



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



⑪ Número de publicación: **2 970 715**

⑮ Int. Cl.:

C07F 5/02 (2006.01)
A61K 31/69 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61K 31/4245 (2006.01)
A61K 31/395 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61K 39/00 (2006.01)
A61P 35/02 (2006.01)
C07K 16/28 (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01)

⑫

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

⑯ Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.12.2017 E 21158664 (9)**

⑯ Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.11.2023 EP 3842442**

⑭ Título: **Composiciones y métodos para inhibir la actividad de la arginasa**

⑯ Prioridad:

22.12.2016 US 201662438092 P
28.12.2016 US 201662439614 P

⑯ Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
30.05.2024

⑯ Titular/es:

PRECISION PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)
601 California Street, Suite 620
San Francisco, CA 94108, US

⑯ Inventor/es:

SJOGREN, ERIC, B.;
LI, JIM;
CHEN, LIJING;
BILLEDEAU, ROLAND, J.;
STANTON, TIMOTHY, F.;
VAN ZANDT, MICHAEL;
WHITEHOUSE, DARREN;
JAGDMANN, GUNNAR, E., JR.;
PETERSEN, LENE, RAUNKJÆR;
PARLATI, FRANCESCO y
GROSS, MATTHEW, I

⑯ Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 970 715 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

Composiciones y métodos para inhibir la actividad de la arginasa

5 **Antecedentes**

El cáncer se caracteriza por el crecimiento descontrolado de células en el cuerpo, lo que conlleva a la invasión de órganos esenciales y a menudo la muerte. Inicialmente, el tratamiento farmacológico del cáncer utilizaba agentes citotóxicos no específicos que atacaban todas las células que se dividen rápidamente, lo que incluía a las células normales. Estos agentes citotóxicos no específicos tienen efectos antitumorales pero su uso a menudo se limita por las toxicidades severas. A medida que el entendimiento de las proteínas y las vías que permiten que las células cancerosas prosperen evolucionaron, nuevos agentes más dirigidos se desarrollaron que bloquean proteínas específicas que se activan en las células cancerosas.

15 Un campo emergente para el desarrollo de la terapéutica que aborda los desafíos presentados en el tratamiento del cáncer es la inmunooncología, también denominada como inmunología tumoral. Ciertos tipos de tumores desarrollan mecanismos para evadir la destrucción por el sistema inmunitario del cuerpo. La inmunología tumoral es un área terapéutica enfocada en activar el sistema inmunitario del propio cuerpo para atacar y destruir los tumores. El aminoácido de origen natural arginina participa en la inmunología tumoral, ya que es importante para la activación, el crecimiento, y la supervivencia de las células T citotóxicas que combaten el cáncer del cuerpo. Sin embargo, los niveles de arginina se agotan en el microambiente tumoral por la arginasa, una enzima producida y secretada por los neutrófilos y las células supresoras derivadas de mieloídes (MDSC) que se acumulan en pacientes con cáncer de múltiples histotipos. De hecho, se observaron niveles elevados de la enzima arginasa en el plasma de pacientes con carcinoma de células renales, cáncer de mama, leucemia mielógena crónica, cáncer de esófago, cáncer de próstata, cáncer de pulmón de células no pequeñas, glioblastoma, y leucemia mieloide aguda. Por lo tanto, existe la necesidad de desarrollar inhibidores de la arginasa que restablezcan los niveles de arginina en el microambiente tumoral, lo que promueve la actividad antitumoral de las células T citotóxicas.

20

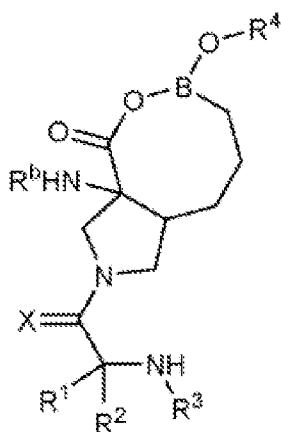
25

30

El documento WO 2013/059587 describe aza-heterociclos bicíclicos sustituidos y análogos como moduladores de sirtuina.

Resumen de la descripción

35 En ciertas modalidades, la descripción proporciona una serie de compuestos útiles para la inhibición de la arginasa. La presente invención proporciona un compuesto que (a) tiene una estructura de Fórmula (I''):



(I'');

40 o (b) es una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
en donde:

R^b es H o es un grupo seleccionado de alquilo, alquenilo, alquinilo, acilo, -C(O)O(alquilo), y -C(O)O(arilo), en donde dicho grupo está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxi, halo, haloalquilo, alcoxi, -SH, -S-(alquilo), -SeH, -Se-(alquilo), arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, amino, ácido carboxílico, éster, guanidino y amido;

45 X es O o S;

5 R¹ y R² se seleccionan cada uno independientemente de H o un grupo seleccionado de alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, (cicloalquil)alquilo, heterocicloalquilo, (heterocicloalquil)alquilo, arilo, heteroarilo, aralquilo y heteroaralquilo, en donde dicho grupo está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxi, halo, haloalquilo, alcoxi, -SH, -S-(alquil), -SeH, -Se-(alquilo), arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, amino, ácido carboxílico, éster, guanidino y amido; o

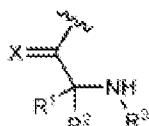
10 10 R¹ y R² se toman junto con los átomos que intervienen para formar un anillo de 3 a 7 miembros, en donde el anillo de 3 a 7 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxi, halo, haloalquilo, alcoxi, -SH, -S-(alquilo), -SeH, -Se-(alquilo), arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, amino, ácido carboxílico, éster, guanidino y amido; y

15 15 R³ es H o alquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxi, halo, haloalquilo, alcoxi, -SH, -S-(alquilo), -SeH, -Se-(alquilo), arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, amino, ácido carboxílico, éster, guanidino y amido;

20 20 o R¹ y R³ se toman junto con los átomos que intervienen para formar un anillo de 5 a 7 miembros, en donde el anillo de 5 a 7 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxi, halo, haloalquilo, alcoxi, -SH, -S-(alquilo), -SeH, -Se-(alquilo), arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, amino, ácido carboxílico, éster, guanidino y amido; y

R⁴ es H o alquilo(C₁-C₆).

25 En ciertas modalidades, la estructura



30 30 en los compuestos de fórmula (I') representa un resto alfa-amino, en donde X = O y la amina terminal está opcionalmente sustituida con R³. En dichas modalidades, el grupo R¹ es una cadena lateral de alfa-aminoácido. Las cadenas laterales de aminoácidos adecuadas incluyen aquellas de aminoácidos de origen natural y de origen no natural. Por ejemplo, en algunas modalidades R¹ es una cadena lateral de aminoácido de Arg, His, Lys, Asp, Glu, Ser, Thr, Asn, Gln, Cys, Sec, Gly, Ala, Val, Ile, Leu, Met, Phe, Tyr o Trp, en particular de Gly, Ser o Ala. En ciertas modalidades, R¹ es una cadena lateral de aminoácido de Gly, Ala o Ser. En dichas modalidades, R¹ puede tomar la configuración R o S.

35 35 En ciertas modalidades, la descripción proporciona además las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la descripción y un portador farmacéuticamente aceptable.

40 40 En ciertas modalidades, los compuestos de la presente descripción son para usar en métodos de tratamiento o la prevención del cáncer, que comprenden administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto o una composición farmacéutica de la descripción.

45 45 Los compuestos de la presente descripción también pueden ser para usar en métodos para el tratamiento o la prevención del cáncer, que comprenden administrar conjuntamente a un sujeto que lo necesite un inhibidor de la arginasa de la descripción y uno o más agentes quimioterapéuticos adicionales.

50 50 En modalidades particulares, los compuestos de la presente descripción son para usar en métodos para tratar o prevenir el cáncer, que comprenden administrar conjuntamente a un sujeto que lo necesite un inhibidor de la arginasa de la descripción y un inhibidor de la indolamina 2,3-dioxigenasa (IDO). El inhibidor de la IDO puede ser un compuesto descrito en, o un compuesto que tenga una estructura de cualquiera de las fórmulas descritas en la presente descripción. En modalidades particulares, el inhibidor de la IDO es epacadostat.

Breve descripción de las figuras

- 55 55 La Figura 1 muestra la estructura del compuesto **10e** obtenida por difracción de rayos X con niveles de probabilidad de elíptope térmico del 50 %. La mayoría de los átomos de hidrógeno se omitieron para mayor claridad. La Figura 2 muestra espectros de RMN (en D₂O) que muestran la conversión del compuesto **10** (denominado como compuesto A en la figura) al compuesto **10e** (denominado como compuesto B en la figura) y de regreso al compuesto **10** (denominado como compuesto C en la figura). La Figura 3 es un gráfico que representa el volumen tumoral a lo largo del tiempo. El compuesto inhibidor de la arginasa 10, administrado como un agente único, ralentiza el crecimiento tumoral con relación al control en ratones C57BL/6 con implante de células de carcinoma de pulmón de Lewis.

La Figura 4 es un gráfico que representa el volumen tumoral a lo largo del tiempo. Las células de carcinoma de pulmón murino Madison109 se implantaron en ratones BALB/c y los ratones se dosificaron por vía oral con el vehículo o el compuesto inhibidor de la arginasa 10 BID (N=10 por grupo).

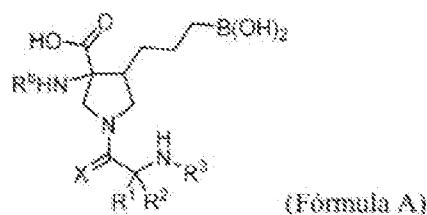
5 La Figura 5 es un gráfico que representa el volumen tumoral a lo largo del tiempo. Las células de melanoma murino B16F10 se implantaron en ratones C57BL/6 y los ratones se dosificaron por vía oral con el vehículo o el compuesto inhibidor de la arginasa 10 BID (N=10 por grupo).

10 La Figura 6A y la Figura 6B representan el crecimiento de las células de carcinoma mamario 4T1 implantadas ortotópicamente en ratones hembra BALB/c y tratadas con ya sea vehículo; compuesto 10 (100 mg/kg PO BID); anti-CTLA-4 (5 mg/kg IP los Días 2, 5, 8) más anti-PD-1 (5 mg/kg IP los días 3, 6, y 9); o la combinación del Compuesto 10 con anti-CTLA-4 y anti-PD-1 (N = 10 por grupo; *P < 0,05; ***P < 0,001, ****P < 0,0001 vs vehículo). La Figura 7 es un gráfico de la isoterma de sorción del compuesto 10e.

Descripción detallada de la descripción

15 La presente descripción se refiere a compuestos y composiciones útiles para la inhibición de la arginasa, así como también a varias aplicaciones terapéuticas de los mismos. Los estudios previos de los inventores se enfocaron en una clase de moléculas pequeñas que tienen residuos de tipo (i) aminoácido y (ii) ácido borónico, tales como los compuestos representados genéricamente por la Fórmula A, más abajo. Se determinó que los Compuestos de Fórmula A son útiles en la inhibición de la arginasa.

20

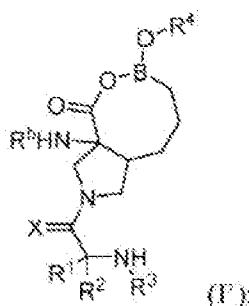


25 Sorprendentemente, los inventores descubrieron que cuando una base libre del compuesto de Fórmula A se trataba con un alcohol anhídrido, se podía aislar un compuesto alcoxilado cíclico de Fórmula (I''). A diferencia de muchos profármacos, tales compuestos alcoxilados cíclicos de Fórmula (I'') no requieren un proceso enzimático para revelar los compuestos inhibidores de la arginasa subyacentes; más bien, la exposición de un compuesto de Fórmula (I'') al agua o un ambiente acuoso (por ejemplo, tras la dosificación oral) generará el inhibidor de la arginasa "subyacente", por ejemplo, el compuesto de Fórmula (A). Típicamente, estos compuestos alcoxilados cíclicos de Fórmula (I'') exhiben propiedades de procesamiento y manipulación mejoradas, mayor pureza, y mejor estabilidad en comparación con sus homólogos no ciclados.

30

Compuestos de la descripción

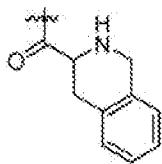
35 En ciertas modalidades, la descripción proporciona un compuesto que tiene una estructura de Fórmula (I'): En ciertas modalidades, la descripción proporciona un compuesto que tiene una estructura de Fórmula (I'):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; en donde:

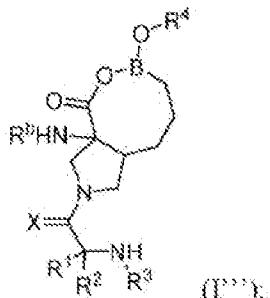
40 R^b se selecciona de H, alquilo, alquenilo, alquinilo, acilo, -C(O)O(alquilo) y -C(O)O(arilo);
X es O o S;
R¹ y R² cada uno se selecciona independientemente de H, alquilo, -CH₂OH, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, (cicloalquilo)alquilo, heterocicloalquilo, (heterocicloalquilo)alquilo, arilo, heteroarilo, aralquilo y heteroaralquilo; o
45 R¹ y R² se toman junto con los átomos interviniéntes para formar un anillo de 3 a 7 miembros; y
R³ es H o alquilo;
o R¹ y R³ se toman junto con los átomos interviniéntes para formar un anillo de 5 a 7 miembros; y
R⁴ es H o alquilo(C₁-C₆).

- En ciertas modalidades del compuesto de Fórmula I', R² es H.
- En ciertas modalidades del compuesto de Fórmula I', R^b es H o alquilo. En modalidades particulares, R^b es H.
- 5 En ciertas modalidades del compuesto de Fórmula I', X es O.
- En ciertas modalidades del compuesto de Fórmula I', si R¹ es H, entonces R³ no es bencilo.
- 10 En ciertas modalidades del compuesto de Fórmula I', R¹ es H. En algunas de tales modalidades, R² es H.
- 10 En ciertas modalidades del compuesto de Fórmula I', si R¹ es bencilo, entonces R³ no es metilo.
- 15 En ciertas modalidades del compuesto de Fórmula I', R¹ es aralquilo, heteroaralquilo, (cicloalquilo)alquilo, o (heterocicloalquilo)alquilo.
- 15 En ciertas modalidades del compuesto de Fórmula I', R¹ es aralquilo o heteroaralquilo.
- En ciertas modalidades del compuesto de Fórmula I', R¹ es bencilo.
- 20 En ciertas modalidades del compuesto de Fórmula I', R¹ no es bencilo sustituido por -CF₃.
- En ciertas modalidades del compuesto de Fórmula I', R¹ es heteroaralquilo. En modalidades particulares R¹ es -CH₂-(1H-imidazol-4-il).
- 25 En ciertas modalidades del compuesto de Fórmula I', R¹ es alquilo, alquenilo, o alquinilo.
- En ciertas modalidades del compuesto de Fórmula I', R¹ es alquilo (C₁-C₄). En algunas de tales modalidades, R² es H.
- 30 En ciertas modalidades del compuesto de Fórmula I', R¹ es metilo. En algunas de tales modalidades, R² es H.
- 30 En ciertas modalidades del compuesto de Fórmula I', R¹ se selecciona de cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, y heteroarilo.
- 35 En ciertas modalidades del compuesto de Fórmula I', R¹ es -CH₂OH.
- 35 En algunas de tales modalidades, R² es H.
- En ciertas modalidades, ambos R¹ y R² son hidrógeno.
- 40 En ciertas modalidades del compuesto de Fórmula I', R¹ y R² se toman junto con los átomos interviniéntes para formar un anillo de 5 a 7 miembros.
- En ciertas modalidades del compuesto de Fórmula I', R³ es H.
- 45 En ciertas modalidades del compuesto de Fórmula I', R¹ y R³ se toman junto con los átomos interviniéntes para formar un anillo de 5 miembros.
- En ciertas modalidades del compuesto de Fórmula I', R¹ y R³ tomados junto con los átomos interviniéntes no forman un anillo de 5 miembros.
- 50 En ciertas modalidades del compuesto de Fórmula I', R¹ y R³ se toman junto con los átomos interviniéntes para formar un anillo de 6 o 7 miembros.
- 55 En ciertas modalidades del compuesto de Fórmula I', R¹ y R³, tomados junto con los átomos interviniéntes, no forman un anillo de tetrahidroisoquinolinilo, por ejemplo,



- 60 En ciertas modalidades del compuesto de Fórmula I', R⁴ es alquilo (C₁-C₄). En modalidades particulares el grupo alquilo inferior se selecciona de metilo, etilo, propilo, isopropilo e isobutilo. En modalidades particulares, R⁴ es etilo. En otras modalidades particulares, R⁴ es isopropilo.

La descripción proporciona un compuesto que tiene una estructura de Fórmula (I''):



5

o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma; en donde:

10 R^b es H o es un grupo que se selecciona de alquilo, alquenilo, alquinilo, acilo, -C(O)O(alquilo) y -C(O)O(arilo), en donde dicho grupo se sustituye opcionalmente por uno o más sustituyentes que se seleccionan de hidroxi, halo, haloalquilo, alcoxi, -SH, -S-(alquilo), -SeH, -Se-(alquilo), arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, amino, ácido carboxílico, éster, guanidino, y amida;

15 X es O o S;

15 R¹ y R² cada uno se selecciona independientemente de H o un grupo que se selecciona de alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, (cicloalquilo)alquilo, heterocicloalquilo, (heterocicloalquilo)alquilo, arilo, heteroarilo, aralquilo, y heteroaralquilo, en donde dicho grupo se sustituye opcionalmente por uno o más sustituyentes que se seleccionan de hidroxi, halo, haloalquilo, alcoxi, -SH, -S-(alquilo), -SeH, -Se-(alquilo), arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, amino, ácido carboxílico, éster, guanidino, y amida; o

20 R¹ y R² se toman junto con los átomos interviniéntes para formar un anillo de 3 a 7 miembros, en donde el anillo de 3 a 7 miembros se sustituye opcionalmente por uno o más sustituyentes que se seleccionan de hidroxi, halo, haloalquilo, alcoxi, -SH, -S-(alquilo), -SeH, -Se-(alquilo), arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, amino, ácido carboxílico, éster, guanidino, y amida; y

25 R³ es H o alquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes que se seleccionan de hidroxi, halo, haloalquilo, alcoxi, -SH, -S-(alquilo), -SeH, -Se-(alquilo), arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, amino, ácido carboxílico, éster, guanidino y amida;

25 o R¹ y R³ se toman junto con los átomos interviniéntes para formar un anillo de 5 a 7 miembros, en donde el anillo de 5 a 7 miembros se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes que se seleccionan de hidroxi, halo, haloalquilo, alcoxi, -SH, -S-(alquilo), -SeH, -Se-(alquilo), arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, amino, ácido carboxílico, éster, guanidino y amida; y

30 R⁴ es H o alquilo(C₁-C₆).

30 En ciertas modalidades del compuesto de Fórmula I'', R² es H.

En ciertas modalidades del compuesto de Fórmula I'', R^b es H o alquilo. En modalidades particulares, R^b es H.

35 En ciertas modalidades del compuesto de Fórmula I'', X es O.

En ciertas modalidades del compuesto de Fórmula I'', si R¹ es H, entonces R³ no es bencilo.

En ciertas modalidades del compuesto de Fórmula I'', R¹ es H. En algunas de tales modalidades R² es H.

40 En ciertas modalidades del compuesto de Fórmula I'', si R¹ es bencilo, entonces R³ no es metilo.

En ciertas modalidades del compuesto de Fórmula I'', R¹ es aralquilo, heteroaralquilo, (cicloalquilo)alquilo, o (heterocicloalquilo)alquilo.

45 En ciertas modalidades del compuesto de Fórmula I'', R¹ es aralquilo o heteroaralquilo.

En ciertas modalidades del compuesto de Fórmula I'', R¹ es bencilo.

50 En ciertas modalidades del compuesto de Fórmula I'', R¹ no es bencilo sustituido por -CF₃.

En ciertas modalidades del compuesto de Fórmula I'', R¹ es heteroaralquilo. En modalidades particulares R¹ es -CH₂-(1H-imidazol-4-il).

55 En ciertas modalidades del compuesto de Fórmula I'', R¹ es alquilo, alquenilo, o alquinilo.

En ciertas modalidades del compuesto de Fórmula I^{III}, R¹ es alquilo, opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes que se seleccionan independientemente de hidroxi, alcoxi, haloalquilo, y -S-(alquilo).

- 5 En ciertas modalidades del compuesto de Fórmula I^{III}, R¹ es alquilo (C₁-C₄). En algunas de tales modalidades, R² es H.

En ciertas modalidades del compuesto de Fórmula I^{III}, R¹ es metilo. En algunas de tales modalidades, R² es H.

- 10 En ciertas modalidades del compuesto de Fórmula I^I, R¹ es -CH₂OH. En algunas de tales modalidades, R² es H.

En ciertas modalidades del compuesto de Fórmula I^{III}, R¹ se selecciona de cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, y heteroarilo. En algunas de tales modalidades, el grupo cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo se sustituye opcionalmente con uno o más grupos que se seleccionan de hidroxi, halo, haloalquilo, alcoxi, -SH y -S-(alquilo).

- 15 En ciertas modalidades del compuesto de Fórmula I^{III}, R¹ es -CH₂OH. En algunas de tales modalidades, R² es H.

En ciertas modalidades del compuesto de Fórmula I^{III}, R¹ es una cadena lateral de aminoácido de Arg, His, Lys, Asp, Glu, Ser, Thr, Asn, Gln, Cys, Sec, Gly, Ala, Val, Ile, Leu, Met, Phe, Tyr, o Trp.

- 20 En ciertas modalidades del compuesto de Fórmula I^{III}, R¹ y R² se toman junto con los átomos interviniéntes para formar un anillo de 5 a 7 miembros.

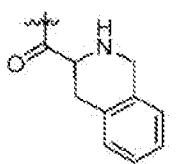
En ciertas modalidades del compuesto de Fórmula I^{III}, R³ es H.

- 25 En ciertas modalidades del compuesto de Fórmula I^{III}, R¹ y R³ se toman junto con los átomos interviniéntes para formar un anillo de 5 miembros.

- 30 En ciertas modalidades del compuesto de Fórmula I^{III}, R¹ y R³ tomados junto con los átomos interviniéntes no forman un anillo de 5 miembros.

En ciertas modalidades del compuesto de Fórmula I^{III}, R¹ y R³ se toman junto con los átomos interviniéntes para formar un anillo de 6 o 7 miembros.

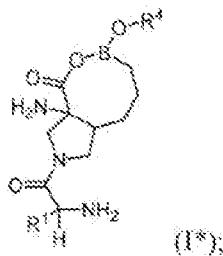
- 35 En ciertas modalidades del compuesto de Fórmula I^{III}, R¹ y R³, tomados junto con los átomos interviniéntes, no forman un anillo de tetrahidroisoquinolinilo, por ejemplo,



- 40 En ciertas modalidades del compuesto de Fórmula I^{III}, R⁴ es alquilo (C₁-C₄). En modalidades particulares el grupo alquilo inferior se selecciona de metilo, etilo, propilo, isopropilo e isobutilo. En modalidades particulares, R⁴ es etilo. En otras modalidades particulares, R⁴ es isopropilo.

En ciertas modalidades, la descripción proporciona un compuesto que tiene la estructura de la Fórmula (I*):

- 45

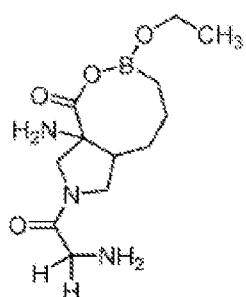


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; en donde:

- 50 R¹ es alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, (cicloalquil)alquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, aralquilo y heteroaralquilo, en donde dicho grupo está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxi, halo, haloalquilo, alcoxi, -SH, -S-(alquilo), -SeH, -Se-(alquilo), arilo, heteroarilo, cicloalquilo,

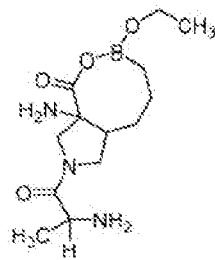
heterocicloalquilo, amino, ácido carboxílico, éster, guanidino y amido; y R⁴ es H o alquilo(C₁-C₆).

- 5 En ciertas modalidades del compuesto de Fórmula I*, R¹ es aralquilo, heteroaralquilo, (cicloalquil)alquilo, o (heterocicloalquil)alquilo.
- 10 En ciertas modalidades del compuesto de Fórmula I*, R¹ es aralquilo o heteroaralquilo.
- 15 En ciertas modalidades del compuesto de Fórmula I*, R¹ es bencilo.
- 20 En ciertas modalidades del compuesto de Fórmula I*, R¹ no es bencilo sustituido por -CF₃.
- 25 En ciertas modalidades del compuesto de Fórmula I*, R¹ es heteroaralquilo. En modalidades particulares R¹ es -CH₂-(1*H*-imidazol-4-ilo).
- 30 En ciertas modalidades del compuesto de Fórmula I*, R¹ es alquilo, alquenilo, o alquinilo.
- 35 En ciertas modalidades del compuesto de Fórmula I*, R¹ es alquilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes que se seleccionan independientemente de hidroxi, alcoxi, haloalquilo, y -S-(alquilo).
- 40 En ciertas modalidades del compuesto de Fórmula I*, R¹ es alquilo (C₁-C₄). En ciertas modalidades del compuesto de Fórmula I*, R¹ es metilo.
- 45 En ciertas modalidades del compuesto de Fórmula I*, R¹ se selecciona de cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo. En algunas de tales modalidades, el grupo cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos que se seleccionan de hidroxi, halo, haloalquilo, alcoxi, -SH y -S-(alquilo).
- En ciertas modalidades del compuesto de Fórmula I*, R¹ es -CH₂OH.
- En ciertas modalidades del compuesto de Fórmula I*, R¹ es una cadena lateral de aminoácido de Arg, His, Lys, Asp, Glu, Ser, Thr, Asn, Gln, Cys, Sec, Gly, Ala, Val, Ile, Leu, Met, Phe, Tyr o Trp.
- En ciertas modalidades del compuesto de Fórmula I*, R⁴ es alquilo (C₁-C₄). En modalidades particulares el grupo alquilo inferior se selecciona de metilo, etilo, propilo, isopropilo e isobutilo. En modalidades particulares, R⁴ es etilo. En otras modalidades particulares, R⁴ es isopropilo.
- En una modalidad particular, el compuesto de Fórmula I* tiene la siguiente estructura:



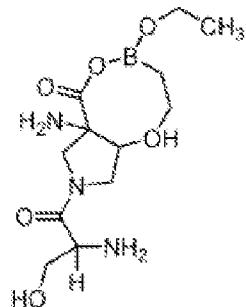
40 El compuesto puede ser una base libre o puede ionizarse para formar una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

45 En otra modalidad particular, el compuesto de Fórmula I* tiene la siguiente estructura:



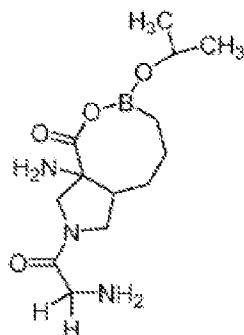
El compuesto puede ser una base libre o puede ionizarse para formar una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 5 En otra modalidad particular, el compuesto de Fórmula I* tiene la siguiente estructura:



- 10 El compuesto puede ser una base libre o puede ionizarse para formar una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

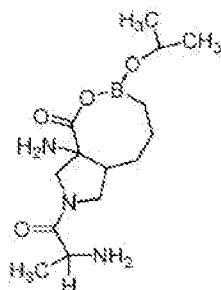
En otra modalidad particular, el compuesto de Fórmula I* tiene la siguiente estructura:



15

El compuesto puede ser una base libre o puede ionizarse para formar una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra modalidad particular, el compuesto de Fórmula I* tiene la siguiente estructura:

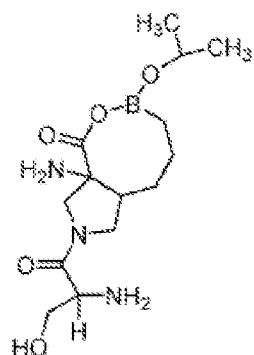


20

El compuesto puede ser una base libre o puede ionizarse para formar una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

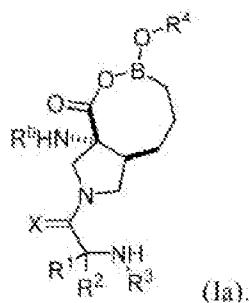
En otra modalidad particular, el compuesto de Fórmula I* tiene la siguiente estructura:

25

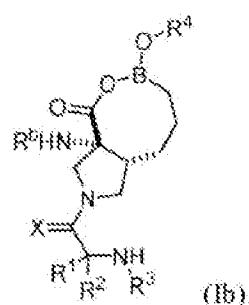


El compuesto puede ser una base libre o puede ionizarse para formar una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

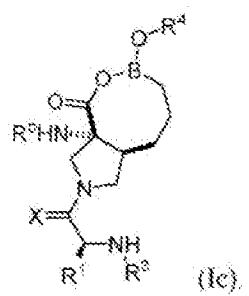
- 5 En ciertas modalidades, el compuesto de Fórmula (I'') tiene una estructura de Fórmula (Ia):



En ciertas modalidades, el compuesto de Fórmula (I'') tiene una estructura de Fórmula (Ib):

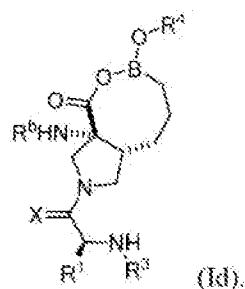


En ciertas modalidades, el compuesto de Fórmula (I'') tiene una estructura de Fórmula (Ic):

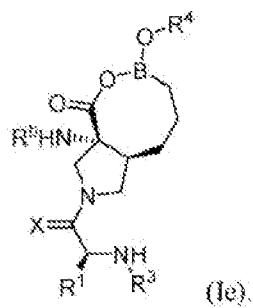


15

En ciertas modalidades, el compuesto de Fórmula (I'') tiene una estructura de Fórmula (Id):

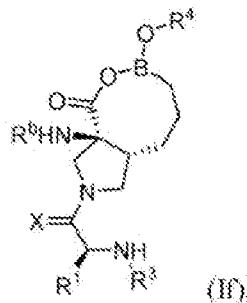


En ciertas modalidades, el compuesto de Fórmula (I'') tiene una estructura de Fórmula (Ie):



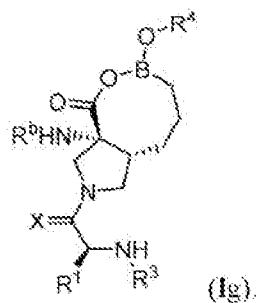
5

En ciertas modalidades, el compuesto de Fórmula (I'') tiene una estructura de Fórmula (If):

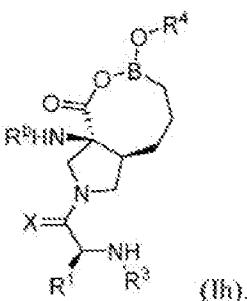


10

En ciertas modalidades, el compuesto de Fórmula (I'') tiene una estructura de Fórmula (Ig):



15 En ciertas modalidades, el compuesto de Fórmula (I'') tiene una estructura de Fórmula (Ih):

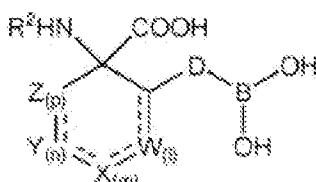


Para los compuestos de Fórmulas (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig) y (Ih), las variables R^b, X, R¹, R², R³ y R⁴ son como se describió anteriormente para las varias fórmulas que caen dentro de la Fórmula (I'').

5 Se debe entender que cualquier mención del compuesto de Fórmula (I'') en la descripción más abajo incluye los compuestos de Fórmulas (I'), (I*), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig) y (Ih).

10 Los inhibidores de la arginasa relacionados se describen en las publicaciones de solicitud de patente de Estados Unidos núms. 2014/0343019, 2012/0083469, 2014/0371175, 2012/0129806, 2015/0080341, y las publicaciones de solicitud PCT núms. WO 99/19295, WO 2010/085797 y WO 2012/091757. Se espera que tales inhibidores de la arginasa relacionados formen compuestos alcoxilados cílicos similares a los compuestos de la descripción cuando se tratan con un alcohol anhidro. En algunas modalidades, un alcohol anhidro comprende 1-5 % de agua, preferentemente <1 % de agua, con la máxima preferencia <0,5 % de agua.

15 15 Por ejemplo, la Publicación de Solicitud de patente de Estados Unidos núm. 2012/0129806 describe el inhibidor de la arginasa de Fórmula J:



Fórmula J

20 en donde:

R² se selecciona de H, alquilo (C₁-C₆) lineal o ramificado, y alquilo-C(O)-(C₁-C₆);
 25 W, X, Y y Z cada uno se selecciona independientemente de -C(R')(R'')-, -C(R'')₂-, -CR'''-, -NR'''- -N-, -O-, -C(O)-, y -S-, en donde no más de tres de W, X, Y, y Z simultáneamente representan un enlace; al menos uno de W, X, Y, o Z se selecciona de -NR'''-, -N-, -O-, y -S-; y no hay dos miembros adyacentes de W, X, Y, y Z que sean simultáneamente -O-, -S-, -N-, o -NR'''-;
 30 1, m, n, y p son cada uno independientemente 0 o 1 o 2;

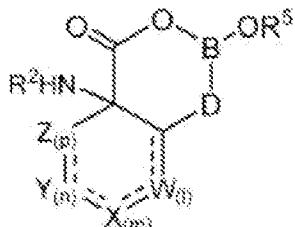


30 opcionalmente representa uno o más dobles enlaces;
 D se selecciona de alquíleno (C₃-C₅) lineal o ramificado;
 35 R', R'' y R''' cada uno se selecciona independientemente de H, OH, S(O)R^d, S(O)2R^d, alquilo(C₁-C₈), arilo(C₃-C₆), -NH₂, -NHalquilo(C₁-C₆), -N[alquilo(C₁-C₆)]₂, -C(O)NR^dR^e, -C(O)alquilo(C₁-C₆), -C(O)arilo(C₃-C₁₄), -C(O)Oalquilo(C₁-C₆), -C(O)Oarilo(C₃-C₁₄), cicloalquilo(C₃-C₆), heterocicloalquilo(C₃-C₁₄), -C(O)heterocicloalquilo(C₃-C₁₄), heteroarilo(C₃-C₁₄), arilo(C₃-C₁₄)-alquíleno(C₁-C₆)-, -C(O)arilo(C₃-C₁₄)-alquíleno(C₁-C₆)-, -C(O)arilo(C₃-C₁₄)-alquíleno(C₁-C₆)-, -C(O)arilo(C₃-C₁₄)-alquíleno(C₁-C₆)-, cicloalquilo(C₃-C₆)-alquíleno(C₁-C₆)-, heteroarilo(C₃-C₁₄)-alquíleno(C₁-C₆)-, y heterociclo(C₃-C₁₄)-alquíleno(C₁-C₆)-;

 40 en donde cualquier alquilo, alquíleno, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, o heterocicloalquilo se sustituye opcionalmente con uno o más miembros que se seleccionan de halógeno, oxo, -COOH, -CN, -NO₂, -OH, -NR^dR^e, -NR^gS(O)2R^h, alcoxi(C₁-C₆), arilo(C₃-C₁₄), haloalquilo(C₁-C₆) y ariloxi(C₃-C₁₄);
 45 en donde R^d, R^e, R^g, y R^h cada uno se selecciona independientemente de H, alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado, arilo(C₃-C₁₄)-alquíleno(C₁-C₆)- opcionalmente sustituido, arilo(C₃-C₁₄) opcionalmente sustituido, hidroxialquilo(C₁-C₆), aminoalquilo(C₁-C₆), H2N alquíleno(C₁-C₆)-, cicloalquilo(C₃-C₆) opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo

(C₃-C₁₄) opcionalmente sustituido, heteroarilo(C₃-C₁₄) opcionalmente sustituido, arilo(C₃-C₁₄)-alquileno(C₁-C₆)-opcionalmente sustituido, NR'R" C(O)- y arilo(C₃-C₆)-cicloalquileno-(C₃-C₁₄)-.

5 Tras el tratamiento con un alcohol anhídrico, el compuesto de Fórmula J se puede ciclar para formar el compuesto de Fórmula B:



Fórmula B

en donde R⁵ es H o alquilo inferior, y las variables restantes son como se definen para la Fórmula J.

10 En ciertos compuestos de Fórmula B, R⁵ es un alquilo inferior, preferentemente metilo, etilo, propilo o isopropilo. Con la máxima preferencia, R⁵ es etilo.

15 En ciertos compuestos, D es propileno.

20 En ciertas modalidades, un compuesto de la presente descripción puede tener una modificación de profármaco, por ejemplo, en la posición R¹. Por ejemplo, los compuestos de Fórmula I''' pueden tener R¹ igual a una cadena lateral de aminoácido de un aminoácido tal como Arg o Lys. En ciertas de tales modalidades, el grupo guanidino o amino de tal cadena lateral puede protegerse como, por ejemplo, una amida. Alternativamente, en modalidades en las que R¹ es una cadena lateral de un residuo de serina, un grupo hidroxilo en el compuesto original puede presentarse como un éster o un carbonato. En otras modalidades adicionales en las que R¹ es una cadena lateral de un residuo de ácido glutámico, un grupo de ácido carboxílico presente en el compuesto original puede presentarse como un éster. En ciertas de tales modalidades, el profármaco se metaboliza al compuesto original activo *in vivo* (por ejemplo, la amida se hidroliza al grupo amino o guanidino correspondiente, el éster o carbonato se hidroliza al hidroxilo, o el éster se hidroliza al ácido carboxílico).

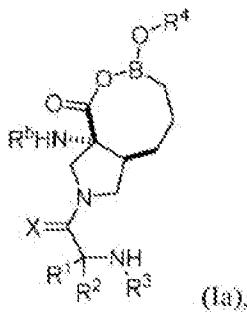
25 En ciertas modalidades, los compuestos de la descripción pueden ser racémicos. En ciertas modalidades, los compuestos de la descripción pueden enriquecerse en un enantiómero. Por ejemplo, un compuesto de la descripción puede tener más del 30 % de ee, 40 % de ee, 50 % de ee, 60 % de ee, 70 % de ee, 80 % de ee, 90 % de ee, o incluso 95 % o mayor ee.

30 Los compuestos de la descripción tienen más de un estereocentro. En consecuencia, los compuestos de la descripción pueden enriquecerse en uno o más diastereómeros. Por ejemplo, un compuesto de la descripción puede tener más de 30 % de ed, 40 % de ed, 50 % de ed, 60 % de ed, 70 % de ed, 80 % de ed, 90 % de ed, o incluso 95 % o mayor ed. En ciertas modalidades, los compuestos de la descripción tienen sustancialmente una configuración isomérica en uno o más centros estereogénicos, y tienen múltiples configuraciones isoméricas en los centros estereogénicos restantes.

35 En ciertas modalidades, el exceso enantiomérico del estereocentro que contiene R¹ es al menos 40 % de ee, 50 % de ee, 60 % de ee, 70 % de ee, 80 % de ee, 90 % de ee, 92 % de ee, 94 % de ee, 95 % de ee, 96 % de ee, 98 % de ee o mayor ee.

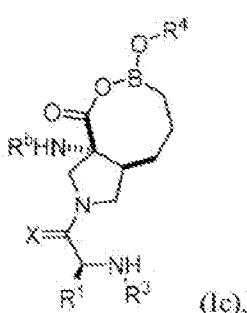
40 Como se usa en la presente, los enlaces simples representados sin estereoquímica no indican la estereoquímica del compuesto. El compuesto de Fórmula (I''') proporciona un ejemplo de un compuesto para el que no se indica estereoquímica.

45 Como se usa en la presente, los enlaces no en cuña discontinuos o en negrita indican una configuración estereoquímica relativa, pero no absoluta (por ejemplo, no distinguen entre enantiómeros de un diastereómero dado). Por ejemplo, en la Fórmula (Ia),

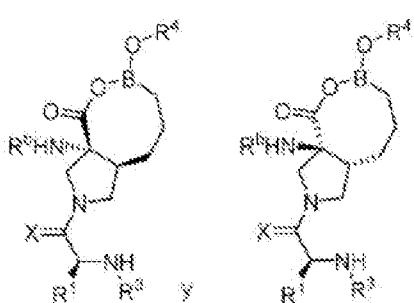


los enlaces en negrita, no en cuña indican que el grupo $-CO_2R^a$ y el grupo $(CH_2)_3B(OR^c)_2$ se configuran para ser *cis* entre sí, pero los enlaces en negrita, no en cuña no representan la configuración absoluta (es decir, *R* o *S*) del compuesto.

- 5 Como se usa en la presente, los enlaces en cuña discontinuos o en negrita indican una configuración estereoquímica absoluta. Por ejemplo, en la Fórmula (Ic),



- 10 el enlace en negrita, en cuña indica la configuración absoluta del estereocentro al que se une, mientras que los enlaces en negrita, no en cuña indican que el grupo $-CO_2R^a$ y el grupo $(CH_2)_3B(OR^c)_2$ se configuran para ser *cis* entre sí, pero no indican la configuración absoluta de aquellos estereocentros. Por lo tanto, el compuesto de Fórmula (Ic) representa 15 dos isómeros en total:



- 20 En ciertas modalidades, una preparación terapéutica de un compuesto de la descripción puede enriquecerse para proporcionar predominantemente un enantiómero de un compuesto. Una mezcla enriquecida enantioméricamente puede comprender, por ejemplo, al menos 60 por ciento en moles de un enantiómero, o con mayor preferencia al menos 75, 90, 95, o incluso 99 por ciento en moles. En ciertas modalidades, el compuesto enriquecido en un enantiómero es sustancialmente libre del otro enantiómero, en donde sustancialmente libre significa que la sustancia en cuestión representa menos del 10 %, o menos del 5 %, o menos del 4 %, o menos del 3 %, o menos del 2 %, o menos del 1 % en comparación con la cantidad del otro enantiómero, por ejemplo, en la composición o mezcla del compuesto. Por ejemplo, si una composición o mezcla del compuesto contiene 98 gramos de un primer enantiómero y 2 gramos de un segundo enantiómero, se diría que contiene 98 por ciento en moles del primer enantiómero y solo 2 % del segundo enantiómero.
- 25 30 En ciertas modalidades, una preparación terapéutica puede enriquecerse para proporcionar predominantemente un diastereómero de un compuesto de la descripción. Una mezcla enriquecida diastereoméricamente puede comprender, por ejemplo, al menos 60 por ciento en moles de un diastereómero, o con mayor preferencia al menos 75, 90, 95, o incluso 99 por ciento en moles.

- En ciertas modalidades, una preparación del compuesto de la descripción puede comprender al menos 50 % en moles, al menos 60 % en moles, al menos 70 % en moles, al menos 80 % en moles, al menos 90 % en moles, o al menos 95 % en moles de los compuestos alcoxilados cílicos de la descripción. En ciertas de tales modalidades, el equilibrio de la preparación es el homólogo de éster borónico libre no ciclado o el ácido borónico ciclado, pero no esterificado (por ejemplo, Fórmula I'', R⁴ = H; Esquema 1).
- En ciertas modalidades, los compuestos de la descripción exhiben un perfil farmacocinético mejorado con relación a los inhibidores de la arginasa existentes. En una modalidad, los compuestos alcoxilados cílicos de la descripción, cuando se administran a un sujeto o varios sujetos, proporcionan una T máx aumentada (o disminuida) con relación a la obtenida por la administración de un homólogo de éster borónico libre no ciclado, como se denomina en la presente descripción, de al menos aproximadamente el 10 %, o al menos aproximadamente el 20 %, o al menos aproximadamente el 30 %, o al menos aproximadamente el 40 %, o al menos aproximadamente el 50 %, y bajo condiciones similares y administrados en dosis similares. En una modalidad, los compuestos de compuestos alcoxilados cílicos de la descripción, cuando se administran a un sujeto o varios sujetos, proporcionan una C máx aumentada (o disminuida) con relación a la obtenida por la administración de un homólogo de éster borónico libre no ciclado, como se denomina en la presente descripción, de al menos aproximadamente el 10 %, o al menos aproximadamente el 20 %, o al menos aproximadamente el 30 %, o al menos aproximadamente el 40 %, o al menos aproximadamente el 50 %, y bajo condiciones similares y administrados en dosis similares.
- En ciertas modalidades, los compuestos de la descripción exhiben una biodisponibilidad mejorada con relación a los inhibidores de la arginasa existentes. En una modalidad, los compuestos alcoxilados cílicos de la descripción, cuando se administran a un sujeto o varios sujetos, proporcionan una biodisponibilidad aumentada con relación a la obtenida por la administración de un homólogo de éster borónico libre no ciclado (por ejemplo, compuestos de Fórmula J descritos en la presente descripción) de al menos aproximadamente el 20 %, o al menos aproximadamente el 25 %, o al menos aproximadamente el 30 %, o al menos aproximadamente el 35 %, o al menos aproximadamente el 40 %, o al menos aproximadamente el 45 %, o al menos aproximadamente el 50 %, o al menos aproximadamente el 55 %, o al menos aproximadamente el 60 %, tal como al menos el 65 %, la biodisponibilidad se determina como ABC (0-infinito) y bajo condiciones similares y administrados en dosis similares.
- Los compuestos alcoxilados cílicos de la descripción son típicamente menos higroscópicos que sus homólogos de éster borónico libre (por ejemplo, compuestos de Fórmula J descritos en la presente descripción). Por ejemplo, el compuesto 10e, que se muestra en los ejemplos, tiene un bajo contenido de agua y es resistente a la absorbancia de agua hasta aproximadamente un 60 % de humedad relativa, mientras que su homólogo de ácido borónico libre, el compuesto 10, tiene un mayor contenido de agua y absorbe cantidades crecientes de agua a medida que la humedad aumenta, lo que resulta en una composición menos bien definida.
- Los compuestos alcoxilados cílicos de la descripción pueden ser aproximadamente 50 %, 45 %, 40 %, 35 %, 30 %, 25 %, 20 %, 15 %, 10 %, o 5 % menos higroscópicos que sus homólogos de éster borónico libre según se mide por técnicas estándar, tal como el análisis termogravimétrico (TGA) o la sorción dinámica de vapor (DVS). Estos valores pueden usarse para definir un intervalo, tal como de aproximadamente 40 % a aproximadamente 20 %.
- En ciertas modalidades, los compuestos alcoxilados cílicos de la descripción son cristalinos. Los compuestos alcoxilados cílicos de la descripción tienen típicamente grados mayores de cristalinidad que sus homólogos de éster borónico libre (por ejemplo, compuestos de Fórmula J descritos en la presente descripción). Por ejemplo, el compuesto 10e también muestra picos definidos por difracción de rayos X de polvo que no se ven en su homólogo de ácido borónico libre, el compuesto 10, que es amorfo.
- En ciertas modalidades, los compuestos alcoxilados cílicos de la descripción tienen un nivel de pureza mayor que 96 %, 97 %, o 98 %. En ciertas modalidades, los compuestos alcoxilados cílicos de la descripción tienen un nivel de pureza mayor que 99 %. En ciertas modalidades, los compuestos alcoxilados cílicos de la descripción tienen un nivel de pureza mayor que 99,5 %. En ciertas modalidades, los compuestos alcoxilados cílicos de la descripción tienen un nivel de pureza mayor que 99,8 %.
- Como resultado, los compuestos alcoxilados cílicos de la descripción pueden tener propiedades ventajosas, lo que permite la preparación de composiciones más estables, que exhiben mejores propiedades de manipulación en el proceso de fabricación, y finalmente pueden dar como resultado composiciones que tienen mayor pureza y estabilidad. En algunas modalidades, una composición farmacéutica que comprende un compuesto alcoxilado cílico de la descripción, cuando se expone a un ambiente de al menos 50 % de humedad durante al menos 24 horas, absorbe menos del 50 % (preferentemente menos del 25 %, o incluso menos del 10 % o 5 %) del agua que una composición correspondiente de un homólogo de éster borónico libre no ciclado del compuesto absorbe en condiciones idénticas.
- En ciertas modalidades, los compuestos alcoxilados cílicos de la presente descripción exhiben una estabilidad mejorada, tal como una estabilidad en almacenamiento mejorada, con respecto a compuestos estructuralmente relacionados que tienen un grupo de ácido borónico libre y no ciclado (por ejemplo, compuestos de Fórmula J descritos en la presente descripción). Por ejemplo, los presentes compuestos o composiciones farmacéuticas, pueden exhibir una estabilidad en almacenamiento mejorada al exhibir menos que aproximadamente 10 %, 7 %, 5 %, 4 %, 3 %, 2 %,

- 1 %, o 0,5 % de impurezas en peso seguido del almacenamiento bajo condiciones de estrés. Las condiciones de estrés incluyen el almacenamiento durante al menos uno, dos, tres, cuatro, cinco, o seis meses a 25 °C y 60 % de HR, a 30 °C y 65 % de HR, o a 40 °C y 75 % de HR. Se puede considerar que tales compuestos o composiciones son estables en almacenamiento. En algunas modalidades, las impurezas se asocian con la descomposición o degradación del compuesto de interés. La determinación de la cantidad de impurezas presentes en una muestra de los presentes compuestos o composiciones farmacéuticas que se sometió a condiciones de estrés se puede realizar por métodos analíticos típicos conocidos en la técnica, tales como por análisis de HPLC o RMN.
- 5 En ciertas modalidades, los presentes compuestos o composiciones farmacéuticas, exhiben una estabilidad en almacenamiento mejorada al exhibir poco o ningún cambio en el perfil de pureza después de someterse a condiciones de estrés como se define en la presente descripción. Por ejemplo, seguido de someterse a condiciones de estrés, los compuestos alcoxilados cíclicos de la descripción o las composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos alcoxilados cíclicos de la descripción pueden exhibir una disminución en la pureza de aproximadamente 10, 7, 5, 4, 3, 2, 1, o 0,5 puntos porcentuales o menos (por ejemplo, una disminución del 98 % de pureza al 97 % de pureza sería una disminución de 1 punto porcentual o menos).
- 10
- 15

Métodos de Tratamiento

- Varios enfoques específicos para la activación de células T muestran una promesa reciente considerable en el tratamiento de tumores. Uno de tales enfoques implica la activación de las células T por el bloqueo del antígeno de superficie de las células T CTLA-4 por el anticuerpo ipilimumab. Un segundo enfoque consiste en prevenir la activación de los puntos de control inmunitarios por el bloqueo de la interacción de la proteína de muerte celular programada 1, o PD-1, que se expresa en las células T y su ligando, PD-L1 que se encuentra en muchos tumores. Un tercer enfoque es activar el receptor de células T por el suministro de factores estimulantes claves o nutrientes tal como el triptófano.
- 20
- 25 Se demostró que los inhibidores de la indolamina dioxigenasa, o IDO, restablecen el triptófano extracelular sin el que el receptor de células T no puede activarse. La arginina, como el triptófano, es un aminoácido que es fundamental para la función de las células T citotóxicas. Sin arginina, las células T citotóxicas tumor específicas fallan al expresar un receptor de células T funcional en su superficie y como resultado no pueden activar, proliferar, o montar una respuesta antitumoral efectiva. En respuesta a factores secretados por el tumor, las células supresoras derivadas de mieloides, o MDSC, se acumulan alrededor del tumor y secretan la enzima arginasa, lo que resulta en el agotamiento de la arginina del microambiente tumoral.
- 30
- 35 El agotamiento de la arginina debido a niveles elevados de arginasa se observó en el carcinoma de células renales y la leucemia mieloide aguda. Además, se observaron infiltrados significativos de MDSC en tumores pancreáticos, de mama y otros tipos de tumor. Ciertas modalidades de la presente descripción proporcionan un método para el tratamiento del cáncer mediante el aumento de los niveles de arginina en un microambiente tumoral, lo que permite de esta manera la activación de las células T citotóxicas del cuerpo.
- 40 Una forma de aumentar los niveles de arginina en el microambiente tumoral es mediante la inhibición de la arginasa. Los inhibidores de la arginasa, tales como los compuestos de la descripción, pueden promover una respuesta inmunitaria antitumoral al restablecer los niveles de arginina, lo que permite de esta manera la activación de las células T citotóxicas del cuerpo.
- 45 En consecuencia, en ciertas modalidades, los compuestos de la presente invención son para usar en métodos para el tratamiento o prevención del cáncer, que comprenden administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula (I'') (que incluye compuestos de fórmulas (I'), (I*), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig) y (Ih)), o una composición farmacéutica que comprende dicho compuesto.
- 50 En ciertas modalidades, el cáncer que se trata por los métodos de la descripción es Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA), Leucemia Mieloide Aguda (LMA), Carcinoma Adrenocortical, Cáncer Anal, Cáncer de Apéndice, Tumor Teratoide/Rabdoide Atípico, Carcinoma Basocelular, Cáncer de las Vías biliares, Cáncer de Vejiga, Cáncer de Hueso, Tumor Cerebral, Astrocitoma, Tumor cerebral y de la Médula Espinal, Glioma del Tronco Encefálico, Tumor Teratoide/Rabdoide Atípico del Sistema Nervioso Central, Tumores Embrionarios del Sistema Nervioso Central, Cáncer de Mama, Tumores Bronquiales, Linfoma de Burkitt, Tumor Carcinoide, Carcinoma Sitio Primario Desconocido, Cáncer del sistema Nervioso Central, Cáncer de Cuello Uterino, Cánceres Infantiles, Cordoma, Leucemia Linfocítica Crónica (LLC), Leucemia Mielógena Crónica (LMC), Trastornos Mieloproliferativos Crónicos, Cáncer de Colon, Cáncer Colorrectal, Craneofaringioma, Linfoma Cutáneo de Células T, Carcinoma Ductal in Situ (DCIS), Tumores Embrionarios, Cáncer de Endometrio, Ependimoblastoma, Ependimoma, Cáncer de Esófago, Estesioneuroblastoma, Sarcoma de Ewing, Tumor Extracraneal de Células Germinales, Tumor Extragonadal de Células Germinales, Cáncer de Vías Biliares Extrahepáticas, Cáncer Ocular, Histiocitoma Fibroso de Hueso, Cáncer de Vesícula Biliar, Cáncer Gástrico, Tumor Carcinoide Gastrointestinal, Tumores del Estroma Gastrointestinal (GIST), Tumor de Células Germinales, Tumor Extracraneal de Células Germinales, Tumor de Células Germinales Extragonadales, Tumor de Células Germinales del Ovario, Tumor Trofoblástico Gestacional, Glioma, Leucemia de Células Pilosas, Cáncer de Cabeza y Cuello, Cáncer de Corazón, Cáncer Hepatocelular, Histiocitosis, Cáncer de Células de Langerhans, Linfoma de Hodgkin, Cáncer de Hipofaringe, Melanoma Intraocular, Cáncer de Células de los Islotes, Sarcoma de Kaposi,
- 55
- 60
- 65

Cáncer de Riñón, Histiocitosis de Células de Langerhans, Cáncer de Laringe, Leucemia, Cáncer de Labio y Cavidad oral, Cáncer de Hígado, Carcinoma Lobular in Situ (LCIS), Cáncer de Pulmón, Linfoma, Linfoma relacionado con el SIDA, Macroglobulinemia, Cáncer de Mama Masculino, Meduloblastoma, Medulopatelioma, Melanoma, Carcinoma de Células de Merkel, Mesotelioma Maligno, Cáncer Escamoso Metastásico de Cuello con Tumor Primario Oculto, 5 Cáncer línea media *NUT*, Cáncer de Boca, Síndrome de Neoplasia Endocrina Múltiple, Mieloma Múltiple/Neoplasia de Células Plasmáticas, Micosis Fungoide, Síndrome Mielodisplásico, Neoplasia Mielodisplásica/Mieloproliferativa, Leucemia Mielógena Crónica (LMC), Leucemia Mieloide Aguda (LMA), Mieloma Crónico, Mieloma Múltiple, Cáncer de Cavidad Nasal, Cáncer de Seno Paranasal, Cáncer Nasofaríngeo, Neuroblastoma, Linfoma no Hodgkin, Cáncer de Pulmón de Células No Pequeñas, Cáncer Oral, Cáncer de Cavidad Oral, Cáncer de Labio, Cáncer orofaríngeo, 10 Osteosarcoma, Cáncer de Ovario, Cáncer de Páncreas, Papilomatosis, Paraganglioma, Cáncer de Seno Paranasal, Cáncer de Cavidad Nasal, Cáncer de Paratiroides, Cáncer de Pene, Cáncer Faríngeo, Feocromocitoma, Tumores del Parénquima Pineal de Diferenciación Intermedia, Pineoblastoma, Tumor Hipofisario, Neoplasia de Células Plasmáticas, Blastoma Pleuropulmonar, Cáncer de Mama, Linfoma Primario del Sistema Nervioso Central (SNC), Cáncer de Próstata, Cáncer de Recto, Cáncer de Células Renales, Cáncer de Pelvis Renal, Cáncer de uréter, Cáncer 15 de Células de Transición, Retinoblastoma, Rabdomiosarcoma, Cáncer de Glándulas Salivales, Sarcoma, Síndrome de Sézary, Cáncer de Piel, Cáncer de Pulmón de Células Pequeñas, Cáncer de Intestino Delgado, Sarcoma de Tejidos Blandos, Carcinoma de Células Escamosas, Cáncer Escamoso de Cuello con Tumor Primario Oculto, Cáncer de Estómago, Tumores Neuroectodérmicos Primitivos Supratentoriales, Linfoma de Células T, Cáncer de Testículo, Cáncer de Garganta, Timoma, Carcinoma Tímico, Cáncer de Tiroides, Cáncer de Células de Transición de Pelvis 20 Renal y de Uréter, Tumor Trofoblástico Gestacional, Sitio Primario Desconocido, Cáncer Infantil Poco Común, Cáncer de Uretra, Cáncer Uterino, Sarcoma Uterino, Macroglobulinemia de Waldenström, o tumor de Wilms.

En ciertas modalidades, el cáncer que se trata con los métodos de la descripción es una variedad de leucemia mieloide aguda (LMA), cáncer de mama, cáncer colorrectal, leucemia mielógena crónica (LMC), cáncer de esófago, cáncer 25 gástrico, cáncer de pulmón, melanoma, carcinoma de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), cáncer de páncreas, cáncer de próstata, o cáncer renal.

En ciertas modalidades, el cáncer se selecciona de cáncer de vejiga, cáncer de mama (incluido el TNBC), cáncer cervical, cáncer colorrectal, leucemia linfocítica crónica (LLC), linfoma difuso de células B grandes (DLBCL), 30 adenocarcinoma esofágico, glioblastoma, cáncer de cabeza y cuello, leucemia (aguda y crónica), glioma de bajo grado, cáncer de pulmón (incluidos adenocarcinoma, cáncer de pulmón de células no pequeñas, y carcinoma de células escamosas), linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin (LNH), melanoma, mieloma múltiple (MM), cáncer de ovario, cáncer de páncreas, cáncer de próstata, cáncer renal (incluidos el carcinoma renal de células claras y el carcinoma renal de células papilares), y cáncer de estómago.

35 35 La terapia combinada es una modalidad de tratamiento importante en muchos entornos de enfermedades, tal como el cáncer. Los avances científicos recientes aumentaron nuestro entendimiento de los procesos fisiopatológicos que subyacen a estas y otras enfermedades complejas. Este entendimiento aumentado proporcionó ímpetu al desarrollo de nuevos enfoques terapéuticos mediante el uso de combinaciones de fármacos dirigidos a múltiples dianas terapéuticas para mejorar la respuesta al tratamiento, minimizar el desarrollo de resistencia, o minimizar los eventos adversos. En entornos en los que la terapia combinada proporciona ventajas terapéuticas significativas, existe un interés creciente en el desarrollo de combinaciones con nuevos fármacos en investigación, tales como los inhibidores de la arginasa.

40 45 Cuando se considera la administración de múltiples agentes terapéuticos juntos, uno debe preocuparse sobre qué tipo de interacciones farmacológicas se observarán. Esta acción puede ser positiva (cuando aumenta el efecto del fármaco) o antagónica (cuando disminuye el efecto del fármaco) o un nuevo efecto secundario puede producirse que ninguno produce por sí solo.

50 55 Cuando la interacción causa un aumento en los efectos de uno o ambos fármacos la interacción, el grado en que el efecto final de los fármacos combinados es mayor que para la administración de cualquier fármaco solo puede calcularse lo que resulta en lo que se denomina "índice de combinación" (IC) (Chou y Talalay, 1984). Un índice de combinación de 0 alrededor de 1 se considera "aditivo", mientras que un valor mayor que 1 se considera "sinérgico".

60 65 La presente descripción proporciona métodos para la terapia combinada en el tratamiento o prevención del cáncer que comprenden un inhibidor de la arginasa (por ejemplo, un compuesto de la descripción) y uno o más agentes quimioterapéuticos adicionales.

65 70 Ciertas modalidades de la descripción se relacionan con el tratamiento del cáncer que comprende administrar conjuntamente un agente quimioterapéutico y un compuesto de la descripción.

75 En ciertas modalidades, el quimioterapéutico es un agente inmunoestimulante. Por ejemplo, el agente inmunoestimulante puede ser un agente proinflamatorio.

80 85 El agente quimioterapéutico que puede administrarse conjuntamente con los inhibidores de la arginasa descritos en la presente descripción en los métodos de la descripción incluyen ABT-263, dimaleato de afatinib, aminoglutetimida,

amsacrina, anastrozol, asparaginasa, axitinib, vacuna de *Bacillus Calmette-Guérin* (bcg), bevacizumab, BEZ235, bicalutamida, bleomicina, bortezomib, buserelina, busulfán, cabozantinib, camptotecina, capecitabina, carboplatino, carfilzomib, carmustina, ceritinib, clorambucilo, cloroquina, cisplatino, cladribina, clodronato, cobimetinib, colchicina, crizotinib, ciclofosfamida, ciproterona, citarabina, dacarbacina, dactinomicina, daunorubicina, demetoxiviridina, dexametasona, dicloroacetato, dienestrol, dietilestilbestrol, docetaxel, doxorrubicina, epirrubicina, eribulina, erlotinib, estradiol, estramustina, etopósido, everolimus, exemestano, filgrastim, fludarabina, fludrocortisona, fluorouracilo y 5-fluorouracilo, fluoximesterona, flutamida, gefitinib, gemcitabina, genisteína, goserelina, GSK1120212, hidroxiurea, idarrubicina, ifosfamida, imatinib, interferón, irinotecán, ixabepilona, lenalidomida, letrozol, leucovorina, leuprolida, levamisol, lomustina, lonidamina, mecloretamina, medroxiprogesterona, megestrol, melfalán, mercaptopurina, mesna, metformina, metotrexato, miltefosina, MK2206, mitomicina, mitotano, mitoxantrona, mutamicina, nilutamida, nocodazol, octreotida, olaparib, oxaliplatino, paclitaxel, pamidronato, pazopanib, pemetrexed, pentostatina, perifosina, PF-04691502, plicamicina, pomalidomida, porfímero, procarbazina, raltitrexed, ramucirumab, rituximab, romidepsina, rucaparib, selumetinib, sirolimus, sorafenib, estreptozocina, sunitinib, suramina, talazoparib, tamoxifeno, temozolomida, temsirolimus, tenipósido, testosterona, talidomida, tioguanina, tiotepa, dicloruro de titanoceno, topotecán, trametinib, trastuzumab, tretinoína, veliparib, vinblastina, vincristina, vindesina, vinorelbina, y vorinostat (SAHA).

En ciertas modalidades, el agente terapéutico que se puede administrar con los inhibidores de la arginasa descritos en la presente descripción en los métodos de la descripción incluyen abagovomab, adecatumumab, afutuzumab, alemtuzumab, anatumomab mafenatox, apolizumab, atezolizumab, blinatumomab, BMS-936559, catumaxomab, durvalumab, epacadostat, epratuzumab, indoximod, inotuzumab ozogamicina, intelumumab, ipilimumab, isatuximab, lambrolizumab, MED14736, MGA012, MPDL3280A, nivolumab, obinutuzumab, ocaratuzumab, ofatumumab, olaratumab, pembrolizumab, pidilizumab, rituximab, ticilimumab, samalizumab, o tremelimumab.

En ciertas modalidades, el agente quimioterapéutico es ipilimumab, MGA012, nivolumab, pembrolizumab, o pidilizumab.

Muchas terapias combinadas se desarrollaron para el tratamiento del cáncer. En ciertas modalidades, los compuestos de la descripción se pueden administrar conjuntamente con una terapia combinada. Ejemplos de terapias combinadas con las que los compuestos de la descripción pueden administrarse conjuntamente se incluyen en la Tabla 1.

Tabla 1: Terapias combinadas ilustrativas para el tratamiento del cáncer.

Nombre	Agentes terapéuticos
ABV	Doxorrubicina, Bleomicina, Vinblastina
ABVD	Doxorrubicina, Bleomicina, Vinblastina, Dacarbazina
AC (Mama)	Doxorrubicina, Ciclofosfamida
AC (Sarcoma)	Doxorrubicina, Cisplatino
NC (Neuroblastoma)	Ciclofosfamida, Doxorrubicina
ACE	Ciclofosfamida, Doxorrubicina, Etopósido
ACe	Ciclofosfamida, Doxorrubicina
AD	Doxorrubicina, Dacarbazina
AP	Doxorrubicina, Cisplatino
ARAC-DNR	Citarabina, Daunorubicina
B-CAVe	Bleomicina, Lomustina, Doxorrubicina, Vinblastina
BCVPP	Carmustina, Ciclofosfamida, Vinblastina, Procarbazina, Prednisona
BEACOPP	Bleomicina, Etopósido, Doxorrubicina, Ciclofosfamida, Vincristina, Procarbazina, Prednisona, Filgrastim
BEP	Bleomicina, Etopósido, Cisplatino
BIP	Bleomicina, Cisplatino, Ifosfamida, Mesna
BOMP	Bleomicina, Vincristina, Cisplatino, Mitomicina
CA	Citarabina, Asparaginasa
CABO	Cisplatino, Metotrexato, Bleomicina, Vincristina
CAF	Ciclofosfamida, Doxorrubicina, Fluorouracilo
CAL-G	Ciclofosfamida, Daunorubicina, Vincristina, Prednisona, Asparaginasa
CAMP	Ciclofosfamida, Doxorrubicina, Metotrexato, Procarbazina
CAP	Ciclofosfamida, Doxorrubicina, Cisplatino
CaT	Carboplatino, Paclitaxel
CAV	Ciclofosfamida, Doxorrubicina, Vincristina
CAVE ADD	CAV y Etopósido
CA-VP16	Ciclofosfamida, Doxorrubicina, Etopósido
CC	Ciclofosfamida, Carboplatino
CDDP/VP-16	Cisplatino, Etopósido
CEF	Ciclofosfamida, epirrubicina, Fluorouracilo

(continuación)

Nombre	Agentes terapéuticos
CEPP(B)	Ciclofosfamida, Etopósido, Prednisona, con o sin/ Bleomicina
CEV	Ciclofosfamida, Etopósido, Vincristina
CF	Cisplatino, Fluorouracilo o Fluorouracilo de Carboplatino
CHAP	Ciclofosfamida o Ciclofosfamida, Altretamina, Doxorubicina, Cisplatino
ChIVPP	Clorambucilo, Vinblastina, Procarbazina, Prednisona
CHOP	Ciclofosfamida, Doxorubicina, Vincristina, Prednisona
CHOP-BLEO	Añadir Bleomicina a CHOP
CISCA	Ciclofosfamida, Doxorubicina, Cisplatino
CLD-BOMP	Bleomicina, Cisplatino, Vincristina, Mitomicina
CMF	Metotrexato, Fluorouracilo, Ciclofosfamida
CMFP	Ciclofosfamida, Metotrexato, Fluorouracilo, Prednisona
CMFVP	Ciclofosfamida, Metotrexato, Fluorouracilo, Vincristina, Prednisona
CMV	Cisplatino, Metotrexato, Vinblastina
CNF	Ciclofosfamida, Mitoxantrona, Fluorouracilo
CNOP	Ciclofosfamida, Mitoxantrona, Vincristina, Prednisona
COB	Cisplatino, Vincristina, Bleomicina
CODE	Cisplatino, Vincristina, Doxorubicina, Etopósido
COMLA	Ciclofosfamida, Vincristina, Metotrexato, Leucovorina, Citarabina
COMP	Ciclofosfamida, Vincristina, Metotrexato, Prednisona
Régimen Cooper	Ciclofosfamida, Metotrexato, Fluorouracilo, Vincristina, Prednisona
COP	Ciclofosfamida, Vincristina, Prednisona
COPE	Ciclofosfamida, Vincristina, Cisplatino, Etopósido
COPP	Ciclofosfamida, Vincristina, Procarbazina, Prednisona
CP(Leucemia Linfocítica Crónica)	Clorambucilo, Prednisona
CP (Cáncer de Ovario)	Ciclofosfamida, Cisplatino
CT	Cisplatino, Paclitaxel
CVD	Cisplatino, Vinblastina, Dacarbazina
CVI	Carboplatino, Etopósido, Ifosfamida, Mesna
CVP	Ciclofosfamida, Vincristina, Prednisona
CVPP	Lomustina, Procarbazina, Prednisona
CYVADIC	Ciclofosfamida, Vincristina, Doxorubicina, Dacarbazina
DA	Daunorrubicina, Citarabina
DAT	Daunorrubicina, Citarabina, Tioguanina
DAV	Daunorrubicina, Citarabina, Etopósido
DCT	Daunorrubicina, Citarabina, Tioguanina
DHAP	Cisplatino, Citarabina, Dexametasona
DI	Doxorrubicina, Ifosfamida
DTIC/Tamoxifeno	Dacarbazina, Tamoxifeno
DVP	Daunorrubicina, Vincristina, Prednisona
EAP	Etopósido, Doxorubicina, Cisplatino
EC	Etopósido, Carboplatino
EFP	Etoposio, Fluorouracilo, Cisplatino
ELF	Etopósido, Leucovorina, Fluorouracilo
EMA 86	Mitoxantrona, Etopósido, Citarabina
EP	Etopósido, Cisplatino
EVA	Etopósido, Vinblastina
FAC	Fluorouracilo, Doxorubicina, Ciclofosfamida
FAM	Fluorouracilo, Doxorubicina, Mitomicina
FAMTX	Metotrexato, Leucovorina, Doxorubicina
FAP	Fluorouracilo, Doxorubicina, Cisplatino
F-CL	Fluorouracilo, Leucovorina
FEC	Fluorouracilo, Ciclofosfamida, epirubicina
FED	Fluorouracilo, Etopósido, Cisplatino
FL	Flutamida, Leuprolida
FZ	Flutamida, implante de acetato de Goserelina
HDMTX	Metotrexato, Leucovorina
Hexa-CAF	Altretamina, Ciclofosfamida, Metotrexato, Fluorouracilo
ICE-T	Ifosfamida, Carboplatino, Etopósido, Paclitaxel, Mesna
IDMTX/6-MP	Metotrexato, Mercaptopurina, Leucovorina
IE	Ifosfamida, Etoposio, Mesna

(continuación)

Nombre	Agentes terapéuticos
IfoVP	Ifosfamida, Etopósido, Mesna
IPA	Ifosfamida, Cisplatino, Doxorrubicina
M-2	Vincristina, Carmustina, Ciclofosfamida, Prednisona, Melfalán
MAC-III	Metotrexato, Leucovorina, Dactinomicina, Ciclofosfamida
MACC	Metotrexato, Doxorrubicina, Ciclofosfamida, Lomustina
MACOP-B	Metotrexato, Leucovorina, Doxorrubicina, Ciclofosfamida, Vincristina, Bleomicina, Prednisona
MAID	Mesna, Doxorrubicina, Ifosfamida, Dacarbazine
m-BACOD	Bleomicina, Doxorrubicina, Ciclofosfamida, Vincristina, Dexametasona, Metotrexato, Leucovorina
MBC	Metotrexato, Bleomicina, Cisplatino
MC	Mitoxantrona, Citarabina
MF	Metotrexato, Fluorouracilo, Leucovorina
MICE	Ifosfamida, Carboplatino, Etopósido, Mesna
MINE	Mesna, Ifosfamida, Mitoxantrona, Etopósido
mini-BEAM	Carmustina, Etopósido, Citarabina, Melfalán
MOBP	Bleomicina, Vincristina, Cisplatino, Mitomicina
MOP	Mecloretramina, Vincristina, Procarbazina
MOPP	Mecloretramina, Vincristina, Procarbazina, Prednisona
MOPP/ABV	Mecloretramina, Vincristina, Procarbazina, Prednisona, Doxorrubicina, Bleomicina, Vinblastina
MP (mieloma múltiple)	Melfalán, Prednisona
MP (cáncer de próstata)	Mitoxantrona, Prednisona
MTX/6-MO	Metotrexato, Mercaptoperina
MTX/6-MP/VP	Metotrexato, Mercaptoperina, Vincristina, Prednisona
MTX-CDDPAdr	Metotrexato, Leucovorina, Cisplatino, Doxorrubicina
MV (cáncer de mama)	Mitomicina, Vinblastina
MV (leucemia mielocítica aguda)	Mitoxantrona, Etopósido
M-VAC Metotrexato	Vinblastina, Doxorrubicina, Cisplatino
MVP Mitomicina	Vinblastina, Cisplatino
MVPP	Mecloretramina, Vinblastina, Procarbazina, Prednisona
NFL	Mitoxantrona, Fluorouracilo, Leucovorina
NOVP	Mitoxantrona, Vinblastina, Vincristina
OPA	Vincristina, Prednisona, Doxorrubicina
OPPA	Añadir Procarbazina a OPA.
PAC	Cisplatino, Doxorrubicina
PAC-I	Cisplatino, Doxorrubicina, Ciclofosfamida
PA-CI	Cisplatino, Doxorrubicina
PC	Paclitaxel, Carboplatino o Paclitaxel, Cisplatino
PCV	Lomustina, Procarbazina, Vincristina
PE	Paclitaxel, Estramustina
PFL	Cisplatino, Fluorouracilo, Leucovorina
POC	Prednisona, Vincristina, Lomustina
ProMACE	Prednisona, Metotrexato, Leucovorina, Doxorrubicina, Ciclofosfamida, Etopósido
ProMACE/cytaBOM	Prednisona, Doxorrubicina, Ciclofosfamida, Etopósido, Citarabina, Bleomicina, Vincristina, Metotrexato, Leucovorina, Cytarabina
PRoMACE/MOPP	Prednisona, Doxorrubicina, Ciclofosfamida, Etopósido, Mecloretramina, Vincristina, Procarbazina, Metotrexato, Leucovorina
Pt/VM	Cisplatino, Tenipósido
PVA	Prednisona, Vincristina, Asparaginasa
PVB	Cisplatino, Vinblastina, Bleomicina
PVDA	Prednisona, Vincristina, Daunorrubicina, Asparaginasa
SMF	Esteptozocina, Mitomicina, Fluorouracilo
TAD	Mecloretramina, Doxorrubicina, Vinblastina, Vincristina, Bleomicina, Etopósido, Prednisona
TCF	Paclitaxel, Cisplatino, Fluorouracilo
TIP	Paclitaxel, Ifosfamida, Mesna, Cisplatino
TTT	Metotrexato, Citarabina, Hidrocortisona
Topo/CTX	Ciclofosfamida, Topotecán, Mesna
VAB-6	Ciclofosfamida, Dactinomicina, Vinblastina, Cisplatino, Bleomicina

(continuación)

Nombre	Agentes terapéuticos
VAC	Vincristina, Dactinomicina, Ciclofosfamida
VACAdr	Vincristina, Ciclofosfamida, Doxorubicina, Dactinomicina, Vincristina
VAD	Vincristina, Doxorubicina, Dexametasona
VATH	Vinblastina, Doxorubicina, Tiotepa, Fluoximesterona
VBAP	Vincristina, Carmustina, Doxorubicina, Prednisona
VBCMP	Vincristina, Carmustina, Melfalán, Ciclofosfamida, Prednisona
VC	Vinorelbina, Cisplatino
VCAP	Vincristina, Ciclofosfamida, Doxorubicina, Prednisona
VD	Vinorelbina, Doxorubicina
VelP	Vinblastina, Cisplatino, Ifosfamida, Mesna
VIP	Etopósido, Cisplatino, Ifosfamida, Mesna
VM	Mitomicina, Vinblastina
VMCP	Vincristina, Melfalán, Ciclofosfamida, Prednisona
VP	Etopósido, Cisplatino
V-TAD	Etopósido, Tioguanina, Daunorrubicia, Citarabina
5+2	Citarabina, Daunorrubicia, Mitoxantrona
7+3	Citarabina con/, Daunorrubicia o Idarrubicia o Mitoxantrona
"8 en 1"	Metilprednisolona, Vincristina, Lomustina, Procarbazina, Hidroxiurea, Cisplatino, Citarabina, Dacarbazina

En ciertas modalidades, el agente quimioterapéutico administrado conjuntamente se selecciona de un inhibidor de una enzima metabólica, tales como transportadores de glucosa, hexoquinasa, piruvato quinasa M2, lactato deshidrogenasa 1 o 2, piruvato deshidrogenasa quinasa, ácido graso sintasa y glutaminasa. En algunas modalidades, el inhibidor inhibe la lactato deshidrogenasa 1 o 2, o la glutaminasa. En ciertas modalidades, el inhibidor es CB-839.

En algunas modalidades, el agente quimioterapéutico administrado conjuntamente es un agente terapéutico inmunooncológico, tal como un inhibidor de CTLA-4, indolamina 2,3-dioxigenasa, y/o PD-1/PD-L1. En ciertas modalidades, el agente terapéutico inmunooncológico es abagovomab, adecatumumab, afutuzumab, anatumomab, 5

mafenoatox, apolizumab, atezolizumab, blinatumomab, catumaxomab, durvalumab, epacadostat, epratuzumab, indoximod, inotuzumab ozogamicina, intelumumab, ipilimumab, isatuximab, lambrolizumab, nivolumab, ocaratuzumab, olaratumab, pembrolizumab, pidilizumab, tictilimumab, samalizumab, o tremelimumab. En algunas modalidades, el agente inmunooncológico es indoximod, ipilimumab, nivolumab, pembrolizumab, o pidilizumab. En ciertas modalidades, el agente terapéutico inmunooncológico es ipilimumab.

10 15 Agentes inmunooncológicos ilustrativos se describen en Adams, J. L. y otros "Big Opportunities for Small Molecules in Immuno-Oncology" Nature Reviews Drug Discovery 2015, 14, páginas 603-621.

En ciertas modalidades, el agente quimioterapéutico administrado conjuntamente es un agente proinflamatorio. En ciertas modalidades, el agente proinflamatorio administrado con los inhibidores de la arginasa de la descripción es una 20 citocina o una quimiocina.

25 Las citocinas proinflamatorias se producen predominantemente por macrófagos activados y se involucran en la regulación positiva de las reacciones inflamatorias. Las citocinas proinflamatorias ilustrativas incluyen, pero no se limitan a IL-1, IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α , e IFN- γ .

30 Las quimiocinas son un grupo de pequeñas citocinas. Las quimiocinas proinflamatorias promueven el reclutamiento y la activación de múltiples linajes de leucocitos (por ejemplo, linfocitos, macrófagos). Las quimiocinas se relacionan en la estructura primaria y comparten varios residuos de aminoácidos conservados. En particular, las quimiocinas incluyen típicamente dos o cuatro residuos de cisteína que contribuyen a la estructura tridimensional a través de la formación de enlaces disulfuro. Las quimiocinas pueden clasificarse en uno de cuatro grupos: Quimiocinas C-C, quimiocinas C-X-C, quimiocinas C, y quimiocinas C-X₃-C. Las quimiocinas C-X-C incluyen varios quimioatrayentes potentes y activadores de neutrófilos, tales como interleucina 8 (IL-8), PF4 y el péptido activador de neutrófilos 2 (NAP-2). Las quimiocinas C-C incluyen, por ejemplo, RANTES (Regulado en la Activación, Expresado Normal en T y Secretado), 35 proteínas inflamatorias de macrófagos 1-alfa y 1-beta (MIP-1 α y MIP-1 β), eotaxina y proteínas quimiotácticas de monocitos humanos 1 a 3 (MCP-1, MCP-2, mCP-3), que se caracterizaron como quimioatrayentes y activadores de monocitos o linfocitos. En consecuencia, las quimiocinas proinflamatorias ilustrativas incluyen MIP-1 α , MIP-1 β , MIP-1 γ , MCP-1, MCP-2, MCP-3, IL-8, PF4, NAP-2, RANTES, CCL2, CCL3, CCL4, CCL5, CCL11, CXCL2, CXCL8, y CXCL10.

40 En ciertas modalidades, el método de tratamiento o prevención del cáncer comprende además administrar uno o más métodos no químicos de tratamiento del cáncer, tales como radioterapia, cirugía, termoablación, terapia de ultrasonido focalizado, crioterapia, o una combinación de los anteriores.

Las vías celulares operan más como redes que como autopistas. Existen múltiples redundancias, o rutas alternativas, que se activan en respuesta a la inhibición de una vía. Esta redundancia promueve la aparición de células u organismos resistentes bajo la presión selectiva de un agente dirigido, lo que resulta en la resistencia a los fármacos y la recaída clínica.

- 5 En ciertas modalidades de la descripción, el agente quimioterapéutico se administra simultáneamente con el inhibidor de la arginasa. En ciertas modalidades, el agente quimioterapéutico se administra dentro de aproximadamente 5 minutos a dentro de aproximadamente 168 horas antes o después del inhibidor de la arginasa.
- 10 La presente descripción proporciona terapias combinadas que comprenden un agente inmunooncológico que se selecciona de los inhibidores de CTLA-4, indolamina 2,3-dioxigenasa, y PD-1/PD-L1, y un inhibidor de la arginasa de Fórmula (I''). En ciertas modalidades, la terapia combinada trata o previene el cáncer, un trastorno inmunológico, o una infección crónica.
- 15 La presente descripción proporciona terapias combinadas que comprenden un agente inmunooncológico que se selecciona de inhibidores de una indolamina 2,3-dioxigenasa, y PD-1/PD-L1, y un inhibidor de la arginasa de Fórmula (I''), tales como combinaciones con epacadostat y nivolumab, epacadostat y pembrolizumab, y epacadostat y MGA012. En ciertos métodos discutidos en la presente descripción, la terapia combinada trata o previene el cáncer, un trastorno inmunológico, o una infección crónica.
- 20 También se discuten aquí métodos para tratar o prevenir una enfermedad inmunológica, que comprenden administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la descripción (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I''), o una composición farmacéutica que comprende dicho compuesto.
- 25 La enfermedad inmunológica puede seleccionarse de espondilitis anquilosante, enfermedad de Crohn, eritema nudoso leproso (ENL), enfermedad de injerto contra huésped (EICH), síndrome de desgaste asociado a VIH, lupus eritematoso, rechazo de trasplante de órganos, pospolicitemia, psoriasis, artritis psoriásica, úlceras aftosas recurrentes, artritis reumatoide (AR), estomatitis aftosa recurrente severa, esclerosis sistémica, y esclerosis tuberosa.
- 30 El método para tratar o prevenir una enfermedad inmunológica puede comprender además administrar conjuntamente un agente terapéutico inmunooncológico, como se describió anteriormente.
- 35 También se discuten aquí métodos para tratar o prevenir una infección crónica, que comprenden administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la descripción (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I''), o una composición farmacéutica que comprende dicho compuesto.
- 40 La infección crónica puede seleccionarse de infección de la vejiga, síndrome de fatiga crónica, citomegalovirus/virus de Epstein Barr, fibromialgia, virus de la hepatitis B (VHB), virus de la hepatitis C (VHC), virus del VIH/SIDA, infección por micoplasma, e infecciones del tracto urinario.
- 45 También se discuten aquí un método para el tratamiento o prevención de una enfermedad o afección asociada con la expresión o actividad de la arginasa I, la arginasa II, o su combinación en un sujeto, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos uno de Fórmula (I''), o una sal o esteroisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 50 La enfermedad o afección puede seleccionarse de trastornos cardiovasculares, trastornos sexuales, trastornos de cicatrización de la herida, trastornos gastrointestinales, trastornos autoinmunitarios, trastornos inmunitarios, infecciones, trastornos pulmonares, y trastornos hemolíticos.
- 55 La enfermedad o afección puede ser un trastorno cardiovascular que se selecciona de hipertensión sistémica, hipertensión arterial pulmonar (HAP), hipertensión arterial pulmonar a gran altitud, lesión por isquemia-reperfusión (IR), infarto de miocardio, y aterosclerosis.
- 60 La enfermedad o afección puede ser hipertensión arterial pulmonar (HAP).
- 65 La enfermedad o afección puede ser infarto de miocardio o aterosclerosis.
- 60 La enfermedad o afección puede ser un trastorno pulmonar que se selecciona de fibrosis pulmonar inducida químicamente, fibrosis pulmonar idiopática, fibrosis quística, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), y asma.
- 65 La enfermedad o afección puede ser un trastorno autoinmunitario que se selecciona de encefalomielitis, esclerosis múltiple, síndrome antifosfolípido 1, anemia hemolítica autoinmunitaria, polirradiculoneuropatía desmielinizante

inflamatoria crónica, dermatitis herpetiforme, dermatomiositis, miastenia grave, pénfigo, artritis reumatoide, síndrome de la persona rígida, diabetes tipo 1, espondilitis anquilosante, hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN), hemoglobinuria paroxística por frío, anemia hemolítica idiopática autoinmunitaria severa, y síndrome de Goodpasture.

5 La enfermedad o afección puede ser un trastorno inmunitario que se selecciona de la disfunción de células T mediada por células supresoras derivadas de mieloides (MDSC), el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), la encefalomielitis autoinmunitaria, y la reacción a la transfusión con incompatibilidad de ABO.

10 La enfermedad o afección puede ser disfunción de células T mediada por células supresoras derivadas de mieloides (MDSC).

15 La enfermedad o afección puede ser un trastorno hemolítico que se selecciona de anemia falciforme, talasemias, esferocitosis hereditaria, estomatocitosis, anemias hemolíticas microangiopáticas deficiencia de la piruvato quinasa, anemia inducida por infección, bypass cardiopulmonar y anemia inducida por válvula cardíaca mecánica, y anemia inducida por químicos.

20 La enfermedad o afección puede ser un trastorno gastrointestinal que se selecciona de trastornos de la motilidad gastrointestinal, cáncer gástrico, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, y úlcera gástrica.

25 La enfermedad o afección puede ser un trastorno sexual que se selecciona de la Enfermedad de Peyronie y la disfunción erétil.

30 La enfermedad o afección puede ser una lesión por isquemia-reperfusión (IR) que se selecciona de IR de hígado, IR de riñón, e IR de miocardio.

35 La enfermedad o afección se puede seleccionar de inflamación por enfermedad renal, psoriasis, leishmaniasis, enfermedades neurodegenerativas, cicatrización de la herida, virus de inmunodeficiencia humana (VIH), virus de la hepatitis B (VHB), infecciones por *H. pylori*, trastornos fibróticos, artritis, candidiasis, enfermedad periodontal, queloides, enfermedad adenoamigdalar, enfermedad del sueño Africana y enfermedad de Chagas.

40 La enfermedad o afección puede ser un trastorno de cicatrización de la herida que se selecciona de cicatrización de la herida infectada y no infectada.

45 El régimen de la terapia combinada puede ser más eficaz que un régimen de terapia del inhibidor de la arginasa como un agente único, o un régimen de terapia del agente quimioterapéutico adicional como un agente único.

Combinaciones de Inhibidores de la Arginasa de la Descripción con Inhibidores de la IDO

50 La descripción proporciona métodos para tratar o prevenir el cáncer en un sujeto, que comprenden administrar conjuntamente a un sujeto que lo necesite un inhibidor de la arginasa de Fórmula (I'') (que incluyen compuestos de fórmulas (I'), (I*), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig) y (Ih)) y un inhibidor de la IDO. El inhibidor de la IDO puede ser un compuesto descrito en, o un compuesto que tenga una estructura de cualquiera de las fórmulas descritas en la presente descripción. En ciertas modalidades, los métodos comprenden además administrar conjuntamente uno o más agentes quimioterapéuticos adicionales.

55 En ciertas modalidades, el sujeto es un humano.

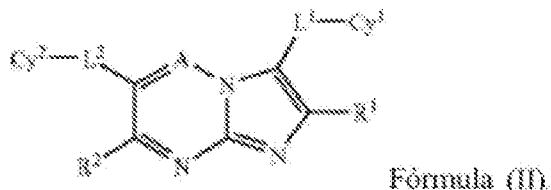
60 La descripción proporciona además kits farmacéuticos que comprenden un inhibidor de la IDO, un inhibidor de la arginasa de Fórmula (I''), y opcionalmente instrucciones sobre cómo administrar el inhibidor de la IDO y el inhibidor de la arginasa.

65 En ciertas modalidades, el inhibidor de la IDO es epacadostat, norharmano, ácido rosmarínico, 1-metiltriptófano, un derivado de triptófano, indoximod, o NLG919, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. En ciertas modalidades, el inhibidor de la IDO es epacadostat. En ciertas modalidades, el inhibidor de la IDO tiene una estructura de cualquiera de las fórmulas descritas en la presente descripción. En ciertas modalidades, el inhibidor de la IDO es un compuesto de cualquiera de las fórmulas descritas en la presente descripción.

70 Los inhibidores de la IDO adecuados para usar en las composiciones y métodos descritos en la presente descripción se describen en las publicaciones de solicitudes de Patentes de Estados Unidos núms. 20160158353, US2015353546, US2015291632, US2015218186, US2015291557, US2015246898, US2016002242, US2016015712, US2016166574, US2015051202; Patentes de Estados Unidos núms. 8748461, 9309273, 8809378, 8883797, 8669274, 8389543, 9447073, 9150527, 9056855, 8987315, 9409914, 9120804, 9073944, 9320735, 9023851; publicaciones de solicitud PCT núms. WO2016059412, WO2016051181, WO2016057986, WO2016196890; y Publicaciones de Patentes Europeas núms. EP2804858, EP2563771.

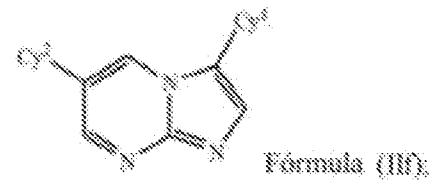
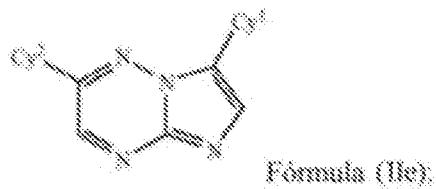
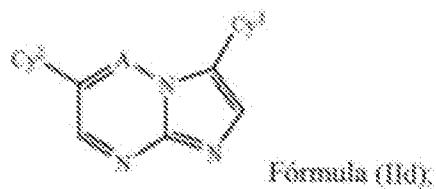
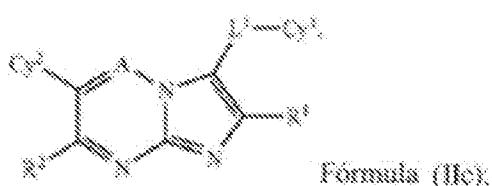
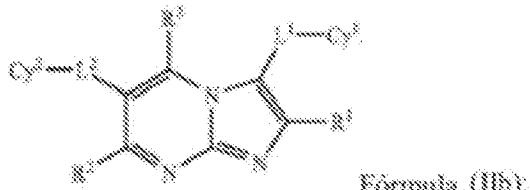
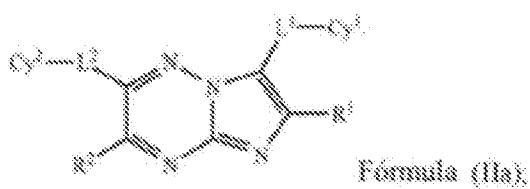
En algunas modalidades, los inhibidores de la IDO adecuados para usar en las composiciones y métodos descritos en la presente descripción son los inhibidores de la IDO descritos en la patente de Estados Unidos número 7767675. En algunas modalidades, el inhibidor de la IDO es un compuesto de Fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

5

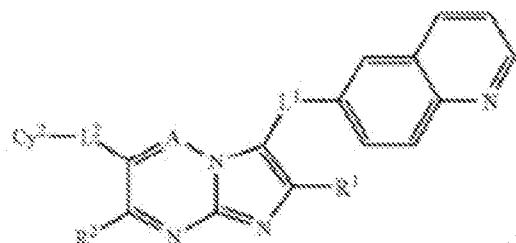


En algunas modalidades, el inhibidor de la IDO es un compuesto que se selecciona de una de las siguientes fórmulas o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

10



y

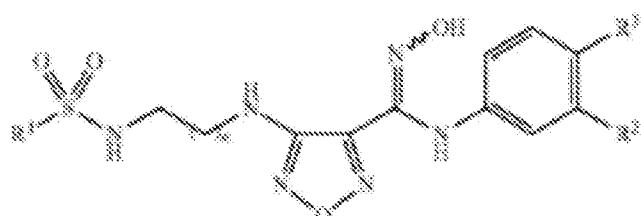


Fórmula (IIg).

Las definiciones de variables, modalidades, y estructuras de los compuestos son como se describió en la patente de Estados Unidos número 7767675.

5 En algunas modalidades, los inhibidores de la IDO adecuados para usar en las composiciones y métodos descritos en la presente descripción son los inhibidores de la IDO descritos en la patente de Estados Unidos número 8088803. En algunas modalidades, el inhibidor de la IDO es un compuesto de Fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

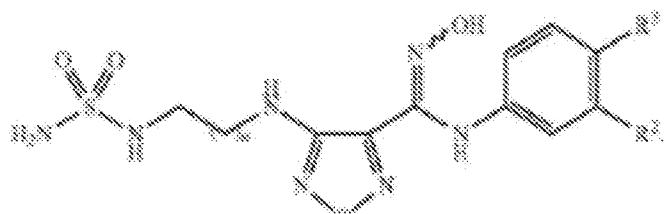
10



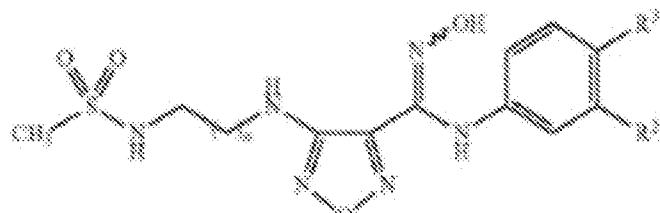
Fórmula (III).

En algunas modalidades, el inhibidor de la IDO es un compuesto que se selecciona de Fórmula F15, F19, y F28, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

15

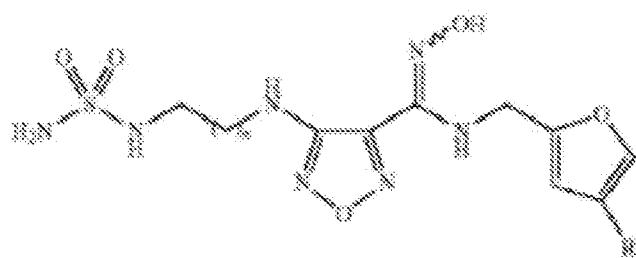


Fórmula F15;



Fórmula F19;

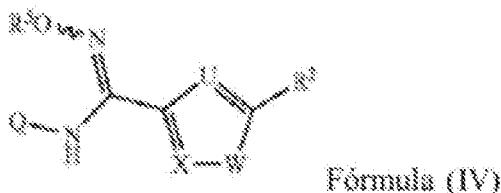
y



Fórmula F28.

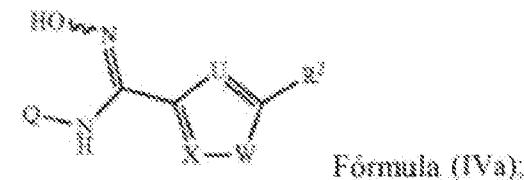
Las definiciones de variables, modalidades, y estructuras de los compuestos son como se describió en la patente de Estados Unidos número 8088803.

- 5 En algunas modalidades, los inhibidores de la IDO adecuados para usar en las composiciones y métodos descritos en la presente descripción son los inhibidores de la IDO descritos en la patente de Estados Unidos número 8377976. En algunas modalidades, el inhibidor de la IDO es un compuesto de Fórmula (IV), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

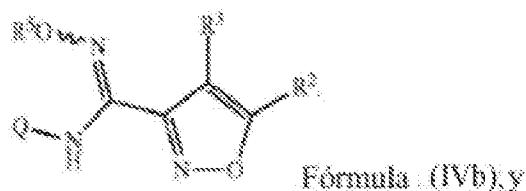


10

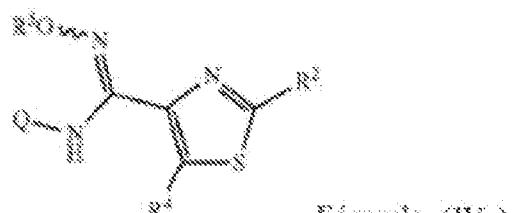
En algunas modalidades, el inhibidor de la IDO es un compuesto que se selecciona de una de las siguientes fórmulas, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



Fórmula (IVa);



Fórmula (IVb); y

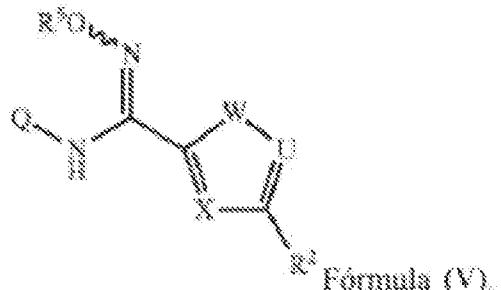


Fórmula (IVc).

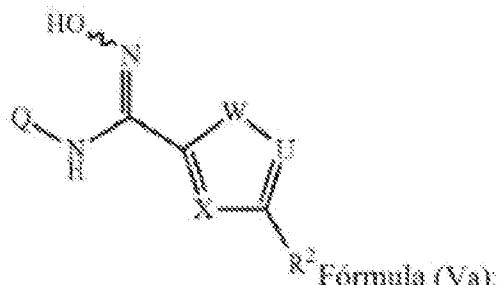
15

Las definiciones de variables, modalidades, y estructuras de los compuestos son como se describió en la patente de Estados Unidos número 8377976.

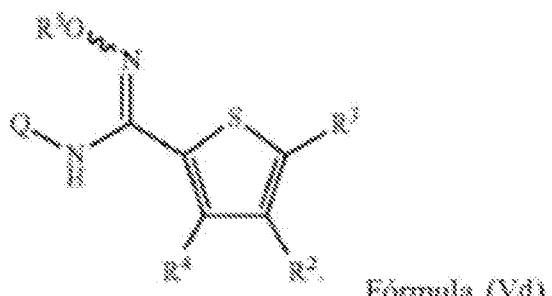
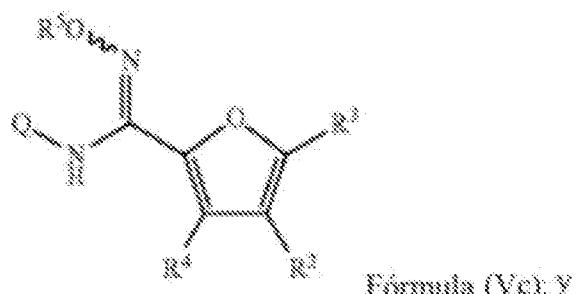
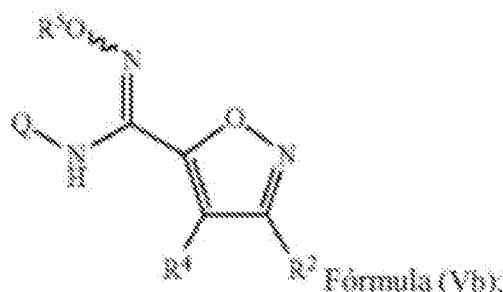
- 20 En algunas modalidades, los inhibidores de la IDO adecuados para usar en las composiciones y métodos descritos en la presente descripción son los inhibidores de la IDO descritos en la patente de Estados Unidos número 8507541. En algunas modalidades, el inhibidor de la IDO es un compuesto de Fórmula (V), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



En algunas modalidades, el inhibidor de la IDO es un compuesto que se selecciona de una de las siguientes fórmulas, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

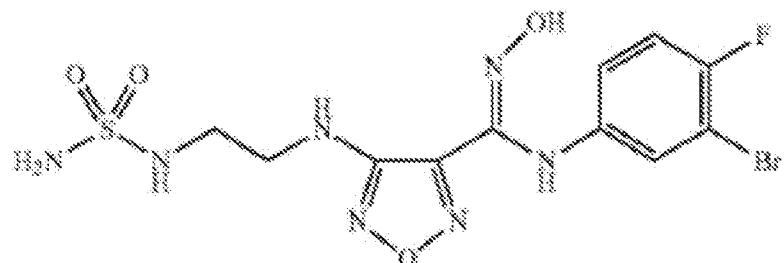


5



10 Las definiciones de variables, modalidades, y estructuras de los compuestos son como se describió en la patente de Estados Unidos número 8507541.

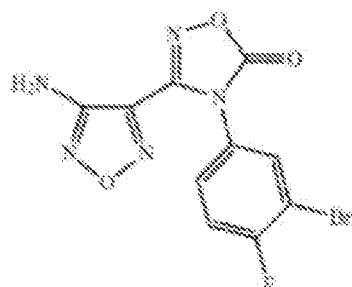
15 En algunas modalidades, los inhibidores de la IDO adecuados para usar en las composiciones y métodos descritos en la presente descripción son los inhibidores de la IDO descritos en la patente de Estados Unidos número 9321755. En algunas modalidades, el inhibidor de la IDO es un compuesto de Fórmula (VI), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



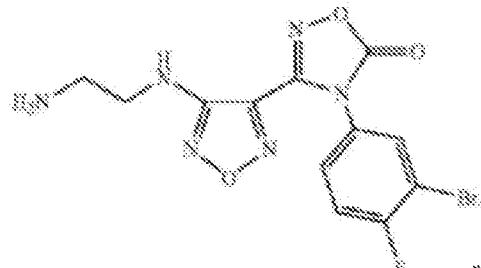
Fórmula (VI)

En algunas modalidades, el inhibidor de la IDO es un compuesto que se selecciona de Fórmula F5, F8, F10, F15, F16, F17, F18, F19, y F20, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

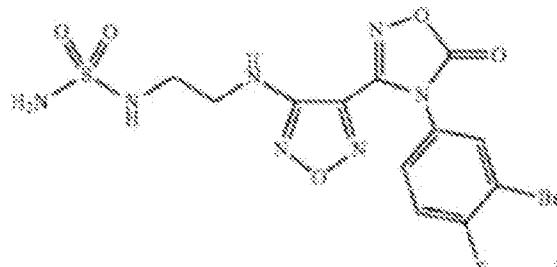
5



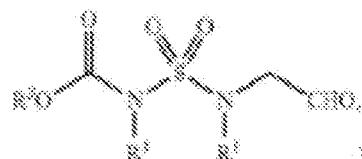
Fórmula : F5;



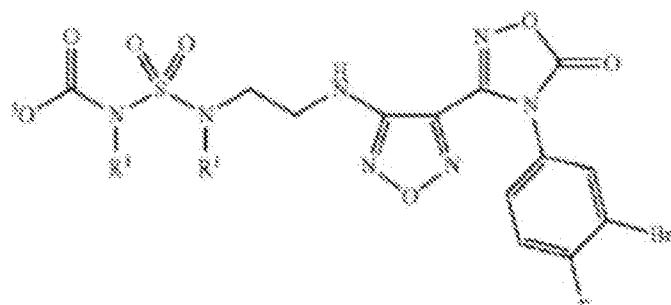
Fórmula : F8;



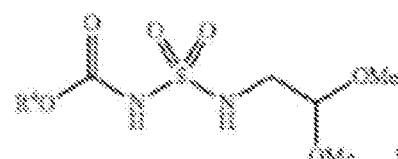
Fórmula F10;



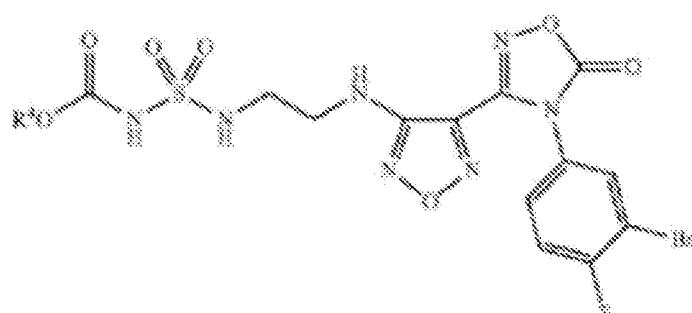
Fórmula F15;



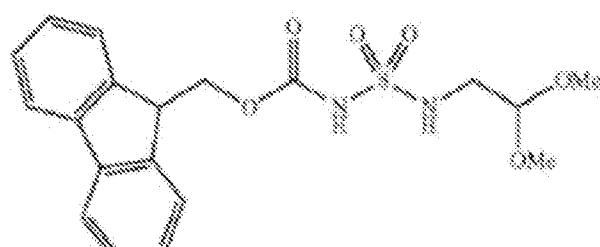
Fórmula F16;



Fórmula F17;

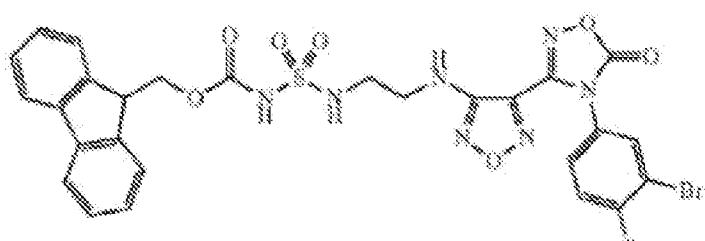


Fórmula F18;



Fórmula F19;

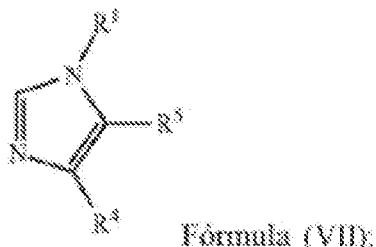
y



Fórmula F20;

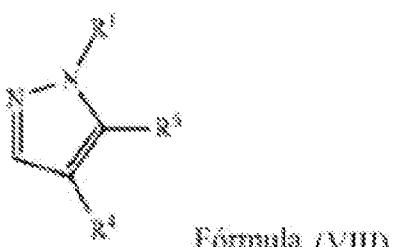
Las definiciones de variables, modalidades, y estructuras de los compuestos son como se describió en la patente de Estados Unidos número 9321755.

- 5 En algunas modalidades, los inhibidores de la IDO adecuados para usar en las composiciones y métodos descritos en la presente descripción son los inhibidores de la IDO descritos en la patente de Estados Unidos número 8748469. En algunas modalidades, el inhibidor de la IDO es un compuesto de Fórmula (VII), Fórmula (VIII), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



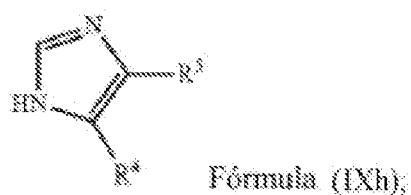
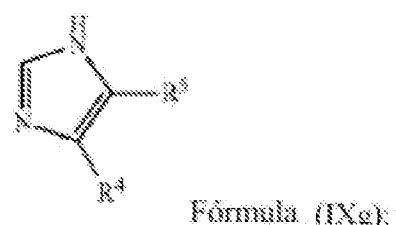
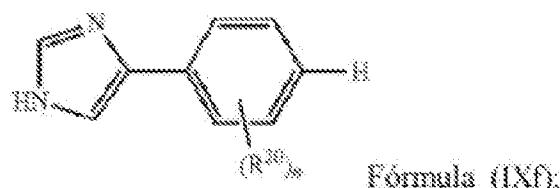
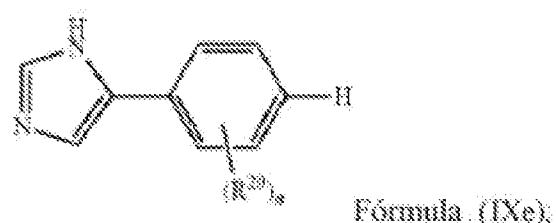
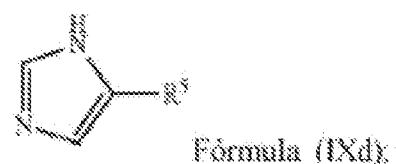
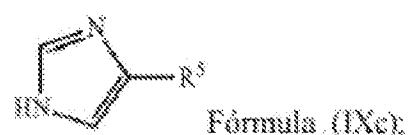
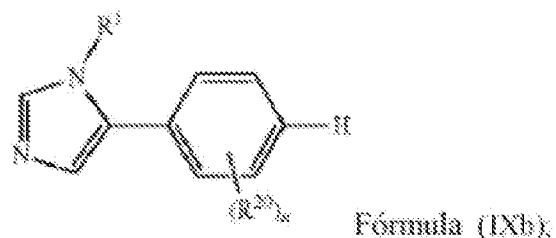
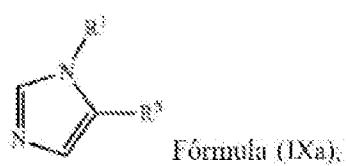
Fórmula (VII)

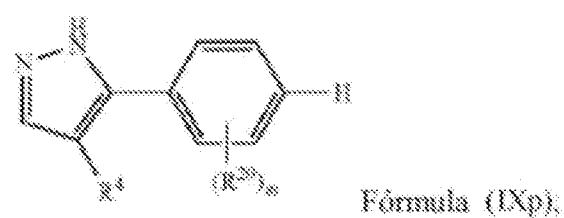
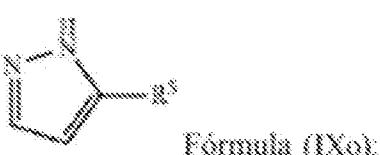
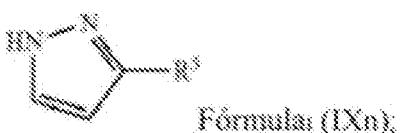
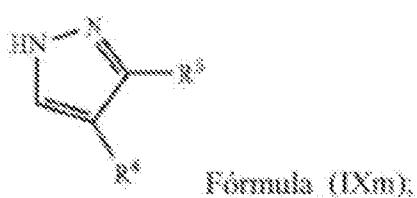
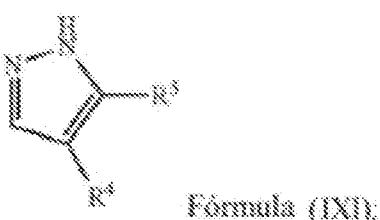
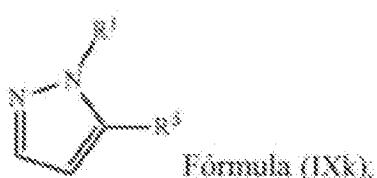
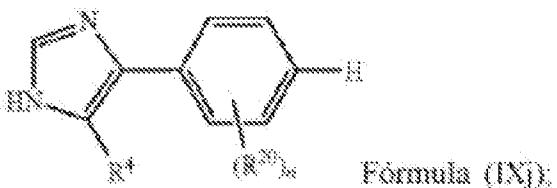
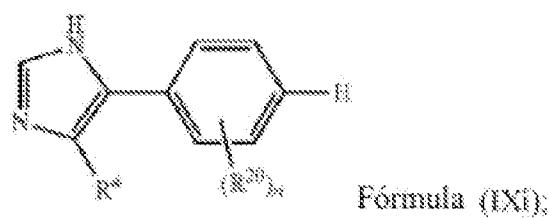
10
o

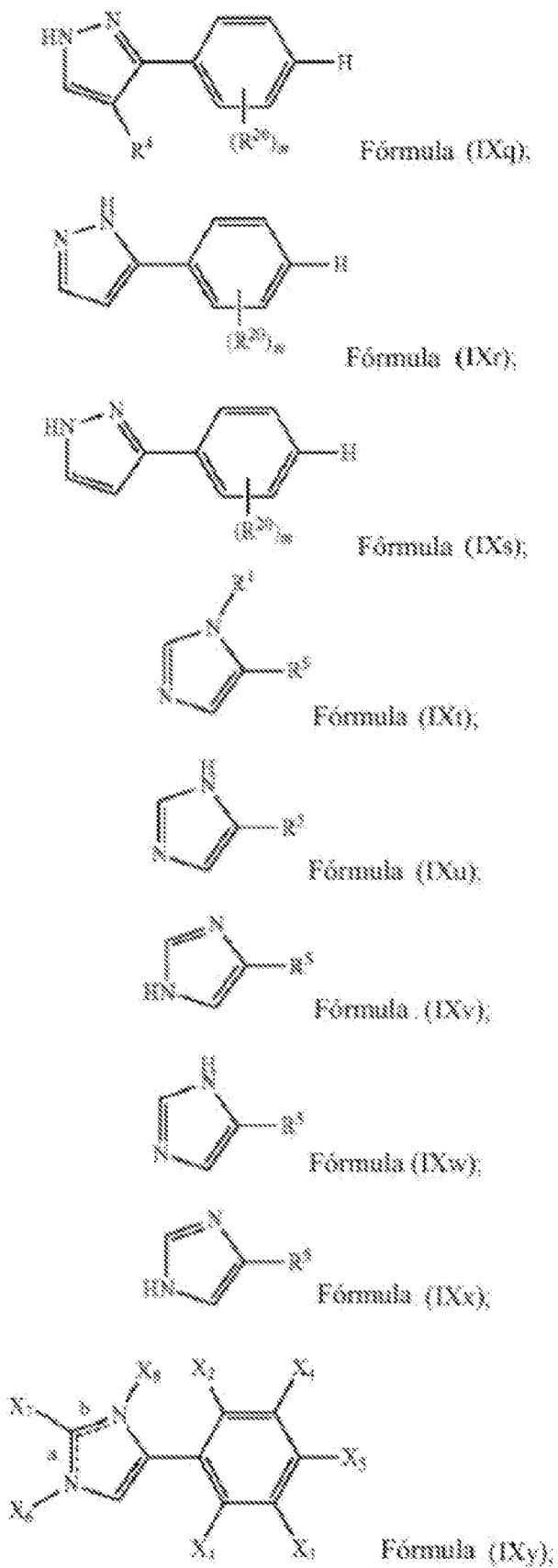


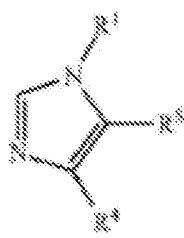
Fórmula (VIII)

- 15 En algunas modalidades, el inhibidor de la IDO es un compuesto que se selecciona de una de las siguientes fórmulas, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

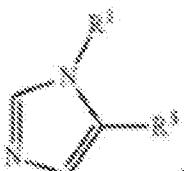




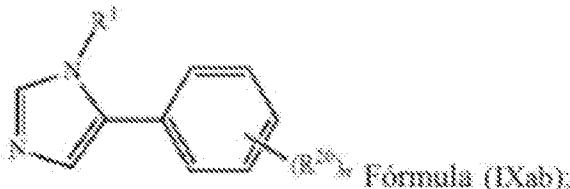




Fórmula (IXz);



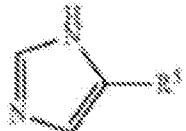
Fórmula (IXaa);



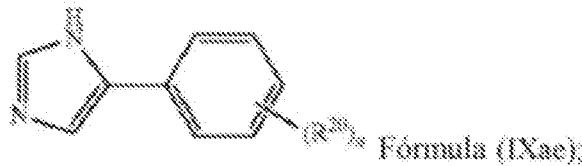
Fórmula (IXab);



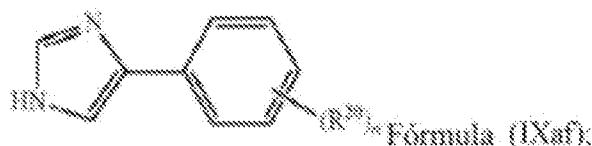
Fórmula (IXac);



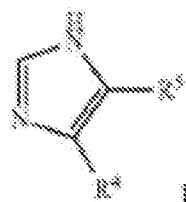
Fórmula (IXad);



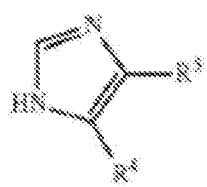
Fórmula (IXae);



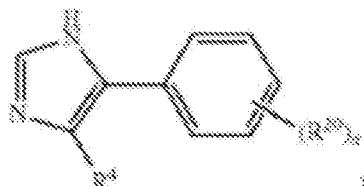
Fórmula (IXaf);



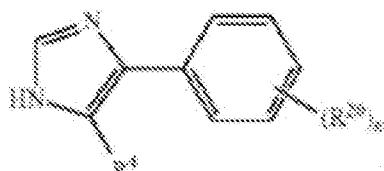
Fórmula (IXag);



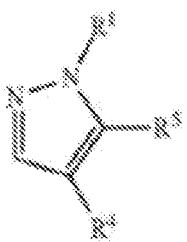
Fórmula (IXab);



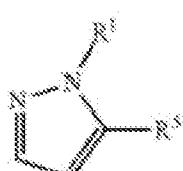
Fórmula (IXai);



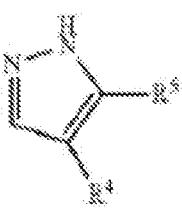
Fórmula (IXaj);



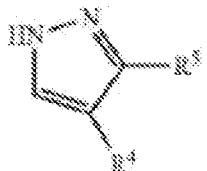
Fórmula (IXak);



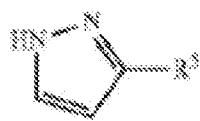
Fórmula (IXal);



Fórmula (IXam);



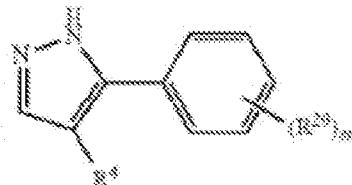
Fórmula (IXan);



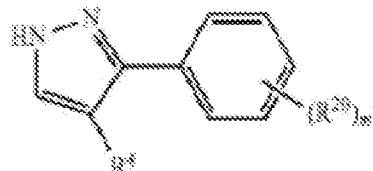
Fórmula (IXao);



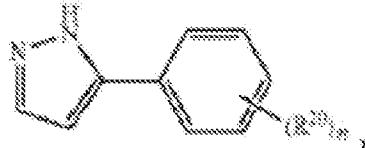
Fórmula (IXap);



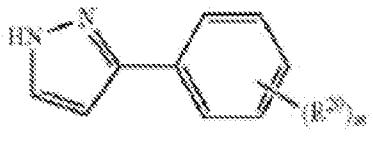
Fórmula (IXaq);



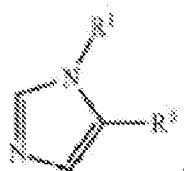
Fórmula (IXar);



Fórmula (IXas);



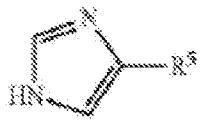
Fórmula (IXat);



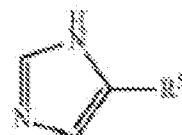
Fórmula (IXau);



Fórmula (IXav);



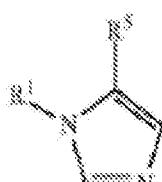
Fórmula (IXaw);



Fórmula (IXax);



Fórmula (IXay);

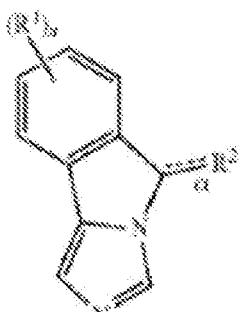


Fórmula (IXaz).

Las definiciones de variables, modalidades, y estructuras de los compuestos son como se describió en la patente de Estados Unidos número 8748469.

5 En algunas modalidades, los inhibidores de la IDO adecuados para usar en las composiciones y métodos descritos en la presente descripción son los inhibidores de la IDO descritos en la patente de Estados Unidos número 9260434. En algunas modalidades, el inhibidor de la IDO es un compuesto de Fórmula (X), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

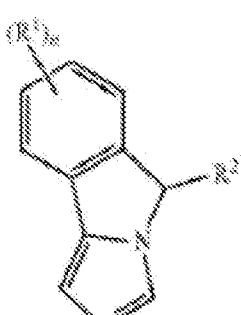
10



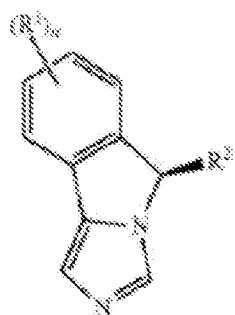
Fórmula (X)

En algunas modalidades, el inhibidor de la IDO es un compuesto que se selecciona de una de las siguientes fórmulas, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

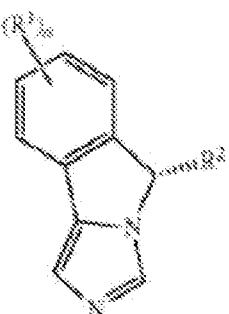
15



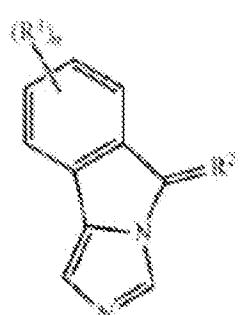
Fórmula (Xa);



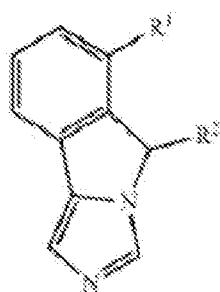
Fórmula (Xb);



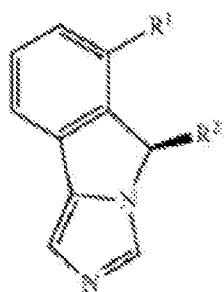
Fórmula (Xc);



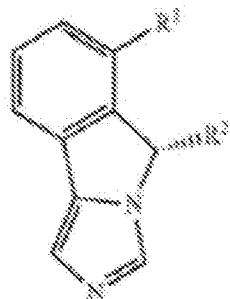
Fórmula (Xd);



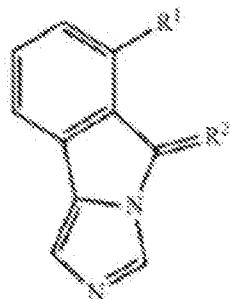
Fórmula (Xe);



Fórmula (Xf);



Fórmula (Xg):

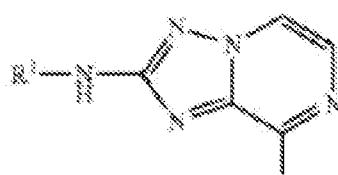


Fórmula (Xh):

Las definiciones de variables, modalidades, y estructuras de los compuestos son como se describió en la patente de Estados Unidos número 9260434.

5 En algunas modalidades, los inhibidores de la IDO adecuados para usar en las composiciones y métodos descritos en la presente descripción son los inhibidores de la IDO descritos en la patente de Estados Unidos número 9120804. En algunas modalidades, el inhibidor de la IDO es un compuesto de Fórmula (XI), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

10



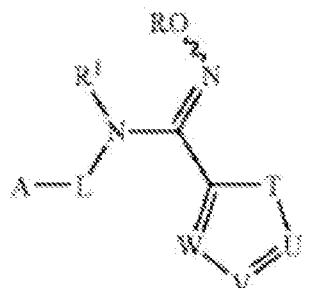
Fórmula (XI):

Las definiciones de variables, modalidades, y estructuras de los compuestos son como se describió en la patente de Estados Unidos número 9120804.

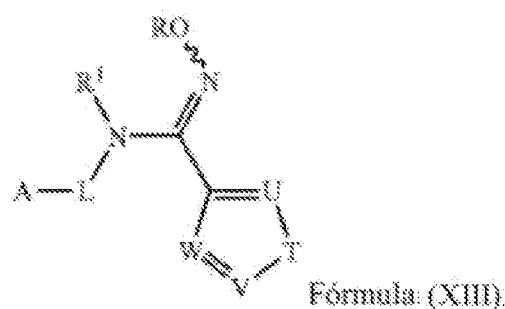
15

En algunas modalidades, los inhibidores de la IDO adecuados para usar en las composiciones y métodos descritos en la presente descripción son los inhibidores de la IDO descritos en la Publicación de patente de Estados Unidos número 2008/0146624. En algunas modalidades, el inhibidor de la IDO es un compuesto de Fórmula (XII), (XIII), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

20

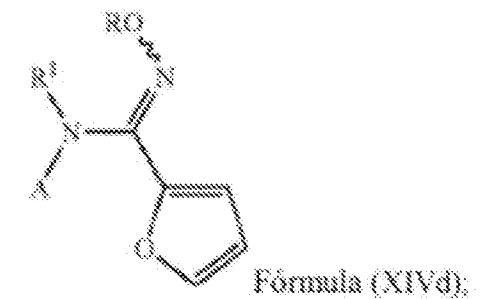
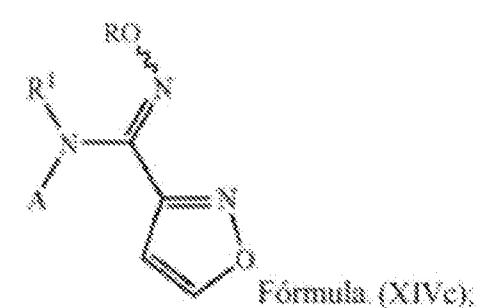
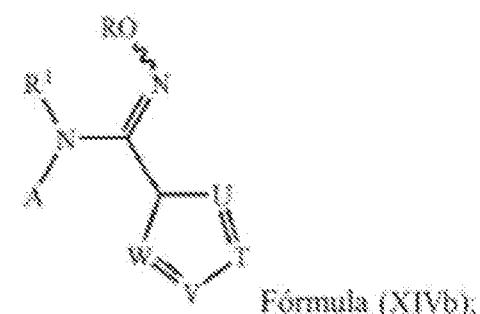
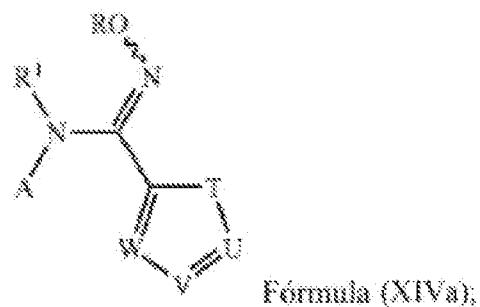


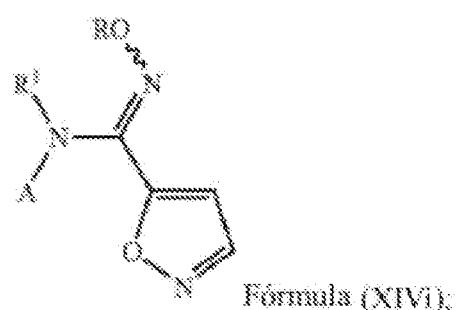
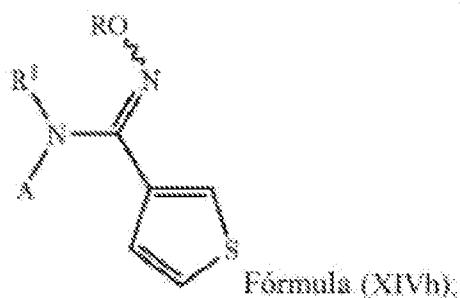
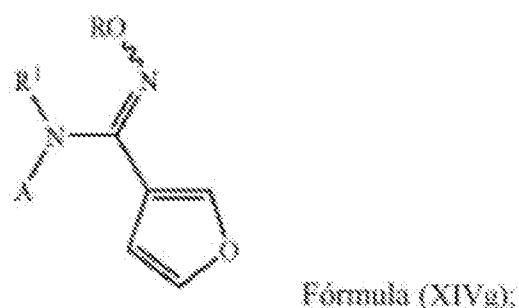
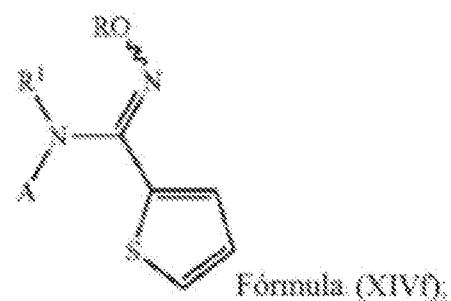
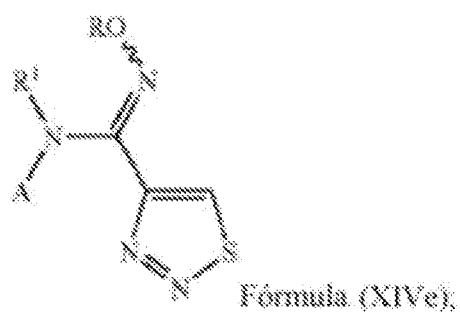
Fórmula (XIII):

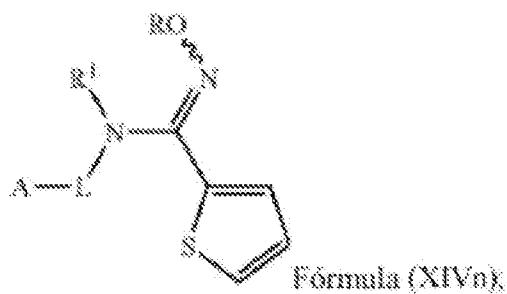
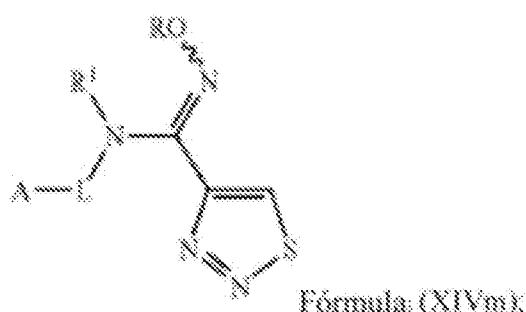
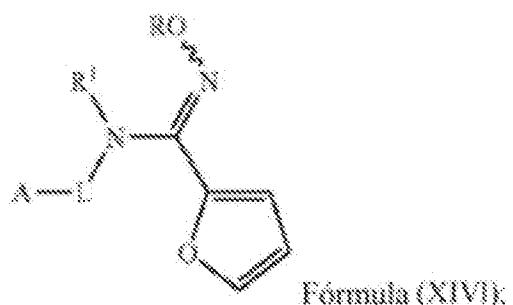
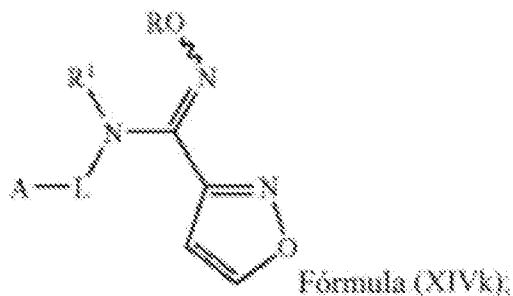
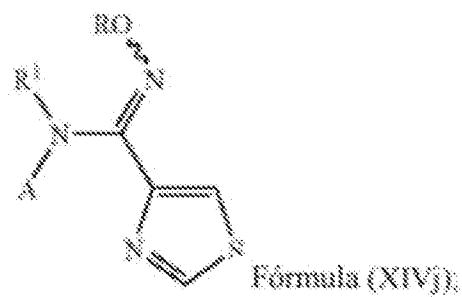


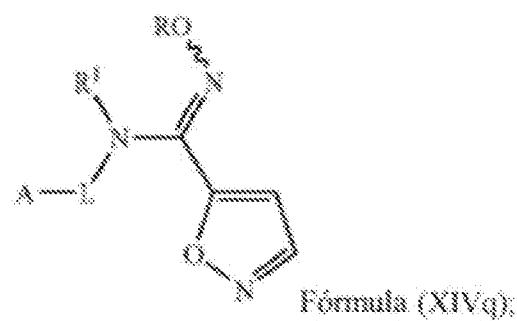
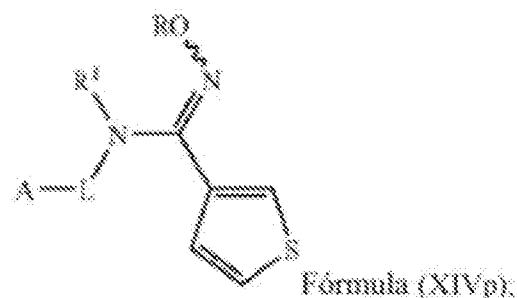
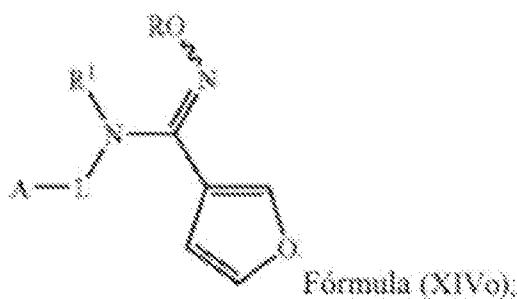
En algunas modalidades, el inhibidor de la IDO es un compuesto que se selecciona de una de las siguientes fórmulas, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

5

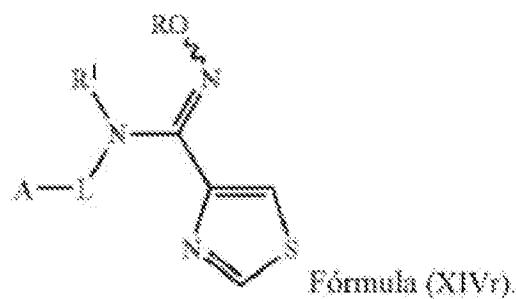








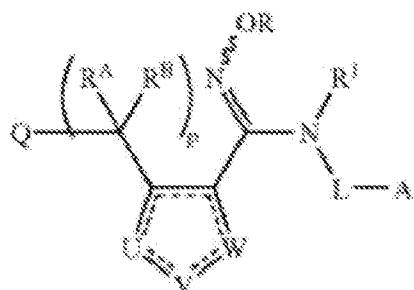
y



5

Las definiciones de variables, modalidades, y estructuras de los compuestos son como se describió en la Publicación de patente de Estados Unidos número 2008/0146624.

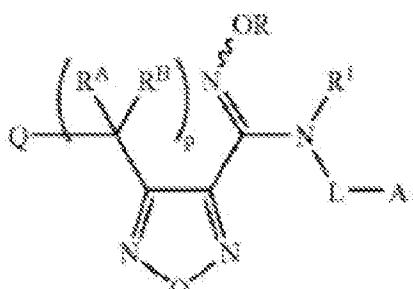
- 10 En algunas modalidades, los inhibidores de la IDO adecuados para usar en las composiciones y métodos descritos en la presente descripción son los inhibidores de la IDO descritos en la Publicación de patente de Estados Unidos número 2008/0182882. En algunas modalidades, el inhibidor de la IDO es un compuesto de Fórmula (XV) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



Fórmula (XV).

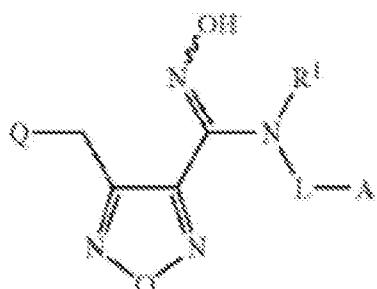
En algunas modalidades, el inhibidor de la IDO es un compuesto de Fórmula (XVa), Fórmula (XVb), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

5



Fórmula (XVa).

o

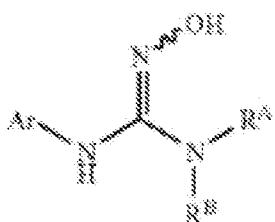


Fórmula (XVb).

10

Las definiciones de variables, modalidades, y estructuras de los compuestos son como se describió en la Publicación de patente de Estados Unidos número 2008/0182882.

15 En algunas modalidades, los inhibidores de la IDO adecuados para usar en las composiciones y métodos descritos en la presente descripción son los inhibidores de la IDO descritos en la Publicación de patente de Estados Unidos número 2007/0203140. En algunas modalidades, el inhibidor de la IDO es un compuesto de Fórmula (XVI), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



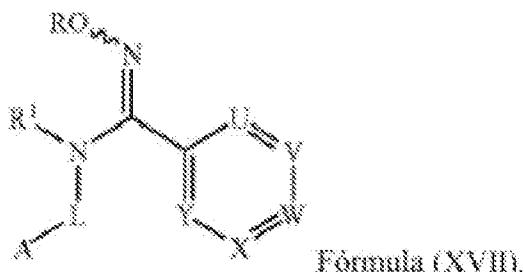
Fórmula (XVI).

20

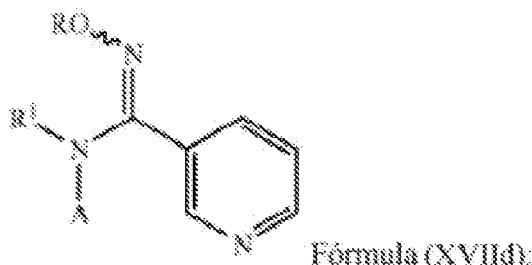
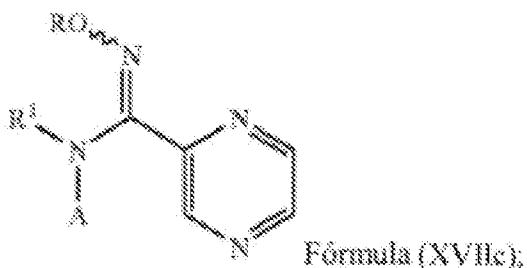
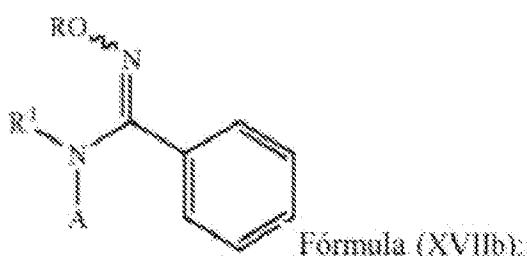
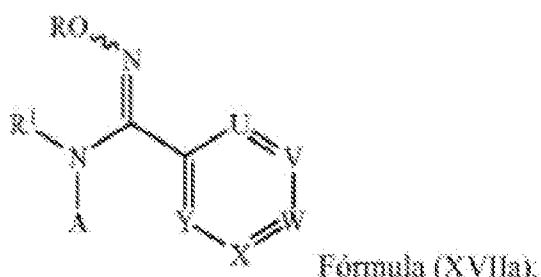
Las definiciones de variables, modalidades, y estructuras de los compuestos son como se describió en la Publicación

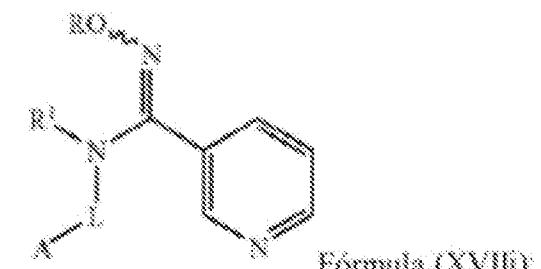
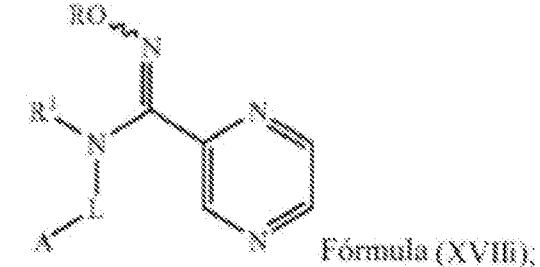
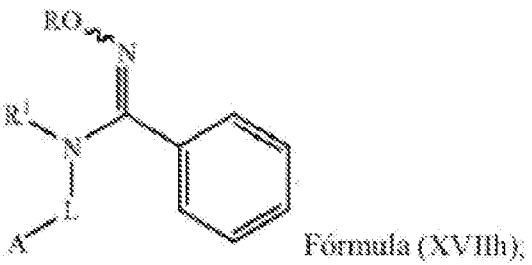
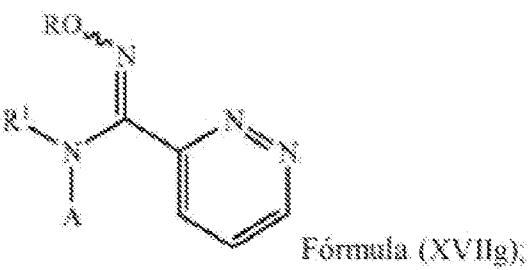
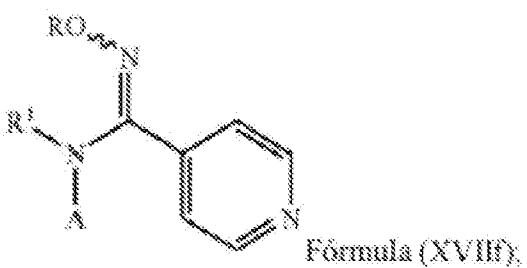
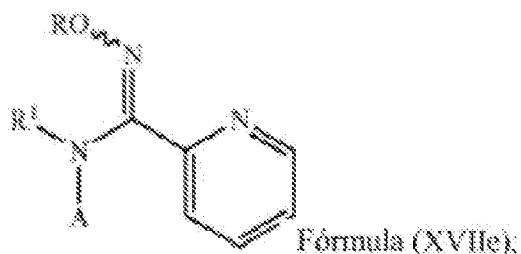
de patente de Estados Unidos número 2007/0203140.

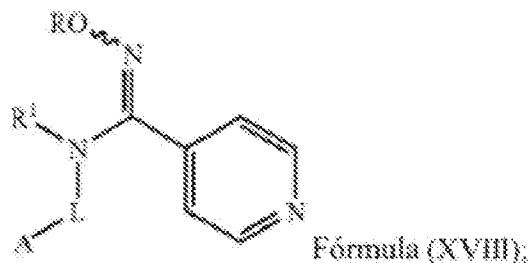
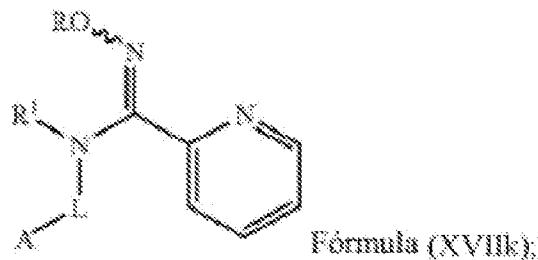
- En algunas modalidades, los inhibidores de la IDO adecuados para usar en las composiciones y métodos descritos en la presente descripción son los inhibidores de la IDO descritos en la Publicación de patente de Estados Unidos número 2008/0119491. En algunas modalidades, el inhibidor de la IDO es un compuesto de Fórmula (XVII) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:
- 5



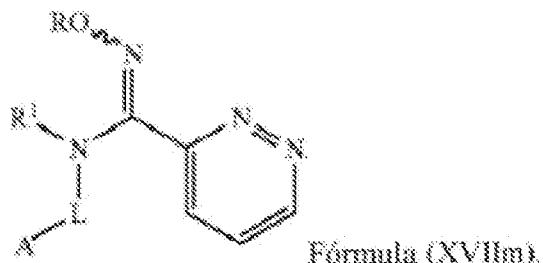
- 10 En algunas modalidades, el inhibidor de la IDO es un compuesto que se selecciona de una de las siguientes fórmulas, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:







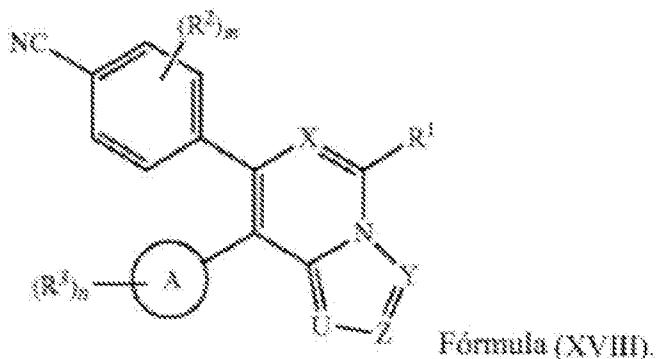
y



5

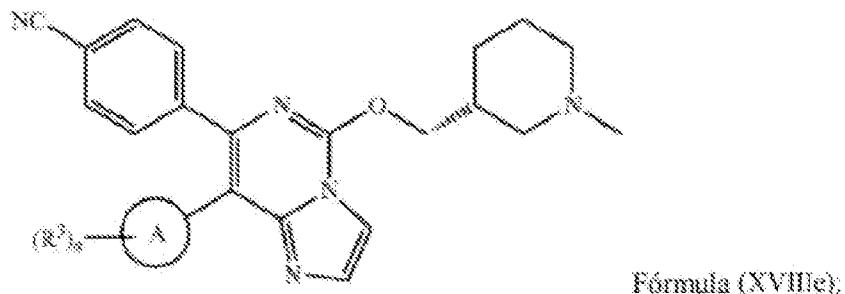
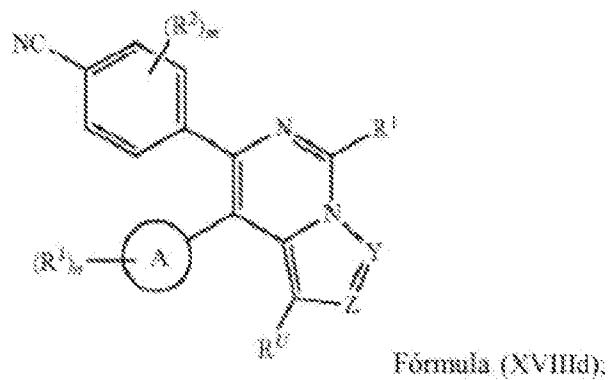
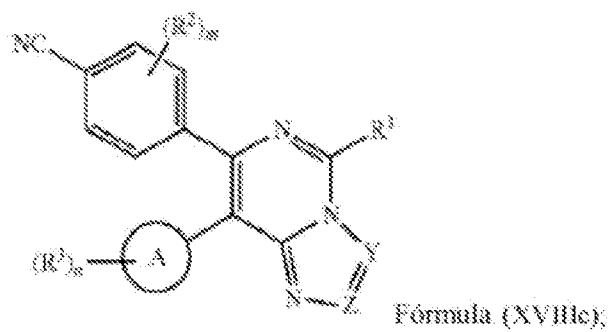
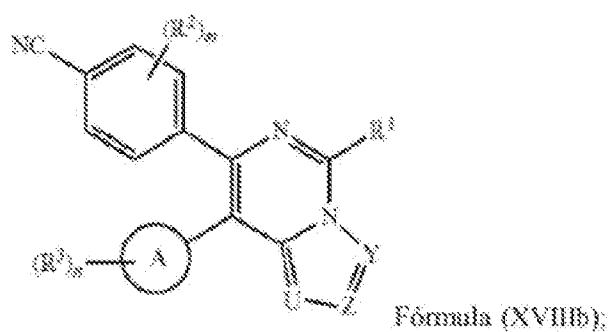
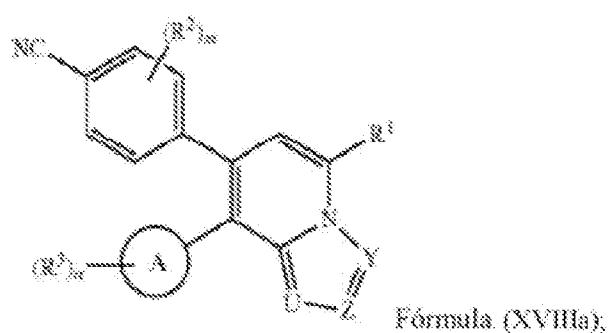
Las definiciones de variables, modalidades, y estructuras de los compuestos son como se describió en la Publicación de patente de Estados Unidos número 2008/0119491.

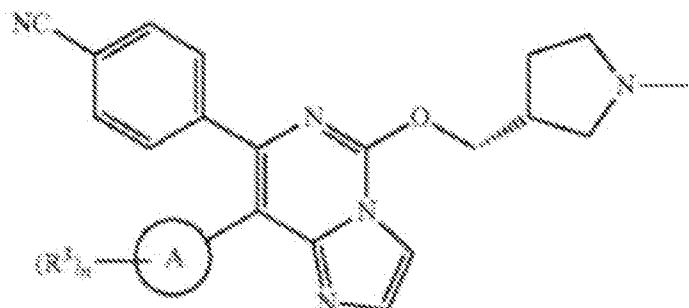
- 10 En algunas modalidades, los inhibidores de la IDO adecuados para usar en las composiciones y métodos descritos en la presente descripción son los inhibidores de la IDO descritos en la Publicación de patente de Estados Unidos número 2016/0289238. En algunas modalidades, el inhibidor de la IDO es un compuesto de Fórmula (XVIII), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



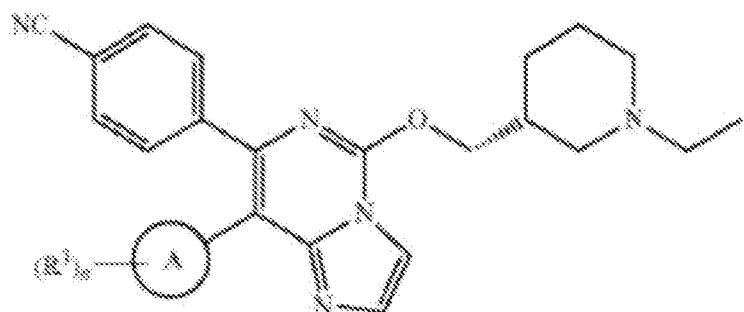
15

En algunas modalidades, el inhibidor de la IDO es un compuesto que se selecciona de una de las siguientes fórmulas, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

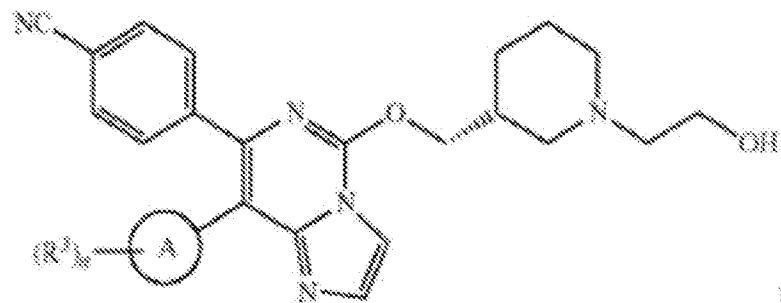




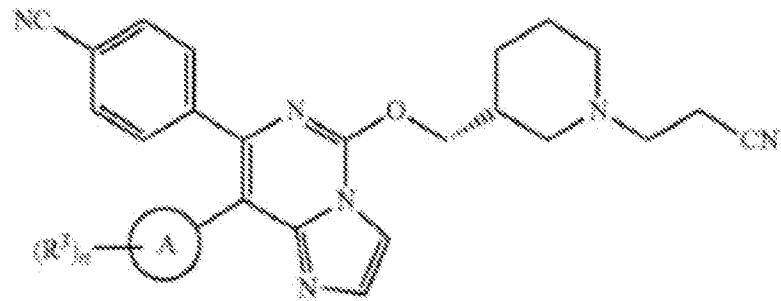
Fórmula (XVIIIc);



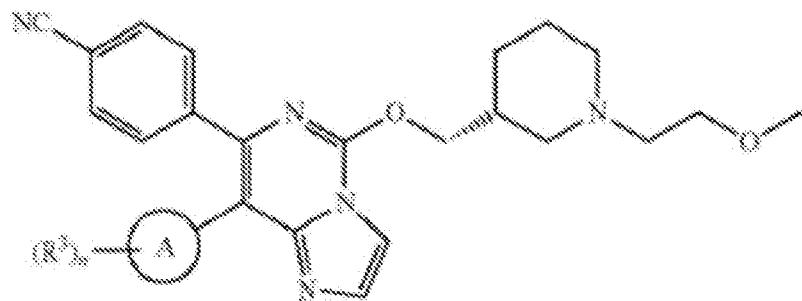
Fórmula (XVIIIg);



Fórmula (XVIIIh);

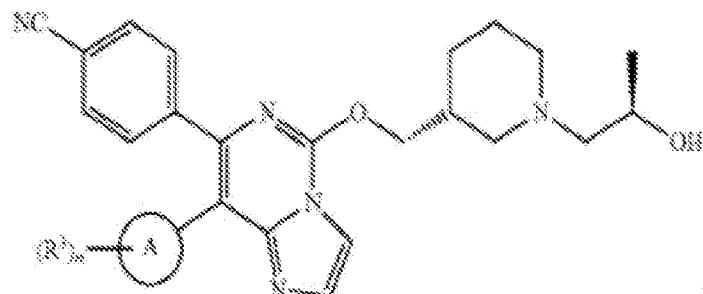


Fórmula (XVIIIi);

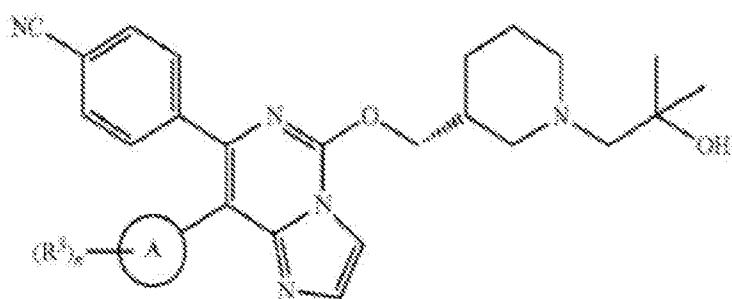


Fórmula (XVIIIj);

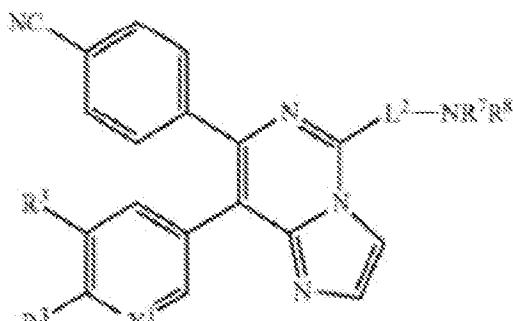
Fórmula O:



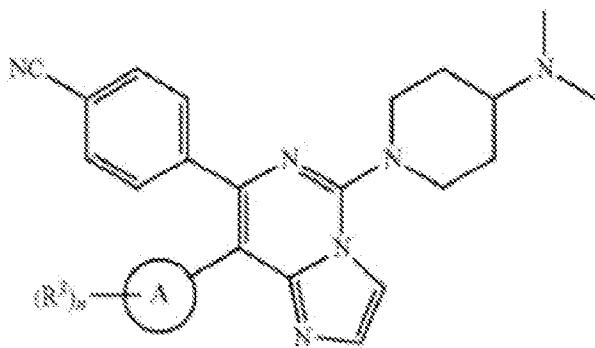
Fórmula (XVIIIk);



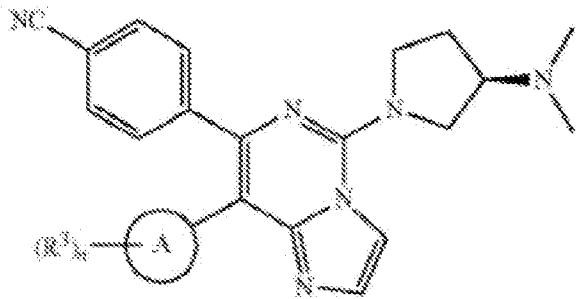
Fórmula (XVIII);



Fórmula (XVIII);

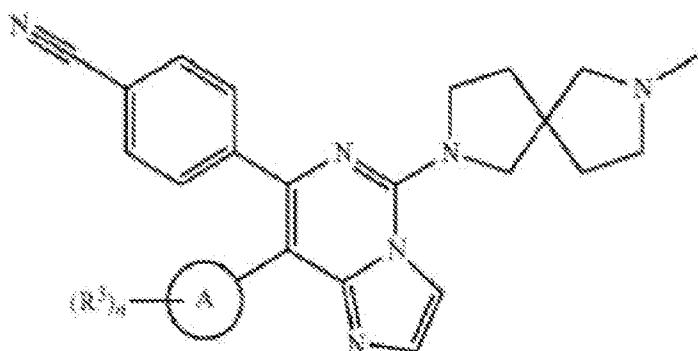


Fórmula (XVIII);



Fórmula (XVIII);

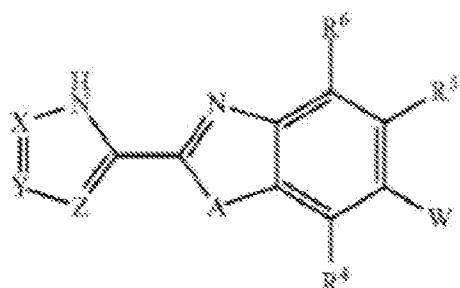
y



Fórmula (XVIII)p).

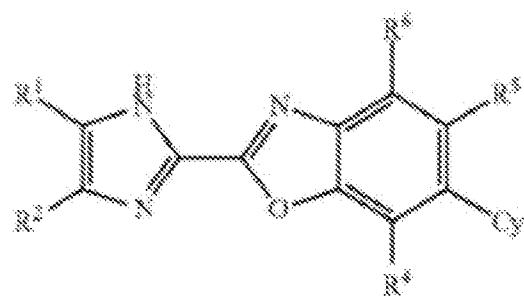
- 5 Las definiciones de variables, modalidades, y estructuras de los compuestos son como se describió en la Publicación de patente de Estados Unidos número 2016/0289238.

En algunas modalidades, los inhibidores de la IDO adecuados para usar en las composiciones y métodos descritos en la presente descripción son los inhibidores de la IDO descritos en la Publicación de patente de Estados Unidos número 2016/0229843. En algunas modalidades, el inhibidor de la IDO es un compuesto de Fórmula (XIX), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

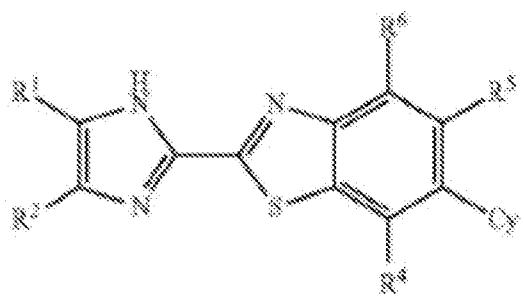


Fórmula (XIX).

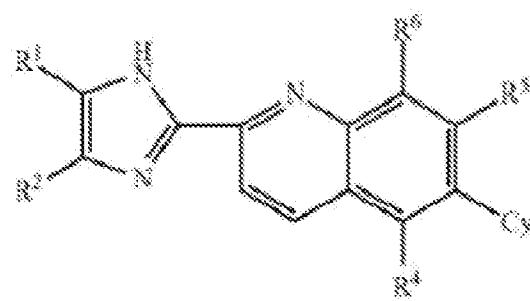
- 15 En algunas modalidades, el inhibidor de la IDO es un compuesto que se selecciona de una de las siguientes fórmulas, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



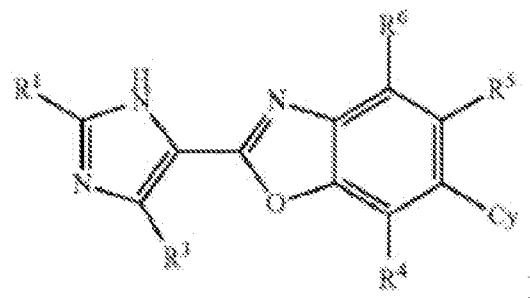
Formula (XIXa);



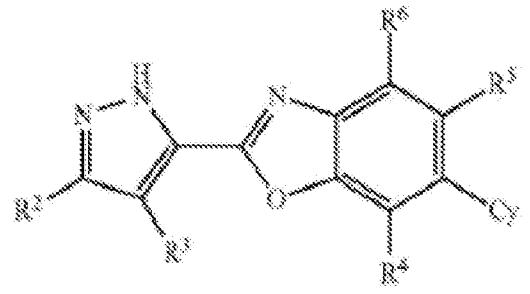
Formula (XIXb);



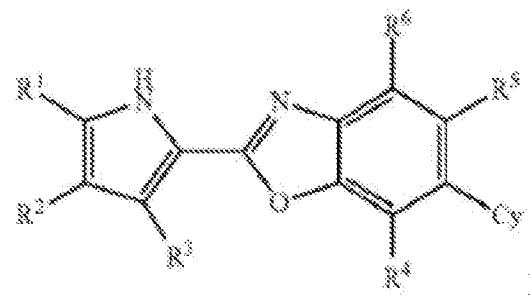
Fórmula (XIXc);



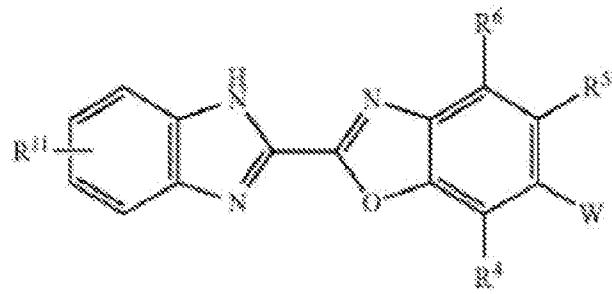
Fórmula (XIXd);



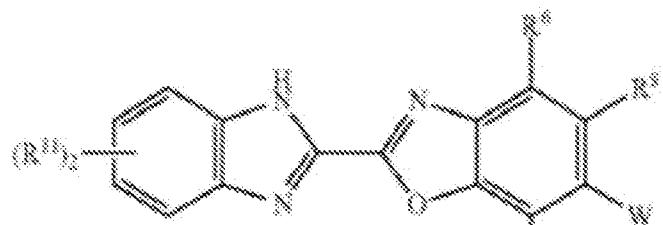
Fórmula (XIXe);



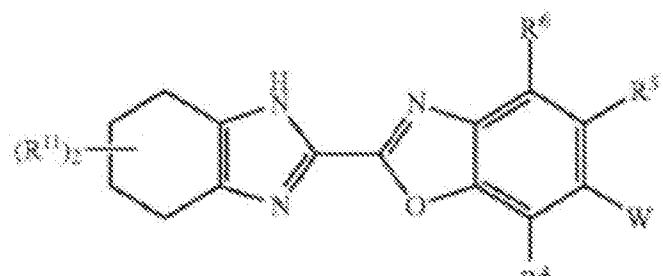
Fórmula (XIXf);



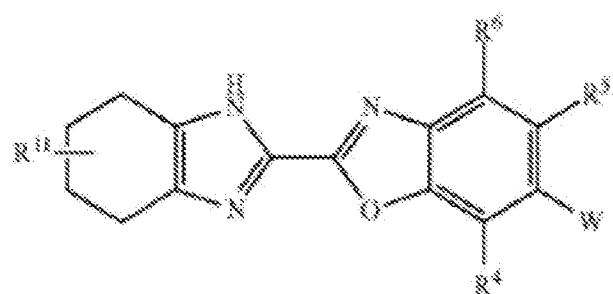
Fórmula (XIXg);



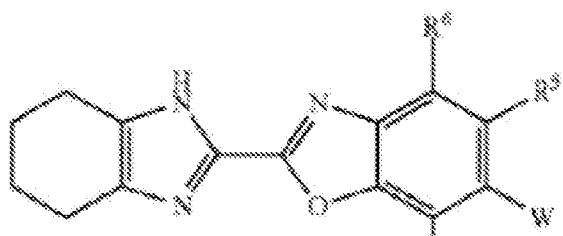
Formula (XIX),



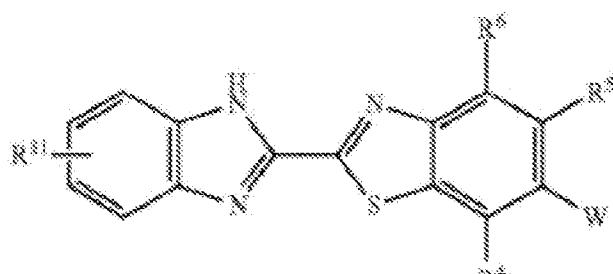
Formula (XXX)



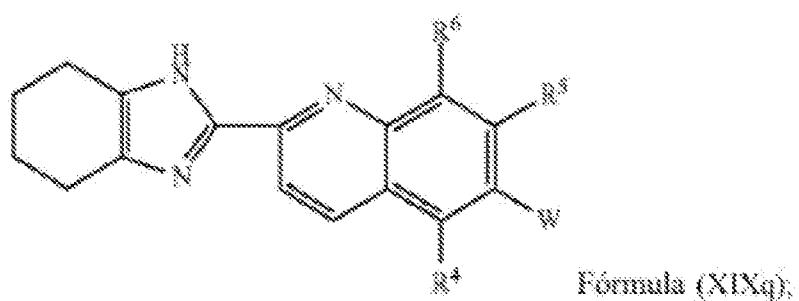
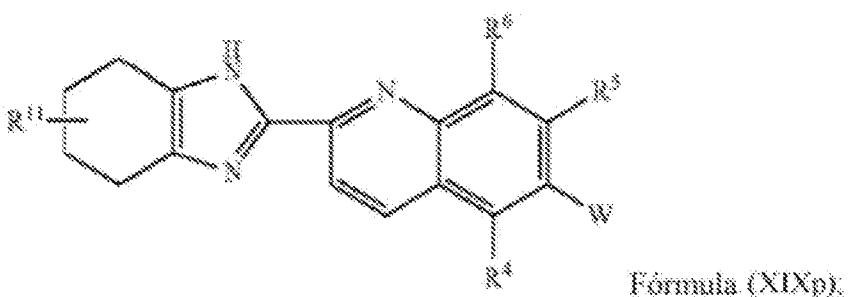
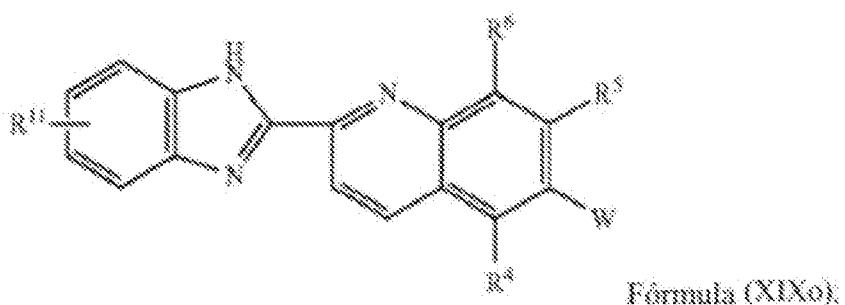
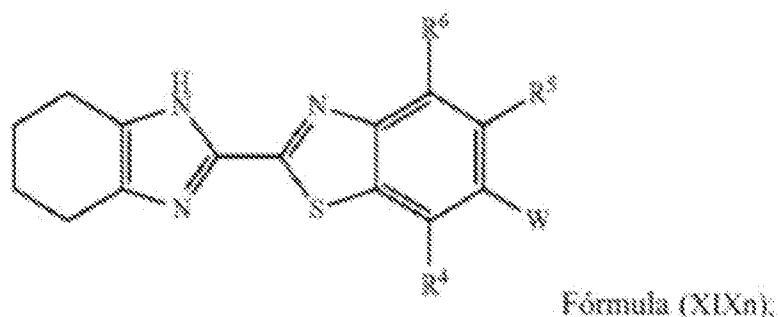
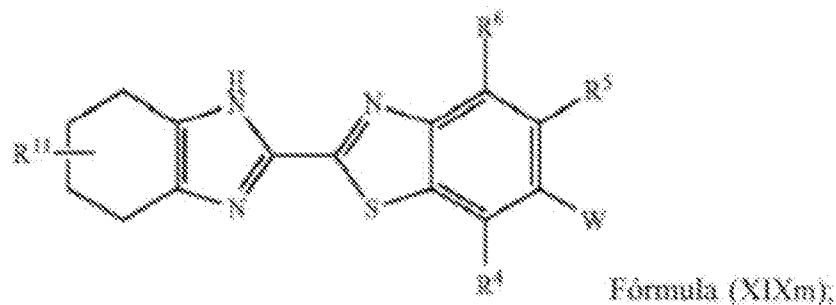
Formula (XIX):

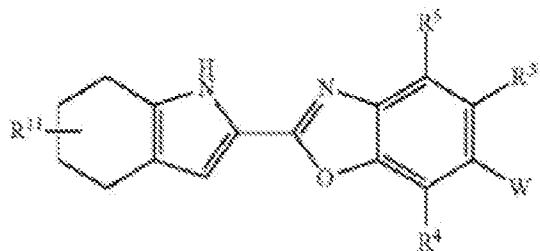


Formula (XIX).



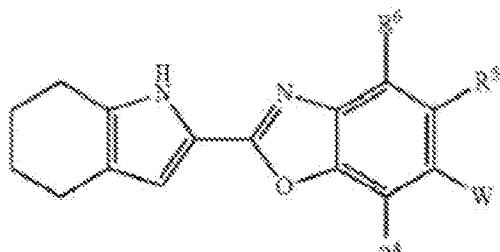
Fórmula (XIX)





Formula QIX.

y

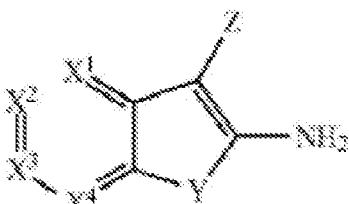


Formula (XIX).

5

Las definiciones de variables, modalidades, y estructuras de los compuestos son como se describió en la Publicación de patente de Estados Unidos número 2016/0229843.

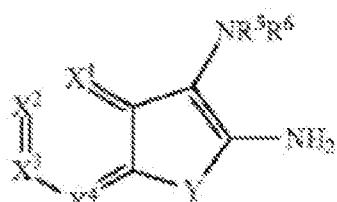
- 10 En algunas modalidades, los inhibidores de la IDO adecuados para usar en las composiciones y métodos descritos en la presente descripción son los inhibidores de la IDO descritos en la Publicación de patente de Estados Unidos número 2016/0046596. En algunas modalidades, el inhibidor de la IDO es un compuesto de Fórmula (XX), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



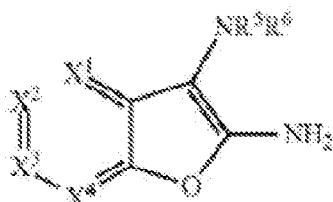
Formula (XX).

15

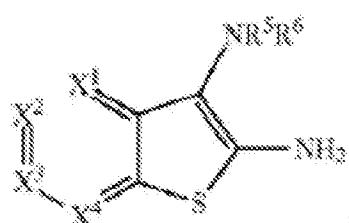
En algunas modalidades, el inhibidor de la IDO es un compuesto que se selecciona de una de las siguientes fórmulas, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



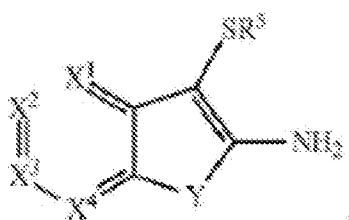
Formula (XXX).



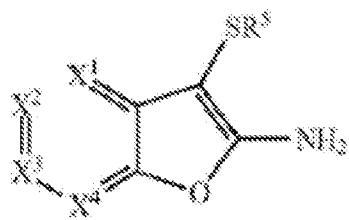
formula (XXX).



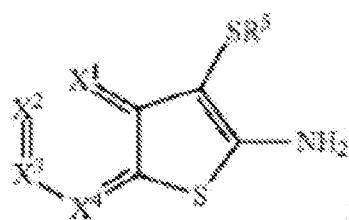
Fórmula (XXc);



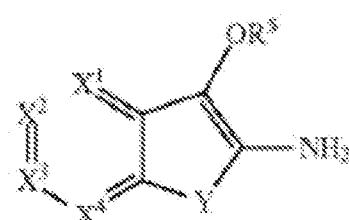
Fórmula (XXd);



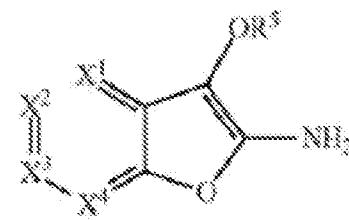
Fórmula (XXe);



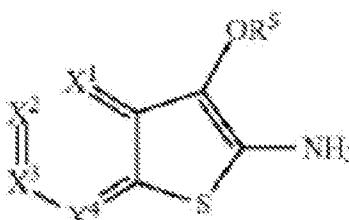
Fórmula (XXf);



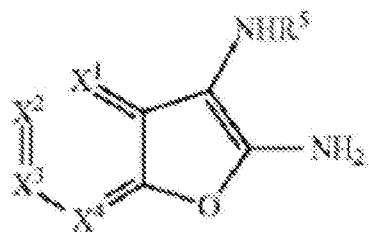
Fórmula (XXg);



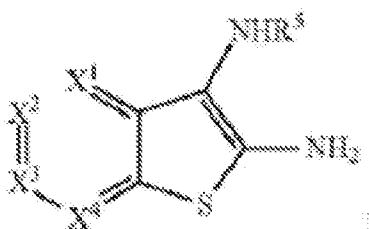
Fórmula (XXh);



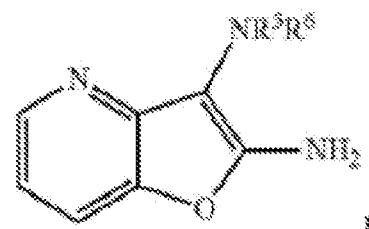
Fórmula (XXi);



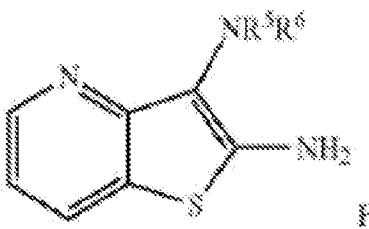
Formula (XXI).



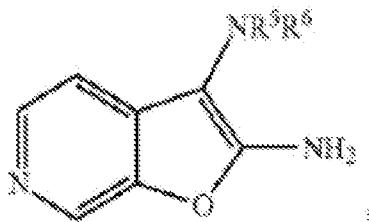
Fórmula (XXII):



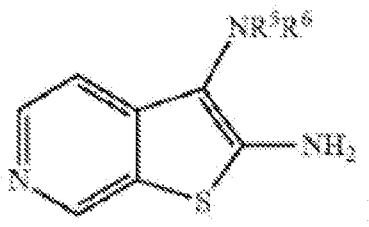
Fórmula (XXI).



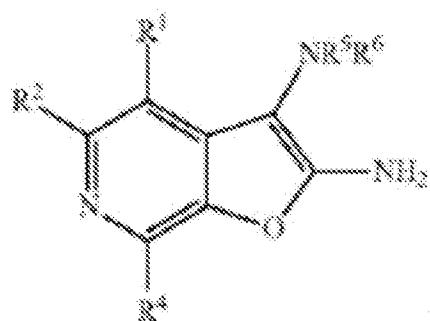
Formula (XXm).



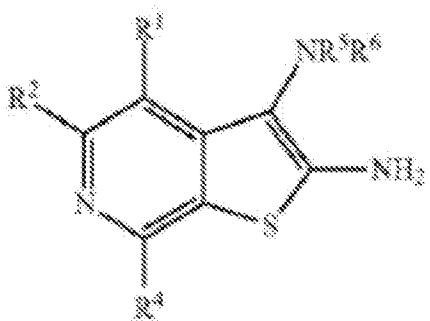
Formula (XXa)



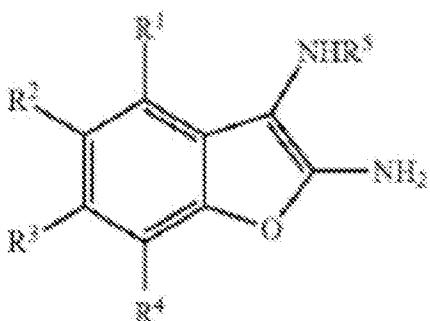
Fórmula (XXo).



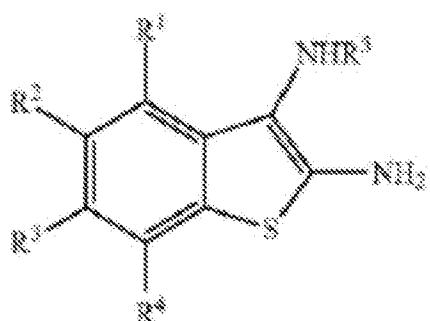
Fórmula (XXp):



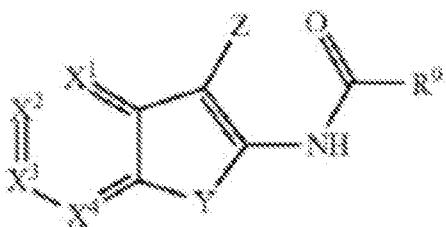
Fórmula (XXq):



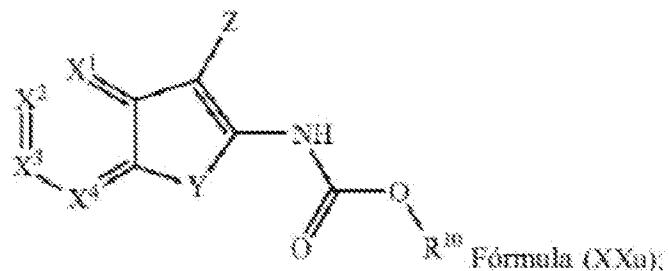
Fórmula (XXr):



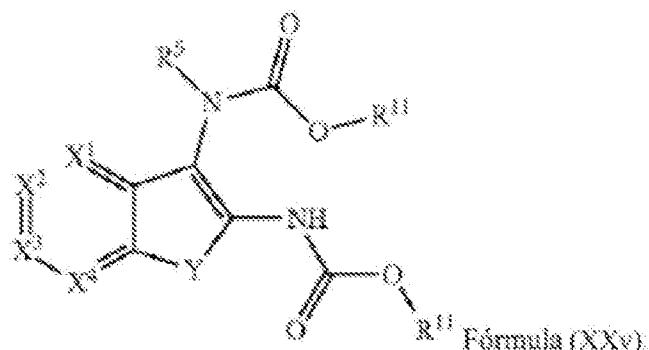
Fórmula (XXs):



Fórmula (XXt):



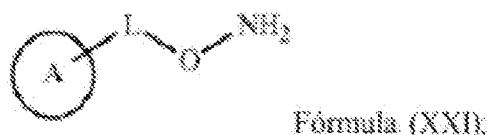
y



5

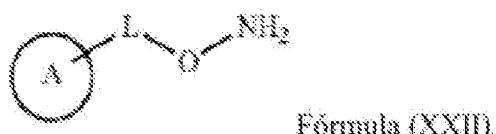
Las definiciones de variables, modalidades, y estructuras de los compuestos son como se describió en la Publicación de patente de Estados Unidos número 2016/0046596.

- 10 En algunas modalidades, los inhibidores de la IDO adecuados para usar en las composiciones y métodos descritos en la presente descripción son los inhibidores de la IDO descritos en la Publicación de patente de Estados Unidos número 2011/0053941 o 2013/0289083. En algunas modalidades, el inhibidor de la IDO es un compuesto de Fórmula (XXI), Fórmula (XXII) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



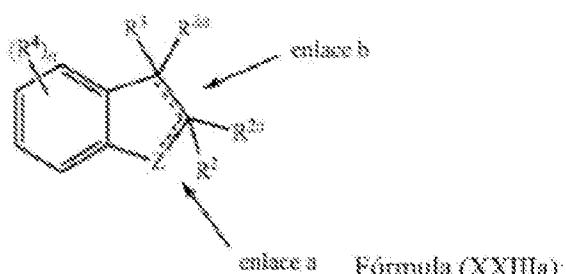
15

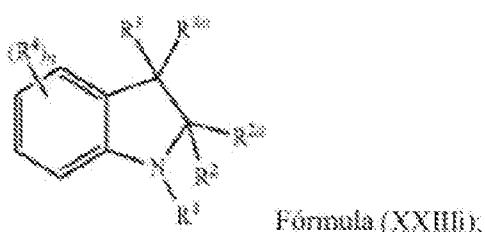
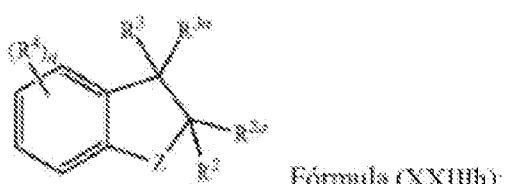
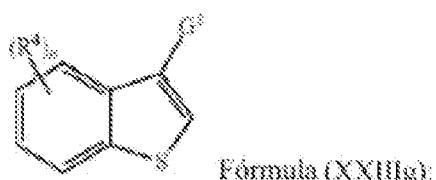
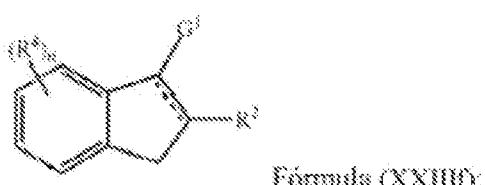
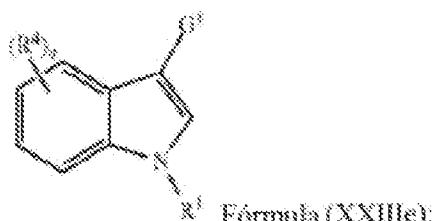
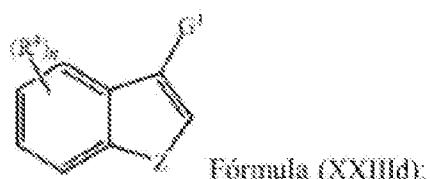
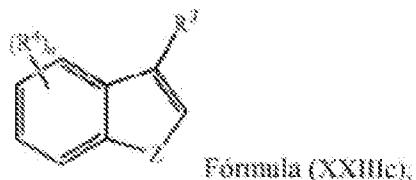
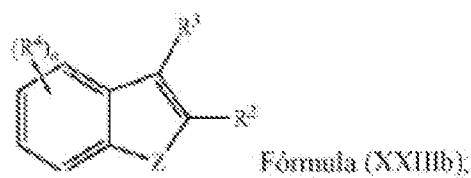
o

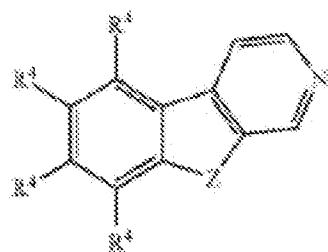


20

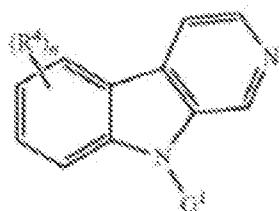
En algunas modalidades, el inhibidor de la IDO es un compuesto que se selecciona de una de las siguientes fórmulas, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



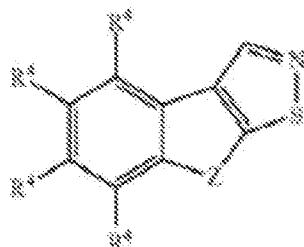




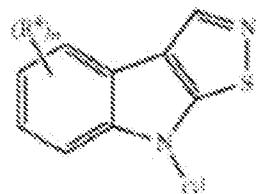
Fórmula (XXIVa)



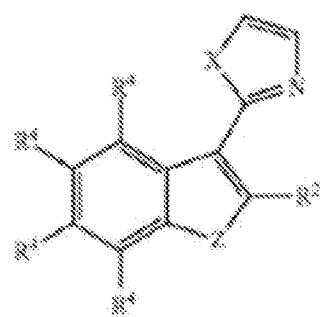
Fórmula (XXIVb)



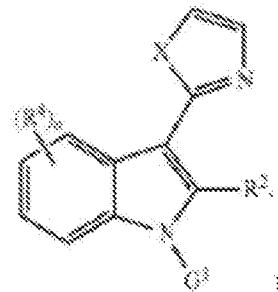
Fórmula (XXIVc)



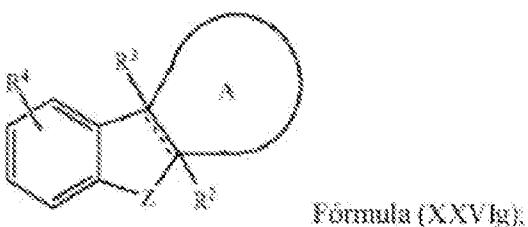
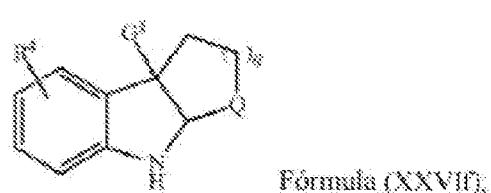
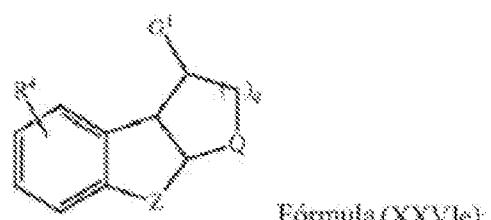
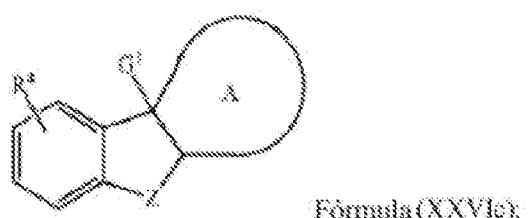
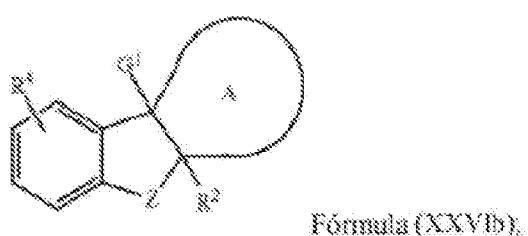
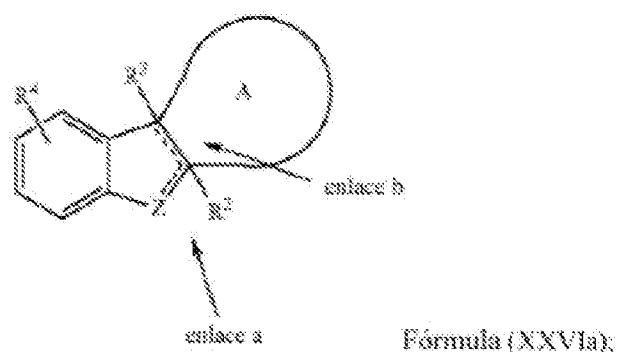
Fórmula (XXIVd)

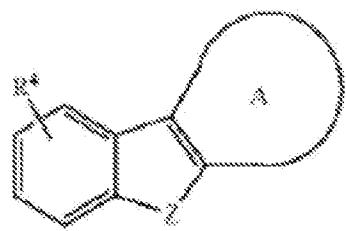


Fórmula (XXVa)

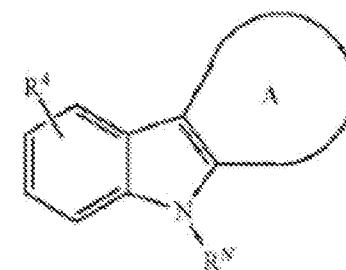


Fórmula (XXVb)

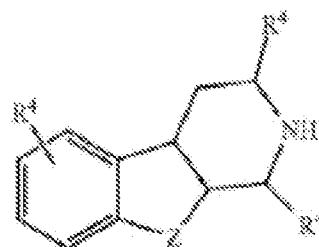




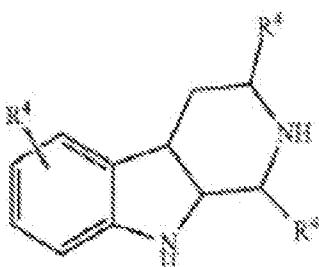
Fórmula (XXVIIh);



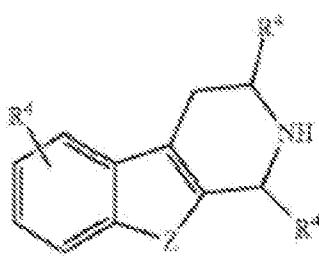
Fórmula (XXVIIi);



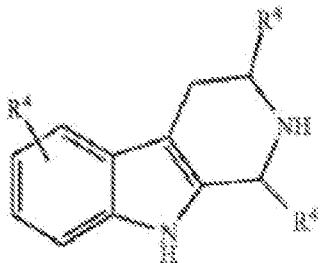
Fórmula (XXVIIj);



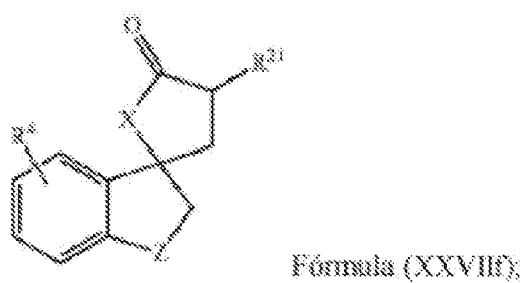
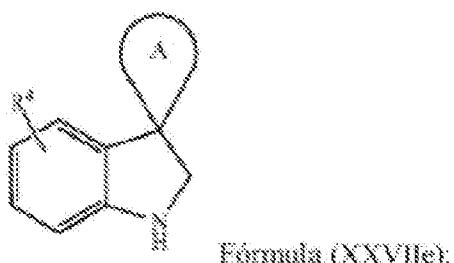
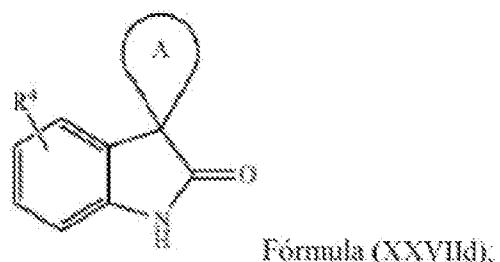
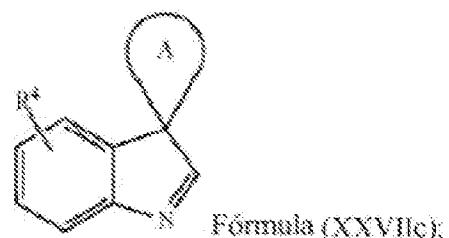
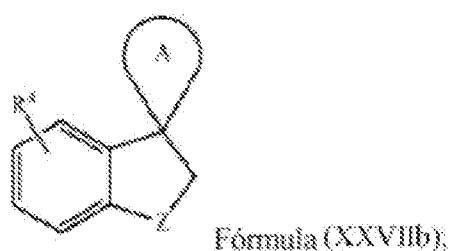
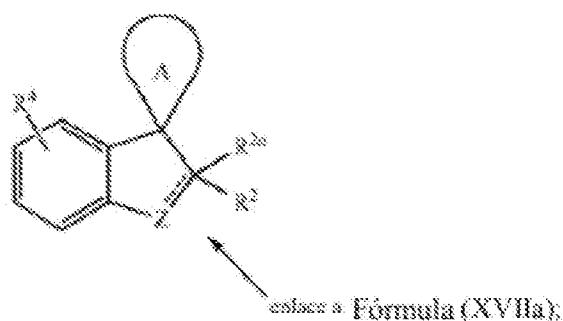
Fórmula (XXVIIk);

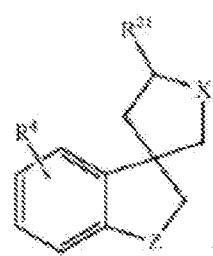


Fórmula (XXVIIl);

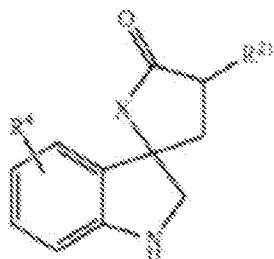


Fórmula (XXVIm);

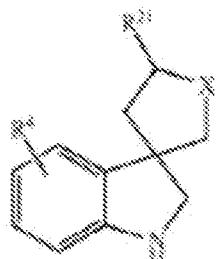




Fórmula (XXVIIg);



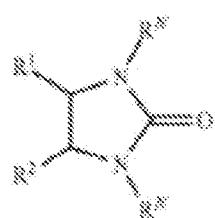
Fórmula (XXVIIIb);



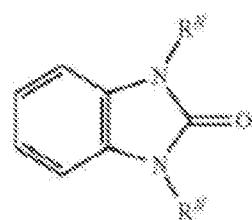
Fórmula (XXVIIIi);



Fórmula (XXVIIIis);



Fórmula (XXVIIIb);



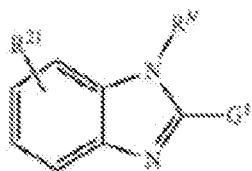
Fórmula (XXVIIIc);



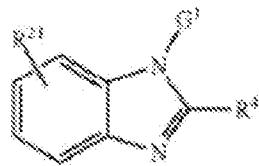
Fórmula (XXVIIId);



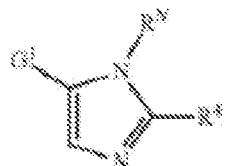
Fórmula (XXVIIIe);



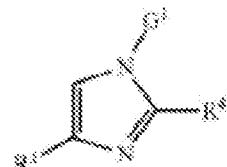
Fórmula (XXVIIIf);



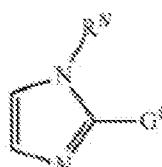
Fórmula (XXVIIIf);



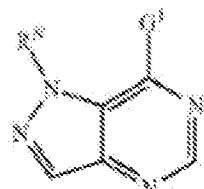
Fórmula (XXVIIIf);



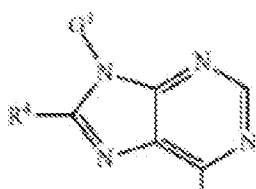
Fórmula (XXVIIIf);



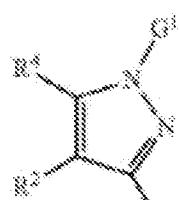
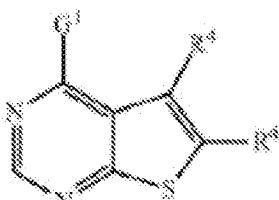
Fórmula (XXVIIIf);



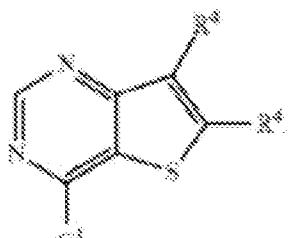
Fórmula (XXVIIIf);



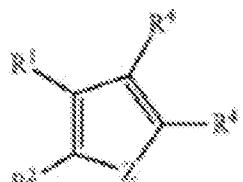
Fórmula (XXVIIIf);

R¹ Fórmula (XXVIII m);

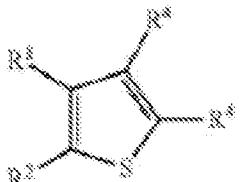
Fórmula (XXVIII n);



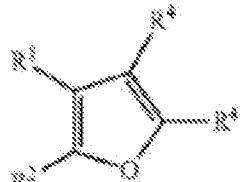
Fórmula (XXVIII o);



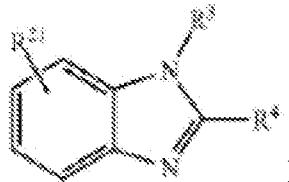
Fórmula (XXVIII p);



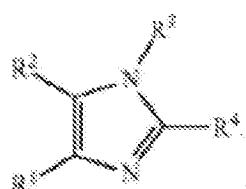
Fórmula (XXVIII q);



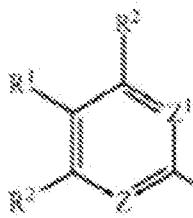
Fórmula (XXVIII r);



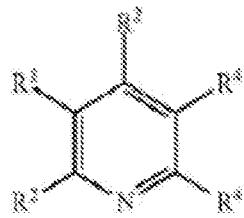
Fórmula (XXVIII s);



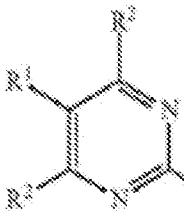
Fórmula (XXVIIIr);



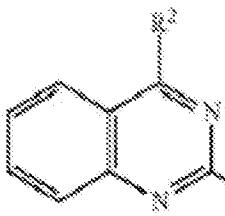
Fórmula (XXVIIIu);



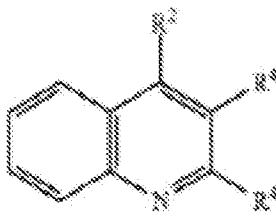
Fórmula (XXVIIIv);



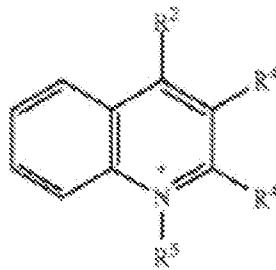
Fórmula (XXVIIIw);



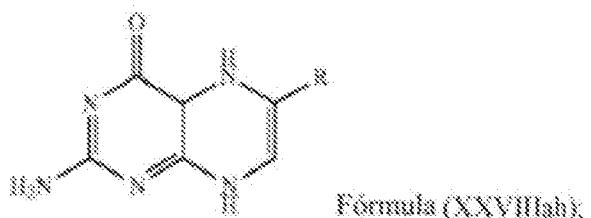
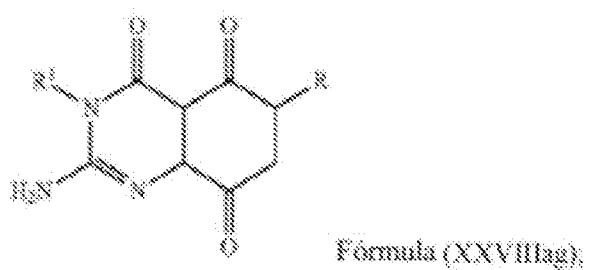
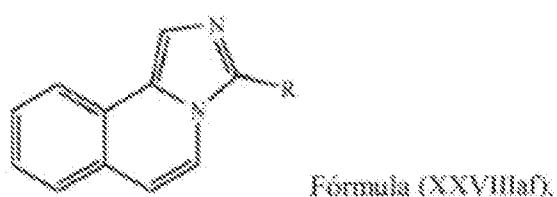
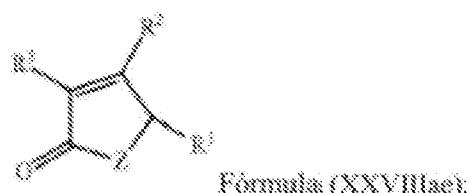
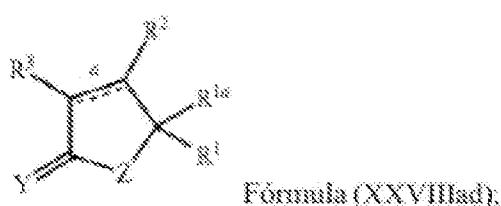
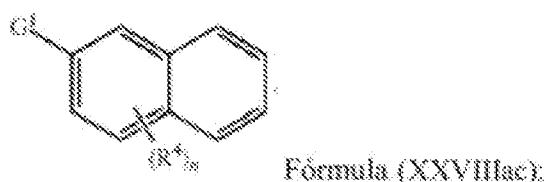
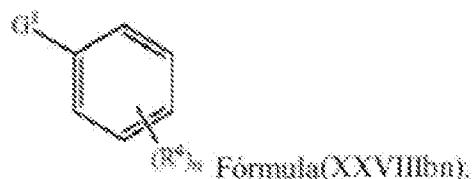
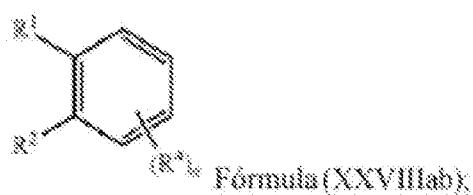
Fórmula (XXVIIIx);

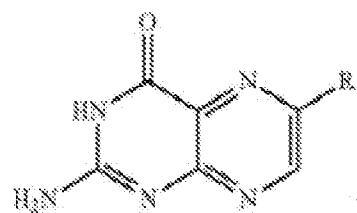


Fórmula (XXVIIly);

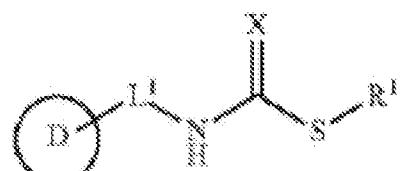


Fórmula (XXVIIiz);

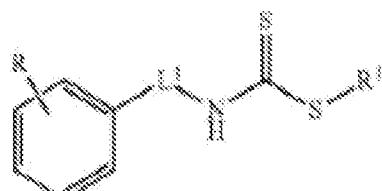




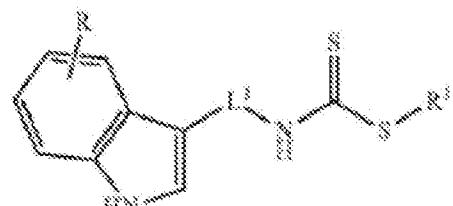
Fórmula (XXVIIIia);



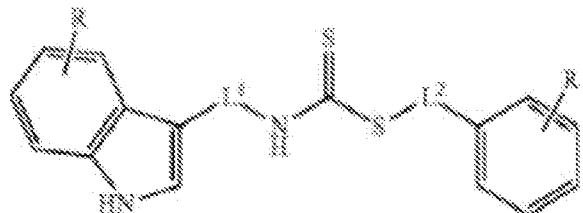
Fórmula (XXVIIIaj);



Fórmula (XXVIIIbw);



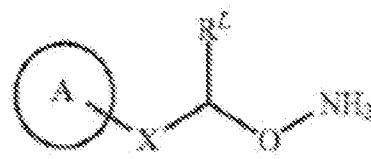
Fórmula (XXVIIIak);



Fórmula (XXVIIIal);



Fórmula (XXVIIIam);



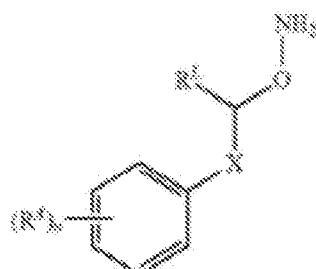
Fórmula (XXVIIIan);



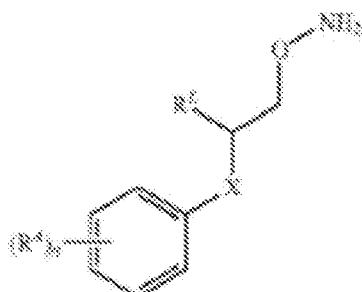
Fórmula (XXVIIIao);



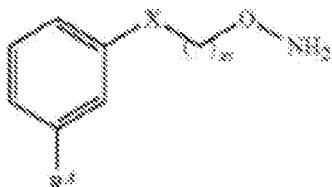
Fórmula (XXVIIIfp);



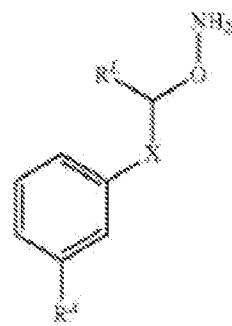
Fórmula (XXVIIIfq);



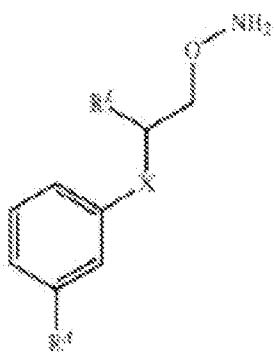
Fórmula (XXVIIIfs);



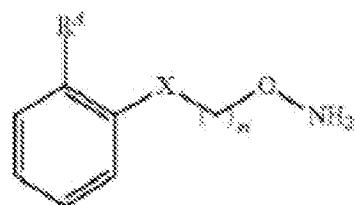
Fórmula (XXVIIIfs);



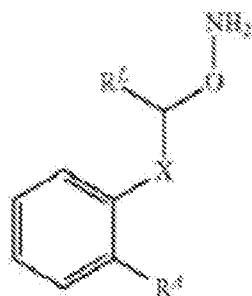
Fórmula (XXVIIIfs);



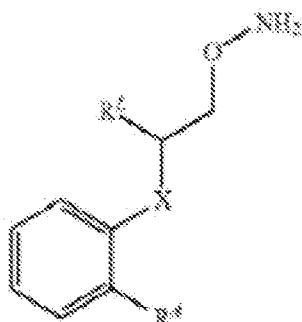
Fórmula (XXVIIIfs);



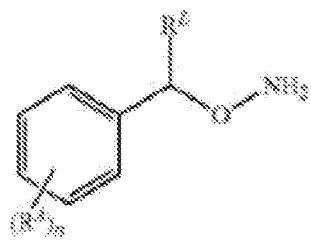
Fórmula (XXVIII(iv));



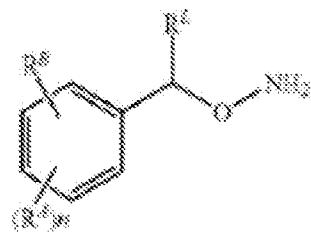
Fórmula (XXVIII(v));



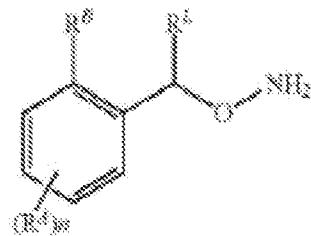
Fórmula (XXVIII(vi));



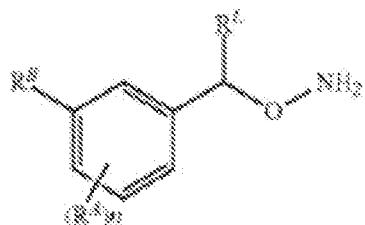
Fórmula (XXVIII(vii));



Fórmula (XXVIII(viii));



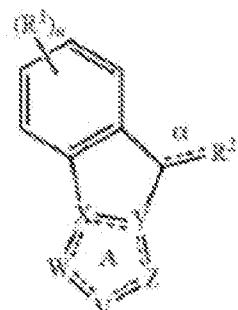
Fórmula (XXVIII(viiia));



Fórmula (XXVIIIbbb).

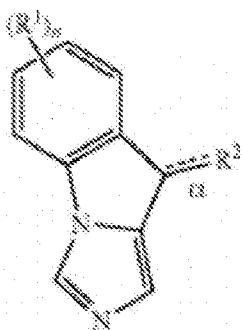
5 Las definiciones de variables, modalidades, y estructuras de los compuestos son como se describió en la Publicación
de patente de Estados Unidos número 2011/0053941 o 2013/0289083.

10 En algunas modalidades, los inhibidores de la IDO adecuados para usar en las composiciones y métodos descritos
en la presente descripción son los inhibidores de la IDO descritos en la Publicación de patente de Estados Unidos
número 2016/0060266. En algunas modalidades, el inhibidor de la IDO es un compuesto de Fórmula (XXIX), o una
sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

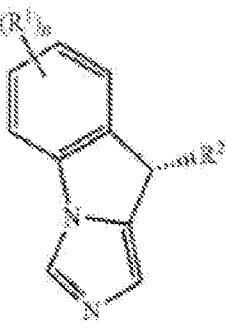


Fórmula (XXIX).

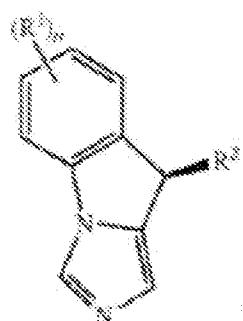
15 En algunas modalidades, el inhibidor de la IDO es un compuesto que se selecciona de las siguientes fórmulas, o una
sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



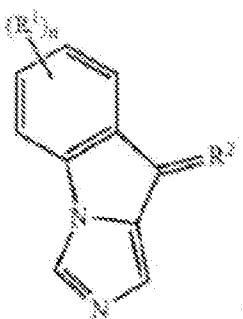
Fórmula (XXIXa).



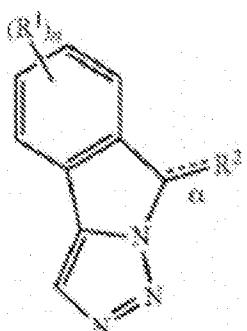
Fórmula (XXIXb).



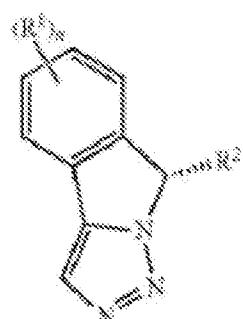
Fórmula (XXIXc);



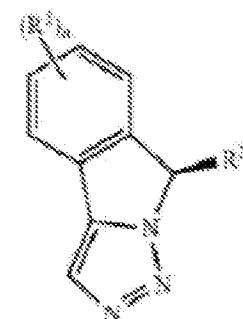
Fórmula (XXIXd);



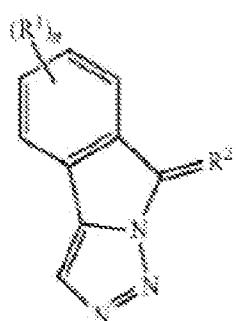
Fórmula (XXIXe);



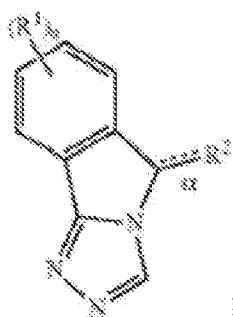
Fórmula (XXIXf);



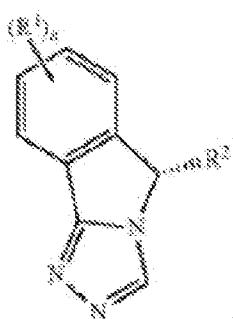
Fórmula (XXIXg);



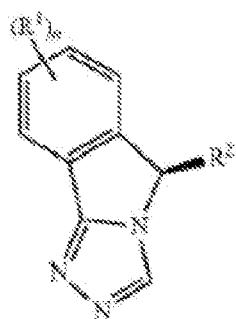
Fórmula (XXIXh);



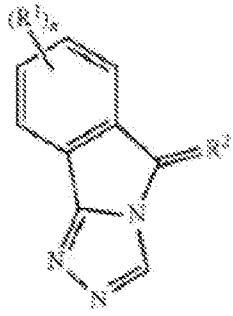
Fórmula (XXIXi);



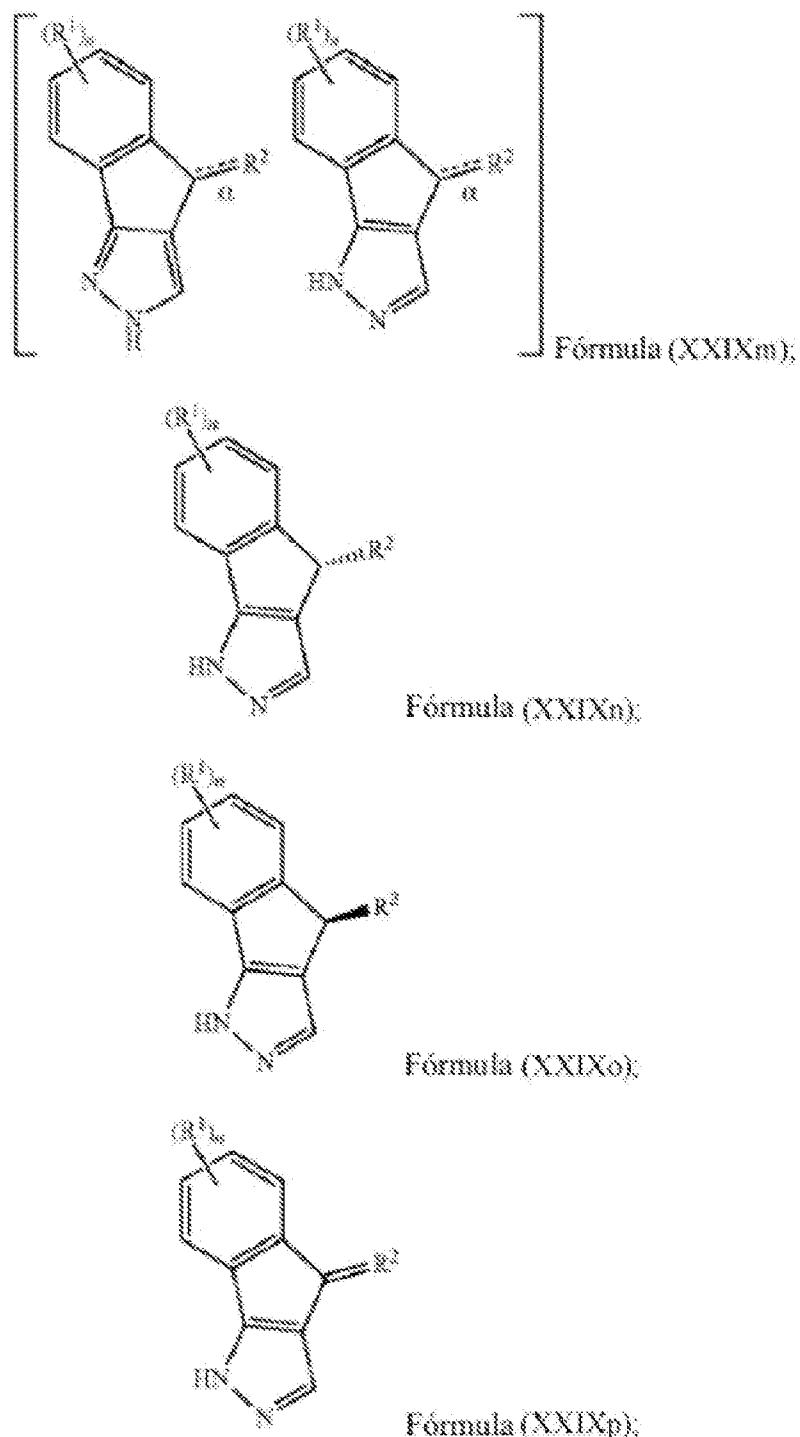
Fórmula (XXIXj);



Fórmula (XXIXk);



Fórmula (XXIXl);

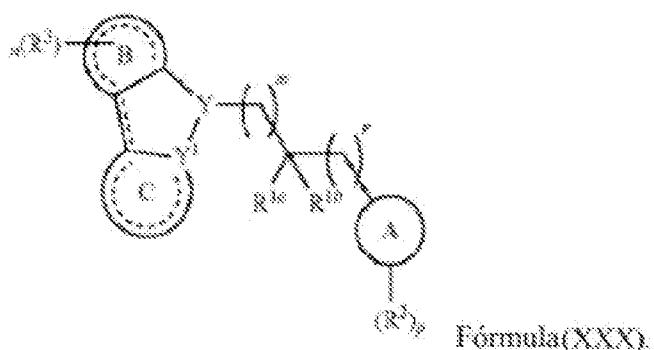


Las definiciones de variables, modalidades, y estructuras de los compuestos son como se describió en la Publicación de patente de Estados Unidos número 2016/0060266.

5

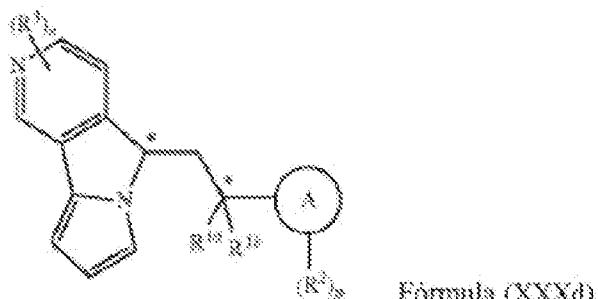
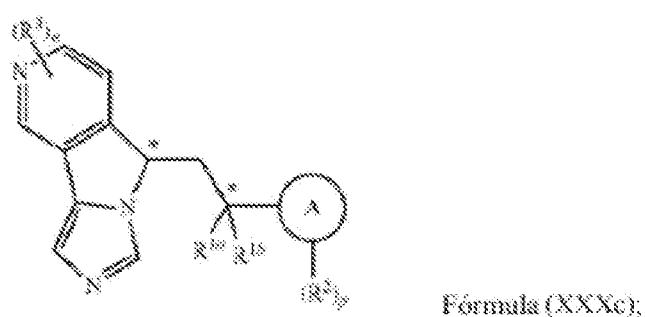
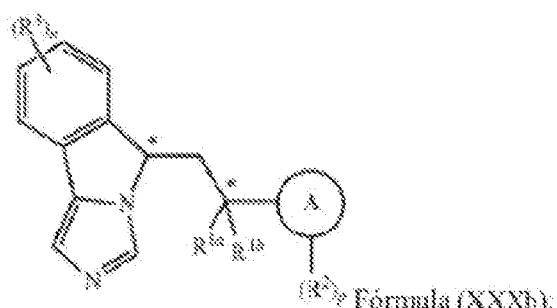
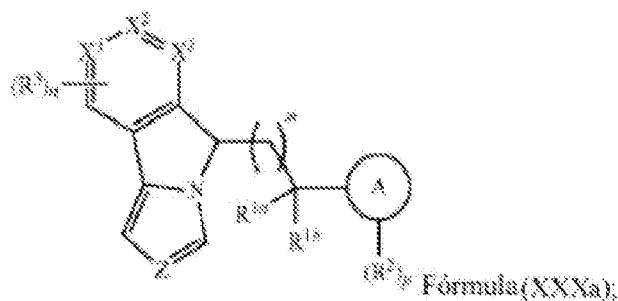
En algunas modalidades, los inhibidores de la IDO adecuados para usar en las composiciones y métodos descritos en la presente descripción son los inhibidores de la IDO descritos en la Publicación de patente de Estados Unidos número 2016/075711. En algunas modalidades, el inhibidor de la IDO es un compuesto de Fórmula (XXX), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

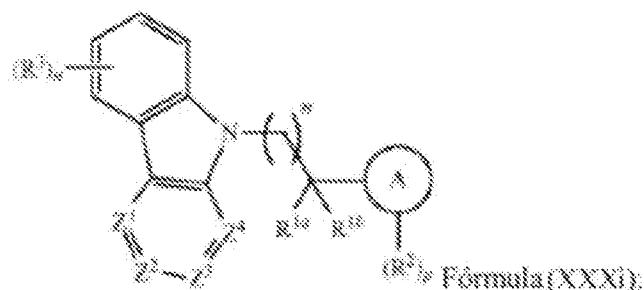
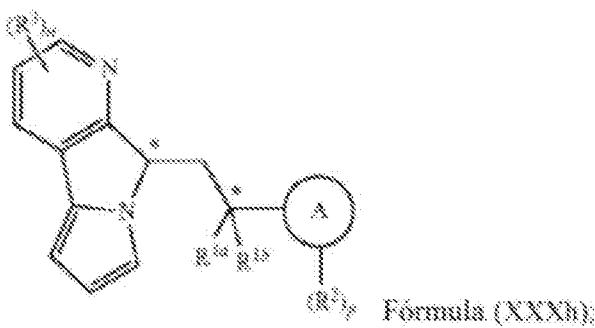
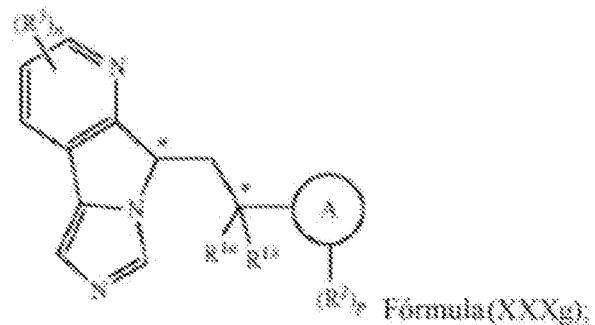
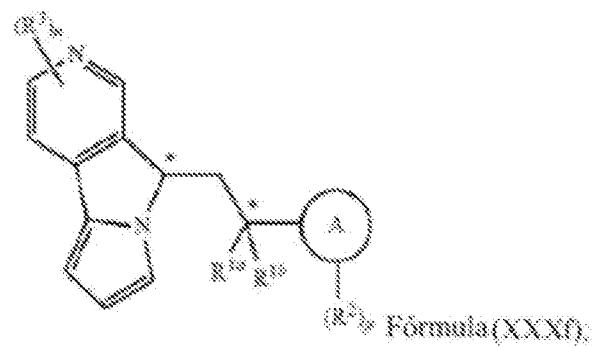
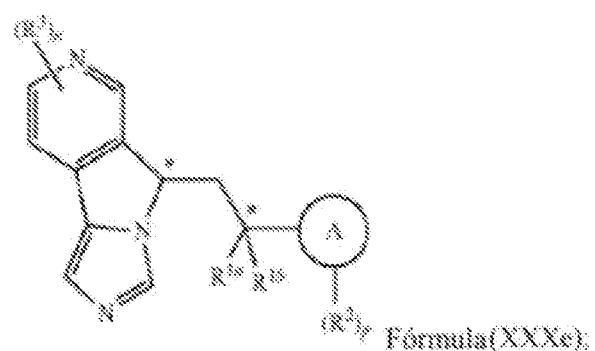
10

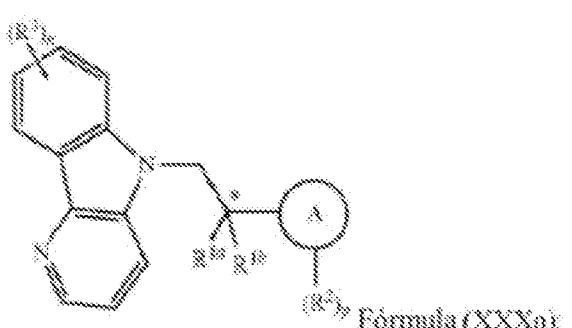
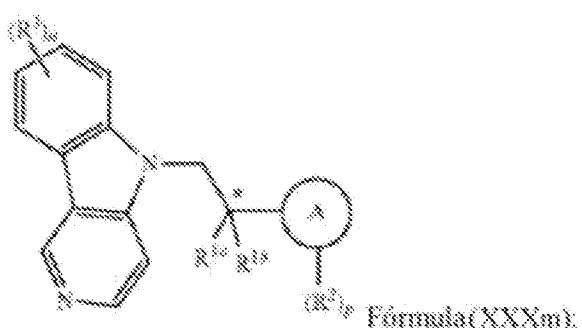
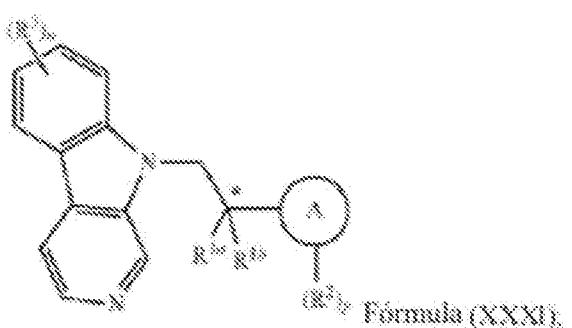
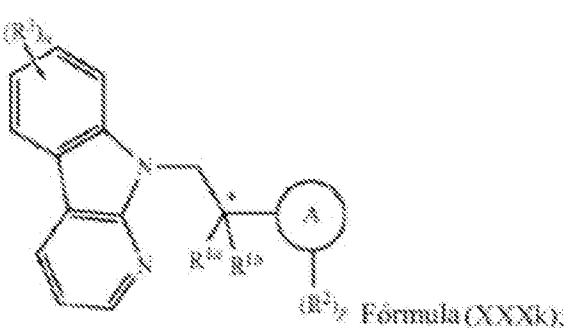
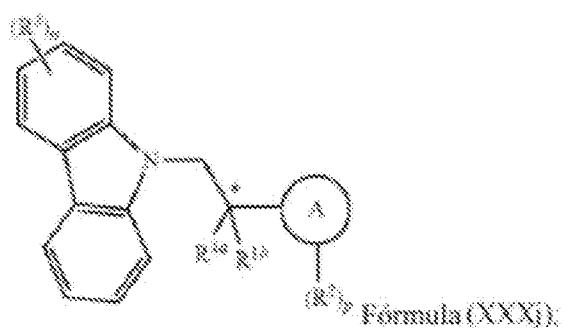


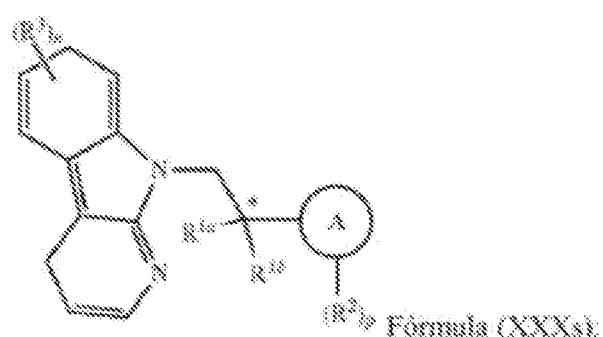
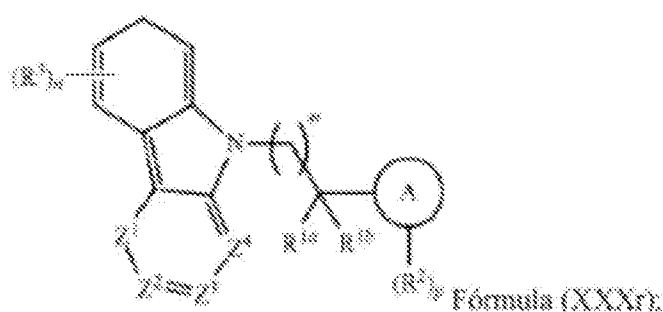
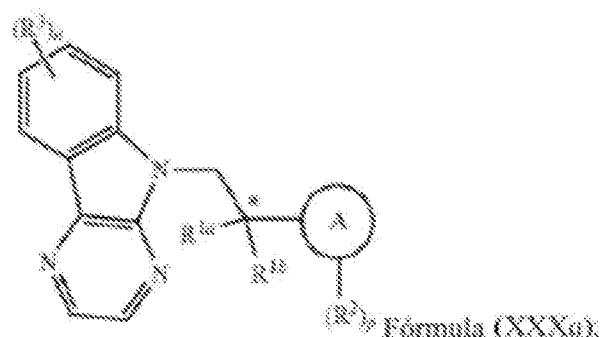
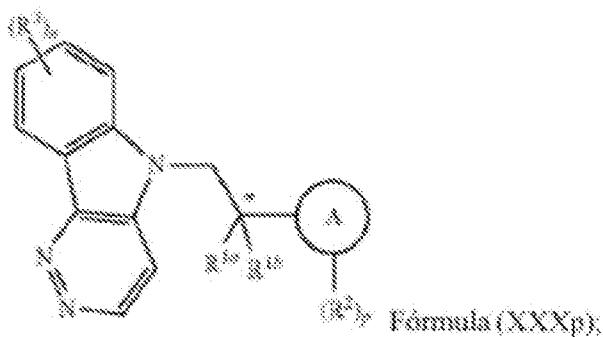
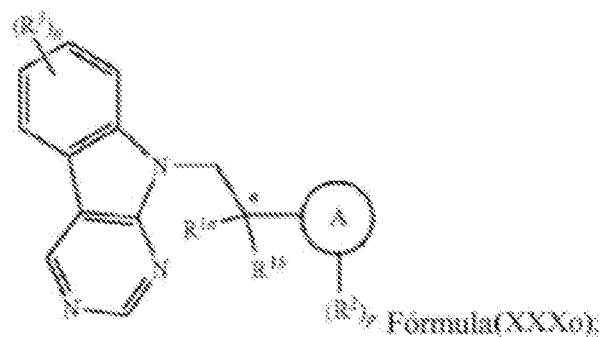
En algunas modalidades, el inhibidor de la IDO es un compuesto que se selecciona de un compuesto de las siguientes fórmulas, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

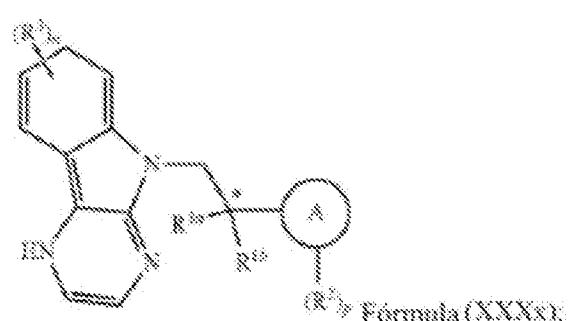
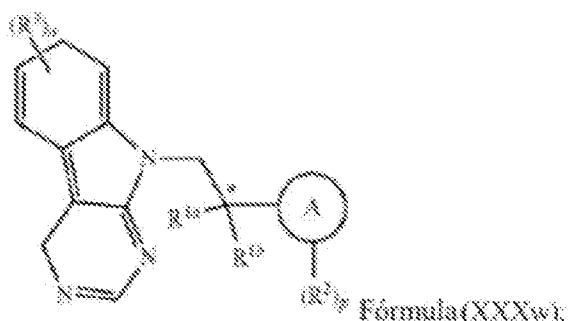
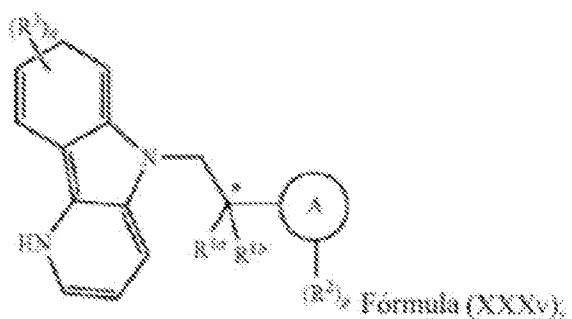
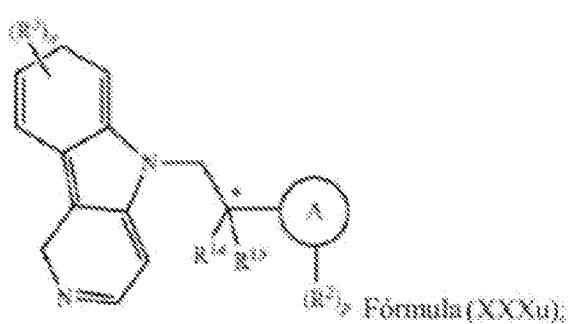
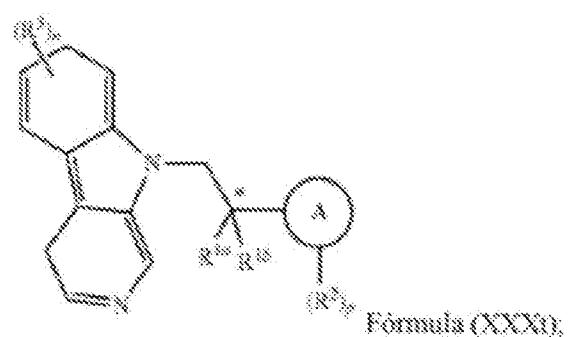
5

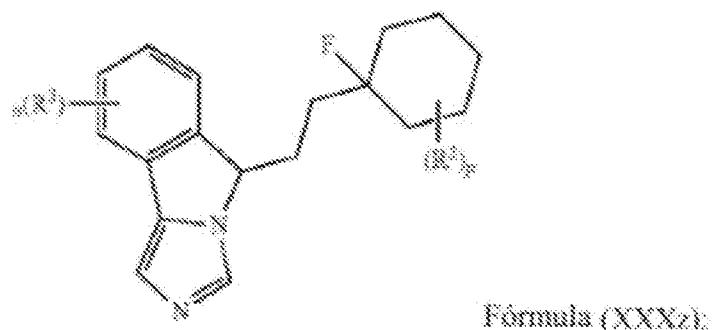
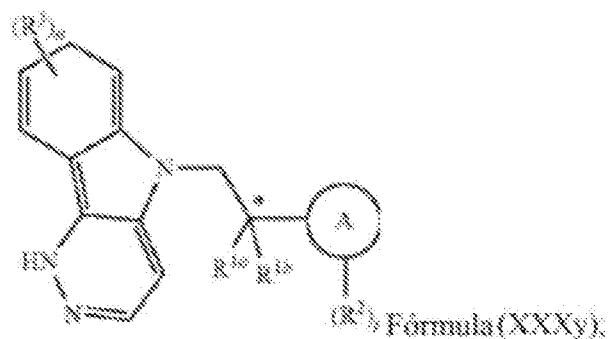




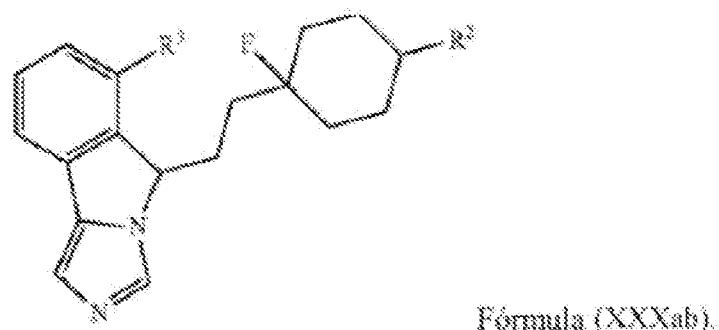








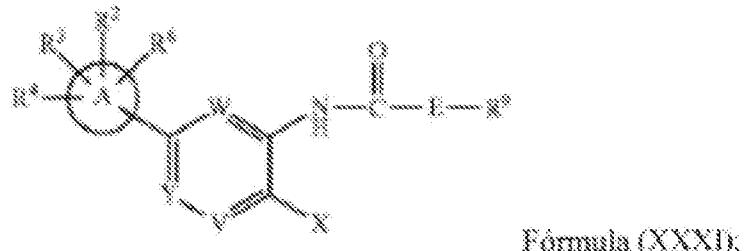
y



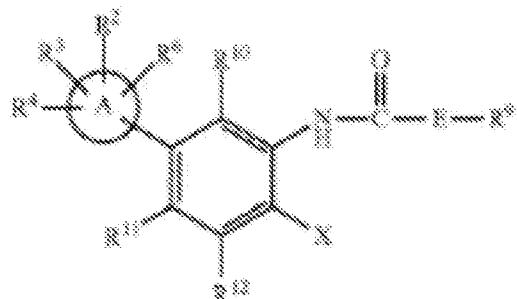
5

Las definiciones de variables, modalidades, y estructuras de los compuestos son como se describió en la Publicación de patente de Estados Unidos número 2016/075711.

- 10 En algunas modalidades, los inhibidores de la IDO adecuados para usar en las composiciones y métodos descritos en la presente descripción son los inhibidores de la IDO descritos en la Publicación de patente de Estados Unidos número 2016/0022619. En algunas modalidades, el inhibidor de la IDO es un compuesto de Fórmula (XXXI), un compuesto de Fórmula (XXXII), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



o

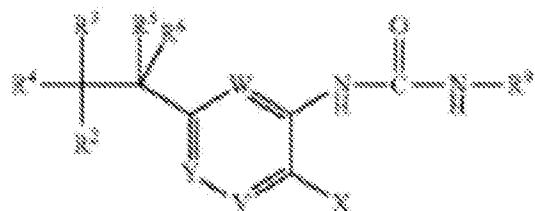


Fórmula (XXXII).

Las definiciones de variables, modalidades, y estructuras de los compuestos son como se describió en la Publicación de patente de Estados Unidos número 2016/0022619.

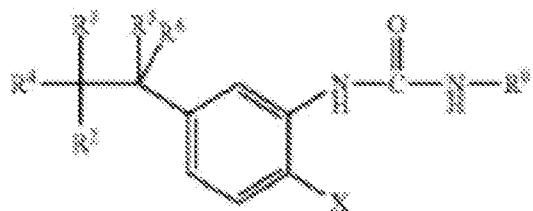
- 5 En algunas modalidades, los inhibidores de la IDO adecuados para usar en las composiciones y métodos descritos en la presente descripción son los inhibidores de la IDO descritos en la Publicación de patente de Estados Unidos número 2016/0060237. En algunas modalidades, el inhibidor de la IDO es un compuesto de Fórmula (XXXIII), un compuesto de Fórmula (XXXIV), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

10



Fórmula (XXXIII).

o

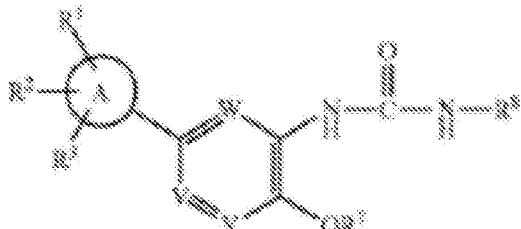


Fórmula (XXXIV).

15

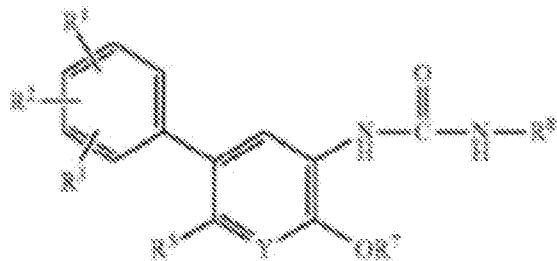
Las definiciones de variables, modalidades, y estructuras de los compuestos son como se describió en la Publicación de patente de Estados Unidos número 2016/0060237.

- 20 En algunas modalidades, los inhibidores de la IDO adecuados para usar en las composiciones y métodos descritos en la presente descripción son los inhibidores de la IDO descritos en la Publicación de patente de Estados Unidos número 2016/0137595. En algunas modalidades, el inhibidor de la IDO es un compuesto de Fórmula (XXXV), un compuesto de Fórmula (XXXVI), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



Fórmula (XXXV).

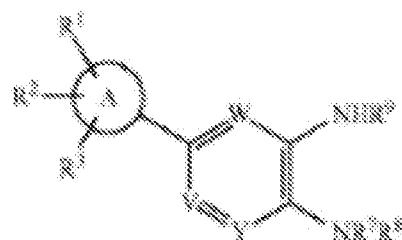
o



Fórmula (XXXVI).

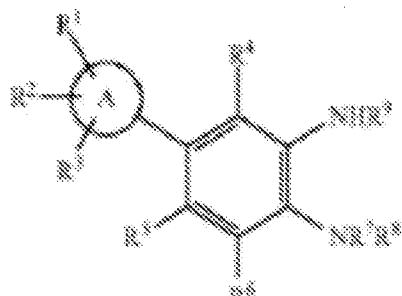
5 Las definiciones de variables, modalidades, y estructuras de los compuestos son como se describió en la Publicación de patente de Estados Unidos número 2016/0137595.

10 En algunas modalidades, los inhibidores de la IDO adecuados para usar en las composiciones y métodos descritos en la presente descripción son los inhibidores de la IDO descritos en la Publicación de patente de Estados Unidos número 2016/0143870. En algunas modalidades, el inhibidor de la IDO es un compuesto de Fórmula (XXXVII), un compuesto de Fórmula (XXXVIII), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



Fórmula (XXXVII).

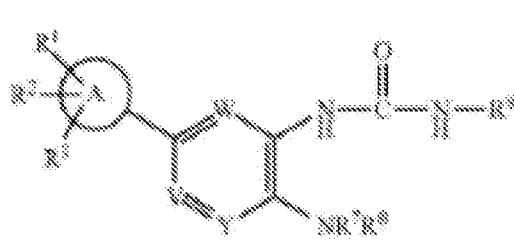
15



Fórmula (XXXVIII).

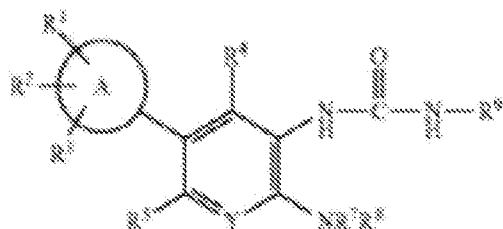
20 Las definiciones de variables, modalidades, y estructuras de los compuestos son como se describió en la Publicación de patente de Estados Unidos número 2016/0143870.

25 En algunas modalidades, los inhibidores de la IDO adecuados para usar en las composiciones y métodos descritos en la presente descripción son los inhibidores de la IDO descritos en la Publicación de patente de Estados Unidos número 2016/0200674. En algunas modalidades, el inhibidor de la IDO es un compuesto de Fórmula (XXXIX), un compuesto de Fórmula (XL), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



Fórmula (XXXIX).

o

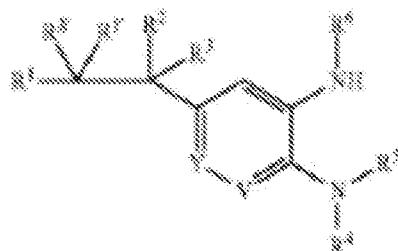


Fórmula (XL).

5

Las definiciones de variables, modalidades, y estructuras de los compuestos son como se describió en la Publicación de patente de Estados Unidos número 2016/0200674.

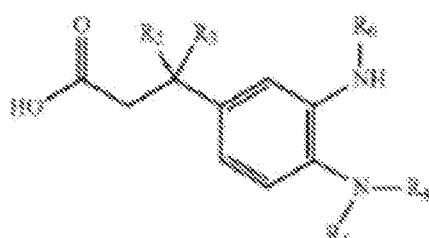
10 En algunas modalidades, los inhibidores de la IDO adecuados para usar en las composiciones y métodos descritos en la presente descripción son los inhibidores de la IDO descritos en la Publicación de patente de Estados Unidos número 2016/0289171. En algunas modalidades, el inhibidor de la IDO es un compuesto de Fórmula (XL), un compuesto de Fórmula (XLII), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



Fórmula (XL.I);

15

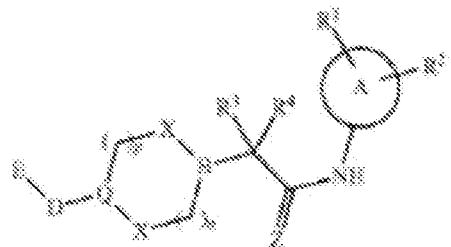
o



Fórmula (XL.II).

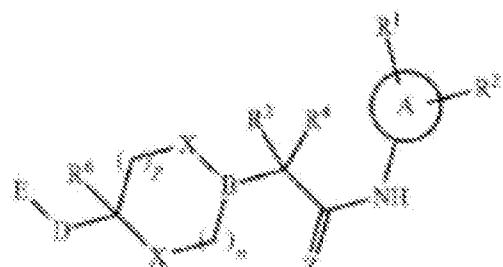
20 Las definiciones de variables, modalidades, y estructuras de los compuestos son como se describió en la Publicación de patente de Estados Unidos número 2016/0289171.

25 En algunas modalidades, los inhibidores de la IDO adecuados para usar en las composiciones y métodos descritos en la presente descripción son los inhibidores de la IDO descritos en la Publicación de patente de Estados Unidos número 2016/0137652. En algunas modalidades, el inhibidor de la IDO es un compuesto de Fórmula (XLIII), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

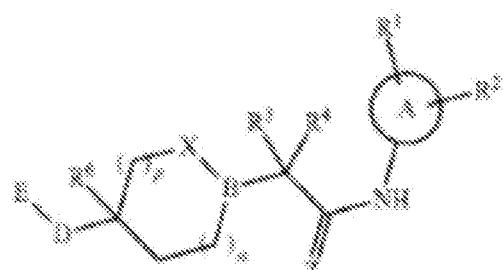


Fórmula (XLIII).

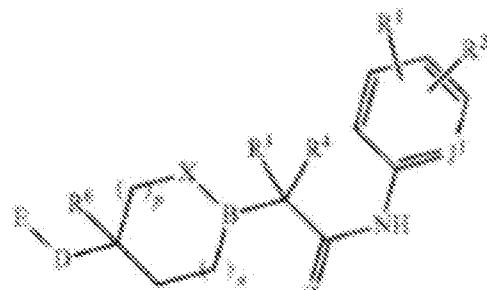
En algunas modalidades, el inhibidor de la IDO es un compuesto que se selecciona de una de las siguientes fórmulas, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



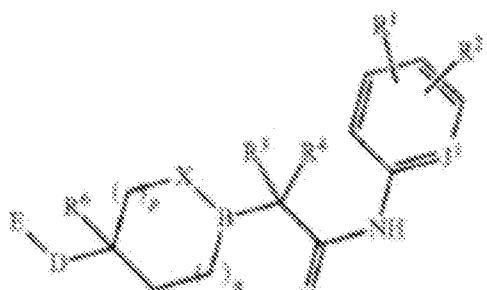
Formula (XLIIIa)



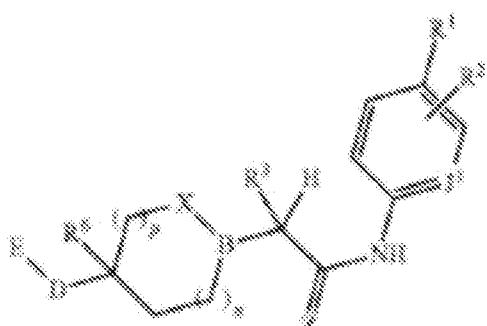
Fórmula (XLIII).



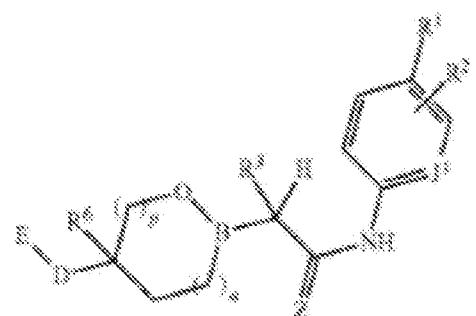
Fórmula (XLIII)



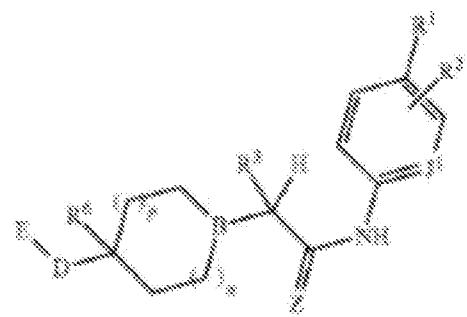
Formula (XLIID)



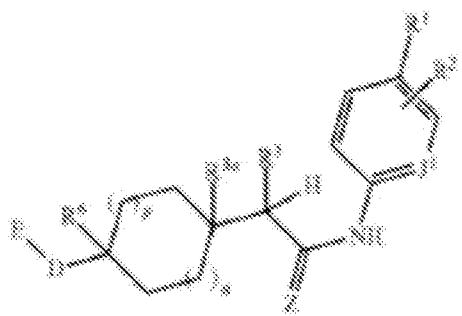
Formula (XIIIc):



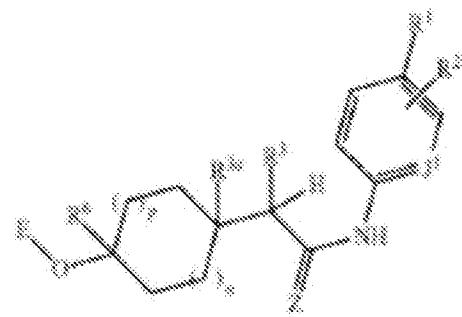
Fórmula (XL.IIIe);



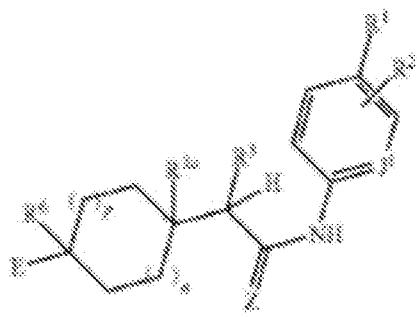
Fórmula (XL.IIIg);



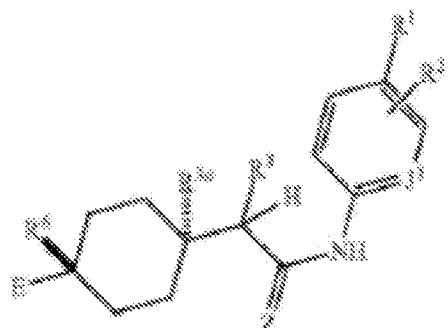
Fórmula (XL.IIIh);



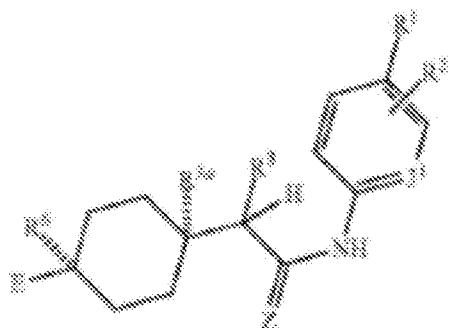
Fórmula (XL.IIIi);



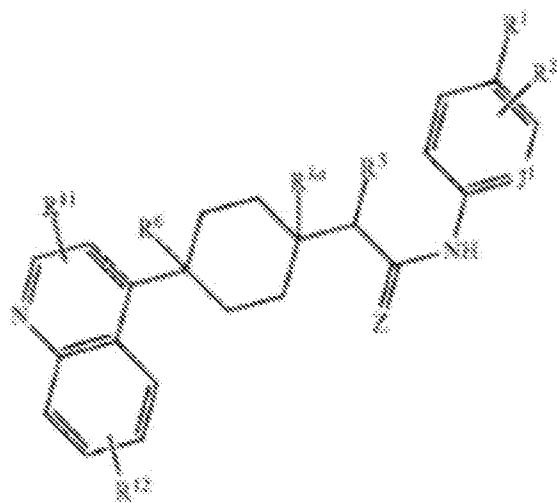
Fórmula (XL.IIIj);



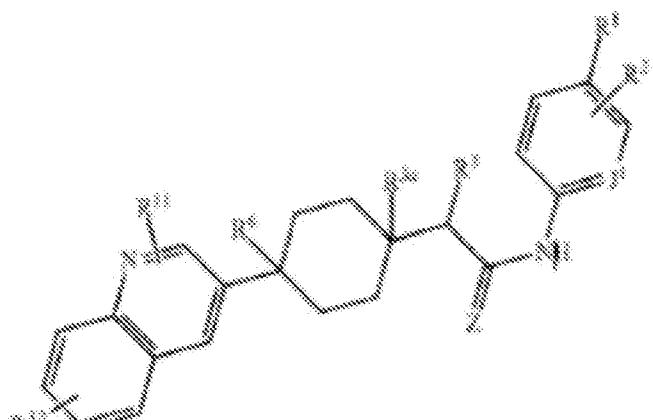
Fórmula (XLIIk);



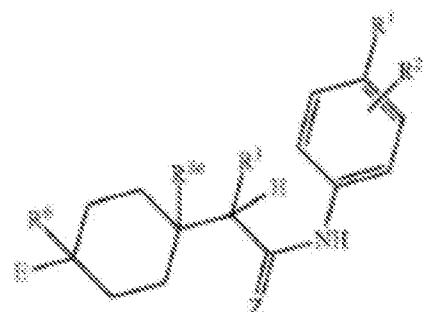
Fórmula (XLIIl);



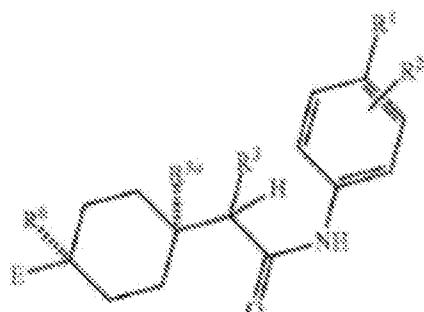
Fórmula (XLIIIm);



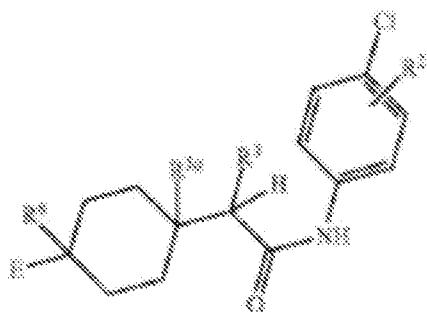
Fórmula (XLIIIn);



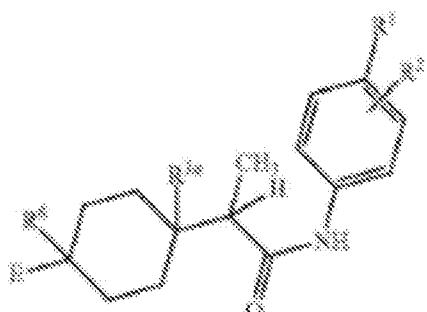
Fórmula (XLIIIc);



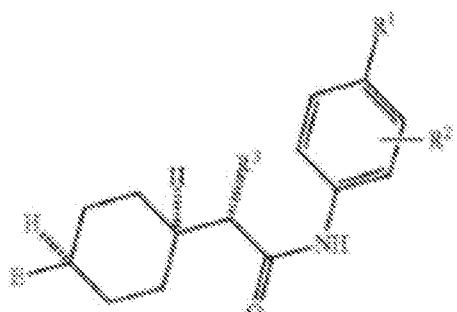
Fórmula (XLIIId);



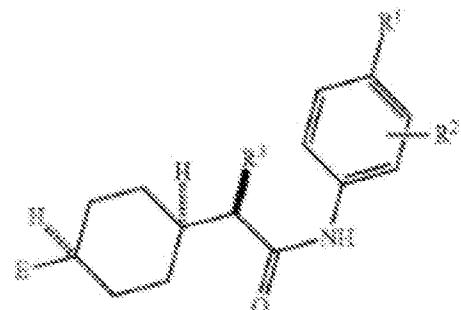
Fórmula (XLIIIf);



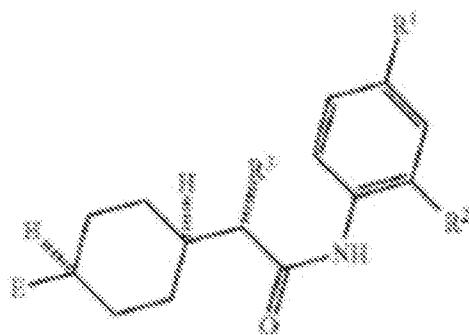
Fórmula (XLIIIf);



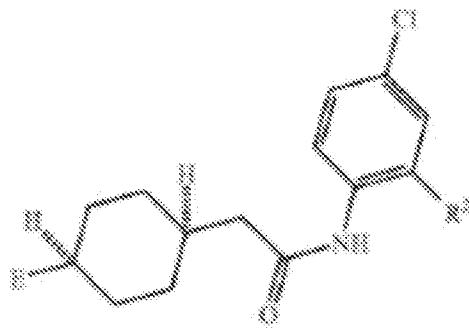
Fórmula (XLIIIm);



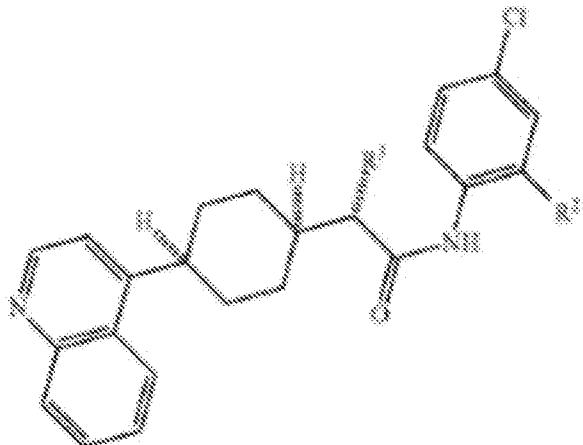
Fórmula (XLIII);



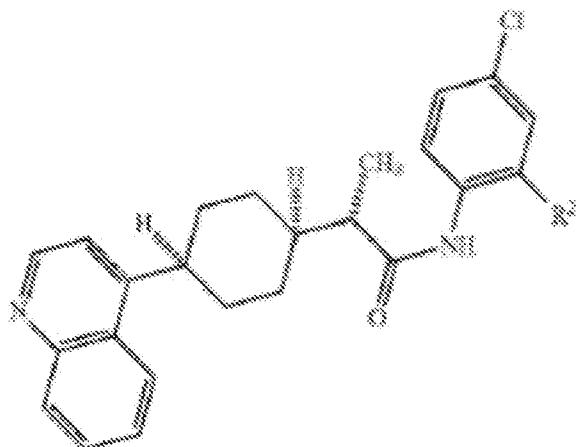
Fórmula (XLIIIa);



Fórmula (XLIIIv);



Fórmula (XLIIIw);

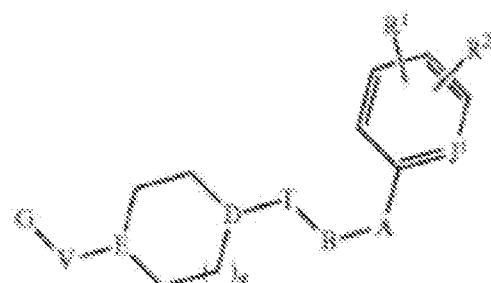


Fórmula (XLIIIx)

Las definiciones de variables, modalidades, y estructuras de los compuestos son como se describió en la Publicación de patente de Estados Unidos número 2016/0137652.

5 En algunas modalidades, los inhibidores de la IDO adecuados para usar en las composiciones y métodos descritos en la presente descripción son los inhibidores de la IDO descritos en la Publicación de patente de Estados Unidos número 2016/0137653. En algunas modalidades, el inhibidor de la IDO es un compuesto de Fórmula (XLIV), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

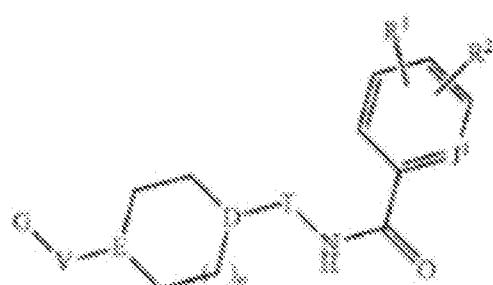
10



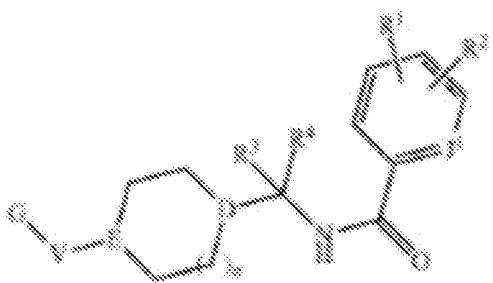
Fórmula (XLIV).

En algunas modalidades, el inhibidor de la IDO es un compuesto que se selecciona de una de las siguientes fórmulas, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

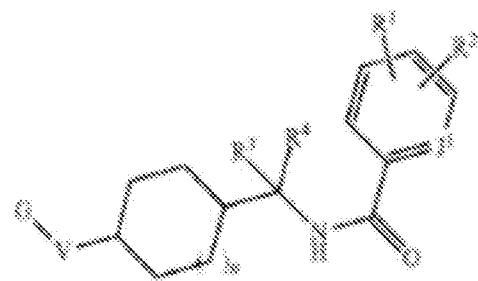
15



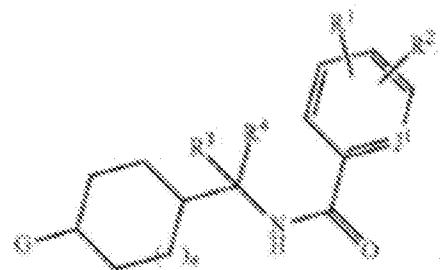
Fórmula (XLIVa);



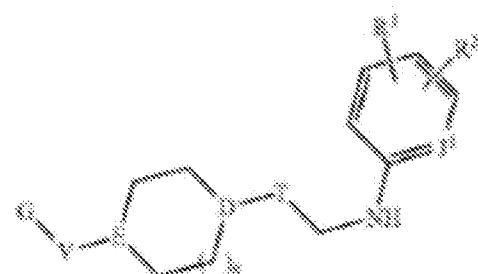
Fórmula (XLIVb);



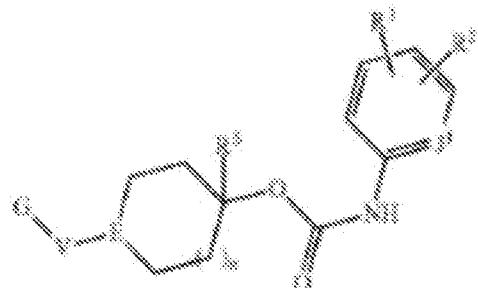
Fórmula (XLIVc);



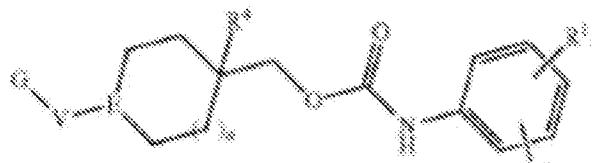
Fórmula (XLIVd);



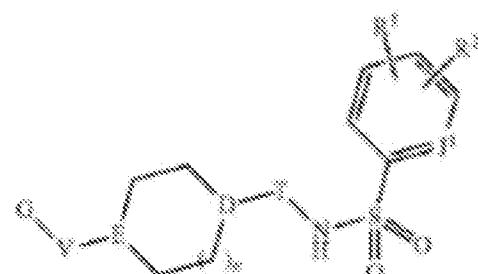
Fórmula (XLIVe);



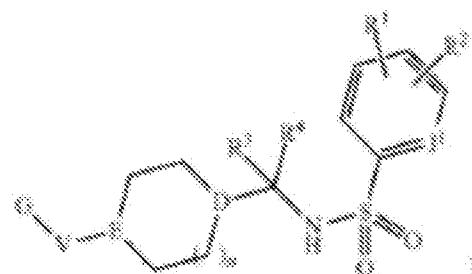
Fórmula (XLIVf);



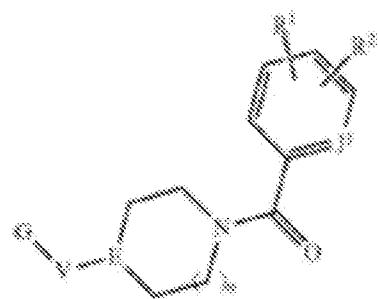
Fórmula (XLIVg);



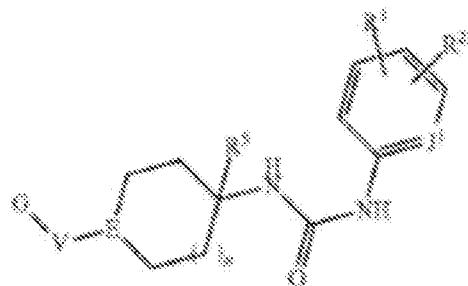
Fórmula (XLIVh);



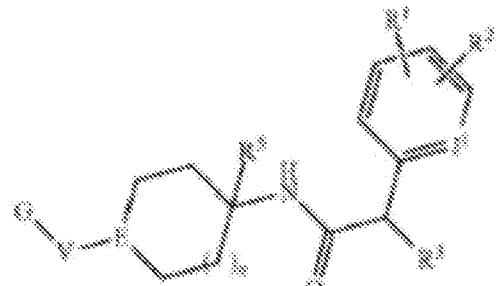
Fórmula (XLIVi).



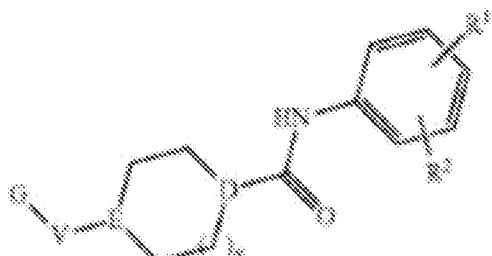
Fórmula (XLIVj).



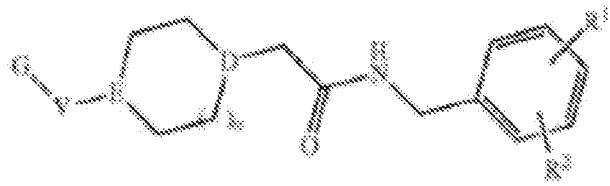
Fórmula (XLIVk).



Fórmula (XLIVl).



Fórmula (XLIVm).

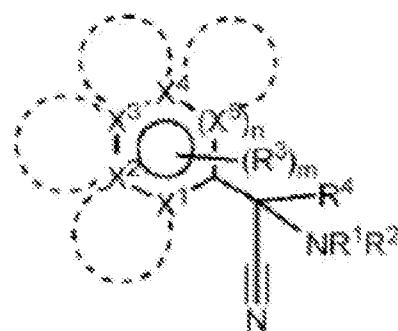


Fórmula (XLIVn)

Las definiciones de variables, modalidades, y estructuras de los compuestos son como se describió en la Publicación de patente de Estados Unidos número 2016/0137653.

5 En algunas modalidades, los inhibidores de la IDO adecuados para usar en las composiciones y métodos descritos en la presente descripción son los inhibidores de la IDO descritos en la Publicación de Solicitud PCT número WO2014141110. En algunas modalidades, el inhibidor de la IDO es un compuesto de Fórmula (XLV), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

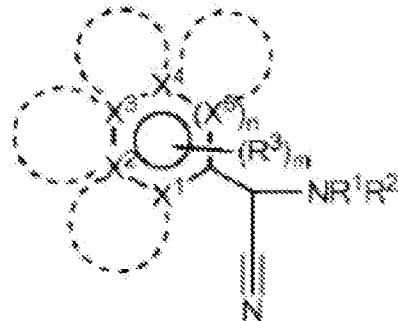
10



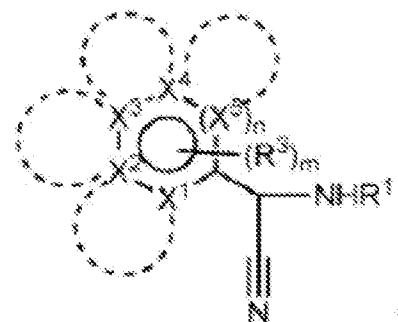
Fórmula (XLV)

En algunas modalidades, el inhibidor de la IDO es un compuesto que se selecciona de una de las siguientes fórmulas, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

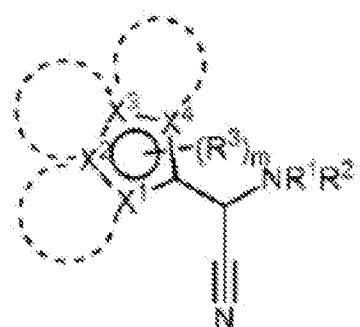
15



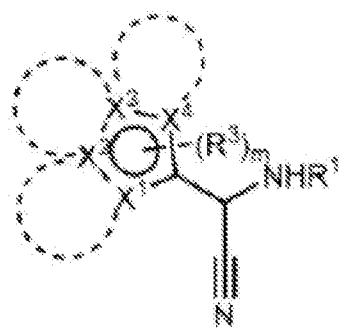
Fórmula (XLVa)



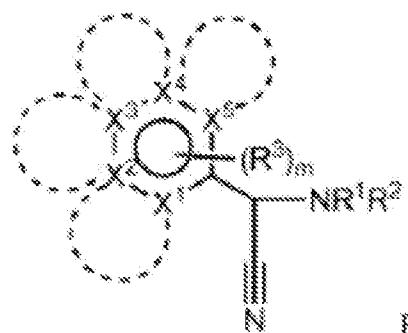
Fórmula (XLVb)



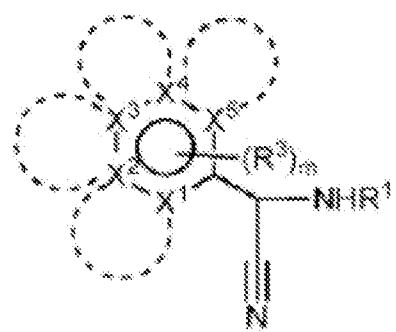
Fórmula (XLVc);



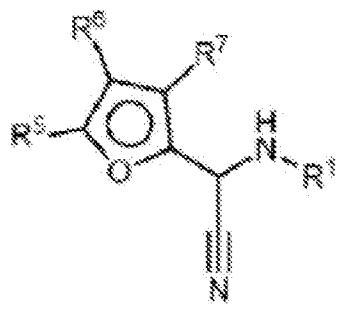
Fórmula (XLVd);



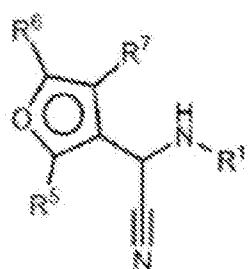
Fórmula (XLVe);



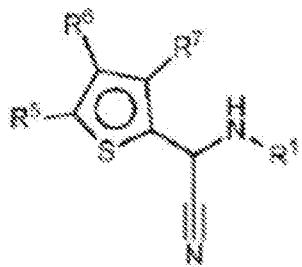
Fórmula (XLVf);



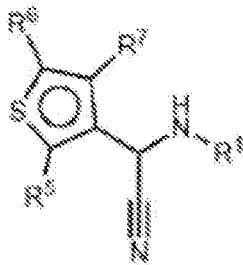
Fórmula (XLVg);



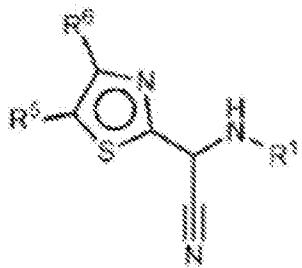
Fórmula (XL.Vb);



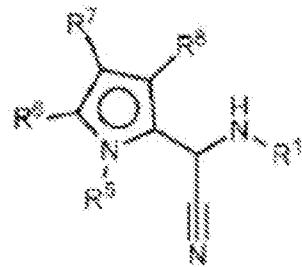
Fórmula (XL.VI);



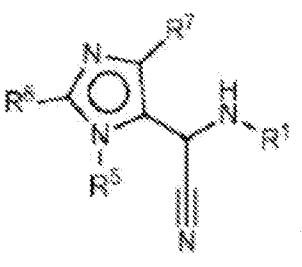
Fórmula (XL.VII);



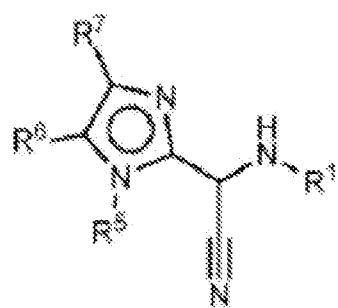
Fórmula (XL.VIII);



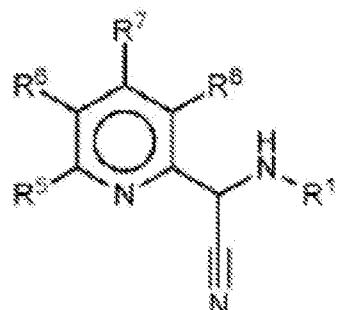
Fórmula (XL.VIX);



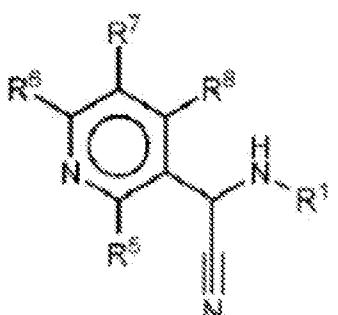
Fórmula (XL.VXI);



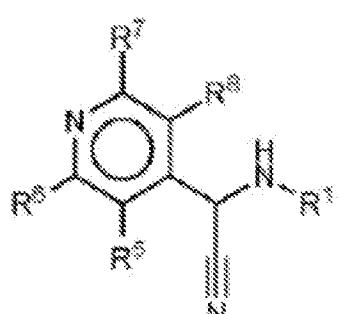
Fórmula (XLVn);



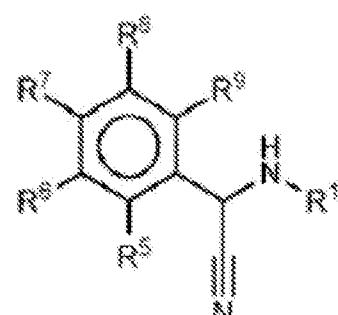
Fórmula (XLVo);



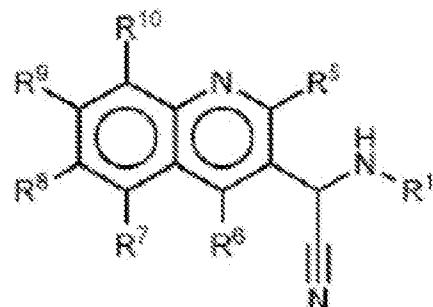
Fórmula (XLVp);



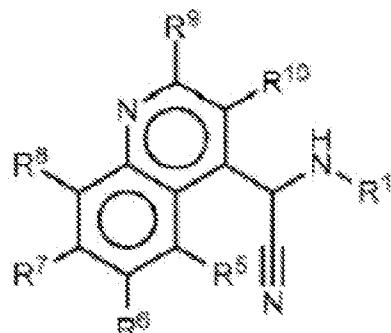
Fórmula (XLVq);



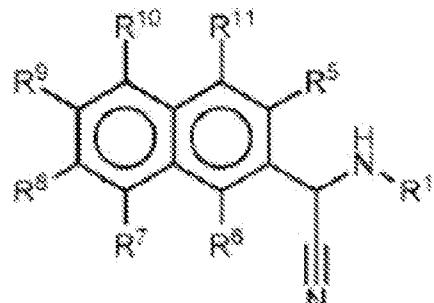
Fórmula (XLVr);



Fórmula (XLVii)

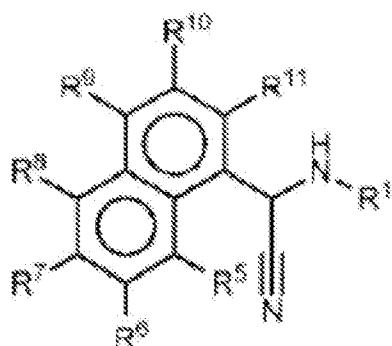


Fórmula (XLVI)



Fórmula (XLVi)

y

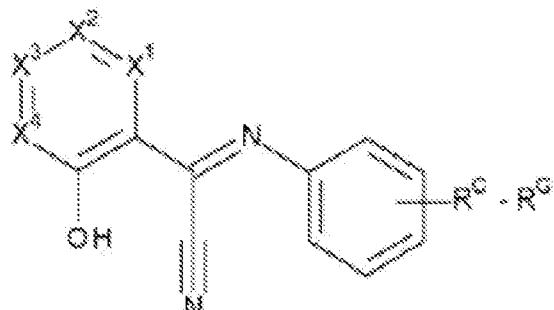


Fórmula (XLVii)

5

Las definiciones de variables, modalidades, y estructuras de los compuestos son como se describió en la Publicación de Solicitud PCT número WO2014141110.

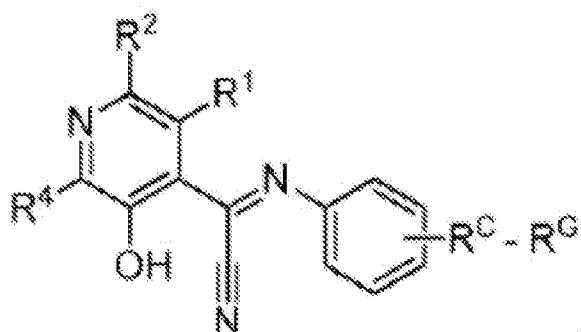
- 10 En algunas modalidades, los inhibidores de la IDO adecuados para usar en las composiciones y métodos descritos en la presente descripción son los inhibidores de la IDO descritos en la Publicación de Solicitud PCT número WO2016027241. En algunas modalidades, el inhibidor de la IDO es un compuesto de Fórmula (XLVI), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



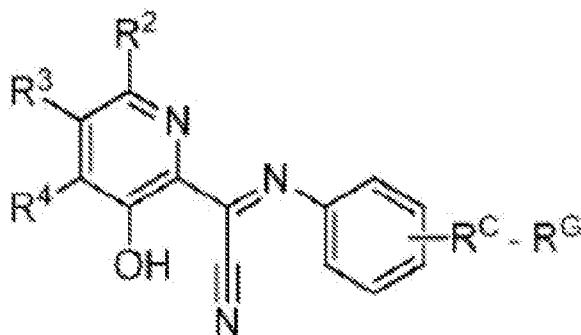
Fórmula (XLVI).

En algunas modalidades, el inhibidor de la IDO es un compuesto que se selecciona de una de las siguientes fórmulas, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

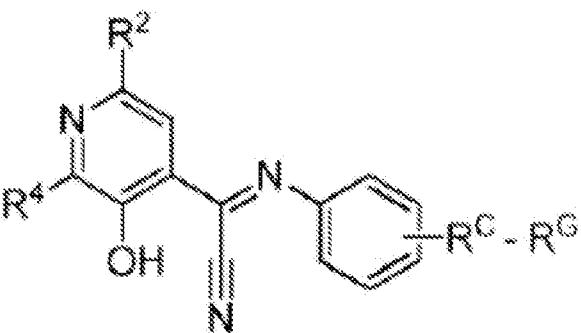
5



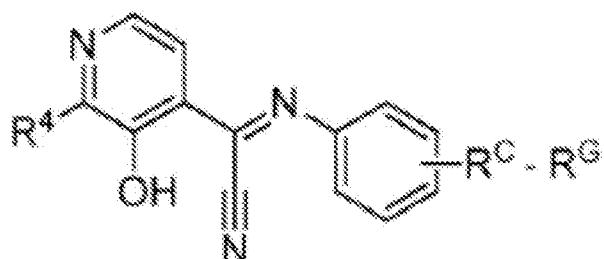
Fórmula (XLVIa).



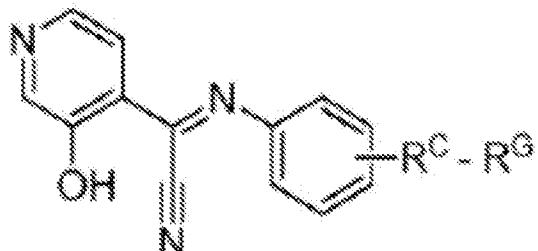
Fórmula (XLVIb).



Fórmula (XLVIc).

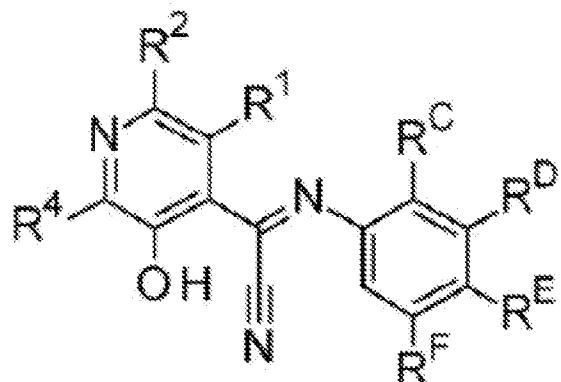


Formula (XLVid)



Fórmula (XLVII).

y

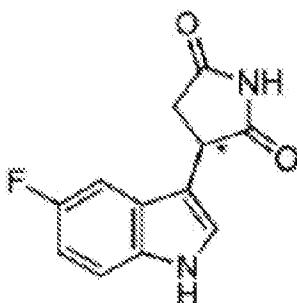


Formula (XLVII).

5

Las definiciones de variables, modalidades, y estructuras de los compuestos son como se describió en la Publicación de Solicitud PCT número WO2016027241.

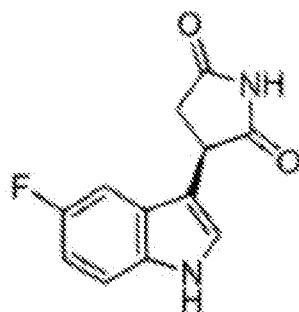
- 10 En algunas modalidades, los inhibidores de la IDO adecuados para usar en las composiciones y métodos descritos en la presente descripción son los inhibidores de la IDO descritos en la Publicación de Solicitud PCT número WO2016181348. En algunas modalidades, el inhibidor de la IDO es un compuesto de Fórmula (XLVII), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



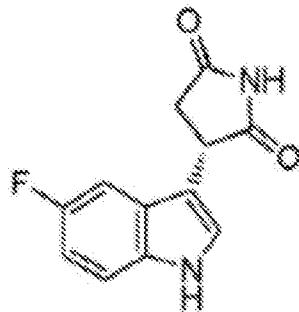
Fórmula (XLVIII).

15

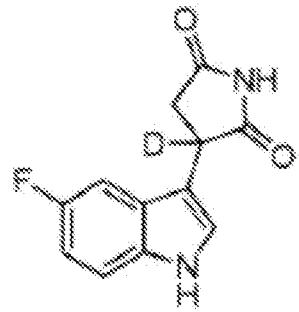
En algunas modalidades, el inhibidor de la IDO es un compuesto que se selecciona de una de las siguientes fórmulas, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



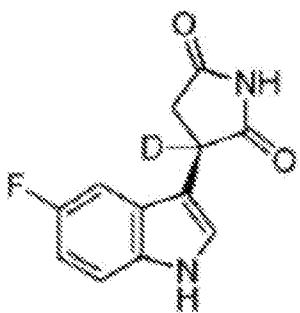
Fórmula (XLVIIa);



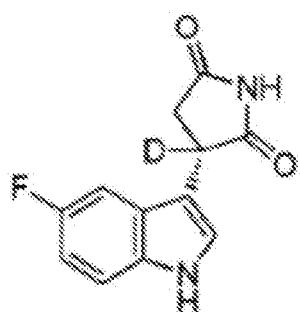
Fórmula (XLVIIb);



Fórmula (XLVIIc);



Fórmula (XLVIId);

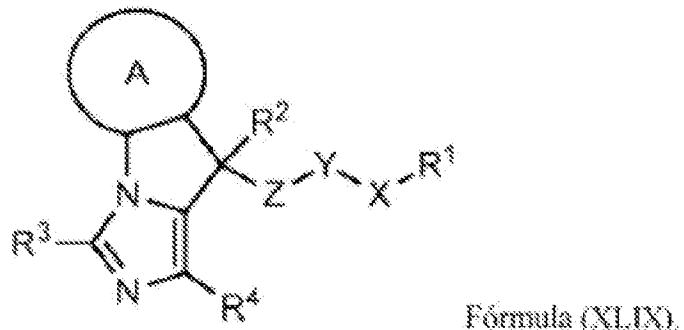


Fórmula (XLVIIe);

Las definiciones de variables, modalidades, y estructuras de los compuestos son como se describió en la Publicación de Solicitud PCT número WO2016181348.

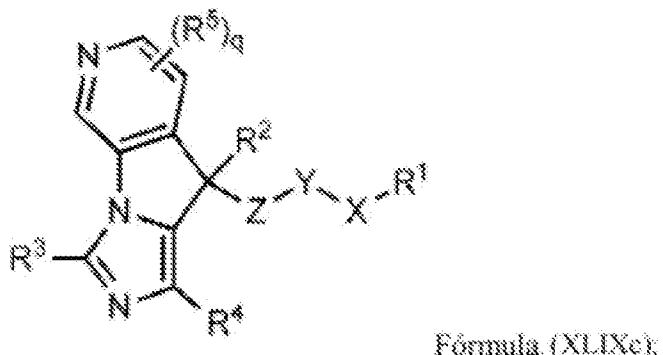
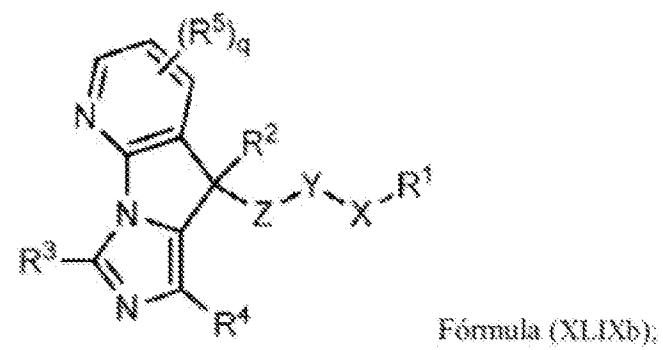
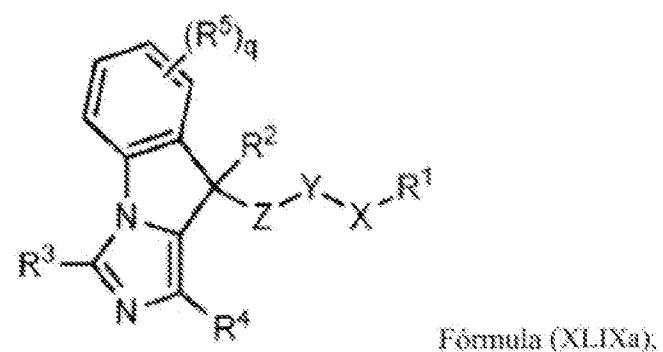
En algunas modalidades, los inhibidores de la IDO adecuados para usar en las composiciones y métodos descritos en la presente descripción son los inhibidores de la IDO descritos en la Publicación de Solicitud PCT número WO2016051181. En algunas modalidades, el inhibidor de la IDO es un compuesto de Fórmula (XLIX), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

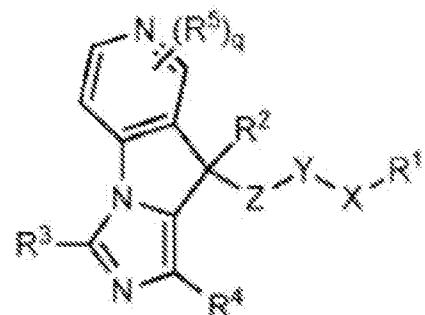
5



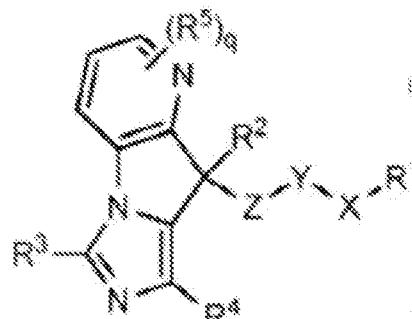
En algunas modalidades, el inhibidor de la IDO es un compuesto que se selecciona de una de las siguientes fórmulas, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

10

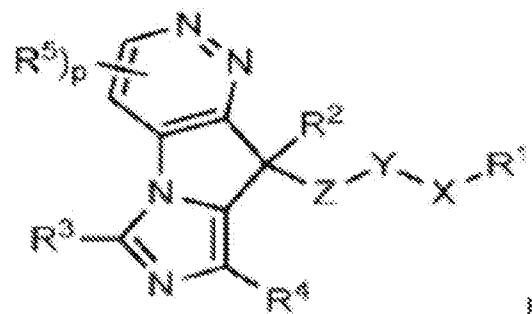




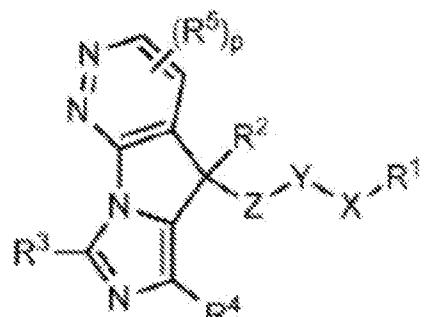
Fórmula (XLIXd)



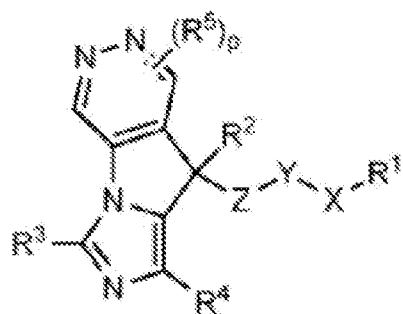
Fórmula (XLIXe)



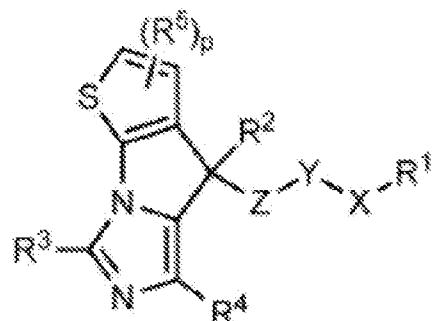
Fórmula (XLIXf)



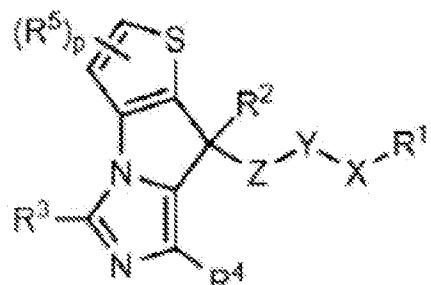
Fórmula (XLIXg)



Fórmula (XLIXh)



Fórmula (XLIX), y

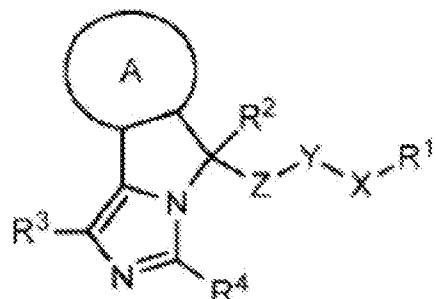


Fórmula (XLIX), z

Las definiciones de variables, modalidades, y estructuras de los compuestos son como se describió en la Publicación de Solicitud PCT número WO2016051181.

5 En algunas modalidades, los inhibidores de la IDO adecuados para usar en las composiciones y métodos descritos en la presente descripción son los inhibidores de la IDO descritos en la Publicación de Solicitud PCT número WO2016059412. En algunas modalidades, el inhibidor de la IDO es un compuesto de Fórmula (L), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

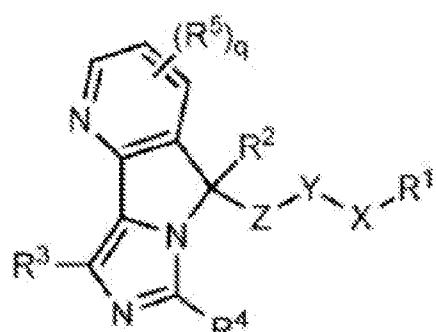
10



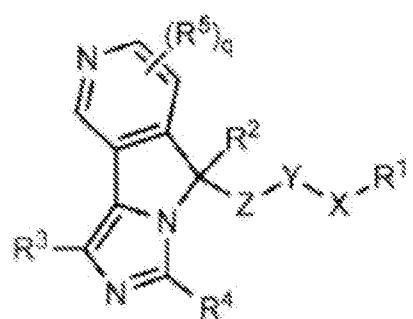
Fórmula (L)

En algunas modalidades, el inhibidor de la IDO es un compuesto que se selecciona de las siguientes fórmulas, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

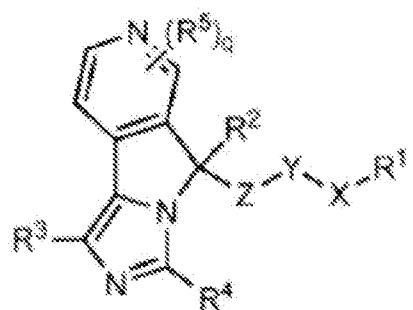
15



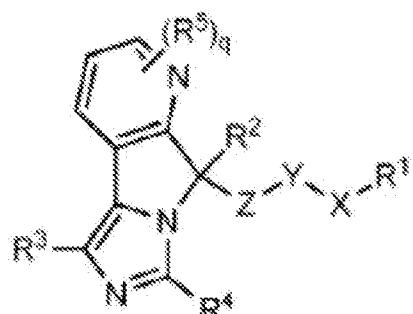
Fórmula (La)



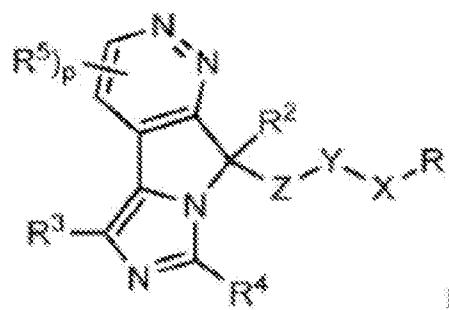
Fórmula (I.b):



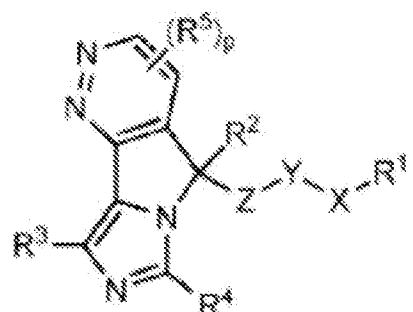
Fórmula (I.c):



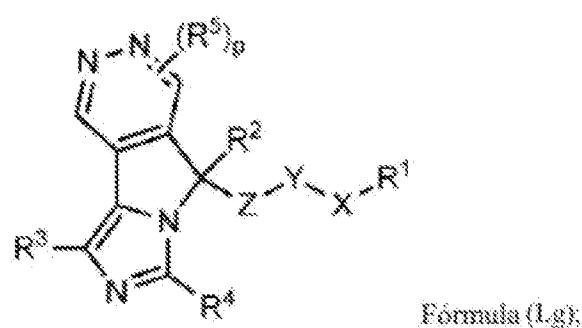
Fórmula (I.d):



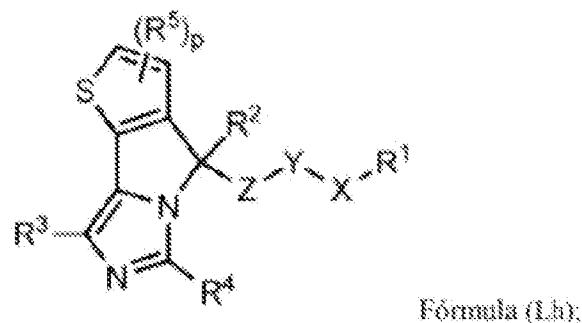
Fórmula (I.e):



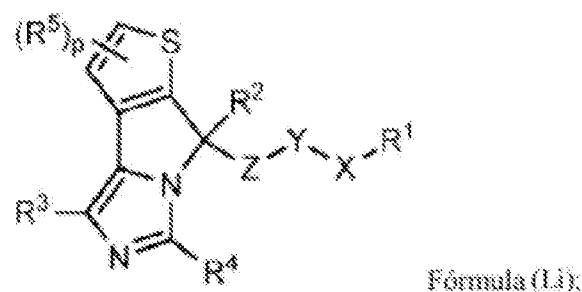
Fórmula (I.f):



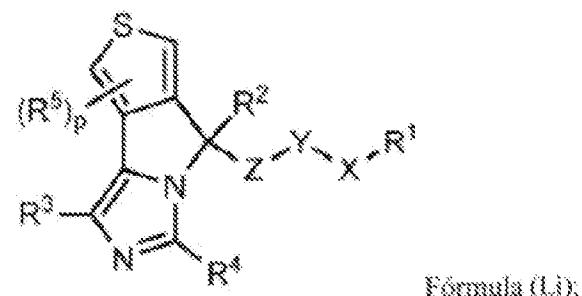
Fórmula (I,g);



Fórmula (I,h);

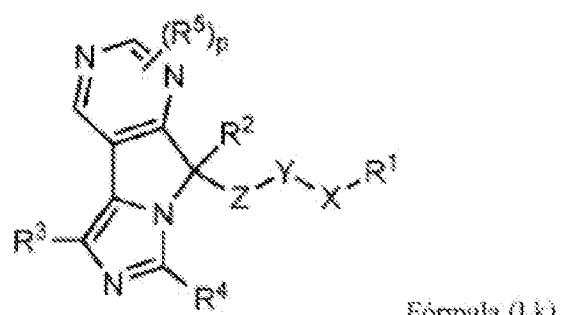


Fórmula (I,i);



Fórmula (I,j);

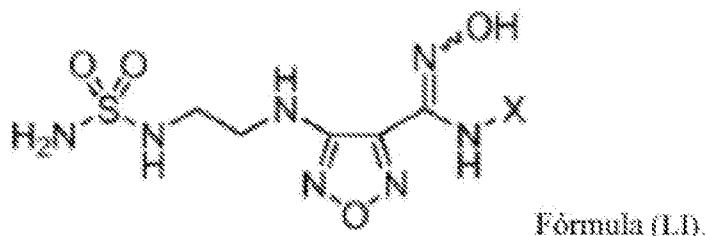
y



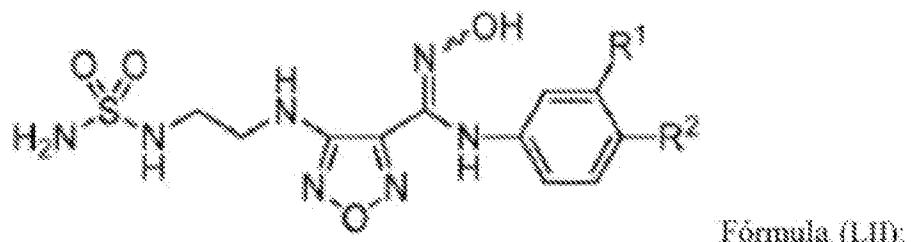
Fórmula (I,k).

de Solicitud PCT número WO2016059412.

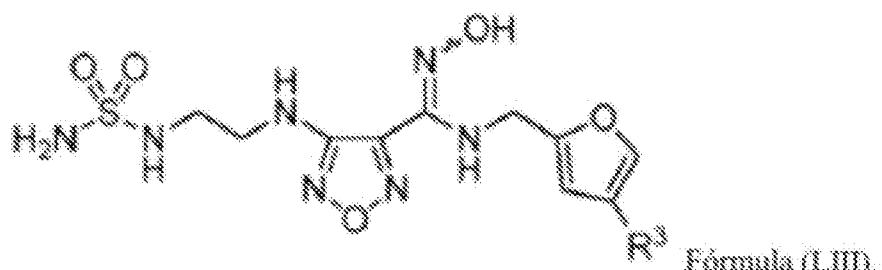
5 En algunas modalidades, los inhibidores de la IDO adecuados para usar en las composiciones y m閠odos descritos en la presente descripción son los inhibidores de la IDO descritos en la Publicación de Solicitud PCT número WO2015119944, que corresponde a la Publicación de Patente Europea número: EP3102237. En algunas modalidades, el inhibidor de la IDO es un compuesto de Fórmula (LI), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;



En algunas modalidades, el inhibidor de la IDO es un compuesto que se selecciona de la Fórmula (LII) y la Fórmula (LIII), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

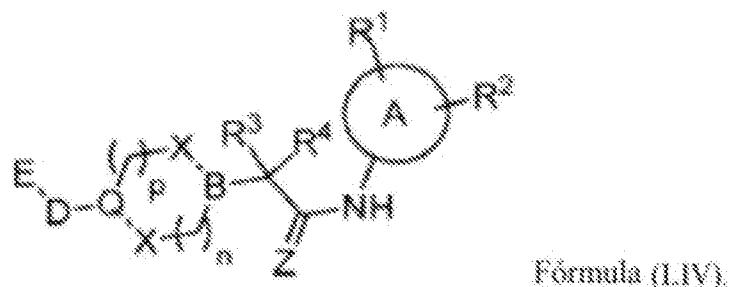


15
y



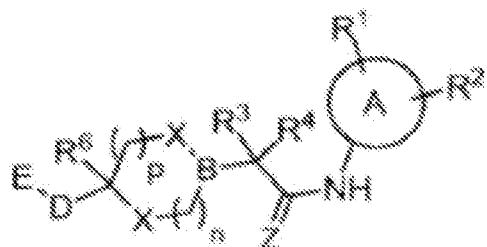
20 Las definiciones de variables, modalidades, y estructuras de los compuestos son como se describió en la Publicación de Solicitud PCT número WO2015119944.

25 En algunas modalidades, los inhibidores de la IDO adecuados para usar en las composiciones y métodos descritos en la presente descripción son los inhibidores de la IDO descritos en la Publicación de Solicitud PCT número WO2016073738. En algunas modalidades, el inhibidor de la IDO es un compuesto de Fórmula (LIV), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

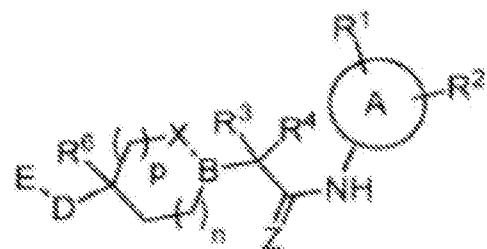


30 En algunas modalidades, el inhibidor de la IDO es un compuesto que se selecciona de una de las siguientes fórmulas.

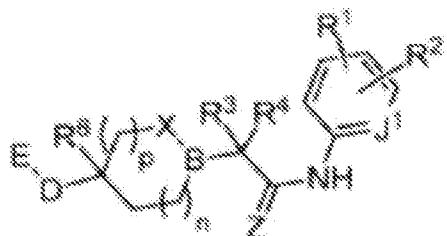
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



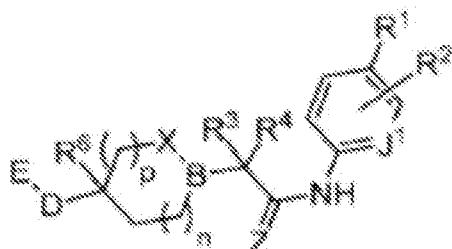
Fórmula (IVa);



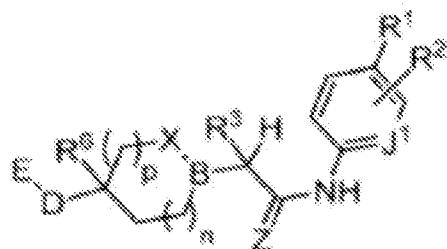
Fórmula (IVb);



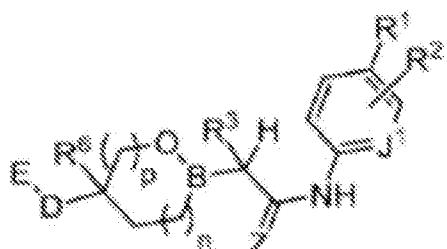
Fórmula (IVc);



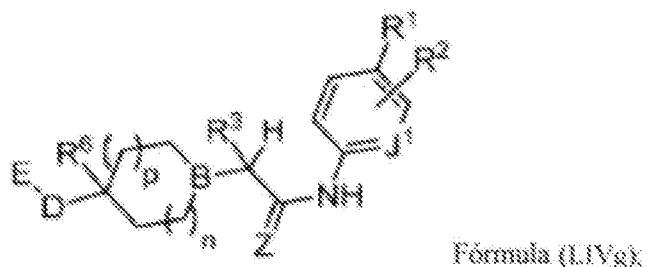
Fórmula (IVd);



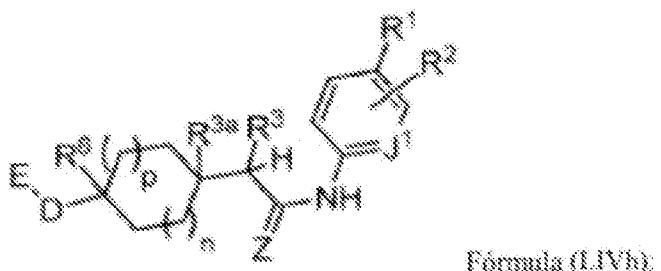
Fórmula (IVe);



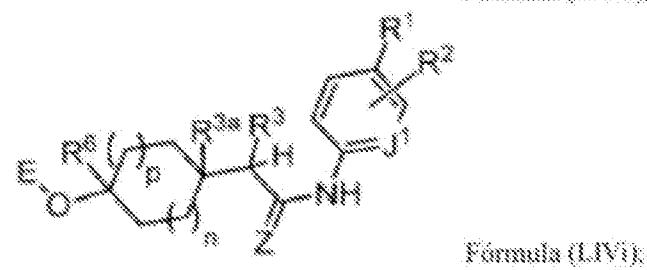
Fórmula (IVf);



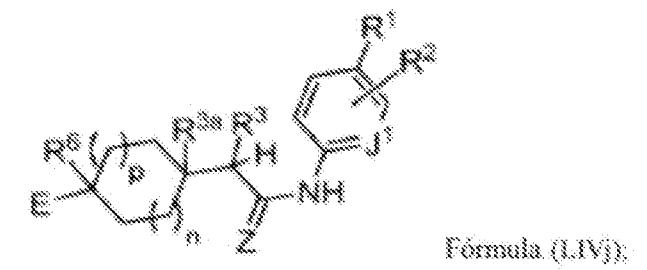
Fórmula (LIVg)



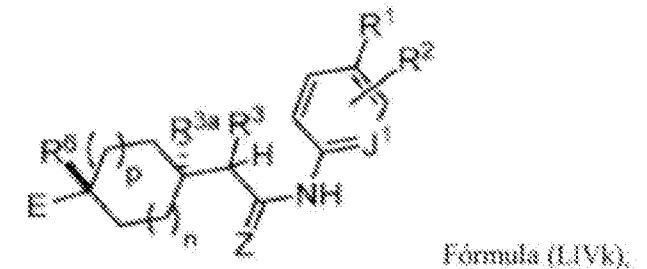
Fórmula (LIVh)



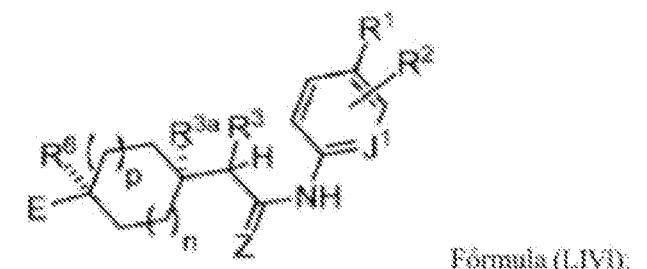
Fórmula (LIVi)



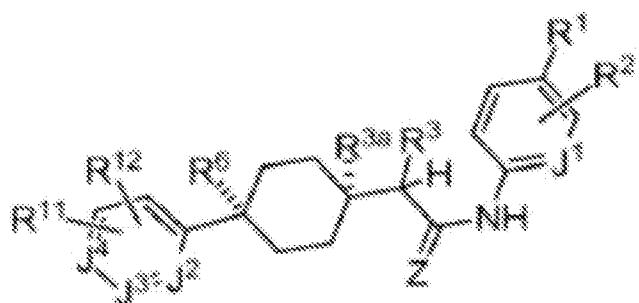
Fórmula (LIVj)



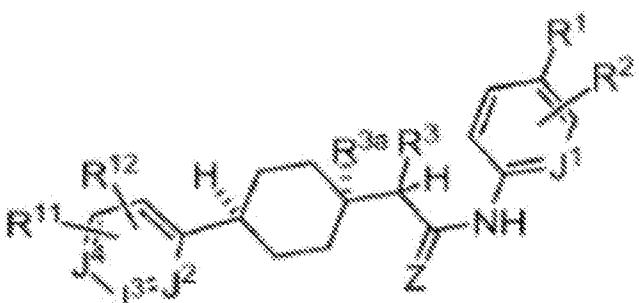
Fórmula (LIVk)



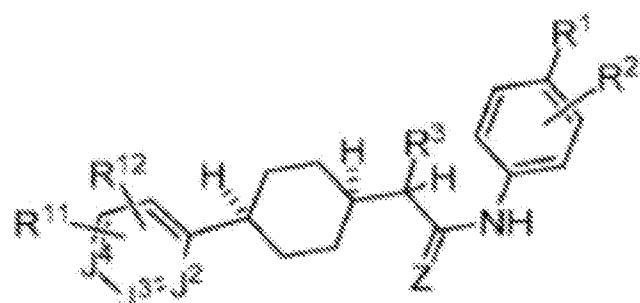
Fórmula (LIVl)



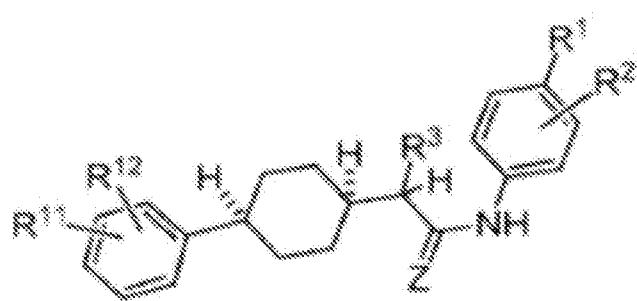
Fórmula (LIVm);



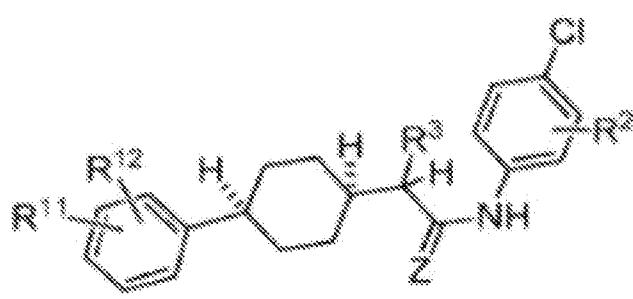
Fórmula (LIVn);



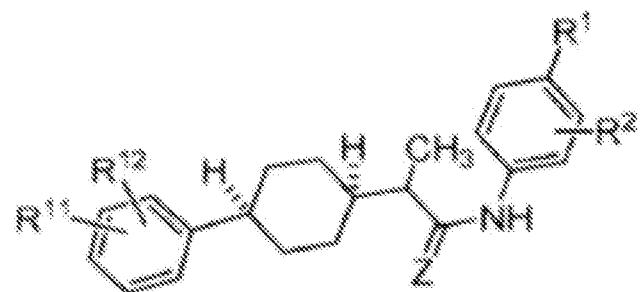
Fórmula (LIVo);



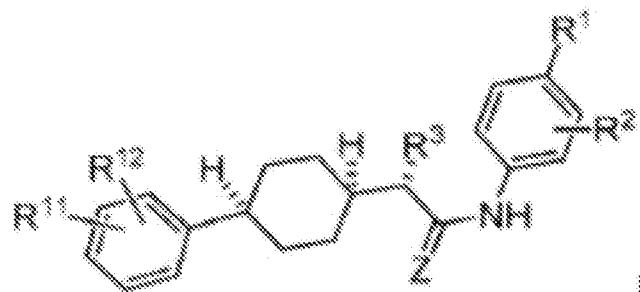
Fórmula (LIVp);



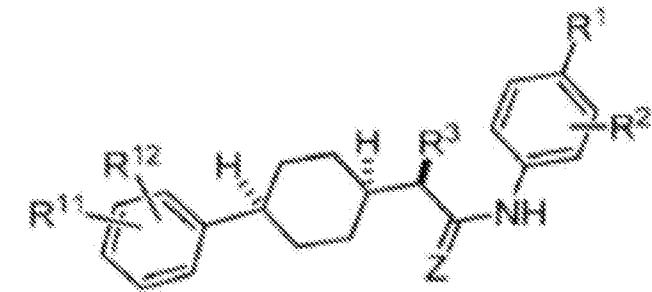
Fórmula (LIVq);



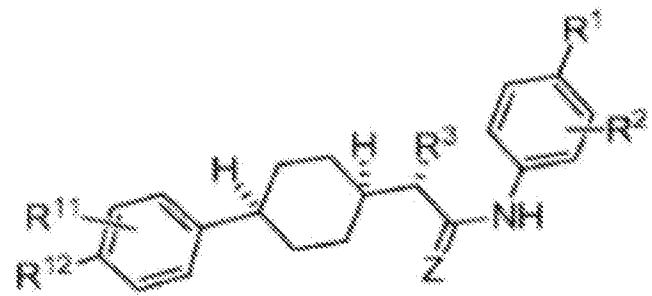
Fórmula (L.IVr);



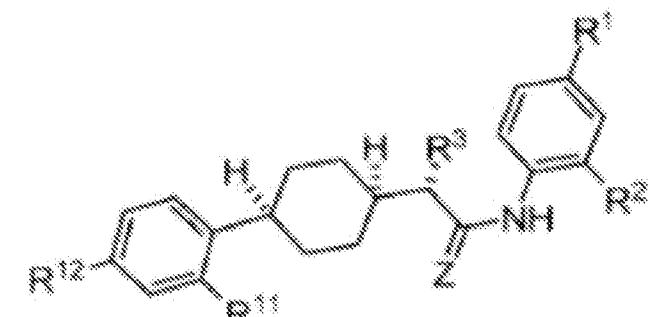
Fórmula (L.IVs);



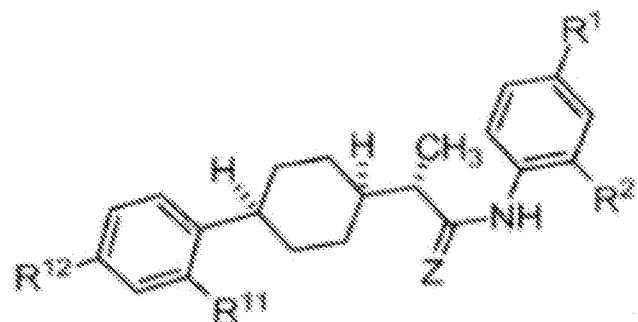
Fórmula (L.IVt);



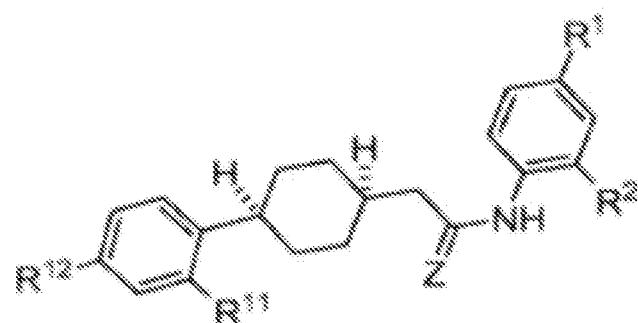
Fórmula (L.IVu);



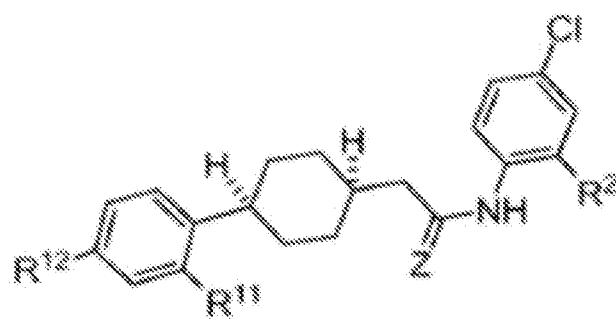
Fórmula (L.IVv);



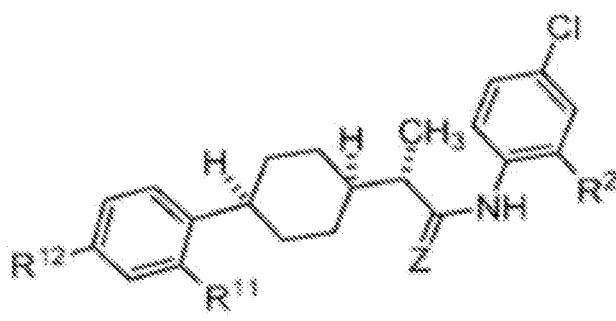
Fórmula (LIVw);



Fórmula (LIVx);

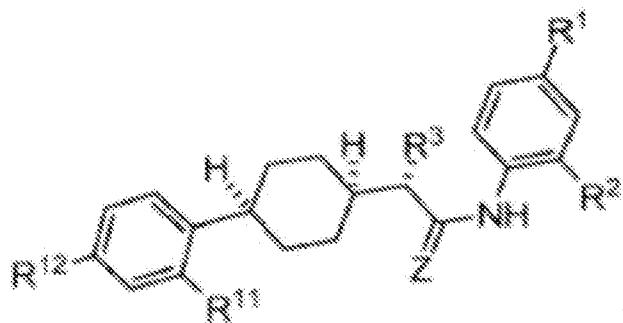


Fórmula (LIVy);



Fórmula (LIVz);

y

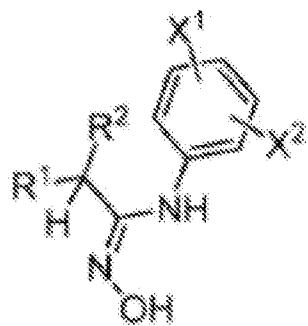


Fórmula (LIVaa)

Las definiciones de variables, modalidades, y estructuras de los compuestos son como se describió en la Publicación de Solicitud PCT número WO2016073738.

- 5 En algunas modalidades, los inhibidores de la IDO adecuados para usar en las composiciones y métodos descritos en la presente descripción son los inhibidores de la IDO descritos en la Publicación de Solicitud PCT número WO2015188085. En algunas modalidades, el inhibidor de la IDO es un compuesto de Fórmula (LV), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

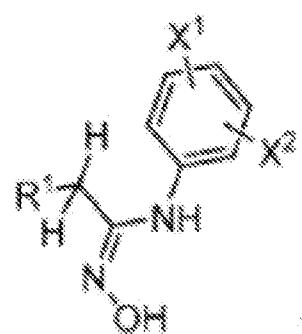
10



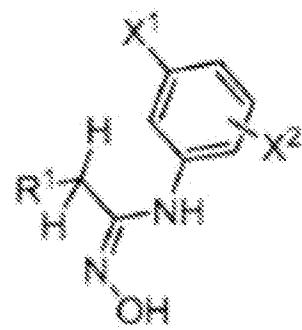
Fórmula (LV)

En algunas modalidades, el inhibidor de la IDO es un compuesto que se selecciona de una de las siguientes fórmulas, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

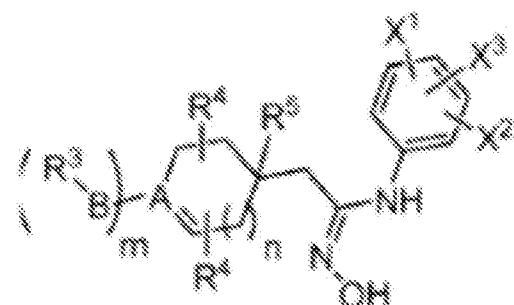
15



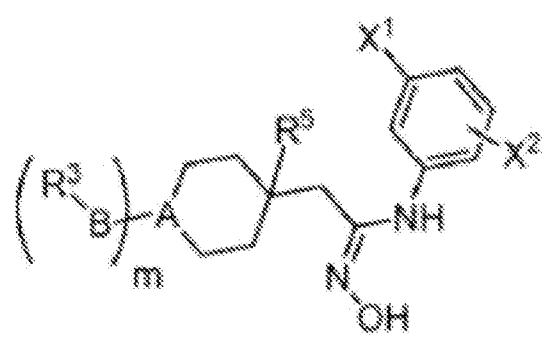
Fórmula (LVa);



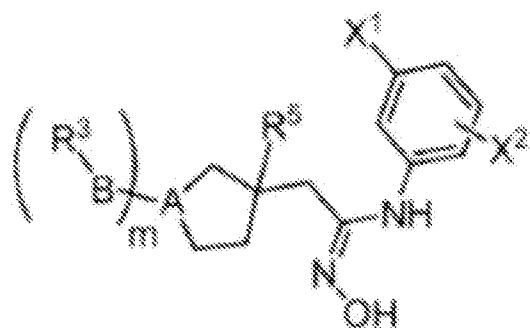
Fórmula (LVb);



Fórmula (LVc);



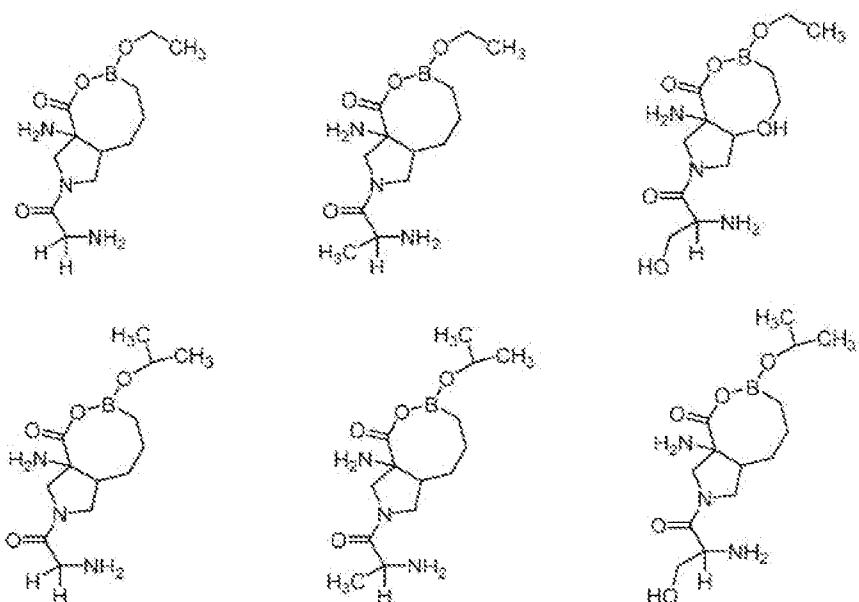
Fórmula (LVd);



Fórmula (I.Ve).

Las definiciones de variables, modalidades, y estructuras de los compuestos son como se describió en la Publicación de Solicitud PCT número WO2015188085.

5 También se discuten en la presente descripción métodos para el tratamiento del cáncer mediante la administración a un sujeto humano de epacadostat y un inhibidor de la arginasa que tiene una de las siguientes estructuras, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



10 El epacdstat y un inhibidor de la arginasa representados en el esquema anterior pueden proporcionarse en una composición farmacéutica única. Alternativamente, el epacdstat y un inhibidor de la arginasa representados en el esquema anterior se pueden administrar en composiciones farmacéuticas separadas.

15 Definiciones

El término "acilo" se reconoce en la técnica y se refiere a un grupo representado por la fórmula general hidrocarbiloC(O)-, preferentemente alquiloC(O)-.

20 El término "acilamino" se reconoce en la técnica y se refiere a un grupo amino sustituido con un grupo acilo y puede representarse, por ejemplo, por la fórmula hidrocarbiloC(O)NH-.

25 El término "aciloxi" se reconoce en la técnica y se refiere a un grupo representado por la fórmula general hidrocarbiloC(O)O-, preferentemente alquiloC(O)O-.

El término "alcoxi" se refiere a un grupo alquilo, preferentemente un grupo alquilo inferior, que tiene un oxígeno unido al mismo. Los grupos alcoxi representativos incluyen metoxi, etoxi, propoxi, terc-butoxi y similares.

30 El término "alcoxialquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido con un grupo alcoxi y puede representarse por la fórmula general alquilo-O-alquilo.

El término "alquenilo", como se usa en la presente, se refiere a un grupo alifático que contiene al menos un enlace doble.

5 Un grupo "alquilo" o "alcano" es un hidrocarburo no aromático de cadena lineal o ramificada completamente saturado.

10 Típicamente, un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada tiene de 1 a aproximadamente 20 átomos de carbono, preferentemente de 1 a aproximadamente 10, a menos que se defina de cualquier otra manera. Los ejemplos de grupos alquilo de cadena lineal y ramificada incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, hexilo, pentilo y octilo. Un grupo alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada también se denomina como grupo "alquilo inferior".

15 10 El término "C_{x-y}" cuando se usa junto con un residuo químico, tal como, acilo, aciloxi, alquilo, alquenilo, alquinilo, o alcoxi pretende incluir grupos que contienen de x a y carbonos en la cadena. Por ejemplo, el término "alquilo C_{x-y}" se refiere a grupos de hidrocarburos saturados sustituidos o no sustituidos, que incluyen grupos alquilo de cadena lineal y alquilo de cadena ramificada que contienen de x a y carbonos en la cadena, lo que incluye grupos haloalquilo tales

15 15 como trifluorometilo y 2,2,2-trifluoroetilo, etcétera. Alquilo C₀ indica un hidrógeno donde el grupo está en una posición terminal, un enlace si es interno. Los términos "alquenilo C_{2-y}" y "alquinilo C_{2-y}" se refieren a grupos alifáticos insaturados análogos en longitud y posible sustitución a los alquilos descritos anteriormente, pero que contienen al menos un doble o triple enlace respectivamente.

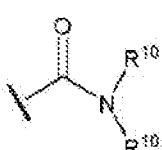
20 20 El término "alquilamino", como se usa en la presente, se refiere a un grupo amino sustituido con al menos un grupo alquilo.

25 25 El término "alquiltio", como se usa en la presente, se refiere a un grupo tiol sustituido con un grupo alquilo y puede representarse por la fórmula general alquiloS-.

30 25 El término "alquinilo", como se usa en la presente, se refiere a un grupo alifático que contiene al menos un triple enlace y pretende incluir ambos "alquinilos no sustituidos" y "alquinilos sustituidos", el último de los cuales se refiere a residuos de alquinilo que tienen sustituyentes que reemplazan un hidrógeno en uno o más carbonos del grupo alquinilo. Tales sustituyentes pueden ocurrir en uno o más carbonos que se incluyen o no se incluyen en uno o más triples enlaces.

35 30 Además, tales sustituyentes incluyen todos aquellos contemplados para los grupos alquilo, como se discutió anteriormente, excepto donde la estabilidad es prohibitiva. Por ejemplo, la sustitución de grupos alquinilo por uno o más grupos alquilo, carbociclico, arilo, heterociclico, o heteroarilo se contempla.

35 35 El término "amida", como se usa en la presente, se refiere a un grupo



en donde cada R¹⁰ representa independientemente un hidrógeno o grupo hidrocarbilo, o dos R¹⁰ se toman junto con el átomo de N al que se unen y completan un heterociclo que tiene de 4 a 8 átomos en la estructura del anillo.

40 40 40 Los términos "amina" y "amino" se reconocen en la técnica y se refieren a ambas aminas no sustituidas y aminas sustituidas y sales de las mismas, por ejemplo, un residuo que puede representarse por



45 45 45 en donde cada R¹⁰ representa independientemente un hidrógeno o un grupo hidrocarbilo, o dos R¹⁰ se toman junto con el átomo de N al que se unen y completan un heterociclo que tiene de 4 a 8 átomos en la estructura del anillo.

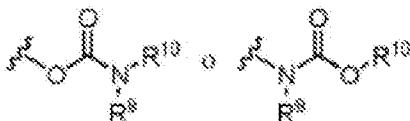
50 45 50 El término "aminoalquilo", como se usa en la presente, se refiere a un grupo alquilo sustituido con un grupo amino.

50 50 El término "aralquilo", como se usa en la presente, se refiere a un grupo alquilo sustituido con un grupo arilo.

55 50 55 El término "arilo" como se usa en la presente incluye grupos aromáticos de anillo único sustituidos o no sustituidos en los que cada átomo del anillo es carbono. Preferentemente, el anillo es un anillo de 5 a 7 miembros, con mayor preferencia un anillo de 6 miembros. El término "arilo" también incluye sistemas de anillos policíclicos que tienen dos o más anillos cíclicos en los que dos o más carbonos son comunes a dos anillos adyacentes en donde al menos uno

de los anillos es aromático, por ejemplo, los otros anillos cíclicos pueden ser cicloalquilos, cicloalquenilos, cicloalquinilos, arilos, heteroarilos, y/o heterociclos. En consecuencia, el término "arilo" puede abarcar grupos arilo (C₅-C₁₀) y C₆-C₁₀). Los grupos arilo incluyen benceno, naftaleno, fenantreno, fenol, anilina, y similares.

- 5 El término "carbamato" se reconoce en la técnica y se refiere a un grupo



- 10 en donde R⁹ y R¹⁰ representan independientemente hidrógeno o un grupo hidrocarbilo, tal como un grupo alquilo, o R⁹ y R¹⁰ tomados junto con el o los átomos interviniéntes completan un heterociclo que tiene de 4 a 8 átomos en la estructura del anillo.

15 Los términos "carbociclo", y "carbocíclico", como se usan en la presente, se refieren a un anillo saturado o insaturado en el que cada átomo del anillo es carbono. El término carbociclo incluye ambos carbociclos aromáticos y carbociclos no aromáticos. Los carbociclos no aromáticos incluyen ambos anillos de cicloalcano, en los que todos los átomos de carbono son saturados, y anillos de cicloalqueno, que contienen al menos un doble enlace. "Carbociclo" incluye anillos monocíclicos de 5-7 miembros y anillos bicíclicos de 8-12 miembros. Cada anillo de un carbociclo bicíclico puede seleccionarse de anillos saturados, insaturados y aromáticos. El carbociclo incluye moléculas bicíclicas en las que uno, dos o tres o más átomos se comparten entre los dos anillos. El término "carbociclo fusionado" se refiere a un 20 carbociclo bicíclico en el que cada uno de los anillos comparte dos átomos adyacentes con el otro anillo. Cada anillo de un carbociclo fusionado puede seleccionarse de anillos saturados, insaturados y aromáticos. En una modalidad ilustrativa, un anillo aromático, por ejemplo, fenilo, puede fusionarse con un anillo saturado o insaturado, por ejemplo, ciclohexano, ciclopentano, o ciclohexeno. Cualquier combinación de anillos bicíclicos saturados, insaturados y aromáticos, según lo permita la valencia, se incluye en la definición de carbocíclico. Los "carbociclos" ilustrativos incluyen ciclopentano, ciclohexano, biciclo[2.2.1]heptano, 1,5-ciclooctadieno, 1,2,3,4-tetrahidronaftaleno, 25 biciclo[4.2.0]oct-3-eno, naftaleno y adamantano. Los carbociclos fusionados ilustrativos incluyen decalina, naftaleno, 1,2,3,4-tetrahidronaftaleno, biciclo[4.2.0]octano, 4,5,6,7-tetrahidro-1H-indeno y biciclo[4.1.0]hept-3-eno. Los "carbociclos" pueden sustituirse en una o más posiciones capaces de contener un átomo de hidrógeno.

- 30 35 Un grupo "cicloalquilo" es un hidrocarburo cíclico que está completamente saturado. "Cicloalquilo" incluye anillos monocíclicos y bicíclicos. Típicamente, un grupo cicloalquilo monocíclico tiene de 3 a aproximadamente 10 átomos de carbono, más típicamente de 3 a 8 átomos de carbono a menos que se defina de cualquier otra manera. El segundo anillo de un cicloalquilo bicíclico puede seleccionarse de anillos saturados, insaturados y aromáticos. El cicloalquilo incluye moléculas bicíclicas en las que uno, dos o tres o más átomos se comparten entre los dos anillos. El término "cicloalquilo fusionado" se refiere a un cicloalquilo bicíclico en el que cada uno de los anillos comparte dos átomos adyacentes con el otro anillo. El segundo anillo de un cicloalquilo bicíclico fusionado puede seleccionarse de anillos saturados, insaturados y aromáticos. Un grupo "cicloalquenilo" es un hidrocarburo cíclico que contiene uno o más dobles enlaces.

- 40 45 El término "(cicloalquilo)alquilo", como se usa en la presente, se refiere a un grupo alquilo sustituido con un grupo cicloalquilo.

El término "carbonato" se reconoce en la técnica y se refiere a un grupo -OCO₂-R¹⁰, en donde R¹⁰ representa un grupo hidrocarbilo.

- 50 55 El término "carboxi", como se usa en la presente, se refiere a un grupo representado por la fórmula -CO₂H.

El término "éster", como se usa en la presente, se refiere a un grupo -C(O)OR¹⁰ en donde R¹⁰ representa un grupo hidrocarbilo.

- 50 55 El término "éter", como se usa en la presente, se refiere a un grupo hidrocarbilo enlazado a través de un oxígeno a otro grupo hidrocarbilo. En consecuencia, un sustituyente éter de un grupo hidrocarbilo puede ser hidrocarbilo-O-. Los éteres pueden ser ya sea simétricos o asimétricos. Los ejemplos de éteres incluyen, pero no se limitan a, heterociclo-O-heterociclo y arilo-O-heterociclo. Los éteres incluyen grupos "alcoxialquilo", que pueden representarse por la fórmula general alquilo-O-alquilo.

El término "halo" o "halógeno" como se usa en la presente significa halógeno e incluye cloro, fluor, bromo, y yodo.

- 60 Los términos "heteroaralquilo", como se usa en la presente, se refiere a un grupo alquilo sustituido con un grupo heteroarilo.

El término "heteroalquilo", como se usa en la presente, se refiere a una cadena saturada o insaturada de átomos de

carbono y al menos un heteroátomo, en donde no hay dos heteroátomos adyacentes.

El término "heteroarilo" incluye estructuras de anillos únicos aromáticos sustituidos o no sustituidos, preferentemente anillos de 5 a 7 miembros, con mayor preferencia anillos de 5 a 6 miembros, cuyas estructuras de anillo incluyen al menos un heteroátomo, preferentemente de uno a cuatro heteroátomos, con mayor preferencia uno o dos heteroátomos. El término "heteroarilo" también incluye sistemas de anillos policíclicos que tienen dos o más anillos cíclicos en los que dos o más carbonos son comunes a dos anillos adyacentes en donde al menos uno de los anillos es heteroaromático, por ejemplo, los otros anillos cíclicos pueden ser cicloalquilos, cicloalquenilos, cicloalquinilos, arilos, heteroarilos, y/o heterociclicos. En consecuencia, el término "heteroarilo" puede abarcar grupos heteroarilo (C₂-C₁₀) y (C₂-C₁₀). Los grupos heteroarilo incluyen, por ejemplo, pirrol, furano, tiofeno, imidazol, oxazol, tiazol, pirazol, piridina, pirazina, piridazina, y similares.

El término "heteroátomo" como se usa en la presente significa un átomo de cualquier elemento distinto de carbono o hidrógeno. Los heteroátomos preferidos son nitrógeno, oxígeno, y azufre.

Los términos "heterocicloalquilo", "heterociclo" y "heterocíclico" se refieren a estructuras de anillo no aromáticas sustituidas o no sustituidas, preferentemente anillos de 3 a 10 miembros, con mayor preferencia anillos de 3 a 7 miembros, cuyas estructuras de anillo incluyen al menos un heteroátomo, preferentemente de uno a cuatro heteroátomos, con mayor preferencia uno o dos heteroátomos. Los términos "heterocicloalquilo" y "heterocíclico"

también incluyen los sistemas de anillos policíclicos que tienen dos o más anillos cíclicos en los que dos o más carbonos son comunes a dos anillos adyacentes en donde al menos uno de los anillos es heterocíclico, por ejemplo, los otros anillos cíclicos pueden ser cicloalquilos, cicloalquenilos, cicloalquinilos, arilos, heteroarilos, y/o heterociclicos. Los grupos heterocicloalquilo incluyen, por ejemplo, piperidina, piperazina, pirrolidina, morfolina, lactonas, lactamas, y similares.

El término "(heterocicloalquilo)alquilo", como se usa en la presente, se refiere a un grupo alquilo sustituido con un grupo heterocicloalquilo.

El término "hidrocarbilo", como se usa en la presente, se refiere a un grupo se enlaza a través de un átomo de carbono que no tiene un sustituyente =O o =S, y típicamente tiene al menos un enlace carbono-hidrógeno y una cadena principal principalmente de carbono, pero opcionalmente puede incluir heteroátomos. Por lo tanto, los grupos como metilo, etoxietilo, 2-piridilo, y trifluorometilo se consideran hidrocarbilo para los fines de esta solicitud, pero los sustituyentes tales como el acetilo (que tiene un sustituyente =O en el carbono de enlace) y el etoxi (que se enlaza a través de oxígeno, no carbono) no lo son. Los grupos hidrocarbilo incluyen, pero no se limitan a arilo, heteroarilo, carbociclo, heterociclico, alquilo, alquenilo, alquinilo, y sus combinaciones.

El término "hidroxialquilo", como se usa en la presente, se refiere a un grupo alquilo sustituido con un grupo hidroxi.

El término "inferior" cuando se usa junto con un residuo químico, tal como, acilo, aciloxi, alquilo, alquenilo, alquinilo, o alcoxi pretende incluir grupos donde existen diez o menos átomos distintos de hidrógeno en el sustituyente, preferentemente seis o menos. Un "alquilo inferior", por ejemplo, se refiere a un grupo alquilo que contiene diez o menos átomos de carbono, preferentemente seis o menos. En ciertas modalidades, los sustituyentes acilo, aciloxi, alquilo, alquenilo, alquinilo, o alcoxi definidos en la presente descripción son respectivamente acilo inferior, aciloxi inferior, alquilo inferior, alquenilo inferior, alquinilo inferior, o alcoxi inferior, ya sea que aparezcan solos o en combinación con otros sustituyentes, tal como en las recitaciones de hidroxialquilo y aralquilo (en cuyo caso, por ejemplo, los átomos dentro del grupo arilo no se cuentan al contar los átomos de carbono en el sustituyente alquilo).

Los términos "policiclico", "policiclo", y "policíclico" se refieren a dos o más anillos (por ejemplo, cicloalquilos, cicloalquenilos, cicloalquinilos, arilos, heteroarilos, y/o heterociclicos) en los que dos o más átomos son comunes a dos anillos adyacentes, por ejemplo, los anillos son "anillos fusionados". Cada uno de los anillos del policiclo puede ser sustituido o no sustituido. En ciertas modalidades, cada anillo del policiclo contiene de 3 a 10 átomos en el anillo, preferentemente de 5 a 7.

El término "sililo" se refiere a un residuo de silicio con tres residuos de hidrocarbilo unidos al mismo.

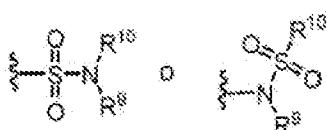
El término "sustituido" se refiere a residuos que tienen sustituyentes que reemplazan un hidrógeno en uno o más carbonos de la cadena principal. Se debe entender que la "sustitución" o "sustituido con" incluye la condición implícita de que tal sustitución es de acuerdo con la valencia permitida del átomo sustituido y del sustituyente, y que la sustitución resulta en un compuesto estable, por ejemplo, que no sufre espontáneamente una transformación tal como por reorganización, ciclización, eliminación, etcétera. Como se usa en la presente, el término "sustituido" se contempla para incluir todos los sustituyentes permisibles de los compuestos orgánicos. En un aspecto amplio, los sustituyentes permisibles incluyen sustituyentes de compuestos orgánicos acíclicos y cíclicos, ramificados y no ramificados, carbocíclicos y heterocíclicos, aromáticos y no aromáticos. Los sustituyentes permisibles pueden ser uno o más y el mismo o diferente para los compuestos orgánicos apropiados. Para los fines de esta descripción, los heteroátomos tales como el nitrógeno pueden tener sustituyentes de hidrógeno y/o cualquier sustituyente permisible de los compuestos orgánicos descritos en la presente descripción que satisfacen las valencias de los heteroátomos. Los

sustituyentes pueden incluir cualquier sustituyente descrito en la presente descripción, por ejemplo, un halógeno, un hidroxilo, un carbonilo (tales como un carboxilo, un alcoxcarbonilo, un formilo, o un acilo), un tiocarbonilo (tales como un tioéster, un tioacetato, o un tioformiato), un alcoxilo, un fosforilo, un fosfato, un fosfonato, un fosfinato, un amino, una amida, una amidina, una imina, un ciano, un nitro, un azido, un sulfhidrilo, un alquilitio, un sulfato, un sulfonato, un

5 sulfamoilo, una sulfonamida, un sulfonilo, un heterociclico, un aralquilo, o un residuo aromático o heteroaromático. Se entenderá por los expertos en la técnica que los sustituyentes pueden sustituirse ellos mismos, si es apropiado. A menos que se indique específicamente como "no sustituido", se entiende que las referencias a residuos químicos en la presente descripción incluyen variantes sustituidas. Por ejemplo, la referencia a un grupo o residuo "arilo" incluye implícitamente ambas variantes sustituidas y no sustituidas.

10 El término "sulfato" se reconoce en la técnica y se refiere al grupo $-\text{OSO}_3\text{H}$, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 El término "sulfonamida" se reconoce en la técnica y se refiere a un grupo representado por las fórmulas generales



en donde R^9 y R^{10} representan independientemente hidrógeno o hidrocarbilo, tal como alquilo, o R^9 y R^{10} tomados junto con el o los átomos interviniéntes completan un heterociclo que tiene de 4 a 8 átomos en la estructura del anillo.

20 El término "sulfóxido" se reconoce en la técnica y se refiere al grupo $-\text{S}(\text{O})-\text{R}^{10}$, en donde R^{10} representa un hidrocarbilo.

25 El término "sulfonato" se reconoce en la técnica y se refiere al grupo SO_3H , o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

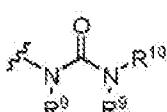
El término "sulfona" se reconoce en la técnica y se refiere al grupo $-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^{10}$, en donde R^{10} representa un hidrocarbilo.

El término "tioalquilo", como se usa en la presente, se refiere a un grupo alquilo sustituido con un grupo tiol.

30 El término "tioéster", como se usa en la presente, se refiere a un grupo $-\text{C}(\text{O})\text{SR}^{10}$ o $-\text{SC}(\text{O})\text{R}^{10}$ en donde R^{10} representa un hidrocarbilo.

35 El término "tioéter", como se usa en la presente, es equivalente a un éter, en donde el oxígeno se reemplaza con un azufre.

El término "urea" se reconoce en la técnica y puede representarse por la fórmula general



40 en donde R^9 y R^{10} representan independientemente hidrógeno o un hidrocarbilo, tal como alquilo, o cualquier ocurrencia de R^9 tomado junto con R^{10} y el o los átomos interviniéntes completan un heterociclo que tiene de 4 a 8 átomos en la estructura del anillo.

45 El término "biodisponibilidad" se refiere a la fracción de un fármaco administrado que llega a la circulación sistémica, una de las principales propiedades farmacocinéticas de los fármacos. Cuando una medicación se administra por vía intravenosa, su biodisponibilidad es del 100 %. Cuando una medicación se administra a través de otras vías (tal como la oral), su biodisponibilidad generalmente disminuye debido a la absorción incompleta y al metabolismo de primer paso o puede variar de un paciente a otro. La biodisponibilidad es un término que indica la medición de la cantidad

50 total del fármaco que llega a la circulación general de una composición farmacéutica administrada, por ejemplo, de una composición farmacéutica administrada por vía oral o intravenosa, en un ajuste de dosis única o dosis múltiple. A menudo se expresa en %, es decir, área bajo la curva de concentración tiempo "ABC" (de tiempo 0 hasta el infinito) o ABC (de tiempo 0 hasta las 48 o 72 h) de una dosis única del fármaco cuando se administra, por ejemplo, por vía oral, en suero, sangre o plasma en comparación con el ABC (de tiempo 0 hasta el infinito) o el ABC (de tiempo 0 hasta las

55 48 o 72 h) de una dosis única de la misma cantidad del fármaco cuando se inyecta, es decir, ABC (por vía oral)/ ABC (inyectado) expresado en %. También, "T máx" indica el tiempo para llegar a la concentración plasmática máxima (C máx) después de la administración.

- "Grupo protector" se refiere a un grupo de átomos que, cuando se une a un grupo funcional reactivo en una molécula, emascara, reduce o previene la reactividad del grupo funcional. Típicamente, un grupo protector puede eliminarse selectivamente según se deseé durante el curso de una síntesis. Ejemplos de grupos protectores pueden encontrarse en Greene y Wuts, *Protective Groups in Organic Chemistry*, 3^{ra}Ed., 1999, John Wiley & Sons, NY y Harrison y otros, *Compendium of Synthetic Organic Methods*, Vols. 1-8, 1971-1996, John Wiley & Sons, NY. Los grupos protectores de nitrógeno representativos incluyen, pero no se limitan a, formilo, acetilo, trifluoroacetilo, bencilo, benciloxicarbonilo ("CBZ"), terc-butoxicarbonilo ("Boc"), trimetilsililo ("TMS"), 2-trimetilsililo-etanosulfonilo ("TES"), grupos tritilo y tritilo sustituido, aliloxicarbonilo, 9-fluorenilmetyloxicarbonilo ("FMOC"), nitro-veratriloxicarbonilo ("NVOC") y similares. Los grupos protectores de hidroxilo representativos incluyen, pero no se limitan a, aquellos donde el grupo hidroxilo está ya sea acilado (esterificado) o alquilado tal como el bencilo y los tritiléteres, así como también alquiléteres, tetrahidropiranicéteres, trialquilsililéteres (por ejemplo, grupos TMS o TIPS), éteres de glicol, tales como los derivados de etilenglicol y propilenglicol y éteres de alilo.
- 5 Como se usa en la presente, una terapéutica que "previene" un trastorno o afección se refiere a un compuesto que, en una muestra estadística, reduce la ocurrencia del trastorno o afección en la muestra tratada con relación a una muestra control no tratada, o retarda el inicio o reduce la severidad de uno o más síntomas del trastorno o afección con relación a la muestra control no tratada.
- 10 15 20 25 El término "tratamiento" incluye tratamientos profilácticos y/o terapéuticos. El término tratamiento "profiláctico o terapéutico" se reconoce en la técnica e incluye la administración al huésped de una o más de las composiciones de interés. Si se administra antes de la manifestación clínica de la afección no deseada (por ejemplo, enfermedad u otro estado no deseado del animal huésped) entonces el tratamiento es profiláctico (es decir, protege al huésped contra el desarrollo de la afección no deseada), mientras que si se administra después de la manifestación de la afección no deseada, el tratamiento es terapéutico (es decir, pretende disminuir, aliviar, o estabilizar la afección no deseada existente o los efectos secundarios de la misma).
- 30 35 40 45 50 55 El término "profármaco" pretende abarcar compuestos que, bajo condiciones fisiológicas, se convierten en agentes terapéuticamente activos, tales como los compuestos de Fórmula A o Fórmula B. Un método común para fabricar un profármaco es incluir uno o más residuos seleccionados que se hidrolizan bajo condiciones fisiológicas para revelar la molécula deseada. En otras modalidades, el profármaco se convierte por una actividad enzimática del animal huésped. Por ejemplo, los ésteres o carbonatos (por ejemplo, ésteres o carbonatos de alcoholes o ácidos carboxílicos) son los profármacos preferidos de la presente descripción. Alternativamente, las amidas (por ejemplo, una amida de un grupo amino) pueden ser un profármaco de la descripción. Algunos o todos los compuestos de fórmula I¹ en una formulación representada anteriormente pueden reemplazarse con el profármaco adecuado correspondiente, por ejemplo, en donde un hidroxilo en el compuesto original se presenta como un éster o un carbonato o ácido carboxílico presente en el compuesto original se presenta como un éster.
- 40 45 50 55 Uno o más átomos constituyentes de los compuestos presentados en la presente descripción pueden reemplazarse o sustituirse con isótopos de los átomos en abundancia natural o no natural. En algunas modalidades, el compuesto incluye al menos un hidrógeno enriquecido en átomos de deuterio, es decir, el compuesto contiene átomos de deuterio en exceso de la abundancia natural de deuterio en la Tierra. Por ejemplo, uno o más átomos de hidrógeno en un compuesto presentado en la presente descripción se pueden enriquecer en deuterio (por ejemplo, uno o más átomos de protio de un grupo alquilo C₁₋₆ se pueden reemplazar por átomos de deuterio, tal como -CD₃ se sustituye por un grupo metilo -C(¹H)₃) más común. En algunas modalidades, el compuesto se enriquece en dos o más átomos de deuterio. En algunas modalidades, el compuesto incluye 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, o 24 átomos de deuterio. En algunas modalidades, todos los átomos de hidrógeno en un compuesto pueden enriquecerse en átomos de deuterio en lugar de átomos de protio.
- 55 60 65 Los métodos sintéticos para incluir isótopos en compuestos orgánicos se conocen en la técnica (Deuterium Labeling in Organic Chemistry por Alan F. Thomas (Nueva York, N.Y., Appleton-Century-Crofts, 1971; The Renaissance of H/D Exchange por Jens Atzrodt, Volker Derdau, Thorsten Fey y Jochen Zimmermann, Angew. Chem. Int. Ed. 2007, 77447765; The Organic Chemistry of Isotopic Labelling por James R. Hanson, Royal Society of Chemistry, 2011). Los compuestos marcados isotópicamente se pueden usar en varios estudios tales como espectroscopía de RMN, experimentos de metabolismo y/o ensayos.
- 60 65 La sustitución con isótopos más pesados, tal como el deuterio por el protio, puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas como resultado de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, un incremento de la vida media *in vivo* o reducción de los requerimientos de dosificación, y por tanto pueden preferirse en algunas circunstancias. (ver, por ejemplo, A. Kerekes y otros J. Med. Chem. 2011, 54, 201-210; R. Xu y otros J. Label Compd. Radiopharm. 2015, 58, 308-312).
- 65 El radionúclido que se incorpora en los compuestos radiomarcados instantáneos dependerá de la aplicación específica de ese compuesto radiomarcado. Para aplicaciones de radioimágenes, ¹¹C, ¹⁸F, ¹²⁵I, ¹²³I, ¹²⁴I, ¹³¹I, ⁷⁵Br, ⁷⁶Br, o ⁷⁷Br pueden ser útiles.

Se entiende que un "compuesto radiomarcado" o "compuesto marcado" es un compuesto que incorporó al menos un radionúclido. En algunas modalidades, el radionúclido se selecciona de ^3H , ^{14}C , ^{125}I , ^{35}S y ^{82}Br .

- 5 La presente descripción puede incluir además métodos sintéticos para incorporar radioisótopos en compuestos de la descripción. Los métodos sintéticos para incorporar radioisótopos en compuestos orgánicos se conocen bien en la técnica, y un experto en la técnica reconocerá fácilmente los métodos aplicables a los compuestos de la descripción.

Composiciones Farmacéuticas

- 10 En ciertas modalidades, la descripción proporciona una composición farmacéutica sólida que comprende un compuesto de la descripción, tal como un compuesto de fórmula (I'') (que incluye compuestos de fórmulas (I'), (I*), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig) y (Ih)) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y un portador farmacéuticamente aceptable.
- 15 En ciertas modalidades, la presente descripción proporciona una preparación farmacéutica adecuada para usar en un paciente humano, que comprende cualquier compuesto de la descripción (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I'')), y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. En ciertas modalidades, las preparaciones farmacéuticas pueden ser para usar en el tratamiento o prevención de una afección o enfermedad como se describió en la presente descripción. En ciertas modalidades, las preparaciones farmacéuticas tienen una actividad pirógena suficientemente baja para ser adecuadas para usar en un paciente humano.
- 20

Una modalidad de la presente descripción proporciona un kit farmacéutico que comprende un compuesto de la descripción, tal como un compuesto de Fórmula (I''), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y opcionalmente instrucciones sobre cómo administrar el compuesto.

- 25
- Las composiciones y los métodos de la presente descripción pueden utilizarse para tratar a un individuo que lo necesite. En ciertas modalidades, el individuo es un mamífero tal como un humano, o un mamífero no humano. Cuando se administra a un animal, tal como un humano, la composición o el compuesto se administra preferentemente como una composición farmacéutica que comprende, por ejemplo, un compuesto de la descripción y un portador farmacéuticamente aceptable. Los portadores farmacéuticamente aceptables se conocen bien en la técnica e incluyen, por ejemplo, vehículos no acuosos tales como glicoles, glicerol, aceites tal como el aceite de oliva, o ésteres orgánicos inyectables. Los excipientes pueden elegirse, por ejemplo, para efectuar la liberación retardada de un agente o para atacar selectivamente una o más células, tejidos, u órganos. La composición farmacéutica puede estar en forma de unidad de dosificación, tal como comprimido, cápsula (que incluye cápsula dispersable y cápsula de gelatina), gránulo, liófilo para reconstitución, polvo, suppositorio, o similares. La composición también puede presentarse en un sistema de suministro transdérmico, por ejemplo, un parche para la piel.
- 30

Un portador farmacéuticamente aceptable puede contener agentes fisiológicamente aceptables que actúan, por ejemplo, para estabilizar, aumentar la solubilidad o aumentar la absorción de un compuesto tal como un compuesto de la descripción. Tales agentes fisiológicamente aceptables incluyen, por ejemplo, carbohidratos, tales como glucosa, sacarosa o dextranos, antioxidantes, tales como el ácido ascórbico o el glutatión, agentes quelantes, proteínas de bajo peso molecular u otros estabilizadores o excipientes. La elección de un portador farmacéuticamente aceptable, que incluye un agente fisiológicamente aceptable, depende, por ejemplo, de la vía de administración de la composición. La preparación o composición farmacéutica puede ser un sistema de suministro de fármacos autoemulsionantes o un sistema de suministro de fármacos automicroemulsionantes. La composición farmacéutica (preparación) también puede ser un liposoma u otra matriz polimérica, que puede tener incorporado en ella, por ejemplo, un compuesto de la descripción. Los liposomas, por ejemplo, que comprenden fosfolípidos u otros lípidos, son portadores no tóxicos, fisiológicamente aceptables y metabolizables que son relativamente simples de fabricar y administrar.

35

- 40
- 45
- 50
- 55
- 60
- 65
- La frase "farmacéuticamente aceptable" se emplea en la presente descripción para referirse a aquellos compuestos, materiales, composiciones, y/o formas de dosificación que son, dentro del alcance del buen juicio médico, adecuados para usar en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin toxicidad excesiva, irritación, respuesta alérgica, u otro problema o complicación, proporcional con una relación de beneficio/riesgo razonable.
- La frase "portador farmacéuticamente aceptable" como se usa en la presente significa un material, composición o vehículo farmacéuticamente aceptable, tal como un relleno líquido o sólido, diluyente, excipiente, solvente o material de encapsulación. Cada portador debe ser "aceptable" en el sentido de ser compatible con los otros ingredientes de la formulación y no dañino para el paciente. Algunos ejemplos de materiales que pueden servir como portadores farmacéuticamente aceptables incluyen: (1) azúcares, tales como lactosa, glucosa y sacarosa; (2) almidones, tales como almidón de maíz y almidón de papa; (3) celulosa, y sus derivados, tales como carboximetil celulosa sódica, etil celulosa y acetato de celulosa; (4) tragacanto en polvo; (5) malta; (6) gelatina; (7) talco; (8) excipientes, tales como manteca de cacao y ceras para suppositorio; (9) aceites, tales como aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja; (10) glicoles, tal como propilenglicol; (11) polioles, tales como glicerina, sorbitol, manitol y polietilenglicol; (12) ésteres, tales como etil oleato y etil laurato; (13) agar; (14) agentes tamponantes, tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; (15) ácido algínico; (16) alcohol etílico; y (17) otras sustancias no tóxicas compatibles empleadas en las formulaciones

farmacéuticas.

- Una composición farmacéutica (preparación) se puede administrar a un sujeto por cualquiera de varias vías de administración que incluyen, por ejemplo, vía oral (por ejemplo, rociada como en soluciones o suspensiones no acuosas, comprimidos, cápsulas (que incluyen cápsulas dispersables y cápsulas de gelatina), bolos, polvos, gránulos, pastas para aplicación en la lengua); absorción a través de la mucosa oral (por ejemplo, sublingual); vía anal, rectal o vaginal (por ejemplo, como pesario, crema o espuma); vía parenteral (que incluye vía intramuscular, vía intravenosa, vía subcutánea o vía intratecal como, por ejemplo, una solución o suspensión estéril); vía nasal; vía intraperitoneal; vía subcutánea, vía transdérmica (por ejemplo, como un parche aplicado a la piel); y vía tópica (por ejemplo, como una crema, ungüento o aerosol aplicado a la piel, o como una gota para los ojos). El compuesto también puede formularse para inhalación. Los detalles de las vías de administración apropiadas y las composiciones adecuadas para los mismos pueden encontrarse en, por ejemplo, las Patentes de Estados Unidos núms. 6.110.973, 5.763.493, 5.731.000, 5.541.231, 5.427.798, 5.358.970 y 4.172.896, así como también en las patentes citadas en ellas.
- Las formulaciones pueden presentarse convenientemente en forma de unidad de dosificación y pueden prepararse por cualquiera de los métodos que se conocen bien en la técnica de farmacia. La cantidad de ingrediente activo que puede combinarse con un material portador para producir una forma de dosificación única variará en dependencia del huésped que se trata, el modo particular de administración. La cantidad de ingrediente activo que puede combinarse con un material portador para producir una forma de dosificación única generalmente será aquella cantidad del compuesto que produce un efecto terapéutico. Generalmente, fuera de cien por ciento, esta cantidad estará en el intervalo de aproximadamente 1 por ciento a aproximadamente noventa y nueve por ciento de ingrediente activo, preferentemente de aproximadamente 5 por ciento a aproximadamente 70 por ciento, con la máxima preferencia de aproximadamente 10 por ciento a aproximadamente 30 por ciento.
- Los métodos para preparar estas formulaciones o composiciones incluyen la etapa de poner en asociación un compuesto activo, tal como un compuesto de la descripción, con el portador y, opcionalmente, uno o más ingredientes accesorios. En general, las formulaciones se preparan al poner en asociación uniforme e íntimamente un compuesto de la presente descripción con portadores líquidos, o portadores sólidos finamente divididos, o ambos, y luego, si es necesario, dar forma al producto.
- Las formulaciones de la descripción adecuadas para la administración oral pueden estar en forma de cápsulas (que incluyen cápsulas dispersables y cápsulas de gelatina), obleas, píldoras, comprimidos, grageas (mediante el uso de una base saborizada, usualmente sacarosa y acacia o tragacanto), liófilo, polvos, gránulos, o como una solución o una suspensión en un líquido no acuoso, o como pastillas (mediante el uso de una base inerte, tal como gelatina y glicerina, o sacarosa y acacia) y similares, cada uno contiene una cantidad predeterminada de un compuesto de la presente descripción como un ingrediente activo. Las composiciones o los compuestos también pueden administrarse como un bolo, electuário, o pasta.
- Para preparar formas de dosificación sólidas para la administración oral (cápsulas (que incluyen cápsulas dispersables y cápsulas de gelatina), comprimidos, píldoras, grageas, polvos, gránulos y similares), el ingrediente activo se mezcla con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables, tales como citrato de sodio o fosfato de dicalcio, y/o cualquiera de los siguientes: (1) rellenos o extensores, tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol, y/o ácido silícico; (2) aglutinantes tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidinona, sacarosa y/o acacia; (3) humectantes, tal como glicerina; (4) agentes desintegrantes, tales como agar-agar, carbonato de calcio, almidón de papa o tapioca, ácido alginico, ciertos silicatos, y carbonato de sodio; (5) agentes retardadores de la solución, tal como parafina; (6) aceleradores de la absorción, tales como compuestos de amonio cuaternario; (7) agentes humectantes, tales como, por ejemplo, alcohol cetílico y monoestearato de glicerol; (8) absorbentes, tales como caolín y arcilla bentonita; (9) lubricantes, tales como talco, estearato de calcio, esteárate de magnesio, polietilenglicoles sólidos, lauril sulfato de sodio, y mezclas de los mismos; (10) agentes acomplejantes, tales como, ciclodextrinas modificadas y no modificadas; y (11) agentes colorantes. En el caso de las cápsulas (que incluyen cápsulas dispersables y cápsulas de gelatina), comprimidos y píldoras, las composiciones farmacéuticas también pueden comprender agentes tamponantes. Las composiciones sólidas de un tipo similar también se pueden emplear como rellenos en cápsulas de gelatina llenas suaves y duras mediante el uso de tales excipientes como lactosa o azúcares de la leche, así como también polietilenglicoles de alto peso molecular y similares.
- Un comprimido puede fabricarse mediante compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes accesorios. Los comprimidos acomplejantes pueden prepararse mediante el uso de aglutinante (por ejemplo, gelatina o hidroxipropilmetil celulosa), lubricante, diluyente inerte, conservante, desintegrante (por ejemplo, almidón glicolato de sodio o carboximetilcelulosa sódica reticulada), agente de superficie activa o dispersante. Los comprimidos moldeados pueden fabricarse mediante moldeo en una máquina adecuada de una mezcla del compuesto en polvo humedecido con un líquido diluyente inerte.
- Los comprimidos, y otras formas de dosificación sólidas de las composiciones farmacéuticas, tales como grageas, cápsulas (que incluyen cápsulas dispersables y cápsulas de gelatina), píldoras y gránulos, pueden lograrse o prepararse opcionalmente con recubrimientos y carcasas, tales como recubrimientos entéricos y otros recubrimientos bien conocidos en la técnica de la formulación farmacéutica. También pueden formularse para proporcionar la

- liberación lenta o controlada del ingrediente activo de la misma mediante el uso, por ejemplo, de hidroxipropilmetil celulosa en proporciones variables para proporcionar el perfil de liberación deseado, otras matrices de polímero, liposomas y/o microesferas. Pueden esterilizarse por, por ejemplo, filtración a través de un filtro de retención de bacterias, o mediante la incorporación de agentes esterilizantes en la forma de composiciones sólidas estériles que
- 5 pueden disolverse en agua estéril, o algún otro medio estéril inyectable inmediatamente antes de usar. Estas composiciones también pueden contener opcionalmente agentes opacificadores y pueden ser de una composición que solo libere el o los ingredientes activos, o preferentemente, en una cierta porción del tracto gastrointestinal, opcionalmente, en una manera retardada. Los ejemplos de composiciones de incorporación que pueden usarse incluyen las sustancias poliméricas y las ceras. El ingrediente activo también puede estar en forma microencapsulada, 10 si es apropiado, con uno o más de los excipientes descritos anteriormente.
- Las formulaciones de las composiciones farmacéuticas para administración rectal, vaginal, o uretral pueden presentarse como un supositorio, que puede prepararse mediante la mezcla de uno o más compuestos activos con uno o más excipientes o portadores no irritantes adecuados que comprenden, por ejemplo, manteca de cacao, 15 polietilenglicol, una cera de supositorio o un salicilato, y que es sólido a temperatura ambiente, pero líquido a la temperatura del cuerpo y, por lo tanto, se fundirá en la cavidad del recto o la vagina y liberará el compuesto activo.
- Alternativa o adicionalmente, las composiciones pueden formularse para el suministro a través de un catéter, 20 endoprótesis, alambre, u otro dispositivo intraluminal. El suministro a través de tales dispositivos puede ser especialmente útil para el suministro en la vejiga, la uretra, el uréter, el recto, o el intestino.
- Las formulaciones que son adecuadas para la administración vaginal también incluyen pesarios, tampones, cremas, 25 geles, pastas, espumas o formulaciones de aerosol que contienen tales portadores que se conocen en la técnica como apropiados.
- 25 Las formas de dosificación para la administración tópica o transdérmica incluyen polvos, aerosoles, ungüentos, pastas, cremas, lociones, geles, soluciones, parches e inhaladores. El componente activo se puede mezclar bajo condiciones estériles con un portador farmacéuticamente aceptable, y con cualquiera de los conservantes, tampones, o propelentes que se puedan requerir.
- 30 Los ungüentos, pastas, cremas y geles pueden contener, además de un compuesto activo, excipientes, tales como grasas animales y vegetales, aceites, ceras, parafinas, almidón, tragacanto, derivados de celulosa, polietilenglicoles, siliconas, bentonitas, ácido silícico, talco y óxido de zinc, o mezclas de los mismos.
- 35 Los polvos y aerosoles pueden contener, además de un compuesto activo, excipientes tales como lactosa, talco, ácido silícico, hidróxido de aluminio, silicatos de calcio y polvo de poliamida, o mezclas de estas sustancias. Los aerosoles pueden contener adicionalmente propelentes habituales, tales como clorofluorohidrocarburos e hidrocarburos volátiles no sustituidos, tales como butano y propano.
- 40 Los parches transdérmicos tienen la ventaja añadida de proporcionar un suministro controlado de un compuesto de la presente descripción al cuerpo. Tales formas de dosificación pueden fabricarse mediante disolución o dispersión del compuesto activo en el medio apropiado. Los potenciadores de la absorción también pueden usarse para aumentar el flujo del compuesto a través de la piel. La velocidad de tal flujo puede controlarse ya sea al proporcionar una membrana que controla la velocidad o dispersar el compuesto en una matriz polimérica o gel.
- 45 Las formulaciones oftálmicas, ungüentos oculares, polvos, soluciones y similares, también se contemplan dentro del alcance de la descripción. Las formulaciones oftálmicas ilustrativas se describen en las Publicaciones de los Estados Unidos núms. 2005/0080056, 2005/0059744, 2005/0031697 y 2005/004074 y la patente de Estados Unidos núm. 6.583.124. Si se desea, las formulaciones oftálmicas líquidas tienen propiedades similares a las de los fluidos 50 lagrimales, el humor acuoso o el humor vítreo o son comparables con tales fluidos. Una vía de administración preferida es la administración local (por ejemplo, administración tópica, tal como gotas para los ojos, o administración a través de un implante).
- 55 Las frases "administración parenteral" y "administrados por vía parenteral" como se usan en la presente significan modos de administración apartes de la administración enteral y tópica, usualmente por inyección, e incluye, sin limitación, inyección e infusión intravenosa, intramuscular, intraarterial, intratecal, intracapsular, intraorbital, intracardíaca, intradérmica, intraperitoneal, transtraqueal, subcutánea, subcuticular, intraarticular, subcapsular, subaracnoidea, intraespinal e intraesternal. Las composiciones farmacéuticas adecuadas para la administración parenteral comprenden uno o más compuestos activos en combinación con una o más soluciones isotónicas no 60 acuosas estériles farmacéuticamente aceptables, dispersiones, suspensiones o emulsiones, o polvos estériles que pueden reconstituirse en las soluciones o dispersiones inyectables estériles justo antes de usar, que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostatos, solutos que hacen la formulación isotónica con la sangre del recipiente pretendido o agentes de suspensión o espesamiento.
- 65 Los ejemplos de portadores no acuosos adecuados que pueden emplearse en las composiciones farmacéuticas de la descripción incluyen etanol, polioles (tales como glicerol, propilenglicol, polietilenglicol, y similares), y mezclas

adequadas de los mismos, aceites vegetales, tales como aceite de oliva, y ésteres orgánicos inyectables, tal como oleato de etilo. La fluides apropiada se puede mantener, por ejemplo, por el uso de materiales de recubrimiento, tal como lecitina, por el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de dispersiones, y por el uso de surfactantes.

- 5 Estas composiciones pueden también contener adyuvantes tales como conservantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes y agentes dispersantes. La prevención de la acción de microorganismos se puede asegurar por la inclusión de varios agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabeno, clorobutanol, ácido fenol sórbico, y similares. También puede ser conveniente incluir agentes isotónicos, tales como azúcares, cloruro de sodio, y similares en las composiciones. Además, la absorción prolongada de la forma farmacéutica inyectable puede efectuarse por la inclusión de agentes que retardan la absorción tales como monoestearato de aluminio y gelatina.

10 En algunos casos, para prolongar el efecto de un fármaco, es conveniente ralentizar la absorción del fármaco de la inyección subcutánea o intramuscular. Esto puede lograrse por el uso de una suspensión líquida de material cristalino o amorfo que tiene pobre solubilidad en agua. La velocidad de absorción del fármaco depende luego de su velocidad de disolución, que, a su vez, puede depender del tamaño del cristal y la forma cristalina. Alternativamente, una absorción retardada de una forma farmacéutica administrada por vía parenteral se logra mediante la disolución o suspensión del fármaco en un vehículo de aceite.

15 20 Las formas de depósito inyectables se fabrican mediante la formación de matrices de microencapsulación del compuesto de interés en polímeros biodegradables tal como poliláctido-poliglicólica. En dependencia de la relación del fármaco respecto al polímero, y la naturaleza del polímero particular empleado, la velocidad de liberación del fármaco puede controlarse. Los ejemplos de otros polímeros biodegradables incluyen polí(orthoésteres) y polí(anhídridos). Las formulaciones de depósito inyectables también se preparan mediante el atrapamiento del fármaco en liposomas o microemulsiones que son compatibles con los tejidos del cuerpo.

25 Para usar en los métodos de esta descripción, los compuestos activos pueden darse per se o como una composición farmacéutica que contiene, por ejemplo, del 0,1 al 99,5 % (con mayor preferencia, del 0,5 al 90 %) de ingrediente activo en combinación con un portador farmacéuticamente aceptable.

30 35 Los métodos de introducción también pueden proporcionarse por dispositivos recargables o biodegradables. En los últimos años se desarrollaron y probaron varios dispositivos poliméricos de liberación lenta *in vivo* para el suministro controlado de fármacos, que incluyen los biofarmacéuticos proteicos. Una variedad de polímeros biocompatibles (que incluyen los hidrogeles), que incluye ambos los polímeros biodegradables y no degradables, pueden usarse para formar un implante para la liberación sostenida de un compuesto en un sitio diana particular.

40 Los niveles de dosificación reales de los ingredientes activos en las composiciones farmacéuticas se pueden variar para obtener una cantidad del ingrediente activo que es efectiva para lograr la respuesta terapéutica deseada para un paciente en particular, composición, y modo de administración, sin ser tóxico para el paciente.

45 50 El nivel de dosificación seleccionado dependerá de una variedad de factores que incluyen la actividad del compuesto particular o la combinación de los compuestos empleados, o el éster, sal o amida del mismo, la vía de administración, el tiempo de administración, la velocidad de excreción del o los compuestos particulares que se emplean, la duración del tratamiento, otros fármacos, compuestos y/o materiales usados en combinación con la o las composiciones particulares empleadas, la edad, el sexo, el peso, la afección, la salud general e historia médica anterior del paciente a tratar, y factores similares bien conocidos en las técnicas médicas.

55 60 Un médico o veterinario experto en la técnica puede determinar fácilmente y prescribir la cantidad terapéuticamente efectiva de la composición farmacéutica requerida. Por ejemplo, el médico o veterinario podría comenzar con dosis de la composición farmacéutica o compuesto a niveles inferiores a los necesarios para lograr el efecto terapéutico deseado y aumentar gradualmente la dosis hasta que el efecto deseado se logre. Por "cantidad terapéuticamente efectiva" se entiende la concentración de un compuesto que es suficiente para provocar el efecto terapéutico deseado. Generalmente se entiende que la cantidad efectiva del compuesto variará de acuerdo con el peso, el sexo, la edad, y el historial médico del sujeto. Otros factores que influyen en la cantidad efectiva pueden incluir, pero no se limitan a, la severidad de la afección del paciente, el trastorno que se trata, la estabilidad del compuesto, y, si se desea, otro tipo de agente terapéutico administrado con el compuesto de la descripción. Una dosis total mayor se puede suministrar por múltiples administraciones del agente. Los métodos para determinar la eficacia y la dosificación se conocen por los expertos en la técnica (Isselbacher y otros (1996) Harrison's Principles of Internal Medicine 13 ed., 1814-1882).

65 En general, una dosis diaria adecuada de un compuesto activo usado en las composiciones y métodos de la descripción será aquella cantidad del compuesto que sea la dosis más baja efectiva para producir un efecto terapéutico. Tal dosis efectiva dependerá generalmente de los factores descritos anteriormente.

65 Si se desea, la dosis diaria efectiva del compuesto activo puede administrarse como una, dos, tres, cuatro, cinco, seis o más subdosis administradas separadamente en intervalos apropiados a lo largo del día, opcionalmente, en formas

de dosificación unitarias. En ciertas modalidades de la presente descripción, el compuesto activo puede administrarse dos o tres veces al día. En modalidades preferidas, el compuesto activo se administrará una vez al día.

5 El paciente que recibe este tratamiento es cualquier animal que lo necesite, que incluye primates, en particular humanos, y otros mamíferos tales como equinos, ganado, cerdos y ovejas; y las aves de corral y mascotas en general.

10 En ciertas modalidades, los compuestos de la descripción pueden usarse solos o administrarse conjuntamente con otro tipo de agente terapéutico. Como se usa en la presente, la frase "administración conjunta" se refiere a cualquier forma de administración de dos o más compuestos terapéuticos diferentes de manera que el segundo compuesto se administre mientras que el compuesto terapéutico administrado previamente todavía es efectivo en el cuerpo (por ejemplo, los dos compuestos son efectivos simultáneamente en el paciente, lo que puede incluir efectos sinérgicos de los dos compuestos). Por ejemplo, los diferentes compuestos terapéuticos pueden administrarse ya sea en la misma formulación o en una formulación separada, ya sea de forma concomitante o secuencial. En ciertas modalidades, los diferentes compuestos terapéuticos pueden administrarse dentro de una hora, 12 horas, 24 horas, 36 horas, 48 horas, 15 72 horas, o una semana entre sí. Por lo tanto, un individuo que recibe tal tratamiento puede beneficiarse de un efecto combinado de diferentes compuestos terapéuticos.

20 En ciertas modalidades, la administración conjunta de los compuestos de la descripción con uno o más agentes terapéuticos adicionales (por ejemplo, uno o más agentes quimioterapéuticos adicionales) proporciona una eficacia mejorada con relación a cada administración individual del compuesto de la descripción (por ejemplo, el compuesto de Fórmula (I*)) o el uno o más agentes terapéuticos adicionales. En algunas de tales modalidades, la administración conjunta proporciona un efecto aditivo, en donde un efecto aditivo se refiere a la suma de cada uno de los efectos de la administración individual del compuesto de la descripción y el uno o más agentes terapéuticos adicionales.

25 Esta descripción incluye el uso de sales farmacéuticamente aceptables de compuestos de la descripción en las composiciones y métodos de la presente descripción. El término "sal farmacéuticamente aceptable" como se usa en la presente incluye sales derivadas de ácidos inorgánicos u orgánicos que incluyen, por ejemplo, clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, nítrico, perclórico, fosfórico, fórmico, acético, láctico, maleico, fumárico, succínico, tartárico, glicólico, salicílico, cítrico, metanosulfónico, bencenosulfónico, benzoico, malónico, trifluoroacético, tricloroacético, 30 naftaleno-2-sulfónico, oxálico, mandélico y otros ácidos. Las formas de la sal farmacéuticamente aceptables pueden incluir formas en donde la relación de moléculas que comprenden la sal no es 1:1. Por ejemplo, la sal puede comprender más de una molécula de ácido inorgánico u orgánico por molécula de base, tales como dos moléculas de ácido clorhídrico por molécula de compuesto de Fórmula (I**). Como otro ejemplo, la sal puede comprender menos de una molécula de ácido inorgánico u orgánico por molécula de base, tales como dos moléculas del compuesto de 35 Fórmula (I***) por molécula de ácido tartárico.

40 En modalidades adicionales, las sales contempladas de la descripción incluyen, pero no se limitan a, sales de alquilo, dialquilo, trialquilo o tetraalquilamonio. En ciertas modalidades, las sales contempladas de la descripción incluyen, pero no se limitan a, sales de L-arginina, benentamina, benzatina, betaina, hidróxido de calcio, colina, deanol, dietanolamina, dietilamina, 2-(diethylamino)etanol, etanolamina, etilendiamina, N-metilglucamina, hidrabamina, 1H-imidazol, litio, L-lisina, magnesio, 4-(2-hidroxietil)morfolina, piperazina, potasio, 1-(2-hidroxietil)pirrolidina, sodio, trietanolamina, trometamina, y zinc. En ciertas modalidades, las sales contempladas de la descripción incluyen, pero no se limitan a, sales de Na, Ca, K, Mg, Zn u otras sales metálicas.

45 Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables también pueden existir como varios solvatos, tales como con metanol, etanol, dimetilformamida, y similares. También pueden prepararse mezclas de tales solvatos. La fuente de tal solvato puede ser del solvente de cristalización, inherente al solvente de preparación o cristalización, o adventicio a tal solvente.

50 Los agentes humectantes, emulsionantes y lubricantes, tales como lauril sulfato de sodio y estearato de magnesio, así como también agentes colorantes, agentes de liberación, agentes de recubrimiento, agentes edulcorantes, saborizantes y perfumantes, conservantes y antioxidantes pueden también estar presentes en las composiciones.

55 Ejemplos de antioxidantes farmacéuticamente aceptables incluyen: (1) antioxidantes solubles en agua, tales como ácido ascórbico, clorhidrato de cisteína, bisulfato de sodio, metabisulfito sódico, sulfito de sodio y similares; (2) antioxidantes solubles en aceite, tales como palmitato de ascorbilo, hidroxianisol butilado (BHA), hidroxitolueno butilado (BHT), lecitina, galato de propilo, alfa-tocoferol, y similares; y (3) agentes quelantes de metales, tales como ácido cítrico, ácido etilendiaminotetraacético (EDTA), sorbitol, ácido tartárico, ácido fosfórico, y similares.

60 La descripción que ahora se describe generalmente, se entenderá más fácilmente por referencia a los siguientes ejemplos que se incluyen simplemente para fines de ilustración de ciertos aspectos y modalidades de la presente descripción, y no pretenden limitar la descripción.

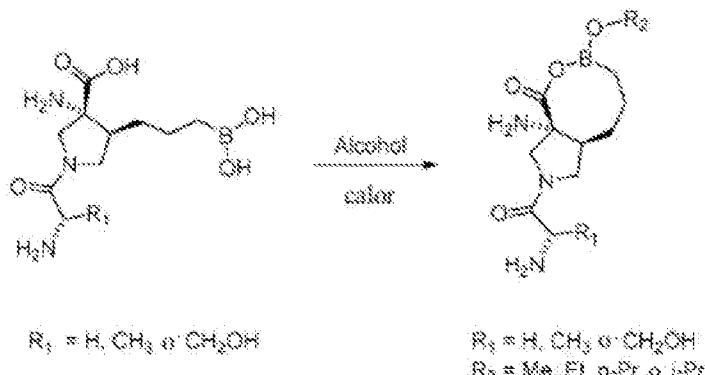
Ejemplos

Abreviaturas:

- ACN = acetonitrilo
 Boc = *tert*-butiloxicarbonilo
 Bn = bencilo
 5 Cbz o Z = benciloxicarbonilo
 COD = ciclooctadieno;
 DCM = cloruro de metileno o diclorometano
 DMAP = 4-(dimetilamino)piridina
 DMF = dimetilformamida
 10 dppe = etilenebis(difenilfosfina)
 EDC o EDCI = *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N*'-etilcarbodiimida
 EtOAc = acetato de etilo
 iso-BuB(OH)₂ = ácido isobutilborónico
 LiHMDS - bis(trimetilsilil)amida de litio
 15 OSu = N-hidroxisuccinimida
 TBAF = hidrato de fluoruro de tetrabutilamonio
 TFA = ácido trifluoroacético
 THF = tetrahidrofurano
 TMS = trimetilsilano.
 20 Z-Ala-OSu = éster de benciloxicarbonil-L-alanina hidroxisuccinimida
 Z-OSu = N-(benciloxicarboniloxi)succinimida
 Pin = pinacol

Ejemplo 1: Procedimiento general para la formación del complejo alcoholato.

25

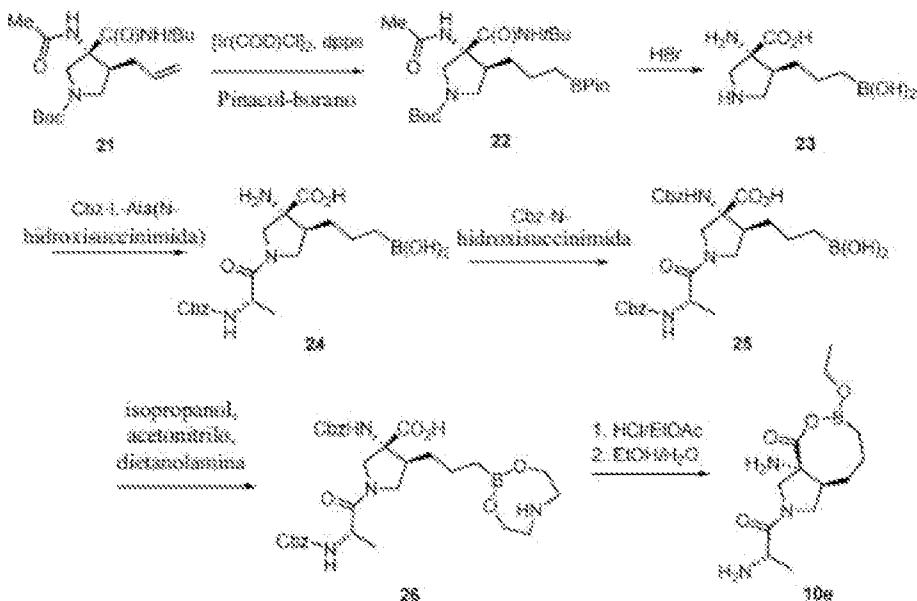


El aminoácido de ácido borónico (200 mg) se suspendió en alcohol anhidro (20 ml). La suspensión se agitó a 70 °C durante 14 horas, lo que resultó en la disolución completa del compuesto. El condensador de refluxo se cambió a un cabezal de destilación pequeño y la reacción se destiló (a presión atmosférica (con un tubo de secado Drierite unido para excluir la humedad) hasta que la solución caliente comenzó a volverse turbia (aproximadamente la mitad del alcohol se recogió durante la destilación). Se añadió alcohol anhidro (10 ml) y luego la reacción se calentó a 80 °C y se agitó a 80 °C durante 4 h adicionales. El proceso de destilación se repitió hasta que la solución se volvió turbia otra vez (~10 ml de destilado recogidos). Se añadió otra vez alcohol anhidro (10 ml) y luego la reacción se calentó a 80 °C y se agitó a 80 °C durante 2 horas adicionales. El proceso de destilación se repitió hasta que la solución justo comenzó a volverse turbia (~15 ml de destilado recogidos). La solución restante se dejó enfriar a TA y luego se filtró y se secó rápidamente por succión, y luego se secó adicionalmente bajo alto vacío (38 mTorr) a temperatura ambiente durante al menos 2 h para dar el producto como un polvo de color blanquecino a amarillo pálido.

40

Ejemplo 2: Método Sintético Ilustrativo para el Inhibidor de la Arginasa

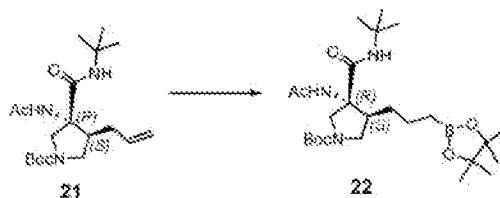
Síntesis de (6aS,9aR)-8-(L-alanil)-9a-amino-3-etoxyoctahidro-[1,2]oxaborocino[6,7-c]pirrol-1(3H)-ona (10e).



El compuesto de material de partida **21** (racémico) se preparó como se describió en el documento WO2012/058065 en las páginas 48-50. La resolución se hizo por chromatografía quiral. El compuesto racémico **21** se resolvió en una columna de fase estacionaria quiral CHIRALPAK® 1B (Daicel Chiral Technologies) mediante el uso de heptano-etanol como el eluyente para rendir el enantiómero resuelto del compuesto **21**.

Hidroboración catalizada por iridio para dar **22**

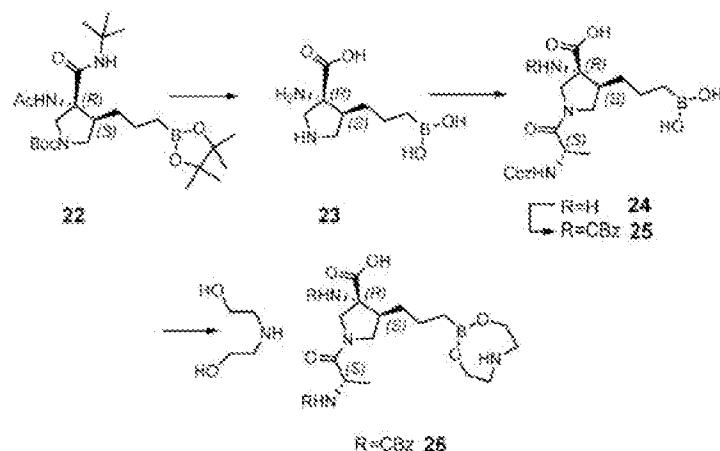
10



Un matraz de reacción de 10 l con diclorometano (5 l) se evacuó a aproximadamente 250 mBar, y se liberó la presión con nitrógeno. El procedimiento se repitió dos veces, y la reacción se realizó bajo atmósfera de nitrógeno. Se añadieron dicloruro de bis(1,5-ciclooctadieno)diiridio (I) (26,00 g, 38,7 mmol, 0,03 eq.) y etilenebis(difenilfosfina) (30,85 g, 77,4 mmol, 0,06 eq.), y la mezcla se agitó a 13-15 °C hasta que se observó la formación de una solución transparente. Se añadió el compuesto **21** (resuelto, 466,3 g, 1,269 mol), y la mezcla se agitó a 15-17 °C durante un período de 30 minutos. La solución de color rojo oscuro resultante se enfrió a 0 °C, y se añadió 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (224,0 g, 1,750 mol, 1,38 eq.) a -2 a +2 °C durante un período de una hora. La mezcla de reacción se agitó de -2 a +2 °C durante un período de 2 horas, y la HPLC indicó una conversión del 90,7 %. Despues de agitar unas 14 horas adicionales a 18-22 °C, la HPLC indicó una conversión del 98,9 %.

Se añadió acetonitrilo (2,2 l) a la mezcla de reacción. La mezcla se calentó para destilación a 30-35 °C bajo presión reducida (470 mBar), y 2,7 l se separaron por destilación. Se añadió acetonitrilo (2,2 l) al residuo. La mezcla se calentó para destilación a 35-38 °C bajo presión reducida (350-250 mBar), y 2,2 l se separaron por destilación. Se añadió acetonitrilo (2,2 l) al residuo. La mezcla se calentó para destilación a 55-40 °C bajo presión reducida (240-155 mBar), y 3,7 l se separaron por destilación.

La suspensión residual (~1300 ml) se agitó a 20-23 °C durante la noche y el precipitado se aisló por filtración. La torta del filtro se lavó con acetonitrilo frío (0-10 °C) (1,5 l) y se secó hasta un peso constante a 40 °C en un horno de secado ventilado. Rendimiento obtenido del compuesto **22**: 466,5 g (74 %).

Preparación del Compuesto 26

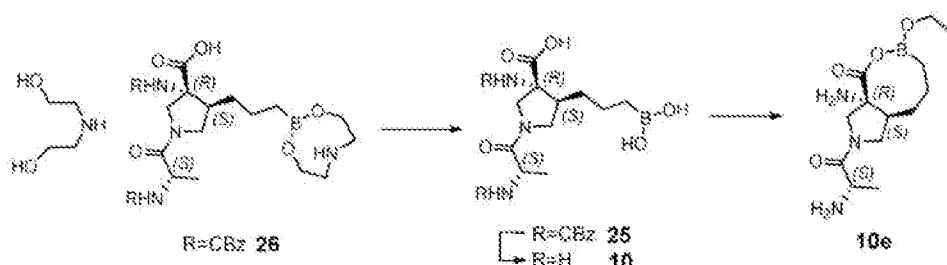
Se añadieron HBr al 48 % (ac., 500 ml) y el compuesto **22** (250 g, 505 mmol) a un matraz de fondo redondo de 3 bocas, de 2 l. La mezcla se calentó para destilación, y se continuó la destilación hasta que se llegó a una temperatura interna de 120 °C. La mezcla se agitó a 120 °C durante unas 2 h adicionales. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente. Se añadió agua (0,5 l), y la mezcla de reacción se extrajo con tolueno (1 l). La atmósfera se cambió por nitrógeno y la mezcla acuosa se enfrió a 0 °C, y la solución acuosa del compuesto **23** se dejó durante la noche.

El pH de la mezcla se ajustó a 9,7 con NaOH (27,65 %, 460 ml), seguido de la adición de acetonitrilo (750 ml). Se añadió Z-Ala-OSu (323 g, 1009 mmol, 2 eq.), y el pH se ajustó continuamente a 9,5-10,0 con NaOH (27,65 %, 175 ml). Después de 1,5 h, la conversión fue >98 % (TLC). El pH se ajustó a 3,3 con HBr al 48 % (ac., 207 ml), y la mezcla de reacción se dejó entibiar a temperatura ambiente. La mezcla se extrajo con tolueno (1,14 l) y dos veces con acetato de etilo (2 x 1,14 l). Las dos fases de acetato de etilo se volvieron a extraer dos veces con agua (2 x 225 ml). Las fases acuosas combinadas, que contienen el compuesto **24** se mantuvieron bajo nitrógeno a 0 °C durante la noche.

El pH de la mezcla se ajustó a 10,4 con NaOH (27,65 %, 207 ml), y se dejó que la temperatura aumentara a 10-20 °C. Se añadió acetonitrilo (750 ml), seguido de Z-OSu (176 g, 707 mmol, 1,4 eq.) y el pH de la mezcla se ajustó continuamente a 10,0-10,5 con NaOH (27,65 %, 112 ml). Se dejó que la reacción continuara durante 3 h hasta que se observó una conversión >95 % (HPLC, comparación con el estándar). El pH se ajustó a 3,2 con HBr al 48 % (ac., 300 ml). Se añadió acetato de etilo (1,14 l), y la mezcla se agitó vigorosamente. Las fases se separaron y las fases orgánicas se combinaron para dar el compuesto **25** que se mantuvo en el congelador durante la noche.

La solución de acetato de etilo del compuesto **25** se evaporó bajo presión reducida a una temperatura de baño de agua de 50 °C hasta la sequedad. Se añadió acetonitrilo (200 ml), y se continuó la evaporación hasta la sequedad. El residuo se disolvió en acetonitrilo (3,63 l) a 40 °C y se añadió isopropanol (225 ml). Se disolvió dietanolamina (95,9 g, 912 mmol) en isopropanol (150 ml) y acetonitrilo (150 ml). La solución de dietanolamina se añadió a la solución de acetonitrilo / isopropanol del compuesto **25** a 40 °C durante 10 minutos. La solución se sembró con compuesto **26** y se enfrió a temperatura ambiente. La precipitación fue muy lenta y tuvo que dejarse durante la noche, donde se obtuvo una suspensión espesa. La suspensión se filtró lentamente, y la torta del filtro se lavó con 2 L de isopropanol/acetonitrilo al 10 %. Se secó parte de la torta del filtro, lo que dio un rendimiento del 83 % (276,2 g).

La parte principal (271,6 g) del material se volvió a precipitar mediante suspensión en isopropanol (400 ml) y acetonitrilo (900 ml). El sólido se disolvió a temperatura de reflujo. Se añadió acetonitrilo (2,7 l), y la solución se dejó enfriar a temperatura ambiente. A 45 °C Se observó precipitación. Después de 5 h la suspensión espesa se filtró y se lavó la torta del filtro con 1,5 L de isopropanol / acetonitrilo al 10 %. El sólido se secó durante la noche al vacío a 25 °C, y dio 239,2 g de compuesto **26** (88 % de recuperación, 72 % de rendimiento global).

Preparación del Compuesto 10e

A un matraz de fondo redondo de tres bocas, de 5 l se le añadió agua (2,4 l) y HCl al 36 % (ac, 75 g). Se añadió acetato de etilo (2,45 l) seguido del compuesto **26** (250 g, 343 mmol). La mezcla se agitó hasta que el sólido se disolvió. Las fases se separaron, y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (1,22 l). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio (190 g). La suspensión se filtró, y la torta del filtro se lavó con acetato de etilo (560 ml). El filtrado y el lavado se evaporaron bajo presión reducida a una temperatura del baño de agua de 50 °C para dar el **25** crudo como una espuma blanca. Se añadieron etanol (2,4 l) y agua (100 ml), y la mezcla se agitó hasta que se obtuvo una solución. El sistema se evacuó a <180 mbar y se liberó el vacío con nitrógeno tres veces. Se añadió Pd/C al 10 % (húmedo, 57,7 % de agua, 35,9 g). El sistema se evacuó a <180 mbar y se liberó el vacío con nitrógeno una vez e hidrógeno tres veces. La hidrogenación continuó durante la noche a temperatura ambiente, luego la atmósfera se cambió por nitrógeno y se añadió otra porción de Pd/C al 10 % (húmedo, 57,7 % de agua, 4,5 g). La atmósfera se cambió por hidrógeno, y la hidrogenación continuó durante otra noche. La suspensión se filtró sobre celite (83 g), y la torta del filtro se lavó con una mezcla de etanol (400 ml) y agua (16,7 ml) para dar una solución cruda de **10**. El filtrado se evaporó bajo presión reducida en porciones a una temperatura del baño de agua de 50 °C hasta un volumen de 350-400 ml. Se añadió etanol (600 ml), y la solución se sembró con el compuesto **10e**. La suspensión fina se concentró al mismo volumen bajo presión reducida y a una temperatura del baño de agua de 50 °C. La suspensión se mantuvo a -15 °C durante tres días. La suspensión se dejó entibiar a aproximadamente 0 °C y luego se filtró (GF-A). La torta del filtro se lavó con etanol (3 x 100 ml). El sólido se secó a 50 °C bajo vacío durante la noche para dar 82,8 g de compuesto. **10e**. Este material podría purificarse adicionalmente como se describe más abajo.

El compuesto **10e** (77,5 g) se suspendió en etanol (1,1 l) y se calentó a 60-62 °C durante 6 h y 15 min. La suspensión se enfrió a 2 °C, y se agitó durante la noche. La suspensión se filtró y la torta del filtro se lavó con etanol (400 ml). El sólido se secó a 50 °C bajo vacío durante la noche para dar 71,5 g del compuesto **10e** como un sólido blanco.

Una muestra analítica o **10e** se preparó como sigue: Se suspendieron 2 g de **10e** en suficiente etanol anhidro (~70 ml) para disolver completamente el material a 80 °C. Esta solución se calentó a 80 °C durante 2 h bajo una atmósfera de nitrógeno seco. El condensador de reflujo se cambió a un cabezal de destilación pequeño y la reacción se destiló (a presión atmosférica, con un tubo de secado unido para excluir la humedad) hasta que la solución caliente comenzó a volverse turbia (se recogieron aproximadamente 40 ml de etanol durante la destilación). Este procedimiento se repitió dos veces más, y la solución restante se dejó enfriar a TA y luego se filtró y se secó rápidamente por succión, y luego se secó adicionalmente bajo alto vacío (40 mTor) a TA durante 2 h para dar una muestra analítica de **10e** como un polvo blanco.

Compuesto **10e**. 400 MHz, d_6 -DMSO: (3:2 población de rotámero) d 7,01-6,80 (2 H, br m, interc), 3,81 (1 H, d, J = 12,8 Hz), 3,68 (0,6H, dd, J = 9,8, 7,5 Hz), 3,62 (0,4 H, dd, J = 11,3, 7,8 Hz), 3,53 (0,4 H, d, J = 10,4 Hz), 3,48-3,35 (3 H, m), 3,20 (0,6 H, d, J = 12,5 Hz), 3,13 (0,6 H, dd, J = 11,7, 9,7 Hz), 2,81 (0,4 H, t, J = 11,6 Hz), 2,42 (0,6 H, m) y 2,30 (0,4 H, m), 1,83-1,70 (2 H, m), 1,62 (2 H, br s, interc), 1,44-1,37 (1 H, m), 1,09-1,04 (6 H, m, CH_3CH_2 y CH_3CHN), 0,98 (1 H, dd, J = 15, 12,4 Hz), 0,65 (1 H, dd, J = 14,7, 5,6 Hz) y 0,42 (1 H, m). ^{11}B -RMN (400 MHz, DMSO) δ : 7,85 ppm. FTIR (difracción de polvo) (cm^{-1}): 2905 (w), 1722 (s), 1646 (s), 1623 (s), 1271 (s), 1119 (s), 1067 (m), 658 (m) y 562 (m).

Se disolvieron 800 mg de la muestra analítica de **10e** en la mínima cantidad de etanol (~30 ml) a temperatura ambiente. Esta solución se dejó reposar, a temperatura y presión ambiente, en un desecador, equipado con un tubo de secado DRIERITE® para excluir la humedad, para permitir que el etanol se evaporara lentamente, lo que causó la formación lenta de cristales finos en el transcurso de 10 días. Estos cristales se filtraron bajo succión, se lavaron rápidamente con etanol frío (5 °C) y luego se secaron bajo alto vacío (40 mTor) a TA durante 14 h para dar el producto (386 mg) como cristales blancos adecuados para cristalográfica.

Determinación de la estructura de rayos X

Los datos de difracción de baja temperatura (escaneos ω) se recogieron en un difractómetro Rigaku MicroMax-007HF acoplado a un detector CCD Saturn994+ con Cu Ka (λ = 1,54178 Å) para la estructura de **10e**. Las imágenes de difracción se procesaron y escalaron mediante el uso del software Rigaku CrystalClear (CrystalClear and Crystal Structure; Rigaku/MSC: The Woodlands, TX, 2005). La estructura se resolvió con SHELXT y se refinó contra F^2 en todos los datos por mínimos cuadrados de matriz completa con SHELXL (Sheldrick, G. M. *Acta Cryst.* 2008, A64, 112122). Todos los átomos que no eran de hidrógeno se refinaron anisotópicamente. Los átomos de hidrógeno se incluyeron en el modelo en posiciones calculadas geométricamente y se refinaron mediante el uso de un modelo de cabalgata. Los parámetros de desplazamiento isotrópico de todos los átomos de hidrógeno se fijaron en 1,2 veces el valor U de los átomos a los que se enlazan (1,5 veces para los grupos metilo). Todos los átomos de hidrógeno asociados con los átomos de nitrógeno se encontraron en el mapa de diferencias. Las distancias N-H se restringieron a 0,92(2), como sugiere el mapa de diferencias. Se permitió que los parámetros de desplazamiento atómico se refinaran libremente. El átomo de hidrógeno asociado con el etanol se colocó y restringió geométricamente. Se identificaron todos los átomos de hidrógeno involucrados en el enlace de hidrógeno y se refinaron sus métricas de donante/aceptor asociadas.

La estructura de **10e** obtenida por difracción de rayos X se muestra en la Figura 1 a niveles de probabilidad de elipsoide térmico del 50 %. Esta estructura es consistente con los dibujos de líneas para **10e** mostrados en el texto. Ciertos

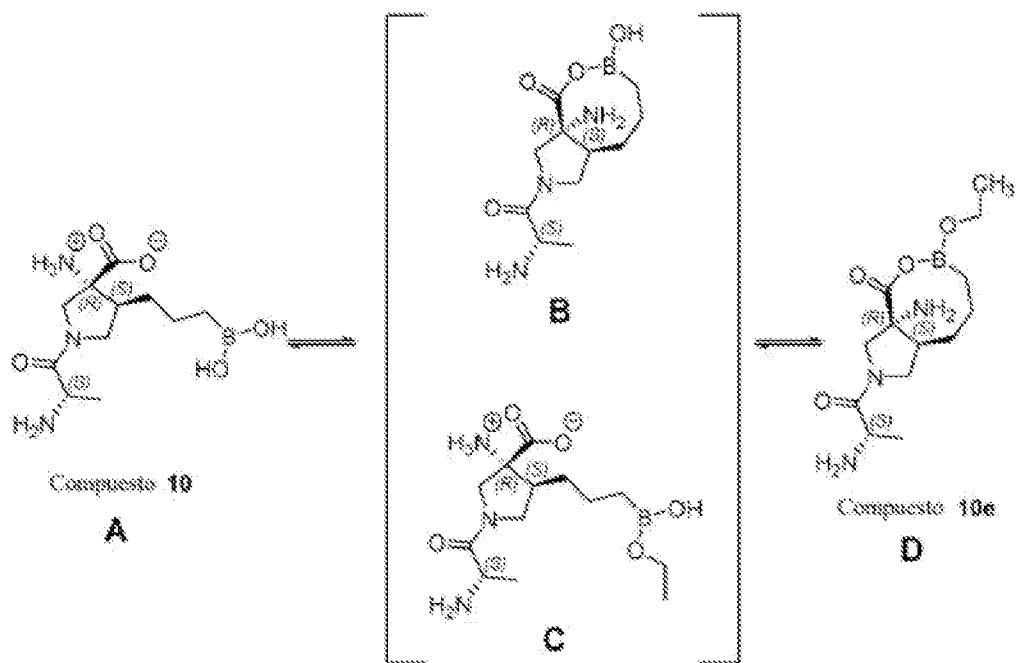
datos del cristal y el refinamiento de la estructura para **10e** se proporcionan en la Tabla 2.

Tabla 2. Datos del cristal y refinamiento de la estructura para **10e**.

Fórmula empírica	C14 H26 B N3	04,50
Peso fórmula	319,19	
Temperatura	93(2) K	
Longitud de onda	1,54178 Å	
Sistema cristalino	Ortorrómbico	
Grupo espacial	P212121	
Dimensiones de la celda unitaria	$a = 9,7668(7)$ Å	$\alpha = 90^\circ$
	$b = 11,6068(8)$ Å	$\beta = 90^\circ$
	$c = 29,707(2)$ Å	$\gamma = 90^\circ$
Volumen	3367,6(4) Å ³	
Z	8	
Densidad (calculada)	1,259 Mg/m ³	
Coeficiente de absorción	0,761 mm ⁻¹	
F(000)	1376	
Tamaño del cristal	0,200 x 0,200 x 0,010 mm ³	
Intervalo theta para la recogida de datos	4,089 a 66,565°	
Intervalos de índices		-11<=h<= 11, -13<=k<=13, -35<=l<=35
Reflexiones recogidas		111128
Reflexiones independientes		5944 [R(int) = 0,1161]
Compleitud a theta = 66,565°		99,9 %
Corrección de absorción		Semiempírico a partir de los equivalentes
Transmisión máx. y mín.		1,000 y 0,727
Método de refinamiento		Matriz completa mínimos cuadrados en F ²
Datos / restricciones / parámetros		5944 / 8 / 444
Bondad-del-ajuste en F ²		1,171
Índices R finales [$I>2\sigma(I)$]		R1 = 0,0642, wR2 = 0,1681
Índices R (todos los datos)		R1 = 0,0739, wR2 = 0,1741
Parámetro de la estructura absoluta		-0,10(8)
Mayor Dif. entre pico y hoyo		0,330 y -0,227 e.Å ⁻³

- 5 La conversión del compuesto **10** al compuesto **10e** representa un equilibrio y la composición de la mezcla depende de la composición del solvente. La formación de **10e** ocurre tras el tratamiento del compuesto **10** con etanol anhídrico. Se supone que esta transformación procede a través de los productos intermedios B y/o C como se muestra en el Esquema 1. El compuesto **10e** es la especie predominante formada a través del tratamiento de **10** con etanol absoluto y la eliminación de agua a través de destilación o mediante la resuspensión del material con etanol absoluto caliente.
- 10 Las muestras de **10** que se sometieron a un procesamiento menos exhaustivo (en etanol) para eliminar el agua contienen mezclas de **10e** y los productos intermedios A, B, o C (Esquema 1).

Esquema 1. Interconversión de los compuestos 10 y 10e.



El etanolato aislado (compuesto 10e) se hidroliza rápidamente bajo condiciones fisiológicas o cualquier otras condiciones acuosas a la forma abierta del ácido borónico libre, compuesto 10, que puede existir en un equilibrio de

5 la forma abierta A y la forma cerrada B. Debería entenderse en estas estructuras representadas, cada uno de los residuos NH₂ existe en un equilibrio de las formas protonada (sal) y no protonada (base libre), y las representaciones anteriores no pretenden representar una forma fija para cualquiera de estos residuos. La presencia de otros ácidos y/o bases en una solución afectará estos equilibrios, como se entenderá por los expertos en la técnica.

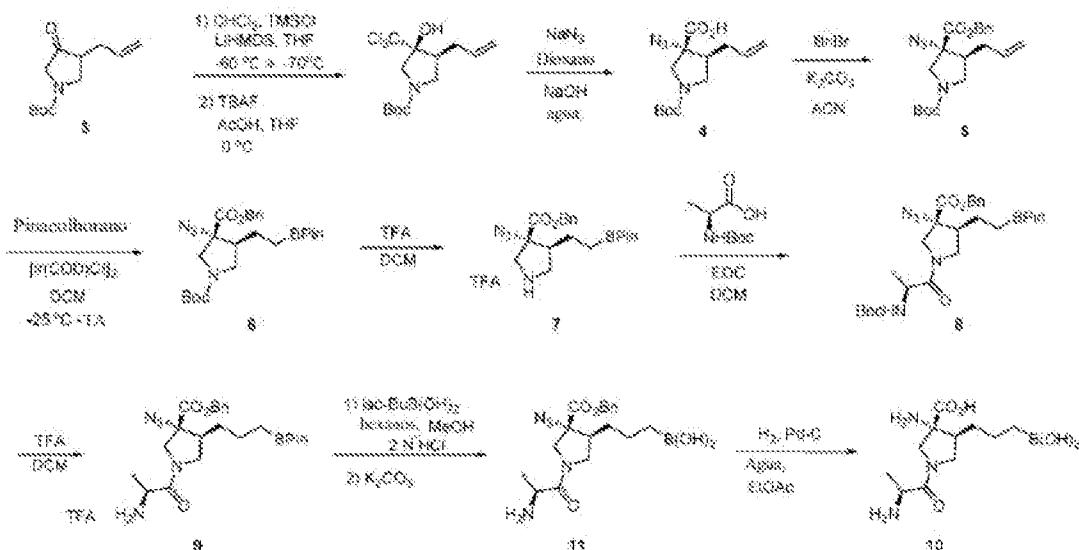
10 La rápida conversión del compuesto 10e al compuesto 10 en agua se confirmó por la similitud de un espectro de 10e en D₂O a un espectro de 10 en D₂O. Cuando una muestra del compuesto 10e se disolvió en D₂O y el espectro se registró inmediatamente (tiempo transcurrido <5 minutos), el espectro observado es idéntico al espectro del compuesto 10 (el ácido borónico libre) más etanol (relación 1:1). El espectro de 10e en D₂O fue el mismo a los 5 minutos y una hora después de la preparación de la muestra, lo que indica que la transformación fue rápida y completa después de 15 unos pocos minutos.

20 La Figura 2 demuestra la conversión de 10e a 10 en D₂O. El espectro de RMN (D₂O) etiquetado A es el compuesto 10 (base libre) preparado de 11 como se describió en el Ejemplo 2. El espectro de RMN (D₂O) etiquetado B es una muestra analítica del compuesto 10e preparado como se describió anteriormente. El espectro de RMN (D₂O) etiquetado C es la muestra del espectro B que se liofilizó y redissolvió en D₂O. El espectro en la Figura 2 demuestra que el 10e se somete a hidrólisis en agua y el espectro de 10e en D₂O es idéntico a 10 excepto por la presencia del etanol que se libera tras la hidrólisis.

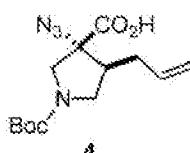
25 Tras la disolución en agua/acetonitrilo 1:1 y la inyección inmediata en un sistema de HPLC, solo se observa un pico único. La masa de este pico es consistente con el compuesto 10. No se ve masa para el compuesto 10e intacto.

30 El compuesto 10 es higroscópico, con una absorción consistente de agua a medida que la humedad aumenta. La absorción de humedad observada es superior del 70 % al 90 % de humedad relativa (HR). Las isotermas de sorción y desorción muestran una histéresis mínima para el compuesto 10. El compuesto 10e no es notablemente higroscópico en condiciones más abajo del 60 % de HR. La isoterma de sorción sugiere que el compuesto 10e absorbe agua hasta un 40 por ciento en peso entre el 60 y 90 % de HR. La isoterma también indica una histéresis significativa. Esta histéresis es consistente con la rápida hidrólisis del etanolato en la forma de ácido borónico correspondiente que tiene agua asociada en el estado sólido cuando se aísla de soluciones que contienen agua.

Ejemplo 3: Síntesis Alternativa de un Inhibidor de la Arginasa Ilustrativo (3R, 4S)-3-amino-1-((S)-2-aminopropanoil)-4-(3-boronopropil)-1*l*)pirrolidina-3-carboxilato.



Ácido *trans*-4-aliil-3-azido-1-(terc-butoxicarbonil)pirrolidina-3-carboxílico (4, racémico)



5

Una solución de cloroformo (26,86 ml, 333 mmol) y TMS-Cl (32,86 ml, 257,1 mmol) en THF anhídrico (300 ml) se enfrió a -78 °C. Despues de agitar durante 10 min, se añadió LiHMDS (1 M en THF, 249 ml, 249 mmol) a una velocidad de manera que la temperatura permaneció más abajo de -60 °C (aproximadamente 30 min). Despues de agitar 30 min adicionales a de -60 a -70 °C (la mezcla de reacción se vuelve turbia) la solución se entibió a -20 °C (la mezcla de reacción se vuelve transparente) y se trató con ferc-butil-3-alil-4-oxopirrolidina-1-carboxilato (**3**, 30 g, 133,2 mmol) en DMF (90 ml) y acetato de tetrabutilamonio (3,69 g, 12,24 mmol) en DMF (90 ml) a una velocidad de manera que la temperatura de reacción interna se mantuvo más abajo de -20 °C (la reacción se vuelve turbia). Despues de completada la adición, la mezcla de reacción se entibió a temperatura ambiente con agitación hasta que el material de partida de cetona se consumió (por TLC), luego se vertió en NH₄Cl acuoso saturado y se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron sucesivamente con NH₄Cl acuoso saturado y NaCl acuoso saturado (2 x 80 ml), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron.

20 Mientras bajo nitrógeno, el producto intermedio protegido con TMS crudo se disolvió en THF seco (300 ml), se enfrió a 0 °C y se trató cuidadosamente con ácido acético (7,5 ml, 130,9 mmol) y TBAF (1 M en THF, 133,2 ml, 133,2 mmol) gota a gota. Después de completada la adición, la reacción se agitó unos 10 min adicionales a 0 °C luego se vertió en NaHCO₃ acuoso saturado y se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl acuoso saturado, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron para proporcionar el producto intermedio alcohol crudo.

25 El alcohol crudo se disolvió en dioxano (200 ml), se enfrió a 0 °C, y se trató con una solución preenfriada (0 °C) de azida de sodio (14,04 g, 399,5 mmol) y NaOH (15,98 g, 399,5 mmol) en agua (200 ml) gota a gota. La mezcla de reacción resultante se dejó entibiar a temperatura ambiente con agitación durante la noche y luego se apagó rápidamente con NH₄Cl acuoso saturado y se extrajo con EtOAc (500 ml). La capa acuosa se separó y se extrajo con EtOAc (2 x 300 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y NaCl acuoso saturado, se secaron sobre MgSO₄, filtraron y concentraron para dar ácido *trans*-4-aliil-3-azido-1-(*tert*-butoxicarbonil)pirrolidina-3-carboxílico crudo (**4**, 45 g en crudo) que se usó sin purificación adicional. ¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ _H: 5,80 (1 H, m), 5,06 (2 H, m), 4,05 (1 H, dd, J = 9,9, 4,9 Hz), 3,59 (2 H, m), 3,22 (1 H, dd, J = 11,6, 4,4 Hz), 3,08 (1 H, dd, J = 11,0, 5,2 Hz), 2,24-2,04 (2 H, m), 1,65 (1 H, br s, OH) y 1,45 (9 H, s).

30

35

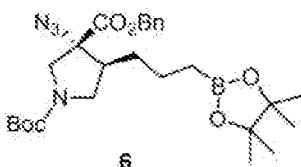
trans-3-Bencil-1-(terc-butyl)-4-alil-3-azidopirrolidina-1,3-dicarboxilato



Una solución de ácido *trans*-4-aliil-3-azido-1-(terc-butoxicarbonil)pirrolidina-3-carboxílico crudo (**4**, 39,5 g, 133 mmol - cantidad calculada al suponer un rendimiento del 100 % de las etapas anteriores) y K₂CO₃ (92,04 g, 666 mmol) en acetonitrilo (317 ml) se enfrió a 0 °C y se trató con bromuro de bencilo (17,52 ml, 146,5 mmol). Después de agitar durante la noche a temperatura ambiente, la solución se concentró, se disolvió en EtOAc (600 ml), se lavó con NaCl acuoso saturado, secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. La purificación a través de cromatografía en gel de sílice (EtOAc del 10 al 30 % en hexano) dio *trans*-3-bencil-1-(terc-butil)-4-aliil-3-azidopirrolidina-1,3-dicarboxilato como un líquido amarillo (**5**, 40 g, 78 % de rendimiento).

El producto se separó en sus enantiómeros mediante el uso de una columna Chiralpak ADH de Chiral Technologies con alcohol isopropílico y hexanos (2:98) como un eluyente. El análisis de los enantiómeros separados mediante el uso de una columna analítica Chiralpak ADH (4,6 x 250 mm) con el mismo eluyente y un régimen de flujo de 1,0 ml / min y detección UV (210 nm) dio el enantiómero deseado (3-bencil-1-(terc-butil)(3R,4S)-4-alil-3-azidopirrolidina-1,3-dicarboxilato, 5a) con un tiempo de retención de 13,5 min y el enantiómero no deseado (3-bencil-1-(terc-butil)(3S,4R)-4-alil-3-azidopirrolidina-1,3-dicarboxilato, 5b) a los 10,3 min, cada uno con un exceso enantiomérico de aproximadamente 98 %. ^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ (ppm): 7,37 (5 H, s), 5,62 (1 H, m), 5,25 (2 H, m), 5,00 (2 H, m), 3,88 (1 H, dd, J = 37,2, 12,0 Hz), 3,58 (1 H, ddd, J = 37,2, 11,0, 7,0 Hz), 3,42 (1 H, dd, J = 21,4, 12,0 Hz), 3,28 (1 H, ddd, J = 28,3, 11,0, 5,4 Hz), 2,41 (1 H, m), 2,11 (1 H, m), 1,80 (1 H, m) y 1,44 (9 H, s).

(3R,4S)-3-Bencil dicarboxilato (6) 1-*terc*-butil 3-azido-4-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano-2-il)propil)pirrolidina-1,3-

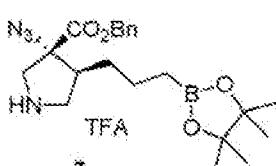


25 Una solución agitada de 3-bencil-1-(terc-butil)(3R,4S)-4-alil-3-azidopirrolidina-1,3-dicarboxilato (**5a**, 16,4 g, 42,4 mmol) en cloruro de metileno anhídrico (130 ml), bajo una atmósfera de nitrógeno, se trató con bis dicloruro de (1,5-ciclooctadieno)diiridio (I) (0,75 g, 1,12 mmol) y 1,2-bis(difenilfosfino)etano (0,894 g, 2,24 mmol) y la reacción se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente y luego se enfrió a -25 °C. Se añadió gota a gota 4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolano (9,83 ml, 67,75 mmol) y luego la reacción se dejó entibiar lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 20 h. Se añadió agua (60 ml) y la reacción se agitó durante 10 minutos, y luego el cloruro de metileno se eliminó bajo presión reducida. La fase acuosa restante se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhídrico, se filtró y se concentró al vacío. El sólido residual se pasó a través de una almohadilla corta de gel de sílice, se eluyó con 15 % a 30 % de acetato de etilo en hexano, para dar (3R,4S)-3-bencil 1-terc-butil 3-azido-4-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano-2-il)propil)pirrolidina-1,3-dicarboxilato (**6**, 12,5 g, 57 %). ^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ_{H} : 7,35 (5 H, m), 5,23 (2 H, m), 3,85 (1 H, dd, J = 39,3, 11,8 Hz), 3,60 (1 H, m), 3,37 (1 H, dd, J = 24,3, 11,8 Hz), 3,25 (1 H, ddd, J = 40, 10,6, 6,6 Hz), 2,33 (1 H, m), 1,43 (9 H, s), 1,39-1,26 (3 H, m), 1,21 (12 H, s), 1,07 (1 H, m) y 0,68 (2 H, m).

30

35

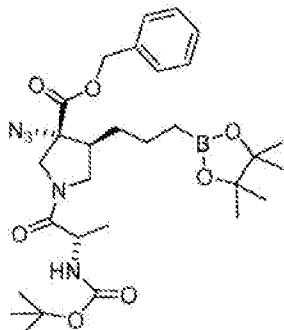
40 **(3R,4S)-3-Bencil-3-azido-4-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano-2-il)propil)pirrolidina-3-carboxilato, sal de ácido trifluoroacético (**7**)**



45 Una solución de (3R,4S)-3-bencil 1-terc-butil 3-azido-4-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano-2-il)propil)pirrolidina-1,3-dicarboxilato (**6**, 10,2 g, 19,8 mmol) se disolvió en cloruro de metileno anhídrico (160 ml), se enfrió a 0 °C y se trató con ácido trifluoroacético (40 ml). La mezcla de reacción luego se dejó entibiar, se agitó a temperatura ambiente durante 4 h y se concentró bajo presión reducida para dar un aceite viscoso. El aceite resultante se hizo azeótropo con tolueno seco (3 x 100 ml) para eliminar el ácido trifluoroacético residual y luego se secó bajo alto vacío para dar

(3R,4S)-3-bencil-3-azido-4-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano-2-il)propil)pirrolidina-3-carboxilato, sal de ácido trifluoroacético (**7**) como un aceite muy viscoso (10,56 g), que lentamente se convierte en un cristal. ¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ_H: 9,7 (1 H, br m (interc), NH), 7,55 (1 H, br s (interc), NH), 7,38 (5H, m), 5,31 (1 H, d, J = 11,7 Hz), 5,26 (1 H, d, J = 11,7 Hz), 3,77 (1 H, d, J = 12,5 Hz), 3,65 (1 H, dd, J = 11,8, 7,8 Hz), 3,32 (1 H, d, J = 12,4 Hz), 3,18 (1 H, m), 2,54 (1 H, m), 1,45-1,26 (3 H, m), 1,22 (12 H, s), 1,02 (1 H, m) y 0,63 (2 H, t, J= 7,4 Hz).

5 **(3R, 4S)-bencil-3-azido-1-((S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)propanoil)-4-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano-2-il)propil)pirrolidina-3-carboxilato (8).**



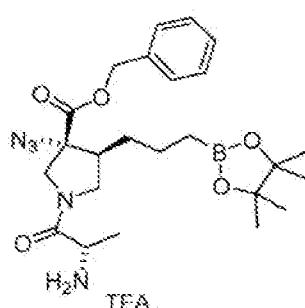
8

10

Una solución de la sal de TFA de (3R,4S)-bencil-3-azido-4-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano-2-il)propil)pirrolidina-3-carboxilato (**7**) (31,43 g, 59,48 mmol) en diclorometano anhídrico (400 ml) se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno seco. Se añadieron trietilamina (33,1 ml, 237,9 mmol), DMAP (200 mg, 1,64 mmol) y HOBt (200 mg, 1,49 mmol) y luego la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C. Se añadió Boc-L-Alanina (16,88 g, 89,22 mmol) como un sólido en una porción, y luego se añadió EDCI (17,1 g, 89,22 mmol) en 3 porciones a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora y luego se dejó entibiar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche a esta temperatura.

15 20 La mezcla de reacción se vertió en 300 ml de solución saturada de cloruro de amonio, se separó y luego la fase acuosa se extrajo (3 x 100 ml) con diclorometano. La fase orgánica combinada se lavó con agua (200 ml), salmuera (2 x 200 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío para dar un aceite amarillo pálido. La reacción se purificó en gel de sílice, se eluyó con un gradiente de acetato de etilo (20-50 %) en hexano, para proporcionar el compuesto del título (**8**) como un aceite incoloro (30,10 g, 51,41 mmol, 86 %) como una mezcla de rotámeros. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,30 (5 H, s), 5,35 (1 H, dd, J = 13,5, 8 Hz, NH), 5,25 (2 H, m), 4,35 (1 H, m), 4,12-3,30 (4 H, m), 2,42 (1 H, m), 1,45 (9 H, s), 1,37-1,18 (18 H, que incluye (3 H, d, J = 6,5 Hz) y 1,22 (12 H, s)), 1,07 (1 H, m) y 0,68 (2 H, m). LCMS (ESI +ve): C₂₉H₄₄BN₅O₇ m/z calculado 585,33, encontrado 586,5 (MH⁺), 530,5 (MH⁺ -iBu), 486,5 (MH⁺ - Boc).

25 30 **(3R, 4S)-bencil-1-((S)-2-aminopropanoil)-3-azido-4-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano-2-il)propil)pirrolidina-3-carboxilato, sal de TFA (9).**

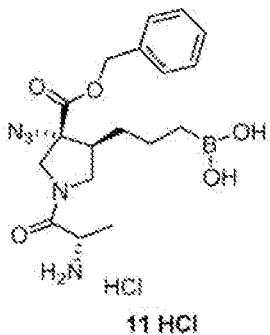


9

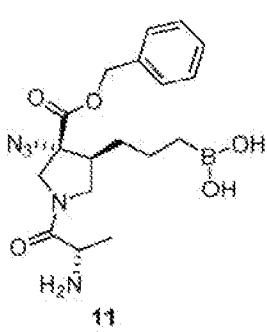
35 40 Una solución de (3R, 4S)-bencil-3-azido-1-((S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)propanoil)-4-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano-2-il)propil)pirrolidina-3-carboxilato (**8**) (30,04 g, 51,31 mmol) en diclorometano anhídrico (250 ml) se enfrió a 0 °C y luego una solución de TFA (50 ml) en diclorometano (50 ml) se añadió gota a gota durante 10 minutos. La solución se dejó entibiar a temperatura ambiente y luego se agitó a esta temperatura durante 3 horas, hasta que la TLC mostró un consumo completo del material de partida. La mezcla de reacción se concentró al vacío para dar un aceite amarillo pálido. Este aceite se disolvió en tolueno (100 ml) y se concentró. El procedimiento azeotrópico se repitió tres veces, para dar el producto, como la sal de TFA, (30,85 g) como un aceite amarillo pálido. ¹H-RMN

(400 MHz, D4-MeOH) δ: 7,39 (4 H, m), 7,15 (1 H, m), 5,29 (2 H, dd, *J* = 14, 12 Hz), 4,25-3,20 (5 H, m), 2,51 (1 H, m), 1,501,25 (6 H, que incluye 1,47 (1,5 H, d, *J* = 7,0 Hz) y 1,31 (1,5 H, d, *J* = 6,9 Hz (rotámeros de alanina))), 1,20 (12 H, s)), 1,07 (1 H, m) y 0,65 (2 H, m). LCMS (ESI +ve): C₂₄H₃₆BN₅O₅ m/z calculada 485,3, encontrada 486,2 (MH⁺).

- 5 **Ácido (3-((3S,4R)-1-((S)-2-aminopropanoil)-4-azido-4-((benxiloxi)carbonil)pirrolidin-3-il)propil)borónico, sal clorhidrato (11 HCl).**

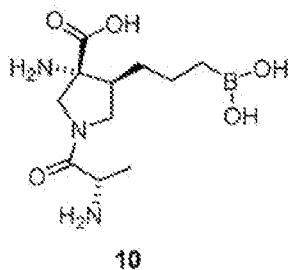


- 10 La sal de TFA de (3R, 4S)-bencil-1-((S)-2-aminopropanoil)-3-azido-4-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano-2-il)propil)pirrolidina-3-carboxilato (**9**) (30,76 g, 51,31 mmol), se disolvió en una mezcla bifásica de metanol (200 ml) y hexano (400 ml). Se añadió ácido isobutilborónico (18,31 g, 179,6 mmol) y luego ácido Clorhídrico 2 N (50,85 ml, 101,7 mmol). La mezcla de reacción se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 16 horas. La fase de metanol se separó y se lavó con hexano (5 x 100 ml) y luego se concentró al vacío para dar el ácido borónico (**11 HCl**), como la sal clorhidrato, como una espuma blanquecina. ¹H-RMN (400 MHz, D₂O) δ: 7,48-7,42 (5 H, m), 5,31 (2 H, m), 4,22 (1 H, dd, *J* = 13, 6,5 Hz), 3,95-3,10 (4 H, m), 2,71-2,51 (1 H, m), 1,40-1,25 (3 H, m), 1,25 - 0,98 (4 H, m que incluye 1,20 (1,5 H, d, *J* = 6,9 Hz) y 1,07 (1,5 H, d, *J* = 6,9 Hz (rotámeros de alanina))) y 0,69 (2 H, m). LCMS (ESI +ve): C₁₈H₂₆BN₅O₅ m/z calculada 403,2, encontrada 404,2 (MH⁺).
- 15
- 20 **Ácido (3-((3S, 4R)-1-((S)-2-aminopropanoil)-4-azido-4-((benxiloxi)carbonil)pirrolodin-3-il)propil)borónico (11).**



- 25 La sal clorhidrato del ácido (3-((3S, 4R)-1-((S)-2-aminopropanoil)-4-azido-4-((benxiloxi)carbonil)pirrolodin-3-il)propil)borónico (**11 HCl**), de la etapa anterior, se disolvió en 30 ml de agua y luego el pH de la solución se ajustó a pH 9 por la adición cuidadosa de carbonato de potasio sólido. La solución resultante se saturó con la adición de cloruro de sodio sólido y luego se extrajo con diclorometano (5 x 100 ml). La fase de diclorometano combinada se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío para dar el producto **11**, como su base libre, como un sólido espumoso blanco (19,4 g, 48,11 mmol, 94 %). ¹H-RMN (400 MHz, D4-MeOH) δ: 7,44 -7,36 (5 H, m), 5,31 (1 H, d, *J* = 1,8 Hz), 5,27 (1 H, d, *J* = 1,8 Hz) 4,05 (1 H, dd, *J* = 12, 5 Hz), 3,80 (1 H, m), 3,69-3,55 (2 H, m), 3,45-3,30 (1 H, m), 2,51 (1 H, m), 1,40-1,05 (7 H, m, que incluye 1,22 (1,5 H, d, *J* = 6,8 Hz) y 1,07 (1,5 H, d, *J* = 6,8 Hz (rotámeros de alanina))) y 0,63 (2 H, m). LCMS (ESI +ve): C₁₈H₂₆BN₅O₅ m/z calculada 403,2, encontrada 404,7 (MH⁺).
- 30

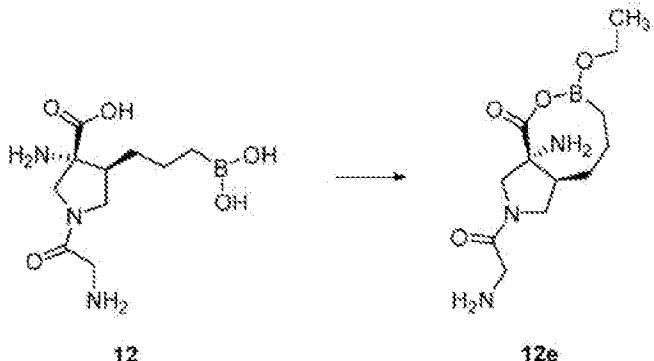
(3R, 4S)-3-amino-1-((S)-2-aminopropanoilo)-4-(3-boronopropil)-il)pirrolidina-3-carboxilato (10).



El éster azido bencílico, ácido (3-((3S,4R)-1-((S)-2-aminopropanoilo)-4-azido-4-((benziloxi)carbonil)pirrolodin-3-il)propil)borónico **11** (9,70 g, 24,06 mmol) se suspendió en una mezcla de agua (300 ml) y acetato de etilo (30 ml) y se agitó vigorosamente. Se añadió Paladio al 10 % en carbón vegetal (2,6 g, 0,1 eq) y luego la mezcla agitada se evacuó bajo vacío suave y se purgó con hidrógeno. El procedimiento de evacuación/purgado se repitió 3x para eliminar el aire e intercambiarlo con hidrógeno y luego la reacción se agitó vigorosamente durante la noche a temperatura ambiente bajo un globo de hidrógeno, momento en el cual, el análisis LCMS de una alícuota filtrada mostró la reducción completa de los grupos azida y éster de bencílico. La mezcla de reacción se puso bajo vacío para eliminar el hidrógeno y luego se purgó con nitrógeno, se filtró a través de una almohadilla de celite (con 3 lavados con agua) y luego la solución se concentró a aproximadamente 50 ml al vacío. La solución acuosa resultante se filtró a través de un filtro de 4 micras (para eliminar la traza de Pd) y luego se concentró al vacío para dar el compuesto del título **10** como un polvo blanco (6,45 g, 93 %). ^1H -RMN (400 MHz, D_2O) δ : 4,12 (1 H, m), 4,05 (1 H, m), 3,92 (1 H, m), 3,60-3,22 (2 H, m), 2,47-2,18 (1 H, m), 1,58-1,31 (6 H, m que incluye 1,46 (3 H, d, J = 6,9 Hz)), 1,24-1,19 (1 H, m) y 0,79 (2 H, m). LCMS (ESI +ve): $\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{BN}_3\text{O}_5$ m/z calculada 287,2, encontrada 269,9 ($\text{MH}^+ - \text{H}_2\text{O}$), 251,9 ($\text{MH}^+ - 2\text{H}_2\text{O}$) y (ESI -ve): $\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{BN}_3\text{O}_5$ m/z calculada 287,2, encontrada 267,7 ($\text{M}-\text{H}-\text{H}_2\text{O}$).

Conversión de **10** a etanolato de **10e** es como se describió en el Ejemplo 1, anteriormente.

20 (3R, 4S)-3-amino -1-((S)-2-aminoacetil)-4-(3-boronopropil)-il)pirrolidina-3-carboxilato (**12**) y (6aS,9aR)-8-(2-aminoacetil)-9a-amino-3-etoxioctahidro-[1,2]oxaborocino[6,7-c]pirrol-1(3H)-ona **12e**.

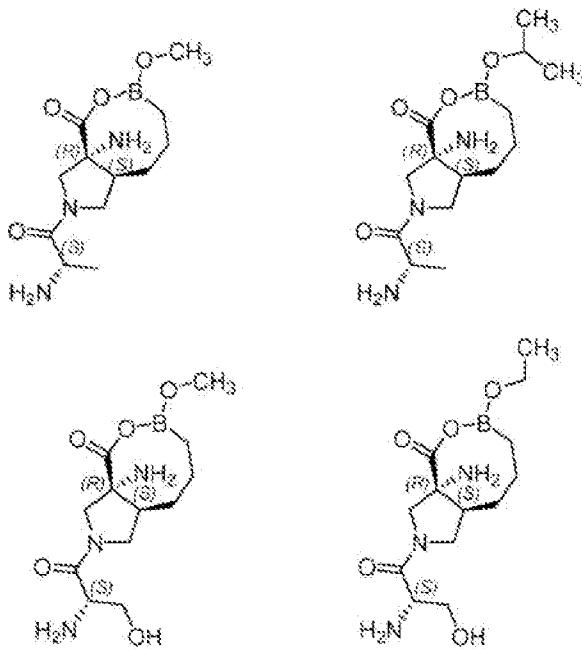


25 El compuesto **12** se preparó como se describió para **10** en el Ejemplo 2, mediante el uso de Boc glicina como el compañero de acoplamiento con **7**. El compuesto **12** (1,0 g, 3,7 mmol) se suspendió en suficiente etanol anhidro (~40 ml) para disolver completamente el material a 80 °C. Esta solución se calentó a 80 °C durante 2 h bajo una atmósfera de nitrógeno seco. El condensador de refluxo se cambió a un cabezal de destilación pequeño y la reacción se destiló (a presión atmosférica, con un tubo de secado DRIERITE® unido para excluir la humedad) hasta que la solución caliente comenzó a volverse turbia (aproximadamente 20 ml de etanol se recogieron durante la destilación). Se añadió etanol anhidro (20 ml) y luego la reacción se calentó a 80 °C y se agitó a 80 °C durante 4 h adicionales. El proceso de destilación se repitió hasta que la solución se volvió turbia (~20 ml de destilado recogido). Esto se repitió una vez más y la suspensión se dejó enfriar a TA. El sólido se filtró y se secó rápidamente por succión, y luego se secó adicionalmente bajo alto vacío (38 mTorr) a TA durante 2 h para dar el producto como un polvo blanquecino (986 mg) como una mezcla de rotámeros 2:1. ^1H -RMN (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$ (población de rotámero 2:1)) δ : 6,73-7,31 (4 H, interc), 3,84 (1 H, m), 3,57-3,71 (3 H, m), 3,48-3,21 (3 H, m), 3,,05 (0,67 H, dd, J = 11,8, 9,7 Hz), 2,88 (0,33 H, t, J = 11,5 Hz), 2,48-2,35 (1 H, m), 1,67-1,83 (2 H, m), 1,52-1,41 (1 H, m), 1,09-1,03 (3 H, m), 0,97 (1 H, m), 0,67 (1 H, dd, J = 14,9, 5,6 Hz, BCHH) y 0,42 (1 H, m, BCHH). ^{11}B -RMN (400 MHz, DMSO) δ : 7,78 ppm. FTIR (difracción de polvo) (cm^{-1}): 2912 (w), 1720 (s), 1645 (s), 1463 (s), 1269 (s), 1102 (s), 1063 (m), 1037 (m), 660 (s) y 573 (s).

40 *Ejemplo 4: Alcoholatos Cílicos Ilustrativos*

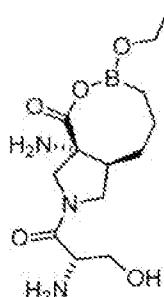
Los siguientes compuestos se prepararon como en el Ejemplo 1 (es decir, la conversión de **10** a **10e**) mediante calentamiento con el alcohol anhidro correspondiente bajo condiciones que eliminan el agua, tal como la destilación

azeotrópica:



5 *Ejemplo 5: Síntesis de Compuestos Selectos de la Descripción*

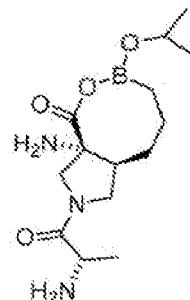
6aS, 9aR)-9a-amino-8-((S)-2-amino-3-hidroxipropanoil)-3-etoxyoctahidro-[1,2]oxaboro-cino{6,7-c}pirrol-1{3H}ona (R₁ = CH₂OH, R₂ = Et).



10

(6aS, 9aR)-9a-Amino-8-((S)-2-amino-3-hidroxipropanoil)-3-etoxyoctahidro-[1,2]oxaborocino{6,7-c}pirrol-1{3H}ona (R₁ = CH₂OH, R₂ = Et) se preparó de acuerdo con el procedimiento general mediante el uso del (3R, 4S)-3-amino-1-((S)-2-amino-3-hidroxipropanoil)-4-(3-boronopropil)-1-pirrolidina-3-carboxilato de serinamida como el material de partida y etanol como el solvente alcohólico, y se aisló como un polvo amarillo pálido, ¹H-RMN (400 MHz, d6-DMSO (población de rotámero 3:2)) δ: 6,86-6,97 (2H, interc), 3,84 (2 H, m), 3,60-3,68 (1 H, m), 3,48-3,35 (4 H, m), 3,22 (1 H, m), 3,11 (0,6 H, dd, J = 11,2, 10,4 Hz) y 2,80 (0,4 H, t, J = 11,6 Hz), 2,36 (0,6 H, m) y 2,31 (0,4 H, m), 1,83-1,65 (2 H, m), 1,481,36 (1 H, m), 1,08-1,03 (3 H, m, CH₃CH₂O), 0,96 (1 H, m), 0,64 (1 H, dd, J = 14,0, 4,5 Hz, BCHH) y 0,41 (1 H, m, BCHH). ¹¹B-RMN(400 MHz, DMSO) δ: 7,62 ppm. FTIR (difracción de polvo) (cm⁻¹): 1627 (s), 1459 (m), 1365 (m), 1063 (s), 589 (m).

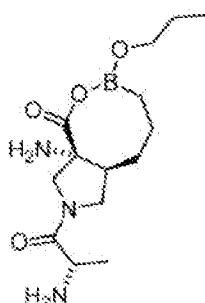
(6aS, 9aR)-9a-amino-8-((S)-2-aminopropanoil)-3-isopropoxioctahidro-[1,2]oxaborocino{6,7-c}pirrol-1{3H}ona (R₁ = Me, R₂ = i-Pr).



(6aS, 9aR)-9a-Amino-8-((S)-2-aminopropanoil)-3-isopropoxioctahidro-[1,2]oxaborocino{6,7-c}pirrol-1{3H}ona (R₁ = Me, R₂ = Et) se preparó de acuerdo con el procedimiento general mediante el uso de (3R, 4S)-3-amino -1-((S)-2-aminopropanoil)-4-(3-boronopropil)-il)pirrolidina-3-carboxilato de alaninamida como el material de partida y 2-propanol como el solvente alcohólico, y se aisló como un polvo amarillo pálido, ¹H-RMN (400 MHz, d6-DMSO (población de rotámero 3:2)) δ: 6,64-6,87 (2 H, interc), 3,73-3,81 (1 H, m), 3,56-3,66 (1 H, m), 3,37-3,49 (2 H, m), 3,16 (1 H, d, J = 12,9 Hz), 3,10 (0,6 H, dd, J = 10,8, 9,6 Hz) y 2,78 (0,4 H, t, J = 11,6 Hz), 2,43 (0,6 H, m) y 2,31 (0,4 H, m), 1,69 (2 H, m), 1,40 (1 H, m), 1,07 (3 H, d, J = 6,9 Hz, CH₃CHO), 1,02 (3 H, m), 1,00 (3 H, d, J = 6,1 Hz, CH₃CHO), 0,95 (1 H, m), 0,55 (1 H, dd, J = 14,7, 5,6 Hz, BCHH) y 0,38 (1 H, m, BCHH). ¹¹B-RMN (400 MHz, DMSO) δ: 8,24 ppm. FTIR (difracción de polvo) (cm⁻¹): 1723 (s), 1618 (s), 1459 (s), 1269 (s), 1129 (s), 1074 (m), 653 (m) y 579 (m).

(6aS, 9aR)-9a-amino-8-((S)-2-aminopropanoil)-3-propoxioctahidro-[1,2]oxaborocino{6,7-c}pirrol-1{3H}ona (R₁ = Me, R₂ = n-Pr).

15



(6aS, 9aR)-9a-Amino-8-((S)-2-aminopropanoil)-3-propoxioctahidro-[1,2]oxaborocino{6,7-c}pirrol-1{3H}ona (R₁ = Me, R₂ = n-Pr) se preparó de acuerdo con el procedimiento general mediante el uso de (3R, 4S)-3-amino -1-((S)-2-aminopropanoil)-4-(3-boronopropil)-il)pirrolidina-3-carboxilato de alaninamida como el material de partida y 1-propanol como el solvente alcohólico, y se aisló como un polvo amarillo pálido, ¹H-RMN (400 MHz, d6-DMSO (población de rotámero 3:2)) δ: 6,85-6,92 (2 H, interc), 3,81 (1 H, dd, J = 11,5, 6,3 Hz), 3,67 (0,6 H, dd, J = 9,6, 6,3 Hz) y 3,61 (0,4 H, dd, J = 11,3, 7,8 Hz), 3,51 (1 H, m), 3,42-3,32 (2 H, m) 3,20 (1 H, d, J = 12,6 Hz), 3,12 (0,6 H, dd, J = 11,7, 9,8 Hz) y 2,79 (0,4 H, t, J = 11,6 Hz), 2,40 (0,6 H, m) y 2,31 (0,4 H, m), 1,82-1,69 (2 H, m), 1,48-1,36 (3 H, m), 1,08 (3 H, m, CH₃CHN), 0,96 (1 H, m), 0,85-0,80 (3 H, m), 0,63 (1 H, dd, J = 14,6, 5,4 Hz, BCHH) y 0,41 (1 H, m, BCHH).

Ejemplo 6: Estudios de Biodisponibilidad Oral y potencia enzimática

30 Las soluciones de dosificación de los compuestos se prepararon a 2,5 y 5 mg/ml en agua. Ratones C57BL/6 hembra (16-20 g) de Charles River Laboratories (Hollister, California) se alojaron en jaulas durante al menos 3 días antes de la dosificación. Se proporcionó la dieta de roedores irradiados PicoLab 5053 *ad libitum* a lo largo del estudio. Los compuestos se administraron una vez a los animales apropiados por sonda oral ya sea a 25 o 50 mg/kg (10 ml/kg). Se recogieron muestras de sangre (3 animales por punto de tiempo) a los 30 min y 1, 2, 4, 8 h después de la dosis para los estudios de 25 mg/kg, y a 1 hora para los estudios de 50 mg/kg. Las muestras de sangre se mantuvieron en hielo húmedo y luego se centrifugaron durante 10 min en una centrífuga refrigerada. El plasma resultante se separó, se transfirió a tubos de polipropileno etiquetados y se almacenó congelado en un congelador para mantener por debajo de -70 °C hasta el análisis.

40 Las muestras de plasma se analizaron por un sistema LC-MS. Se mezclaron 50 µl de una muestra de plasma con 100 µl de acetonitrilo/agua (80:20) con TFA al 0,1 % que contenía 100 ng/ml de un estándar interno. La mezcla se sometió a agitación vortical y se centrifugó. Se transfirieron 30 µl del sobrenadante a una placa de 96 pocillos que contenía 90 µl de agua con ácido fórmico al 0,1 %. Se inyectaron 20 µl de la solución resultante en un LC/MS/MS SCIEX QTRAP4000 equipado con una fuente de ionización por electroaspersión para cuantificación.

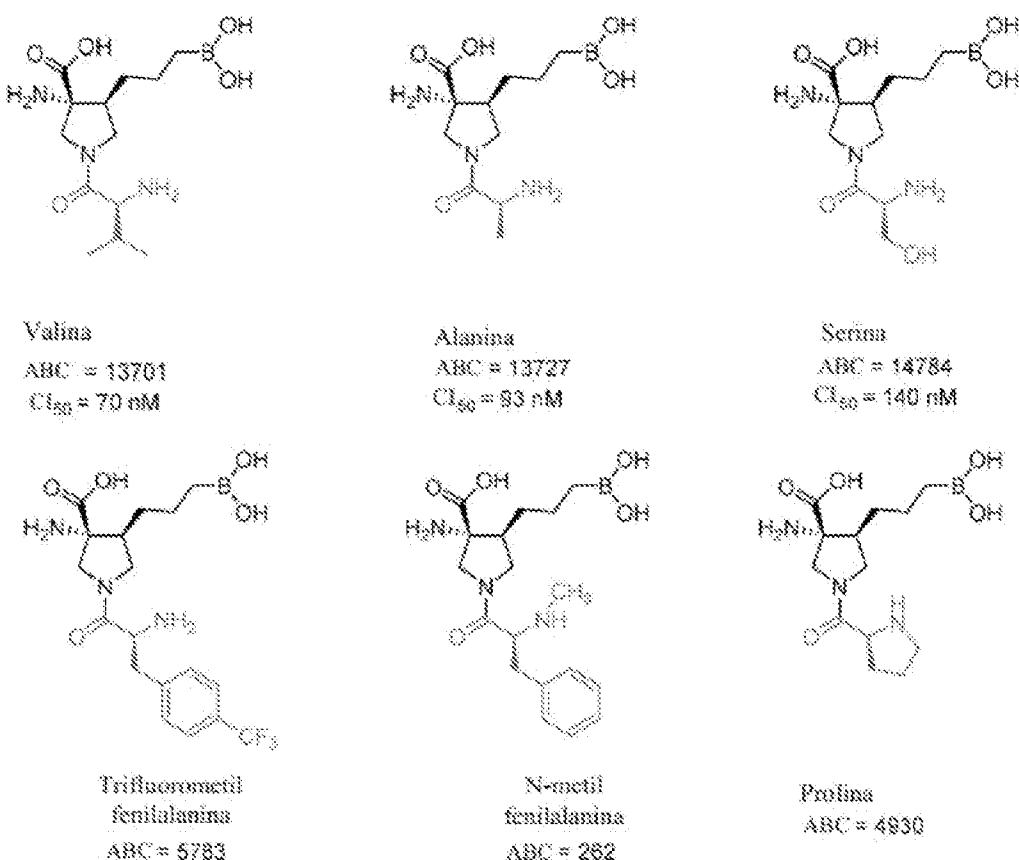
45 Los parámetros PK orales se calcularon por análisis no compartimental de los datos de concentración-tiempo mediante

el uso del software Phoenix WinNonLin 6.3 (Pharsight, Mountain View, CA). El área bajo la curva de concentración-tiempo (ABC) se estimó mediante el uso de un método trapezoidal lineal hacia arriba y logarítmico hacia abajo, calculado desde el tiempo de dosificación hasta la última concentración medible.

- 5 La inhibición de la arginasa-1 humana se determinó mediante el uso del ensayo descrito en la publicación. Van Zandt y otros, J Med. Chem. 2013, 56, 2586-2580, con las siguientes modificaciones: la Arginasa I recombinante humana se compró de Enzo Life Sciences y se ensayó a una concentración final de 80 ng/ml en un volumen total de reacción de 25 μ l. El tampón de reacción fue Tampón Fosfato Salino suplementado con Tx-100 al 0,01 %, 0,5 mM de DTT, 0,1 mM de CaCl₂, y 0,49 mM de MgCl₂. Después de que se añadieran los compuestos inhibidores diluidos, se iniciaron las reacciones mediante la adición del sustrato L-arginina a una concentración final de 20 mM seguido de incubación a 37 °C durante 30 minutos. Las reacciones se apagaron y la producción de urea se midió por la adición de 150 μ l de solución reveladora de urea de BioAssay Systems.
- 10

Los valores de ABC y IC_{50} de la inhibición de la arginasa-1 para compuestos ilustrativos se muestran más abajo:

15

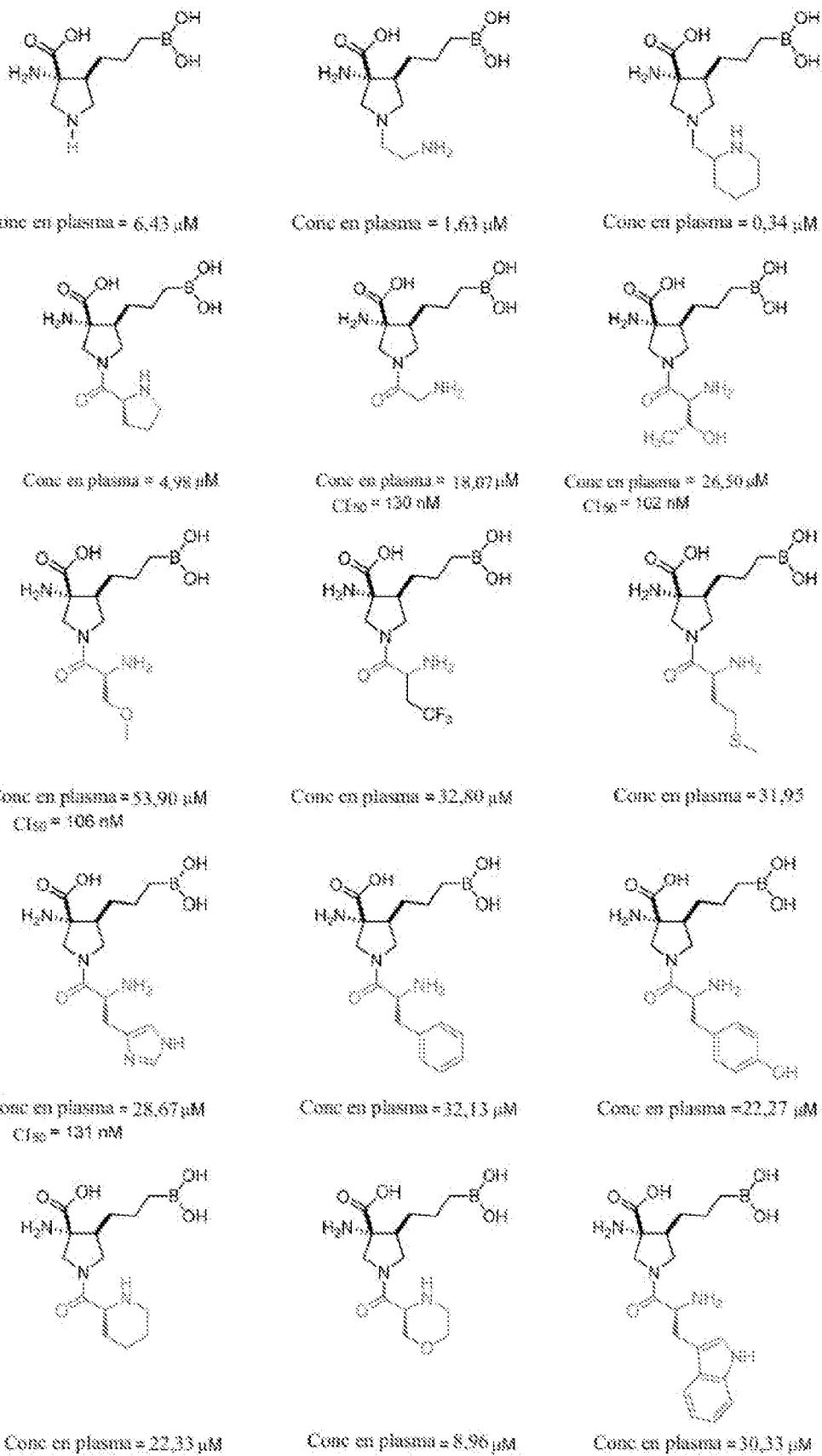


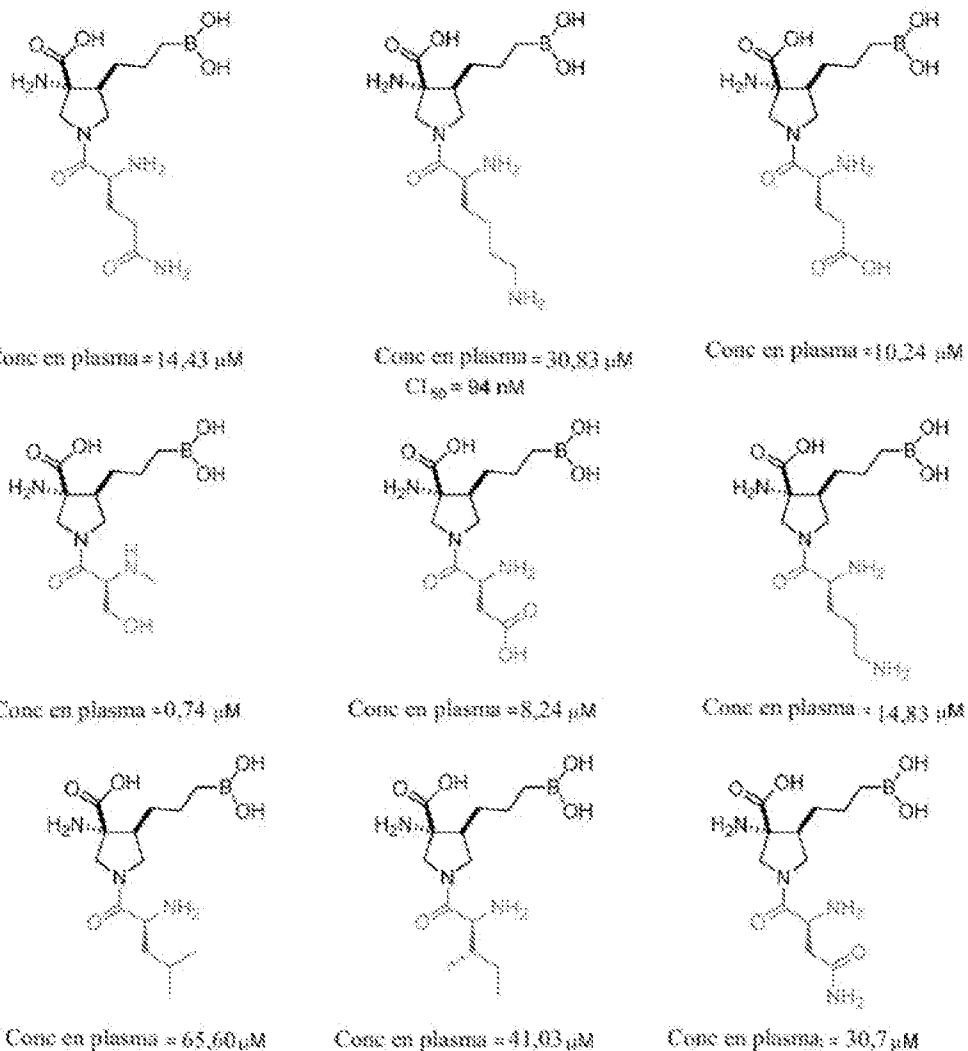
En comparación con los compuestos derivados de prolina, trifluorometil fenilalanina y N-metilfenilalanina, la exposición oral a los derivados de alanina, valina, y serina es más favorable.

20

Ejemplo 7: Estudios Farmacocinéticos

La farmacocinética de los compuestos de la descripción se estudió después de la administración de una dosis única (50 mg/kg) en un punto de tiempo único (1 hora) en ratones. Las concentraciones plasmáticas se determinaron como se describió en el Ejemplo 4. Los resultados para compuestos ilustrativos se muestran más abajo. Las IC_{50} de la arginasa-1 se proporcionan para compuestos seleccionados. Para estos casos, el isómero activo se preparó, y se usó para determinar la IC_{50} .





Ejemplo 8: Actividad Antitumoral de un Agente Único del Compuesto 10

5 **Estudio de Eficacia con carcinoma de pulmón de Lewis**

Ratones hembra C57.B1/6 (n=40) se implantaron por vía subcutánea con 1×10^6 células de carcinoma de pulmón de Lewis suspendidas en PBS. El día siguiente de la implantación, los ratones se aleatorizaron en 4 grupos de n=10 ratones para recibir los siguientes tratamientos dosificados por vía oral dos veces al día hasta el final del estudio: 1) Vehículo (agua); 2) Compuesto 10 a 50 mg/kg formulado en agua; 3) Compuesto 10 a 100 mg/kg formulado en agua; 10 o 4) Compuesto 10 a 200 mg/kg formulado en agua. Los tumores se midieron tres veces por semana con calibradores digitales y los volúmenes tumorales se calcularon con la siguiente fórmula: volumen tumoral (mm^3) = ($a \times b^2/2$) donde 'b' es el diámetro más pequeño y 'a' es el diámetro perpendicular más grande. ***Valor P < 0,001, ****Valor P < 0,0001 (prueba T de dos colas). Los resultados se muestran en la Figura 3.

15 **Estudio de Eficacia con Madison109**

Ratones hembra balb/c (n=20) se implantaron por vía subcutánea con 5×10^4 células de carcinoma de pulmón murino Madison109 suspendidas en PBS. El día siguiente de la implantación, los ratones se aleatorizaron en 2 grupos de 20 n=10 ratones para recibir los siguientes tratamientos dosificados por vía oral dos veces al día hasta el final del estudio: 1) Vehículo (agua); o 2) Compuesto 10 a 100 mg/kg formulado en agua. Los tumores se midieron tres veces por semana con calibradores digitales y los volúmenes tumorales se calcularon con la siguiente fórmula: volumen tumoral (mm^3) = ($a \times b^2/2$) donde 'b' es el diámetro más pequeño y 'a' es el diámetro perpendicular más grande. *Valor P < 0,05 (prueba T de dos colas). Los resultados se muestran en la Figura 4.

Estudio de Eficacia con B16

Ratones hembra C57.B1/6 (n=20) se implantaron por vía subcutánea 2×10^6 células de melanoma murino B16F10 suspendidas en PBS. El día siguiente de la implantación, los ratones se aleatorizaron en 2 grupos de n=10 ratones para recibir los siguientes tratamientos dosificados por vía oral dos veces al día hasta el final del estudio: 1) Vehículo (agua); o 2) Compuesto **10** a 100 mg/kg formulado en agua. Los tumores se midieron tres veces por semana con calibradores digitales y los volúmenes tumorales se calcularon con la siguiente fórmula: volumen tumoral (mm³) = (a x b²/2) donde 'b' es el diámetro más pequeño y 'a' es el diámetro perpendicular más grande. ***Valor P < 0,001 (prueba T de dos colas). Los resultados se muestran en la Figura 5.

5 *Ejemplo 9: Estudios de Terapia Combinada con 4T1*

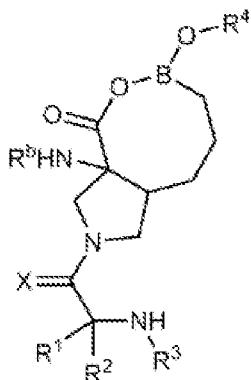
10 Ratones hembra balb/c (n=40) se implantaron en el panículo adiposo mamario con 1×10^5 células de carcinoma mamario murino 4T1 suspendidas en PBS. El día siguiente de la implantación, los ratones se aleatorizaron en 4 grupos de n=10 ratones cada uno para recibir los siguientes tratamientos: 1) Vehículo (agua) dosificado por vía oral dos veces al día hasta el final del estudio; 2) Compuesto **10** a 100 mg/kg formulado en agua dosificado por vía oral dos veces al 15 día hasta el final del estudio; 3) La combinación de anti-PD-1 (clona RMPI-14) dosificado IP a 5 mg/kg en los días 3, 6, y 9 después del implante más anti-CTLA-4 (clona 9H10) dosificado IP a 5 mg/kg en los días 2, 5, y 8 posdosis; o 4) la combinación triple del compuesto **10** más anti-PD-1 más anti-CTLA-4 en sus respectivos regímenes. Los tumores se midieron tres veces por semana con calibradores digitales y los volúmenes tumorales se calcularon con la siguiente fórmula: volumen tumoral (mm³) = (a x b²/2) donde 'b' es el diámetro más pequeño y 'a' es el diámetro perpendicular más grande. ***Valor P < 0,001 (prueba T de dos colas). El día 25, los ratones se sacrificaron y se perfundieron los pulmones con India Ink (25 % en PBS) luego se tomaron y se fijaron en etanol al 100 %: Mezcla de formalina tamponada neutra al 10 %: ácido acético a una relación de 10:1:0,5. El número de metástasis pulmonares se contó manualmente en un esquema a ciegas. Los resultados se muestran en la Figura 6.

20 25 *Ejemplo 10: Estudio de Análisis Termogravimétrico (TGA) sobre el Compuesto **10e***

En el estudio de TGA, una cantidad ponderada del compuesto **10e** se trató con cantidades crecientes de vapor de agua (aumento de la humedad) y se evaluó el impacto de la humedad sobre el peso de la muestra. La Figura 7 muestra la isoterma de adsorción (línea superior) y la isoterma de desorción (línea inferior) para el compuesto **10e**. Como se muestra en la Figura 7, un gráfico de TGA del compuesto **10e** muestra que el compuesto resiste la absorción de agua a aproximadamente un 60 % de humedad relativa. La baja absorción de humedad del compuesto **10e** facilita significativamente la fabricación del compuesto y la preparación de composiciones farmacéuticas que comprenden el compuesto.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que (a) tiene una estructura de Fórmula (I''):



5

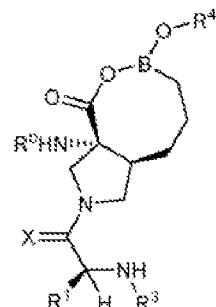
(I'');

o (b) es una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
en donde:

- 10 R^b es H o es un grupo seleccionado de alquilo, alquenilo, alquinilo, acilo, -C(O)O(alquilo), y -C(O)O(arilo), en donde dicho grupo está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxi, halo, haloalquilo, alcoxi, -SH, -S-(alquilo), -SeH, -Se-(alquilo), arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, amino, ácido carboxílico, éster, guanidino y amido;
X es O o S;
- 15 R¹ y R² se seleccionan cada uno independientemente de H o un grupo seleccionado de alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, (cicloalquil)alquilo, heterocicloalquilo, (heterocicloalquil)alquilo, arilo, heteroarilo, aralquilo y heteroaralquilo, en donde dicho grupo está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxi, halo, haloalquilo, alcoxi, -SH, -S-(alquil), -SeH, -Se-(alquilo), arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, amino, ácido carboxílico, éster, guanidino y amido; o
- 20 R¹ y R² se toman junto con los átomos que intervienen para formar un anillo de 3 a 7 miembros, en donde el anillo de 3 a 7 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxi, halo, haloalquilo, alcoxi, -SH, -S-(alquilo), -SeH, -Se-(alquilo), arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, amino, ácido carboxílico, éster, guanidino y amido; y
- 25 R³ es H o alquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxi, halo, haloalquilo, alcoxi, -SH, -S-(alquilo), -SeH, -Se-(alquilo), arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, amino, ácido carboxílico, éster, guanidino y amido; o R¹ y R³ se toman junto con los átomos que intervienen para formar un anillo de 5 a 7 miembros, en donde el anillo de 5 a 7 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxi, halo, haloalquilo, alcoxi, -SH, -S-(alquilo), -SeH, -Se-(alquilo), arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, amino, ácido carboxílico, éster, guanidino y amido; y
- 30 R⁴ es H o alquilo (C₁-C₆).

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R² es H.

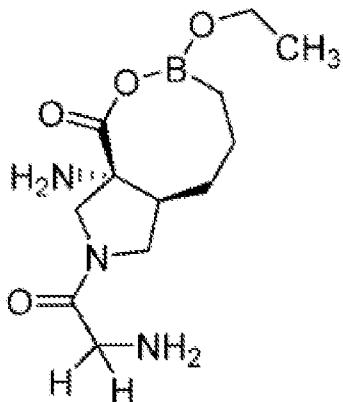
35 3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, que (a) tiene una estructura de fórmula (Ie):



(Ie)

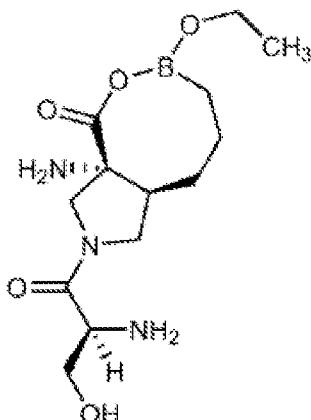
o (b) es una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 5 4. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde R^b es H o alquilo o acilo, preferentemente en donde R^b es H.
- 5 5. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde X es O.
- 10 6. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde R¹ es aralquilo, heteroaralquilo, (cicloalquil)alquilo o (heterocicloalquil)alquilo.
7. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde R¹ es una cadena lateral de aminoácido de Arg, His, Lys, Asp, Glu, Ser, Thr, Asn, Gln, Cys, Sec, Gly, Val, Ile, Leu, Met, Phe, Tyr o Trp.
- 15 8. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde R³ es H.
9. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde R⁴ es metilo, etilo, propilo o isopropilo.
- 20 10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que (a) tiene la siguiente estructura:



o (b) es una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

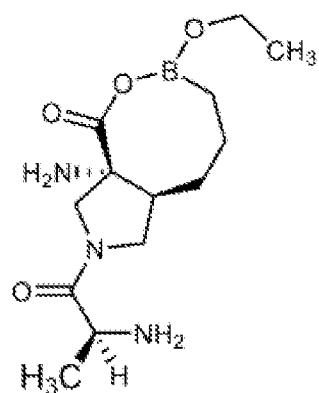
- 25 11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que (a) tiene la siguiente estructura:



- 30 30 o (b) es una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

12. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en donde el compuesto es cristalino.

- 35 13. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que (a) tiene la siguiente estructura:



o (b) es una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el compuesto es cristalino.

5 14. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 13, que tiene un nivel de pureza de más del 98 % en peso.

15. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 para usar en el tratamiento o la prevención del cáncer.

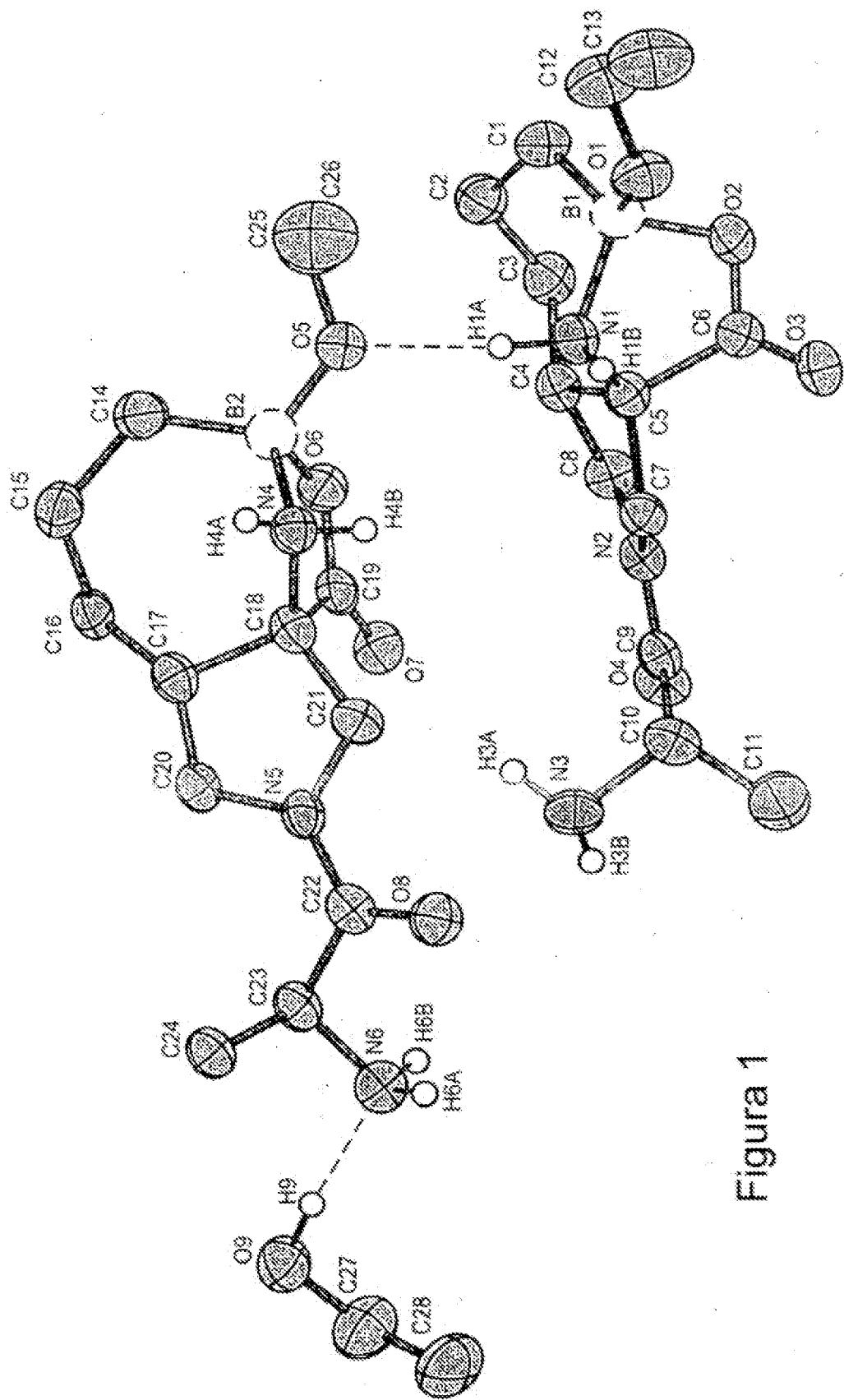


Figura 1

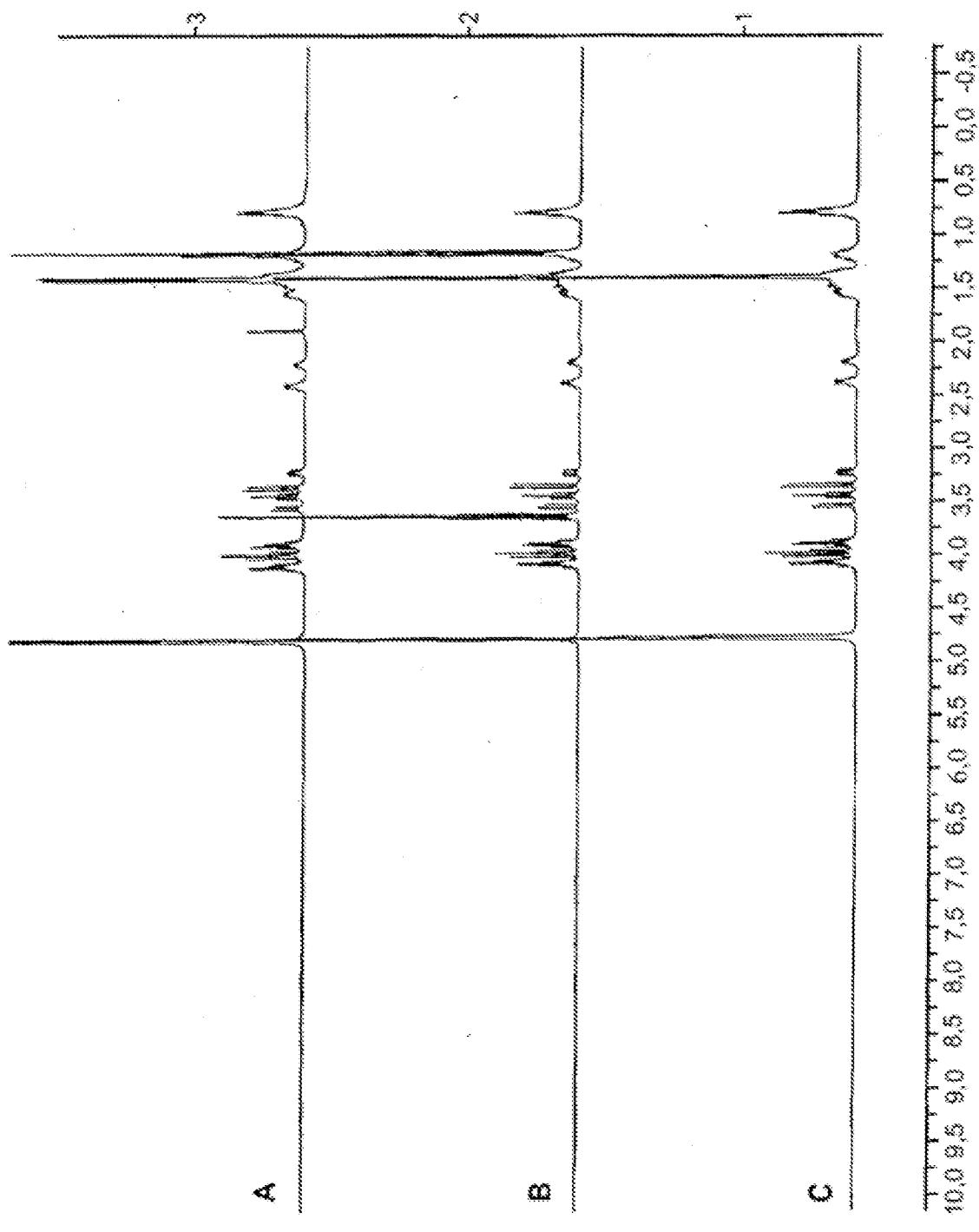


Figura 2

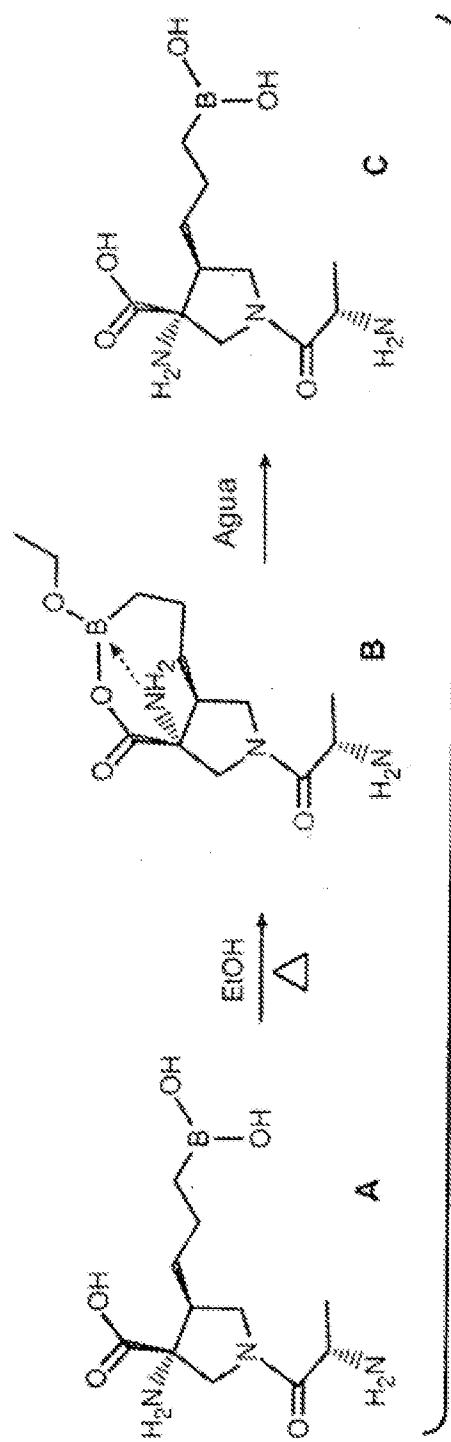


Figura 2 (Continuación)

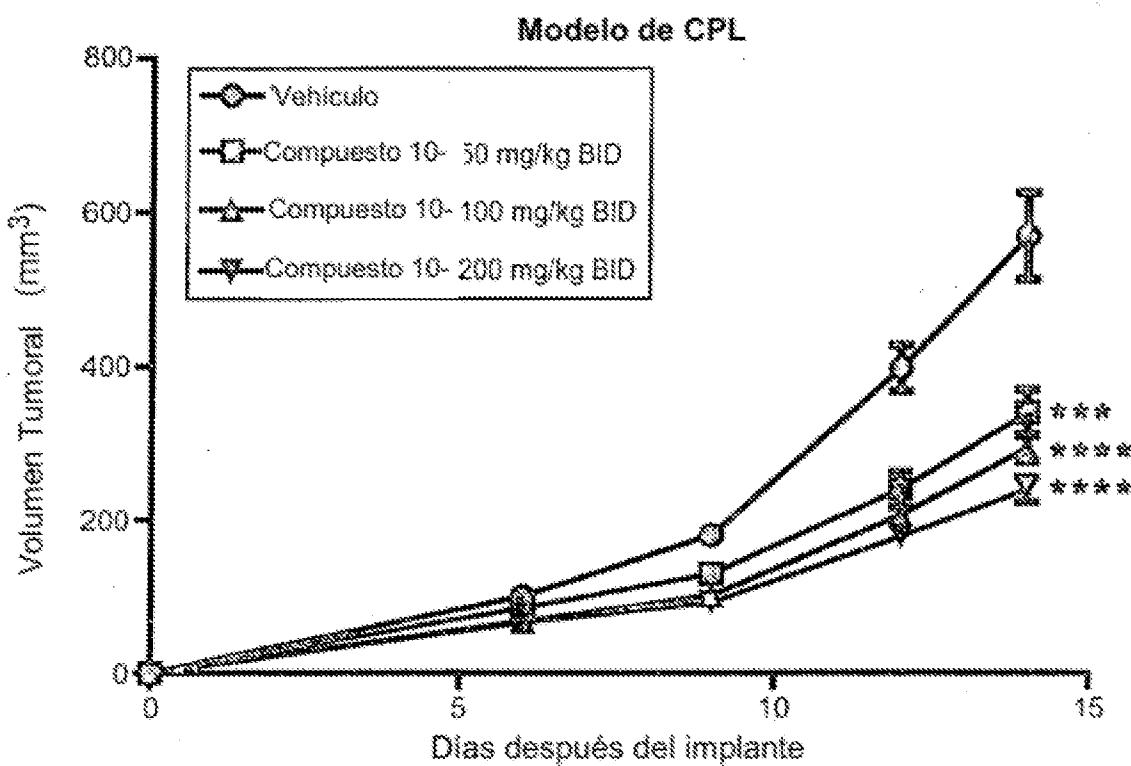


Figura 3

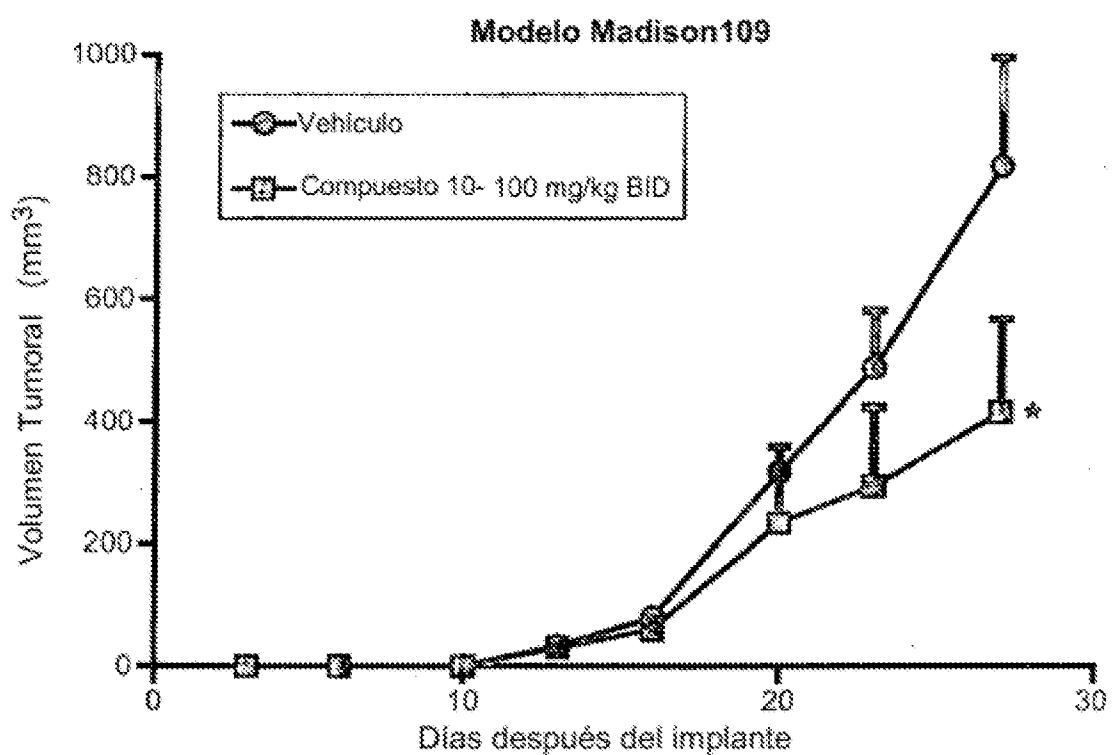
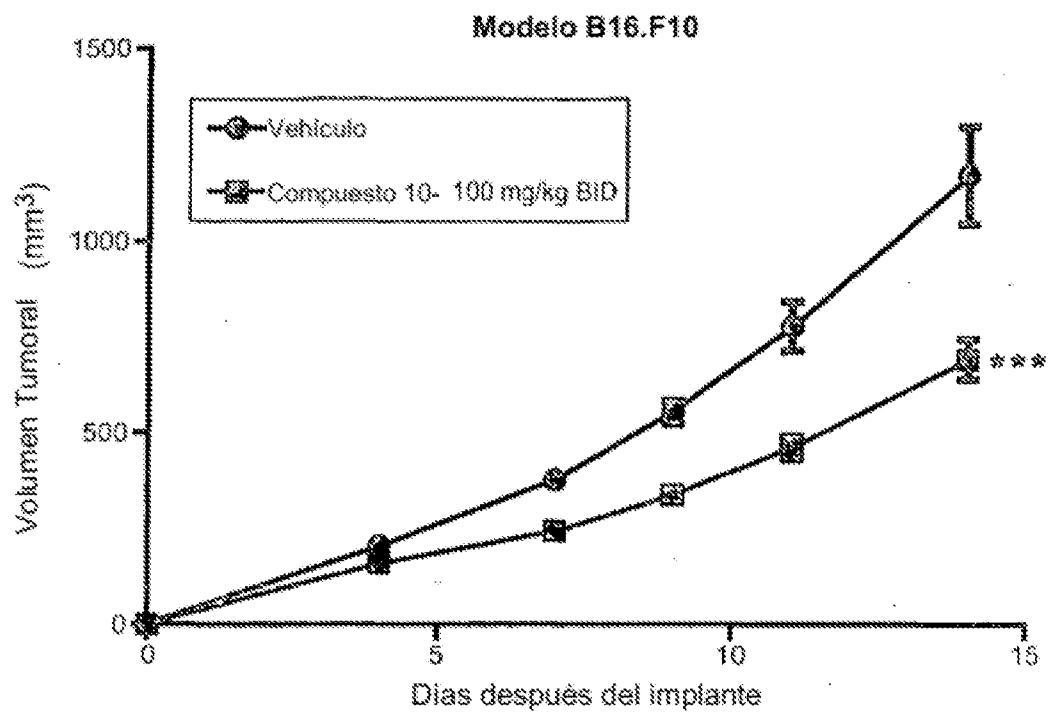
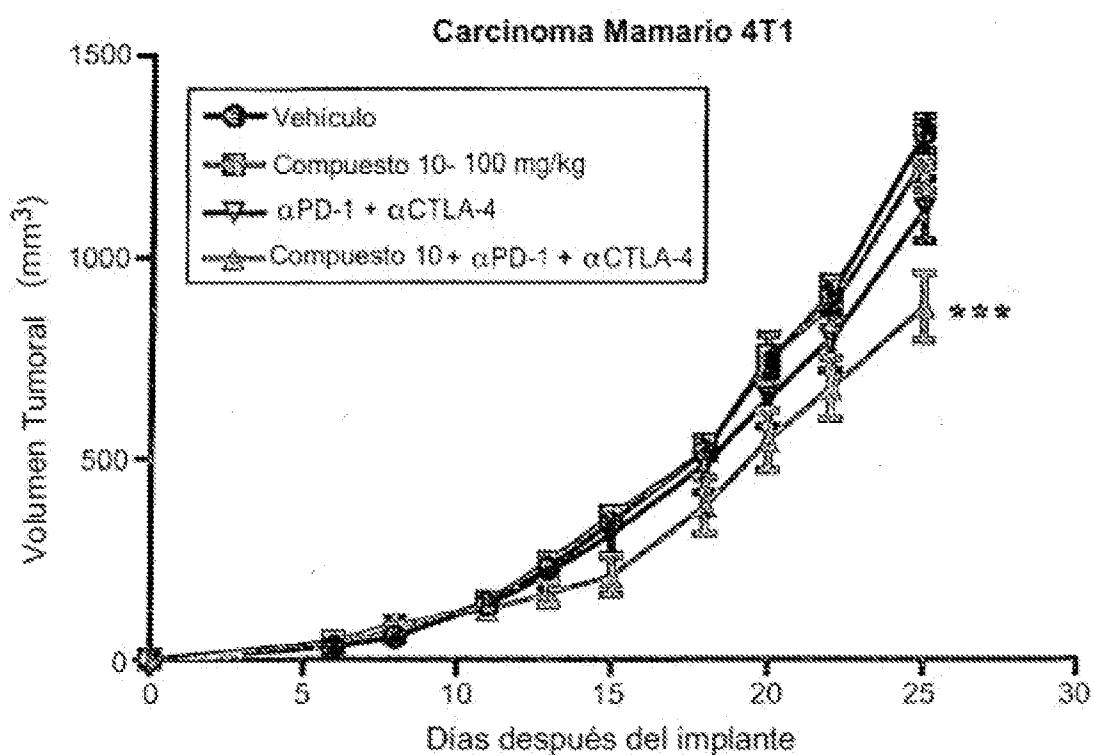
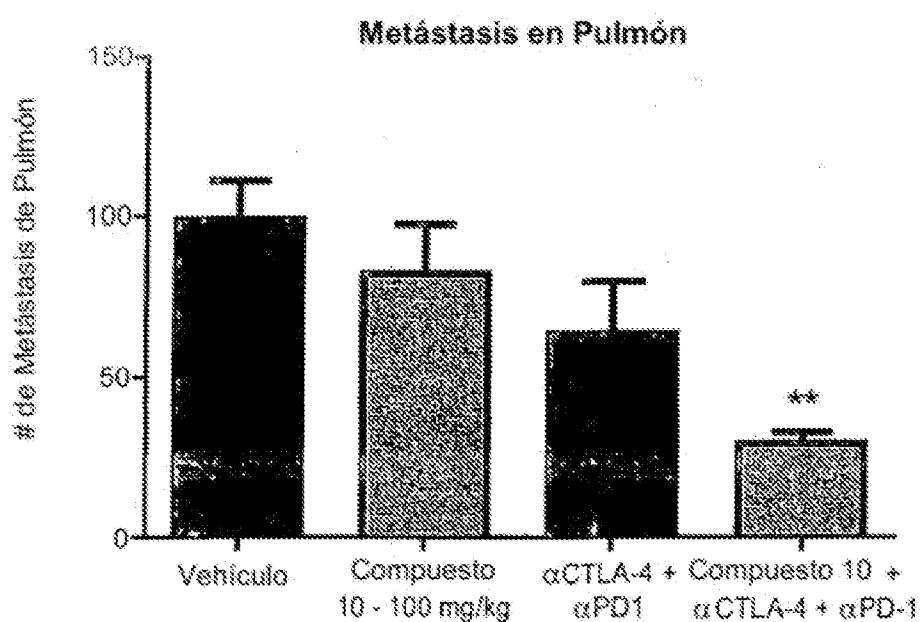


Figura 4



**Figura 6A****Figura 6B**

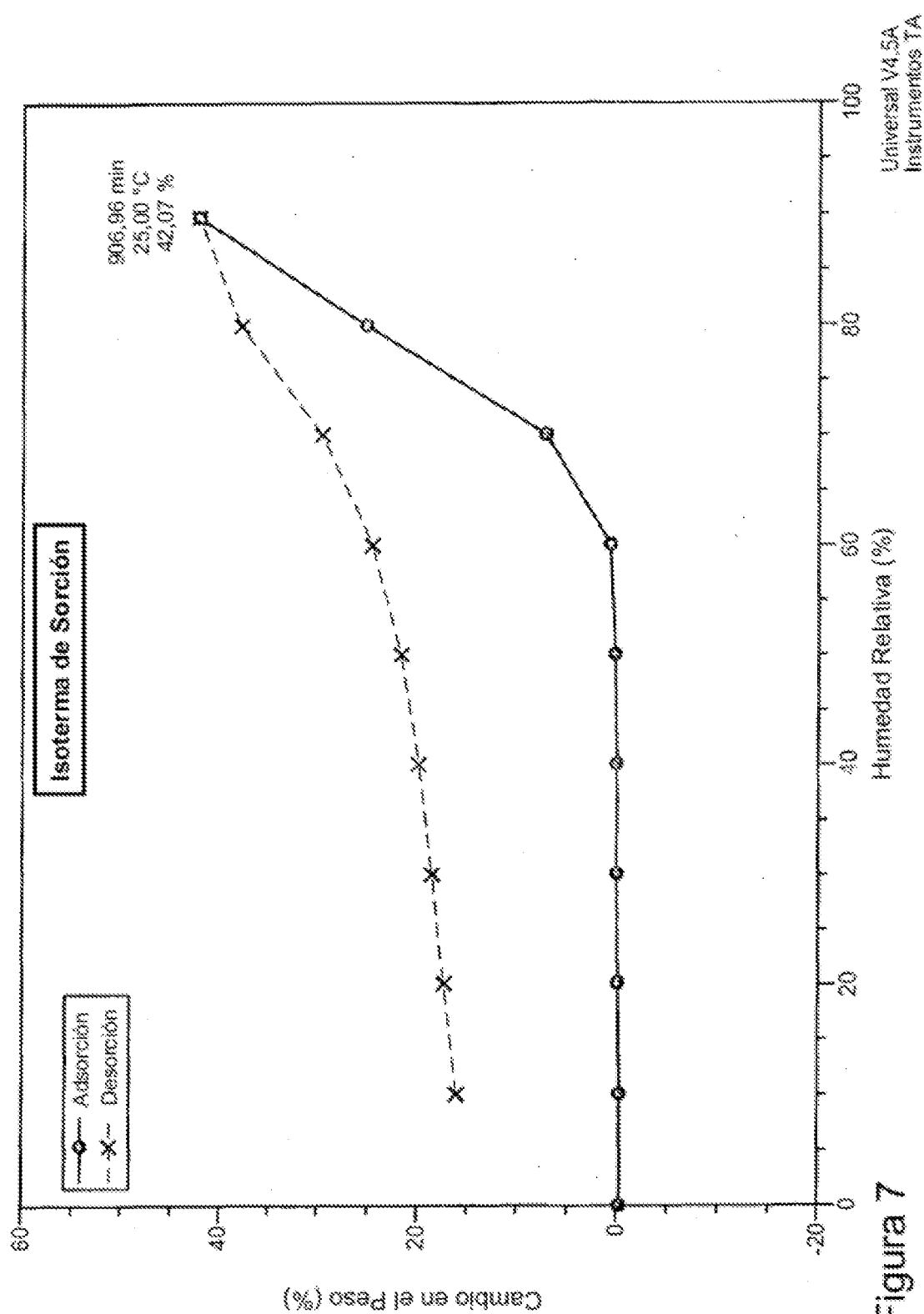


Figura 7