(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 998 139**

(51) Int. Cl.:

C07D 471/10 (2006.01)
A61K 31/438 (2006.01)
A61P 37/04 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 31/00 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **23.01.2019** **PCT/US2019/014738**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **01.08.2019** **WO19147662**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.01.2019** **E 19704161 (9)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.11.2024** **EP 3743425**

(54) Título: **Compuestos de 2,8-diacil-2,8-diazaespiro[5.5]undecano útiles como inmunomoduladores**

(30) Prioridad:

23.01.2018 US 201862620842 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
19.02.2025

(73) Titular/es:

BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY (100.00%)
Route 206 & Province Line Road
Princeton, NJ 08543, US

(72) Inventor/es:

YEUNG, KAP-SUN;
ZHU, JULIANG y
SCOLA, PAUL MICHAEL

(74) Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 998 139 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos de 2,8-diacil-2,8-diazaespiro[5.5]undecano útiles como inmunomoduladores

La presente divulgación se refiere en general a compuestos útiles como inhibidores de las interacciones proteína/proteína PD-1/PD-L1 y proteína/proteína CD80/PD-L1. En el presente documento se proporcionan compuestos, composiciones que comprenden dichos compuestos y métodos para su uso. La descripción se refiere además a composiciones farmacéuticas que comprenden al menos un compuesto de acuerdo con la divulgación que son útiles para el tratamiento de diversas enfermedades, incluyendo cáncer y enfermedades infecciosas.

La muerte programada-1 (CD279) es un receptor en linfocitos T que se ha demostrado que suprime las señales de activación del receptor de linfocitos T cuando está unido por cualquiera de sus ligandos, el ligando 1 de muerte programada (PD-L1, CD274, B7-H1) o PD-L2 (CD273, B7-DC) (Sharpe et al., Nat. Imm. 2007). Cuando los linfocitos T que expresan PD-1 entran en contacto con células que expresan sus ligandos, se reducen las actividades funcionales en respuesta a estímulos antigénicos, incluyendo la proliferación, la secreción de citocinas y la actividad citolítica. Las interacciones de PD-1/Ligando de PD regulan a la baja las respuestas inmunitarias durante la resolución de una infección o tumor, o durante el desarrollo de la auto-tolerancia (Keir Me, Butte MJ, Freeman GJ, et al. Annu. Rev. Immunol. 2008; 26: Epub). La estimulación antigénica crónica, tal como la que se produce durante la enfermedad tumoral o infecciones crónicas, da lugar a linfocitos T que expresan niveles elevados de PD-1 y son disfuncionales con respecto a la actividad hacia el antígeno crónico (revisado en Kim y Ahmed, Curr Opin Imm, 2010). Esto se denomina "agotamiento de linfocitos T". Los linfocitos B también muestran supresión y "agotamiento" de PD-1/ligando de PD.

También se ha demostrado que PD-L1 interacciona con CD80 (Butte MJ et al., Immunity 27:111-122 (2007)). Se ha demostrado que la interacción de PD-L1/CD80 sobre la expresión de las células inmunitarias es inhibidora. Se ha demostrado que el bloqueo de esta interacción anula esta interacción inhibidora (Paterson AM, et al., J Immunol., 187:1097-1105 (2011); Yang J, *et al*. J Immunol. 1 de agosto;187(3):1113-9 (2011)).

Se ha demostrado que el bloqueo de la interacción PD-1/PD-L1 usando anticuerpos contra PD-L1 restaura y aumenta la activación de linfocitos T en muchos sistemas. Los pacientes con cáncer avanzado se benefician de la terapia con un anticuerpo monoclonal contra PD-L1 (Brahmer et al., New Engl J Med 2012). Los modelos animales preclínicos de tumores han demostrado que el bloqueo de la vía de PD-1/PD-L1 por anticuerpos monoclonales puede mejorar la respuesta inmunitaria y dar lugar a la respuesta inmunitaria a diversos tumores histológicamente distintos (Dong H, Chen L. J Mol Med. 2003; 81(5):281-287; Dong H, Strome SE, Salamoa DR, et al. Nat Med. 2002; 8(8):793-800).

La interferencia con la interacción PD-1/PD-L1 también ha mostrado una actividad de linfocitos T mejorada en sistemas de infección crónica. La infección crónica por el virus de la coriomeningitis linfocítica crónica de ratones también muestra una mejor depuración del virus y una inmunidad restaurada con el bloqueo de PD-L1 (Barber DL, Wherry EJ, Masopust D, et al. Nature 2006; 439(7077):682-687). Los ratones humanizados infectados con VIH-1 muestran una protección mejorada contra la viremia y un agotamiento vírico reducido de linfocitos T CD4+ (Palmer et al., J. Immunol 2013). El bloqueo de PD-1/PD-L1 a través de anticuerpos monoclonales contra PD-L1 puede restaurar la funcionalidad específica de antígeno *in vitro* contra linfocitos T de pacientes con VIH (Day, Nature 2006; Petrovas, J. Exp. Med. 2006; Trautman, Nature Med. 2006; D'Souza, J. Immunol. 2007; Zhang, Blood 2007; Kaufmann, Nature Imm. 2007; Kasu, J. Immunol. 2010; Porichis, Blood 2011), pacientes con VHC [Golden-Mason, J. Virol. 2007; Jeung, J. Leuk. Biol. 2007; Urbani, J. Hepatol. 2008; Nakamoto, PLoS Path. 2009; Nakamoto, Gastroenterology 2008] o pacientes con VHB (Boni, , J. Virol. 2007; Fisicaro, Gastro. 2010; Fisicaro et al., Gastroenterology, 2012; Boni et al., Gastro., 2012; Penna et al., J Hep, 2012; Raziorrough, Hepatology 2009; Liang, World J Gastro. 2010; Zhang, Gastro. 2008).

También se ha demostrado que el bloqueo de la interacción PD-L1/CD80 estimula la inmunidad (Yang J., et al., J Immunol. 1 de agosto;187(3):1113-9 (2011)). Se ha demostrado que la estimulación inmunitaria resultante del bloqueo de la interacción PD-L1/CD80 se potencia a través de la combinación con el bloqueo de otras interacciones PD-1/PD-L1 o PD-1/PD-L2.

Se ha hipotetizado que las alteraciones en los fenotipos de las células inmunitarias son un factor importante en el choque séptico (Hotchkiss, et al., Nat Rev Immunol (2013)). Incluyen niveles incrementados de apoptosis de PD-1, PD-L1 y linfocitos T (Guignant, et al, Crit. Care (2011)). Los anticuerpos dirigidos a PD-L1 puede reducir el nivel de apoptosis de células inmunitarias (Zhang et al, Crit. Care (2011)). Además, los ratones que carecen de expresión de PD-1 son más resistentes a los síntomas del choque séptico que los ratones salvajes (Yang J., et al. J Immunol. 1 de agosto;187(3):1113-9 (2011)). Los estudios han revelado que el bloqueo de las interacciones de los anticuerpos que usan PD-L1 puede suprimir las respuestas inmunitarias inapropiadas y mejorar los síntomas de la enfermedad.

Además de mejorar las respuestas inmunológicas a antígenos crónicos, también se ha demostrado que el bloqueo de la ruta PD-1/PD-L1 mejora las respuestas a la vacunación, incluyendo la vacunación terapéutica en el contexto de la infección crónica (S. J. Ha, S. N. Mueller, E. J. Wherry et al., The Journal of Experimental Medicine, vol. 205, n.º 3, págs. 543-555, 2008.; A. C. Finnefrock, A. Tang, F. Li et al., *The Journal of Immunology*, vol. 182, n.º 2, págs. 980-987, 2009; M. -Y. Song, S. -H. Park, H. J. Nam, D. -H. Choi e Y.-C. Sung, *The Journal of Immunotherapy,* vol. 34, n.º

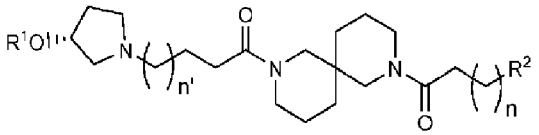
3, págs. 297-306, 2011).

La ruta PD-1 es una molécula inhibidora clave en el agotamiento de los linfocitos T que surge de la estimulación crónica del antígeno durante las infecciones crónicas y las enfermedades tumorales. Se ha demostrado que el bloqueo de la interacción PD-1/PD-L1 a través del direccionamiento a la proteína PD-L1 restaura las funciones inmunitarias de los linfocitos T específicos de antígeno *in vitro* e *in vivo,* incluyendo respuestas mejoradas a la vacunación en el establecimiento de una infección tumoral o crónica. Por consiguiente, se desean agentes que bloquean la interacción de PD-L1 con PD-1 o CD80.

El documento WO 2017/066227 divulga inhibidores de las interacciones proteína/proteína PD-1/PD-L1 y proteína/proteína CD80/PD-L1.

Los solicitantes encontraron compuestos potentes que tienen actividad como inhibidores de la interacción de PD-L1 con PD-1 y CD80, y por lo tanto, pueden ser útiles para la administración terapéutica para aumentar la inmunidad en cáncer o infecciones, incluyendo la vacuna terapéutica. Estos compuestos se proporcionan para ser útiles como productos farmacéuticos con estabilidad deseable, la biodisponibilidad, índice terapéutico y valores de toxicidad que son importantes para su capacidad de tratamiento.

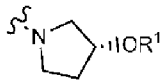
En un primer aspecto, la presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula (I)



(I),

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

n es 1 o 2;
n' es 0 o 1;
R^1 se selecciona de hidrógeno y bencilo; y
R^2 es



.

En un segundo aspecto, la presente divulgación proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

En un tercer aspecto, la presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula (I) para su uso en un método para potenciar, estimular, modular y/o aumentar la respuesta inmunitaria en un sujeto que lo necesite, comprendiendo dicho método administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En una primera realización del tercer aspecto, el método comprende además administrar un agente adicional antes, después o simultáneamente con el compuesto de fórmula (I) o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En una segunda realización, el agente adicional es un agente antimicrobiano, un agente antivírico, un agente citotóxico, un agente modulador de la expresión génica y/o un modificador de la respuesta inmunitaria.

En un cuarto aspecto, la presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula (I) para su uso un método para inhibir el crecimiento, proliferación o metástasis de células cancerosas en un sujeto que lo necesita, comprendiendo dicho método administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable. En una primera realización, el cáncer se selecciona de melanoma, carcinoma de células renales, cáncer de pulmón no microcítico escamoso (NSCLC), SCLC no escamoso, cáncer colorrectal, cáncer de próstata resistente a la castración, cáncer de ovario, cáncer gástrico, carcinoma hepatocelular, carcinoma pancreático, carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello, carcinomas del esófago, del tracto gastrointestinal y de mama, y neoplasia maligna hematológica.

En un quinto aspecto, la presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula (I) para su uso en un método para tratar una enfermedad infecciosa en un sujeto que lo necesita, comprendiendo el método administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En una primera realización del quinto aspecto, la enfermedad infecciosa está causada por un virus. En una segunda realización, el virus se selecciona de VIH, hepatitis A, hepatitis B, hepatitis C, Hepatitis D, virus herpes, papilomavirus

y virus de la gripe.

En un sexto aspecto, la presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula (I) para su uso en un método para tratar el choque séptico en un sujeto que lo necesita, comprendiendo el método administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En un séptimo aspecto, la presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula (I) o (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso como medicamento.

A menos que se indique específicamente de otro modo en el presente documento, las referencias hechas en singular también pueden incluir el plural. Por ejemplo, "un" y "una" pueden referirse a uno o a uno o más.

Como se usa en el presente documento, la expresión "compuesto o compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos" se refiere a al menos un compuesto, al menos una sal de los compuestos, o una combinación de los mismos. Por ejemplo, los compuestos de fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluye un compuesto de fórmula (I); dos compuestos de fórmula (I); una sal de un compuesto de fórmula (I); un compuesto de Fórmula (I) y una o más sales del compuesto de Fórmula (I); y dos o más sales de un compuesto de Fórmula (I).

A menos que se indique otra cosa, se supone que cualquier átomo con valencias no cubiertas tiene átomos de hidrógeno suficientes para cubrir las valencias.

A lo largo de la memoria descriptiva, un experto en la materia puede elegir los grupos y sustituyentes de los mismos para proporcionar restos y compuestos estables.

A continuación se enumeran las definiciones de diversos términos usados para describir la presente divulgación. Estas definiciones se aplican a los términos que se usan a lo largo de la memoria descriptiva (a menos que estén limitados de otro modo en casos específicos), ya sea de manera individual o como parte de un grupo más grande. Las definiciones expuestas en el presente documento tienen prioridad sobre las definiciones expuestas en cualquier patente, solicitud de patente y/o publicación de solicitud de patente a la que se hace referencia en el presente documento.

Como se usa en el presente documento, las formas en singular "un", "uno/a" y "el/la" incluyen referencias en plural, salvo que el contexto indique claramente otra cosa.

Los anillos bicíclicos de la presente divulgación pueden ser estructuras monocíclicas o bicíclicas condensadas, espirocíclicas o puenteadas.

El término "alcoxi C_1-C_4", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo C_1-C_4 unido al resto molecular precursor a través de un átomo de oxígeno.

El término "alcoxicarbonilo C_1-C_4", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alcoxi C_1-C_4 unido al resto molecular precursor a través de un grupo carbonilo.

El término "alquilo C_1-C_4", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo obtenido a partir de un hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificada que contiene de uno a cuatro átomos de carbono.

El término "amido", como se usa en el presente documento, se refiere a $-C(O)NH_2$.

El término "carbonilo", como se usa en el presente documento, se refiere a -C(O)-.

El término "carboxi", como se usa en el presente documento, se refiere a $-CO_2H$.

El término "ciano", como se usa en el presente documento, se refiere a -CN.

El término "formilo", como se usa en el presente documento, se refiere a -C(O)H.

Los términos "halo" y "halógeno", como se usa en el presente documento, se refieren a F, Cl, Br o I.

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

Los compuestos de fórmula (I) pueden formar sales que también están dentro del alcance de la presente divulgación. A menos que se indique otra cosa, se entiende que la referencia a un compuesto de la invención incluye la referencia

a una o más sales del mismo. El término "sal(es)" representa sales ácidas y/o básicas formadas con ácidos y bases inorgánicas y/u orgánicas. Además, el término "sal(es)" puede incluir zwitteriones (sales internas), por ejemplo, cuando un compuesto de fórmula (I) contiene tanto un resto básico, tal como una amina o un anillo de piridina o de imidazol, como un resto ácido, tal como un ácido carboxílico. Se prefieren las sales farmacéuticamente aceptables (es decir, no tóxicas, fisiológicamente aceptables), tales como, por ejemplo, sales de metal y amina aceptables en las que el catión no contribuye significativamente a la toxicidad o la actividad biológica de la sal. Sin embargo, pueden ser útiles otras sales, por ejemplo, en etapas de aislamiento o purificación, que pueden emplearse durante la preparación y, por lo tanto, se contemplan dentro del alcance de la divulgación. Se pueden formar sales de los compuestos de Fórmula (I), por ejemplo, haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (I) con una cantidad de ácido o base, tal como una cantidad equivalente, en un medio tal como uno en el que la sal precipita o en un medio acuoso seguido de liofilización.

Las sales de adición de ácidos de ejemplo incluyen acetatos (tales como los formados con ácido acético o ácido trihaloacético, por ejemplo, ácido trifluoroacético), adipatos, alginatos, ascorbatos, aspartatos, benzoatos, bencenosulfonatos, bisulfatos, boratos, butiratos, citratos, alcanforatos, alcanforsulfonatos, ciclopentanopropionatos, digluconatos, dodecilsulfatos, etanosulfonatos, fumaratos, glucoheptanoatos, glicerofosfatos, hemisulfatos, heptanoatos, hexanoatos, clorhidratos (formados con ácido clorhídrico), bromhidratos (formados con hidrogenobromuro), yodhidratos, maleatos (formados con ácido maleico), 2-hidroxietanosulfonatos, lactatos, metanosulfonatos (formados con ácido metanosulfónico), 2-naftalenosulfonatos, nicotinatos, nitratos, oxalatos, pectinatos, persulfatos, 3-fenilpropionatos, fosfatos, picratos, pivalatos, propionatos, salicilatos, succinatos, sulfatos (tal como los formados con ácido sulfúrico), sulfonatos (tal como los mencionados en el presente documento), tartratos, tiocianatos, toluenosulfonatos tales como tosilatos, undecanoatos, y similares.

Las sales básicas de ejemplo incluyen sales de amonio, sales de metales alcalinos, tales como sodio, litio y potasio; sales de metales alcalinotérreos, tales como sales de calcio y magnesio; bario, sales de cinc y aluminio; sales con bases orgánicas (por ejemplo, aminas orgánicas) tales como trialquilaminas tales como trietilamina, procaína, dibencilamina, N-bencil-β-fenetilamina, 1-efenamina, N,N'-dibenciletilen-diamina, deshidroabietilamina, N-etilpiperidina, bencilamina, diciclohexilamina o aminas farmacéuticamente aceptables similares y sales con aminoácidos tales como arginina, lisina y similares. Los grupos que contienen nitrógeno básico pueden cuaternizarse con agentes tales como haluros de alquilo inferior (por ejemplo, cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo, propilo y butilo), sulfatos de dialquilo (por ejemplo, sulfatos de dimetilo, dietilo, dibutilo y diamilo), haluros de cadena larga (por ejemplo, cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo, miristilo y estearilo), haluros de aralquilo (por ejemplo, bromuros de bencilo y fenetilo) y otros. Las sales preferidas incluyen sales monoclorhidrato, hidrogenosulfato, metanosulfonato, fosfato o nitrato.

Se conocen bien en la técnica diversas formas de profármacos y se describen en:

a) The Practice of Medicinal Chemistry, Camille G. Wermuth *et al.*, cap. 31, (Academic Press, 1996);
b) Design of Prodrugs, editado por H. Bundgaard, (Elsevier, 1985);
c) A Textbook of Drug Design and Development, P. Krogsgaard-Larson y H. Bundgaard, eds. cap. 5, págs. 113 - 191 (Harwood Academic Publishers, 1991); y
d) Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism, Bernard Testa and Joachim M. Mayer, (Wiley-VCH, 2003).

Además, los compuestos de fórmula (I), después de su preparación, se pueden aislar y purificar para obtener una composición que contiene una cantidad en peso igual a o superior al 99 % de un compuesto de fórmula (I) ("sustancialmente puro"), la cual se usa o se formula después tal como se describe en el presente documento. Dichos compuestos de fórmula (I) "sustancialmente puros" se contemplan también en el presente documento como parte de la presente divulgación.

"Compuesto estable" y "estructura estable" pretenden indicar un compuesto que es lo suficientemente robusto para sobrevivir al aislamiento hasta un grado de pureza útil a partir de una mezcla de reacción y su formulación en un agente terapéutico eficaz. La presente divulgación pretende incluir los compuestos estables.

"Cantidad terapéuticamente eficaz" pretende incluir una cantidad de un compuesto de la presente divulgación solo o una cantidad de la combinación de compuestos reivindicados o una cantidad de un compuesto de la presente divulgación en combinación con otros principios activos eficaces para inhibir las interacciones proteína/proteína PD-1/PD-L1 y/o proteína/proteína CD80/PD-L1 o eficaces para tratar o prevenir cáncer o enfermedades infecciosas, tales como choque séptico, VIH o hepatitis B, hepatitis C y hepatitis D.

Como se usa en el presente documento, "tratar" o "tratamiento" cubren el tratamiento de una patología en un mamífero, particularmente en un ser humano, e incluyen: (a) prevenir la aparición de la patología en un mamífero, en particular, cuando dicho mamífero tiene predisposición a la patología pero aún no se ha diagnosticado que la tenga; (b) inhibir la patología, es decir, detener su desarrollo; y/o (c) aliviar la patología, es decir, provocar la regresión de la patología.

Debe entenderse que la presente divulgación abarca todas las formas estereoquímicas isoméricas o sus mezclas, que poseen la capacidad de inhibir las interacciones proteína/proteína PD-1/PD-L1 y/o proteína/proteína CD80/PD-L1. Los estereoisómeros individuales de los compuestos se pueden preparar sintéticamente a partir de materiales de partida

disponibles comercialmente que contienen centros quirales o mediante la preparación de mezclas de productos enantioméricos, seguido de separación, tal como conversión a una mezcla de diastereómeros, seguido de separación o recristalización, técnicas cromatográficas o separación directa de enantiómeros en columnas de cromatografía quiral. Los compuestos de partida de estereoquímica particular están disponibles comercialmente o se pueden producir y resolver mediante técnicas conocidas en la técnica.

Los compuestos de la presente divulgación están destinados a incluir todos los isótopos de átomos que aparecen en los presentes compuestos. Los isótopos incluyen aquellos átomos que tienen el mismo número atómico pero diferentes números másicos. A modo de ejemplo general y sin limitación, los isótopos de hidrógeno incluyen deuterio (D) y tritio (T). Los isótopos de carbono incluyen ^{13}C y ^{14}C. Los compuestos de la divulgación marcados isotópicamente pueden prepararse generalmente mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica o mediante procesos análogos a aquellos descritos en el presente documento, usando un reactivo marcado isotópicamente apropiado en lugar del reactivo no marcado empleado de otro modo. Por ejemplo, metilo ($-CH_3$) también incluye grupos metilo deuterados tales como $-CD_3$.

Los compuestos de acuerdo con la fórmula (I) y/o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden administrarse por cualquier medio adecuado para la afección a tratar, que puede depender de la necesidad de tratamiento específico de sitio o la cantidad de compuesto de fórmula (I) a administrar. También se incluye dentro de esta divulgación una clase de composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de Fórmula (I) y/o sales farmacéuticamente aceptables del mismo; y uno o más portadores y/o diluyentes y/o adyuvantes no tóxicos, farmacéuticamente aceptables (denominados en el presente documento colectivamente como materiales "portadores") y, si se desea, otros principios activos. Los compuestos de fórmula (I) se pueden administrar por cualquier vía adecuada, preferiblemente en forma de una composición farmacéutica adaptada a tal ruta, y en una dosis eficaz para el tratamiento previsto. Los compuestos y composiciones de la presente divulgación pueden, por ejemplo, administrarse por vía oral, mucosa, rectal o parenteral incluyendo por vía intravascular, intravenosa, intraperitoneal, subcutánea, intramuscular y intraesternal en formulaciones de unidades de dosificación que contienen transportadores, adyuvantes y vehículos farmacéuticamente aceptables convencionales. Por ejemplo, el transportador farmacéutico puede contener una mezcla de manitol o lactosa y celulosa microcristalina. La mezcla puede contener componentes adicionales tales como un agente lubricante, por ejemplo, estearato de magnesio, y un agente disgregante tal como crospovidona. Puede llenarse una cápsula o formarse un comprimido con la mezcla de transportador. La composición farmacéutica se puede administrar en forma de una forma farmacéutica oral o una infusión, por ejemplo.

Para la administración oral, la composición farmacéutica puede estar en forma de, por ejemplo, un comprimido, cápsula, cápsula líquida, una suspensión o un líquido. La composición farmacéutica se prepara preferiblemente en forma de una unidad de dosificación que contiene una cantidad particular del principio activo. Por ejemplo, la composición farmacéutica puede proporcionarse en forma de un comprimido o cápsula que comprende una cantidad de principio activo en el intervalo de aproximadamente 0,1 a 1000 mg, preferiblemente de aproximadamente 0,25 a 250 mg, y más preferiblemente de aproximadamente 0,5 a 100 mg. Una dosis diaria adecuada para un ser humano u otro mamífero puede variar ampliamente dependiendo del estado del paciente y otros factores, sino que, se puede determinar usando métodos rutinarios.

Cualquier composición farmacéutica contemplada en el presente documento puede, por ejemplo, administrarse por vía oral mediante cualquier preparación oral aceptable y adecuada. Las preparaciones orales de ejemplo, incluyen, pero sin limitación, por ejemplo, comprimidos, trociscos, pastillas para chupar, suspensiones acuosas y oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras y blandas, cápsulas líquidas, jarabes y elixires. Las composiciones farmacéuticas previstas para administración oral se pueden preparar de acuerdo con cualquier método conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas destinadas a la administración oral. Para proporcionar preparaciones farmacéuticamente aceptables, una composición farmacéutica de acuerdo con la divulgación puede contener al menos un agente seleccionado de agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes, emolientes, antioxidantes y agentes conservantes.

Un comprimido puede, por ejemplo, preparase mezclando al menos un compuesto de fórmula (I) y/o al menos una sal farmacéuticamente aceptable del mismo con al menos un excipiente no tóxico farmacéuticamente aceptable adecuado para la fabricación de comprimidos. Los excipientes ilustrativos incluyen, pero sin limitación, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como, por ejemplo, carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa, fosfato de calcio y fosfato de sodio; agentes de granulación y disgregación, tales como, por ejemplo, celulosa microcristalina, croscarmelosa de sodio, almidón de maíz y ácido algínico; agentes aglutinantes, tales como, por ejemplo, almidón, gelatina, polivinilpirrolidona y goma arábiga; y agentes lubricantes, tales como, por ejemplo, estearato de magnesio, ácido esteárico y talco. Además, un comprimido puede estar sin recubrir o recubierto mediante técnicas conocidas para enmascarar el mal sabor de un fármaco con sabor desagradable o retrasar la disgregación y la absorción del principio activo en el tubo digestivo, manteniendo de este modo los efectos del principio activo durante un periodo más prolongado. Los materiales enmascarantes del sabor hidrosolubles ilustrativos, incluyen, pero sin limitación, hidroxipropil-metilcelulosa e hidroxipropilcelulosa. Los materiales retardantes de ejemplo, incluyen, pero sin limitación, etilcelulosa y acetato butirato de celulosa.

Las cápsulas de gelatina dura pueden, por ejemplo, prepararse mezclando al menos un compuesto de fórmula (I) y/o al menos una sal del mismo con al menos un diluyente sólido inerte, tales como, por ejemplo, carbonato de calcio; fosfato de calcio; y caolín.

Las cápsulas de gelatina blanda pueden, por ejemplo, pueden prepararse mezclando al menos un compuesto de fórmula (I) y/o al menos una sal farmacéuticamente aceptable del mismo con al menos un vehículo soluble en agua, tales como, por ejemplo, polietilenglicol; y al menos un medio oleoso, tales como, por ejemplo, aceite de cacahuete, parafina líquida y aceite de oliva.

Se puede preparar una suspensión acuosa, por ejemplo, mezclando al menos un compuesto de fórmula (I) y/o al menos una sal farmacéuticamente aceptable del mismo con al menos un excipiente adecuado para la fabricación de una suspensión acuosa. Los excipientes ilustrativos adecuados para la fabricación de una suspensión acuosa, incluyen, pero sin limitación, por ejemplo, agentes de suspensión, tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato de sodio, ácido algínico, polivinilpirrolidona, goma de tragacanto y goma arábiga; agentes de dispersión o humectantes, tales como, por ejemplo, un fosfátido de origen natural, por ejemplo, lecitina; productos de condensación de óxido de alquileno con ácidos grasos, tales como, por ejemplo, estearato de polioxietileno; productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, tales como, por ejemplo, heptadecaetilenoxicetanol; productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y hexitol, tales como, por ejemplo, monooleato de polioxietilen sorbitol; y productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, tales como, por ejemplo, monooleato de polietilensorbitán. Una suspensión acuosa también puede contener al menos un conservante, tales como, por ejemplo, p-hidroxibenzoato de etilo y n-propilo; al menos un agente colorante; al menos un agente saporífero; y/o al menos un agente edulcorante, incluyendo, pero sin limitación, por ejemplo, sacarosa, sacarina y aspartamo.

Las suspensiones oleosas pueden, por ejemplo, prepararse suspendiendo al menos un compuesto de fórmula (I) y/o al menos una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en un aceite vegetal, tales como, por ejemplo, aceite de cacahuete; aceite de oliva; aceite de sésamo; y aceite de coco; o en aceite mineral, tales como, por ejemplo, parafina líquida. Una suspensión oleosa también puede contener al menos un agente espesante, tales como, por ejemplo, cera de abeja; parafina dura; y alcohol cetílico. Para proporcionar una suspensión oleosa de sabor agradable, pueden añadirse a la suspensión oleosa al menos uno de los agentes edulcorantes ya descritos anteriormente en el presente documento, y/o al menos un agente saborizante. Una suspensión oleosa puede contener además al menos un conservante, incluyendo, pero sin limitación, por ejemplo, un antioxidante, tales como, por ejemplo, hidroxianisol butilado y alfa-tocoferol.

Los polvos y gránulos dispersables pueden, por ejemplo, mezclando al menos un compuesto de fórmula (I) y/o al menos una sal farmacéuticamente aceptable del mismo con al menos un agente dispersante y/o humectante; al menos un agente de suspensión; y/o al menos un conservante. Los agentes de dispersión, agentes humectantes y agentes de suspensión adecuados son como ya se ha descrito anteriormente. Los conservantes ilustrativos incluyen, pero sin limitación, por ejemplo, antioxidantes, por ejemplo, ácido ascórbico. Además, los polvos y gránulos dispersables también pueden contener al menos un excipiente, incluyendo, pero sin limitación, por ejemplo, agentes edulcorantes; agentes saporíferos; y agentes colorantes.

Una emulsión de al menos un compuesto de fórmula (I) y/o al menos una sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede, por ejemplo, prepararse como una emulsión de aceite en agua. La fase oleosa de las emulsiones que comprenden compuestos de fórmula (I) puede estar constituida a partir de ingredientes conocidos de una manera conocida. La fase oleosa se puede proporcionar por, pero sin limitación, por ejemplo, un aceite vegetal, tales como, por ejemplo, aceite de oliva y aceite de cacahuete; un aceite mineral, tales como, por ejemplo, parafina líquida; y mezclas de los mismos. Si bien la fase puede comprender simplemente un emulsionante, puede comprender una mezcla de al menos un emulsionante con una grasa o un aceite, o con tanto una grasa como un aceite. Los agentes emulsionantes adecuados incluyen, pero sin limitación, por ejemplo, fosfátidos de origen natural, por ejemplo, lecitina de soja; ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, tales como, por ejemplo, monooleato de sorbitán; y productos de condensación de ésteres parciales con óxido de etileno, tales como, por ejemplo, monooleato de polioxietilen sorbitán. Preferiblemente, se incluye un emulsionante hidrófilo junto con un emulsionante lipófilo que actúa como estabilizante. También se prefiere incluir tanto un aceite como una grasa. En conjunto, el uno o más emulsionantes, con o sin uno o más estabilizantes forman lo que se denomina cera emulsionante y la cera, junto con el aceite y la grasa forman la denominada base de ungüento emulsionante que forma la fase oleosa dispersada de las formulaciones de crema. Una emulsión puede contener también un agente edulcorante, un agente aromatizante, un conservante y/o un antioxidante. Los emulsionantes y estabilizadores de emulsión adecuados para su uso en la formulación de la presente divulgación incluyen Tween 60, Span 80, alcohol cetoestearílico, alcohol miristílico, monoestearato de glicerilo, laurilsulfato de sodio, diestearato de glicerilo solo o con una cera, u otros materiales bien conocidos en la técnica.

Los compuestos de fórmula (I) y/o al menos una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos pueden, por ejemplo, administrarse también por vía intravenosa, subcutánea y/o intramuscular mediante cualquier forma inyectable adecuada y farmacéuticamente aceptable. Las formas inyectables de ejemplo incluyen, pero sin limitación, por

ejemplo, soluciones acuosas estériles que comprenden vehículos y disolventes aceptables, tales como, por ejemplo, agua, solución de Ringer y solución isotónica de cloruro de sodio; microemulsiones estériles de aceite en agua; y suspensiones acuosas u oleaginosas.

Las formulaciones para administración parenteral pueden estar en forma de disoluciones o suspensiones inyectables estériles isotónicas acuosas o no acuosas. Estas soluciones y suspensiones pueden prepararse a partir de polvos o gránulos estériles, usando uno o más de los transportadores o diluyentes mencionados para su uso en las formulaciones para administración oral o utilizando otros agentes de dispersión o humectantes y agentes de suspensión adecuados. Los compuestos pueden disolverse en agua, polietilenglicol, propilenglicol, etanol, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, aceite de cacahuete, aceite de sésamo, alcohol bencílico, cloruro de sodio, goma de tragacanto y/o diversos tampones. Otros adyuvantes y modos de administración se conocen bien y ampliamente en la técnica farmacéutica. El principio activo puede administrarse también por inyección como una composición con transportadores adecuados incluyendo solución salina, dextrosa o agua, o con ciclodextrina (es decir, Captisol), solubilización de codisolvente (es decir, propilenglicol) o solubilización micelar (es decir, Tween 80).

La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse están el agua, la solución de Ringer y la solución de cloruro de sodio isotónica. Además, estériles, se usan convencionalmente en forma de un disolvente o un medio de suspensión. Para este fin puede emplearse cualquier aceite suave no volátil, incluyendo monoglicéridos o diglicéridos sintéticos. Además, los ácidos grasos tales como ácido oleico son útiles en la preparación de inyectables.

Una microemulsión inyectable estéril de aceite en agua puede, por ejemplo, prepararse 1) disolviendo al menos un compuesto de fórmula (I) en una fase oleosa, tales como, por ejemplo, una mezcla de aceite de soja y lecitina; 2) combinando la Fórmula (I) que contiene la fase oleosa con una mezcla de agua y glicerol; y 3) procesando la combinación para formar una microemulsión.

Una suspensión acuosa u oleaginosa estéril puede prepararse en conformidad con métodos ya conocidos en la técnica. Por ejemplo, se puede preparar una solución o suspensión acuosa estéril con un diluyente o disolvente no tóxico parenteralmente aceptable, tales como, por ejemplo, 1,3-butano diol; y se puede preparar una suspensión oleaginosa estéril con un disolvente o medio de suspensión aceptable no tóxico estéril, tales como, por ejemplo, aceites no volátiles estériles, por ejemplo, monoglicéridos o diglicéridos sintéticos; y ácidos grasos, tales como, por ejemplo, ácido oleico.

Los transportadores, adyuvantes y vehículos farmacéuticamente aceptables que pueden usarse en las composiciones farmacéuticas de esta divulgación incluyen, pero sin limitación, intercambiadores iónicos, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, sistemas de suministro de fármaco autoemulsionantes (SEDDS, por sus siglas en inglés), tales como succinato de d-alfa-tocoferol polietilenglicol 1000, tensioactivos utilizados en formas de dosificación farmacéuticas tales como Tweens, aceite de ricino polietoxilado tal como tensioactivo CREMOPHOR (BASF), u otras matrices poliméricas de suministro similares, proteínas séricas, tales como seroalbúmina humana, sustancias tamponantes tales como fosfatos, glicina, ácido sórbico, sorbato de potasio, mezclas de glicéridos parciales de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrolitos, tales como sulfato de protamina, disodium hidrogenofosfato, hidrogenofosfato de potasio, cloruro de sodio, sales de cinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinilpirrolidona, sustancias a base de celulosa, polietilenglicol, carboximetilcelulosa sódica, poliacrilatos, ceras, polímeros de bloque de polietileno-polioxipropileno, polietilenglicol y lanolina. Ciclodextrinas tales como alfa, beta y gamma-ciclodextrina o derivados modificados químicamente tales como hidroxialquilciclodextrinas, incluyendo 2 y 3-hidroxipropil-ciclodextrinas, u otros derivados solubilizados para mejorar la liberación de compuestos de las fórmulas desveladas en el presente documento.

Los compuestos farmacéuticamente activos de esta divulgación pueden procesarse de acuerdo con procedimientos convencionales de farmacia para producir agentes medicinales para administración a pacientes, incluidos seres humanos y otros mamíferos. Las composiciones farmacéuticas pueden someterse a operaciones farmacéuticas convencionales tales como esterilización y/o pueden contener adyuvantes convencionales, tales como conservantes, estabilizadores, agentes humectantes, emulsionantes, tampones, etc. Adicionalmente, pueden prepararse comprimidos y píldoras con recubrimientos entéricos. Dichas composiciones también pueden comprender adyuvantes, tales como agentes humectantes, edulcorantes, agentes saporíferos y perfumantes.

Las cantidades de compuestos que se administran y el régimen de dosificación para tratar una enfermedad con los compuestos y/o composiciones de esta divulgación dependen de una diversidad de factores, incluyendo la edad, el peso, el sexo, la afección médica del sujeto, el tipo de enfermedad, la gravedad de la enfermedad, la vía y frecuencia de administración, y el compuesto particular empleado. Por lo tanto, la pauta posológica puede variar ampliamente, pero se puede determinar de manera rutinaria utilizando métodos convencionales. Una dosis diaria de aproximadamente 0,001 a 100 mg/kg de peso corporal, preferiblemente entre aproximadamente 0,0025 y aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal y mucho más preferiblemente entre aproximadamente 0,005 a 10 mg/kg de peso corporal, puede ser apropiada. La dosis diaria puede administrarse en una a cuatro dosis por día. Otras pautas posológicas incluyen una dosis a la semana y una dosis por ciclo de dos días.

Con fines terapéuticos, los compuestos activos de esta divulgación se combinan normalmente con uno o más adyuvantes apropiados para la vía de administración indicada. Si se administran por vía oral, los compuestos pueden mezclarse con lactosa, sacarosa, polvo de almidón, ésteres de celulosa de ácidos alcanoicos, ésteres alquílicos de celulosa, talco, ácido esteárico, estearato de magnesio, óxido de magnesio, sales de sodio y calcio de ácidos fosfórico y sulfúrico, gelatina, goma arábiga, alginato de sodio, polivinilpirrolidona y/o alcohol polivinílico, y a continuación se comprimen o encapsulan para una administración conveniente. Dichas cápsulas o comprimidos pueden contener una formulación de liberación controlada que se puede proporcionar en una dispersión de compuesto activo en hidroxipropilmetilcelulosa.

Las composiciones farmacéuticas de esta divulgación comprenden al menos un compuesto de Fórmula (I) y/o al menos una de sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y opcionalmente un agente adicional seleccionado de cualquier transportador, adyuvante y vehículo farmacéuticamente aceptable. Las composiciones alternativas de esta divulgación comprenden un compuesto de la fórmula (I) descrito en el presente documento, o un profármaco del mismo, y un portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos de la divulgación inhiben la interacción proteína/proteína PD-1/PD-L1 en un bloqueo de PD-L1. El bloqueo de PD-L1 puede mejorar la respuesta inmune a células cancerosas y las enfermedades infecciosas en mamíferos, incluyendo seres humanos.

En un aspecto, la presente divulgación se refiere a un compuesto de fórmula (I) para su uso en el tratamiento de un sujeto *in vivo* usando un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo de tal manera que se inhibe el crecimiento de tumores cancerosos. Un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo puede ser para su uso en solitario para inhibir el crecimiento de tumores cancerosos. Como alternativa, un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo puede ser para su uso junto con otros agentes inmunogénicos o tratamientos estándar contra el cáncer, como se describe a continuación.

La divulgación proporciona un método para inhibir el crecimiento de células tumorales en un sujeto, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo.

El método para tratar el cáncer comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo. Los ejemplos de cánceres incluyen aquellos cuyo crecimiento se puede inhibir usando compuestos de la divulgación incluyen cánceres que responden habitualmente a inmunoterapia. Los ejemplos no limitantes de cánceres preferidos para tratamiento incluyen melanoma (por ejemplo, melanoma metastásico maligno), cáncer renal (p. ej., carcinoma de células claras), cáncer de próstata (por ejemplo, adenocarcinoma de próstata refractario a hormonas), cáncer de mama, cáncer de colon y cáncer de pulmón (por ejemplo, cáncer de pulmón no microcítico). Además, la divulgación incluye neoplasias refractarias o recurrentes cuyo crecimiento se puede inhibir usando los compuestos de la divulgación.

Los ejemplos de otros cánceres que pueden tratarse usando los métodos de la divulgación incluyen cáncer de hueso, cáncer de páncreas, cáncer de piel, cáncer de cabeza o cuello, melanoma maligno cutáneo o intraocular, cáncer de útero, cáncer de ovario, cáncer rectal, cáncer de la región anal, cáncer de estómago, cáncer de testículo, cáncer de útero, carcinoma de las trompas de Falopio, carcinoma del endometrio, carcinoma del cuello uterino, carcinoma de la vagina, carcinoma de la vulva, enfermedad de Hodgkin, linfoma no hodgkiniano, cáncer del esófago, cáncer del intestino delgado, cáncer del sistema endocrino, cáncer de la glándula tiroides, cáncer de la glándula paratiroidea, cáncer de glándula suprarrenal, sarcoma de tejido blando, 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 la vejiga, cáncer del riñón o la uretra, 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 hipofisario, sarcoma de Kaposi, cáncer epidermoide, cáncer de células escamosas, linfoma de linfocitos T, cánceres inducidos ambientalmente incluyendo aquellos inducidos por amianto y combinaciones de dichos cánceres. La presente divulgación también es útil para el tratamiento de cánceres metastásicos, en especial, cánceres metastásicos que expresan PD-L1 (Iwai et al. (2005) Int. Immunol. 17:133-144).

Opcionalmente, los compuestos de Fórmula (I) o sales de los mismos pueden combinarse con otro agente inmunogénico, tal como células cancerosas, antígenos tumorales purificados (incluyendo proteínas recombinantes, péptidos y moléculas de carbohidratos), células y células transfectadas con genes que codifican citoquinas inmunoestimulantes (He et al. (2004) *J. Immunol.* 173:4919-28). Los ejemplos no limitantes de vacunas tumorales que se pueden usar incluyen péptidos de antígenos de melanoma, tales como péptidos de gp100, antígenos MAGE, Trp-2, MART1 y/o tirosinasa, o células tumorales transfectadas para expresar la citocina GM-CSF.

En los seres humanos, se ha demostrado que algunos tumores son inmunogénicos tales como melanomas. Se anticipa que al elevar el umbral de activación de linfocitos T por bloqueo de PD-L1, se espera que las respuestas tumorales se activen en el huésped.

El bloqueo PD-L1 puede combinarse con un protocolo de vacunación. Se han ideado muchas estrategias experimentales para la vacunación contra tumores (véase Rosenberg, S., 2000, "Development of Cancer Vaccines", ASCO Educational Book Spring: 60-62; Logothetis, C., 2000, ASCO Educational Book Spring: 300-302; Khayat, D. 2000, ASCO Educational Book Spring: 414-428; Foon, K. 2000, ASCO Educational Book Spring: 730-738; véase también Restifo, N. y Sznol, M., "Cancer Vaccines", cap. 61, págs. 3023-3043 en DeVita, V. et al. (eds.), 1997, "Cancer: Principles and Practice of Oncology. Quinta Edición). En una de estas estrategias, se prepara una vacuna usando células tumorales autólogas o alogénicas. Se ha demostrado que estas vacunas celulares son más eficaces cuando las células tumorales se someten a transducción para expresar GM-CSF. Se ha demostrado que el GM-CSF es un potente activador de la presentación de antígenos para la vacunación de tumores (Dranoff et al. (1993) Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 90: 3539-43).

El estudio de la expresión génica y los patrones de expresión génica a gran escala en diversos tumores ha conducido a la definición de los denominados antígenos específicos de tumores (Rosenberg, S A (1999) *Immunity* 10: 281-7). En muchos casos, estos antígenos específicos de tumor son antígenos de diferenciación expresados en los tumores y en la célula de la que se originó el tumor, por ejemplo, antígenos de melanocitos gp100, antígenos MAGE y Trp-2. Y lo que es más importante, se puede demostrar que muchos de estos antígenos son las dianas de linfocitos T específicos a tumor encontrados en el hospedador. El bloqueo de PD-L1 se puede usar junto con una colección de proteínas recombinantes y péptidos expresados en un tumor para generar una respuesta inmune a estas proteínas. Estas proteínas son normalmente vistas por el sistema inmunitario como antígenos propios y, por lo tanto, son tolerantes a ellos. El antígeno tumoral también puede incluir la proteína telomerasa, que se requiere para la síntesis de telómeros de cromosomas y que se expresa en más del 85 % de los cánceres humanos y en solo un número limitado de tejidos somáticos (Kim, N et al. 1994) Science 266: 2011-2013). (Estos tejidos somáticos pueden protegerse del ataque inmunitario por diversos medios). El antígeno tumoral también puede ser "neo-antígenos" expresados en células cancerosas debido a mutaciones somáticas que alteran la secuencia proteica o crean proteínas de fusión entre dos secuencias no relacionadas (es decir, bcr-abl en el cromosoma Filadelfia), o idiotipo de tumores de linfocitos B.

Otras vacunas de tumores pueden incluir las proteínas de virus implicados en cánceres humanos tales como virus del papiloma humano (HPV), virus de la hepatitis (VHB, VHD y VHC) y virus del herpes sarcoma de Kaposi (KHSV). Otra forma de antígeno específico de tumor que se puede usar junto con el bloqueo de PD-L1 se purifica proteínas de choque térmico (HSP) aisladas del tejido tumoral. Estas proteínas de choque térmico contienen fragmentos de proteínas de las células tumorales y estas HSP son altamente eficientes en la administración a las células que presentan antígeno para provocar la inmunidad tumoral (Suot, R y Srivastava, P (1995) Science 269:1585-1588; Tamura, Y. et al. (1997) Science 278:117-120).

Las células dendríticas (DC) son potentes células presentadoras de antígeno que pueden usarse para preparar respuestas específicas de antígeno. Las DC pueden producirse ex vivo y cargarse con diversos antígenos de proteínas y péptidos, así como con extractos de células tumorales (Nestle, F. et al. (1998) Nature Medicine 4: 328-332). Las CD también pueden ser transducidas por medios genéticos para expresar también estos antígenos tumorales. Las DC también se han fusionado directamente a células tumorales con el propósito de inmunización (Kugler, A. et al. (2000) Nature Medicine 6:332-336). Como método de vacunación, La inmunización con DC puede combinarse eficazmente con el bloqueo de PD-L1 para activar respuestas antitumorales más potentes.

El bloqueo de PD-L1 también se puede combinar con tratamientos estándar contra el cáncer. El bloqueo de PD-L1 puede combinarse eficazmente con regímenes quimioterapéuticos. En estos casos, puede ser posible reducir la dosis de reactivo quimioterapéutico administrado (Mokyr, M. et al. (1998) Cancer Research 58: 5301 -5304). Un ejemplo de dicha combinación es un compuesto de esta divulgación en combinación con dacarbazina para el tratamiento de melanoma. Otro ejemplo de dicha combinación es un compuesto de esta divulgación en combinación con interleucina-2 (IL-2) para el tratamiento de melanoma. El fundamento científico detrás del uso combinado de bloqueo de PD-L1 y quimioterapia es que la muerte celular, que es una consecuencia de la acción citotóxica de la mayoría de los compuestos quimioterapéuticos, debería dar lugar a niveles incrementados de antígeno tumoral en la ruta de presentación del antígeno. Otras terapias combinadas que pueden dar como resultado una sinergia con el bloqueo de PD-L1 a través de la muerte celular son la radiación, cirugía y privación de hormonas. Cada uno de estos protocolos crea una fuente de antígeno tumoral en el hospedador. Los inhibidores de la angiogénesis también pueden combinarse con el bloqueo de PD-L1. La inhibición de la angiogénesis conduce a la muerte de células tumorales que pueden alimentar el antígeno tumoral en las rutas de presentación del antígeno hospedador.

Los compuestos de esta divulgación también pueden usarse en combinación con compuestos biespecíficos que dirigen las células efectoras que expresan receptores Fc alfa o Fc gamma a células tumorales (véase, por ejemplo, las Pat. de EE.UU. N.º 5922845 y 5837243. Se pueden usar compuestos biespecíficos para dirigir dos antígenos separados. Por ejemplo, se han usado compuestos biespecíficos del receptor anti-Fc/antígeno anti-tumor (por ejemplo, Her-2/neu) para dirigir macrófagos a sitios de tumor. Este direccionamiento puede activar más eficazmente las respuestas tumorales específicas. El brazo de linfocitos T de estas respuestas se vería aumentado por el uso del bloqueo de PD-L1. Como alternativa, el antígeno puede administrarse directamente a las DC mediante el uso de compuestos biespecíficos que se unen al antígeno tumoral y un marcador de superficie celular específico de células dendríticas.

Los tumores evaden la vigilancia inmunitaria del hospedador por una gran diversidad de mecanismos. Muchos de estos mecanismos pueden ser superados por la inactivación de proteínas que son expresadas por los tumores y que son inmunosupresoras. Estas incluyen entre otras TGF-beta (Kehrl, J. et al. (1986) J. Exp. Med. 163: 1037-1050), IL-10 (Howard, M. & O'Garra, A. (1992) Immunology Today 13: 198-200) y ligando Fas (Hahne, M. et al. (1996) Science 274: 1363-1365). Los inhibidores que se unen y bloquean cada una de estas entidades pueden usarse junto con los compuestos de esta divulgación para contrarrestar los efectos del agente inmunosupresor y favorecer las respuestas inmunitarias del tumor por parte del huésped.

Los compuestos que activan la capacidad de respuesta inmune del huésped pueden usarse junto con bloqueo de PD-L1. Estos incluyen moléculas en la superficie de las células dendríticas que activan la función DC y la presentación del antígeno. Los compuestos anti-CD40 son capaces de sustituir eficazmente la actividad auxiliar de los linfocitos T (Ridge, J. et al. (1998) Nature 393: 474-478) y pueden usarse junto con la obstrucción de PD-L1 (Ito, N. et al. (2000) Immunobiology 201 (5) 527-40). Los compuestos activadores de moléculas coestimuladoras de linfocitos T, como CTLA-4 (por ejemplo, patente de Estados Unidos n.º 5.811.097), OX-40 (Weinberg, A. et al. (2000) Immunol 164: 2160-2169), 4-1BB (Melero, I. et al. (1997) Nature Medicine 3: 682-685 (1997) y ICOS (Hutloff, A. et al. (1999) Nature 397: 262-266) también pueden proporcionar un aumento de los niveles de activación de linfocitos T.

El trasplante de médula ósea se utiliza actualmente para tratar una diversidad de tumores de origen hematopoyético. Mientras que la enfermedad del injerto contra huésped es una consecuencia de este tratamiento, el beneficio terapéutico puede obtenerse a partir de respuestas de injerto frente a tumor. El bloqueo de PD-L1 se puede usar para aumentar la eficacia de los linfocitos T específicos de tumor injertados de donante.

Otros métodos de la divulgación se usan para tratar pacientes que han estado expuestos a toxinas o patógenos particulares. Por consiguiente, otro aspecto de la divulgación proporciona un método para tratar una enfermedad infecciosa en un sujeto que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o sales del mismo.

Similar a su aplicación a los tumores como se ha analizado anteriormente, el compuesto de Fórmula (I) o sales del mismo, se puede usar en solitario, o como coadyuvante, en combinación con vacunas, para estimular la respuesta inmunitaria a patógenos, toxinas y auto-antígenos. Los ejemplos de agentes patógenos para los que este enfoque terapéutico puede ser particularmente útil, incluyen patógenos para los que actualmente no existe una vacuna eficaz, o patógenos para los cuales las vacunas convencionales son menos que completamente eficaces. Estas incluyen, pero sin limitación, VIH, Hepatitis (A, B, C o D), gripe, herpes, giardia, malaria, *Leishmania*, *Staphylococcus aureus*, Pseudomonas Aeruginosa. El bloqueo de PD-L1 es particularmente útil contra infecciones establecidas por agentes tales como VIH que presentan antígenos alterados durante el curso de las infecciones. Estos nuevos epítopos se reconocen como extraños en el momento de la administración, provocando así una fuerte respuesta de linfocitos T que no se ve atenuada por señales negativas a través de PD-1.

Algunos ejemplos de virus patógenos que causan infecciones tratables mediante métodos de la divulgación incluyen VIH, hepatitis (A, B, C o D), herpes virus (por ejemplo, VVZ, HSV-1, HAV-6, HHv-7, HHV-8, HSV-2, CMV y virus de Epstein-Barr), adenovirus, virus de la gripe, flavivirus, ecovirus, rinovirus, virus coxsackie, cornovirus, virus sincitial respiratorio, virus de las paperas, rotavirus, virus del sarampión, virus de la rubeola, parvovirus, virus vaccinia, virus HTLV, virus del dengue, virus del papiloma, virus de molusco, poliovirus, virus de la rabia, virus JC y virus de la encefalitis arbovírica.

Algunos ejemplos de bacterias patógenas que causan infecciones tratables mediante procedimientos de la divulgación incluyen clamidia, bacterias rickettsiales, micobacterias, estafilococos, estreptococos, neumonococos, meningococos y conococos, klebsiella, proteus, serratia, pseudomonas, legionella, difteria, salmonela, bacilos, cólera, tétanos, botulismo, ántrax, peste, leptospirosis y bacterias de la enfermedad de Lyme.

Algunos ejemplos de hongos patógenos que causan infecciones tratables mediante los procedimientos de la divulgación incluyen Candida (albicans, *krusei, glabrata, tropicalis,* etc.), *Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus* (*fumigatus*, *niger*, etc.), *Genus Mucorales* (*mucor*, *absidia*, *rhizophus*), *Sporothrix schenkii, Blastomyces dermatitidis*, Paracoccidioides brasiliensis, *Coccidioides immitis* e *Histoplasma capsulatum.*

Algunos ejemplos de parásitos patógenos que causan infecciones tratables mediante los procedimientos de la divulgación incluyen Entamoeba histolytica, *Balantidium coli, Naegleriafowleri*, *Acanthamoeba* sp., *Giardia lambia*, *Cryptosporidium* sp., *Pneumocystis carinii*, *Plasmodium vivax*, *Babesia microti*, *Trypanosoma brucei*, *Trypanosoma cruzi*, *Leishmania donovani*, *Toxoplasma gondi* y *Nippostrongylus brasiliensis*.

En todos los métodos anteriores, el bloqueo de PD-L1 puede combinarse con otras formas de inmunoterapia tales como tratamiento con citocinas (por ejemplo, interferones, GM-CSF, G-CSF, IL-2) o terapia de anticuerpos biespecíficos, que proporciona una presentación de antígenos tumorales aumentada (véase, por ejemplo, Holliger (1993) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90:6444-6448; Poljak (1994) Structure 2:1121-1123), vacunas o agentes que modifican la expresión génica.

Los compuestos de esta divulgación pueden provocar y amplificar respuestas autoinmunes. De hecho, la inducción de respuestas antitumorales usando vacunas de células tumorales y péptidos revela que muchas respuestas antitumorales implican anti-reactividades (despigmentación observada en el melanoma B16 modificado con anti-CTLA-4+GM-CSF en van Elsas et al. anteriormente; despigmentación en ratones vacunados con Trp-2 (Overwijk, W. et al. (1999) Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 96: 2982-2987); prostatitis autoinmune evocada por vacunas de células tumorales TRAMP (Hurwitz, A. (2000) anteriormente), vacunación con antígenos de péptidos de melanoma y vitíligo observado en ensayos clínicos en seres humanos (Rosenberg, S A y White, D E (1996) J. Immunother Emphasis Tumor Immunol 19 (1): 81-4).

Por lo tanto, es posible considerar el uso del bloqueo anti-PD-L1 junto con diversas autoproteínas para diseñar protocolos de vacunación para generar eficazmente respuestas inmunes contra estas autoproteínas para el tratamiento de la enfermedad. Por ejemplo, la enfermedad de Alzheimer implica una acumulación inapropiada de péptido A.beta. en depósitos amiloides en el cerebro; las respuestas de anticuerpos contra el amiloide son capaces de eliminar estos depósitos amiloides (Schenk et al., (1999) Nature 400: 173-177).

Otras autoproteínas también pueden usarse como dianas tales como IgE para el tratamiento de alergia y asma, y TNF.alfa. para la artritis reumatoide. Finalmente, pueden inducirse respuestas de anticuerpos a diversas hormonas mediante el uso de un compuesto de Fórmula (I) o sales del mismo. Para la anticoncepción se pueden utilizar respuestas de anticuerpos neutralizantes a hormonas reproductivas. La respuesta de anticuerpos neutralizantes a hormonas y otros factores solubles que se requieren para el crecimiento de tumores particulares también pueden considerarse como posibles dianas de vacunación.

Pueden usarse métodos análogos como se ha descrito anteriormente para el uso del anticuerpo anti-PD-L1 para la inducción de respuestas terapéuticas autoinmunitarias para tratar pacientes que tienen una acumulación inapropiada de otros autoantígenos, tales como depósitos amiloides, incluyendo A-beta en la enfermedad de Alzheimer, citocinas tales como TNF-alfa e IgE.

Los compuestos de esta divulgación se pueden usar para estimular respuestas inmunitarias específicas de antígeno por coadministración de un compuesto de Fórmula (I) o sales del mismo con un antígeno de interés (por ejemplo, una vacuna). Por consiguiente, en otro aspecto, la divulgación proporciona un método para potenciar una respuesta inmunitaria a un antígeno en un sujeto, que comprende administrar al sujeto: (i) el antígeno; y (ii) un compuesto de fórmula (I) o sales del mismo, de forma que se mejora una respuesta inmunitaria al antígeno en el sujeto. El antígeno puede ser, por ejemplo, un antígeno tumoral, un antígeno vírico, un antígeno bacteriano o un antígeno de un patógeno. Los ejemplos no limitativos de tales antígenos incluyen los analizados en las secciones anteriores, tales como los antígenos tumorales (o vacunas tumorales) analizados anteriormente, o antígenos de los virus, bacterias u otros patógenos descritos anteriormente.

Como se ha descrito previamente, los compuestos de la divulgación pueden coadministrarse con uno o más agentes terapéuticos, por ejemplo, un agente citotóxico, un agente radiotóxico o un agente inmunosupresor. Los compuestos de la divulgación pueden administrarse antes, después o simultáneamente con el otro agente terapéutico o pueden coadministrarse con otras terapias conocidas, por ejemplo, una terapia anticancerosa, por ejemplo, radiación. Dichos agentes terapéuticos incluyen, entre otras, agentes antineoplásicos tales como doxorrubicina (adriamicina), cisplatino bleomicina sulfato, carmustina, clorambucilo, descarbazina y ciclofosfamida hidroxiurea que, por sí solas, son solamente eficaces a niveles que son tóxicos o subtóxicos para un paciente. El cisplatino se administra por vía intravenosa como una dosis de 100 mg/dosis una vez cada cuatro semanas y la adriamicina se administra por vía intravenosa en forma de una dosis de 60-75 mg/ml una vez cada 21 días. La coadministración de un compuesto de Fórmula (I) o sales del mismo, con agentes quimioterapéuticos proporciona dos agentes anticancerosos que actúan a través de diferentes mecanismos que producen un efecto citotóxico a las células tumorales humanas. Dicha coadministración puede resolver problemas debidos al desarrollo de resistencia a fármacos o a un cambio en la antigenicidad de las células tumorales que las hará no reactivas con el anticuerpo.

También dentro del alcance de la presente divulgación se encuentran kits que comprenden un compuesto de Fórmula (I) o sales del mismo e instrucciones de uso. El kit puede contener además al menos un reactivo adicional. Los kits incluyen normalmente un texto informativo que indica el uso pretendido de los contenidos del kit. El término etiqueta incluye cualquier material escrito o grabado suministrado en o con el kit, o que de otro modo acompaña al kit.

Los otros agentes terapéuticos anteriores, cuando se emplean en combinación con los compuestos de la presente divulgación, pueden usarse, por ejemplo, en las cantidades indicadas en "Physicians' Desk Reference" (PDR) o como se determina de otro modo por un experto en la materia. En los métodos de la presente divulgación, dicho uno o más agentes terapéuticos diferentes pueden administrarse antes de, simultáneamente con o después de la administración de los compuestos de la invención.

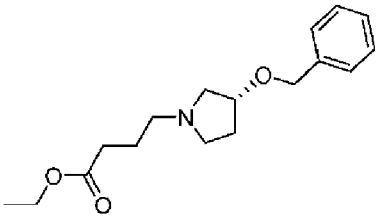
En una realización, los compuestos de fórmula (I) inhiben la interacción PD-1/PD-L1 con valores de CI_{50} de 20 μM o menos, por ejemplo, de 0,48 a 20 μM, según se mide por el ensayo de unión de fluorescencia en tiempo resuelto homogénea (HTRF) de PD-1/PD-L1.

Ejemplos

La invención se define además en los siguientes ejemplos.

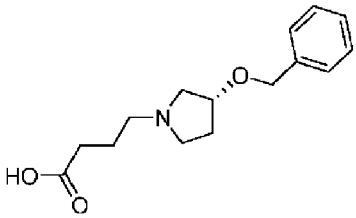
Tal como se usa en la presente memoria descriptiva, los siguientes términos tienen los significados indicados: DMF para N,N-dimetilformamida, MeOH para metanol, HATU para (hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio), TFA para ácido trifluoroacético, DCM para diclorometano, DMSO para dimetilsulfóxido, THF para tetrahidrofurano, ta o TA para temperatura ambiente y tr o TR para tiempo de retención (según lo indique el contexto), y h, hr o hrs para horas

Intermedio: 4-(3-(benciloxi)pirrolidin-1-il)butanoato de (R)-etilo



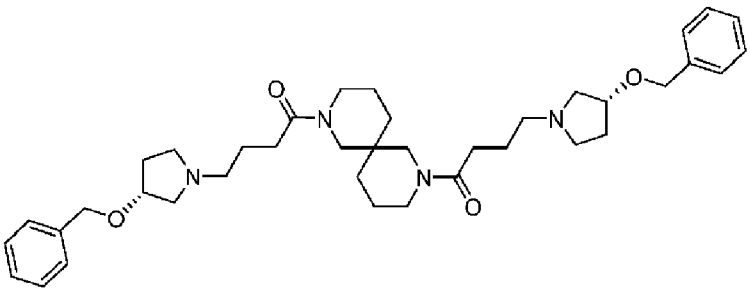
Una mezcla de 4-clorobutanoato de etilo (176 mg, 1,170 mmol), (R)-3-(benciloxi)pirrolidina, HCl (250 mg, 1,170 mmol) y K_2CO_3 (647 mg, 4,68 mmol) en DMF (4 ml) se agitó a 50 °C durante 16 h. El disolvente se eliminó y el residuo se purificó con una columna de gel de sílice (biotage 25s, NH_3 al 5 % en MeOH/CH_2Cl_2 = 0 a 10 %) para dar 118 mg (55 %) del compuesto diana. ^{1}H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,39-7,32 (m, 4H), 7,32 - 7,26 (m, 1H), 4,54 - 4,45 (m, 2H), 4,19 - 4,10 (m, 3H), 2,82 (dd, *J* = 10,0, 6,2 Hz, 1H), 2,72 - 2,65 (m, 1H), 2,62 (dd, *J* = 10,0, 3,7 Hz, 1H), 2,57 - 2,44 (m, 3H), 2,36 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H), 2,14 - 2,05 (m, 1H), 1,94 - 1,80 (m, 3H), 1,27 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H).

Intermedio: ácido (R)-4-(3-(benciloxi)pirrolidin-1-il)butanoico, sal de litio



Una solución de hidróxido de litio (1 M, 2,58 ml, 2,58 mmol) se añadió a una solución de 4-(3-(benciloxi)pirrolidin-1-il)butanoato de (R)-etilo (188 mg, 0,645 mmol) en metanol (4 ml) y THF (4 ml). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se retiró. El residuo (240 mg) se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional.

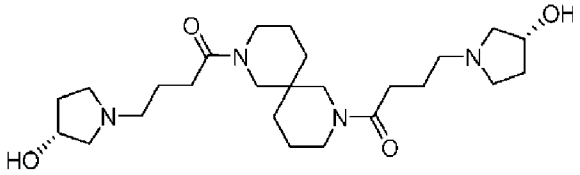
Ejemplo 1001: 1,1'-(2,8-diazaespiro[5,5]undecano-2,8-diil)bis(4-((R)-3-(benciloxi)pirrolidin-1 il)butan-1-ona)



A un vial tapado a rosca se le añadieron 2,8-diazaespiro[5,5]undecano, 2 TFA (60 mg, 0,157 mmol, en bruto), ácido (R)-4-(3-(benciloxi)pirrolidin-1-il)butanoico, sal de litio (127 mg, 0,471 mmol, en bruto) en DMF (2 ml) junto con N,N-diisopropiletilamina (0,164 ml, 0,942 mmol) y HATU (hexafluorofosfato de 2-(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)-1,1,3,3-tetrametilisouronio) (185 mg, 0,487 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. El material en bruto se purificó a través de LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Sunfire C18 19 x 150 mm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo: agua con TFA al 0,1 %; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo: agua con TFA al 0,1 %; Gradiente: 40-80 % de B durante 25 minutos, después un mantenimiento de 5 minutos en 100 % de B; Flujo: 25 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron por evaporación por centrifugación para dar el compuesto diana (43 mg, 43 %). ^{1}H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,41-7,29 (m,

10H), 4,64 - 4,46 (m, 4H), 4,43 - 4,28 (m, 2H), 4,02 - 3,72 (m, 4H), 3,47 - 2,77 (m, 12H), 2,73 - 2,14 (m, 14H), 2,11 - 1,90 (m, 2H), 1,64 (d, *J* = 12,9 Hz, 6H), 1,48 - 1,26 (m, 2H).

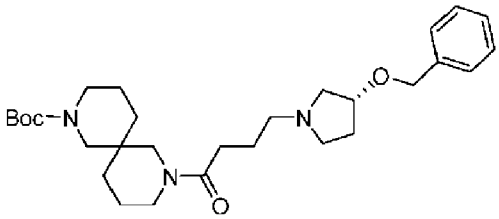
Ejemplo 1002: 1,1'-(2,8-diazaespiro[5,5]undecano-2,8-diil)bis(4-((R)-3-hidroxipirrolidin-1-il)butan-1-ona)



Una mezcla de Pd/C (28,4 mg, 1,334 µmol) y 1,1'-(2,8-diazaespiro[5,5]undecano-2,8-diil)bis(4-((R)-3-(benciloxi)pirrolidin-1-il)butan-1-ona) (43 mg, 0,067 mmol) en MeOH (5 ml) se agitó a ta en una atmósfera de hidrógeno durante 2 0 h. La mezcla de reacción se diluyó con MeOH (20 ml). La mezcla se filtró y el disolvente se eliminó. El material en bruto se purificó a través de LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 19 × 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: 5-40 % de B durante 15 minutos, después un mantenimiento de 5 minutos en 100 % de B; Flujo: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron por evaporación por centrifugación. El rendimiento del producto fue de 4,8 mg (15 %) y su pureza estimada por análisis LCMS fue del 100 %.

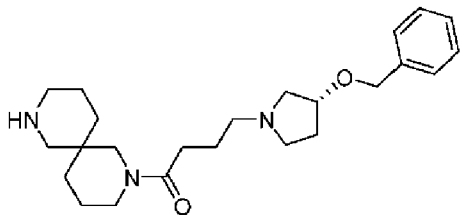
Se usaron dos inyecciones de LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de la inyección 1: Columna: Waters BEH C18, 2,0 × 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B, 0-100 % de B durante 3 minutos, después un mantenimiento de 0,75 minutos en 100 % de B; Flujo: 1 ml/min; Detección: UV a 220 nm. Condiciones de la inyección 2: Columna: Waters BEH C18, 2,0 × 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con ácido trifluoroacético al 0,1 %; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con ácido trifluoroacético al 0,1 %; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B, 0-100 % de B durante 3 minutos, después un mantenimiento de 0,75 minutos en 100 % de B; Flujo: 1,0 ml/min; Detección: UV a 220 nm. LCMS (condición de la inyección 1) Tr (Tiempo de retención) = 0,527 min, ESI m/z 465 (M+1). LCMS (Condición de la inyección 2) Tr = 0,689 min, ESI m/z 465 (M+1). ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 4,18 (s a, 2H), 3,11 - 3,04 (m, 1H), 2,99 - 2,90 (m, 1H), 2,70 (m, 2H), 2,57 (m, 2H), 2,48 - 2,15 (m, 16H), 1,97 (dd, *J* = 13,0, 7,5 Hz, 2H), 1,70 - 1,58 (m, 4H), 1,58 - 1,32 (m, 12H), 1,24 (s a, 2H).

Intermedio: 8-(4-((R)-3-(benciloxi)pirrolidin-1-il)butanoil)-2,8-diazaespiro[5,5]undecano-2-carboxilato de terc-butilo



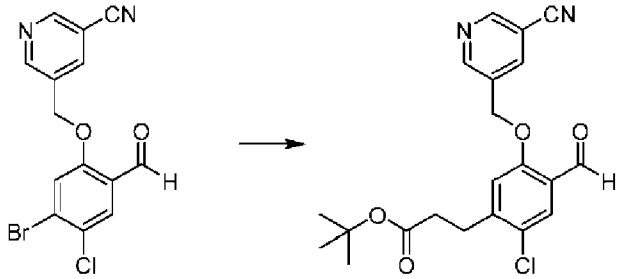
A un vial tapado a rosca se le añadieron 2,8-diazaespiro[5,5]undecano-2-carboxilato de terc-butilo (218 mg, 0,858 mmol), ácido (R)-4-(3-(benciloxi)pirrolidin-1-il)butanoico, sal de litio (255 mg, 0,944 mmol) (bruto) en DMF (4 ml) junto con N,N-diisopropiletilamina (0,448 ml, 2,57 mmol) y HATU (652 mg, 1,716 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 0 h. El material en bruto se purificó a través de LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Sunfire C18 19 x 150 mm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo: agua con TFA al 0,1 %; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo: agua con TFA al 0,1 %; Gradiente: 40-80 % de B durante 25 minutos, después un mantenimiento de 5 minutos en 100 % de B; Flujo: 25 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron por evaporación por centrifugación para dar 91 mg (20 %) del compuesto diana. ^{1}H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,44-7,29 (m, 5H), 4,62 - 4,30 (m, 4H), 4,04 - 3,69 (m, 3H), 3,61 - 2,92 (m, 11H), 2,82 - 2,40 (m, 3H), 2,36 - 1,97 (m, 5H), 1,90 - 1,30 (m, 5H), 1,46 (s, 9H).

Intermedio: 4-((R)-3-(benciloxi)pirrolidin-1-il)-1-(2,8-diazaespiro[5,5]undecan-2-il)butan-1-ona



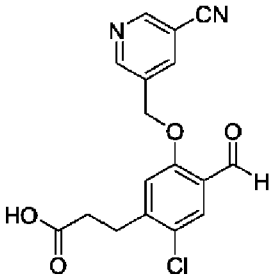
Se añadió ácido trifluoroacético (0,084 ml, 1,093 mmol) a una solución de 8-(4-((R)-3-(benciloxi)pirrolidin-1-il)butanoil)-2,8-diazaespiro [5,5]undecano-2-carboxilato de terc-butilo (91 mg, 0,182 mmol) en DCM (3 ml) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 20 h. El disolvente se eliminó y el producto en bruto se usó directamente para la siguiente reacción sin purificación adicional.

Intermedio: 3 -(2-cloro-5-((5-cianopiridin-3-il)metoxi)-4-formilfenil)propanoato de terc-butilo



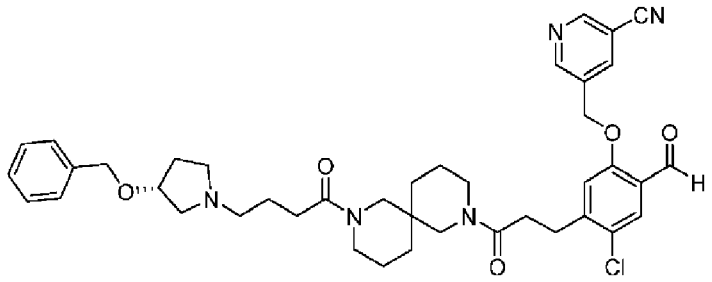
Una mezcla de 5-((5-bromo-4-cloro-2-formilfenoxi)metil)nicotinonitrilo (564 mg, 1,605 mmol) (bruto, preparado en dos etapas a partir de 3-bromo-4-clorofenol por formilación y después alquilación con 5-(clorometil)nicotinonitrilo), (3-(terc-butoxi)-3-oxopropil)trifluoroborato de potasio (568 mg, 2,408 mmol), carbonato de cesio (2353 mg, 7,22 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (176 mg, 0,241 mmol) en tolueno (12,5 ml) y agua (3,75 ml) se lavó abundantemente con N_2 y después se calentó a 85 °C durante 5 h. El disolvente se eliminó. El material en bruto se purificó a través de LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Waters-Sunfire, 30 x 100 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: Agua al 90 %-acetonitilo al 10 %-Ácido Trifluoroacético al 0,1 %; Fase móvil B: acetonitrilo al 90 %-agua al 10 %-Ácido trifluoroacético al 0,1 %; Gradiente: 20-100 % de B durante 20 minutos, después un mantenimiento de 2 minutos en 100 % de B; Flujo: 40 ml/min; Se obtuvieron 57 mg (8,9 %) del compuesto diana. ^{1}H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 10,39 (s, 1H), 8,98 (s a, 2H), 8,21 (s a, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 5,28 (s, 2H), 3,08 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H), 2,63 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H), 1,45 (s, 9H).

Intermedio: ácido 3-(2-cloro-5-((5-cianopiridin-3-il)metoxi)-4-formilfenil)propanoico



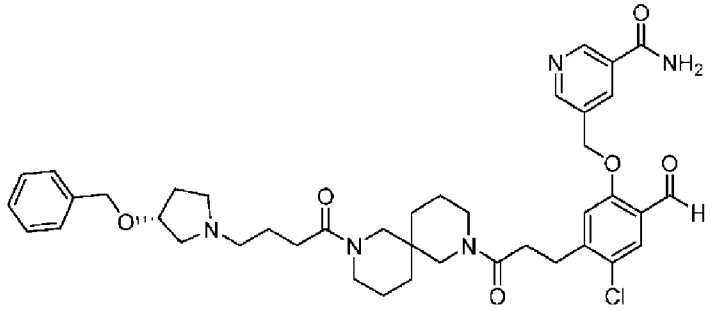
Una solución de hidróxido de litio (1 M, 0,569 ml, 0,569 mmol) se añadió a una solución de 3-(2-cloro-5-((5-cianopiridin-3-il)metoxi)-4-formilfenil)propanoato de terc-butilo (57 mg, 0,142 mmol) en MeOH (1 ml) y THF (1 ml). La solución resultante se agitó a ta durante una noche. El disolvente se eliminó y el residuo se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. El análisis por LCMS mostró el producto ácido 3-(2-cloro-5-((5-cianopiridin-3-il)metoxi)-4-formilfenil)propanoico y la presencia de ácido 3-(2-cloro-4-formil-5-((5-(imino(metoxi)metil)piridin-3-il)metoxi)fenil)propanoico.

Intermedio: 5-((5-(3-(8-(4-((R)-3-(benciloxi)pirrolidin-1-il)butanoil)-2,8-diazaespiro[5,5]undecan-2-il)-3-oxopropil)-4-cloro-2-formilfenoxi)metil)nicotinonitrilo



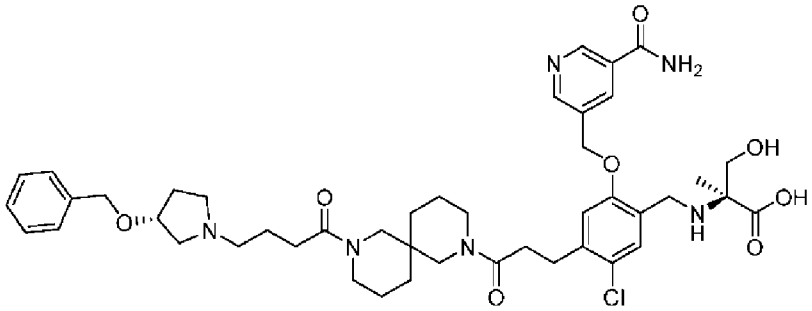
A un vial tapado a rosca se le añadieron ácido 3-(2-cloro-5-((5-cianopiridin-3-il)metoxi)-4-(hidroxi(metoxi)metil)fenil)propanoico (53,5 mg, 0,142 mmol), 4-((R)-3-(benciloxi)pirrolidin-1-il)-1-(2,8-diazaespiro[5,5]undecan-2-il)butan-1-ona (56,7 mg, 0,142 mmol) en DMF (2 ml) junto con N,N-diisopropiletilamina (0,074 ml, 0,426 mmol) y HATU (108 mg, 0,284 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 0 h. El material en bruto se purificó a través de LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Sunfire C18 19 x 150 mm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo: agua con TFA al 0,1 %; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo: agua con TFA al 0,1 %; Gradiente: 40-80 % de B durante 25 minutos, después un mantenimiento de 5 minutos en 100 % de B; Flujo: 25 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron por evaporación por centrifugación (27 mg). El análisis por LCMS mostró el producto 5-((5-(3-(8-(4-((R)-3-(benciloxi)pirrolidin-1-il)butanoil)-2,8-diazaespiro[5,5]undecan-2-il)-3-oxopropil)-4-cloro-2-formilfenoxi)metil)nicotinonitrilo y la presencia de 5-((5-(3-(8-(4-((R)-3-(benciloxi)pirrolidin-1-il)butanoil)-2,8-diazaespiro[5,5]undecan-2-il)-3-oxopropil)-4-cloro-2-formilfenoxi)metil)nicotinimidato de metilo.

Intermedio: 5-((5-(3-(8-(4-((R)-3-(benciloxi)pirrolidin-1-il)butanoil)-2,8-diazaespiro[5,5]undecan-2-il)-3-oxopropil)-4-cloro-2-formilfenoxi)metil)nicotinamida



También se aisló 5-((5-(3-(8-(4-((R)-3-(benciloxi)pirrolidin-1-il)butanoil)-2,8-diazaespiro[5,5]undecan-2-il)-3-oxopropil)-4-cloro-2-formilfenoxi)metil)nicotinamida (18 mg) a partir de la mezcla de reacción de acoplamiento de amida anterior. ^{1}H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 10,41-10,29 (m, 1H), 9,28 (s a, 1H), 9,03 (s a, 1H), 8,94 - 8,80 (m, 1H), 7,85 - 7,73 (m, 1H), 7,42-7,20 (m, 6H), 5,49-5,34 (m, 2H), 4,62 - 4,43 (m, 2H), 4,34 (s a, 1H), 4,02 - 3,79 (m, 2H), 3,76 - 3,39 (m, 2H), 3,38 - 2,40 (m, 12H), 2,38 - 1,91 (m, 4H), 1,76 - 1,12 (m, 12H).

Ejemplo de referencia 1003: ácido (2S)-2-((4-(3-(8-(4-((R)-3-(benciloxi)pirrolidin-1-il)butanoil)-2,8-diazaespiro[5,5]undecan-2-il)-3-oxopropil)-2-((5-carbamoilpiridin-3-il)metoxi)-5-clorobencil)amino)-3-hidroxi-2-metilpropanoico

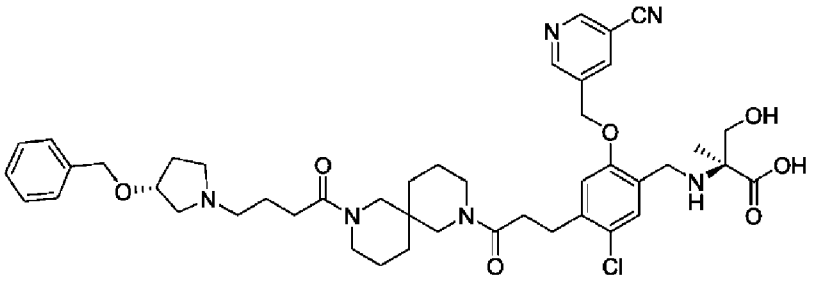


Una mezcla de 5-((5-(3-(8-(4-((R)-3-(benciloxi)pirrolidin-1-il)butanoil)-2,8-diazaespiro[5,5]undecan-2-il)-3-oxopropil)-4-cloro-2-formilfenoxi)metil)nicotinamida (18 mg, 0,024 mmol), ácido (S)-2-amino-3-hidroxi-2-metilpropanoico (8,64 mg, 0,073 mmol) y triacetoxiborohidruro sódico (15,89 mg, 0,075 mmol) en DMF (1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se retiró. El material en bruto se purificó a través de LC/MS preparativa con las

siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 19 × 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: 10-50 % de B durante 20 minutos, después un mantenimiento de 5 minutos en 100 % de B; Flujo: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron por evaporación por centrifugación. El rendimiento del producto fue de 5,6 mg (27 %).

Se usaron dos inyecciones de LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de la inyección 1: Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 3 minutos, después un mantenimiento de 0,75 minutos en 100 % de B; Flujo: 1,0 ml/min; Detección: UV a 220 nm. Condiciones de la inyección 2: Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con ácido trifluoroacético al 0,1 %; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con ácido trifluoroacético al 0,1 %; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 3 minutos, después un mantenimiento de 0,75 minutos en 100 % de B; Flujo: 1,0 ml/min; Detección: UV a 220 nm. LCMS (Condición de la inyección 1) Tr = 1,215 min, ESI m/z 847 (M+1), m/z 845 (M-1). LCMS (Condición de la inyección 2) Tr = 1,308 min, ESI m/z 847 (M+1), m/z 845 (M-1). ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9,26 (s a, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,64 (s a, 1H), 7,56 - 7,45 (m, 1H), 7,41 - 7,17 (m, 7H), 5,26 (s a, 2H), 4,40 (d, J = 12,1 Hz, 2H), 4,20 - 3,96 (m, 3H), 3,62 - 3,50 (m, 4H), 3,48 - 3,11 (m, 4H), 2,93 (s a, 3H), 2,65 (s a, 5H), 2,44 - 2,20 (m, 6H), 2,09 - 1,93 (m, 1H), 1,77 - 1,31 (m, 10H), 1,29 - 1,19 (m, 1H), 1,26 (s, 3H).

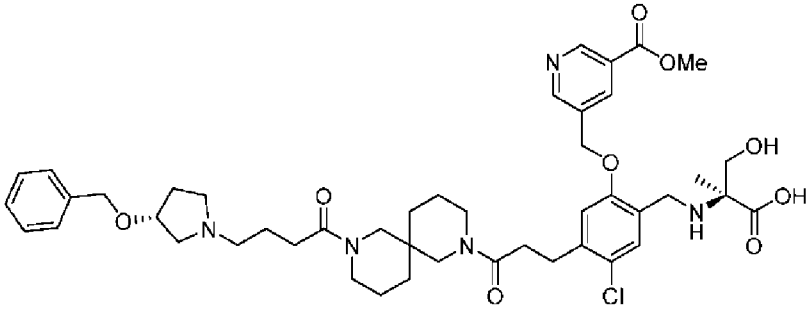
Ejemplo de referencia 1004: ácido (2S)-2-((4-(3-(8-(4-((R)-3-(benciloxi)pirrolidin-1-il)butanoil)-2,8-diazaespiro[5,5]undecan-2-il)-3-oxopropil)-5-cloro-2-((5-cianopiridin-3-il)metoxi)bencil)amino)-3-hidroxi-2-metilpropanoico



Una mezcla de 5-((5-(3-(8-(4-((R)-3-(benciloxi)pirrolidin-1-il)butanoil)-2,8-diazaespiro[5,5]undecan-2-il)-3-oxopropil)-4-cloro-2-formilfenoxi)metil)nicotinonitrilo (27 mg, como se preparó anteriormente), ácido (S)-2-amino-3-hidroxi-2-metilpropanoico (12,72 mg, 0,107 mmol) y triacetoxiborohidruro sódico (23,39 mg, 0,110 mmol) en DMF (1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se retiró. El material en bruto se purificó a través de LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 19 × 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de metanol: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: 40-100 % de B durante 25 minutos, después un mantenimiento de 8 minutos en 100 % de B; Flujo: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron por evaporación por centrifugación.

Se usaron dos inyecciones de LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de la inyección 1: Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 3 minutos, después un mantenimiento de 0,75 minutos en 100 % de B; Flujo: 1,0 ml/min; Detección: UV a 220 nm. Condiciones de la inyección 2: Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con ácido trifluoroacético al 0,1 %; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con ácido trifluoroacético al 0,1 %; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 3 minutos, después un mantenimiento de 0,75 minutos en 100 % de B; Flujo: 1,0 ml/min; Detección: UV a 220 nm. LCMS (Condición de la inyección 1) Tr = 1,326 min, m/z 829 (M+1), m/z 827 (M-1). LCMS (Condición de la inyección 2) Tr = 1,332 min, m/z 829 (M+1). ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9,00 (s, 2H), 8,46 (s a, 1H), 7,54 - 7,46 (m, 1H), 7,41 - 7,22 (m, 5H), 7,14 (d, J = 16,5 Hz, 1H), 5,26 (s a, 2H), 4,41 (d, J = 10,6 Hz, 2H), 4,15 - 4,02 (m, 1H), 3,91 (s a, 2H), 3,63 - 3,47 (m, 1H), 3,4 - 3,1 (m, 5H), 2,90 (s a, 3H), 2,61 (s a, 5H), 2,45 - 2,16 (m, 6H), 2,09 - 1,94 (m, 1H), 1,81 - 1,29 (m, 12H), 1,29 - 1,17 (m, 1H), 1,22 (s, 3H).

Ejemplo de referencia 1005: ácido (2S)-2-((4-(3-(8-(4-((R)-3-(benciloxi)pirrolidin-1-il)butanoil)-2,8-diazaespiro[5,5]undecan-2-il)-3-oxopropil)-5-cloro-2-((5-(metoxicarbonil)piridin-3-il)metoxi)bencil)amino)-3-hidroxi-2-metilpropanoico



El Ejemplo 1005 también se aisló de la mezcla de reacción para el Ejemplo 1004. Se usaron dos inyecciones de LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de la inyección 1: Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 3 minutos, después un mantenimiento de 0,75 minutos en 100 % de B; Flujo: 1,0 ml/min; Detección: UV a 220 nm. Condiciones de la inyección 2: Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con ácido trifluoroacético al 0,1 %; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con ácido trifluoroacético al 0,1 %; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 3 minutos, después un mantenimiento de 0,75 minutos en 100 % de B; Flujo: 1,0 ml/min; Detección: UV a 220 nm. LCMS (Condición de la inyección 1) Tr = 1,344 min, ESI m/z 862 (M+1), m/z 860 (M-1). LCMS (Condición de la inyección 2) Tr = 1,314 min, ESI m/z 862 (M+1). ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9,05 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,41 (s a, 1H), 7,54 - 7,47 (m, 1H), 7,38 - 7,23 (m, 5H), 7,20 - 7,12 (m, 1H), 5,29 (s a, 2H), 4,41 (d, J = 12,1 Hz, 2H), 4,13 - 4,00 (m, 1H), 3,94 - 3,84 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,53 (d, J = 18,7 Hz, 1H), 3,4 - 3,1 (m, 5H), 2,90 (m, 3H), 2,75-2,48 (s a, 5H), 2,46 - 2,15 (m, 6H), 2,09 - 1,93 (m, 1H), 1,79 - 1,29 (m, 12H), 1,28 - 1,17 (m, 1H), 1,20 (s, 3H).

Ensayo biológico

La capacidad de los compuestos de Fórmula (I) de unirse a PD-L1 se investigó usando un ensayo de unión de fluorescencia en tiempo resuelto homogéneo (HTRF) de PD-1/PD-L1.

1. Ensayo de unión de fluorescencia en tiempo resuelto homogéneo (HTRF).

La interacción de PD-1 y PD-L1 se puede evaluar utilizando preparaciones solubles y purificadas de los dominios extracelulares de las dos proteínas. Los dominios extracelulares de la proteína PD-1 y PD-L1 se expresaron como proteínas de fusión con marcadores de detección, para PD-1, el marcador era la porción Fc de la inmunoglobulina (PD-1-Ig) y para PD-L1 era el motivo 6 histidina (PD-L1-His). Todos los estudios de unión se realizaron en un tampón de ensayo de HTRF que consistía en dPBS suplementado con albúmina de suero bovino al 0,1 % (con) y Tween-20 al 0,05 % (v/v). Para el ensayo de unión de h/PD-L1-His, los inhibidores se preincubaron con PD-L1-His (final 10 nM) durante 15 m en 4 µl de tampón de ensayo, seguido de la adición de PD-1-Ig (final 20 nM) en 1 µl de tampón de ensayo y una incubación adicional durante 15 m. La detección de HTRF se realizó usando anti-Ig marcado con cripato de europio (final 1 nM) y anti-His marcado con aloficocianina (APC) (final 20 nM). Los anticuerpos se diluyeron en tampón de detección de HTRF y se dispensaron 5 µl por encima de la reacción de unión. La mezcla de reacción se dejó equilibrar durante 30 minutos y se obtuvo la señal resultante (relación 665 nm/620 nm) usando un fluorómetro EnVision. Se establecieron ensayos de unión adicionales entre las proteínas humanas PD-1-Ig/PD-L2-His (20 y 5 nM, respectivamente) y CD80-His/PD-L1-Ig (100 y 10 nM, respectivamente).

Proteínas recombinantes: El PD-1 humano (25-167) con un dominio Fc humano C-terminal de la etiqueta del epítopo de la inmunoglobulina G (Ig) [hPD-1 (25-167) -3S-IG] y el PD-L1 humano (18-239) con un marcador epitópica His C-terminal [hPD-L1 (18-239) -TVMV-His] se expresó en células HEK293T y se purificó secuencialmente mediante cromatografía de afinidad con Proteína y cromatografía de exclusión por tamaño. El PD-L2-His humano y el CD80-His se obtuvieron a través de fuentes comerciales.

Secuencia de PD-1-Ig humano recombinante

hPD1(25-167)-3S-IG

```
  1    LDSPDRPWNP PTFSPALLVV TEGDNATFTC SFSNTSESFV LNWYRMSPSN
 51    QTDKLAAFPE DRSQPGQDCR FRVTQLPNGR DFHMSVVRAR RNDSGTYLCG
101    AISLAPKAQI KESLRAELRV TERRAEVPTA HPSPSPRPAG QFQGSPGGGG
151    GREPKSSDKT HTSPPSPAPE LLGGSSVFLF PPKPKDTLMI SRTPEVTCVV
201    VDVSHEDPEV KFNWYVDGVE VHNAKTKPRE EQYNSTYRVV SVLTVLHQDW
251    LNGKEYKCKV SNKALPAPIE KTISKAKGQP REPQVYTLPP SRDELTKNQV
301    SLTCLVKGFY PSDIAVEWES NGQPENNYKT TPPVLDSDGS FFLYSKLTVD
351    KSRWQQGNVF SCSVMHEALH NHYTQKSLSL SPGK
```

(SEQ ID NO: 1)

Secuencia de PD-L1-His humano recombinante

hPDL 1 (18-239)-TVMV-His

```
  1    AFTVTVPKDL YVVEYGSNMT IECKFPVEKQ LDLAALIVYW EMEDKNIIQF
 51    VHGEEDLKVQ HSSYRQRARL LKDQLSLGNA ALQITDVKLQ DAGVYRCMIS
101    YGGADYKRIT VKVNAPYNKI NQRILVVDPV TSEHELTCQA EGYPKAEVIW
151    TSSDHQVLSG KTTTTNSKRE EKLFNVTSTL RINTTTNEIF YCTFRRLDPE
201    ENHTAELVIP ELPLAHPPNE RTGSSETVRF QGHHHHHH
```

(SEQ ID NO: 2)

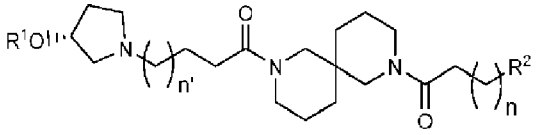
La tabla a continuación enumera los valores de CI_{50} para los ejemplos representativos de esta divulgación medidos en el ensayo de unión de fluorescencia en tiempo resuelto homogéneo (HTRF) de PD-1/PD-L1.

Número de ejemplo	CI50 de HTRF (μM)
Ejemplo 1001	>2,50
Ejemplo 1002	0,84
Ejemplo de referencia 1003	>10,00
Ejemplo de referencia 1004	>10,00
Ejemplo de referencia 1005	>10,00

Los compuestos de fórmula (I) poseen actividad como inhibidores de la interacción PD-1/PD-L1 y, por lo tanto, pueden usarse en el tratamiento de enfermedades o deficiencias asociadas con la interacción PD-1/PD-L1. A través de la inhibición de la interacción PD-1/PD-L1, los compuestos de la presente divulgación pueden emplearse para tratar enfermedades infecciosas, tales como VIH, choque séptico, hepatitis A, B, C o D y cáncer.

REIVINDICACIONES

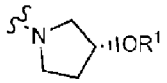
1. Un compuesto de fórmula (I):



(I),

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

n es 1 o 2;
n' es 0 o 1;
R^1 se selecciona de hidrógeno y bencilo; y
R^2 es



.

2. Un compuesto de la reivindicación 1 seleccionado de

1,1'-(2,8-diazaespiro[5,5]undecano-2,8-diil)bis(4-((R)-3-(benciloxi)pirrolidin-1-il)butan-1-ona); y
1,1'-(2,8-diazaespiro[5,5]undecano-2,8-diil)bis(4-((R)-3-hidroxipirrolidin-1-il)butan-1-ona);
o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

3. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

4. Un compuesto de las reivindicaciones 1 o 2 para su uso en un método para potenciar, estimular y/o aumentar la respuesta inmunitaria en un sujeto que lo necesita, comprendiendo dicho método administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la reivindicación 1 o una sal terapéuticamente aceptable del mismo.

5. Un compuesto de las reivindicaciones 1 o 2 para su uso en un método para inhibir el crecimiento, la proliferación o la metástasis de células cancerosas en un sujeto que lo necesita, comprendiendo dicho método administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz un compuesto de la reivindicación 1 o una sal terapéuticamente aceptable del mismo.

6. Un compuesto de las reivindicaciones 1 o 2 para su uso en un método para tratar una enfermedad infecciosa en un sujeto que lo necesita, comprendiendo el método administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la reivindicación 1 o una sal terapéuticamente aceptable del mismo.

7. Un compuesto para el uso de la reivindicación 6 en donde la enfermedad infecciosa está causada por un virus.

8. Un compuesto de las reivindicaciones 1 o 2 para su uso en un método para tratar el choque séptico en un sujeto que lo necesita, comprendiendo el método administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la reivindicación 1 o una sal terapéuticamente aceptable del mismo.

9. Un compuesto de las reivindicaciones 1 o 2 para su uso en terapia médica.