

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 788 848**

51 Int. Cl.:

**C07D 271/06** (2006.01)  
**C07D 285/08** (2006.01)  
**A61K 31/4245** (2006.01)  
**A61K 31/433** (2006.01)  
**A61P 35/00** (2006.01)  
**A61P 31/04** (2006.01)  
**A61P 31/10** (2006.01)  
**A61P 31/12** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.09.2014** **E 18162983 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.02.2020** **EP 3363790**

54 Título: **Derivados de 1,2,4-oxadiazol como inmunomoduladores**

30 Prioridad:

**06.09.2013 IN 4011CH2013**

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

**23.10.2020**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

**SÁNCHEZ SILVA, Jesús Eladio**

**ES 2 788 848 T3**

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

## DESCRIPCIÓN

Derivados de 1,2,4-oxadiazol como inmunomoduladores

5 Esta solicitud reivindica el beneficio de la solicitud provisional india número 4011/CHE/2013, presentada el 06 de septiembre de 2013.

Campo técnico

10 La presente invención se refiere a compuestos de 1,2,4-oxadiazol y 1,2,4-tiadiazol y sus derivados terapéuticamente útiles como moduladores inmunitarios. La invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos de 1,2,4-oxadiazol y 1,2,4-tiadiazol y sus derivados como agentes terapéuticos.

Antecedentes de la invención

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

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

30 Los anticuerpos terapéuticos que bloquean la ruta de punto de control inmunitario de la proteína de muerte celular programada-1 (PD-1) evitan la regulación negativa de células T y promueven respuestas inmunitarias contra el cáncer. Varios inhibidores de la ruta PD-1 han mostrado una actividad robusta en varias fases de ensayos clínicos en curso (RD Harvey, *Clinical Pharmacology & Therapeutics* (2014); 96 2, 214-223).

35 La muerte programada-1 (PD-1) es un correceptor que se expresa predominantemente por las células T. La unión de PD-1 a sus ligandos, PD-L1 o PD-L2, es vital para la regulación fisiológica del sistema inmunitario. Un importante papel funcional de la vía de señalización de PD-1 es la inhibición de las células T autorreactivas, que sirven para proteger contra las enfermedades autoinmunitarias. Por lo tanto, la eliminación de la ruta de la PD-1 puede dar como resultado el colapso de la tolerancia inmunitaria que, en última instancia, puede conducir al desarrollo de una autoinmunidad patógena. Por el contrario, las células tumorales a veces pueden optar por la vía PD-1 para escapar de los mecanismos de inmunovigilancia. Por lo tanto, el bloqueo de la ruta PD-1 se ha convertido en un objetivo atractivo en la terapia del cáncer. Los enfoques actuales incluyen seis agentes que son anticuerpos neutralizantes dirigidos a PD-1 y PD-L1 o proteínas de fusión. Se están realizando más de cuarenta ensayos clínicos para definir mejor el papel del bloqueo de PD-1 en una variedad de tipos de tumores (Hyun-Tak Jin et al., *Clinical Immunology* (Amsterdam, Netherlands) (2014), 153(1), 145-152).

45 Las solicitudes internacionales WO 01/14557, WO 02/079499, WO 2002/086083, WO 03/042402, WO 2004/004771, WO 2004/056875, WO2006121168, WO2008156712, WO2010077634, WO2011066389, WO2014055897, WO2014059173, WO2014100079 y la patente de EE.UU. US08735553 dan a conocer anticuerpos inhibidores de PD-1 o PD-L1 o proteínas de fusión.

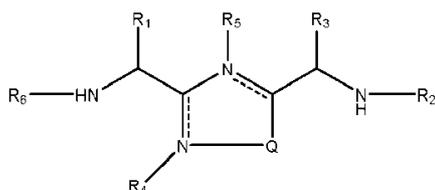
50 Además, las solicitudes internacionales, WO2011161699, WO2012/168944, WO2013144704 y WO2013132317 dan a conocer péptidos o compuestos peptidomiméticos que son capaces de suprimir y/o inhibir la ruta de señalización de la muerte celular programada 1 (PD1).

55 Todavía existe una necesidad de moduladores inmunitarios más potentes, mejores y/o selectivos de la ruta PD-1. La presente invención proporciona compuestos de 1,2,4-oxadiazol y 1,2,4-tiadiazol que son capaces de suprimir y/o inhibir la ruta de señalización de muerte celular programada 1 (PD1).

Resumen de la invención

60 El alcance de la invención se define en las reivindicaciones. De acuerdo con la presente invención, se proporcionan compuestos de 1,2,4-oxadiazol y 1,2,4-tiadiazol o una sal farmacéuticamente aceptable o un estereoisómero de estos, que son capaces de suprimir y/o inhibir la ruta de señalización de la muerte celular programada 1 (PD1). En un aspecto, la presente invención proporciona compuestos de 1,2,4-oxadiazol y 1,2,4-tiadiazol de fórmula (I):

65



5

en donde

Q es S u O;

10 R<sub>1</sub> es una cadena lateral del aminoácido Ser o Thr, opcionalmente sustituido con alquilo o acilo;

R<sub>2</sub> es hidrógeno o -CO-Aaa;

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

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

----- es un enlace opcional;

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

R<sub>6</sub> se selecciona de hidrógeno, alquilo o acilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable o un estereoisómero de estos para usar en el tratamiento del cáncer o de una enfermedad infecciosa.

20

En un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal o un estereoisómero farmacéuticamente aceptables y procedimientos para prepararlos.

25

En otro aspecto más de la presente invención, se proporcionan compuestos de 1,2,4-oxadiazol y 1,2,4-tiadiazol de fórmula (I) o una sal o un estereoisómero farmacéuticamente aceptables de estos, que son capaces de suprimir y/o inhibir la ruta de señalización de la muerte celular programada 1 (PD1).

Descripción detallada de la invención

30

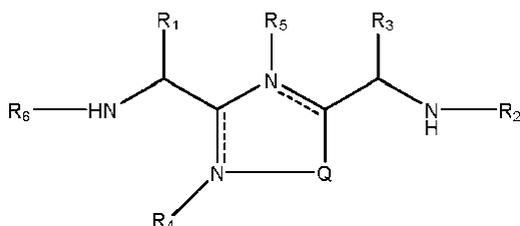
La presente invención proporciona compuestos de 1,2,4-oxadiazol y 1,2,4-tiadiazol como agentes terapéuticos útiles para el tratamiento de trastornos mediante inmunopotenciación que comprenden la inhibición de la señal inmunosupresora inducida por PD-1, PD-L1 o PD-L2 y terapias que los usan.

35

Cada realización se proporciona a modo de explicación de la invención.

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

40



45

en donde,

Q es S u O;

50 R<sub>1</sub> es una cadena lateral de un aminoácido Ser o Thr, opcionalmente sustituido con alquilo o acilo;

R<sub>2</sub> es hidrógeno o -CO-Aaa;

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

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

----- es un enlace opcional;

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

R<sub>6</sub> se selecciona de hidrógeno, alquilo o acilo;

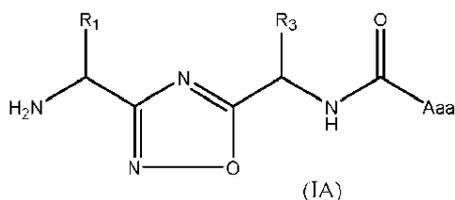
o una sal o un estereoisómero farmacéuticamente aceptables de estos para usar en el tratamiento del cáncer o en el tratamiento de enfermedades infecciosas.

60

65

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

5

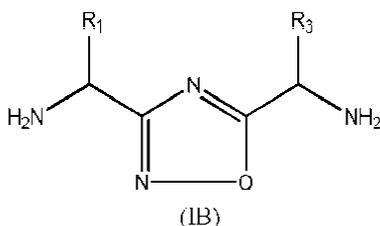


10

o una sal o un estereoisómero farmacéuticamente aceptables de estos; en donde, R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub> y Aaa son como se definen en la fórmula (I).

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

15



20

25 o una sal o un estereoisómero farmacéuticamente aceptables de estos; en donde, R<sub>1</sub> y R<sub>3</sub> son los mismos que se han definido en la fórmula (I).

De acuerdo con otra realización más, la presente invención proporciona compuestos de la fórmula (I) en la que R<sub>1</sub> es una cadena lateral de Ser o Thr;

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

30 Aaa es un resto de aminoácido Thr o Ser; donde el extremo C está libre;

R<sub>3</sub> es una cadena lateral de Asn o Glu.

En aún otra realización adicional, para el compuesto de acuerdo con la fórmula (I) Q es S.

35 En aún otra realización adicional, para el compuesto de acuerdo con la fórmula (I) R<sub>4</sub> es hidrógeno.

En aún otra realización adicional, para el compuesto de acuerdo con la fórmula (I) R<sub>5</sub> es hidrógeno.

40 Las realizaciones a continuación son ilustrativas de la presente invención. De acuerdo con una realización, se proporcionan específicamente compuestos de fórmula (I), (IA) e (IB) en los que R<sub>1</sub> es una cadena lateral de Ser.

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

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

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

50 De acuerdo con otra realización más, se proporcionan específicamente compuestos de la fórmula (I) e (IA) en los que Aaa es Thr.

55 De acuerdo con otra realización más, se proporcionan específicamente compuestos de la fórmula (I) e (IA) en los que Aaa es Ser.

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

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

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

65

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

5 De acuerdo con otra realización más, se proporcionan específicamente compuestos de la fórmula (I) en los que Q es O.

De acuerdo con otra realización más, se proporcionan específicamente compuestos de la fórmula (I) en los que R<sub>1</sub> es una cadena lateral de Ser, opcionalmente sustituida con alquil C<sub>1-5</sub> tal como metilo.

10 De acuerdo con otra realización más, se proporcionan específicamente compuestos de la fórmula (I) en los que R<sub>6</sub> es hidrógeno.

De acuerdo con otra realización más, se proporcionan específicamente compuestos de la fórmula (I) en los que R<sub>6</sub> es acilo tal como -C(O)CH<sub>3</sub>, -C(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CH<sub>3</sub>, -C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>CH<sub>3</sub> o -C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>CH<sub>3</sub>.

15 De acuerdo con otra realización más, se proporcionan específicamente compuestos de la fórmula (I) en los que R<sub>6</sub> es butirilo.

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

De acuerdo con otra realización más, se proporcionan específicamente compuestos de la fórmula (I) en los que el extremo C de Aaa está libre (p.ej. la forma -CO<sub>2</sub>H).

25 De acuerdo con otra realización más, se proporcionan específicamente compuestos de la fórmula (I) en los que el extremo C de Aaa está esterificado (p.ej. la forma -CO<sub>2</sub>Me).

De acuerdo con otra realización más, se proporcionan específicamente compuestos de la fórmula (I) en los que el extremo C de Aaa está amidado (p.ej. la forma -CONH<sub>2</sub>).

30 De acuerdo con otra realización más, se proporcionan específicamente compuestos de la fórmula (I), (IA) e (IB) en los que uno, más o todos los aminoácidos son aminoácidos D.

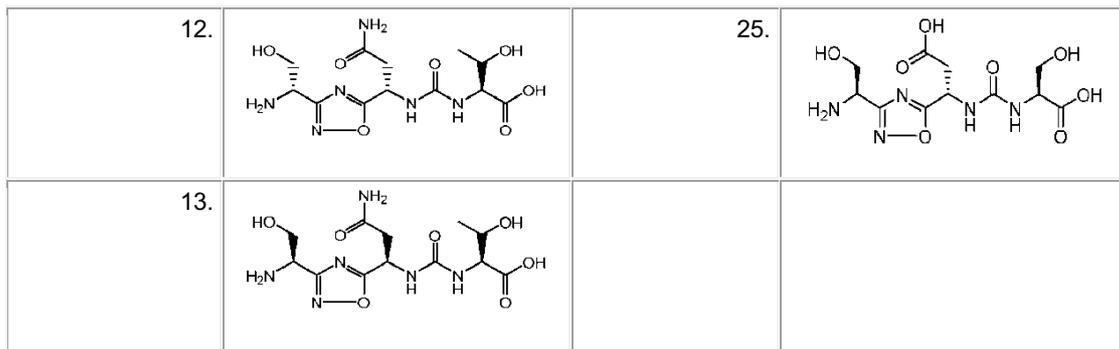
En una realización, los compuestos específicos de fórmula (I) se enumeran en la tabla (1):

35

Tabla 1

Compuesto núm.	Estructura	Compuesto núm.	Estructura
1.		14.	
2.		15.	
3.		16.	

4.		17.	
5.		18.	
6.		19.	
7.		20.	
8.		21.	
9.		22.	
10.		23.	
11.		24.	



5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

o una sal o un estereoisómero farmacéuticamente aceptables de estos.

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

En otra realización, la mencionada composición farmacéutica comprende además al menos uno de un agente anticancerígeno, agente quimioterapéutico o compuesto antiproliferativo.

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

En una realización, la presente descripción proporciona compuestos como se describen en la presente invención para su uso en la preparación de un medicamento.

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

En una realización, la presente descripción proporciona compuestos como se describen en la presente invención para su uso en la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades por infecciones bacterianas, víricas y fúngicas.

En una realización, la presente descripción proporciona compuestos para su uso en la preparación de un medicamento para el tratamiento del cáncer, en el que el cáncer se selecciona del grupo que consiste en cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer de pulmón, melanoma, cáncer de próstata y cáncer renal, cáncer de hueso, cáncer de cabeza o cuello, cáncer de páncreas, cáncer de piel, melanoma maligno cutáneo o intraocular, cáncer de útero, cáncer de ovario, cáncer de recto, cáncer de la región anal, cáncer de estómago, cáncer testicular, cáncer uterino, carcinoma de las trompas de Falopio, carcinoma del endometrio, carcinoma del cuello uterino, carcinoma de la vagina, carcinoma de la vulva, enfermedad de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, cáncer del esófago, cáncer del intestino delgado, cáncer del sistema endocrino, cáncer de la glándula tiroides, cáncer de la glándula paratiroides, cáncer de la glándula suprarrenal, sarcoma de tejidos blandos, cáncer de la uretra, cáncer del pene, leucemias crónicas o agudas incluyendo leucemia mieloide aguda, leucemia mieloide crónica, leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfocítica crónica, tumores sólidos de la infancia, linfoma linfocítico, cáncer de vejiga, cáncer de riñón o uréter, carcinoma de la pelvis renal, neoplasia del sistema nervioso central (SNC), linfoma primario del SNC, angiogénesis tumoral, tumor del eje espinal, glioma del tronco encefálico, adenoma pituitario, sarcoma de Kaposi, cáncer epidermoide, cáncer de células escamosas, linfoma de células T, cánceres inducidos por el medio ambiente, incluidos los inducidos por el asbesto, y combinaciones de dichos cánceres.

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

En una realización, la presente invención proporciona los compuestos como se describen en la presente invención para su uso en el tratamiento de enfermedades infecciosas bacterianas, una enfermedad infecciosa viral o una enfermedad infecciosa fúngica. En la presente descripción se describe un método de tratamiento del cáncer, en el que el método comprende la administración de una cantidad eficaz del compuesto de la presente invención al sujeto que lo necesite. En la presente descripción se describe un método para modular una respuesta inmunitaria mediada por la ruta de señalización de PD-1 en un sujeto, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de la presente invención de modo que dicha respuesta inmunitaria en el sujeto se modula. En otra realización más en la presente descripción se describe un método para inhibir el crecimiento de células tumorales y/o la metástasis en un sujeto, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de la presente invención capaz de inhibir la ruta de señalización de muerte celular programada 1 (PD1).

Las células tumorales mencionadas incluyen cáncer tal como, pero no limitado a, cáncer de hueso, cáncer de cabeza o cuello, cáncer de páncreas, cáncer de piel, melanoma cutáneo o intraocular maligno, cáncer de útero,

cáncer de ovario, cáncer de recto, cáncer de la región anal, cáncer de estómago, cáncer de testículo, cáncer de útero, carcinoma de trompas de Falopio, carcinoma de endometrio, carcinoma de cuello uterino, carcinoma de vagina, carcinoma de vulva, enfermedad de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, cáncer de esófago, cáncer del intestino delgado, cáncer del sistema endocrino, cáncer de la glándula tiroidea, cáncer de la glándula paratiroides, cáncer de la glándula suprarrenal, sarcoma de tejidos blandos, cáncer de la uretra, cáncer de pene, leucemias crónicas o agudas, incluidas la leucemia mieloide aguda, leucemia mieloide crónica, leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfocítica crónica, tumores sólidos de la infancia, linfoma linfocítico, cáncer de la vejiga, cáncer de riñón o uréter, carcinoma de la pelvis renal, neoplasia del sistema nervioso central (SNC), linfoma primario del SNC, angiogénesis tumoral, tumor del eje espinal, glioma del tronco encefálico, adenoma pituitario, sarcoma de Kaposi, cáncer epidermoide, cáncer de células escamosas, linfoma de células T, cánceres inducidos por el medioambiente que incluyen aquellos inducidos por el asbesto, y combinaciones de dichos cánceres.

Aún en otra realización adicional en la presente descripción se describe un método para tratar una enfermedad infecciosa en un sujeto que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de la presente invención capaz de inhibir la ruta de señalización de muerte celular programada 1 (PD1) de manera que el sujeto sea tratado por la enfermedad infecciosa.

En otra realización más de la presente descripción se describe un método para tratar infecciones bacterianas, víricas y fúngicas en un sujeto que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de la presente invención capaz de inhibir la ruta de señalización de muerte celular programada 1 (PD1) de tal manera que el sujeto es tratado por las infecciones bacterianas, víricas y fúngicas.

La enfermedad infecciosa incluye, pero no se limita a, VIH, Influenza, Herpes, Giardia, Malaria, Leishmania, la infección patógena por el virus de la Hepatitis (A, B y C), virus del herpes (p. ej., VZV, HSV-I, HAV-6, VHS-II y CMV, virus de Epstein Barr), adenovirus, virus de la gripe, flavivirus, ecovirus, rinovirus, virus coxsackie, coronavirus, virus respiratorio sincitial, virus de la parotiditis, rotavirus, virus del sarampión, virus de la rubéola, parvovirus, virus vaccinia, virus HTLV, virus del dengue, papilomavirus, virus del molusco, poliovirus, virus de la rabia, virus JC y virus de la encefalitis arboviral, infección patógena por la bacteria clamidia, bacterias rickettsiales, micobacterias, estafilococos, estreptococos, neumonococos, meningococos y conococos, klebsiella, proteus, serratia, pseudomonas, E. coli, legionella, difteria, salmonela, bacilos, cólera, tétanos, botulismo, ántrax, peste, leptospirosis y bacterias de la enfermedad de Lyme, infección patógena por los hongos Candida (albicans, krusei, glabrata, tropicalis, etc.), Cryptococcus neoformans, Aspergillus (fumigatus, niger, etc.), Género Mucorales (mucor, absidia, rizopus), Sporothrix schenkii, Blastomyces dermatitidis, Paracoccidioides brasiliensis, Coccidioides immitis e Histoplasma capsulatum, e infección patógena por los parásitos Entamoeba histolytica, Balantidium coli, Naegleria fowleri, Acanthamoeba sp., Giardia lamblia, Cryptosporidium sp., Pneumocystis carinii, Plasmodium vivax, Babesia microti, Trypanosoma brucei, Trypanosoma cruzi, Leishmania donovani, Toxoplasma gondi, Nippostrongylus brasiliensis.

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

La composición farmacéutica se administra habitualmente por vía oral o por inhalación, pero puede administrarse por vía de administración parenteral. En la práctica de esta invención, las composiciones pueden administrarse, por ejemplo, por vía oral, infusión intravenosa, por vía tópica, intraperitoneal, intravesical o intratecal. Los ejemplos de la administración parenteral incluyen, pero no se limitan a, las vías intraarticulares (en las articulaciones), intravenosa, intramuscular, intradérmica, intraperitoneal y subcutánea, incluyen soluciones de inyección estériles isotónicas acuosas y no acuosas, que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostáticos, y solutos que hacen que la formulación sea isotónica con la sangre del receptor deseado, y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión, solubilizantes, agentes espesantes, estabilizantes y conservantes. La administración oral, la administración parenteral, la administración subcutánea y la administración intravenosa son los métodos preferidos de administración.

La dosificación de los compuestos de la presente invención varía dependiendo de la edad, el peso, los síntomas, la eficacia terapéutica, el régimen de dosificación y/o el tiempo de tratamiento. En general, se pueden administrar por vía oral o por inhalación, en una cantidad de 1 mg a 100 mg por vez, de una vez a un par de días, una vez cada 3 días, una vez cada 2 días, una vez al día hasta un par de veces al día, en el caso de un adulto, o se puede administrar continuamente por vía oral o vía inhalatoria de 1 a 24 horas por día. Dado que la dosificación se ve afectada por diversas condiciones, una cantidad inferior a la dosificación anterior a veces puede funcionar suficientemente bien, o puede requerirse una dosis más alta en algunos casos.

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

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

La dosificación del otro medicamento puede seleccionarse adecuadamente, en función de una dosis que se haya utilizado clínicamente. La relación de composición del compuesto de la presente invención y el otro fármaco se puede seleccionar apropiadamente según la edad y el peso del sujeto a administrar, el método de administración, el tiempo de administración, el trastorno a tratar, el síntoma y una combinación de estos. Por ejemplo, el otro fármaco se puede usar en una cantidad de 0,01 a 100 partes en masa, en base a 1 parte en masa del compuesto de la presente invención. El otro fármaco puede ser una combinación de dos o más tipos de fármacos arbitrarios en una proporción adecuada. El otro fármaco que complementa y/o potencia la eficacia preventiva y/o terapéutica del compuesto de la presente invención incluye no solo los que ya se han descubierto, sino también los que se descubrirán en el futuro, en base al mecanismo anterior.

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

El compuesto de la presente invención se puede usar con un quimioterapéutico existente de forma concomitante o en una forma de mezcla. Los ejemplos del agente quimioterapéutico incluyen un agente de alquilación, agente de nitrosourea, antimetabolito, antibióticos anticancerosos, alcaloide de origen vegetal, inhibidor de topoisomerasa, fármaco hormonal, antagonista de hormonas, inhibidor de aromatasas, inhibidor de glucoproteína P, derivado de complejo de platino, otros fármacos inmunoterapéuticos y otros fármacos contra el cáncer. Además, se puede usar con un adyuvante de tratamiento del cáncer, tal como un fármaco de tratamiento para la leucopenia (neutropenia), fármaco de tratamiento para la trombocitopenia, antiemético y fármaco de intervención contra el dolor del cáncer, en forma concomitante o en una forma de mezcla.

En una realización, el (los) compuesto(s) de la presente invención se pueden usar con otros inmunomoduladores y/o un agente potenciador de forma concomitante o en una forma de mezcla. Los ejemplos del inmunomodulador incluyen varias citoquinas, vacunas y adyuvantes. Los ejemplos de estas citoquinas, vacunas y adyuvantes que estimulan respuestas inmunitarias incluyen, pero no se limitan a GM-CSF, M-CSF, G-CSF, interferón- $\alpha$ ,  $\beta$ , o  $\gamma$ , IL-1, IL-2, IL-3, IL-12, Poli (I:C) y C<sub>p</sub>G.

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

A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos utilizados en este documento tienen el mismo significado que entiende comúnmente cualquier experto en la técnica al que pertenece el tema en cuestión. Como se usa en el presente documento, se proporcionan las siguientes definiciones para facilitar la comprensión de la presente invención.

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

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

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

Como se usa en el presente documento, la expresión "opcionalmente sustituido" se refiere al reemplazo de uno o más radicales de hidrógeno en una estructura dada con el radical de un sustituyente específico que incluye, pero no se limita a: alquilo, alcoxi, acilo, halo e hidroxilo. Se entiende que el sustituyente puede estar adicionalmente sustituido.

Como se usa en el presente documento, el término "alquilo" se refiere a un radical de cadena hidrocarbonada que incluye únicamente átomos de carbono e hidrógeno en la cadena principal, que no contiene insaturación, que tiene de uno a veinte átomos de carbono (es decir, alquilo C<sub>1-20</sub>) o de uno a diez átomos de carbono (es decir, alquilo C<sub>1-10</sub>) o de uno a cinco átomos de carbono (es decir, alquilo C<sub>1-5</sub>) y que está unido al resto de la molécula mediante un enlace sencillo, por ejemplo, que incluye, pero no se limita a, metilo, etilo, propilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-

butilo, isopentilo o neopentilo. A menos que se establezca o se indique lo contrario, todos los grupos alquilo descritos o reivindicados en la presente memoria pueden ser de cadena lineal o ramificada, sustituidos o no sustituidos.

5 Como se usa en el presente documento, el término "acilo se refiere a  $RC(O)-$ , en donde R es alquilo como se definió anteriormente. Los ejemplos de grupo acilo incluyen, pero no se limitan a acetilo,  $-C(O)(CH_2)_4CH_3$ ,  $-C(O)(CH_2)_6CH_3$  y  $-C(O)(CH_2)_8CH_3$ .

10 Como se usa en el presente documento, el término "extremo C amidado" se refiere al extremo C del aminoácido en forma de amida.

15 Como se usa en el presente documento, la expresión "forma amida" se refiere a amidas primarias, secundarias y/o terciarias y puede representarse por la fórmula  $-C(O)NR_xR_y$ , donde cada uno de  $R_x$  y  $R_y$  representa independientemente hidrógeno o alquilo.

20 Como se usa en el presente documento, el término "amino" se refiere al grupo  $-NH_2$ . A menos que se establezca o se indique lo contrario, todos los grupos amino descritos o reivindicados en la presente pueden estar sustituidos o no sustituidos.

25 Como se usa en el presente documento, la expresión "aminoácido" se refiere a aminoácidos que tienen estereoquímica L o D en el carbono alfa. Sustituyente opcional en aminoácido significa la sustitución de uno o más radicales hidrógeno en una estructura dada con el radical de un sustituyente específico, en el caso de un aminoácido que contiene el grupo hidroxilo tal como serina o treonina, el grupo hidroxilo puede estar sustituido con el sustituyente especificado.

30 Como se usa en el presente documento, el término "arilo" se refiere a un sistema aromático carbocíclico  $C_4-C_{10}$  que contiene uno o dos anillos en los que tales anillos pueden estar condensados. Los ejemplos de grupos arilo incluyen, pero sin limitación, fenilo y naftilo.

35 Como se usa en el presente documento, el término "arilalquilo" se refiere a un grupo arilo como se definió anteriormente directamente unido a un grupo alquilo (por ejemplo, bencilo y similares).

Como se usa en el presente documento, la expresión "ácido carboxílico" se refiere al grupo  $-COOH$ .

40 Como se usa en el presente documento, la expresión "agente de acoplamiento" significa un compuesto que reacciona con el resto hidroxilo de un resto carboxi haciéndolo de este modo susceptible al ataque nucleófilo. Los agentes de acoplamiento de este tipo son conocidos en la técnica e incluyen, pero sin limitación, EDCI, HATU, HOBt, DIC y DCC.

45 Como se usa en el presente documento, el término "éster" se refiere a ésteres de alquilo lineal o ramificado ( $C_1-C_6$ ), arilo ( $C_4-C_{10}$ ), heteroarilo ( $C_4-C_{10}$ ) o arilalquilo.

50 Como se usa en el presente documento, la expresión "extremo C esterificado" se refiere al extremo C del aminoácido en forma de éster.

55 Como se usa en el presente documento, la expresión "extremo C libre" se refiere al extremo C del aminoácido en la forma  $-CO_2H$ .

60 Como se usa en el presente documento, los términos "halógeno" o "halo" incluyen flúor, cloro, bromo o yodo.

Como se usa en el presente documento, el término "hidroxi" o "hidroxilo" se refiere al grupo  $-OH$ .

65 Por "sal farmacéuticamente aceptable" se entiende un ingrediente activo, que comprende un compuesto de fórmula (I) en forma de una de sus sales, en particular si esta forma de sal imparte propiedades farmacocinéticas mejoradas sobre el ingrediente activo en comparación con la forma libre del ingrediente activo o cualquier otra forma de sal del ingrediente activo utilizado anteriormente. La forma de sal farmacéuticamente aceptable del ingrediente activo también puede proporcionar este ingrediente activo por primera vez con una propiedad farmacocinética deseada que no tenía antes e incluso puede tener una influencia positiva en la farmacodinámica de este ingrediente activo con respecto a su eficacia terapéutica en el cuerpo.

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

Los términos "estereoisómero/estereoisómeros" se refiere a cualquier enantiómero, diastereoisómero o isómero geométrico de los compuestos de fórmula (I), dondequiera que sean quirales o cuando porten uno o más dobles

enlaces. Cuando los compuestos de fórmula (I) y fórmulas relacionadas son quirales, pueden existir en forma racémica o en forma ópticamente activa. Dado que la actividad farmacéutica de los racematos o estereoisómeros de los compuestos de acuerdo con la invención puede diferir, puede ser deseable usar los enantiómeros. En estos casos, el producto final o incluso los intermedios se pueden separar en compuestos enantioméricos mediante medidas químicas o físicas conocidas por el experto en la materia o incluso emplearse como tal en la síntesis. En el caso de aminas racémicas, se forman diastereómeros a partir de la mezcla por reacción con un agente de resolución ópticamente activo. Ejemplos de agentes de resolución adecuados son ácidos ópticamente activos tales como las formas R y S de ácido tartárico, ácido diacetiltartárico, ácido dibenzoiltartárico, ácido mandélico, ácido málico, ácido láctico, aminoácidos N-prottegidos adecuados (por ejemplo, N-benzoilprolina o N-bencenosulfonilprolina), o los diversos ácidos canforsulfónicos ópticamente activos. También es ventajosa la resolución del enantiómero cromatográfico con la ayuda de un agente de resolución ópticamente activo (por ejemplo, dinitrobenzoilfenilglicina, triacetato de celulosa u otros derivados de carbohidratos o polímeros de metacrilato derivatizados quirales inmovilizados en gel de sílice).

El término "sujeto" incluye mamíferos (especialmente humanos) y otros animales, tales como animales domésticos (por ejemplo, mascotas domésticas que incluyen gatos y perros) y animales no domésticos (tales como salvajes).

La frase "cantidad terapéuticamente efectiva" o "cantidad eficaz" se refiere a una cantidad suficiente del (de los) compuesto(s) de la presente invención que (i) trata o previene la enfermedad, el trastorno o el síndrome particular (ii) atenúa, mejora o elimina uno o más síntomas de la enfermedad, trastorno o síndrome particular o (iii) previene o retrasa la aparición de uno o más síntomas de la enfermedad, trastorno o síndrome particular descritos en este documento. En el caso del cáncer, la cantidad terapéuticamente efectiva del fármaco puede disminuir el número de células cancerosas; disminuir el tamaño del cáncer; inhibir (es decir, ralentizar en cierta medida y alternativamente detener) la infiltración de células cancerosas en órganos periféricos; suprimir (es decir, ralentizar en cierta medida y, alternativamente, detener) la metástasis tumoral; inhibir, en cierta medida, el crecimiento tumoral; y/o aliviar en cierta medida uno o más de los síntomas asociados con el cáncer. En el caso de estados de enfermedad infecciosa, la cantidad efectiva terapéutica es una cantidad suficiente para disminuir o aliviar una enfermedad infecciosa, los síntomas de una infección causada por bacterias, virus y hongos.

Los aminoácidos naturales se identifican a lo largo de la memoria descriptiva por las abreviaturas de tres letras convencionales indicadas en la Tabla 2 a continuación:

Tabla 2 (Códigos de aminoácidos)

Nombre	Código de 3 letras	Nombre	Código de 3 letras
Asparagina	Asn	Glutamina	Gln
Ácido aspártico	Asp	Serina	Ser
Ácido glutámico	Glu	Treonina	Thr

Las abreviaturas utilizadas en la memoria descriptiva completa se pueden resumir a continuación con su significado particular.

°C (grados Celsius);  $\delta$  (delta); % (porcentaje); salmuera (solución NaCl); CDI CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/DCM (Diclorometano); DMF (Dimetil formamida); DMSO (Dimetil sulfóxido); DCC (Diciclohexilcarbodiimida); DIC (N,N'-diisopropilcarbodiimida); DMSO-d<sub>6</sub> (DMSO Deuterado); EDC.HCl/EDCI (Hidrocloruro de 1-(3-dimetil aminopropil)-3-carbodiimida); Et<sub>2</sub>NH (Diethyl amina); EtOH (Etanol); EtOAc (Acetato de etilo); ECF (etilcloroformiato); Fmoc (Cloruro de fluorenilmetiloxycarbonilo); g o gr (gramos); H o H<sub>2</sub> (Hidrógeno); H<sub>2</sub>O (Agua); HOBt/HOBT (1-Hidroxi benzotriazol); HCl (Ácido clorhídrico); h o hr (Horas); HATU (2-(1H-7-Azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil uranio hexafluoro fosfato metanamino); Hz (Hertz); HPLC (Cromatografía líquida de alta resolución); K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (Carbonato de potasio); LiOH (Hidróxido de litio); LCMS (Espectroscopia de masas por cromatografía líquida); mmol (Milimoles); M (Molar);  $\mu$ l (Microlitro); mL (Mililitro); mg (Miligramo); m (Multiplete); MHz (Megahertz); MS (ES) (Espectroscopia de masas - electro pulverización); min. (Minutos); Na (Sodio); NaHCO<sub>3</sub> (Bicarbonato de sodio); NaOAc (Acetato de sodio); NMM (N-metil morfolina); Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (Sulfato de sodio); N<sub>2</sub> (Nitrógeno); NMR (Espectroscopia de resonancia magnética nuclear); NH<sub>3</sub> (Amoníaco); NH<sub>2</sub>OH.HCl (Hidrocloruro de hidroxilamina); PD-L1 (Ligando 1 de muerte programada); PD-L2 (Ligando 2 de muerte celular programada 1); prep-HPLC/HPLC preparativa (Cromatografía líquida preparativa de alta resolución); S (Singlete); <sup>t</sup>Bu (Butilo terciario); TEA/Et<sub>3</sub>N (Trietilamina); TFA (Ácido trifluoroacético); TFAA (Anhídrido trifluoroacético); TLC (Cromatografía en capa fina); THF (Tetrahidrofurano); TIPS (Trisopropilsilano); TFA/CF<sub>3</sub>COOH (Ácido trifluoroacético); t (Triplete); t<sub>R</sub> = (Tiempo de retención); Trt (Trifenilmetano); etc.

## Parte experimental

Una realización de la presente invención proporciona la preparación de compuestos de fórmula (I) de acuerdo con los procedimientos de los siguientes ejemplos, usando materiales apropiados. Los expertos en la técnica comprenderán que las variaciones conocidas de las condiciones y procesos de los siguientes procedimientos preparativos pueden usarse para preparar estos compuestos. Además, utilizando los procedimientos descritos en detalle, cualquier experto en la técnica puede preparar compuestos adicionales de la presente invención.

Los materiales de partida generalmente están disponibles en fuentes comerciales tales como Sigma-Aldrich, EE.UU. o Alemania; Chem-Impex USA; G.L. Biochem, China y Spectrochem, India.

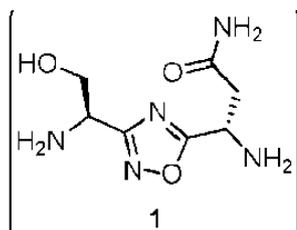
## Purificación y Caracterización de Compuestos

Método de HPLC analítica: La HPLC analítica se realizó usando una columna ZIC HILIC 200 A° (4,6 mm x 250 mm, 5 µm), velocidad de flujo: 1,0 ml / min. Las condiciones de elución utilizadas son: Tampón A: 5 mmol de acetato de amonio, Tampón B: Acetonitrilo, Equilibrado de la columna con 90% de tampón B y elución mediante un gradiente de 90% a 40% de tampón B durante 30 minutos.

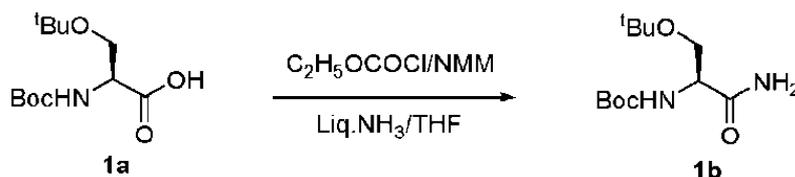
Método de HPLC preparativa: La HPLC preparativa se realizó usando una columna SeQuant ZIC HILIC 200 A° (10 mm x 250 mm, 5 µm), velocidad de flujo: 5,0 ml/min. Las condiciones de elución utilizadas son: Tampón A: 5 mmol de acetato de amonio (ajustar a pH-4 con ácido acético), Tampón B: Acetonitrilo, equilibrio de la columna con 90% de tampón B y elución mediante un gradiente de 90% a 40% de tampón B durante 20 min.

LCMS se realizó en API 2000 LC/MS/MS triple quad (Applied biosystems) con Agilent 1100 series HPLC con G1315 B DAD, utilizando la columna Mercury MS o utilizando Agilent LC/MSD VL cuadrupolo simple con Agilent serie 1100 HPLC con G1315 B DAD, utilizando la columna Mercury MS o utilizando el cuadrupolo simple Shimadzu LCMS 2020 con el sistema Prominence UFLC con SPD-20 A DAD.

## Ejemplo 1: Síntesis del Compuesto 1

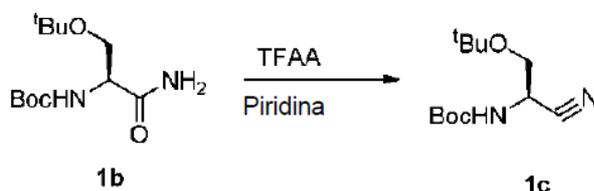


## Etapa 1a:



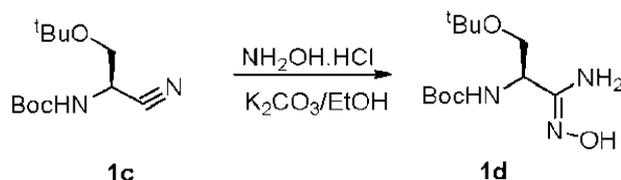
Se añadieron cloroformiato de etilo (1,5 g, 13,78 mmol) y N-metilmorfolina (1,4 g, 13,78 mmol) a una solución del compuesto **1a** (3 g, 11,48 mmol) en THF (30 ml) y se agitó a -20°C. Después de 20 min. se añadió amoníaco líquido (0,77 g, 45,92 mmol) al anhídrido mixto activo formado in situ y se agitó a 0-5°C durante 20 minutos. La integridad de la reacción se confirmó por análisis de TLC. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida y se repartió entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con NaHCO<sub>3</sub>, ácido cítrico, solución de salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó a presión reducida para obtener 2,9 g del compuesto **1b** (Rendimiento: 96,3%). LCMS: 261,0 (M+H)<sup>+</sup>.

## Etapa 1b:



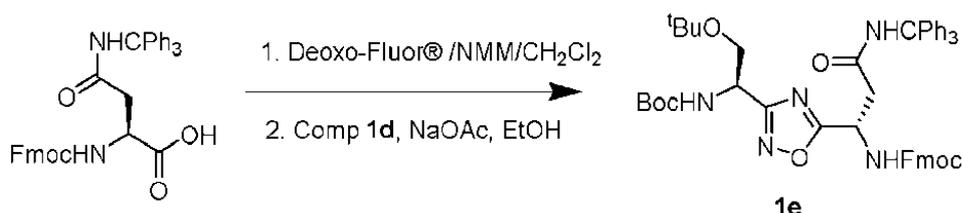
Se añadió anhídrido trifluoroacético (9,7 g, 46,0 mmol) a una solución del compuesto **1b** (8 g, 30,7 mmol) en piridina (24,3 g, 307,0 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La integridad de la reacción se confirmó por análisis de TLC. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida y se repartió entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con NaHCO<sub>3</sub>, ácido cítrico, solución de salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó a presión reducida para proporcionar 7 g del compuesto **1c** (Rendimiento: 94,0%). LCMS: 187,2 (M-<sup>t</sup>Bu)<sup>+</sup>.

Etapa 1c:



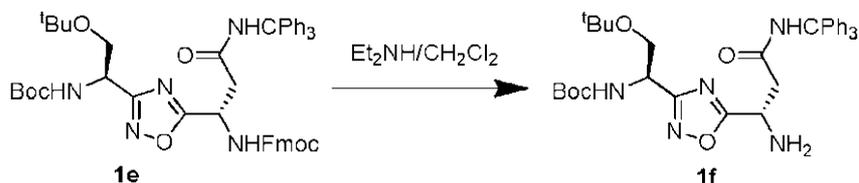
Se añadieron hidrócloruro de hidroxilamina (3 g, 43,37 mmol) y carbonato de potasio (6 g, 43,37 mmol) a una solución del compuesto **1c** (7 g, 28,91 mmol) en EtOH (70 ml) y se agitó a 90°C durante 2 h. La integridad de la reacción se confirmó por análisis de TLC. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida y se repartió entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución de salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó a presión reducida. El compuesto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: 0-5% de acetato de etilo en hexano) para obtener 4,2 g del compuesto **1d** (Rendimiento: 52,8%). LCMS: 276,4 (M+H)<sup>+</sup>.

Etapa 1d:



Se añadió Deoxy-Fluor® (1,83 g, 8,3 mmol) a una solución de Fmoc-Asn(Trt)-OH (4,5 g, 7,5 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 mL) y se agitó a 0°C durante 3 h. A continuación, se evaporó CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se trituró con hexano, se decantó y se evaporó al vacío para obtener el correspondiente fluoruro de ácido. Se añadieron NMM (1,17 g, 11,6 mmol) y el compuesto **1d** (1,6 g, 5,8 mmol) en THF al fluoruro de ácido y se agitaron a temperatura ambiente durante 12 h. A continuación, se evaporó el THF y se añadió acetato de sodio (0,72 g, 8,7 mmol) seguido de EtOH (50 ml). La mezcla de reacción se agitó a 90°C durante 2 h. La integridad de la reacción se confirmó por análisis de TLC. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida y se repartió entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con NaHCO<sub>3</sub>, ácido cítrico, solución de salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó a presión reducida, que se purificó adicionalmente mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: 0-5% de acetato de etilo en hexano) para proporcionar 2,8 g del compuesto **1e** (Rendimiento: 44,4%). LCMS: 836,4 (M+H)<sup>+</sup>.

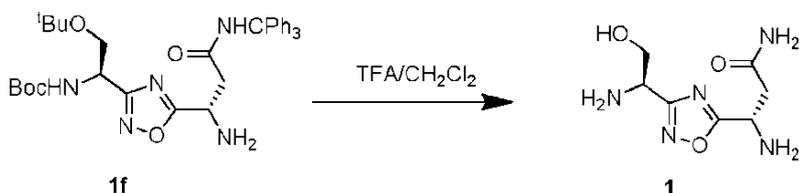
Etapa 1e:



Al compuesto **1e** (2,3 g, 2,7 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL), se añadió dietilamina (10 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La solución resultante se concentró al vacío para obtener un residuo gomoso. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía en columna de alúmina neutra (eluyente: 0-50% de acetato de etilo en hexano y luego 0-5% de metanol en cloroformo) para obtener 1,4 g de **1f** (Rendimiento: 90 %). LCMS: 636,5 (M+Na)<sup>+</sup>.

Etapa 1f:

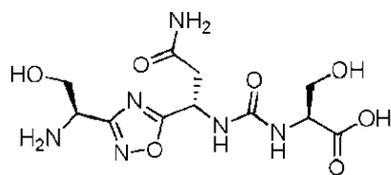
5



10 A una solución del compuesto **1f** (0,45 g) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL), se añadieron ácido trifluoroacético (5 ml) y cantidad catalítica de trisopropilsilano y se agitó durante 3 h a temperatura ambiente para eliminar los grupos protectores sensibles a los ácidos. La solución resultante se concentró a vacío para proporcionar 0,29 g de compuesto **1** bruto que se purificó usando el método de HPLC prep descrito en condiciones experimentales. <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 2,58 (m, 2H), 3,53 (m, 3H), 3,91 (t, 1H), 4,36 (t, 1H), 6,91 (s, 1H), 7,45 (s, 1H); <sup>13</sup>C RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 20,85, 45,71, 50,23, 65,55, 171,03, 171,41, 181,66. LCMS: 216,2 (M+H)<sup>+</sup>; HPLC: t<sub>R</sub> = 13,1 min.

Ejemplo 2: Síntesis del Compuesto 2

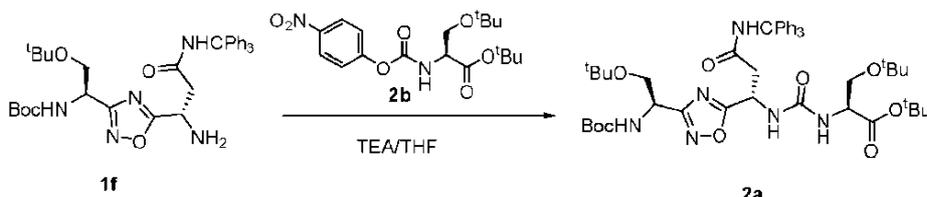
20



25

Etapa 2a:

30

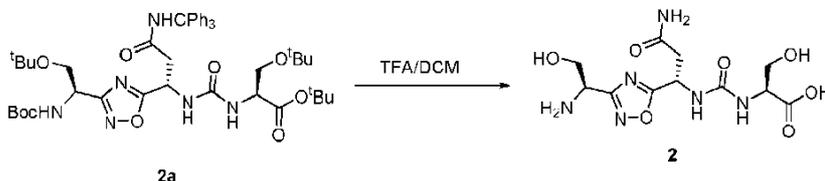


35

40 El enlace de urea se llevó a cabo mediante el compuesto de acoplamiento **1f** (2,7 g, 4,39 mmol) en THF (30 ml) a temperatura ambiente con el compuesto **2b** (1,67 g, 4,39 mmol). El acoplamiento se inició mediante la adición de TEA (0,9 g, 8,78 mmol) en THF (10 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente. Después de completar las 20 h, se evaporó el THF de la masa de reacción, y se repartió entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó a presión reducida para obtener el compuesto **2a**, que se purificó adicionalmente mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: 0-50% de acetato de etilo en hexano) para proporcionar 3,46 g del compuesto **2a** (Rendimiento: 92,10%). LCMS 857,4 (M+H)<sup>+</sup>.

45 Etapa 2b:

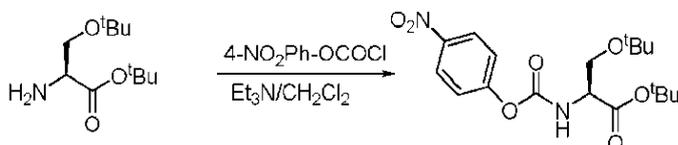
50



55 A una solución del compuesto **2a** (0,22 g, 0,25 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL), se añadieron ácido trifluoroacético (5 ml) y cantidad catalítica de trisopropilsilano y se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. La solución resultante se concentró a presión reducida para obtener 0,35 g de compuesto bruto. El material sólido en bruto se purificó usando el método de HPLC preparativa descrito en condiciones experimentales. LCMS: 347,1 (M+H)<sup>+</sup>; HPLC: t<sub>R</sub> = 12,9 min.

Síntesis del Compuesto 2b (NO<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-OCO-Thr (O<sup>t</sup>Bu)-O<sup>t</sup>Bu):

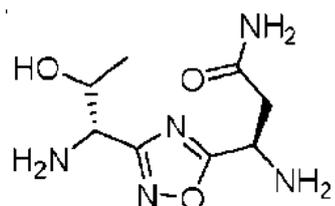
60



65

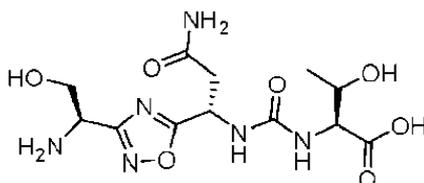
Al compuesto H-Ser(<sup>t</sup>Bu)-O<sup>t</sup>Bu (2 g, 9,2 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL), se añadió trietilamina (1,39 g, 13,8 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 5-10 min. A esta mezcla, se añadió una solución de cloroformiato de 4-nitrofenilo (2,22 g, 11,04 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La finalización de la reacción se confirmó por análisis de TLC. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se lavó con agua y solución de ácido cítrico 5,0 M, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó a presión reducida para obtener el compuesto bruto **2b**, que se purificó adicionalmente mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: acetato de etilo al 0-20% en hexano) para producir 2,1 g (58,9%) de **2b**.

10 Ejemplo 3: Síntesis del Compuesto 3



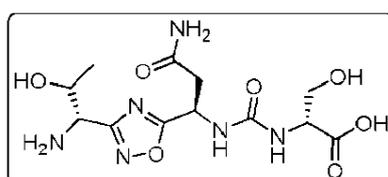
20 El compuesto se sintetizó usando un procedimiento similar al representado en el Ejemplo 1 (compuesto 1) y los D-aminoácidos se unieron en orden inverso. Se usó Boc-D-Thr(<sup>t</sup>Bu)-OH en lugar de Boc-Ser(<sup>t</sup>Bu)-OH ((compuesto 1a, Ejemplo 1) y Fmoc-D-Asn(trt)-OH en lugar de Fmoc-Asn(trt)-OH para producir 0,15 g del material bruto del compuesto del título 3. LCMS: 230,1 (M+H)<sup>+</sup>.

25 Ejemplo 4: Síntesis del Compuesto 4



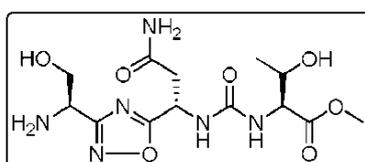
35 El compuesto se sintetizó usando un procedimiento similar al representado en el Ejemplo 2 para sintetizar el compuesto 2 usando H-Thr(<sup>t</sup>Bu)-O<sup>t</sup>Bu en vez de H-Ser(<sup>t</sup>Bu)-O<sup>t</sup>Bu (en la síntesis del compuesto 2b) para producir 0,35 g de material bruto del compuesto del título. El material sólido en bruto se purificó usando la HPLC preparativa descrita en condiciones experimentales. LCMS: 361,2 (M+H)<sup>+</sup>, HPLC: t<sub>R</sub> = 12,19 min.

40 Ejemplo 5: Síntesis del Compuesto 5



50 El compuesto se sintetizó usando un procedimiento similar al representado en el Ejemplo 4 (compuesto 4) usando D-aminoácidos unidos en orden inverso. Se usó Boc-D-Thr(<sup>t</sup>Bu)-OH en lugar de Boc-Ser(<sup>t</sup>Bu)-OH, Fmoc-D-Asn(trt)-OH en lugar de Fmoc-Asn(trt)-OH y H-D-Ser(<sup>t</sup>Bu)-O<sup>t</sup>Bu en lugar de H-Thr(<sup>t</sup>Bu)-O<sup>t</sup>Bu para producir 0,3 g del material bruto del compuesto del título. El material sólido en bruto se purificó usando la HPLC preparativa descrita en condiciones experimentales. LCMS: 361,3 (M+H)<sup>+</sup>. HPLC: t<sub>R</sub> = 13,58 min.

55 Ejemplo 6: Síntesis del Compuesto 6



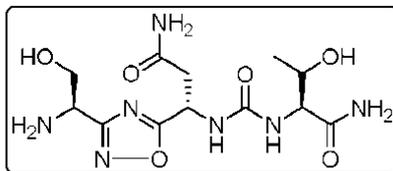
65 El compuesto se sintetizó usando un procedimiento similar al representado en el Ejemplo 2 usando H-Thr(<sup>t</sup>Bu)-OME en vez de H-Ser(<sup>t</sup>Bu)-O<sup>t</sup>Bu (en la síntesis del compuesto 2b) para proporcionar 0,2 g del material bruto del

compuesto del título. El material sólido en bruto se purificó usando la HPLC preparativa descrita en condiciones experimentales. LCMS: 375,1 (M+H)<sup>+</sup>, HPLC: t<sub>R</sub> = 11,84 min.

## Ejemplo 7: Síntesis del Compuesto 7

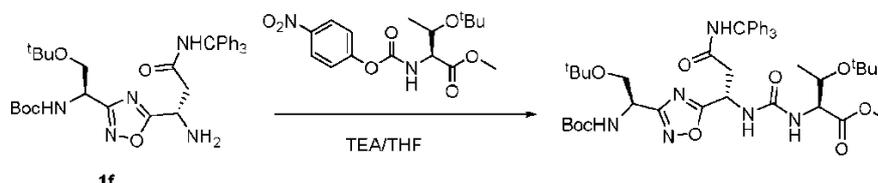
5

10



## Etapa 7a:

20

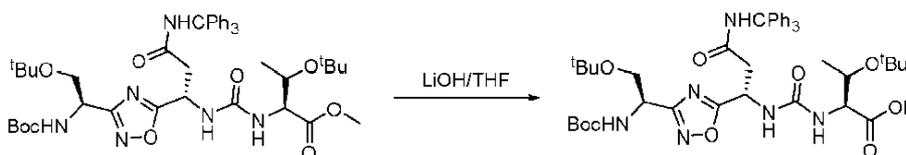


El compuesto **7a** se sintetizó usando un procedimiento similar al del compuesto **2a** (Ejemplo 2, etapa 2a) usando H-Thr(<sup>t</sup>Bu)-OMe en vez de H-Ser(<sup>t</sup>Bu)-OtBu para obtener el material crudo que se purificó adicionalmente mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: 0-50% de acetato de etilo en hexano) para obtener 2,0 g del compuesto **7a** (Rendimiento: 74%). LCMS: 829,2 (M+H)<sup>+</sup>.

## Etapa 7b:

30

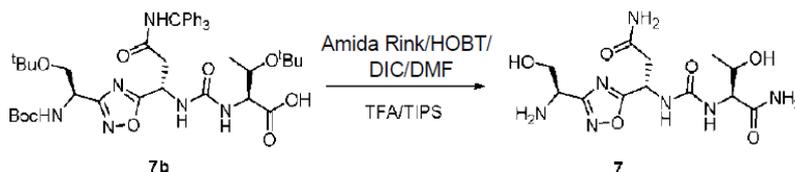
35



A una solución del compuesto **7a** (0,35 g, 4,0 mmol) en THF (5 ml) se añadió hidróxido de litio (0,026 g, 0,63 mmol) a 0°C y la mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La finalización de la reacción se confirmó por análisis de TLC. El THF se evaporó de la masa de reacción, y se repartió entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con ácido cítrico, solución de salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó a presión reducida para proporcionar **7b**, que se purificó adicionalmente por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: metanol al 0-5% en DCM) para obtener 0,3 g de producto **7b** (Rendimiento: 86,7%). LCMS 815,2 (M+H)<sup>+</sup>.

## Etapa 7c:

50

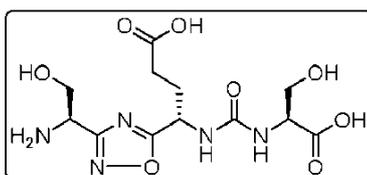


El compuesto **7b** (0,295 g, 0,39 mmol) se ancló a resina de Rink amida (0,7 g, 0,55 mmol/g) usando HOBT (0,072 g, 0,54 mmol) y el método DIC (0,068 g, 0,54 mmol) en DMF (10 mL). La resina se agitó durante 12 h a temperatura ambiente. La resina se lavó con DCM, DMF y DCM y se secó. El compuesto objetivo se escindió de la resina de amida de Rink usando TFA (5 ml) y la cantidad catalítica de TIPS. La resina se dejó a temperatura ambiente durante 2 h con agitación ocasional. Después de 2 h, TFA y TIPS se evaporaron en atmósfera de nitrógeno y el residuo resultante se lavó con dietil éter para producir 0,1 g de material bruto del compuesto del título **7**. El material sólido en bruto se purificó usando la HPLC preparativa descrita en condiciones experimentales. LCMS: 360,0 (M+H)<sup>+</sup>, HPLC: t<sub>R</sub> = 13,88 min.

## Ejemplo 8: Síntesis del Compuesto 8

65

5



10

El compuesto se sintetizó usando un procedimiento similar al representado en el Ejemplo 2 (compuesto 2) usando Fmoc-Glu(O<sup>t</sup>Bu)-OH en vez de Fmoc-Asn(Trt)-OH para obtener 0,4 g de material bruto del compuesto del título. El material sólido en bruto se purificó usando la HPLC preparativa descrita en condiciones experimentales. LCMS: 362,1 (M+H)<sup>+</sup>. HPLC: t<sub>R</sub> = 13,27 min.

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

15

Tabla 3

Compuesto núm.	Estructura	LCMS (M+H) <sup>+</sup>	HPLC (t <sub>R</sub> en min.)
9.		431,1	4,64
10.		375,2	11,13
11.		361,2	11,85
12.		361,2	12,38
13.		361,2	12,02
14.		375,1	11,74
15.		361,1	12,41
16.		361,1	12,34
17.		361,2	12,62

5	18.		361,2	12,87
10	19.		376,1	12,41
15	20.		375,1	12,31
20	21.		361,3	13,19
25	22.		375,1	12,52
30	23.		389,2	12,07
35	24.		362,2	12,78
40	25.		348,2	13,21
45				
50				

Ejemplo 9: Rescate de la proliferación de esplenocitos en ratones en presencia de PD-L1/PD-L2 recombinante

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

Requisitos:

56 Esplenocitos de ratón recogidos de ratones C57 BL/6 de 6-8 semanas de edad; RPMI 1640 (GIBCO, Cat # 11875);  
 60 DMEM con alto contenido de glucosa (GIBCO, Cat # D6429); Suero Bovino Fetal [Hyclone, Cat # SH30071.03];  
 Penicilina (10000 unidades/mL)-Estreptomicina (10.000 µg/mL) Líquido (GIBCO, Cat # 15140-122); Solución MEM  
 Piruvato de Sodio 100 mM (100x), Líquido (GIBCO, Cat # 11360); Aminoácido no esencial (GIBCO, Cat # 11140); L-  
 65 Glutamina (GIBCO, Cat # 25030); Anticuerpo anti-CD3 (eBiosciences - 16-0032); Anticuerpo anti-CD28  
 (eBiosciences - 16-0281); Tampón de lisis ACK (1mL) (GIBCO, Cat # - A10492); Histopaque (densidad: 1,083  
 gm/mL) (SIGMA 10831); Solución de azul tripán (SIGMA-T8154); Jeringa Norm Ject Luer Lock de 2 ml- (Sigma  
 2014-12); Filtro de células de nailon de 40 µm (BD FALCON 35230); Hemacitómetro (Bright line-SIGMA Z359629);

Tampón FACS (PBS/0,1% BSA): Solución salina tamponada con fosfato (PBS) pH 7,2 (HiMedia TS1006) con albúmina sérica bovina al 0,1% (BSA) (SIGMA A7050) y azida sódica (SIGMA 08591); solución madre 5 mM de CFSE: Se preparó una solución madre de CFSE diluyendo CFSE liofilizado con 180 µl de dimetilsulfóxido (DMSO C<sub>2</sub>H<sub>6</sub>SO, SIGMA-D-5879) y se alicuotó en tubos para su uso posterior. Las concentraciones de trabajo se titularon de 10 µM a 1 µM. (eBioscience-650850-85); 0,05% de tripsina y 0,02% de EDTA (SIGMA 59417C); Placas de ELISA de formato de 96 pocillos (Corning CLS3390); Calibre BD FACS (E6016); Ratón recombinante B7-H1/PDL1 Fc Quimera, (rm-PD-L1 cat no: 1019-B7-100).

Protocolo

Preparación y cultivo de esplenocitos:

Los esplenocitos cosechados en un tubo Falcon de 50 ml mediante el macerado del bazo de ratón en un filtro de células de 40 µm se trataron adicionalmente con 1 ml de tampón de lisis ACK durante 5 min a temperatura ambiente. Después de lavar con 9 ml de medio completo RPMI, las células se volvieron a suspender en 3 ml de 1x PBS en un tubo de 15 ml. Se añadieron 3 ml de Histopaque cuidadosamente al fondo del tubo sin alterar la superposición de la suspensión de esplenocitos. Después de centrifugar a 800 xg durante 20 minutos a temperatura ambiente, la capa opaca de esplenocitos se recogió cuidadosamente sin alterar/mezclar las capas. Los esplenocitos se lavaron dos veces con PBS 1x frío seguido de conteo total de células usando el método de exclusión con azul tripán y se usaron adicionalmente para los ensayos basados en células.

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

Ensayo de proliferación CFSE:

CFSE es un colorante que se difunde pasivamente en las células y se une a las proteínas intracelulares. 1x10<sup>6</sup> células/ml de esplenocitos recolectados se trataron con 5 µM de CFSE en solución 1 x PBS precalentada/BSA al 0,1% durante 10 minutos a 37°C. El exceso de CFSE se inactivó usando 5 volúmenes de medio de cultivo enfriado en hielo a las células y se incubó en hielo durante 5 min. Los esplenocitos marcados con CFSE se sometieron adicionalmente a tres lavados con medio RPMI completo enfriado en hielo. Se añadieron 1x10<sup>5</sup> esplenocitos marcados con CFSE a pocillos que contenían células MDA-MB231 (1x10<sup>5</sup> células cultivadas en medio DMEM con altos niveles de glucosa) o PDL-1 humana recombinante (100 ng/ml) y compuestos de ensayo. Los esplenocitos se estimularon con anticuerpo anti- CD23 de ratón y anti-CD28 de ratón (1 µg/ml cada uno), y el cultivo se incubó adicionalmente durante 72 horas a 37°C con 5% de CO<sub>2</sub>. Las células se recogieron y se lavaron tres veces con tampón FACS enfriado en hielo y el % de proliferación se analizó mediante citometría de flujo con filtros de excitación a 488 nm y de emisión a 521 nm.

Recopilación, procesamiento e inferencia de datos:

El porcentaje de proliferación de esplenocitos se analizó utilizando el programa FACS de búsqueda celular y se estimó el porcentaje de rescate de proliferación de esplenocitos por compuesto después de la deducción del porcentaje de proliferación de fondo y normalizando al % de proliferación estimulada de esplenocitos (control positivo) como 100%.

Esplenocitos estimulados: Esplenocitos + estimulación anti-CD3/CD28

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

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

El efecto del compuesto se examina añadiendo la conc. requerida del compuesto a esplenocitos estimulados con anti-CD3/CD28 en presencia de ligando (PDL-1) (Tabla 4).

Tabla 4

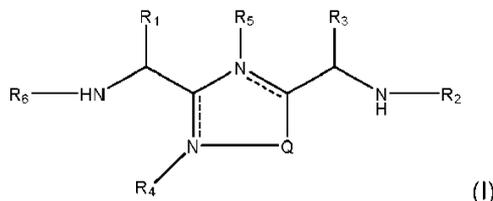
Compuesto núm.	Porcentaje de rescate de proliferación de esplenocitos (@100 nM concentración del compuesto)	Compuesto núm.	Porcentaje de rescate de proliferación de esplenocitos (@100 nM concentración del compuesto)
1	93	14	75
2	50	15	83

# ES 2 788 848 T3

4	89	16	72
5	67,6	17	55
6	84	18	64
7	55	19	88
8	67	20	69
9	34	21	47
10	49	22	55
11	90	23	74
12	64	24	52
13	74	25	91

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este para usar en el tratamiento del cáncer:



en donde,

Q es S u O;

R<sub>1</sub> representa una cadena lateral de un residuo de aminoácido Ser o Thr, opcionalmente sustituido con alquilo o acilo;

R<sub>2</sub> es hidrógeno o -CO-Aaa;

Aaa es un resto de aminoácido seleccionado de Thr y Ser; en donde el extremo C es un extremo libre, amidado o esterificado;

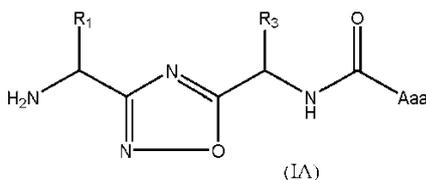
R<sub>3</sub> representa una cadena lateral de un resto de aminoácido seleccionado de Asn, Asp, Gln y Glu;

---- es un enlace opcional;

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

R<sub>6</sub> es hidrógeno, alquilo o acilo.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que Q es O.
3. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R<sub>6</sub> es H.
4. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R<sub>6</sub> es -C(O)CH<sub>3</sub>, -C(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CH<sub>3</sub>, -C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>CH<sub>3</sub> o -C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>CH<sub>3</sub>.
5. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R<sub>2</sub> es -CO-Aaa.
6. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (IA):



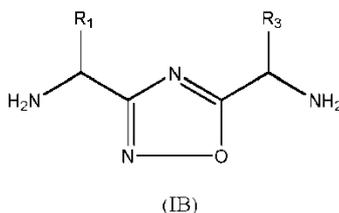
o una sal farmacéuticamente aceptable de este; en donde,

R<sub>1</sub> representa una cadena lateral de un residuo de aminoácido Ser o Thr, opcionalmente sustituido con alquilo o acilo;

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

Aaa es un resto de aminoácido seleccionado de Thr y Ser; en donde el extremo C es un extremo libre, amidado o esterificado.

7. El compuesto de la reivindicación 1, en donde Aaa es un resto de aminoácido seleccionado de Thr y Ser; en donde el extremo C es un extremo libre.
8. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (IB):



o una sal farmacéuticamente aceptable de este; en donde

$R_1$  representa una cadena lateral de un residuo de aminoácido Ser o Thr, opcionalmente sustituido con alquilo o acilo; y

$R_3$  representa una cadena lateral de un resto de aminoácido seleccionado de Asn, Asp, Gln y Glu.

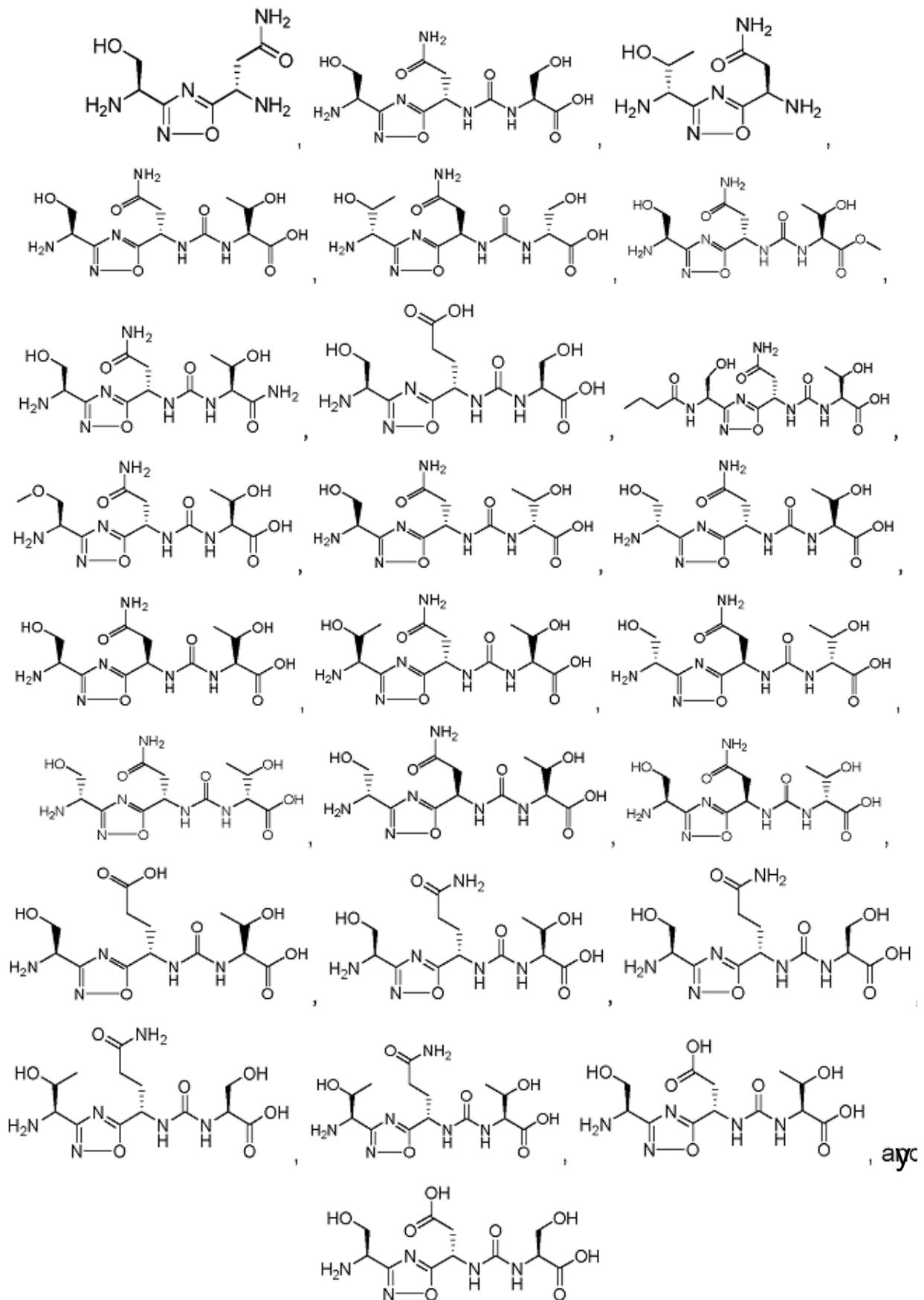
- 5
9. El compuesto de la reivindicación 1, en donde:  
 $R_1$  representa una cadena lateral de un residuo de aminoácido Ser o Thr.
- 10
10. El compuesto de la reivindicación 1, en donde  $R_1$  está sustituido con alquilo  $C_{1-5}$ .
11. El compuesto de la reivindicación 1, en donde  $R_3$  representa una cadena lateral de un resto de aminoácido Asn o Glu.
- 15
12. El compuesto de la reivindicación 1, en donde:  
 $R_1$  representa una cadena lateral de un resto de aminoácido Ser o Thr;  
 $R_2$  es  $-CO-Aaa$ ;  
Aaa es un resto de aminoácido seleccionado de Thr o Ser; en donde el extremo C es un extremo libre; y  
 $R_3$  representa una cadena lateral de un resto de aminoácido Asn o Glu.
- 20
13. El compuesto de la reivindicación 1, en donde  $R_1$  representa una cadena lateral de un resto de aminoácido Ser.
14. El compuesto de la reivindicación 1, en donde  $R_1$  representa una cadena lateral de un resto de aminoácido Thr.
- 25
15. El compuesto de la reivindicación 1, en donde Aaa es Ser.
16. El compuesto de la reivindicación 1, en donde Aaa es Thr.
- 30
17. El compuesto de la reivindicación 1, en donde  $R_3$  representa una cadena lateral de un resto de aminoácido Asn.
18. El compuesto de la reivindicación 1, en donde  $R_3$  representa una cadena lateral de un resto de aminoácido Asp.
- 35
19. El compuesto de la reivindicación 1, en donde  $R_3$  representa una cadena lateral de un resto de aminoácido Gln.
- 40
20. El compuesto de la reivindicación 1, en donde  $R_3$  representa una cadena lateral de un resto de aminoácido Glu.
21. El compuesto de la reivindicación 1, en el que  $R_2$  es H.
- 45
22. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto se selecciona de:

50

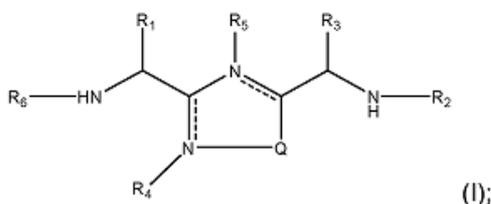
55

60

65



23. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el cáncer se selecciona de cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer de pulmón, melanoma, cáncer de próstata y cáncer renal.
24. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el cáncer se selecciona de cáncer de hueso, cáncer de cabeza o cuello, cáncer de páncreas, cáncer de piel, melanoma maligno cutáneo o intraocular, carcinoma de endometrio, carcinoma del cuello uterino, carcinoma de la vagina, carcinoma de la vulva, enfermedad de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, cáncer del esófago, cáncer del intestino delgado, cáncer del sistema endocrino, cáncer de la glándula tiroides, cáncer de la glándula paratiroides, cáncer de la glándula suprarrenal, sarcoma de tejidos blandos, cáncer de la uretra, cáncer del pene, leucemias crónicas o agudas que incluyen leucemia mieloide aguda, leucemia mieloide crónica, leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfocítica crónica, tumores sólidos de la infancia, linfoma linfocítico, cáncer de vejiga, cáncer de riñón o uréter, carcinoma de la pelvis renal, neoplasia del sistema nervioso central (SNC), linfoma primario del SNC, angiogénesis tumoral, tumor del eje espinal, glioma del tronco encefálico, adenoma pituitario, sarcoma de Kaposi, cáncer epidermoide, cáncer de células escamosas, linfoma de células T, cánceres inducidos por el medio ambiente, incluidos los inducidos por el asbesto, y combinaciones de dichos cánceres.
25. Un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este para usar en el tratamiento de una enfermedad infecciosa:



en donde

Q es S u O;

R<sub>1</sub> representa una cadena lateral de un resto de aminoácido Ser o Thr, opcionalmente sustituido con alquilo o acilo;

R<sub>2</sub> es hidrógeno o -CO-Aaa;

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

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

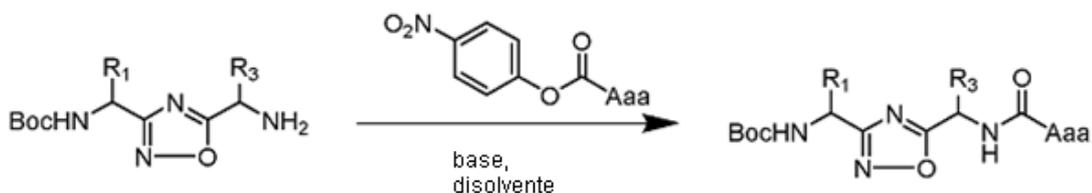
----- es un enlace opcional;

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

R<sub>6</sub> se selecciona de hidrógeno, alquilo o acilo.

26. El compuesto de la reivindicación 25, en donde la enfermedad infecciosa es una enfermedad infecciosa bacteriana, una enfermedad infecciosa viral o una enfermedad infecciosa fúngica.
27. El compuesto de la reivindicación 25, en donde la enfermedad infecciosa se selecciona de VIH, Influenza, Herpes, *Giardia*, Malaria, *Leishmania*, la infección patógena por el virus de la Hepatitis (A, B y C), virus del herpes (p. ej., VZV, HSV-I, HAV-6, VHS-II y CMV, virus de Epstein Barr), adenovirus, virus de la gripe, flavivirus, ecovirus, rinovirus, virus coxsackie, coronavirus, virus respiratorio sincitial, virus de la parotiditis, rotavirus, virus del sarampión, virus de la rubéola, parvovirus, virus vaccinia, virus HTLV, virus del dengue, papilomavirus, virus del molusco, poliovirus, virus de la rabia, virus JC y virus de la encefalitis arboviral, infección patógena por la bacteria *clamidia*, bacterias rickettsiales, micobacterias, estafilococos, estreptococos, neumonococos, meningococos y conococos, *klebsiella*, *proteus*, *serratia*, *pseudomonas*, *E. coli*, *legionella*, difteria, *salmonella*, bacilos, cólera, tétanos, botulismo, ántrax, peste, leptospirosis y bacterias de la enfermedad de Lyme, infección patógena por los hongos *Candida* (*albicans*, *krusei*, *glabrata*, *tropicalis*, etc.), *Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus* (*fumigatus*, *niger*, etc.), género *Mucorales* (*mucor*, *absidia*, *rizophus*), *Sporothrix schenckii*, *Blastomyces dermatitidis*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Coccidioides immitis* e *Histoplasma capsulatum*, e infección patógena por los parásitos *Entamoeba histolytica*, *Balantidium coli*, *Naegleria fowleri*, *Acanthamoeba* sp., *Giardia lamblia*, *Cryptosporidium* sp., *Pneumocystis carinii*, *Plasmodium vivax*, *Babesia microti*, *Trypanosoma brucei*, *Trypanosoma cruzi*, *Leishmania donovani*, *Toxoplasma gondi*, *Nippostrongylus brasiliensis*.
28. Un método para fabricar un compuesto de acuerdo con el siguiente esquema:

5



10

en donde:

R<sub>1</sub> representa una cadena lateral de un aminoácido seleccionado de Ser o Thr, sustituido con alquilo o acilo; Aaa es un resto de aminoácido seleccionado de Thr y Ser; en donde un extremo C de este es un extremo libre, está amidado o está esterificado; y en donde el resto hidroxilo de la cadena lateral de Thr o Ser está sustituido con alquilo, por ejemplo, butilo terciario;

15

R<sub>3</sub> representa una cadena lateral de un aminoácido seleccionado de Asn, Asp, Gln y Glu, sustituido con alquilo o aralquilo;

la base es trimetilamina; y  
el disolvente es tetrahidrofurano.

20

29. El método de la reivindicación 28, en donde Aaa es un resto de aminoácido seleccionado de Thr y Ser; en donde el extremo C de este está esterificado.

25

30. El método de la reivindicación 28, en donde R<sub>1</sub> representa la cadena lateral de un aminoácido Ser y Thr, sustituido con alquilo.

31. El método de la reivindicación 28, en donde R<sub>3</sub> representa la cadena lateral de un resto de aminoácido seleccionado de Asn y Gln, sustituido con aralquilo, por ejemplo, tritilo.

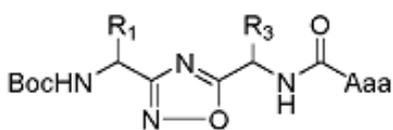
30

32. El método de la reivindicación 28, en donde R<sub>3</sub> representa la cadena lateral de un resto de aminoácido seleccionado de Asp y Glu, sustituido con alquilo.

35

33. El método de la reivindicación 28, en donde:  
Aaa es un resto de aminoácido seleccionado de Thr y Ser; en donde el extremo C de este está esterificado, y en donde el resto hidroxilo de la cadena lateral de Thr o Ser está sustituido con alquilo;  
R<sub>1</sub> representa una cadena lateral de un aminoácido seleccionado de Thr o Ser, sustituido con alquilo; y  
R<sub>3</sub> representa (a) la cadena lateral de un resto de aminoácido seleccionado de Asn o Gln, sustituido con aralquilo o (b) una cadena lateral de un aminoácido seleccionado de Asp o Glu, sustituido con alquilo;  
que comprende además la etapa de poner en contacto el compuesto de fórmula

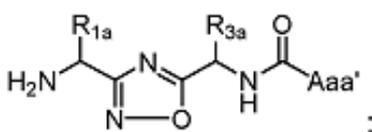
40



45

con un ácido, para formar un compuesto de fórmula

50



55

en donde  
Aaa' es un resto de aminoácido seleccionado de Thr y Ser; en donde el extremo C de este es un extremo libre, y en donde el resto hidroxilo de la cadena lateral de Thr o Ser está sustituido con alquilo;

R<sub>1a</sub> representa una cadena lateral de un aminoácido seleccionado de Ser y Thr; y

R<sub>3a</sub> representa la cadena lateral de un residuo de aminoácido seleccionado de Asn y Gln.

60