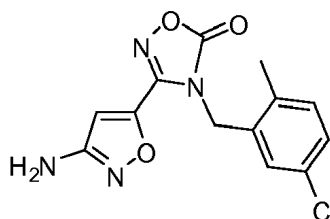


25

30

**Paso 1: 3-(3-aminoisoxazol-5-il)-4-(5-cloro-2-metilbencil)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona**

35



40

Se disolvió 3-amino-N-(5-cloro-2-metilbencil)-N'-hidroxiisoxazol-5-carboximidamida (0,320 g, 1,14 mmol) en THF anhidro (6 ml) seguido de la adición de N,N-carbonildiimidazol (0,203 g, 1,25 mmol). La solución se calentó a 70° C durante 1,5 h. y luego se concentró y purificó con cromatografía en gel de sílice (20% de acetato de etilo/hexanos) para dar el producto deseado como un aceite incoloro (200 mg, 57%). LCMS calculada para  $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{ClN}_4\text{O}_3$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 307.1$ .

45

**Paso 2: N-5-[(5-cloro-2-metilbencil)amino](hidroxiimino)metil]isoxazol-3-ilacetamida**

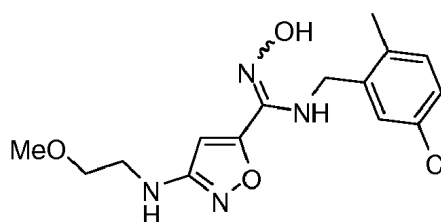
50

A un vial se le añadió 3-(3-aminoisoxazol-5-il)-4-(5-cloro-2-metilbencil)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (10,0 mg, 0,033 mmol), DCM (0,7 ml), trietilamina (9,1 μl, 0,065 mmol) y cloruro de acetilo (3,0 μl, 0,042 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El solvente se eliminó al vacío, el residuo se disolvió en metanol (1 ml) y se añadió hidróxido de sodio 2,0 M en agua (65 μl). La solución resultante se agitó durante la noche. La solución se acidificó con ácido acético y se purificó por LCMS preparativa para dar el producto deseado como un sólido blanco (5,4 mg, 51%). LCMS calculada para  $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{ClN}_4\text{O}_3$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 323.1$ .

55 **Ejemplo 23**

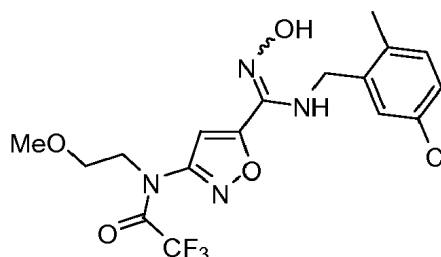
**N-(5-cloro-2-metilbencil)-N'-hidroxi-3-[(2-metoxietil)amino]isoxazol-5-carboximidamida**

60



65

Paso 1: *N*-(5-cloro-2-metilbencil)-3-[(2-metoxietil)(trifluoroacetil)amino]isoxazol-5-carboxamida



En un matraz de fondo redondo se colocó 2-metoxietanol (89,1  $\mu$ l, 1,13 mmol) y trifetilfosfina (0,296 g, 1,13 mmol) bajo una atmósfera de nitrógeno en THF (4,7 ml). La solución se enfrió a 0° C y se añadió gota a gota azodicarboxilato de diisopropilo (0,238 ml, 1,21 mmol). Después de agitar durante 15 min, se añadió al matraz de reacción *N*-(5-cloro-2-metilbencil)-3-[(trifluoroacetil)amino]isoxazol-5-carboxamida (0,292 g, 0,807 mmol) en THF (4,7 ml). Se retiró el baño de hielo y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. La solución de la reacción se diluyó con HCl 1 N y acetato de etilo. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo una vez. Las soluciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (30% de acetato de etilo/hexanos) para dar el producto deseado como un sólido blanco (300 mg, 89%). LCMS calculada para C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>(M+H)<sup>+</sup> m/z = 420.1.

Paso 2: *N*-(5-cloro-2-metilbencil)-*N'*-hidroxi-3-[(2-metoxietil)amino]isoxazol-5-carboximidamida

Se pesaron en un vial *N*-(5-cloro-2-metilbencil)-3-[(2-metoxietil)(trifluoroacetil)amino]isoxazol-5-carboxamida (300 mg, 0,7 mmol) y pentacloruro de fósforo (220 mg, 1,1 mmol). Se añadió tolueno (8,0 ml) y el vial se calentó a 90° C durante 1,5 h. La solución se concentró hasta la sequedad, se disolvió en etanol (6 ml) y se añadieron 15,1 M de hidroxilamina en agua (1,5 ml). Después de agitar durante 0,5 h, se añadió hidróxido de sodio 2,0 M en agua (3,0 ml) y la solución se agitó durante 3 h. La solución de la reacción se diluyó con metanol y se acidificó con ácido acético y se purificó para dar el producto deseado en forma de un sólido blanco (75 mg, 30%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ : 10.4 (bs, 1 H), 10.14 (s, 1H), 7.17-7.09 (m, 3 H), 6.69 (bs, 1 H), 5.92 (s, 1 H), 4.22 (m, 2 H), 3.38 (m, 2 H), 3.10 (s, 3 H), 3.07 (m, 2 H), 2.04 (s, 3 H). LCMS calculada para C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>(M+H)<sup>+</sup>: m/z = 339.1.

El compuesto de la Tabla 2 se preparó de acuerdo con los procedimientos del Ejemplo 21.

Tabla 2

Ej. N°	Estructura	Nombre	MS (M+1)
24		3-amino-N-(3-bromo-4-fluorofenil)- <i>N'</i> -hidroxiisoxazol-5-carboximidamida	315.0

Ejemplo A

Ensayo de la enzima idoleamina 2,3-dioxigenasa (IDO) humana

La idoleamina 2,3-dioxigenasa (IDO) humana con un marcador His N-terminal se expresó en *E. coli* y se purificó hasta la homogeneidad. La IDO cataliza la escisión oxidativa del anillo de pirrolo del núcleo de indol del triptófano para producir *N'*-formilquinurenina. Los ensayos se realizaron a temperatura ambiente como se describe en la bibliografía usando IDO 95 nM y D-Trp 2 mM en presencia de ascorbato 20 mM, azul de metileno 5  $\mu$ M y 0,2 mg/ml de catalasa en tampón de fosfato potásico 50 mM (pH 6,5). Las velocidades de reacción iniciales se registraron continuamente después del aumento de la absorbancia a 321 nm debido a la formación de *N'*-formilquinurenina. Ver: Sono, M., Taniguchi, T., Watanabe, Y., y Hayaishi, O. (1980) J. Biol. Chem. 255, 1339-1345. Se descubrió que los compuestos de la invención eran inhibidores de IDO de acuerdo con este ensayo. Los datos se proporcionan a continuación en la Tabla 3. El símbolo "+" indica IC<sub>50</sub> <1000  $\mu$ M. El símbolo "++" indica 1000  $\leq$  IC<sub>50</sub>  $\leq$  10.000  $\mu$ M. El símbolo "+++" indica IC<sub>50</sub> > 10.000  $\mu$ M.

Tabla 3

Ej. N°	IC <sub>50</sub> (µM)	Ej. N°	IC <sub>50</sub> (µM)
1	+	13	+
2	+++	14	++
3	+++	15	+
4	+	16	+
5	+	17	+
6	++	18	+
7	++	19	++
8	+	20	++
9	++	21	++
10	+	22	+++
11	++	23	++
12	++	24	++

### Ejemplo B

#### Determinación de la actividad inhibidora en el ensayo de indoleamina 2,3-dioxigenasa (IDO)/quinurenina basado en células HeLa

Se obtuvieron células HeLa (N° CCL-2) de la American Type Tissue Culture Collection (ATCC, Manassas, VA) y se mantuvieron rutinariamente en medio esencial mínimo (eagle) con L-glutamina 2 mM y BSS de Earle ajustado para contener 1,5 g/l de bicarbonato de sodio, aminoácidos no esenciales 0,1 mM, piruvato de sodio 1 mM y suero bovino fetal al 10% (todos de Invitrogen). Las células se mantuvieron a 37° C en una incubadora humidificada suministrado con 5% de CO<sub>2</sub>. El ensayo se realizó de la siguiente manera: las células HeLa se sembraron en una placa de cultivo de 96 pocillos a una densidad de 5 x 10<sup>3</sup> por pocillo y se cultivaron durante la noche. Al día siguiente, se añadieron a las células IFN-γ (concentración final de 50 ng/ml) y diluciones en serie de los compuestos (en un volumen total de 200 µl de medio de cultivo). Después de 48 horas de incubación, s 140 µl del sobrenadante por pocillo e transfirieron a una nueva placa de 96 pocillos. Se mezclaron 10 µl de ácido tricloroacético 6.1 N (N° T0699, Sigma) en cada pocillo y se incubaron a 50° C durante 30 minutos para hidrolizar *N*-formilquinurenina producida por la indoleamina-2,3-dioxigenasa a quinurenina. La mezcla de la reacción se centrifugó luego durante 10 minutos a 2500 rpm para eliminar los sedimentos. 100 µl del sobrenadante por pocillo se transfirieron a otra placa de 96 pocillos y se mezclaron con 100 µl de *p*-dimetilaminobenzaldehído (N° 15647-7, Sigma-Aldrich) al 2% (p/v) en ácido acético. El color amarillo derivado de la quinurenina se midió a 480 nm usando un lector de microplacas SPECTRAMax 250 (Molecular Devices). La L-quinurenina (N° K8625, Sigma) se usó como estándar. Los estándares (240, 120, 60, 30, 15, 7,5, 3,75, 1,87 µM) se prepararon en 100 µl de medio de cultivo y se mezclaron con un volumen igual de *p*-dimetilaminobenzaldehído al 2% (p/v). Se determinó el porcentaje de inhibición a concentraciones individuales y se obtuvieron los valores medios de duplicados. Los datos se analizaron usando una regresión no lineal para generar los valores de IC<sub>50</sub> (Prism Graphpad). Ver: Takikawa O, et al. (1988). Mecanismo de la acción interferón-gamma. Mechanism of interferon-gamma action. Characterization of indoleamine 2,3-dioxygenase in cultured human cells induced by interferon-gamma and evaluation of the enzyme-mediated tryptophan degradation in its anticellular activity. J. Biol. Chem. 263(4):2041-8. Se descubrió que los compuestos de la invención son inhibidores de IDO de acuerdo con este ensayo y generalmente tenían valores de IC<sub>50</sub> menores de 5000 µM.

### Ejemplo C

#### Determinación del efecto de los inhibidores de IDO en la proliferación de células T que es suprimida por células dendríticas que expresan IDO

Los monocitos se recogen de células mononucleares periféricas humanas mediante leucoforesis. Los monocitos se siembran luego a una densidad de 1 x 10<sup>6</sup> células/pocillo en una placa de 96 pocillos, usando medio RPMI 1640 suplementado con suero bovino fetal al 10% y L-glutamina 2 mM (todos de Invitrogen). Las células adherentes se retienen en la placa después de cultivo durante la noche a 37° C. Luego, los monocitos adherentes se estimulan durante 5-7 días con 100 ng/ml de GM-CSF (N° 300-03, PeproTech) y 250 ng/ml de IL-4 (N° 200-04, PeproTech), seguido de activación con 5 µg/ml de LPS de *Salmonella typhimurium* (N° 437650, Sigma) y 50 ng/ml de IFN-γ (N° 285-IF, R&D Systems) durante 2 días adicionales para inducir la maduración de las células dendríticas.

Después de la activación de las células dendríticas, el medio se reemplaza con RPMI 1640 completado suplementado con 100-200 U/ml de IL-2 (N° CYT-209, ProSpec-Tany TechnoGene) y 100 ng/ml de anticuerpo anti-CD3 (N° 555336, PharMingen), células T ( $2-3 \times 10^5$  células/pocillo), y diluciones en serie de compuestos IDO. Después de la incubación durante 2 días más, se mide la proliferación de células T mediante el ensayo de incorporación de BrdU, usando un kit ELISA de Proliferación Celular colorimétrico según las instrucciones del fabricante (N° 1647229, Roche Molecular Biochemicals). Las células se cultivan continuamente durante 16-18 horas en presencia de una solución de marcado BrdU 10  $\mu$ M. Luego, se retira el medio de marcado y se agregan 200  $\mu$ l de FixDenat por pocillo a las células y se incuban durante 30 minutos a temperatura ambiente. La solución FixDenat se elimina y se agregan 100  $\mu$ l/pocillo de solución de trabajo de conjugado de anticuerpo anti-BrdU-POD. La reacción se lleva a cabo durante 90 minutos a temperatura ambiente. Luego se elimina el conjugado de anticuerpo y las células se enjuagan tres veces con 200  $\mu$ l/pocillo de solución de lavado. Finalmente, se añaden 100  $\mu$ l/pocillo de solución de sustrato y los resultados se obtienen usando un lector de microplacas (Spectra Max PLUS, Molecular Devices) durante el desarrollo del color. Se obtienen lecturas múltiples en varios puntos temporales para garantizar que los datos estén dentro del intervalo lineal. Los datos se obtienen rutinariamente de experimentos replicados y se incluyen los controles apropiados. Ver: Terness P, et al. (2002). Inhibition of allogeneic T cell proliferation by indoleamine 2,3-dioxygenase-expressing dendritic cells: mediation of suppression by tryptophan metabolites. *J. Exp. Med.* 196(4):447-57; y Hwu P, et al. (2000). Indoleamine 2,3-dioxygenase production by human dendritic cells results in the inhibition of T cell proliferation. *J. Immunol.* 164(7):3596-9.

### Ejemplo D

#### Pruebas *in vivo* de inhibidores de IDO para actividad antitumoral

La eficacia antitumoral *in vivo* puede probarse usando protocolos modificados de aloinjerto/xenoinjerto tumoral. Por ejemplo, se ha descrito en la bibliografía que la inhibición de la IDO puede generar sinergias con quimioterapia citotóxica en ratones inmunocompetentes (Muller, A.J., et al). Se demostró que esta sinergia dependía de las células T mediante la comparación de los efectos sinérgicos de un inhibidor de IDO en investigación en modelos de xenoinjerto de tumores murinos (por ejemplo, B16 y variantes relacionadas, CT-26, LLC) cultivados en ratones transgénicos inmunocompetentes con la observada en ratones sintéticos tratados con anticuerpos anti-CD4 neutralizantes, o los mismos tumores cultivados en ratones inmunocomprometidos (por ejemplo, nu/nu).

El concepto de efectos antitumorales diferenciales en ratones inmunocompetentes frente a inmunocomprometidos también puede permitir la prueba de los inhibidores de IDO en investigación como agentes individuales. Por ejemplo, los tumores LLC crecen bien en su cepa huésped singénica, C57B1/6. Sin embargo, si estos ratones se tratan con el inhibidor de IDO 1-MT (frente a placebo), la formación de tumores se retrasa notablemente, lo que implica que la inhibición de IDO fue inhibidora del crecimiento (Friberg, M., et al.). Siguiendo esta lógica, se puede examinar la eficacia de la inhibición de IDO en el modelo de tumor de xenoinjerto LLC desarrollado en ratones inmunocompetentes C57B1/6 y compararla con los efectos de los inhibidores de IDO sobre el crecimiento de tumores LLC en ratones desnudos o SCID (o ratones C57B1/6 tratados con anticuerpos que neutralizan la actividad de las células T). Como los efectos de aliviar la actividad inmunosupresora mediada por tumores de IDO probablemente diferirán dependiendo del potencial inmunogénico de modelos de tumores, diferentes se pueden hacer modificaciones genéticas a las células tumorales para aumentar su potencial inmunogénico. Por ejemplo, la expresión de GM-CSF en células B16.F10 aumenta su potencial inmunogénico (Dranoff, G., et al). Como tal, en algunos modelos de tumores (por ejemplo, B16.F10), se pueden generar [poli]clones que expresan proteínas estimuladoras inmunes como GM-CSF y probar los efectos inhibidores del crecimiento de los inhibidores de IDO frente a tumores establecidos a partir de estas células tumorales tanto en ratones inmunocompetentes como inmunocomprometidos.

Una tercera vía para evaluar la eficacia de los inhibidores de IDO *in vivo* emplea modelos de aloinjerto/xenoinjerto de tumor murino de "preinmunización". En estos modelos, los ratones inmunocompetentes se sensibilizan para un antígeno o antígenos tumoral específico para imitar una vacuna antitumoral terapéutica. Esto se hace a los ratones para una respuesta antitumoral mediada por el sistema inmune cuando los ratones se desafían posteriormente con líneas celulares tumorales murinas (que poseen antígenos tumorales similares a los usados para la inmunización) en experimentos de xenoinjerto. La expresión de IDO ha demostrado que mitiga la respuesta antitumoral y permite que los xenoinjertos crezcan más rápidamente. Es importante destacar que el crecimiento de tumores en este modelo se inhibe por el inhibidor de IDO 1-MT (Uyttenhove, C., et al). Este modelo es particularmente atractivo ya que la actividad de IDO es permisiva para el crecimiento del tumor P815 y, por lo tanto, la inhibición específica de IDO debería ser inhibidora del crecimiento.

Por último, puede usarse inmunización terapéutica para evaluar el impacto de los inhibidores de IDO *in vivo*. Por ejemplo, se ha demostrado usando células B16-BL6 que se puede desafiar a ratones Blk/6 con una inyección intravenosa de células tumorales, seguido de un tratamiento con un péptido inmunogénico bien caracterizado (por ejemplo, TRP-2; SVYDFVWL) expresado por las células tumorales (Ji, et al., *J. Immunol.* 2005, 175:1456-63). Es importante destacar que los modificadores del sistema inmune, como el anticuerpo anti-CTL-4,



pueden mejorar las respuestas a tales inmunizaciones terapéuticas. El impacto de los inhibidores de IDO puede evaluarse de una manera similar -: inmunización con péptidos tumorales con o sin inhibidor de IDO. La eficacia se evalúa por la supervivencia del animal (tiempo hasta la morbilidad) o mediante la medición de las metástasis tumorales en los pulmones y/u otros órganos en puntos temporales definidos.

En cualquiera o todos los modelos anteriormente mencionados, también puede ser posible medir directa y/o indirectamente el número y/o la actividad de las células inmunes reactivas al tumor. Los métodos para medir el número y/o la actividad de las células inmunes reactivas al tumor están bien establecidos y pueden realizarse usando técnicas familiares para los educados en la técnica (Current Protocols in Immunology, vol. 4, Coligan, J.E., et al.; Immunotherapy of Cancer, Human Press, 2006, Disis, M.L. y referencias en los mismos). Conceptualmente, una reducción en los efectos inmunosupresores de IDO puede dar como resultado números o reactividad aumentados de las células inmunes específicas del tumor. Además, la inhibición de IDO puede aumentar aún más el número o la reactividad de las células inmunes reactivas al tumor cuando se combinan con otros agentes terapéuticos, por ejemplo, agentes quimioterapéuticos y/o moduladores inmunes (por ejemplo, anticuerpo anti-CTLA4).

Todos los experimentos de aloinjerto/xenoinjerto pueden realizarse usando técnicas de tumor estándar (revisado por Corbett, et al). La clonación y la introducción de genes (por ejemplo, IDO, GM-CSF) en líneas celulares tumorales, se pueden realizar usando técnicas familiares para los educados en la técnica (revisados en Sambrook, J, et al.). Ver: Corbett, T., Polin, L., et al. In vivo methods for screening and preclinical testing. Cancer Drug Discovery and Development: Anticancer Drug Development Guide: Preclinical Screening, Clinical Trials, and Approval, 2ª Ed. Teicher, B.A. y Andrews, P.A., Humana Press Inc., Totowa, NJ, 2004; Dranoff, G., Jaffee, E., et al. Vaccination with irradiated tumor cells engineered to secrete murine granulocyte-macrophage colony-stimulating factor stimulates potent, specific, and long-lasting anti-tumor immunity. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 90:3539-3543, 1993; Friberg, M., Jennings, R., et al. Indoleamine 2,3-dioxygenase contributes to tumor cell evasion of T cell-mediated rejection. Int. J. Cancer: 101:151-155, 2002; Muller, A. J., DuHadaway, J.B., et al. Inhibition of indoleamine 2,3-dioxygenase, an immunoregulatory target of the cancer suppression gene Bin1, potentiates cancer chemotherapy. Nat. Med. 11:312-319, 2005; Sambrook, J, Russel, D. Molecular Cloning: A laboratory Manual (3ª edición). Cold Spring Harbor Laboratory Press. Cold Spring Harbor, NY, USA. 2001; y Uyttenhove, C., Pilotte, L., et al. Evidence for a tumoral immune resistance mechanism based on tryptophan degradation by indoleamine 2,3-dioxygenase. Nat. Med. 9:1269-1274, 2003.

## Ejemplo E

### Pruebas *in vivo* de inhibidores de IDO en el modelo de encefalitis del virus de inmunodeficiencia humana 1 (VIH-1)

#### 1. Aislamiento celular e infección viral.

Los monocitos y la PBL se pueden obtener mediante elutriación centrífuga a contracorriente de los paquetes de leucófesis de donantes seronegativos de VIH-1, 2 y hepatitis B. Los monocitos se cultivan en cultivo de suspensión usando matraces de Teflón en medio de Eagle modificado de Dulbecco (DMEM, Sigma-Aldrich) suplementado con 10% de suero humano agrupado inactivado por calor, 1% de glutamina, 50 µg/ml de gentamicina, 10 µg/ml de ciprofloxacina (Sigma) y 1000 U/ml de factor de estimulación de colonias de macrófagos humanos recombinantes altamente purificado. Después de siete días en cultivo, los MDM se infectan con VIH-1<sub>ADA</sub> a una multiplicidad de infección de 0,01.

#### 2. Ratones Hu-PBL-NOD/SCID HIVE

Se pueden adquirir ratones NOD/CB-17 SCID machos de cuatro semanas de edad (Jackson Laboratory). Los animales se mantienen en jaulas de microaislamiento estériles en condiciones libres de patógenos. A todos los animales se les inyecta por vía intraperitoneal anti-CD122 de rata (0,25 mg/ratón) tres días antes del trasplante de PBL y dos veces con anticuerpos asialo-GM1 de conejo (0,2 mg/ratón) (Wako) un día antes y tres días después de la inyección de PBL ( $20 \times 10^6$  células/ratón). MDM infectado con VIH-1<sub>ADA</sub> ( $3 \times 10^5$  células en 10 µl) se inyectan intracranalmente (i.c.) ocho días después de la reconstitución de PBL generando ratones hu-PBL-NOD/SCID HIVE. Inmediatamente después de la inyección de MDM infectado con VIH-1, a los ratones hu-PBL-NOD/SCID HIVE se les implanta por vía subcutánea (s.c.) con control (vehículo) o pellets de compuesto (liberación lenta de 14 o 28 días, Innovative Research). Los experimentos iniciales están diseñados para confirmar la inducción de CTL específicos de virus en los animales hu PBL-NOD/SCID HIVE tratados con compuestos de IDO. Esto se confirma mediante tinción con tetrámero y análisis neuropatológicos de la eliminación de MDM del tejido cerebral. Luego, el experimento está diseñado para analizar la reconstitución de linfocitos humanos, las respuestas inmunes humorales, y las alteraciones neuropatológicas. En estos experimentos, los animales se sangran el día 7 y se sacrifican a los 14 y 21 días después de la inyección i.c. de MDM humano. La sangre recogida en tubos que contienen EDTA se usa para citometría de flujo y el plasma para la detección de VIH-1 p24 usando ELISA (Beckman Coulter™). Los anticuerpos específicos para VIH-1 se detectan mediante pruebas de transferencia Western de acuerdo con las instrucciones del fabricante (kit de transferencia Western Cambridge Biotech HIV-1, Calypte Biomedical). Se detectó una cantidad

similar de anticuerpos específicos de virus en animales de control y tratados con compuesto. Se pueden realizar un total de tres experimentos independientes usando tres donantes de leucocitos humanos diferentes.

### 3. FACS de sangre periférica y bazo en ratones hu PBL-NOD/SCID HIVE

5 El análisis de FACS de dos colores puede realizarse en sangre periférica en la semana 1-3 y los  
 10 esplenocitos en la semana 2 y 3 después de la inyección i.c. de MDM humano. Las células se incuban con Abs  
 monoclonal conjugado con fluorocromo (mAbs) para CD4, CD8, CD56, CD3, IFN- $\gamma$  humanos (eBioscience) durante  
 30 min a 4° C. Para evaluar la respuesta inmune celular, se realiza tinción intracelular de IFN- $\gamma$  en combinación con  
 15 CD8 antihumano y CD45 anti-ratón conjugado con FITC para excluir las células murinas. Para determinar el CTL  
 específico de Ag, se realiza tinción de tetrámero conjugada con alofococianina para VIH-1<sup>gag</sup> (p17 (aa77-85)  
 SLYNTVATL, SL-9) y VIH-1<sup>pol</sup> [(aa476-485) ILKEPVHGV, IL-9] sobre esplenocitos estimulados con  
 fitohemaglutinina/interleucina-2 (PHA/IL-2). Las células se tiñen siguiendo la recomendación del NIH/National  
 Institute of Allergy and Infections Disease, en las Instalaciones Centrales National Tetramer. Los datos se analizaron  
 con un FACS Calibur™ usando el software CellQuest (Becton Dickinson Immunocytometry System).

### 4. Histopatología y análisis de imágenes.

20 El tejido cerebral se recoge los días 14 y 21 después de la inyección i.c. de MDM, se fija en  
 paraformaldehído tamponado con fosfato al 4% y se embebe en parafina o se congela a -80° C para su uso  
 posterior. Las secciones coronales de los bloques embebidos se cortan para identificar el sitio de inyección. Para  
 cada ratón, se cortan secciones en serie de 30-100 (5  $\mu$ m de espesor) del sitio de inyección de MDM humano y se  
 analizan 3-7 láminas (10 secciones separadas). Las secciones del cerebro se desparafinan con xileno y se hidratan  
 25 en alcoholes en gradiente. La tinción inmunohistoquímica sigue un protocolo indirecto básico, usando la  
 recuperación de antígenos calentando a 95° C en 0,01 mol/l de tampón de citrato durante 30 minutos para la  
 recuperación de antígenos. Para identificar células humanas en cerebros de ratones, se usa mAb para vimentina  
 (1:50, clon 3B4, Dako Corporation), que identifica todos los leucocitos humanos. El MDM humano y los linfocitos  
 CD8<sup>+</sup> se detectan con los anticuerpos CD68 (dilución 1:50, clon KP 1) y CD8 (dilución 1:50, clon 144B),  
 30 respectivamente. Las células infectadas con virus se marcan con mAb para VIH-1 p24 (1:10, clon Kal-1, todas de  
 Dako). Las células microgliales murinas reactivas se detectan con el anticuerpo Iba-1 (1:500, Wako). La expresión  
 deIDO humana (huIDO) se visualiza con Abs obtenidos del Departamento de Farmacología Celular, Instituto Central  
 de Investigación, Escuela de Graduados de Medicina, Universidad de Hokkaido, Sapporo, Japón. Los anticuerpos  
 primarios se detectan con los anticuerpos secundarios biotinilados apropiados y se visualizan con complejos de  
 35 avidina-biotina (kit Vectastain Elite ABC, Vector Laboratories) y polímero de dextrano acoplado con peroxidasa de  
 rábano picante (HRP) (EnVision, Dako Corporation). Las secciones inmunoteñidas se contratiñen con hematoxilina  
 de Mayer. Las secciones de las que se elimina el anticuerpo primario o se incorpora el isotipo IgG irrelevante  
 sirvieron como controles. Dos observadores independientes a ciegas cuentan los números de linfocitos CD8<sup>+</sup>, MDM  
 CD68<sup>+</sup> y células de HIV-1 p24<sup>+</sup> en cada sección de cada ratón. El examen microscópico de luz se realiza con un  
 40 microscopio Nikon Eclipse 800 (Nikon Instruments Inc). El análisis semicuantitativo para Iba1 (porcentaje del área  
 ocupada por la inmunotinción) se realiza mediante análisis de imagen asistido por ordenador (Image-Pro®Plus,  
 Media Cybernetics) como se ha descrito anteriormente.

### 5. Análisis estadístico.

45 Los datos pueden analizarse usando Prism (Graph Pad) con la prueba *t* de Student para comparaciones y  
 ANOVA. Los valores de *p* <0,05 se consideraron significativos.

### 6. Referencia

50 Poluektova LY, Munn DH, Persidsky Y, and Gendelman HE (2002). Generation of cytotoxic T cells against  
 virus-infected human brain macrophages in a murine model of HIV-1 encephalitis. *J. Immunol.* 168(8):3941-9..

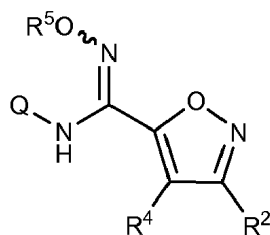
55

60

65

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula III:



III

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

Q es arilo opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, hidroxialquilo C<sub>1-6</sub>, cianoalquilo C<sub>1-6</sub>, y<sup>4</sup>, -(alquilo C<sub>1-4</sub>)-Cy<sup>4</sup>, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>a4</sup>, -(alquilo C<sub>1-4</sub>)-OR<sup>a4</sup>, SR<sup>a4</sup>, -(alquilo C<sub>1-4</sub>)-SR<sup>a4</sup>, C(O)R<sup>b4</sup>, -(alquilo C<sub>1-4</sub>)-C(O)R<sup>b4</sup>, C(O)NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, -(alquilo C<sub>1-4</sub>)-C(O)NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, C(O)OR<sup>a4</sup>, -(alquilo C<sub>1-4</sub>)-C(O)OR<sup>a4</sup>, OC(O)R<sup>b4</sup>, -(alquilo C<sub>1-4</sub>)-OC(O)R<sup>b4</sup>, OC(O)NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, -(alquilo C<sub>1-4</sub>)-OC(O)NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, NR<sup>c4</sup>C(O)R<sup>b4</sup>, -(alquilo C<sub>1-4</sub>)-NR<sup>c4</sup>COR<sup>b4</sup>, NR<sup>c4</sup>C(O)NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, -(alquilo C<sub>1-4</sub>)-NR<sup>c4</sup>C(O)NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, NR<sup>c4</sup>C(O)OR<sup>a4</sup>, -(alquilo C<sub>1-4</sub>)-NR<sup>c4</sup>C(O)OR<sup>a4</sup>, C(=NR<sup>i4</sup>)NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, NR<sup>c4</sup>C(=NR<sup>i4</sup>)NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, P(R<sup>f4</sup>)<sub>2</sub>, S(O)R<sup>b4</sup>, -(alquilo C<sub>1-4</sub>)-S(O)R<sup>b4</sup>, S(O)NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, -(alquilo C<sub>1-4</sub>)-S(O)NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b4</sup>, -(alquilo C<sub>1-4</sub>)-S(O)<sub>2</sub>R<sup>b4</sup>, NR<sup>c4</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b4</sup>, -(alquilo C<sub>1-4</sub>)-NR<sup>c4</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b4</sup>, S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, and -(alquilo C<sub>1-4</sub>)-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>; o

Q es alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, hidroxialquilo C<sub>1-6</sub>, cianoalquilo C<sub>1-6</sub>, pentahalosulfanilo, Cy<sup>4</sup>, -(alquilo C<sub>1-4</sub>)-Cy<sup>4</sup>, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>a4</sup>, -(alquilo C<sub>1-4</sub>)-OR<sup>a4</sup>, SR<sup>a4</sup>, -(alquilo C<sub>1-4</sub>)-SR<sup>a4</sup>, C(O)R<sup>b4</sup>, -(alquilo C<sub>1-4</sub>)-C(O)R<sup>b4</sup>, C(O)NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, -(alquilo C<sub>1-4</sub>)-C(O)NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, C(O)OR<sup>a4</sup>, -(alquilo C<sub>1-4</sub>)-C(O)OR<sup>a4</sup>, OC(O)R<sup>b4</sup>, -(alquilo C<sub>1-4</sub>)-OC(O)R<sup>b4</sup>, OC(O)NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, -(alquilo C<sub>1-4</sub>)-OC(O)NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, NR<sup>c4</sup>C(O)R<sup>b4</sup>, -(alquilo C<sub>1-4</sub>)-NR<sup>c4</sup>COR<sup>b4</sup>, NR<sup>c4</sup>C(O)NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, -(alquilo C<sub>1-4</sub>)-NR<sup>c4</sup>C(O)NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, NR<sup>c4</sup>C(O)OR<sup>a4</sup>, -(alquilo C<sub>1-4</sub>)-NR<sup>c4</sup>C(O)OR<sup>a4</sup>, C(=NR<sup>i4</sup>)NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, NR<sup>c4</sup>C(=NR<sup>i4</sup>)NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, P(R<sup>f4</sup>)<sub>2</sub>, S(O)R<sup>b4</sup>, -(alquilo C<sub>1-4</sub>)-S(O)R<sup>b4</sup>, S(O)NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, -(alquilo C<sub>1-4</sub>)-S(O)NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b4</sup>, -(alquilo C<sub>1-4</sub>)-S(O)<sub>2</sub>R<sup>b4</sup>, NR<sup>c4</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b4</sup>, -(alquilo C<sub>1-4</sub>)-NR<sup>c4</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b4</sup>, S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, and -(alquilo C<sub>1-4</sub>)-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>;

R<sup>2</sup> es halo, alquilo C<sub>1-10</sub>, alqueno C<sub>2-10</sub>, alquino C<sub>2-10</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, hidroxialquilo C<sub>1-6</sub>, cianoalquilo C<sub>1-6</sub>, pentahalosulfanilo, Cy<sup>3</sup>, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>a3</sup>, SR<sup>a3</sup>, C(O)R<sup>b3</sup>, C(O)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>, C(O)OR<sup>a3</sup>, OC(O)R<sup>b3</sup>, OC(O)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>, NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>, NR<sup>c3</sup>C(O)R<sup>b3</sup>, NR<sup>c3</sup>C(O)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>, NR<sup>c3</sup>C(O)OR<sup>a3</sup>, C(=NR<sup>i3</sup>)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>, NR<sup>c3</sup>C(=NR<sup>i3</sup>)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>, P(R<sup>f3</sup>)<sub>2</sub>, S(O)R<sup>b3</sup>, S(O)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b3</sup>, NR<sup>c3</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b3</sup>, o S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>; en donde dicho alquilo C<sub>1-10</sub>, alqueno C<sub>2-10</sub>, o alquino C<sub>2-10</sub>, está opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo C<sub>1-10</sub>, alqueno C<sub>2-10</sub>, alquino C<sub>2-10</sub>, haloalquilo C<sub>1-10</sub>, hidroxialquilo C<sub>1-10</sub>, cianoalquilo C<sub>1-10</sub>, pentahalosulfanilo, Cy<sup>3</sup>, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>a3</sup>, SR<sup>a3</sup>, C(O)R<sup>b3</sup>, C(O)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>, C(O)OR<sup>a3</sup>, OC(O)R<sup>b3</sup>, OC(O)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>, NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>, NR<sup>c3</sup>C(O)R<sup>b3</sup>, NR<sup>c3</sup>C(O)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>, NR<sup>c3</sup>C(O)OR<sup>a3</sup>, C(=NR<sup>i3</sup>)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>, NR<sup>c3</sup>C(=NR<sup>i3</sup>)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>, P(R<sup>f3</sup>)<sub>2</sub>, S(O)R<sup>b3</sup>, S(O)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b3</sup>, NR<sup>c3</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b3</sup>, y S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>;

R<sup>4</sup> se selecciona de H, halo, alquilo C<sub>1-4</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub> y alquino C<sub>2-6</sub>;

R<sup>5</sup> es H, C(O)R<sup>6</sup>, C(O)OR<sup>7</sup> o C(O)NR<sup>8</sup>NR<sup>9</sup>;

R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> se seleccionan independientemente de H, alquilo C<sub>1-8</sub>, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo y heterocicloalquilalquilo, cada uno opcionalmente sustituido por 1, 2, 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, CN, NO<sub>2</sub>, OH, alcoxil C<sub>1-4</sub>, haloalcoxil C<sub>1-4</sub>, amino, alquilamino C<sub>1-4</sub>, dialquilamino C<sub>2-8</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub> y alquino C<sub>2-6</sub>;

R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> se seleccionan independientemente de H, alquilo C<sub>1-8</sub>, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo y heterocicloalquilalquilo, cada uno opcionalmente sustituido por 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, CN, NO<sub>2</sub>, OH, alcoxil C<sub>1-4</sub>, haloalcoxil C<sub>1-4</sub>, amino, alquilamino C<sub>1-4</sub>, dialquilamino C<sub>2-8</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub> y alquino C<sub>2-6</sub>;

o R<sup>2</sup> y R<sup>4</sup> junto con los átomos a los que están unidos forman un arilo, cicloalquilo, heteroarilo o anillo de heterocicloalquilo de 4-20 miembros, en donde dicho arilo, cicloalquilo, heteroarilo o anillo de heterocicloalquilo de 4-20 miembros está opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, hidroxialquilo C<sub>1-6</sub>, cianoalquilo C<sub>1-6</sub>, Cy<sup>2</sup>, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>a2</sup>, SR<sup>a2</sup>, C(O)R<sup>b2</sup>, C(O)NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, C(O)OR<sup>a2</sup>, OC(O)R<sup>b2</sup>, OC(O)NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, NR<sup>c2</sup>C(O)R<sup>b2</sup>, NR<sup>c2</sup>C(O)NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, NR<sup>c2</sup>C(O)OR<sup>a2</sup>, C(=NR<sup>i2</sup>)NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, NR<sup>c2</sup>C(=NR<sup>i2</sup>)NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, P(R<sup>f2</sup>)<sub>2</sub>, P(OR<sup>e2</sup>)<sub>2</sub>, P(O)R<sup>e2</sup>R<sup>f2</sup>, P(O)OR<sup>e2</sup>OR<sup>f2</sup>, S(O)R<sup>b2</sup>, S(O)NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b2</sup>, NR<sup>c2</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b2</sup>, y S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, en donde dicho alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub> o alquino C<sub>2-6</sub>, está opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de Cy<sup>2</sup>, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>a2</sup>, SR<sup>a2</sup>,



- heterocicloalquilalquilo, en donde dicho alquilo C<sub>1-10</sub>, haloalquilo C<sub>1-10</sub>, alqueno C<sub>2-10</sub>, alquino C<sub>2-10</sub>, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, o heterocicloalquilalquilo está opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de OH, amino, halo, alquilo C<sub>1-6</sub>, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo;
- R<sup>d2</sup>, R<sup>d5</sup>, y R<sup>d6</sup> se seleccionan independientemente de H, alquilo C<sub>1-10</sub>, haloalquilo C<sub>1-10</sub>, alqueno C<sub>2-10</sub>, alquino C<sub>2-10</sub>, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, y heterocicloalquilalquilo, en donde dicho alquilo C<sub>1-10</sub>, haloalquilo C<sub>1-10</sub>, alqueno C<sub>2-10</sub>, alquino C<sub>2-10</sub>, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, o heterocicloalquilalquilo está opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de OH, amino, halo, alquilo C<sub>1-6</sub>, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo;
- R<sup>e2</sup>, R<sup>e5</sup>, y R<sup>e6</sup> se seleccionan independientemente de H, alquilo C<sub>1-10</sub>, haloalquilo C<sub>1-10</sub>, alqueno C<sub>2-10</sub>, alquino C<sub>2-10</sub>, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, y heterocicloalquilalquilo, en donde dicho alquilo C<sub>1-10</sub>, haloalquilo C<sub>1-10</sub>, alqueno C<sub>2-10</sub>, alquino C<sub>2-10</sub>, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, o heterocicloalquilalquilo está opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de OH, amino, halo, alquilo C<sub>1-6</sub>, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo;
- R<sup>f2</sup>, R<sup>f3</sup>, R<sup>f4</sup>, R<sup>f5</sup>, y R<sup>f6</sup> se seleccionan independientemente de H, alquilo C<sub>1-10</sub>, haloalquilo C<sub>1-10</sub>, alqueno C<sub>2-10</sub>, alquino C<sub>2-10</sub>, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, y heterocicloalquilalquilo, en donde dicho alquilo C<sub>1-10</sub>, haloalquilo C<sub>1-10</sub>, alqueno C<sub>2-10</sub>, alquino C<sub>2-10</sub>, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, o heterocicloalquilalquilo está opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de OH, amino, halo, alquilo C<sub>1-6</sub>, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo;
- R<sup>i2</sup>, R<sup>i3</sup>, R<sup>i4</sup>, R<sup>i5</sup>, y R<sup>i6</sup> se seleccionan independientemente de H, alquilo C<sub>1-10</sub>, haloalquilo C<sub>1-10</sub>, alqueno C<sub>2-10</sub>, alquino C<sub>2-10</sub>, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, y heterocicloalquilalquilo, en donde dicho alquilo C<sub>1-10</sub>, haloalquilo C<sub>1-10</sub>, alqueno C<sub>2-10</sub>, alquino C<sub>2-10</sub>, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, o heterocicloalquilalquilo está opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de OH, amino, halo, alquilo C<sub>1-6</sub>, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo.
2. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que Q es arilo opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, hidroxialquilo C<sub>1-6</sub>, cianoalquilo C<sub>1-6</sub>, Cy<sup>4</sup>, -(alquilo C<sub>1-4</sub>)-Cy<sup>4</sup>, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>a4</sup>, -(alquilo C<sub>1-4</sub>)-OR<sup>a4</sup>, SR<sup>a4</sup>, -(alquilo C<sub>1-4</sub>)-SR<sup>a4</sup>, C(O)R<sup>b4</sup>, -(alquilo C<sub>1-4</sub>)-C(O)R<sup>b4</sup>, C(O)NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, -(alquilo C<sub>1-4</sub>)-C(O)NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, C(O)OR<sup>a4</sup>, -(alquilo C<sub>1-4</sub>)-C(O)OR<sup>a4</sup>, OC(O)R<sup>b4</sup>, -(alquilo C<sub>1-4</sub>)-OC(O)R<sup>b4</sup>, OC(O)NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, -(alquilo C<sub>1-4</sub>)-OC(O)NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, NR<sup>c4</sup>C(O)R<sup>b4</sup>, -(alquilo C<sub>1-4</sub>)-NR<sup>c4</sup>COR<sup>b4</sup>, NR<sup>c4</sup>C(O)NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, -(alquilo C<sub>1-4</sub>)-NR<sup>c4</sup>C(O)NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, NR<sup>c4</sup>C(O)OR<sup>a4</sup>, -(alquilo C<sub>1-4</sub>)-NR<sup>c4</sup>C(O)OR<sup>a4</sup>, C(=NR<sup>i4</sup>)NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, NR<sup>c4</sup>C(=NR<sup>i4</sup>)NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, P(R<sup>f4</sup>)<sub>2</sub>, S(O)R<sup>b4</sup>, -(alquilo C<sub>1-4</sub>)-S(O)R<sup>b4</sup>, S(O)NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, -(alquilo C<sub>1-4</sub>)-S(O)NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b4</sup>, -(alquilo C<sub>1-4</sub>)-S(O)<sub>2</sub>R<sup>b4</sup>, NR<sup>c4</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b4</sup>, -(alquilo C<sub>1-4</sub>)-NR<sup>c4</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b4</sup>, S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, y -(alquilo C<sub>1-4</sub>)-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>.
3. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que Q es fenilo opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, hidroxialquilo C<sub>1-6</sub>, cianoalquilo C<sub>1-6</sub>, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>a4</sup>, SR<sup>a4</sup>, C(O)R<sup>b4</sup>, C(O)NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, C(O)OR<sup>a4</sup>, OC(O)R<sup>b4</sup>, OC(O)NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, NR<sup>c4</sup>C(O)R<sup>b4</sup>, NR<sup>c4</sup>C(O)NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, NR<sup>c4</sup>C(O)OR<sup>a4</sup>, S(O)R<sup>b4</sup>, S(O)NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b4</sup>, NR<sup>c4</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b4</sup>, y S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>.
4. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que Q es fenilo opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, y CN.
5. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que Q es fenilo opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de halo y CN.
6. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que Q es alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, hidroxialquilo C<sub>1-6</sub>, cianoalquilo C<sub>1-6</sub>, pentahalosulfanilo, Cy<sup>4</sup>, -(alquilo C<sub>1-4</sub>)-Cy<sup>4</sup>, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>a4</sup>, -(alquilo C<sub>1-4</sub>)-OR<sup>a4</sup>, SR<sup>a4</sup>, -(alquilo C<sub>1-4</sub>)-SR<sup>a4</sup>, C(O)R<sup>b4</sup>, -(alquilo C<sub>1-4</sub>)-C(O)R<sup>b4</sup>, C(O)NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, -(alquilo C<sub>1-4</sub>)-C(O)NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, C(O)OR<sup>a4</sup>, -(alquilo C<sub>1-4</sub>)-C(O)OR<sup>a4</sup>, OC(O)R<sup>b4</sup>, -(alquilo C<sub>1-4</sub>)-OC(O)R<sup>b4</sup>, OC(O)NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, -(alquilo C<sub>1-4</sub>)-OC(O)NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, NR<sup>c4</sup>C(O)R<sup>b4</sup>, -(alquilo C<sub>1-4</sub>)-NR<sup>c4</sup>COR<sup>b4</sup>, NR<sup>c4</sup>C(O)NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, -(C<sub>1-4</sub>alquilo)-NR<sup>c4</sup>C(O)NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, NR<sup>c4</sup>C(O)OR<sup>a4</sup>, -(alquilo C<sub>1-4</sub>)-NR<sup>c4</sup>C(O)OR<sup>a4</sup>, C(=NR<sup>i4</sup>)NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, NR<sup>c4</sup>C(=NR<sup>i4</sup>)NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, P(R<sup>f4</sup>)<sub>2</sub>, S(O)R<sup>b4</sup>, -(alquilo C<sub>1-4</sub>)-S(O)R<sup>b4</sup>, S(O)NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, -(alquilo C<sub>1-4</sub>)-S(O)NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b4</sup>,

-(alquilo C<sub>1-4</sub>)-S(O)<sub>2</sub>R<sup>b4</sup>, NR<sup>c4</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b4</sup>, -(alquilo C<sub>1-4</sub>)-NR<sup>c4</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b4</sup>, S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, y -(alquilo C<sub>1-4</sub>)-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>.

- 5 **7.** El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que Q es alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido por Cy<sup>4</sup>.
- 8.** El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que Q es alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido por fenilo, en donde dicho fenilo está sustituido por 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo y alquilo C<sub>1-4</sub>.
- 10 **9.** El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R<sup>2</sup> es halo, alquilo C<sub>1-10</sub>, alqueno C<sub>2-10</sub>, alquino C<sub>2-10</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, hidroxialquilo C<sub>1-6</sub>, cianoalquilo C<sub>1-6</sub>, y<sup>3</sup>, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>a3</sup>, SR<sup>a3</sup>, C(O)R<sup>b3</sup>, C(O)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>, OC(O)R<sup>b3</sup>, OC(O)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>, NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>, NR<sup>c3</sup>C(O)R<sup>b3</sup>, NR<sup>c3</sup>C(O)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>, NR<sup>c3</sup>C(O)OR<sup>a3</sup>, S(O)R<sup>b3</sup>, S(O)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b3</sup>, NR<sup>c3</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b3</sup>, o S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>; en donde dicho alquilo C<sub>1-10</sub>, alqueno C<sub>2-10</sub>, o alquino C<sub>2-10</sub>, está opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo C<sub>1-10</sub>, alqueno C<sub>2-10</sub>, alquino C<sub>2-10</sub>, haloalquilo C<sub>1-10</sub>, hidroxialquilo C<sub>1-10</sub>, cianoalquilo C<sub>1-10</sub>, Cy<sup>3</sup>, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>a3</sup>, SR<sup>a3</sup>, C(O)R<sup>b3</sup>, C(O)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>, C(O)OR<sup>a3</sup>, OC(O)R<sup>b3</sup>, OC(O)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>, NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>, NR<sup>c3</sup>C(O)R<sup>b3</sup>, NR<sup>c3</sup>C(O)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>, NR<sup>c3</sup>C(O)OR<sup>a3</sup>, C(=NR<sup>i3</sup>)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>, NR<sup>c3</sup>C(=NR<sup>i3</sup>)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>, P(R<sup>f3</sup>)<sub>2</sub>, S(O)R<sup>b3</sup>, S(O)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b3</sup>, NR<sup>c3</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b3</sup>, y S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>.
- 15 **10.** El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R<sup>2</sup> es halo, alquilo C<sub>1-10</sub>, alqueno C<sub>2-10</sub>, alquino C<sub>2-10</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, hidroxialquilo C<sub>1-6</sub>, cianoalquilo C<sub>1-6</sub>, Cy<sup>3</sup>, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>a3</sup>, SR<sup>a3</sup>, C(O)R<sup>b3</sup>, C(O)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>, C(O)OR<sup>a3</sup>, OC(O)R<sup>b3</sup>, OC(O)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>, NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>, NR<sup>c3</sup>C(O)R<sup>b3</sup>, NR<sup>c3</sup>C(O)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>, r NR<sup>c3</sup>C(O)OR<sup>a3</sup>; en donde dicho alquilo C<sub>1-10</sub>, alqueno C<sub>2-10</sub>, o alquino C<sub>2-10</sub>, está opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo C<sub>1-10</sub>, alqueno C<sub>2-10</sub>, alquino C<sub>2-10</sub>, haloalquilo C<sub>1-10</sub>, hidroxialquilo C<sub>1-10</sub>, cianoalquilo C<sub>1-10</sub>, Cy<sup>3</sup>, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>a3</sup>, SR<sup>a3</sup>, C(O)R<sup>b3</sup>, C(O)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>, C(O)OR<sup>a3</sup>, OC(O)R<sup>b3</sup>, OC(O)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>, NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>, NR<sup>c3</sup>C(O)R<sup>b3</sup>, NR<sup>c3</sup>C(O)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>, NR<sup>c3</sup>C(O)OR<sup>a3</sup>, C(=NR<sup>i3</sup>)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>, NR<sup>c3</sup>C(=NR<sup>i3</sup>)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>, P(R<sup>f3</sup>)<sub>2</sub>, S(O)R<sup>b3</sup>, S(O)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b3</sup>, NR<sup>c3</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b3</sup>, y S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>.
- 20 **11.** El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R<sup>2</sup> es halo, alquilo C<sub>1-10</sub>, alqueno C<sub>2-10</sub>, alquino C<sub>2-10</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, hidroxialquilo C<sub>1-6</sub>, cianoalquilo C<sub>1-6</sub>, Cy<sup>3</sup>, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>a3</sup>, SR<sup>a3</sup>, C(O)R<sup>b3</sup>, C(O)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>, C(O)OR<sup>a3</sup>, OC(O)R<sup>b3</sup>, o OC(O)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>; en donde dicho alquilo C<sub>1-10</sub>, alqueno C<sub>2-10</sub> o alquino C<sub>2-10</sub>, está opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo C<sub>1-10</sub>, alqueno C<sub>2-10</sub>, alquino C<sub>2-10</sub>, haloalquilo C<sub>1-10</sub>, hidroxialquilo C<sub>1-10</sub>, cianoalquilo C<sub>1-10</sub>, Cy<sup>3</sup>, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>a3</sup>, SR<sup>a3</sup>, C(O)R<sup>b3</sup>, C(O)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>, C(O)OR<sup>a3</sup>, OC(O)R<sup>b3</sup>, OC(O)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>, NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>, NR<sup>c3</sup>C(O)R<sup>b3</sup>, NR<sup>c3</sup>C(O)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>, NR<sup>c3</sup>C(O)OR<sup>a3</sup>, C(=NR<sup>i3</sup>)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>, NR<sup>c3</sup>C(=NR<sup>i3</sup>)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>, S(O)R<sup>b3</sup>, S(O)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b3</sup>, NR<sup>c3</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b3</sup>, y S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>.
- 25 **12.** El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R<sup>2</sup> es halo, alquilo C<sub>1-10</sub>, Cy<sup>3</sup> o OR<sup>a3</sup>, en donde dicho alquilo C<sub>1-10</sub> está opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo C<sub>1-10</sub>, alqueno C<sub>2-10</sub>, alquino C<sub>2-10</sub>, haloalquilo C<sub>1-10</sub>, hidroxialquilo C<sub>1-10</sub>, cianoalquilo C<sub>1-10</sub>, Cy<sup>3</sup>, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>a3</sup>, SR<sup>a3</sup>, C(O)R<sup>b3</sup>, C(O)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>, C(O)OR<sup>a3</sup>, OC(O)R<sup>b3</sup>, OC(O)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>, NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>, NR<sup>c3</sup>C(O)R<sup>b3</sup>, NR<sup>c3</sup>C(O)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>, NR<sup>c3</sup>C(O)OR<sup>a3</sup>, C(=NR<sup>i3</sup>)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>, NR<sup>c3</sup>C(=NR<sup>i3</sup>)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>, S(O)R<sup>b3</sup>, S(O)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b3</sup>, NR<sup>c3</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b3</sup>, y S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>.
- 30 **13.** El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R<sup>2</sup> es halo, alquilo C<sub>1-10</sub>, OR<sup>a3</sup>, arilo, heteroarilo o heterocicloalquilo, en donde dicho alquilo C<sub>1-10</sub>, arilo, heteroarilo o heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo C<sub>1-10</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, OR<sup>a3</sup> y NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>.
- 35 **14.** El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R<sup>2</sup> es halo.
- 15.** El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R<sup>2</sup> es alquilo C<sub>1-10</sub>.
- 40 **16.** El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R<sup>2</sup> es NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>.
- 45 **17.** El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R<sup>2</sup> es NH<sub>2</sub>.
- 50 **18.** El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R<sup>2</sup> y R<sup>4</sup> junto con los átomos a los que están unidos forman un arilo, heteroarilo o anillo heterocicloalquilo de 4-20 anillo, cada uno opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de

- halo, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, hidroxialquilo C<sub>1-6</sub>, cianoalquilo C<sub>1-6</sub>, Cy<sup>2</sup>, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>a2</sup>, SR<sup>a2</sup>, C(O)R<sup>b2</sup>, C(O)NR<sup>c2R<sup>d2</sup></sup>, C(O)OR<sup>a2</sup>, OC(O)R<sup>b2</sup>, OC(O)NR<sup>c2R<sup>d2</sup></sup>, NR<sup>c2R<sup>d2</sup></sup>, NR<sup>c2C(O)R<sup>b2</sup></sup>, NR<sup>c2C(O)NR<sup>c2R<sup>d2</sup></sup></sup>, NR<sup>c2C(O)OR<sup>a2</sup></sup>, C(=NR<sup>i2</sup>)NR<sup>c2R<sup>d2</sup></sup>, NR<sup>c2C(=NR<sup>i2</sup>)NR<sup>c2R<sup>d2</sup></sup></sup>, P(R<sup>f2</sup>)<sub>2</sub>, P(OR<sup>e2</sup>)<sub>2</sub>, P(O)R<sup>e2R<sup>f2</sup></sup>, P(O)OR<sup>e2OR<sup>f2</sup></sup>, S(O)R<sup>b2</sup>, S(O)NR<sup>c2R<sup>d2</sup></sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b2</sup>, NR<sup>c2S(O)<sub>2</sub>R<sup>b2</sup></sup>, y S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c2R<sup>d2</sup></sup>, en donde dicho alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, o alquinilo C<sub>2-6</sub>, está opcionalmente sustituido por 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de Cy<sup>2</sup>, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>a2</sup>, SR<sup>a2</sup>, C(O)R<sup>b2</sup>, C(O)NR<sup>c2R<sup>d2</sup></sup>, C(O)OR<sup>a2</sup>, OC(O)R<sup>b2</sup>, OC(O)NR<sup>c2R<sup>d2</sup></sup>, NR<sup>c2R<sup>d2</sup></sup>, NR<sup>c2C(O)R<sup>b2</sup></sup>, NR<sup>c2C(O)NR<sup>c2R<sup>d2</sup></sup></sup>, NR<sup>c2C(O)OR<sup>a2</sup></sup>, C(=NR<sup>i2</sup>)NR<sup>c2R<sup>d2</sup></sup>, NR<sup>c2C(=NR<sup>i2</sup>)NR<sup>c2R<sup>d2</sup></sup></sup>, P(R<sup>f2</sup>)<sub>2</sub>, P(OR<sup>e2</sup>)<sub>2</sub>, P(O)R<sup>e2R<sup>f2</sup></sup>, P(O)OR<sup>e2OR<sup>f2</sup></sup>, S(O)R<sup>b2</sup>, S(O)NR<sup>c2R<sup>d2</sup></sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b2</sup>, NR<sup>c2S(O)<sub>2</sub>R<sup>b2</sup></sup>, y S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c2R<sup>d2</sup></sup>.
19. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R<sup>2</sup> y R<sup>4</sup> junto con los átomos a los que están unidos forman un arilo o heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, hidroxialquilo C<sub>1-6</sub>, cianoalquilo C<sub>1-6</sub>, Cy<sup>2</sup>, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>a2</sup>, SR<sup>a2</sup>, C(O)R<sup>b2</sup>, C(O)NR<sup>c2R<sup>d2</sup></sup>, C(O)OR<sup>a2</sup>, OC(O)R<sup>b2</sup>, OC(O)NR<sup>c2R<sup>d2</sup></sup>, NR<sup>c2R<sup>d2</sup></sup>, NR<sup>c2C(O)R<sup>b2</sup></sup>, NR<sup>c2C(O)NR<sup>c2R<sup>d2</sup></sup></sup>, NR<sup>c2C(O)OR<sup>a2</sup></sup>, C(=NR<sup>i2</sup>)NR<sup>c2R<sup>d2</sup></sup>, NR<sup>c2C(=NR<sup>i2</sup>)NR<sup>c2R<sup>d2</sup></sup></sup>, P(R<sup>f2</sup>)<sub>2</sub>, P(OR<sup>e2</sup>)<sub>2</sub>, P(O)R<sup>e2R<sup>f2</sup></sup>, P(O)OR<sup>e2OR<sup>f2</sup></sup>, S(O)R<sup>b2</sup>, S(O)NR<sup>c2R<sup>d2</sup></sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b2</sup>, NR<sup>c2S(O)<sub>2</sub>R<sup>b2</sup></sup>, y S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c2R<sup>d2</sup></sup>, en donde dicho alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, o alquinilo C<sub>2-6</sub>, está opcionalmente sustituido por 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de Cy<sup>2</sup>, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>a2</sup>, SR<sup>a2</sup>, C(O)R<sup>b2</sup>, C(O)NR<sup>c2R<sup>d2</sup></sup>, C(O)OR<sup>a2</sup>, OC(O)R<sup>b2</sup>, OC(O)NR<sup>c2R<sup>d2</sup></sup>, NR<sup>c2R<sup>d2</sup></sup>, NR<sup>c2C(O)R<sup>b2</sup></sup>, NR<sup>c2C(O)NR<sup>c2R<sup>d2</sup></sup></sup>, NR<sup>c2C(O)OR<sup>a2</sup></sup>, C(=NR<sup>i2</sup>)NR<sup>c2R<sup>d2</sup></sup>, NR<sup>c2C(=NR<sup>i2</sup>)NR<sup>c2R<sup>d2</sup></sup></sup>, P(R<sup>f2</sup>)<sub>2</sub>, P(OR<sup>e2</sup>)<sub>2</sub>, P(O)R<sup>e2R<sup>f2</sup></sup>, P(O)OR<sup>e2OR<sup>f2</sup></sup>, S(O)R<sup>b2</sup>, S(O)NR<sup>c2R<sup>d2</sup></sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b2</sup>, NR<sup>c2S(O)<sub>2</sub>R<sup>b2</sup></sup>, y S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c2R<sup>d2</sup></sup>.
20. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R<sup>2</sup> y R<sup>4</sup> junto con los átomos a los que están unidos forman un arilo opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes independientemente seleccionado de halo, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, hidroxialquilo C<sub>1-6</sub>, cianoalquilo C<sub>1-6</sub>, Cy<sup>2</sup>, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>a2</sup>, SR<sup>a2</sup>, C(O)R<sup>b2</sup>, C(O)NR<sup>c2R<sup>d2</sup></sup>, C(O)OR<sup>a2</sup>, OC(O)R<sup>b2</sup>, OC(O)NR<sup>c2R<sup>d2</sup></sup>, NR<sup>c2R<sup>d2</sup></sup>, NR<sup>c2C(O)R<sup>b2</sup></sup>, NR<sup>c2C(O)NR<sup>c2R<sup>d2</sup></sup></sup>, NR<sup>c2C(O)OR<sup>a2</sup></sup>, C(=NR<sup>i2</sup>)NR<sup>c2R<sup>d2</sup></sup>, NR<sup>c2C(=NR<sup>i2</sup>)NR<sup>c2R<sup>d2</sup></sup></sup>, P(R<sup>f2</sup>)<sub>2</sub>, P(OR<sup>e2</sup>)<sub>2</sub>, P(O)R<sup>e2R<sup>f2</sup></sup>, P(O)OR<sup>e2OR<sup>f2</sup></sup>, S(O)R<sup>b2</sup>, S(O)NR<sup>c2R<sup>d2</sup></sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b2</sup>, NR<sup>c2S(O)<sub>2</sub>R<sup>b2</sup></sup>, y S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c2R<sup>d2</sup></sup>, en donde dicho alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, o alquinilo C<sub>2-6</sub>, está opcionalmente sustituido por 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de Cy<sup>2</sup>, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>a2</sup>, SR<sup>a2</sup>, C(O)R<sup>b2</sup>, C(O)NR<sup>c2R<sup>d2</sup></sup>, C(O)OR<sup>a2</sup>, OC(O)R<sup>b2</sup>, OC(O)NR<sup>c2R<sup>d2</sup></sup>, NR<sup>c2R<sup>d2</sup></sup>, NR<sup>c2C(O)R<sup>b2</sup></sup>, NR<sup>c2C(O)NR<sup>c2R<sup>d2</sup></sup></sup>, NR<sup>c2C(O)OR<sup>a2</sup></sup>, C(=NR<sup>i2</sup>)NR<sup>c2R<sup>d2</sup></sup>, NR<sup>c2C(=NR<sup>i2</sup>)NR<sup>c2R<sup>d2</sup></sup></sup>, P(R<sup>f2</sup>)<sub>2</sub>, P(OR<sup>e2</sup>)<sub>2</sub>, P(O)R<sup>e2R<sup>f2</sup></sup>, P(O)OR<sup>e2OR<sup>f2</sup></sup>, S(O)R<sup>b2</sup>, S(O)NR<sup>c2R<sup>d2</sup></sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b2</sup>, NR<sup>c2S(O)<sub>2</sub>R<sup>b2</sup></sup>, y S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c2R<sup>d2</sup></sup>.
21. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R<sup>2</sup> y R<sup>4</sup> junto con los átomos a los que están unidos forman un arilo opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, hidroxialquilo C<sub>1-6</sub>, cianoalquilo C<sub>1-6</sub>, Cy<sup>2</sup>, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>a2</sup>, SR<sup>a2</sup>, C(O)R<sup>b2</sup>, C(O)NR<sup>c2R<sup>d2</sup></sup>, C(O)OR<sup>a2</sup>, OC(O)R<sup>b2</sup>, OC(O)NR<sup>c2R<sup>d2</sup></sup>, NR<sup>c2R<sup>d2</sup></sup>, NR<sup>c2C(O)R<sup>b2</sup></sup>, NR<sup>c2C(O)NR<sup>c2R<sup>d2</sup></sup></sup>, NR<sup>c2C(O)OR<sup>a2</sup></sup>, C(=NR<sup>i2</sup>)NR<sup>c2R<sup>d2</sup></sup>, NR<sup>c2C(=NR<sup>i2</sup>)NR<sup>c2R<sup>d2</sup></sup></sup>, S(O)R<sup>b2</sup>, S(O)NR<sup>c2R<sup>d2</sup></sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b2</sup>, NR<sup>c2S(O)<sub>2</sub>R<sup>b2</sup></sup>, y S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c2R<sup>d2</sup></sup>, en donde dicho alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, o alquinilo C<sub>2-6</sub>, está opcionalmente sustituido por 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de Cy<sup>2</sup>, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>a2</sup>, SR<sup>a2</sup>, C(O)R<sup>b2</sup>, C(O)NR<sup>c2R<sup>d2</sup></sup>, C(O)OR<sup>a2</sup>, OC(O)R<sup>b2</sup>, OC(O)NR<sup>c2R<sup>d2</sup></sup>, NR<sup>c2R<sup>d2</sup></sup>, NR<sup>c2C(O)R<sup>b2</sup></sup>, NR<sup>c2C(O)NR<sup>c2R<sup>d2</sup></sup></sup>, NR<sup>c2C(O)OR<sup>a2</sup></sup>, C(=NR<sup>i2</sup>)NR<sup>c2R<sup>d2</sup></sup>, NR<sup>c2C(=NR<sup>i2</sup>)NR<sup>c2R<sup>d2</sup></sup></sup>, S(O)R<sup>b2</sup>, S(O)NR<sup>c2R<sup>d2</sup></sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b2</sup>, NR<sup>c2S(O)<sub>2</sub>R<sup>b2</sup></sup>, y S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c2R<sup>d2</sup></sup>.
22. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R<sup>2</sup> y R<sup>4</sup> junto con los átomos a los que están unidos forman un arilo opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes independientemente seleccionados de halo, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, hidroxialquilo C<sub>1-6</sub>, cianoalquilo C<sub>1-6</sub>, Cy<sup>2</sup>, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>a2</sup>, SR<sup>a2</sup>, C(O)R<sup>b2</sup>, C(O)NR<sup>c2R<sup>d2</sup></sup>, C(O)OR<sup>a2</sup>, OC(O)R<sup>b2</sup>, OC(O)NR<sup>c2R<sup>d2</sup></sup>, NR<sup>c2R<sup>d2</sup></sup>, NR<sup>c2C(O)R<sup>b2</sup></sup>, NR<sup>c2C(O)NR<sup>c2R<sup>d2</sup></sup></sup>, NR<sup>a2</sup>, S(O)R<sup>b2</sup>, S(O)NR<sup>c2R<sup>d2</sup></sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b2</sup>, NR<sup>c2S(O)<sub>2</sub>R<sup>b2</sup></sup>, y S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c2R<sup>d2</sup></sup>, en donde dicho alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub> o alquinilo C<sub>2-6</sub>, está opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de Cy<sup>2</sup>, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>a2</sup>, SR<sup>a2</sup>, C(O)R<sup>b2</sup>, C(O)NR<sup>c2R<sup>d2</sup></sup>, C(O)OR<sup>a2</sup>, OC(O)R<sup>b2</sup>, OC(O)NR<sup>c2R<sup>d2</sup></sup>, NR<sup>c2R<sup>d2</sup></sup>, NR<sup>c2C(O)R<sup>b2</sup></sup>, NR<sup>c2C(O)NR<sup>c2R<sup>d2</sup></sup></sup>, NR<sup>c2C(O)OR<sup>a2</sup></sup>, S(O)R<sup>b2</sup>, S(O)NR<sup>c2R<sup>d2</sup></sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b2</sup>, NR<sup>c2S(O)<sub>2</sub>R<sup>b2</sup></sup>, y S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c2R<sup>d2</sup></sup>.
23. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R<sup>2</sup> y R<sup>4</sup> junto con los átomos a los que están unidos forman un grupo fenilo.
24. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R<sup>5</sup> es H.
25. El compuesto de la reivindicación 1 seleccionado de:
- N*-(3-cloro-4-fluorofenil)-*N'*-hidroxi-3-(3-morfolin-1-ilpropoxi)isoxazol-5-carboximidamida;  
*N*-(3-cloro-4-fluorofenil)-*N'*-hidroxi-3-(3-pirrolidin-1-il)propoxi)isoxazol-5-carboximidamida;  
*N*-(3-cloro-4-fluorofenil)-*N'*-hidroxi-3-morfolin-1-ilisoxazol-5-carboximidamida;  
*N*-(3-cloro-4-fluorofenil)-*N'*-hidroxi-3-fenilisoxazol-5-carboximidamida;

- 5  
 10  
 15  
 20  
 25  
 30  
 35  
 40  
 45  
 50  
 55  
 60  
 65
- N*-(3-cloro-4-fluorofenil)-*N'*-hidroxi-3-(4-metoxifenil)isoxazol-5-carboximidamida;  
*N*-(3-cloro-4-fluorofenil)-*N'*-hidroxi-3-metoxiisoxazol-5-carboximidamida;  
 3-bromo-*N*-(3-bromofenil)-*N'*-hidroxiisoxazol-5-carboximidamida;  
 3-bromo-*N*-(3-cloro-4-fluorofenil)-*N'*-hidroxiisoxazol-5-carboximidamida;  
*N*-(3-cloro-4-fluorofenil)-*N'*-hidroxi-3-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propoxi)isoxazol-5-carboximidamida;  
*N*-(3-cloro-4-fluorofenil)-*N'*-hidroxi-3-metilisoxazol-5-carboximidamida;  
 4-cloro-*N*-(3-cloro-4-fluorofenil)-*N'*-hidroxi-3-metilisoxazol-5-carboximidamida;  
*N*-(3-cloro-4-fluorofenil)-*N'*-hidroxi-2,1-benzisoxazol-3-carboximidamida;  
 3-bromo-*N*-(3-clorobencil)-*N'*-hidroxiisoxazol-5-carboximidamida;  
 3-bromo-*N*-(3-cloro-2-metilbencil)-*N'*-hidroxiisoxazol-5-carboximidamida;  
 3-bromo-*N*-(5-cloro-2-metilbencil)-*N'*-hidroxiisoxazol-5-carboximidamida;  
 3-bromo-*N'*-hidroxi-*N*-(2-metilbencil)isoxazol-5-carboximidamida;  
*N'*-hidroxi-3-metil-*N*-(2-metilbencil)isoxazol-5-carboximidamida;  
*N'*-hidroxi-*N*-(2-metilbencil)-2,1-benzisoxazol-3-carboximidamida;  
 3-amino-*N*-(5-cloro-2-metilbencil)-*N'*-hidroxiisoxazol-5-carboximidamida;  
*N*-[5-[(5-cloro-2-metilbencil)amino](hidroxiimino)metil]isoxazol-3-ilacetamida;  
*N*-(5-cloro-2-metilbencil)-*N'*-hidroxi-3-[(2-metoxietil)amino]isoxazol-5-carboximidamida;y  
 3-amino-*N*-(3-bromo-4-fluorofenil)-*N'*-hidroxiisoxazol-5-carboximidamida, o una sal farmacéuticamente  
 aceptable de los mismos.
- 26.** Una composición que comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un portador farmacéuticamente aceptable.
- 27.** Un método para modular la actividad de la indoleamina 2,3-dioxigenasa *ex vivo*, que comprende poner en contacto dicha indoleamina 2,3-dioxigenasa con un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 28.** El método de la reivindicación 27, en el que dicha modulación es inhibidora.
- 29.** Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25, o una de sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso para inhibir la inmunosupresión en un paciente.
- 30.** Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento del cáncer, infecciones virales, depresión, un trastorno neurodegenerativo, trauma, cataratas relacionadas con la edad, rechazo de trasplantes de órganos, o una enfermedad autoinmune en un paciente.
- 31.** El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de la reivindicación 30 para su uso en combinación con un agente antiviral, un agente quimioterapéutico, un inmunosupresor, radiación, una vacuna antitumoral, una vacuna antiviral, una terapia con citoquinas o un inhibidor de la tirosina quinasa.