

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 808 988**

51 Int. Cl.:

**C07F 5/02** (2006.01)  
**C07F 5/04** (2006.01)  
**A61K 31/69** (2006.01)  
**A61P 35/00** (2006.01)  
**A61K 39/395** (2006.01)  
**A61K 45/06** (2006.01)  
**C07K 16/28** (2006.01)  
**A61K 39/00** (2006.01)

12

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.10.2016 PCT/US2016/059342**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **04.05.2017 WO17075363**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.10.2016 E 16860883 (4)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.05.2020 EP 3368541**

54 Título: **Composiciones y métodos para inhibir la actividad arginasa**

30 Prioridad:

**30.10.2015 US 201562248632 P**  
**22.01.2016 US 201662281964 P**  
**15.04.2016 US 201662323034 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**02.03.2021**

73 Titular/es:

**CALITHERA BIOSCIENCES, INC. (100.0%)**  
**343 Oyster Point Boulevard Suite 200**  
**South San Francisco, CA 94080, US**

72 Inventor/es:

**SJOGREN, ERIC, B.;**  
**LI, JIM;**  
**VAN ZANDT, MICHAEL y**  
**WHITEHOUSE, DARREN**

74 Agente/Representante:

**FERNÁNDEZ POU, Felipe**

**ES 2 808 988 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 arginasa

5 Esta solicitud reivindica el beneficio de prioridad para la solicitud de Patente Provisional de Estados Unidos Núm. 62/248,632, presentada el 30 de octubre de 2015; la solicitud de Patente Provisional de Estados Unidos Núm. 62/281,964, presentada el 22 de enero de 2016; y la solicitud de Patente Provisional de Estados Unidos Núm. 62/323,034, presentada el 15 de abril de 2016.

Antecedentes

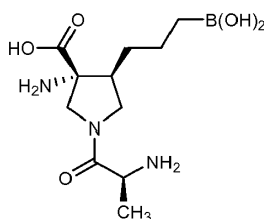
10 El cáncer se caracteriza por el crecimiento incontrolado de células en el cuerpo, lo que conlleva a la invasión de órganos esenciales y, a menudo, a la muerte. Inicialmente, el tratamiento farmacológico del cáncer utilizaba agentes citotóxicos no específicos que atacaban todas las células que se dividen rápidamente, incluyendo a las células normales. Estos agentes citotóxicos no específicos tienen efectos antitumorales, pero su uso a menudo está limitado por las elevadas toxicidades. A medida que ha evolucionado la comprensión de las proteínas y las vías que permiten que las células cancerosas prosperen, se han desarrollado nuevos agentes más específicos que bloquean proteínas específicas que se activan en las células cancerosas.

20 Un campo emergente para el desarrollo de la terapéutica que aborda los desafíos presentados en el tratamiento del cáncer es la inmunooncología, también conocida como inmunología tumoral. Ciertos tipos de tumores desarrollan mecanismos para evadir de la destrucción por el sistema inmune del cuerpo. La inmunología tumoral es un área terapéutica enfocada en activar el sistema inmunitario del cuerpo para atacar y eliminar tumores. El aminoácido 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 reducen en el microambiente del tumor por la arginasa, una enzima producida y secretada por neutrófilos y células supresoras derivadas de células mieloides (MDSC) que se acumulan en pacientes con cáncer de múltiples histotipos. De hecho, se han observado 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 con 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, promoviendo así la actividad antitumoral de las células T citotóxicas.

35 El documento WO 2012/058065 A1 describe el compuesto 54 y su uso en el tratamiento del cáncer. El número de registro CAS 1374395-07-9 se refiere a un compuesto con nombre de índice CA "ácido 3-pirrolidinacarboxílico,3-amino-4-(3-boronopropil)-1- [(5,7-dicloro-1,2,3,4-tetrahidro-3-isoquinolinil) carbonil]-, (3R,4S)-rel-", Fecha de entrada STN: 24 de mayo de 2012 (Última actualización: 28 de mayo de 2012).

Resumen de la invención

40 La invención proporciona un compuesto que tiene la estructura:



50 o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

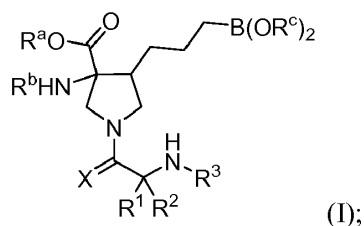
55 En determinadas modalidades, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende el compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En determinadas modalidades, la invención además proporciona la composiciones farmacéuticas que comprende el compuesto de la invención y un portador farmacéuticamente aceptable.

60 En determinadas modalidades, la invención proporciona un compuesto de la invención para usar en un método de tratamiento del cáncer, el método comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

65 El compuesto de la invención es uno de una clase de compuestos inhibidores de la arginasa que tienen una estructura de la fórmula (I):

5



10 o un profármaco o sal farmacéuticamente aceptable de este;

en donde:

15  $R^a$  es H o se selecciona de alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, (cicloalquil) alquilo, (heterocicloalquil) alquilo, arilo, heteroarilo, aralquilo y heteroaralquilo opcionalmente sustituidos;

$R^b$  es H o se selecciona de alquilo, alquenilo, alquinilo, acilo,  $-C(O)O(\text{alquilo})$  y  $-C(O)O(\text{arilo})$  opcionalmente sustituidos;

20 cada  $R^c$  se selecciona independientemente de H o alquilo, o dos grupos  $R^c$  se presentan junto con los átomos intermedios  $-O-B-O-$  para formar un anillo opcionalmente sustituido que contiene boro;

X es O o S;

25  $R^1$  y  $R^2$  se seleccionan independientemente de H y alquilo opcionalmente sustituido,

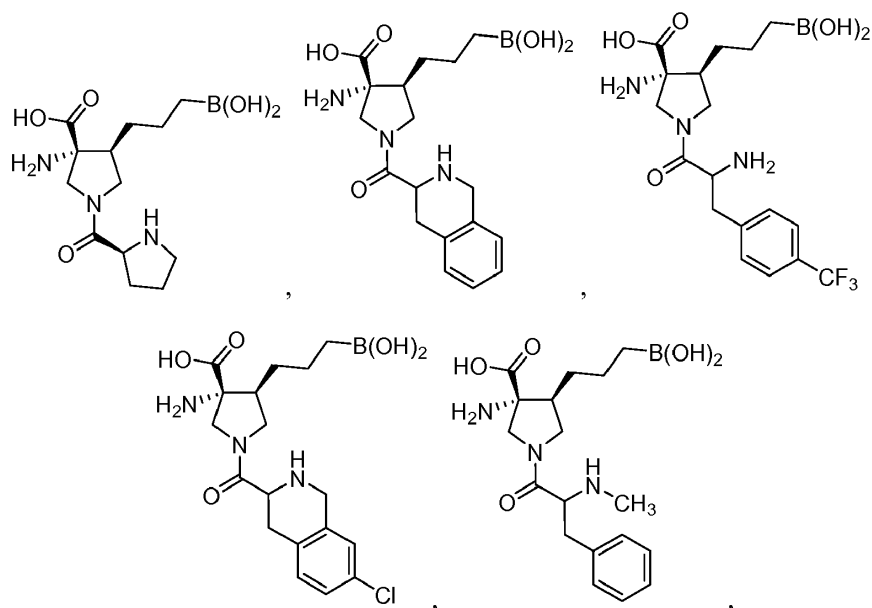
alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, (cicloalquil)alquilo, heterocicloalquilo, (heterocicloalquil)alquilo, arilo, heteroarilo, aralquilo y heteroaralquilo;

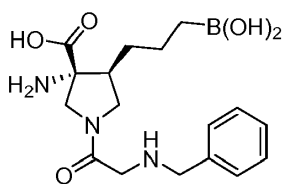
30 o  $R^1$  y  $R^2$  se presentan junto con los átomos intermedios para formar un anillo de 5 a 7 miembros opcionalmente sustituido; y

$R^3$  es H o alquilo opcionalmente sustituido;

35 o  $R^1$  y  $R^3$  se presentan junto con los átomos intermedios para formar un anillo de 5 a 7 miembros opcionalmente sustituido;

en donde el compuesto no es:





o

Breve descripción de los dibujos

La figura 1 es un gráfico que representa el volumen del tumor a lo largo del tiempo. El compuesto 10 inhibidor de la arginasa, administrado como un agente único, ralentiza el crecimiento tumoral con relación al control en ratones implantados con células de carcinoma de pulmón de Lewis.

La figura 2 es un gráfico que representa el volumen del tumor a lo largo del tiempo. Las células de carcinoma de pulmón murino Madison 109 se implantaron en ratones balb/c y los ratones se dosificaron por vía oral con el vehículo o el inhibidor de la arginasa Compuesto 10 BID (N=10 por grupo).

La figura 3 es un gráfico que representa el volumen del tumor a lo largo del tiempo. Las células de melanoma murino B16F10 se implantaron en ratones C57.B1/6 y los ratones se dosificaron por vía oral con el vehículo o el inhibidor de la arginasa Compuesto 10 BID (N=10 por grupo).

La figura 4 consta de los paneles A y B, y representa el crecimiento de células de carcinoma mamario 4T1 implantadas ortotópicamente en ratones hembra balb/c y tratadas con cualquier 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 5 es un gráfico que representa el volumen del tumor a lo largo del tiempo. Se implantaron por vía subcutánea  $1 \times 10^6$  células de melanoma murino B16.F10 en ratones hembra C57.B1/6. El día 2, los ratones se asignaron al azar a los siguientes grupos de n=10 ratones; 1) Vehículo PO BID; 2) Compuesto 10, 100 mg/kg PO BID; 3) Epacadostat, 100 mg/kg PO BID; o 4) Compuesto 10 y Epacadostat (100 mg/kg PO BID cada uno). Los tumores se midieron con calibradores tres veces por semana y el volumen del tumor se calculó utilizando la fórmula volumen del tumor ( $\text{mm}^3$ ) =  $(a \times b^2/2)$  donde 'b' es el diámetro más pequeño y 'a' es el diámetro perpendicular más grande. \*Valor P <0,05 (ANOVA).

La figura 6 es un gráfico que representa el volumen del tumor a lo largo del tiempo. Se implantaron por vía subcutánea  $1 \times 10^6$  células de carcinoma de colon murino CT26 en ratones balb/c hembra. El día 2, los ratones fueron asignados al azar a los siguientes grupos de n = 10 ratones; 1) Vehículo PO BID a partir del día 2; 2) Compuesto 10, 100 mg/kg PO BID a partir del día 2; 3) Gemcitabina, 50 mg/kg IP los días 10 y 16; o 4) Compuesto 10 y Gemcitabina en sus respectivos regímenes. Los tumores se midieron con calibradores tres veces por semana y el volumen del tumor se calculó utilizando la fórmula volumen del tumor ( $\text{mm}^3$ ) =  $(a \times b^2/2)$  donde 'b' es el diámetro más pequeño y 'a' es el diámetro perpendicular más grande. \*Valor P <0,05 (ANOVA).

La figura 7 es un gráfico que representa el volumen del tumor a lo largo del tiempo. Se implantaron por vía subcutánea  $1 \times 10^6$  células de carcinoma de colon murino CT26 en ratones balb/c hembra. El día 2, los ratones se asignados al azar a los siguientes grupos de n=10 ratones; 1) Vehículo PO BID; 2) Compuesto 10, 100 mg/kg PO BID; 3) anti-PD-L1 (clon 10f.9g2), 5 mg/kg IP los días 5, 7, 9, 11, 13 y 15; o 4) Compuesto 10 y anti-PD-L1. Los tumores se midieron con calibradores tres veces por semana y el volumen del tumor se calculó utilizando la fórmula volumen del tumor ( $\text{mm}^3$ ) =  $(a \times b^2/2)$  donde 'b' es el diámetro más pequeño y 'a' es el diámetro perpendicular más grande.

La figura 8 representa el porcentaje de supervivencia en el tiempo. Se implantaron por vía subcutánea  $5 \times 10^4$  células de carcinoma de pulmón murino madison 109 en ratones balb/c hembra. El día 2, los ratones se asignaron al azar a los siguientes grupos de n=10 ratones; 1) Vehículo PO BID; 2) Compuesto 10, 100 mg/kg PO BID; 3) Radiación de todo el cuerpo (rayos X) 2 gy en los días 10-14 y días 17-21; o 4) Compuesto 10 y radiación. Los tumores se midieron con calibradores dos veces por semana y el volumen del tumor se calculó utilizando la fórmula volumen del tumor ( $\text{mm}^3$ ) =  $(a \times b^2/2)$  donde 'b' es el diámetro más pequeño y 'a' es el diámetro perpendicular más grande. \*Valor P <0,05 (prueba de log-rango).

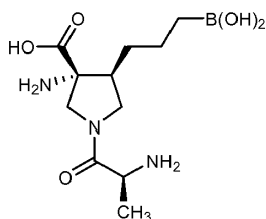
Descripción detallada de la invención

La presente invención proporciona un inhibidor de molécula pequeña de arginasa.

Compuestos de la Invención

La invención proporciona un compuesto que tiene la estructura:

5

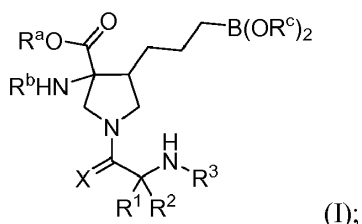


10

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

El compuesto de la invención es uno de una clase de compuestos que tienen una estructura de la fórmula (I):

15



(I);

25 o un profármaco o sal farmacéuticamente aceptable de este;

en donde:

30 R<sup>a</sup> es H o se selecciona de alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, (cicloalquil) alquilo, (heterocicloalquil) alquilo, arilo, heteroarilo, aralquilo y heteroaralquilo opcionalmente sustituidos;

R<sup>b</sup> es H o se selecciona de alquilo, alquenilo, alquinilo, acilo, -C(O)O(alquilo) y -C(O)O(arilo) opcionalmente sustituidos;

35 cada R<sup>c</sup> se selecciona independientemente de H o alquilo, o dos grupos R<sup>c</sup> se presentan junto con los átomos intermedios -O-B-O- para formar un anillo opcionalmente sustituido que contiene boro;

X es O o S;

40 R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> cada uno se selecciona independientemente de H y alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, (cicloalquil) alquilo, heterocicloalquilo, (heterocicloalquil) alquilo, arilo, heteroarilo, aralquilo y heteroaralquilo opcionalmente sustituidos; o

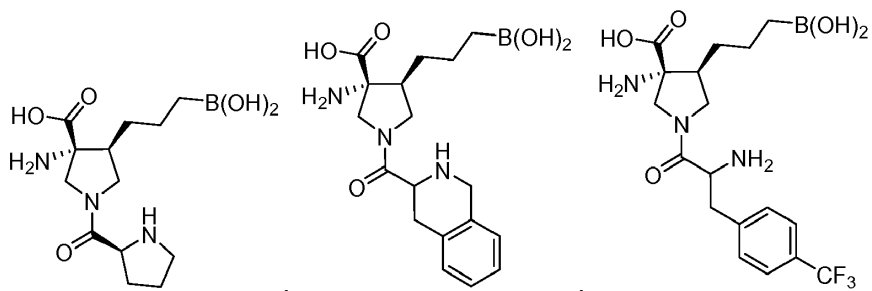
R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se presentan junto con los átomos intermedios para formar un anillo de 5 a 7 miembros opcionalmente sustituido; y

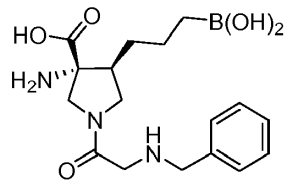
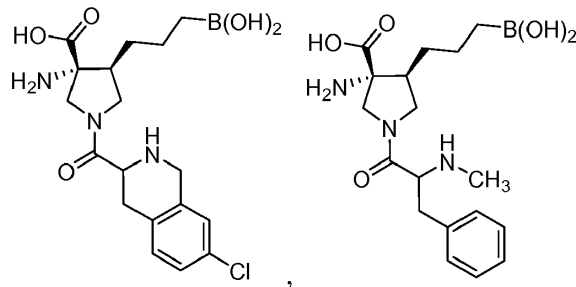
45 R<sup>3</sup> es H o alquilo opcionalmente sustituido;

o R<sup>1</sup> y R<sup>3</sup> se presentan junto con los átomos intermedios para formar un anillo de 5 a 7 miembros opcionalmente sustituido;

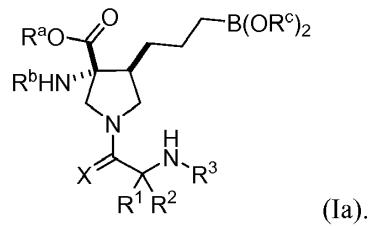
en donde el compuesto no es:

50

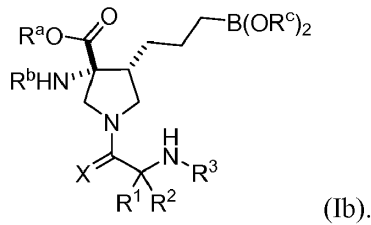




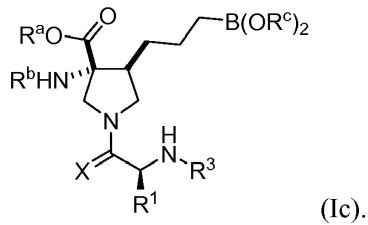
El compuesto de la invención también es uno de una subclase de compuestos que tiene una estructura de la fórmula (Ia):



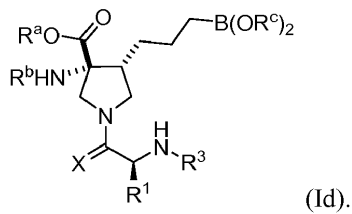
Otra subclase de compuestos tiene una estructura de la fórmula (Ib):



El compuesto de la invención también es uno de una subclase de compuestos que tiene una estructura de la fórmula (Ic):

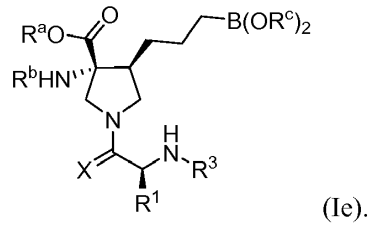


Otra subclase de compuestos tiene una estructura de fórmula (Id):



El compuesto de la invención también es uno de una subclase de compuestos que tiene una estructura de la fórmula (Ie):

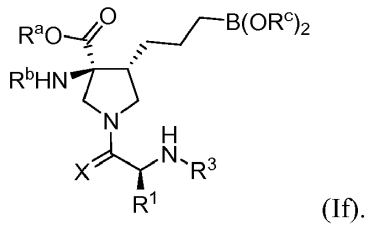
5



10

Otra subclase de compuestos tiene una estructura de fórmula (If):

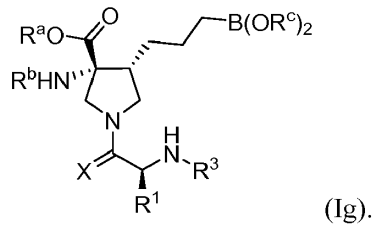
15



20

Otra subclase de compuestos tiene una estructura de la fórmula (Ig):

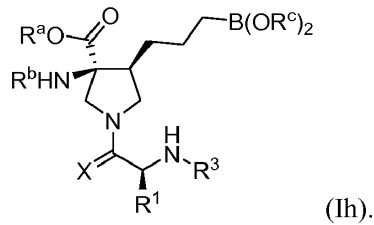
25



30

Otra subclase de compuestos tiene una estructura de la fórmula (Ih):

35



40

45

En cualquiera de las fórmulas (I), (Ia) y (Ib), R<sup>2</sup> puede ser H.

En cualquiera de las fórmulas anteriores, R<sup>a</sup> puede ser H o alquilo opcionalmente sustituido.

50 En cualquiera de las fórmulas anteriores, R<sup>b</sup> puede ser H o alquilo o acilo opcionalmente sustituidos.

En cualquiera de las fórmulas anteriores, R<sup>c</sup> puede ser H para cada caso.

55 En cualquiera de las fórmulas anteriores, dos grupos R<sup>c</sup> pueden presentarse juntos para formar un dioxaborolano, dioxaborolanona, dioxaborolandiona, dioxaborinano, dioxaborinanona o dioxaborinandiona opcionalmente sustituidos.

En cualquiera de las fórmulas anteriores, X puede ser O.

60 En cualquiera de las fórmulas anteriores, si R<sup>1</sup> es H, entonces R<sup>3</sup> puede no ser bencilo.

En cualquiera de las fórmulas anteriores, R<sup>1</sup> puede ser H.

En cualquiera de las fórmulas anteriores, si R<sup>1</sup> es bencilo, entonces R<sup>3</sup> puede no ser metilo.

65 R<sup>1</sup> puede ser aralquilo, heteroaralquilo, (cicloalquil) alquilo o (heterocicloalquil) alquilo opcionalmente sustituido.

R<sup>1</sup> puede ser aralquilo o heteroaralquilo opcionalmente sustituido.

R<sup>1</sup> puede ser bencilo.

5 R<sup>1</sup> puede no estar sustituido con bencilo por -CF<sub>3</sub>.

R<sup>1</sup> puede ser heteroaralquilo, tal como -CH<sub>2</sub>-(1*H*-imidazol-4-ilo).

10 En cualquiera de las fórmulas anteriores R<sup>1</sup> puede ser alquilo, alquenilo o alquinilo opcionalmente sustituido.

R<sup>1</sup> puede ser alquilo, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de hidroxilo, halo, haloalquilo, alcoxi, -SH, -S- (alquilo), -SeH, -Se- (alquilo), arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, amino, ácido carboxílico, éster, guanidino y amido.

15 R<sup>1</sup> puede ser alquilo, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de hidroxilo, halo, haloalquilo, alcoxi, -SH, -S- (alquilo), -SeH, -Se- (alquilo), heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, amino, ácido carboxílico, éster, guanidino y amido.

20 R<sup>1</sup> puede ser alquilo, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de hidroxilo, alcoxi, haloalquilo y -S-(alquilo).

R<sup>1</sup> puede seleccionarse de cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo opcionalmente sustituidos.

25 R<sup>1</sup> puede ser una cadena lateral de aminoácidos de Arg, His, Lys, Asp, Glu, Ser, Thr, Asn, Gln, Cys, Sec, Gly, Ala, Val, Ile, Leu, Met, Phe, Tyr o Trp.

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> puede presentarse junto con los átomos intermedios para formar un anillo de 5 a 7 miembros opcionalmente sustituido.

30 R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> puede presentarse junto con los átomos intermedios para formar un anillo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido, como un anillo de 3 miembros.

R<sup>3</sup> puede ser H.

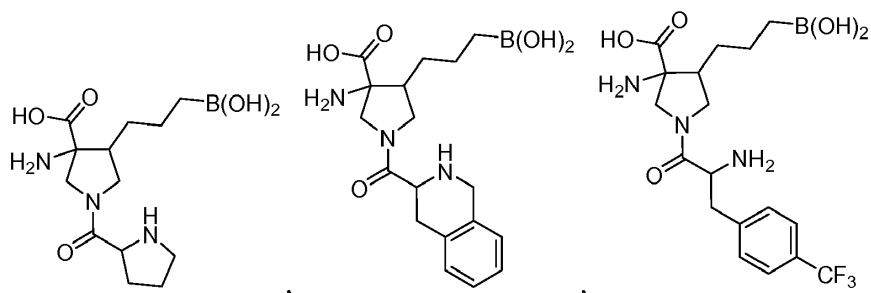
35 R<sup>1</sup> y R<sup>3</sup> puede presentarse junto con los átomos intermedios para formar un anillo sustituido de 5 miembros.

R<sup>1</sup> y R<sup>3</sup> puede presentarse junto con los átomos intermedios para formar un anillo de 6 o 7 miembros opcionalmente sustituido.

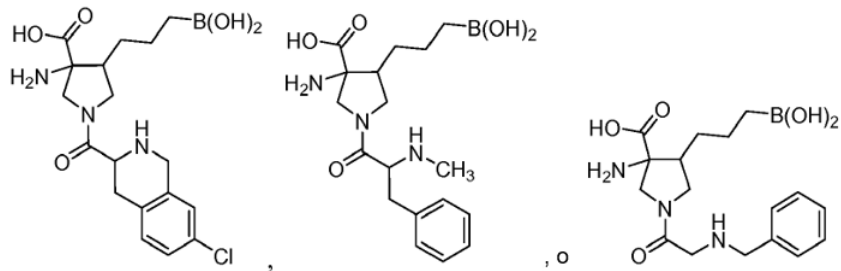
40 Opcionalmente, R<sup>1</sup> y R<sup>3</sup>, cuando se presentan junto con los átomos intermedios, no forman un anillo de tetrahidroisoquinolinilo, por ejemplo,



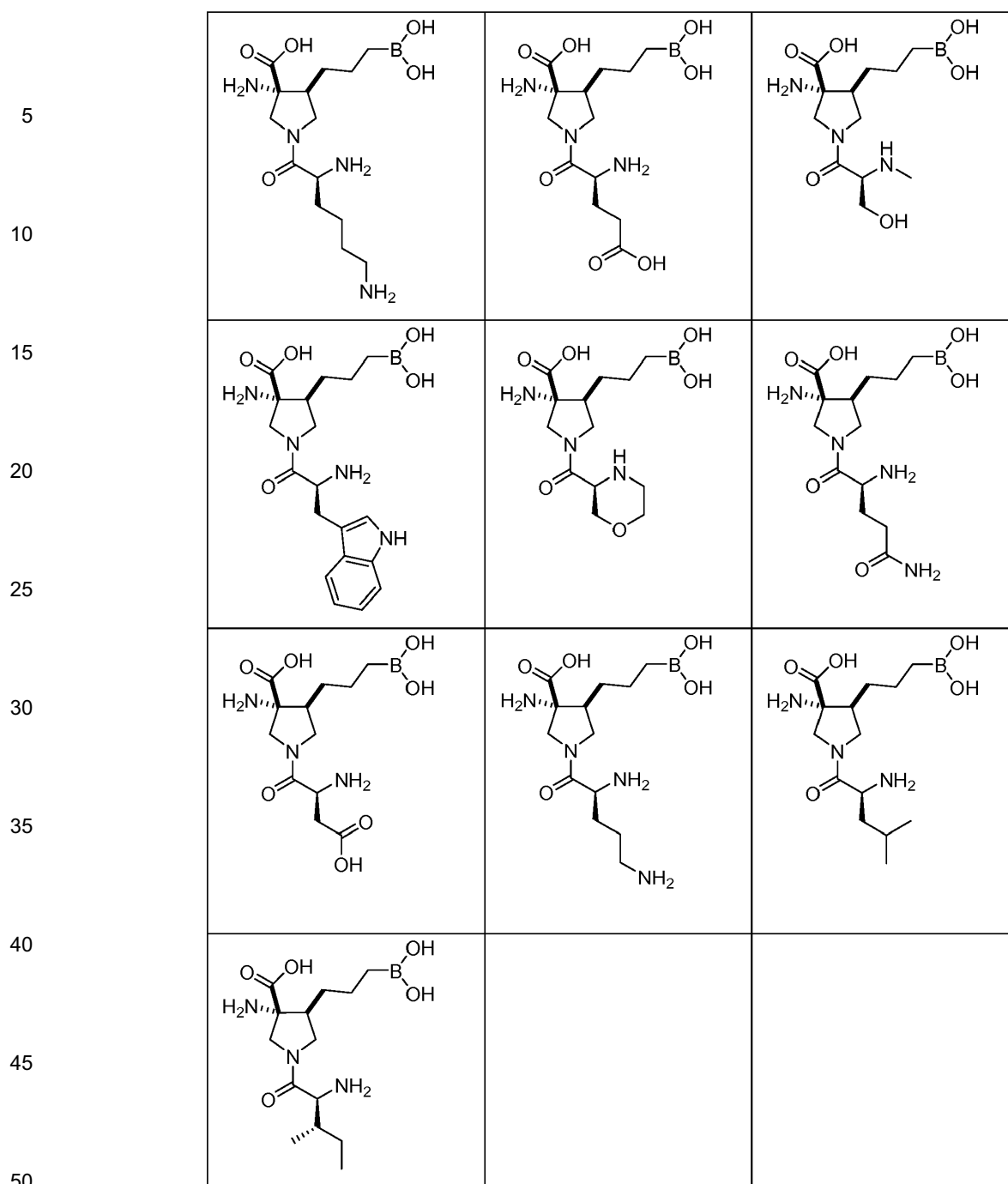
50 Opcionalmente, el compuesto de fórmula (I) no es:







La clase de compuestos que tienen una estructura de la fórmula (I) puede tener una estructura seleccionada entre:

o un profármaco o sal farmacéuticamente aceptable de este.

55 El compuesto de la invención puede proporcionarse a través de un profármaco, por ejemplo, en donde un hidroxilo en el compuesto original se presenta como un éster o un carbonato, un ácido carboxílico presente en el compuesto original se presenta como un éster, o se presenta un grupo amino como una amida. El profármaco puede metabolizarse al compuesto original activo in vivo (por ejemplo, el éster se hidroliza al correspondiente hidroxilo o ácido carboxílico).

60 El ácido borónico puede existir en forma de anhídrido cíclico o lineal. El ácido borónico puede existir en forma de un anillo anhídrido de 6 miembros, y también se conoce como boroxina.

Los compuestos inhibidores de la arginasa pueden ser racémicos. Los compuestos inhibidores de la arginasa pueden enriquecerse en un enantiómero. Por ejemplo, un compuesto puede tener más del 30 % ee, 40 % ee, 50 % ee, 60 % ee, 70 % ee, 80 % ee, 90 % ee, o incluso 95 % o más ee.

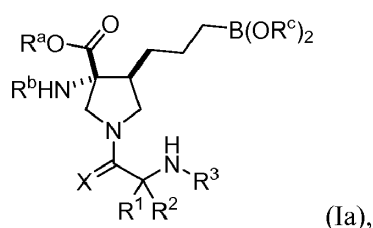
65

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

El exceso enantiomérico del estereocentro que posee R<sup>1</sup> puede ser al menos 40 % ee, 50 % ee, 60 % ee, 70 % ee, 80 % ee, 90 % ee, 92 % ee, 94 % ee, 95 % ee, 96 % ee, 98 % ee o más ee.

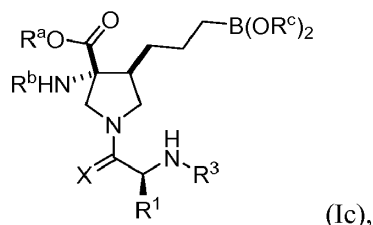
Como se usa en la presente, los enlaces simples representados sin estereoquímica no indican la estereoquímica del compuesto. El compuesto de la fórmula (I) proporciona un ejemplo de un compuesto para el que no se indica estereoquímica.

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),

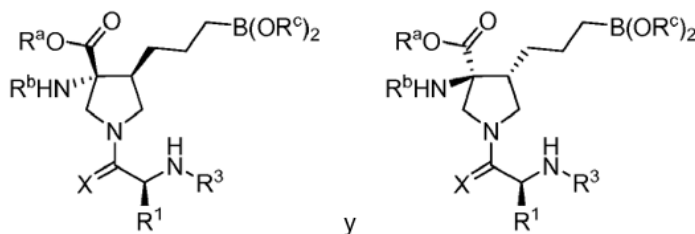


los enlaces en negrita no en cuña indican que el grupo -CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup> grupo y el grupo (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>B(O<sup>c</sup>)<sub>2</sub> se configuran para ser *cis* entre sí, pero los enlaces en negrita, no en cuña, no representan la configuración absoluta (es decir, *R* o *S*) del compuesto.

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),



el enlace en cuña en negrita indica la configuración absoluta del estereocentro al que está unido, mientras que los enlaces no en cuña en negrita indican que el grupo -CO<sub>2</sub>R<sup>umay</sup> y el grupo (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>B(O<sup>c</sup>)<sub>2</sub> se configuran *cis* entre sí, pero no indican la configuración absoluta de esos estereocentros. Por lo tanto, el compuesto de la fórmula (Ic) representa dos isómeros en total:



Una preparación terapéutica de un compuesto de la fórmula (I) 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. El compuesto enriquecido en un enantiómero puede estar 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 de compuestos. Por ejemplo, si una composición o mezcla de compuestos 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 el 2 % del segundo enantiómero.

5 Una preparación terapéutica puede enriquecerse para proporcionar predominantemente un diastereómero de un compuesto de fórmula (I). 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.

10 El compuesto de la invención puede exhibir un perfil farmacocinético mejorado con relación a los inhibidores de arginasa existentes.

El compuesto de la invención puede exhibir una biodisponibilidad mejorada con relación a los inhibidores de arginasa existentes.

### 15 Usos Médicos

Varios enfoques específicos para la activación de células T se muestran considerablemente prometedores de manera reciente en el tratamiento de tumores. Uno de estos enfoques implica la activación de las células T mediante el bloqueo del antígeno de superficie de las células T CTLA-4 por el anticuerpo ipilimumab. Un segundo enfoque consiste en evitar la activación de los puntos de control inmunitarios mediante el bloqueo de la interacción de la proteína 1 de muerte celular programada, o PD-1, expresada 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 mediante el suministro de factores estimulantes importantes o nutrientes como el triptófano.

25 Se demostró que los inhibidores de la indoleamina dioxigenasa, o IDO, restauran el triptófano extracelular sin el cual el receptor de células T no puede activarse. La arginina, como el triptófano, es un aminoácido fundamental para la función de las células T citotóxicas. Sin arginina, las células T citotóxicas específicas de tumor no pueden expresar un receptor funcional de células T 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 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. Determinadas modalidades de la presente invención proporcionan un método para tratar el cáncer aumentando los niveles de arginina en un microambiente tumoral, permitiendo de esta manera la activación de las células T citotóxicas del cuerpo.

35 Una forma de aumentar los niveles de arginina en el microambiente tumoral es inhibiendo la arginasa. Los inhibidores de la arginasa, como los compuestos de la fórmula (I), pueden promover una respuesta inmune antitumoral al restaurar los niveles de arginina, permitiendo de esta manera la activación de las células T citotóxicas del cuerpo.

40 En consecuencia, en determinadas modalidades, la invención proporciona un compuesto de la invención para usar en un método para tratar o prevenir el cáncer, que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de la invención, o una composición farmacéutica que comprende dicho compuesto.

45 En determinadas modalidades, el cáncer que se trata mediante el compuesto de la invención es leucemia linfoblástica aguda (ALL), leucemia mieloide aguda (AML), carcinoma adrenocortical, cáncer anal, cáncer de apéndice, tumor teratoideo/rabdoide atípico, carcinoma de células basales, bilis Cáncer de conducto, cáncer de vejiga, cáncer de hueso, tumor cerebral, astrocitoma, tumor de cerebro y médula espinal, glioma del tronco encefálico, tumor del sistema nervioso central teratoideo/rabdoideo, tumores embrionarios del sistema nervioso central, cáncer de mama, tumores bronquiales, linfoma de Burkitt, tumor carcinoide, Carcinoma primario desconocido, cáncer del sistema nervioso central, cáncer cervical, cánceres infantiles, cordoma, leucemia linfocítica crónica (CLL), leucemia mielógena crónica (CML), trastornos mieloproliferativos crónicos, cáncer de colon, cáncer colorrectal, craneofaringioma, linfoma cutáneo de células T, Carcinoma ductal in situ (D), tumores embrionarios, cáncer de endometrio, ependimoblastoma, ependimoma, cáncer de esófago, esteseoneuroblastoma, sar de Ewing coma, tumor extracraneal de células germinales, tumor extragonadal de células germinales, cáncer de conducto biliar extrahepático, 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 extragonadal de células germinales, tumor de células germinales de 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, tumor de células de los islotes, Sarcoma de Kaposi, Cáncer de riñón, Histiocitosis de células de Langerhans, Cáncer de laringe, Leucemia, Cáncer de labio y cavidad oral, Cáncer de hígado, Carcinoma in situ lobular (LCIS), Cáncer de pulmón, Linfoma, Linfoma relacionado con el SIDA, Macroglobulinemia, Cáncer de mama masculino, Meduloblastoma, Meduloepitelioma, melanoma, carcinoma de células de Merkel, mesotelioma maligno, cáncer de cuello escamoso

metastásico con tumor primario oculto, carcinoma de línea media relacionado con el gen *NUT*, cáncer de boca, síndrome de neoplasia endocrina múltiple, mieloma múltiple/neoplasma de células plasmáticas, micosis fungoide, síndrome mielodisplásico, neoplasia mielodisplásica/mieloproliferativa, leucemia mielógena crónica (CML), leucemia mieloide aguda (AML), mieloma, mieloma, diseloma, mieloma, diseloma múltiple, Cáncer de cavidad nasal, Cáncer de seno paranasal, Cáncer de nasofaringe, Neuroblastoma, Linfoma no Hodgkin, Cáncer de pulmón de células no pequeñas, Cáncer de boca, Cáncer de cavidad bucal, Cáncer de labio, Cáncer de orofaringe, Osteosarcoma, Cáncer de ovario, Cáncer de páncreas, Papilomatosis, Paraganglioma, Cáncer de seno paranasal, Cáncer de cavidad nasal, Cáncer de paratiroides, Cáncer de pene, Cáncer de faringe, Feocromocitoma, Tumores parenquimatosos pineales de diferenciación intermedia, Pineoblastoma, Tumor hipofisario, Neoplasia de células plasmáticas, Blastoma pleuropulmonar, Cáncer de mama, Sistema nervioso central primario (CNS), Cáncer de próstata, Cáncer rectal, Cáncer de células renales, Cáncer de pelvis renal, Cáncer de uréter, cáncer de células transicionales, 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 tejido blando, carcinoma de células escamosas, cáncer de cuello escamoso con cáncer primario oculto, cáncer de estómago, supratentorial Tumores neuroectodérmicos primitivos, linfoma de células T, cáncer testicular, cáncer de garganta, tímoma, carcinoma tímico, cáncer de tiroides, cáncer de células transicionales de la pelvis renal y el uréter, tumor trofoblástico gestacional, cáncer primario desconocido, cáncer inusual, cáncer uretral, cáncer uterino, Sarcoma uterino, macroglobulinemia de Waldenstrom o tumor de Wilms.

En ciertas modalidades, el cáncer que se trata con el compuesto de la invención es una variedad de leucemia mieloide aguda (AML), cáncer de vejiga, cáncer de mama, cáncer colorrectal, leucemia mielógena crónica (CML), cáncer de esófago, cáncer gástrico, cáncer de pulmón, melanoma, mesotelioma, carcinoma de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), cáncer de ovario, cáncer de páncreas, cáncer de próstata, cáncer renal o cáncer de piel.

En ciertas modalidades, el cáncer que se trata con el compuesto de la invención es una variedad de leucemia mieloide aguda (AML), cáncer de mama, cáncer colorrectal, leucemia mielógena crónica (CML), cáncer de esófago, cáncer 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 (incluyendo TNBC), cáncer cervical, cáncer colorrectal, leucemia linfocítica crónica (CLL), linfoma difuso de células B grandes (DLBCL), adenocarcinoma esofágico, glioblastoma, cabeza y cuello cáncer, leucemia (aguda y crónica), glioma de bajo grado, cáncer de pulmón (incluido adenocarcinoma, cáncer de pulmón no microcítico 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 el cáncer de estómago.

La terapia combinada es una modalidad de tratamiento importante en muchos entornos de enfermedades, como el cáncer. Los avances científicos recientes han aumentado nuestra comprensión de los procesos fisiopatológicos que subyacen a estas y otras enfermedades complejas. Esta mayor comprensión ha impulsado el desarrollo de nuevos enfoques terapéuticos utilizando combinaciones de medicamentos dirigidos a múltiples objetivos terapéuticos para mejorar la respuesta al tratamiento, minimizar el desarrollo de resistencia o minimizar los eventos adversos. En entornos en los que la terapia de combinación proporciona ventajas terapéuticas significativas, existe un interés creciente en el desarrollo de combinaciones con nuevos fármacos en investigación, como los inhibidores de la arginasa.

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 puede producirse un nuevo efecto secundario que ninguno produce por sí solo.

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 dando como resultado lo que se denomina el "índice de combinación" (CI) (Chou y Talalay, 1984). Un índice de combinación de o alrededor de 1 se considera "aditivo"; mientras que un valor mayor que 1 se considera "sinérgico".

La presente invención proporciona un compuesto de la invención para nosotros en un método para terapia de combinación en el tratamiento o prevención del cáncer que comprende un inhibidor de arginasa que es el compuesto de la invención y uno o más agentes quimioterapéuticos adicionales.

Determinadas modalidades de la invención se refieren al tratamiento del cáncer que comprende administrar conjuntamente un agente quimioterapéutico y un compuesto de la invención.

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

El agente quimioterapéutico que puede administrarse conjuntamente con el inhibidor de arginasa que es un compuesto de la invención incluye aminoglutetimida, amsacrina, anastrozol, asparaginasa, AZD5363, vacuna Bacillus Calmette-Guérin (bcg), bicalutamida, bleomicina, bortezomib, buserelina, busulfán, camptotecina, capecitabina, carboplatino, carfilzomib, carmustina, clorambucilo, cloroquina, cisplatino, cladribina, clodronato, cobimetinib, colchicina, ciclofosfamida, ciproterona, citarabina, dacarbazina, dactinomicina, daunorrubicina, demetoxiviridina, dexametasona, dicloroacetato, dienestrol, dietilestilbestrol, docetaxel, doxorubicina, epacadostat, epirubicina, erlotinib, estradiol, estramustina, etopósido, everolimus, exemestano, filgrastim, fludarabina, fludrocortisona, fluorouracilo, fluoximesterona, flutamida, gemcitabina, genisteína, goserelina, hidroxiurea, idarrubicina, ifosfamida, imatinib, interferón, irinotecan, lenalidomida, letrozol, leucovorina, leuprolida, levamisol, lomustina, lonidamina, mecloretamina, medroxiprogesterona, megestrol, melfalán, mercaptopurina, mesna, metformina, metotrexato, miltefosina, mitomicina, mitotano, mitoxantrona, MK-2206, nilutamida, nocodazol, octreotida, olaparib, oxaliplatino, paclitaxel, pamidronato, pazopanib, pentostatina, perfosina, plicamicina, pomalidomida, porfímero, procarbazona, raltitrexed, rituximab, rucaparib, selumetinib, sorafenib, estreptozocina, sunitinib, suramina, talazoparib, tamoxifeno, temozolomida, temsirolimus, tenipósido, testosterona, talidomida, tioguanina, tiotepa, dicloruro de titanoceno, topotecan, trametinib, trastuzumab, tretinoína, veliparib, vinblastina, vincristina, vindesina o vinorelbina.

En determinadas modalidades, el agente quimioterapéutico que puede administrarse con el inhibidor de arginasa que es un compuesto de la invención incluye abagovomab, adecatumumab, afutuzumab, anatumomab mafenatox, apolizumab, atezolizumab, blinatumomab, catumaxomab, durvalumab, epacadostat, epotuzumab, interatuzumal, interatuzumab, ipilimumab, isatuximab, lambrolizumab, nivolumab, ocaratuzumab, olatumab, pembrolizumab, pidilizumab, ticilimumab, samalizumab o tremelimumab.

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

Se han desarrollado muchas terapias combinadas para el tratamiento del cáncer. En determinadas modalidades, compuestos de la invención se administra en combinación con una terapia de combinación. En la Tabla 1 se incluyen ejemplos de terapias de combinación con las cuales pueden administrarse conjuntamente los compuestos de la invención.

Tabla 1: Terapias de combinación 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, Doxorubicina
ACE	Ciclofosfamida, Doxorubicina, Etopósido
ACE	Ciclofosfamida, Doxorubicina
AD	Doxorrubicina, Dacarbazina
AP	Doxorrubicina, Cisplatino
ARAC-DNR	Citarabina, Daunorrubicina
B-CAVe	Bleomicina, Lomustina, Doxorubicina, Vinblastina
BCVPP	Carmustina, Ciclofosfamida, Vinblastina, Procarbazona, Prednisona
BEACOPP	Bleomicina, Etopósido, Doxorubicina, Ciclofosfamida, Vincristina, Procarbazona, 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, Doxorubicina, Fluorouracilo

ES 2 808 988 T3

CAL-G	Ciclofosfamida, Daunorrubicina, 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, Epirubicina, Fluorouracilo
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, Doxorrubicina, Cisplatino
ChIVPP	Clorambucilo, Vinblastina, Procarbazina, Prednisona
CHOP	Ciclofosfamida, Doxorrubicina, Vincristina, Prednisona
CHOP-BLEO	Agregar bleomicina a CHOP
CISCA	Ciclofosfamida, doxorrubicina, 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, Doxorrubicina, 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, Prednisoma

ES 2 808 988 T3

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	Doxorubicina, Ifosfamida
DTIC/Tamoxifeno	Dacarbazina, Tamoxifeno
DVP	Daunorrubicina, Vincristina, Prednisona
EAP	Etopósido, Doxorubicina, Cisplatino
EC	Etopósido, Carboplatino
EFP	Etoposia, 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, Etoposia, Mesna
IfoVP	Ifosfamida, Etopósido, Mesna
IPA	Ifosfamida, Cisplatino, Doxorubicina
M-2	Vincristina, Carmustina, Ciclofosfamida, Prednisona, Melfalán
MAC-III	Metotrexato, Leucovorina, Dactinomicina, Ciclofosfamida
MACC	Metotrexato, Doxorubicina, Ciclofosfamida, Lomustina
MACOP-B	Metotrexato, Leucovorina, Doxorubicina, Ciclofosfamida, Vincristina, Bleomicina, Prednisona
MAID	Mesna, Doxorubicina, Ifosfamida, Dacarbazina
m-BACOD	Bleomicina, Doxorubicina, Ciclofosfamida, Vincristina, Dexametasona, Metotrexato, Leucovorina
MBC	Metotrexato, Bleomicina, Cisplatino



ES 2 808 988 T3

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	Mecloretamina, Vincristina, Procarbazina
MOPP	Mecloretamina, Vincristina, Procarbazina, Prednisona
MOPP/ABV	Mecloretamina, Vincristina, Procarbazina, Prednisona, Doxorrubicina, Bleomicina, Vinblastina
MP (mieloma múltiple)	Melfalán, Prednisona
MP (Cáncer de próstata)	Mitoxantrona, Prednisona
MTX/6-MO	Metotrexato, Mercaptopurina
MTX/6-MP/VP	Metotrexato, Mercaptopurina, Vincristina, Prednisona
MTX-CDDPAdr	Metotrexato, Leucovorina, Cisplatino, Doxorrubicina
MV (Cáncer de mama)	Mitomicina, Vinblastina
MV (leucemia mielocítica aguda)	Mitoxantrona, Etopósido
Metotrexato de M-VAC	Vinblastina, Doxorrubicina, Cisplatino
MVP Mitomicina	Vinblastina, Cisplatino
MVPP	Mecloretamina, Vinblastina, Procarbazina, Prednisona
NFL	Mitoxantrona, Fluorouracilo, Leucovorina
NOVP	Mitoxantrona, Vinblastina, Vincristina
OPA	Vincristina, Prednisona, Doxorrubicina
OPPA	Agregar 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, Cotrimoxazol
ProMACE/MOPP	Prednisona, Doxorrubicina, Ciclofosfamida, Etopósido, Mecloretamina, Vincristina, Procarbazina, Metotrexato, leucovorina
Pt/VM	Cisplatino, Tenipósido

	PVA	Prednisona, Vincristina, Asparaginasa
	PVB	Cisplatino, Vinblastina, Bleomicina
5	PVDA	Prednisona, Vincristina, Daunorrubicina, Asparaginasa
	SMF	Estreptozocina, Mitomicina, Fluorouracilo
	TAD	Mecloretamina, Doxorrubicina, Vinblastina, Vincristina, Bleomicina, Etopósido, Prednisona
10	TCF	Paclitaxel, Cisplatino, Fluorouracilo
	TIP	Paclitaxel, Ifosfamida, Mesna, Cisplatino
	TTT	Metotrexato, Citarabina, Hidrocortisona
15	Topo/CTX	Ciclofosfamida, Topotecan, Mesna
	VAB-6	Ciclofosfamida, Dactinomicina, Vinblastina, Cisplatino, Bleomicina
	VAC	Vincristina, Dactinomicina, Ciclofosfamida
20	VACAdr	Vincristina, Ciclofosfamida, Doxorrubicina, Dactinomicina, Vincristina
	VAD	Vincristina, Doxorrubicina, Dexametasona
	VATH	Vinblastina, Doxorrubicina, Tiotepa, Flouximesterona
25	VBAP	Vincristina, Carmustina, Doxorrubicina, Prednisona
	VBCMP	Vincristina, Carmustina, Melfalán, Ciclofosfamida, Prednisona
	VC	Vinorelbina, Cisplatino
	VCAP	Vincristina, Ciclofosfamida, Doxorrubicina, Prednisona
30	VD	Vinorelbina, Doxorrubicina
	VeIP	Vinblastina, Cisplatino, Ifosfamida, Mesna
	VIP	Etopósido, Cisplatino, Ifosfamida, Mesna
35	VM	Mitomicina, Vinblastina
	VMCP	Vincristina, Melfalán, Ciclofosfamida, Prednisona
	VP	Etopósido, Cisplatino
40	V-TAD	Etopósido, Tioguanina, Daunorrubicina, Citarabina
	5+2	Citarabina, Daunorrubicina, Mitoxantrona
	7+3	Citarabina con/, Daunorrubicina o Idarubicina o Mitoxantrona
45	"8 en 1"	Metilprednisolona, Vincristina, Lomustina, Procarbazina, Hidroxiurea, Cisplatino, Citarabina, Dacarbazina

En determinadas modalidades, el agente quimioterapéutico administrado conjuntamente se selecciona de un inhibidor de una enzima metabólica, tal 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 determinadas modalidades, el inhibidor es CB-839.

Los agentes inmunodirigidos (también conocidos como agentes inmunooncológicos) actúan contra los tumores al modular las células inmunes. El campo de la inmunoterapia contra el cáncer está creciendo rápidamente, con nuevos objetivos constantemente identificados (Chen y Mellman, 2013; Morrissey y otros, 2016; Kohrt y otros, 2016). La presente invención proporciona una combinación de un agente inmunooncológico y un inhibidor de glutaminasa.

Los ejemplos de agentes inmunooncológicos comprenden agentes que modulan los puntos de control de la inmunidad como 2B4, 4-1BB (CD137), AaR, B7-H3, B7-H4, BAFFR, BTLA, CD2, CD7, CD27, CD28, CD30, CD40, CD80, Ligando CD83, CD86, CD160, CD200, CDS, CEACAM, CTLA-4, GITR, HVEM, ICAM-1, KIR, LAG-3, LAIR1, LFA-1 (CD11a/CD18), LIGHT, NKG2C, NKp80, OX40, PD-1, PD-L1, PD-L2, SLAMF7, TGFR $\beta$ , TIGIT, Tim3 y VISTA.

Los agentes inmunooncológicos pueden estar en forma de anticuerpos, péptidos, moléculas pequeñas o virus.

En algunas modalidades, el agente quimioterapéutico administrado conjuntamente es un agente terapéutico inmunooncológico, tal como un inhibidor de arginasa, CTLA-4, indoleamina 2,3-dioxigenasa y/o PD-1/PD-L1. En determinadas modalidades, el agente terapéutico inmunooncológico es abagovomab, adecatumumab, afutuzumab, alemtuzumab, anatumomab mafenatox, apolizumab, atezolizumab, avelumab, blinatumomab, BMS-936559, catumaxomab, durvalumab, eumab, huma, huma, huma, huma, huma, huma, lupa, isatuximab, lambrolizumab, MED14736, MPDL3280A, nivolumab, ocaratuzumab, ofatumumab, olatatumab, pembrolizumab, pidilizumab, rituximab, ticilimumab, samalizumab o tremelimumab. Alternativamente, el agente terapéutico inmunooncológico es abagovomab, adecatumumab, afutuzumab, anatumomab mafenatox, apolizumab, atezolizumab, blinatumomab, catumaxomab, durvalumab, epacadostat, epratuzumab, indoximod, inotuzumab ozogamicin, intelumumab, ipilimumab, isatuximab, lambrolizumab, nivolumab, ocaratuzumab, olatatumab, pembrolizumab, pidilizumab, ticilimumab, samalizumab, o tremelimumab. En algunas modalidades, el agente inmunooncológico es indoximod, ipilimumab, nivolumab, pembrolizumab o pidilizumab. En determinadas modalidades, el agente terapéutico de inmunooncología es ipilimumab.

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, página 603-621.

En determinadas modalidades, el agente quimioterapéutico administrado conjuntamente es un agente proinflamatorio. En determinadas modalidades, el agente proinflamatorio administrado con el inhibidor de arginasa el cual es el compuesto de la invención es una citocina o una quimiocina.

Las citocinas proinflamatorias se producen predominantemente por macrófagos activados y están involucradas en la regulación positiva de las reacciones inflamatorias. Las citocinas proinflamatorias ilustrativas incluyen IL-1, IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$  e IFN- $\gamma$ .

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 están relacionadas 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 mediante la formación de enlaces disulfuro. Las quimiocinas pueden clasificarse en uno de cuatro grupos: Quimiocinas CC, quimiocinas CXC, quimiocinas C y quimiocinas CX<sub>3</sub>-C. Las quimiocinas CXC incluyen una serie de potentes quimioatrayentes y activadores de neutrófilos, como la interleucina 8 (IL-8), PF4 y el péptido 2 activador de neutrófilos (NAP-2). Las quimiocinas CC incluyen, por ejemplo, RANTES (regulado en la activación, T normal expresado y secretado), proteínas inflamatorias de macrófagos 1-alfa y 1-beta (MIP-1 $\alpha$  y MIP-1 $\beta$ ), 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 $\alpha$ , MIP-1 $\beta$ , MIP-1 $\gamma$ , MCP-1, MCP-2, MCP-3, IL-8, PF4, NAP-2, RANTES, CCL2, CCL3, CCL4, CCL5, CCL11, CXCL2, CXCL8 y CXCL10.

En determinadas 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. Hay múltiples redundancias, o rutas alternativas, que se activan en respuesta a la inhibición de una vías. Esta redundancia promueve la aparición de células u organismos resistentes bajo la presión selectiva de un agente dirigido, lo que resulta en resistencia a los medicamentos y recaída clínica.

En determinadas modalidades de la invención, el agente quimioterapéutico se administra simultáneamente con el inhibidor de arginasa. En determinadas modalidades, el agente quimioterapéutico se administra dentro de aproximadamente 5 minutos a aproximadamente 168 horas antes o después del inhibidor de arginasa.

La presente invención proporciona el compuesto de la invención para uso en terapias combinadas que comprende un agente inmunooncológico seleccionado de inhibidores de CTLA-4, indoleamina 2,3-dioxigenasa y PD-1/PD-L1, y un inhibidor de arginasa el cual es el compuesto de la invención. En determinadas modalidades, la terapia de combinación trata o previene el cáncer.

También se describen 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 Fórmula I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, Ig o Ih, o un composición farmacéutica que comprende dicho compuesto.

La enfermedad inmunológica puede seleccionarse entre espondilitis anquilosante, enfermedad de Crohn, eritema nudoso leproso (ENL), enfermedad de injerto contra huésped (EICH), síndrome de desgaste asociado al VIH, lupus eritematoso, rechazo de trasplante de órganos, pospolicitemia, psoriasis, artritis psoriásica, úlceras aftosas recurrentes, artritis reumatoide (AR), estomatitis aftosa recurrente grave, esclerosis sistémica y esclerosis tuberosa.

El método para tratar o prevenir una enfermedad inmunológica puede comprender además administrar conjuntamente un agente terapéutico inmunooncológico, como se describió anteriormente.

5 También se describen 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 Fórmula I, la, Ib, Ic, Id, Ie, If, Ig o Ih, o un composición farmacéutica que comprende dicho compuesto.

10 La infección crónica puede seleccionarse entre infección de la vejiga, síndrome de fatiga crónica, citomegalovirus/virus 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.

El método para tratar o prevenir una infección crónica puede comprender además administrar conjuntamente un agente terapéutico inmunooncológico, como se describió anteriormente.

15 La arginasa juega múltiples papeles importantes dentro del cuerpo. Además de modular las respuestas inmunes, la arginasa participa en la regulación de los niveles de óxido nítrico que afectan la vasodilatación y la broncodilatación (Jung y otros, 2010; Morris, 2010). La fibrosis y la remodelación también dependen de la actividad arginasa que participa en los procesos aguas arriba para la producción de prolina, colágeno y poliamina (Kitowska y otros, 2008; Grasmann y otros, 2015).

20 También se describe 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 una combinación de las mismas en un sujeto, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesta de la fórmula (I), o una sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

25 La enfermedad o afección puede seleccionarse entre trastornos cardiovasculares, trastornos sexuales, trastornos de cicatrización de la herida, trastornos gastrointestinales, trastornos autoinmunes, trastornos inmunes, infecciones, trastornos pulmonares y trastornos hemolíticos.

30 La enfermedad o afección puede ser un trastorno cardiovascular seleccionado de hipertensión sistémica, enfermedad pulmonar intersticial, hipertensión arterial pulmonar (PAH), hipertensión arterial pulmonar a gran altitud, lesión por isquemia reperfusión (IR), infarto de miocardio y aterosclerosis.

35 La enfermedad o afección puede ser hipertensión arterial pulmonar (PAH).

La enfermedad o afección puede ser infarto de miocardio o aterosclerosis.

40 La enfermedad o afección puede ser un trastorno pulmonar seleccionado entre fibrosis pulmonar inducida químicamente, fibrosis pulmonar idiopática, fibrosis quística, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y asma.

45 La enfermedad o afección puede ser un trastorno autoinmune seleccionado entre encefalomielitis, esclerosis múltiple, síndrome antifosfolípido 1, anemia hemolítica autoinmune, polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica, dermatitis herpetiforme, dermatomiositis, miastenia grave, pénfigo, artritis reumatoide, síndrome de persona rígida 1 diabetes, espondilitis anquilosante, hemoglobinuria paroxística nocturna (PNH), hemoglobinuria paroxística por frío, anemia hemolítica autoinmune idiopática grave y síndrome de Goodpasture.

50 La enfermedad o afección puede ser un trastorno inmunitario seleccionado entre la disfunción de células T mediada por células supresoras derivadas de mieloides (MDSC), el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV), la encefalomielitis autoinmune y la reacción de transfusión de incompatibilidad ABO.

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

55 La enfermedad o afección puede ser un trastorno hemolítico seleccionado entre la enfermedad de células falciformes, talasemias, esferocitosis hereditaria, estomatocitosis, anemias hemolíticas microangiopáticas, deficiencia de piruvato quinasa, anemia inducida por infección, derivación cardiopulmonar y anemia inducida por válvula cardíaca mecánica, y anemia inducida por químicos.

60 La enfermedad o afección puede ser un trastorno gastrointestinal seleccionado entre trastornos de la motilidad gastrointestinal, cáncer gástrico, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa y úlcera gástrica.

65 La enfermedad o afección puede ser un trastorno sexual seleccionado de la enfermedad de Peyronie y la disfunción eréctil.

La enfermedad o afección puede ser una infección seleccionada de una infección parasitaria, una infección viral y una infección bacteriana. La infección bacteriana puede ser tuberculosis.

5 La enfermedad o afección puede ser una lesión por isquemia-reperusión (IR) seleccionada de IR de hígado, IR de riñón e IR de miocardio.

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

La enfermedad o afección puede ser un trastorno de cicatrización de la herida seleccionado de cicatrización de la herida infectada y no infectadas.

15 También se describe un método para identificar un agente terapéutico efectivo para aumentar el nivel de arginina en un tumor, que comprende:

a) medir un primer nivel de arginina en un tumor;

20 b) poner en contacto el tumor con un agente terapéutico, como un compuesto de la fórmula (I); y

c) medir un segundo nivel de arginina en el tumor;

25 en donde cuando el segundo nivel de arginina es más alto que el primer nivel de arginina, entonces el agente terapéutico es efectivo para aumentar el nivel de arginina en el tumor.

Este método puede llevarse a cabo *in vitro*. Alternativamente, este método puede llevarse a cabo *in vivo*.

30 Por ejemplo, cuando se realiza el método *in vivo*, la etapa de poner en contacto el tumor con un agente terapéutico puede comprender administrar el agente terapéutico a un sujeto. El sujeto puede ser un ser humano.

Puede medirse un nivel de arginina, por ejemplo, por HPLC, espectrometría de masas, LCMS u otras técnicas analíticas conocidas por los expertos en la técnica.

35 También se describe un método para identificar un agente terapéutico efectivo para aumentar el nivel de arginina en un tumor en un sujeto, que comprende:

a) medir un primer nivel de arginina en un tumor de un sujeto;

40 b) administrar al sujeto un agente terapéutico, tal como un compuesto de la fórmula (I); y

c) medir un segundo nivel de arginina en el tumor del sujeto;

45 en donde cuando el segundo nivel de arginina es más alto que el primer nivel de arginina, entonces el agente terapéutico es efectivo para aumentar el nivel de arginina en el tumor del sujeto.

La etapa de administración puede comprender la administración oral del agente terapéutico. Alternativamente, la etapa de administración puede comprender la administración parenteral del agente terapéutico. Otros métodos de administración se discuten en la presente descripción.

50 El sujeto puede ser un ser humano.

55 Como se usa en la presente, el término "en un tumor" se refiere a toda la masa tumoral y al microambiente tumoral. Por ejemplo, la masa tumoral puede incluir, entre otros, células cancerosas (tumores), células T, macrófagos y células estromales. El "microambiente tumoral" es un término reconocido en la técnica y se refiere al entorno celular en el que existe el tumor, e incluye, por ejemplo, vasos sanguíneos circundantes, células inmunes, otras células, fibroblastos, moléculas de señalización y la matriz extracelular. Por lo tanto, la medición de arginina "en un tumor" se refiere a la medición de arginina en la masa tumoral o en su microambiente.

60 En consecuencia, en algunos de los métodos descritos en la presente descripción, los niveles primero y segundo de arginina pueden medirse en las células tumorales.

Los niveles primero y segundo de arginina pueden medirse en células estromales asociadas con el tumor.

65 El agente terapéutico puede ser un compuesto de la Fórmula (I). Ejemplos de compuestos se describen en la presente descripción.

Si el agente terapéutico es efectivo para aumentar el nivel de arginina en un tumor, el agente terapéutico puede ser efectivo para tratar el tumor.

5 También se describe un método para evaluar la respuesta de un tumor a un agente de terapia con arginina, que comprende:

- a) medir un primer nivel de arginina en un tumor de un paciente con cáncer;
- b) administrar al paciente un agente de terapia con arginina; y
- 10 c) medir un segundo nivel de arginina en el tumor del paciente, evaluando de esta manera la respuesta del tumor al agente de la terapia con arginina.

15 Si el segundo nivel de arginina es mayor que el primer nivel de arginina, entonces el tumor responde (es decir, es tratado por) el agente de la terapia con arginina. Un aumento de arginina en una masa tumoral o en el microambiente tumoral puede indicar un aumento en el número de células T citotóxicas o un aumento en la actividad de las células T citotóxicas.

20 Un "agente de terapia de arginina", como se usa en la presente, significa un agente terapéutico que puede causar un aumento en el nivel de arginina en el sistema de interés (por ejemplo, una masa tumoral y su microambiente). Preferiblemente, el agente de la terapia con arginina es un inhibidor de la arginasa. Con mayor preferencia, el inhibidor de arginasa es un compuesto de la Fórmula (I).

25 También se describe un método para evaluar la eficacia anticancerígena de un agente de terapia con arginina, que comprende:

- a) medir un primer nivel de arginina en un tumor de un paciente con cáncer;
- b) administrar al paciente un agente de terapia con arginina; y
- 30 c) medir un segundo nivel de arginina en el tumor del paciente, evaluando de esta manera la eficacia anticancerígena de un agente de terapia con arginina.

35 Si el segundo nivel de arginina es mayor que el primer nivel de arginina, entonces el agente de la terapia con arginina es efectivo para tratar el cáncer en un paciente.

El agente de la terapia con arginina puede ser un inhibidor de la arginasa.

40 La presente invención también proporciona un compuesto de la invención para usar en un método para tratar o prevenir el cáncer, que comprende administrar conjuntamente a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente efectiva de un agente de terapia de arginina el cual es el compuesto de la invención y uno o más agentes quimioterapéuticos adicionales.

45 En determinadas modalidades, la administración del agente de la terapia con arginina produce un aumento en un nivel de arginina en un tumor del sujeto con relación al nivel de arginina en el tumor antes de la administración.

50 En determinadas modalidades, la administración del agente de la terapia con arginina produce un aumento en un nivel de arginina en las células tumorales del sujeto con relación al nivel de arginina en las células tumorales antes de la administración.

De manera similar, la administración del agente de la terapia con arginina puede provocar un aumento en el nivel de arginina en las células del estroma asociadas con el tumor del sujeto con relación al nivel de arginina en las células del estroma antes de la administración.

55 El agente de la terapia con arginina es un inhibidor de la arginasa el cual es el compuesto de la invención.

También se describen métodos para evaluar la eficacia anticancerígena de un régimen de terapia combinada, que comprende:

- 60 a) medir un primer nivel de arginina en un tumor de un paciente con cáncer;
- b) administrar conjuntamente al paciente un agente de terapia con arginina y uno o más agentes quimioterapéuticos adicionales; y
- 65 c) medir un segundo nivel de arginina en el tumor del paciente, evaluando así la eficacia anticancerígena del régimen de terapia combinada.

Si el segundo nivel de arginina es mayor que el primer nivel de arginina, entonces el régimen de terapia de combinación es efectivo para tratar el cáncer en el paciente.

5 El agente de la terapia con arginina utilizado en el régimen de terapia combinada puede ser un inhibidor de la arginasa, como un compuesto de cualquiera de las fórmulas l, la, lb, lc, ld, le, lf, lg o lh.

El régimen de terapia de combinación puede ser más efectivo que un régimen de terapia del inhibidor de arginasa como agente único, o un régimen de terapia del agente quimioterapéutico adicional como agente único.

## 10 *Definiciones*

El término "acilo" se reconoce en la técnica y se refiere a un grupo representado por la fórmula general hidrocarbilo C(O)-, preferiblemente alquilo C(O)-.

15 El término "acilamino" se reconoce en la técnica y se refiere a un grupo amino sustituido con un grupo acilo y puede estar representado, por ejemplo, por la fórmula hidrocarbilo C(O)NH-.

El término "aciloxi" se reconoce en la técnica y se refiere a un grupo representado por la fórmula general hidrocarbilo C(O)O-, preferiblemente alquilo C(O)O-.

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

25 El término "alcoxilquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido con un grupo alcoxi y puede estar representado por la fórmula general alquil-O-alquilo.

El término "alquenilo", como se usa en la presente, se refiere a un grupo alifático que contiene al menos un doble enlace y pretende incluir tanto "alquenos no sustituidos" como "alquenos sustituidos", el último de los cuales se refiere a porciones alquenilo que tienen sustituyentes que reemplazan un hidrógeno en uno o más carbonos del grupo alquenilo. Tales sustituyentes pueden aparecer en uno o más carbonos que participan o no en uno o más dobles enlaces. Además, tales sustituyentes incluyen todos aquellos contemplados para grupos alquilo, como se discute a continuación, excepto donde la estabilidad es no permisiva. Por ejemplo, se contempla la sustitución de grupos alquenilo por uno o más grupos alquilo, carbociclilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo.

35 Un grupo "alquilo" o "alcano" es un hidrocarburo no aromático de cadena lineal o ramificada completamente saturado. 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, iso-propilo, n-butilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, hexilo, pentilo y octilo. Un grupo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo de cadena lineal o ramificada también se denomina grupo "alquilo inferior".

45 Además, el término "alquilo" (o "alquilo inferior") como se usa en toda la descripción, ejemplos, y reivindicaciones pretende incluir los "alquilos no sustituidos" y "alquilos sustituidos", de los cuales los últimos se refieren a porciones alquilo que tienen uno o más sustituyentes reemplazando un hidrógeno en uno o más carbonos de la cadena principal hidrocarbonada. Tales sustituyentes, si no se especifica de cualquier otra manera, pueden incluir, por ejemplo, un halógeno, un hidroxilo, un carbonilo (tales como un carboxilo, un alcóxicarbonilo, un formilo, o un acilo), un tiocarbonilo (tales como un tioéster, un tioacetato, o un tioformato), un alcóxilo, un fosforilo, un fosfato, un fosfonato, un fosfinato, un amino, un amido, una amidina, una imina, un ciano, un nitro, un azido, un sulfidrilo, un alquilio, un sulfato, un sulfonato, un sulfamoilo, un sulfonamido, un sulfonilo, un heterociclilo, un aralquilo, o una porción aromática o heteroaromática. Se comprenderá por los expertos en la técnica que las porciones sustituidas en la cadena de hidrocarburos pueden sustituirse ellas mismas, si es apropiado. Por ejemplo, los sustituyentes de un alquilo sustituido pueden incluir las formas sustituidas y no sustituidas de amino, azido, imino, amino, fosforilo (incluyendo fosfonato y fosfinato), sulfonilo (incluido sulfato, sulfonamido, sulfamoilo y sulfonato), y grupos sililo, así como también éteres, alquilios, carbonilos (incluyendo cetonas, aldehídos, carboxilatos, y ésteres), -CF<sub>3</sub>, -CN y similares. Alquilos sustituidos ilustrativos se describen a continuación. Los cicloalquilos pueden estar además sustituidos con alquilos, alquenos, alcoxis, alquilios, aminoalquilos, alquilos sustituidos con carbonilo, -CF<sub>3</sub>, -CN y similares.

60 El término "C<sub>x-y</sub>" cuando se usa junto con una porción química, tal como, acilo, aciloxi, alquilo, alquenilo, alquinilo o alcoxi tiene la intención de incluir grupos que contienen de x a y carbonos en la cadena. Por ejemplo, el término "C<sub>x-y</sub>alquilo" 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, incluyendo grupos haloalquilo tales como trifluorometilo y 2,2,2-trifluoroetilo, etcétera. C<sub>0</sub> alquilo indica un hidrógeno donde el grupo está en una posición terminal, un enlace si es interno. Los términos "C<sub>2-y</sub>alquenilo" y "C<sub>2-y</sub>alquinilo" se refieren a grupos alifáticos insaturados análogos en longitud y posible sustitución a los alquilos descritos anteriormente, pero que contienen al menos un enlace doble o triple, respectivamente.

65

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

5 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  $\text{alquilS-}$ .

10 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 tanto "alquinilos no sustituidos" como "alquinilos sustituidos", el último de los cuales se refiere a porciones alquinilo que tienen sustituyentes que reemplazan un hidrógeno en uno o más carbonos del grupo alquinilo. Tales sustituyentes pueden aparecer en uno o más carbonos que están incluidos o no incluidos en uno o más enlaces triples. Además, dichos sustituyentes incluyen todos aquellos contemplados para grupos alquilo, como se discutió anteriormente, excepto donde la estabilidad es no permisiva. Por ejemplo, se contempla la sustitución de grupos alquinilo por uno o más grupos alquilo, carbociclilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo.

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



25 en donde cada  $R^{10}$  representan independientemente un grupo hidrógeno o hidrocarbilo, o dos  $R^{10}$  se presentan junto con el átomo de N al que están unidos, formando un heterociclo que tiene de 4 a 8 átomos en la estructura del anillo.

Los términos "amina" y "amino" son reconocidos en la técnica y se refieren tanto a aminas no sustituidas como sustituidas o sales de las mismas, por ejemplo, una porción que puede representarse por las fórmulas generales:



35 en donde cada  $R^{10}$  representa independientemente un hidrógeno o un grupo hidrocarbilo, o dos  $R^{10}$  se presentan junto con el átomo de N al que están unidos, formando un heterociclo que tiene de 4 a 8 átomos en la estructura del anillo.

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

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

45 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, cicloalquilenilos, cicloalquinilos, arilos, heteroarilos y/o heterociclilos. Los grupos arilo incluyen benceno, naftaleno, fenantreno, fenol, anilina y similares.

50 El término "carbamato" es reconocido en la técnica y se refiere a un grupo



60 en donde  $R^9$  y  $R^{10}$  representan independientemente hidrógeno o un grupo hidrocarbilo, tal como un grupo alquilo, o  $R^9$  y  $R^{10}$  se presentan junto con los átomos intermedios formando un heterociclo que tiene de 4 a 8 átomos en la estructura del anillo.

65 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 carbociclos aromáticos y carbociclos no aromáticos. Los carbociclos no aromáticos incluyen anillos de cicloalcano, en los que todos los átomos de carbono están 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 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 ilustrativas, 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 carbociclo. Los "carbociclos" ilustrativos incluyen ciclopentano, ciclohexano, biciclo[2.2.1]heptano, 1,5-ciclooctadieno, 1,2,3,4-tetrahidronaftaleno, 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-ene. Los "carbociclos" pueden estar sustituidos en una o más posiciones capaces de portar un átomo de hidrógeno.

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 condensado puede seleccionarse de anillos saturados, insaturados y aromáticos. Un grupo "cicloalqueno" es un hidrocarburo cíclico que contiene uno o más dobles enlaces.

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

El término "carbonato" es reconocido en la técnica y se refiere a un grupo  $-\text{OCO}_2\text{-R}^{10}$ , en donde  $\text{R}^{10}$  representa un grupo hidrocarbilo.

El término "carboxi", como se usa en la presente, se refiere a un grupo representado por la fórmula  $-\text{CO}_2\text{H}$ .

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

El término "éter", como se usa en la presente, se refiere a un grupo hidrocarbilo unido 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 simétricos o asimétricos. Los ejemplos de éteres incluyen, pero no se limitan a, heterociclo-O-heterociclo y aril-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, incluye cloro, bromo, yodo y fluro.

Los términos "heteralquilo", 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 individuales 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, cicloalquenos, cicloalquinos, arilos, heteroarilos y/o heterociclos. Los grupos heteroarilo incluye por ejemplo, pirrol, furano, tiofeno, imidazol, oxazol, tiazol, triazol, pirazol, piridina, pirazina, piridazina y pirimidina, 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. El término "heterocicloalquilo" y "heterocíclico" incluyen además los sistemas anulares policíclicos con 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.

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

10 El término "hidrocarbilo", como se usa en la presente, se refiere a un grupo que está unido 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 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 como el acetilo (que tiene un sustituyente =O en el carbono de enlace) y el etoxi (que está unido 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.

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

20 El término "inferior" cuando se usa junto con una porción química, tal como acilo, aciloxi, alquilo, alquenilo, alquinilo o alcoxi, pretende incluir grupos donde hay 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 determinadas 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, como en las recitaciones 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).

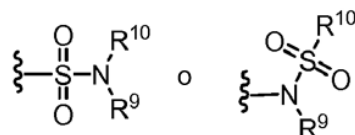
25 Los términos "policiclico", "policiclo" y "policíclico" se refieren a dos o más anillos (por ejemplo, cicloalquilos, cicloalquenilos, cicloalquinilos, arilos, heteroarilos y/o heterociclicos) en los que dos o más átomos son comunes a dos anillos adyacentes, por ejemplo, los anillos son "anillos fusionados".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

El término "sililo" se refiere a una porción silicio con tres porciones hidrocarbilo unidos al mismo.

35 El término "sustituido" se refiere a porciones que tienen sustituyentes que reemplazan un hidrógeno o más carbonos de la cadena principal. Se debe entender que la "sustitución" o "sustituido con" incluye la condición implícita de que la 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, transformación tal como mediante reorganización, ciclización, eliminación, etcétera. Como se usa en la presente descripción, el término "sustituido" se contempla para incluir todos los sustituyentes permisibles de compuestos orgánicos. En un aspecto amplio, los sustituyentes permisibles incluyen sustituyentes acíclicos y cíclicos, ramificados y no ramificados, carbocíclicos y heterocíclicos, aromáticos y no aromáticos de compuestos orgánicos. Los sustituyentes permisibles pueden ser uno o más y el mismo o diferente para los compuestos orgánicos apropiados. Para los propósitos de esta invención, los heteroátomos tales como nitrógeno pueden tener sustituyentes de hidrógeno y/o cualquiera de los sustituyentes permisibles de los compuestos orgánicos descritos en la presente 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 alcoxicarbonilo, un formilo, o un acilo), un tiocarbonilo (tales como un tioéster, un tioacetato, o un tioformato), un alcoxilo, un fosforilo, un fosfato, un fosfonato, un fosfinato, un amino, un amido, una amidina, una imina, un ciano, un nitro, un azido, un sulfidrilo, un alquiltio, un sulfato, un sulfonato, un sulfamoilo, un sulfonamido, un sulfonilo, un heterociclico, un aralquilo, o una porción aromática o heteroaromático. Se comprenderá 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 porciones químicas en la presente descripción incluyen variantes sustituidas. Por ejemplo, la referencia a un grupo o porción "arilo" incluye implícitamente variantes tanto sustituidas como no sustituidas.

55 El término "sulfato" es reconocido en la técnica y se refiere al grupo -OSO<sub>3</sub>H, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

El término "sulfonamida" es reconocido en la técnica y se refiere al grupo representado por las fórmulas generales



en donde R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> representa independientemente hidrógeno o hidrocarbilo, como alquilo o R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> que se presentan junto con los átomos intermedios formando un heterociclo que tiene de 4 a 8 átomos en la estructura del anillo.

5 El término "sulfóxido" es reconocido en la técnica y se refiere al grupo -S(O)-R<sup>10</sup>, en donde R<sup>10</sup> representa un hidrocarbilo.

El término "sulfonato" es reconocido en la técnica y se refiere al grupo SO<sub>3</sub>H, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 El término "sulfona" es reconocido en la técnica y se refiere al grupo -S(O)<sub>2</sub>-R<sup>10</sup>, en donde R<sup>10</sup> representa un hidrocarbilo.

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

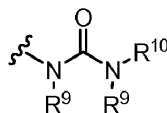
15 El término "tioéster", como se usa en la presente, se refiere a un grupo -C(O)SR<sup>10</sup> o -SC(O)R<sup>10</sup> en donde R<sup>10</sup> representa un hidrocarbilo.

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

20

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

25

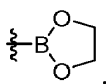


en donde R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> representan independientemente hidrógeno o un hidrocarbilo, tal como alquilo, o cualquier presencia de R<sup>9</sup> que se presenta junto con R<sup>10</sup> y el(los) átomo (s) intermedio(s) formando un heterociclo que tiene de 4 a 8 átomos en la estructura del anillo.

30

El término "dioxaborolano", como se usa en la presente, se refiere a un grupo químico representado por la fórmula general:

35

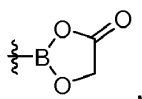


en donde el dioxaborolano está opcionalmente sustituido en cualquier posición sustituible con uno o más sustituyentes que incluyen, pero no se limitan a, alquilo (por ejemplo, alquilo sustituido), hidroxialquilo, alcoxilo, carboxialquilo, -COOH, arilo, heteroarilo, aralquilo, heteroaralquilo, etcétera. Alternativamente, el dioxaborolano puede sustituirse en dos posiciones sustituibles adyacentes, de manera que los dos sustituyentes, junto con los átomos intermedios, forman un anillo cicloalquilo o arilo opcionalmente sustituido (como en, por ejemplo, catecolatoboron-).

40

45 El término "dioxaborolanona", como se usa en la presente, se refiere a un grupo químico representado por la fórmula general:

50

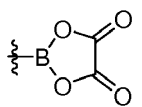


en donde la dioxaborolanona está opcionalmente sustituida en cualquier posición sustituible con uno o más sustituyentes que incluyen, pero no se limitan a, alquilo (por ejemplo, alquilo sustituido), hidroxialquilo, alcoxilo, carboxialquilo, -COOH, arilo, heteroarilo, aralquilo, heteroaralquilo, etcétera.

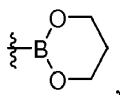
55

El término "dioxaborolandiona", como se usa en la presente, se refiere a un grupo químico representado por la fórmula general:

60



65 El término "dioxaborinano", como se usa en la presente, se refiere a un grupo químico representado por la fórmula general:



5 en donde el dioxaborinano está opcionalmente sustituido en cualquier posición sustituible por uno o más sustituyentes que incluyen, pero no se limitan a, alquilo (por ejemplo, alquilo sustituido), hidroxialquilo, alcoxilo, carboxialquilo, -COOH, arilo, heteroarilo, aralquilo, heteroaralquilo, etcétera. Alternativamente, el dioxaborinano puede estar sustituido en dos posiciones sustituibles adyacentes, de manera que los dos sustituyentes, junto con los átomos intermedios, forman un anillo cicloalquilo o arilo opcionalmente sustituido.

10 El término "dioxaborinanona", como se usa en la presente, se refiere a un grupo químico representado por la fórmula general:



20 en donde la dioxaborinanona está opcionalmente sustituida en cualquier posición sustituible por uno o más sustituyentes que incluyen, pero no se limitan a, alquilo (por ejemplo, alquilo sustituido), hidroxialquilo, alcoxilo, carboxialquilo, -COOH, arilo, heteroarilo, aralquilo, heteroaralquilo, etcétera.

25 El término "dioxaborinandiona", como se usa en la presente, se refiere a un grupo químico representado por la fórmula general:



35 en donde la dioxaborinandiona está opcionalmente sustituida en cualquier posición sustituible con uno o más sustituyentes que incluyen, pero no se limitan a, alquilo (por ejemplo, alquilo sustituido), hidroxialquilo, alcoxilo, carboxialquilo, -COOH, arilo, heteroarilo, aralquilo, heteroaralquilo, etcétera.

"Grupo protector" se refiere a una agrupación de átomos que, cuando se une a un grupo reactivo en una molécula, enmascara, reduce o impide la reactividad del grupo funcional. Típicamente, un grupo protector puede eliminarse de manera selectiva según se desee durante el curso de una síntesis. Ejemplos de grupos protectores pueden encontrarse en Greene y Wuts, *Protective Groups in Organic Chemistry*, 3ª 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, benciloxycarbonilo ("CBZ"), terc-butoxicarbonilo ("Boc"), trimetilsililo ("TMS"), 2-trimetilsilil-etanosulfonilo ("TES"), grupos tritilo y tritilo sustituido, aliloxycarbonilo, 9-fluorenilmetiloxycarbonilo ("Fmoc"), nitro-veratriloxy-carbonil ("NVOC") y similares. Los grupos protectores de hidroxilo representativos incluyen, pero no se limitan a, aquellos en los que el grupo hidroxilo está acilado(esterificado) o alquilado tal como bencilo y tritiléteres, así como alquiléteres, tetrahidropiraniéteres, trialkilsililéteres (por ejemplo, grupos TMS o TIPS), éteres de glicol, tales como derivados de etilenglicol y propilenglicol y éteres de alilo.

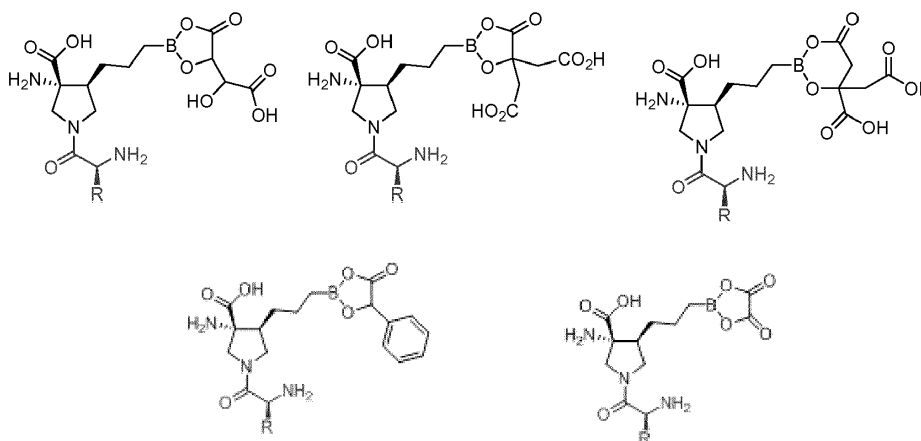
50 Como se usa en la presente, el término "prevenir" se refiere a la reducción, en una muestra estadística, de la aparición del trastorno o afección en la muestra tratada respecto a una muestra de control no tratada, al retraso del inicio y/o a la reducción de la gravedad de uno o más síntomas del trastorno o afección con respecto a la muestra de control no tratada.

55 El término "tratamiento" incluye tratamientos profilácticos y/o terapéuticos. El término tratamiento "profiláctico o terapéutico" es reconocido en la técnica e incluye la administración al hospedero de una o más de las composiciones objeto. Si se administra antes de la manifestación clínica de la condición no deseada (por ejemplo, enfermedad u otro estado no deseado del animal hospedero), entonces el tratamiento es profiláctico (es decir, protege al huésped contra el desarrollo de la condición no deseada), mientras que si se administra después de la manifestación de la condición no deseada, el tratamiento es terapéutico (es decir, se destina a disminuir, mejorar o estabilizar la condición no deseada existente o los efectos secundarios de la misma).

60 El término "profármaco" pretende abarcar compuestos que, en condiciones fisiológicas, se convierten en el agente terapéuticamente activo de la presente invención, el cual es el compuesto de la invención. Un método común para hacer un profármaco es incluir una o más porciones seleccionadas que se hidrolizan en condiciones fisiológicas para revelar la molécula deseada. El profármaco puede convertirse a través de una actividad enzimática del animal

huésped. Por ejemplo, los ésteres o carbonatos (por ejemplo, ésteres o carbonatos de alcoholes o ácidos carboxílicos) pueden ser profármacos preferidos. Alternativamente, las amidas (por ejemplo, una amida de un grupo amino) pueden ser un profármaco. Algunos o todos los compuestos de la fórmula I 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.

Los profármacos del compuesto de la invención abarcan compuestos en los que el ácido borónico se esterifica o modifica de cualquier otra manera para formar un derivado de ácido borónico capaz de hidrolizarse en condiciones fisiológicas al ácido borónico original. Por ejemplo, los profármacos del compuesto de la invención pueden incluir tartrato o "ésteres" de citrato de ácidos borónicos, incluso cuando el boro forma un boraciclo uniéndose a dos heteroátomos de la porción tartrato o citrato. Análogamente, los profármacos del compuesto de la invención pueden incluir ácido mandélico o ésteres de ácido oxálico de los ácidos borónicos originales. Los ésteres representativos de ácido borónico se muestran a continuación:



#### Composiciones farmacéuticas

De acuerdo con determinadas modalidades, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención descrito anteriormente o una sal farmacéuticamente aceptable de este; y un portador farmacéuticamente aceptable.

En determinadas modalidades, la presente invención proporciona una preparación farmacéutica adecuada para usar en un paciente humano, que comprende el compuesto de la invención y uno o más excipientes aceptables farmacéuticamente. En determinadas modalidades, las preparaciones farmacéuticas pueden usarse para tratar o prevenir una afección o enfermedad como se describe en la presente descripción. En determinadas modalidades, las preparaciones farmacéuticas tienen una actividad pirógena suficientemente baja para ser adecuadas para usar en un paciente humano.

También se describe un estuche farmacéutico que comprende un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y opcionalmente instrucciones sobre cómo administrar el compuesto.

Las composiciones y el compuesto de la presente invención pueden utilizarse para tratar a un individuo que lo necesite. En determinadas modalidades, el individuo es un mamífero tal como un ser humano o un mamífero no humano. Cuando se administra a un animal, tal como un ser humano, la composición o el compuesto se administra preferiblemente como una composición farmacéutica que comprende, por ejemplo, un compuesto de la invención y un portador farmacéuticamente aceptable. Los vehículos aceptables farmacéuticamente se conocen bien en la técnica e incluyen, por ejemplo, soluciones acuosas como agua o solución salina fisiológicamente tamponada u otros solventes o vehículos como glicoles, glicerol, aceites como el aceite de oliva o ésteres orgánicos inyectables. En determinadas modalidades preferidas, cuando tales composiciones farmacéuticas son para administración humana, particularmente para rutas de administración invasivas (es decir, rutas, tales como inyección o implantación, que eluden el transporte o la difusión a través de una barrera epitelial), la solución acuosa está libre de pirógenos, o sustancialmente libre de pirógenos. Los excipientes pueden elegirse, por ejemplo, para efectuar la liberación retardada de un agente o para seleccionar selectivamente una o más células, tejidos u órganos. La composición farmacéutica puede estar en forma de unidad de dosificación tal como tableta, cápsula (incluyendo cápsula de espolvoreado y cápsula de gelatina), gránulo, liofilizado para reconstitución, polvo, solución, jarabe, supositorio, inyección o similares. La composición también puede estar presente en un sistema de suministro transdérmico, por ejemplo, un parche para la piel. La composición también puede estar presente en una solución adecuada para administración tópica, tal como una gota para los ojos.

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 invención. Tales agentes fisiológicamente aceptables pueden incluir, por ejemplo, los carbohidratos, tales como glucosa, sacarosa o dextranos, los antioxidantes, como el ácido ascórbico o 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 haber incorporado en ella, por ejemplo, un compuesto de la invención. 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.

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 juicio médico razonable, adecuados para usar en contacto con los tejidos de seres humanos o animales sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica, u otro problema o complicación, acorde con una relación razonable de beneficio/riesgo.

La frase "portador farmacéuticamente aceptable" como se usa en la presente significa un material, composición o vehículo farmacéuticamente aceptable, tal como una carga líquida o sólida, 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 aceptables farmacéuticamente 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 de sodio, 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 supositorio; (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, tales como propilenglicol; (11) polioles, tales como glicerina, sorbitol, y polietilenglicol; (12) ésteres, tales como etil oleato y etil laurato; (13) agar; (14) agentes tampones, tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; (15) ácido alginico; (16) agua libre de pirógenos; (17) solución salina isotónica; (18) solución de Ringer; (19) alcohol etílico; (20) soluciones tampón de fosfato; y (21) otras sustancias no tóxicas compatibles empleadas en las formulaciones farmacéuticas.

Se puede administrar una composición farmacéutica (preparación) a un sujeto por cualquiera de una serie de vías de administración que incluyen, por ejemplo, por vía oral (por ejemplo, gotas como en soluciones o suspensiones acuosas o no acuosas, tabletas, cápsulas (incluyendo las cápsulas en polvo y cápsulas en gelatina), bolos, polvos, gránulos, pastas para aplicación en la lengua); absorción a través de la mucosa oral (por ejemplo, sublingual); anal, rectal o vaginalmente (por ejemplo, como pesario, crema o espuma); parenteralmente (incluyendo intramuscularmente, intravenosamente, por vía subcutánea o intratecalmente como, por ejemplo, una solución o suspensión estéril); nasalmente; intraperitonealmente; por vía subcutánea, transdérmicamente (por ejemplo, como un parche aplicado a la piel); y tópicamente (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. En determinadas modalidades, un compuesto puede simplemente disolverse o resuspenderse en agua estéril. Los detalles de las vías de administración apropiadas y las composiciones adecuadas para los mismos pueden encontrarse en, por ejemplo, la Patente de Estados Unidos Núm. 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 en ellas citadas.

Las formulaciones pueden presentarse convenientemente en forma de dosis unitarias y puede prepararse por cualquiera de los métodos bien conocidos 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 de la invención con el portador y, opcionalmente, uno o más ingredientes accesorios. Generalmente, las formulaciones se preparan poniendo uniforme e íntimamente en asociación un compuesto de la presente invención con portadores líquidos o portadores sólidos finamente divididos, o ambos, y después, si es necesario, dar forma al producto.

Las formulaciones de la invención adecuadas para la administración oral pueden estar en forma de cápsulas (incluyendo cápsulas en polvo y cápsulas en gelatina), comprimidos, píldoras, tabletas, gomas (usando una base saborizada, usualmente sacarosa y acacia o tragacanto), liofilizado, polvos, gránulos, o como una solución o una

suspensión en un líquido acuoso o no acuoso, o como una emulsión líquida de aceite en agua o agua en aceite, o como un elixir o jarabe, o como pastillas (usando una base inerte, tal como gelatina y glicerina, o sacarosa y acacia) y/o como enjuagues bucales y similares, donde cada uno contiene una cantidad predeterminada de un compuesto de la presente invención como un ingrediente activo. Las composiciones o compuestos pueden administrarse además como un bolo, electuario o pasta.

Para preparar formas de dosificación sólidas para la administración oral (cápsulas (incluyendo las cápsulas en polvo y las cápsulas en gelatina), tabletas, píldoras, grageas, polvos, gránulos y similares), el ingrediente activo se mezcla con uno o más portadores aceptables farmacéuticamente, como el citrato de sodio o fosfato 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, polivinilpirrolidina, sacarosa y/o acacia; (3) humectantes, tales 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, tales como parafina; (6) aceleradores de la absorción, tales como los compuestos de amonio cuaternario; (7) agentes humectantes, tales como, por ejemplo, alcohol cetílico y monoestearato de glicerina; (8) absorbentes, tales como caolín y arcilla bentonita; (9) lubricantes, tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, lauril sulfato de sodio, y mezclas de los mismos; (10) agentes acomplejantes tales como, ciclodesxtrinas modificadas o no modificadas; y (11) agentes colorantes. En el caso de las cápsulas (incluyendo las cápsulas en polvo y las cápsulas en gelatina), tabletas y píldoras, las composiciones farmacéuticas también pueden comprender agentes tamponantes. Las composiciones sólidas de un tipo similar se pueden emplear como rellenos en cápsulas de gelatina rellenas blandas y duras usando excipientes tales como lactosa o azúcares de leche así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares.

Una tableta puede fabricarse por compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes complementarios. Las tabletas comprimidas pueden prepararse usando aglutinante (por ejemplo, gelatina o hidroxipropilmetil celulosa), lubricante, diluyente inerte, conservante, desintegrante (por ejemplo, almidón glicolato de sodio o carboximetil celulosa de sodio reticulada), agente dispersante o de superficie activa. Los comprimidos moldeados pueden fabricarse por moldeo de una mezcla del compuesto en polvo humedecido con un líquido diluyente inerte en una máquina adecuada.

Las tabletas, y otras formas de dosificación sólidas de las composiciones farmacéuticas, tales como grageas, cápsulas (incluyendo cápsulas en polvo y cápsulas en gelatina), píldoras y gránulos, pueden opcionalmente lograrse o prepararse con revestimientos y capas tales como recubrimientos entéricos y otros recubrimientos bien conocidos en la técnica de la formulación farmacéutica. Pueden formularse además para proporcionar la liberación lenta o controlada del ingrediente activo en la misma usando, por ejemplo, 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, por 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 pueden disolverse en agua estéril, o algún otro medio estéril inyectable inmediatamente antes del uso. Estas composiciones pueden contener, opcionalmente además agentes opacificadores y pueden ser de una composición que libere el(los) ingrediente(s) activo(s) solamente, o preferentemente, en una cierta porción del tracto gastrointestinal, opcionalmente, en una manera retardada. Los ejemplos de composiciones de incorporación que pueden usarse incluyen sustancias poliméricas y ceras. El ingrediente activo puede estar además en forma microencapsulada, si es adecuado, con uno o más de los excipientes descritos anteriormente.

Las formas de dosificación líquidas útiles para la administración oral incluyen emulsiones aceptables farmacéuticamente, liofilizados para reconstitución, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires. Además del ingrediente activo, las formas líquidas de dosificación pueden contener diluyentes inertes usados comúnmente en la técnica, tales como, por ejemplo, agua u otros disolventes, agentes solubilizantes y emulsionantes, tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, aceites (particularmente, los aceites de algodón, maní, maíz, germen (por ejemplo germen de trigo), oliva, ricino y sésamo), glicerol, alcohol de tetrahidrofurfurilo, polietilenglicoles y ácidos grasos de ésteres de sorbitán, y mezclas de los mismos.

Además de los diluyentes inertes, las composiciones orales pueden incluir además adyuvantes tales como agentes humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión, edulcorante, saborizante, colorante, perfumantes y agentes conservantes.

Las suspensiones, además de los compuestos activos, pueden contener agentes de suspensión como, por ejemplo, alcoholes de isostearilo etoxilados, polioxietileno sorbitol y ésteres de sorbitán, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar-agar y tragacanto, y mezclas de los mismos.

Las formulaciones de las composiciones farmacéuticas para administración rectal, vaginal o uretral pueden presentarse como un supositorio, que puede prepararse por mezcla de uno o más compuestos activos con uno o más excipientes o portadores no irritantes adecuados que comprenden, por ejemplo, manteca de cacao, glicol de polietileno, una cera de supositorio o un salicilato, y el cual es sólido a temperatura ambiente, pero líquido a la temperatura corporal y, por lo tanto, se fundirá en la cavidad del recto o la vagina y liberará el compuesto activo.

Las formulaciones de las composiciones farmacéuticas para administración oral pueden presentarse como un enjuague bucal, o un aerosol oral, o una pomada oral.

5 Alternativa o adicionalmente, las composiciones pueden formularse para el suministro a través de un catéter, stent, 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.

10 Las formulaciones que son adecuadas para la administración vaginal incluyen además formulaciones de pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o aerosol que contienen tales portadores que se conocen en la técnica como adecuados.

15 Las formas de administración tópica o transdérmica incluyen polvos, aerosoles, ungüentos, pastas, cremas, lociones, geles, soluciones, inhaladores y parches. El componente activo se puede mezclar bajo condiciones estériles con un portador farmacéuticamente aceptable, y con cualquier conservantes, tampones, o propelentes que se puedan requerir.

20 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.

25 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 poliamida en polvo, 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.

30 Los parches transdérmicos tienen la ventaja adicional de proporcionar un suministro controlada de un compuesto de la presente invención al cuerpo. Tales formas de dosificación pueden prepararse disolviendo o dispersando el compuesto activo en el medio apropiado. Los potenciadores de la absorción pueden usarse, además, para aumentar el flujo del compuesto a través de la piel. La velocidad de tal flujo puede controlarse ya sea proporcionando una membrana que controla la velocidad o dispersando el compuesto en una matriz polimérica o gel.

35 Las formulaciones oftálmicas, ungüentos oculares, polvos, soluciones y similares, se contemplan además dentro del alcance de la invención. Las formulaciones oftálmicas ilustrativas se describen en Publicaciones de los Estados Unidos Núm. 2005/0080056, 2005/0059744, 2005/0031697 y 2005/004074 y Patente de Estados Unidos Núm. 6,583,124. Si se desea, las formulaciones oftálmicas líquidas tienen propiedades similares a las de los fluidos 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).

40 Los términos "administración parenteral" y "administrados parenteralmente" como se usan en la presente descripción significa modos de administración distintos a la administración enteral y tópica, generalmente mediante inyección, e incluye, sin limitación, inyección e infusión intravenosa, intramuscular, intraarterial, intratecal, intracapsular, intraorbital, intracardiaca, 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 uno o más soluciones isotónicas acuosas o no acuosas aceptables farmacéuticamente, dispersiones, suspensiones o emulsiones, o polvos estériles que pueden reconstituirse en las soluciones o dispersiones estériles inyectables justo antes del uso, los cuales pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostatos, solutos que hacen la formulación isotónica con la sangre del recipiente pretendido o agentes de suspensión o espesamiento.

50 Los ejemplos de portadores acuosos y no acuosos adecuados que pueden emplearse en las composiciones farmacéuticas de la invención incluyen agua, etanol, polioles (tales como glicerol, propilenglicol, polietilenglicol, y similares), y mezclas adecuadas de estos, aceites vegetales, tales como aceite de oliva, y ésteres orgánicos inyectables, tales como oleato de etilo. La fluidez apropiada puede mantenerse, por ejemplo, por el uso de materiales de recubrimiento, tales como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de dispersiones, y por medio del uso de surfactantes.

60 Estas composiciones pueden contener además adyuvantes tales como conservantes, agentes humectantes, agentes emulsionante y agentes dispersantes. La prevención de la acción de microorganismos puede asegurarse por la inclusión de varios agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabén, clorobutanol, ácido fenol sórbico, y similares. También puede ser deseable 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 retrasan la absorción, tales como monoestearato de aluminio y gelatina.

65 En algunos casos, para prolongar el efecto de un fármaco, es conveniente ralentizar la absorción del fármaco a partir de la inyección subcutánea o intramuscular. Esto puede llevarse a cabo mediante el uso de una suspensión líquida de material cristalino o amorfo que tiene pobre solubilidad en agua. Por tanto la velocidad de absorción del fármaco



depende 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 parenteralmente se logra mediante la disolución o suspensión del fármaco en un vehículo aceitoso.

5 Las formas de depósito inyectables se preparan formando matrices de microencapsulación del compuesto en polímeros biodegradables tales como poliláctido-poliglicólida. En dependencia de la relación del fármaco respecto al polímero y la naturaleza del polímero particular empleado, puede controlarse la velocidad de liberación del fármaco. Los ejemplos de otros polímeros biodegradables incluyen poli(ortoésteres) y poli(anhídridos). Las formulaciones de depósito inyectables también se preparan mediante el atrapamiento del fármaco en liposomas o microemulsiones que son compatibles con los tejidos corporales.

10 Para uso en esta invención, los compuestos activos pueden administrarse 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.

15 Los métodos de introducción también pueden proporcionarse mediante dispositivos recargables o biodegradables. En los últimos años se han desarrollado y probado varios dispositivos poliméricos de liberación lenta *in vivo* para el suministro controlado de fármacos, incluyendo los biofarmacéuticos proteicos. Pueden usarse una variedad de polímeros biocompatibles (incluyendo los hidrogeles), incluyendo los polímeros biodegradables y no degradables, para formar un implante para la liberación sostenida de un compuesto en un sitio objetivo particular.

20 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.

25 El nivel de dosificación seleccionado dependerá de una variedad de factores farmacocinéticos incluyendo la actividad de los compuestos particulares empleados, o el éster, sal o amida del mismo, la vía de administración, el tiempo de administración, la velocidad de excreción del(los) compuesto(s) particular(es) que se emplea(n), la duración del tratamiento, otros fármacos, compuestos y/o materiales usados en combinación con las composiciones particulares empleadas, la edad, sexo, peso, condición, salud general e historia médica anterior del paciente a tratar, y factores similares bien conocidos en la técnica médica.

30 Un médico o veterinario de experiencia ordinaria en la técnica puede determinar fácilmente y prescribir la cantidad 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 las necesarias 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, entre otros, la gravedad de la afección del paciente, el trastorno que se está tratando, la estabilidad del compuesto y, si se desea, otro tipo de agente terapéutico administrado con el compuesto de la invención. Las administraciones múltiples del agente pueden suministrar una dosis total mayor. Los expertos en la técnica conocen métodos para determinar la eficacia y la dosificación (Isselbacher y otros (1996) Harrison's Principles of Internal Medicine 13 ed., 1814-1882).

35 En general, una dosis diaria adecuada de un compuesto activo usado en las composiciones y métodos de la invención será la 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.

40 Si se desea, la dosis diaria efectiva de la composición terapéutica puede administrarse como una, dos, tres, cuatro, cinco, seis o más subdosis administradas separadas en intervalos apropiados a lo largo del día, opcionalmente, en formas de dosificación unitaria. En determinadas modalidades de la presente invención, el compuesto activo puede administrarse dos o tres veces al día. En modalidades preferidas, el compuesto activo se administrará una vez al día.

45 El sujeto que recibe este tratamiento es cualquier animal que lo necesite, incluyendo primates, en particular humanos, y otros mamíferos tales como equinos, ganado, cerdos y ovejas; y las aves de corral y animales domésticos en general.

50 En determinadas modalidades, los compuestos de la invención 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 cual puede incluir efectos sinérgicos de los dos compuestos). Por ejemplo, los diferentes compuestos terapéuticos pueden administrarse en la misma formulación o en una formulación separada, ya sea de forma concomitante o secuencial. En determinadas modalidades, los diferentes compuestos terapéuticos pueden administrarse dentro de una hora, 12 horas, 24 horas, 36 horas, 48 horas, 72 horas, o una semana entre sí. Por lo tanto, un individuo que recibe dicho tratamiento puede beneficiarse de un efecto combinado de diferentes compuestos terapéuticos.

En determinadas modalidades, la administración conjunta del compuesto de la invención 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 invención 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 invención y el uno o más agentes terapéuticos adicionales.

Esta invención incluye el uso de sales aceptables farmacéuticamente del compuesto de la invención, por ejemplo, en las composiciones de la presente invención. 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, naftaleno-2-sulfónico, oxálico, mandélico y otros ácidos. Las formas de sal aceptables farmacéuticamente 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, tal como dos moléculas de ácido clorhídrico por molécula de compuesto de la invención. Como otro ejemplo, la sal puede comprender menos de una molécula de ácido inorgánico u orgánico por molécula de base, tal como dos moléculas del compuesto de la invención por molécula de ácido tartárico.

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

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

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, edulcorante, saborizante y agentes perfumantes, conservantes y antioxidantes pueden también estar presente en las composiciones.

Ejemplos de antioxidantes aceptables farmacéuticamente incluyen: (1) antioxidantes solubles en agua, tales como ácido ascórbico, clorhidrato de cisteína, bisulfato sódico, metabisulfito sódico, sulfito sódico 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.

La invención que ahora se describe en general, se comprenderá más fácilmente con referencia a los siguientes ejemplos, que se incluyen de manera sencilla para propósitos de ilustración de determinados aspectos y modalidades de la presente invención, y no están destinados a limitar la invención.

## EJEMPLOS

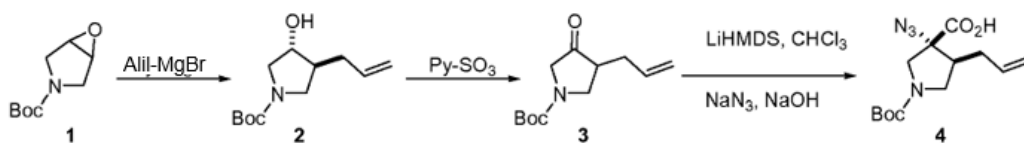
### *Ejemplo 1: Métodos de Síntesis*

El esquema a continuación y los procedimientos experimentales subsecuentes ilustran un método general que puede usarse para preparar ejemplos incluidos en la invención. Las variaciones en el método pueden ser preferibles en dependencia de la forma de sal deseada. Por ejemplo, si se desea la sal de ácido clorhídrico, el intermediario **8** puede tratarse con hidrógeno gaseoso en presencia de paladio sobre carbono para obtener un aminoácido intermediario **9**. El tratamiento posterior con ácido clorhídrico acuoso proporciona el inhibidor de la arginasa objetivo **10** como la sal de ácido clorhídrico.

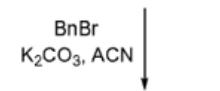
Si se desea la base libre, intermediario **8** puede usarse en un procedimiento modificado. Aquí, el tratamiento con ácido trifluoroacético seguido de ácido isobutilborónico proporciona la amina intermediario **12**. La posterior reducción de la azida y la desprotección del éster bencílico usando hidrógeno gaseoso en presencia de paladio sobre carbono proporciona el inhibidor de arginasa objetivo **13** como una base libre. A continuación se proporciona una descripción detallada de estos métodos.

**Síntesis de ácido(3R, 4S)-3-amino-1-((S)-2-aminopropanoil)-4-(3-boronopropil)pirrolidina-3-carboxílico, sal de diclorhidrato (10).**

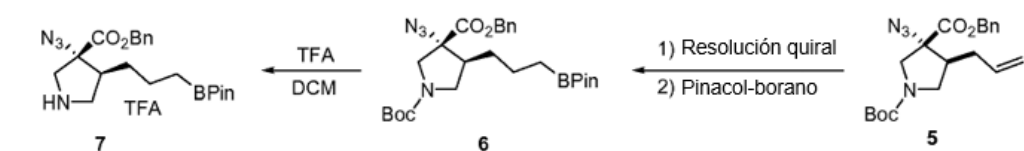
5



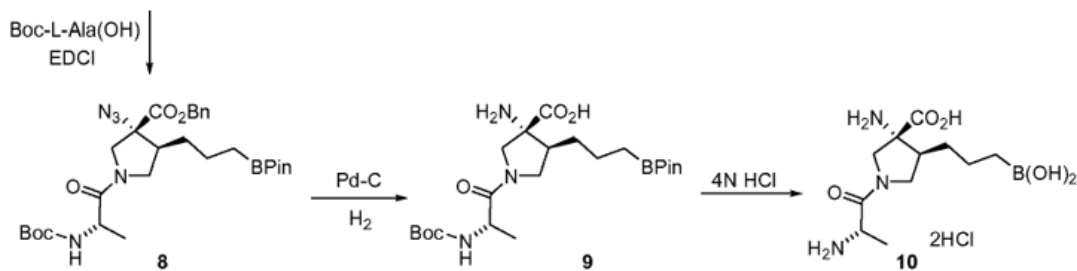
10



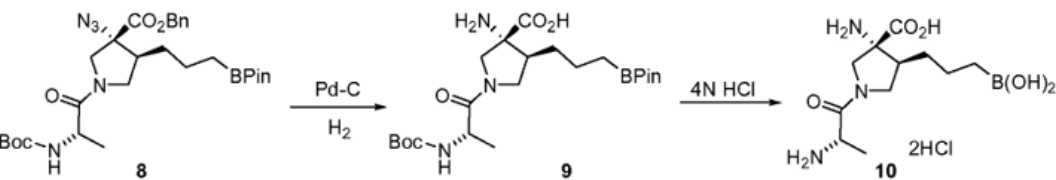
15



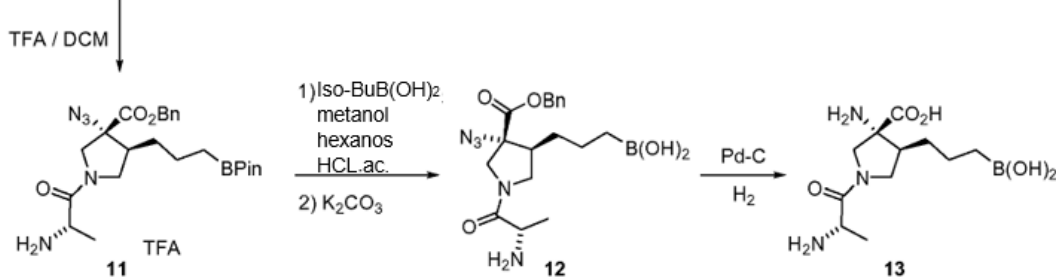
20



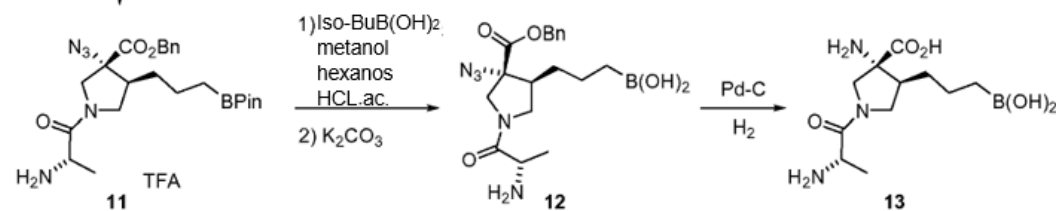
25



30



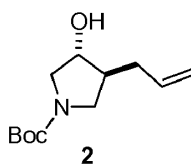
35



40

**Etapa 1: Síntesis de *tert*-butil-*trans*-3-*alil*-4-*hidroxipirrolidina*-1-*carboxilato* (2, *racémico*):**

45

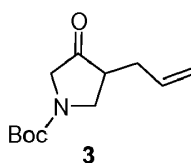


50

El bromuro de alilmagnesio (1,037 ml, 713 mmol, 0,69 M en éter dietílico) se enfrió a 0 °C y se trató cuidadosamente con *tert*-butil6-oxa-3-azabicyclo[3,1,0]hexano-3-carboxilato (60 g, 323,9 mmol) en éter dietílico anhidro (324 ml, 1 M). Una vez completada la adición, la mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos, se inactivó lentamente con cloruro de amonio acuoso saturado (500 ml), se extrajo con éter dietílico (2 x 400 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y concentró. La purificación por cromatografía instantánea en columna (acetato de etilo al 20-40 % en heptano) produjo *tert*-butilo-*trans*-3-*alil*-4-*hidroxipirrolidina*-1-*carboxilato* (2, 64,33 g, 87 % de rendimiento) como un aceite amarillo pálido. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ<sub>H</sub>: 5,80 (1H, m), 5,06 (2H, m), 4,07 (1H, m), 3,57 (2H, m), 3,22 (1H, m), 3,08 (1H, m), 2,26-2,10 (2H, m) y 1,45 (9H, s).

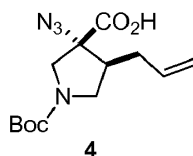
55

**Etapa 2: Síntesis de *tert*-butil-3-*alil*-4-*oxipirrolidina*-1-*carboxilato* (3, *racémico*):**



Mientras está bajo una atmósfera de nitrógeno seco, una solución enfriada con hielo de *tert*-butil-*trans*-3-alil-4-hidroxipirrolidina-1-carboxilato (2,60 g, 264 mmol) y diisopropiletilamina (132,2 mL, 799,8 mmol) en el diclorometano (750 ml, 0,35 M) se trató gota a gota con una solución de complejo de piridina y trióxido de azufre (94,95 g, 596,6 mmol) en DMSO anhidro (750 ml) a una velocidad para mantener la mezcla de reacción por debajo de 10 °C. Una vez completada la adición, la mezcla se agitó a 3 °C durante 15 minutos, se inactivó con agua (380 ml) y se extrajo con acetato de etilo (500 ml, luego 2 x 300 ml). La solución orgánica combinada se lavó dos veces con agua (200 ml), una vez con cloruro de sodio acuoso saturado (200 ml), se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró. El aceite crudo resultante se destiló a 105 °C (0,4 mm Hg) para proporcionar *tert*-butilo-3-alil-4-oxopirrolidina-1-carboxilato (**3**, 58 g, 83 % de rendimiento) como un aceite incoloro. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ<sub>H</sub>: 5,74 (1H, m), 5,09 (2H, m), 4,02 (1H, m), 3,88 (1H, d, J = 19,4 Hz), 3,68 (1H, d, J = 19,4 Hz), 3,31 (1H, dd, J = 9,4, 8,3 Hz), 2,65 (1H, m), 2,54 (1H, m), 2,18 (1H, m) y 1,45 (9H, s).

**Etapas 3: Síntesis de ácido *trans*-4-alil-3-azido-1-(*tert*-butoxicarbonil)pirrolidina-3-carboxílico (**4**, *racémico*)**

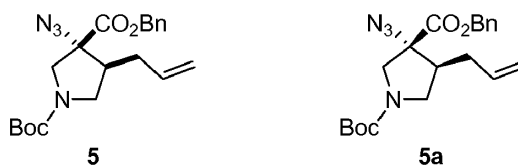


Una solución de cloroformo (26,86 ml, 333 mmol) y TMS-C1 (32,86 ml, 257,1 mmol) en THF anhidro (300 ml) se enfrió a -78 °C. Después de agitar durante 10 minutos, se añadió LHMDS (1 M en THF, 249 ml, 249 mmol) a una velocidad tal que la temperatura permaneció por debajo de -60 °C (aproximadamente 30 minutos). Después de agitar 30 minutos adicionales a -60 a -70 °C (la mezcla de reacción se vuelve turbia) la solución se calentó a -20 °C (la mezcla de reacción se vuelve transparente) y se trató con *tert*-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 tal que la temperatura de reacción interna se mantuvo por debajo de -20 °C (la reacción se vuelve turbia). Una vez completada la adición, la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente con agitación hasta que se consumió el material de partida de cetona (por TLC), luego se vertió en NH<sub>4</sub>Cl acuoso saturado y se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron sucesivamente con NH<sub>4</sub>Cl acuoso saturado y NaCl acuoso saturado (2 x 80 ml), y se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y concentraron.

Mientras estaba bajo nitrógeno, el intermediario protegido con TMS bruto 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. Una vez completada la adición, la reacción se agitó durante 10 minutos adicionales a 0 °C y después se vertió en NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado y se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl saturado acuoso, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron.

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 calentar a temperatura ambiente con agitación durante una noche y luego se enfrió rápidamente con NH<sub>4</sub>Cl 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 MgSO<sub>4</sub>, filtrado y concentrado para producir ácido *trans*-4-alil-3-azido-1-(*tert*-butoxicarbonil)pirrolidina-3-carboxílico crudo (**4**, 45 g en crudo) que se usó sin purificación adicional. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ<sub>H</sub>: 5,80 (1H, m), 5,06 (2H, m), 4,05 (1H, dd, J = 9,9, 4,9 Hz), 3,59 (2H, m), 3,22 (1H, dd, J = 11,6, 4,4 Hz), 3,08 (1H, dd, J = 11,0, 5,2 Hz), 2,24-2,04 (2H, m), 1,65 (1H, br s, OH) y 1,45 (9H, s).

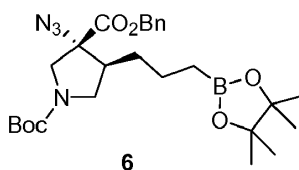
**Etapas 4: Síntesis de *trans*-3-bencil-1-(*tert*-butil)-4-alil-3-azidopirrolidina-1,3-dicarboxilato**



Una solución ácido *trans*-4-alil-3-azido-1-(*tert*-butoxicarbonil)pirrolidina-3-carboxílico crudo (**4**, 39,5 g, 133 mmol - cantidad calculada suponiendo un rendimiento del 100 % de las etapas anteriores) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (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, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y concentró. Purificación *por* cromatografía en gel de sílice (EtOAc 10 a 30 % en hexano) produjo *trans*-3-bencil-1-(*tert*-butil)-4-alil-3-azidopirrolidina-1,3-dicarboxilato como líquido amarillo (**5**, 40 g, 78 % de rendimiento).

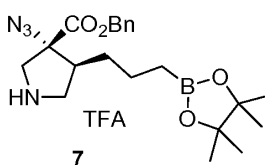
El producto se separó en sus enantiómeros usando una columna Chiralpak ADH de Chiral Technologies con alcohol isopropílico y hexanos (2:98) como eluyente. El análisis de los enantiómeros separados usando una columna analítica Chiralpak ADH (4,6 x 250 mm) con el mismo eluyente y un caudal de 1,0 mL/min y detección UV (210 nm) dio el enantiómero deseado (3-bencil-1-(*terc*-butilo)(3*R*4*S*)-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*-butilo) (3*S*4*R*)-4-alil-3-azidopirrolidina-1,3-dicarboxilato, 5b) a 10,3 min, cada uno con un exceso enantiomérico de aproximadamente el 98 %. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ<sub>H</sub>: 7,37 (5H, s), 5,62 (1H, m), 5,25 (2H, m), 5,00 (2H, m), 3,88 (1H, dd, J = 37,2, 12,0 Hz), 3,58 (1H, ddd, J = 37,2, 11,0, 7,0 Hz), 3,42 (1H, dd, J = 21,4, 12,0 Hz), 3,28 (1H, ddd, J = 28,3, 11,0, 5,4 Hz), 2,41 (1H, m), 2,11 (1H, m), 1,80 (1H, m) y 1,44 (9H, s).

**Etapas 5: Síntesis de (3*R*,4*S*)-3-bencil 1-*terc*-butilo 3-azido-4-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)propilo)pirrolidina-1,3-dicarboxilato (6)**



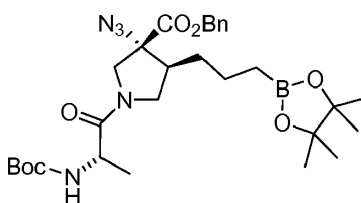
Una solución agitada de 3-bencil-1-(*terc*-butil)(3*R*, 4*S*) -4-alil-3-azidopirrolidina-1,3-dicarboxilato (5a, 16,4 g, 42,4 mmol) en cloruro de metileno anhidro (130 ml), en una atmósfera de nitrógeno, se trató con bis Dicloruro de (1,5-ciclooctadieno)diiridio (I) (0,75 g, 1,12 mmol) y 1,2-bis(difenilfosfino)etano (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 calentar lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 20 horas. Se añadió agua (60 ml) y la reacción se agitó durante 10 minutos, y luego el cloruro de metileno se eliminó a presión reducida. La fase acuosa residual se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 mL). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró *al vacío*. El sólido residual se pasó a través de una almohadilla pequeña de gel de sílice, eluyendo con 15 % a 30 % de acetato de etilo en hexano, para obtener (3*R*, 4*S*)-3-bencil 1-*terc*-butil 3-azido-4-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)propil)pirrolidina-1,3-dicarboxilato (6, 12,5 g, 57 %). <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ<sub>H</sub>: 7,35 (5H, m), 5,23 (2H, m), 3,85 (1H, dd, J = 39,3, 11,8 Hz), 3,60 (1H, m), 3,37 (1H, dd, J = 24,3, 11,8 Hz), 3,25 (1H, ddd, J = 40, 10,6, 6,6 Hz), 2,33 (1H, m), 1,43 (9H, s), 1,39-1,26 (3H, m), 1,21 (12H, s), 1,07 (1H, m) y 0,68 (2H, m).

**Etapas 6: Síntesis de (3*R*, 4*S*)-3-bencil-3-azido-4-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)propil)pirrolidina-3-carboxilato, sal de ácido trifluoroacético (7)**



Una solución de (3*R*, 4*S*)-3-bencil 1-*terc*-butil 3-azido-4-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) propil)pirrolidina-1,3-dicarboxilato(6, 10,2 g, 19,8 mmol) se disolvió en cloruro de metileno anhidro (160 ml), se enfrió a 0 °C y se trató con ácido trifluoroacético (40 ml). La mezcla de reacción se calentó, se agitó a temperatura ambiente por 4 h, y se concentró a presión reducida hasta obtener 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 a alto vacío para obtener (3*R*, 4*S*)-3-bencil-3-azido-4-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-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. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ<sub>H</sub>: 9,7 (1H, br m (inter.), NH), 7,55 (1H, br s (interc.), NH), 7,38 (5H, m), 5,31 (1H, d, J = 11,7 Hz), 5,26 (1H, d, J = 11,7 Hz), 3,77 (1H, d, J = 12,5 Hz), 3,65 (1H, dd, J = 11,8, 7,8 Hz), 3,32 (1H, d, J = 12,4 Hz), 3,18 (1H, m), 2,54 (1H, m), 1,45-1,26 (3H, m), 1,22 (12H, s), 1,02 (1H, m) y 0,63 (2H, t, J = 7,4 Hz).

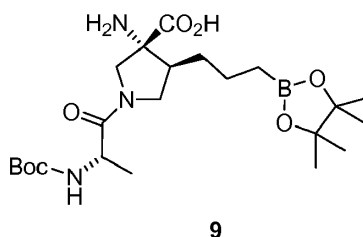
**Etapas 7: Síntesis de (3*R*, 4*S*)-3-bencil-3-azido-1-((*S*)-2-((*terc*-butoxilcarbonyl)amino)propanoilo)-4-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) propil)pirrolidina-3-carboxilato (8)**



8

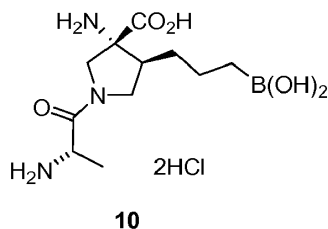
A una solución agitada de (3R, 4S)-3-bencil-3-azido-4-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)propil)pirrolidina-3-carboxilato, sal de ácido trifluoroacético (7, 10,56 g, 19,8 mmol) en cloruro de metileno anhidro (150 ml) se añadió DMAP (50 mg, catalítico) y HOBt (50 mg, catalítico) y N-(*tert*-butoxicarbonil)-L-alanina (5,62 g, 29,7 mmol). La reacción se enfrió a 0 °C bajo una atmósfera de nitrógeno seco y luego se trató con EDCI (5,69 g, 29,7 mmol) y trietilamina (8,3 ml, 59,4 mmol). La reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora y luego se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas a esta temperatura. La reacción se vertió en agua (100 ml), se agitó durante 20 minutos y luego se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo con cloruro de metileno adicional 3 x 50 mL. La fase orgánica combinada se lavó con agua, ácido clorhídrico 1 N y salmuera, después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y concentró *al vacío*. El aceite residual se pasó a través de una almohadilla de gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 5 % a 50 % en hexanos, para obtener (3R, 4S)-3-bencil-3-azido-1-((S)-2-((*tert*-butoxilcarbonil)amino)propanoilo)-4-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)propil)pirrolidina-3-carboxilato (**8**) como un aceite incoloro (9,50 g, 82 %), visto como una mezcla 1:1 de rotámeros por NMR a temperatura ambiente; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ<sub>H</sub>: 7,56 (5H, m), 5,40 (0,5H, d, J = 8,0 Hz, NH) y 5,34 (0,5H, d, J = 8,0 Hz, NH), 5,29 - 5,19 (2H, m), 4,39 (0,5 H, dq, J = 7,2, 7,0 Hz) y 4,30 (0,5H, dq, J = 7,2, 7,0 Hz), 4,06 (0,5H, d, J = 13,0 Hz) y 3,89 (0,5H, d, J = 11,1 Hz), 3,81 (0,5H, dd, J = 12,0, 7,3 Hz) y 3,69 (0,5H, J = 10,0, 7,0 Hz), 3,61 (0,5H, d, J = 11,1 Hz) y 3,47 (0,5H, d, J = 13,0 Hz), 3,54 (0,5H, dd, J = 10,0, 6,0 Hz) y 3,33 (0,5H, dd, J = 12,0, 6,3 Hz), 2,41 (1H, m), 1,43 (4,5H, s ) y 1,42 (4,5H, s), 1,40-1,28 (3H, m), 1,31 (1,5H, d, J = 6,8 Hz) y 1,20 (1,5H, J = 6,8 Hz), 1,22 (12H, s), 1,04 (1H, m) y 0,67 (2H, m).

**Etapa 8: Síntesis de ácido (3R, 4S)-3-amino-1-((S)-2-((*tert*-butoxilcarbonil)amino)propanoilo)-4-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)propil)pirrolidina-3-carboxílico (9).**



(3R, 4S)-3-bencil-3-azido-1-((S)-2-((*tert*-butoxilcarbonil)amino)propanoilo)-4-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)propil)pirrolidina-3-carboxilato (**8**, 9,48 g, 16,2 mmol) se disolvió en una mezcla 1:1 de acetato de etilo y etanol (120 ml). Se añadió paladio al 10 % sobre carbón (500 mg) y la solución se desgasificó al vacío y se purgó con hidrógeno (globo de hidrógeno). Este procedimiento de purga se repitió 3 veces y luego la reacción se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno durante 5 horas. La reacción se volvió a colocar al vacío para eliminar el hidrógeno residual y luego se filtró a través de una almohadilla de celite, con 4 lavados de etanol de 30 ml. La solución se concentró hasta ~ 20 ml al vacío y luego se filtró a través de un filtro de jeringa de 4 μ para eliminar restos de paladio. La solución se concentró hasta sequedad al vacío y se usó sin purificación adicional. LC-MS: ESI + (0,1 % HCOOH en IPA/agua): m/z esperada para C<sub>22</sub>H<sub>40</sub>BN<sub>3</sub>O<sub>7</sub>: 469,3, observada 492,3 (M+Na)<sup>+</sup>, 470,3 (M+H)<sup>+</sup>, 414,2 (M+H-Bu)<sup>+</sup>, 370,3 (M H-Boc)<sup>+</sup>, ESI-: 468,0 (MH)<sup>-</sup>.

**Etapa 9: Síntesis de ácido (3R, 4S)-3-Amino-1-((S)-2-aminopropanyoil)-4-(3-boronopropil)pirrolidina-3-carboxílico, sal de diclorhidrato (10).**



Una suspensión de ácido (3R,4S)-3-amino-1-((S)-2-((*tert*-butoxilcarbonil)amino)propanoilo)-4-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)propil)pirrolidina-3-carboxílico (de la etapa anterior) en ácido clorhídrico 4N (50 ml) se agitó a 50 °C durante 16 horas y luego se enfrió a temperatura ambiente. La reacción se diluyó con otros 50 ml de agua y luego se lavó 5 veces con cloruro de metileno. La fase acuosa se concentró hasta sequedad a presión reducida, manteniendo el baño de agua a 50 °C o menos. El aceite resultante se disolvió en agua (30 ml) y se concentró. Este procedimiento se repitió 2 veces con alícuotas adicionales de 30 ml de agua y luego se secó al vacío para obtener una espuma de color amarillo pálido.

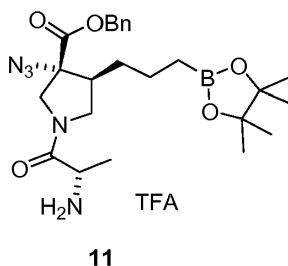
La resina de hidróxido Dowex 550A-UPW (75 g) se lavó con agua, metanol (2x) y agua y luego se secó por succión. El residuo de espuma de la reacción de hidrólisis se disolvió en agua (100 ml) y se trató con la resina Dowex lavada (75 g), y se agitó durante 60 minutos, hasta que una muestra de la solución acuosa ya no dio positiva con la tinción

de ninhidrina. La mezcla se filtró y la resina se lavó sucesivamente con agua, metanol, cloruro de metileno, metanol, cloruro de metileno, metanol y finalmente se secó brevemente con agua y succión.

La resina se agitó luego con ácido clorhídrico 2 N (50 ml) durante 15 minutos y la fase acuosa se decantó en un embudo de separación/matraz con filtro y se guardó. Esto se repitió tres veces con ácido clorhídrico 2 N (3 x 50 ml), y la última agitación de resina se filtró y se enjuagó con agua (20 ml). El filtrado acuoso combinado se concentró *al vacío* y la espuma residual se disolvió tres veces en agua (20 ml) y se concentró para eliminar el HCl residual.

El sólido espumoso blanquecino se disolvió luego en 30 ml de agua, se congeló a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  y se liofilizó a sequedad (36 horas) para proporcionar el producto, ácido (3R, 4S)-3-amino-1-((S)-2-aminopropanoilo)-4-(3-boronopropil)pirrolidina-3-carboxílico, sal de diclorhidrato (10) como su sal de diclorhidrato, como un polvo blanquecino (4,90 g, 84 % en 2 etapas). El compuesto final se obtuvo como una mezcla de rotámeros 3:2, a temperatura ambiente.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ , 400 MHz):  $\delta_{\text{H}}$ : 4,16-4,04 (1,6H, m), 3,95 (0,4H, m), 3,85 (0,6H, m), 3,68 (0,4H, m), 3,47-3,35 (1,6H, m), 3,18 (0,4H, m), 2,58 (0,6H, m) y 2,47 (0,4H, m), 1,52 (1H, m), 1,38 (1,2H, d,  $J = 7,3\text{ Hz}$ ) y 1,34 (1,8H, d,  $J = 7,0\text{ Hz}$ ), 1,32-1,09 (3H, m) y 0,64 (2H, m). LC-MS: ESI + (0,1 %  $\text{HCOOH}$  en IPA/agua):  $m/z$  esperada para  $\text{C}_{11}\text{H}_{22}\text{BN}_3\text{O}_5$ : 287,2, observada 288,2 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ , 270,2 ( $\text{M}+\text{HH}_2\text{O}$ ) $^+$ , 252,2 ( $\text{M}+\text{H}-2\text{H}_2\text{O}$ ) $^+$ , ESI-: 268,2 ( $\text{MHH}_2\text{O}$ ) $^-$ .

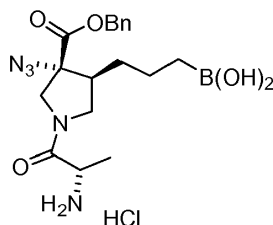
### Síntesis de ácido (3R, 4S)-3-amino-1-((S)-2-aminopropanoilo)-4-(3-boronopropil)pirrolidina-3-carboxílico (13)



**Etapas 1:** Síntesis de (3R, 4S)-bencil-1-((S)-2-aminopropanoilo)-3-azido-4-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)propil)pirrolidina-3-carboxilato, sal de TFA (11).

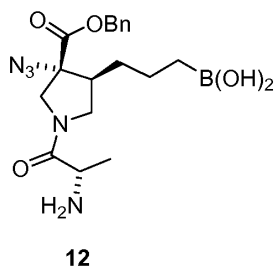
Una solución de (3R, 4S)-bencil-3-azido-1-((S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)propanoilo)-4-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)propil)pirrolidina-3-carboxilato (30,04 g, 51,31 mmol) en diclorometano anhidro (250 ml) se enfrió a  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  y luego una solución de TFA (50 ml) en diclorometano (50 ml) se añadió gota a gota durante 10 minutos. La solución se dejó calentar 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* hasta formar un aceite amarillo. Este aceite se disolvió en tolueno (100 ml) y se concentró. El procedimiento azeotrópico se repitió tres veces, para obtener el producto (11), como la sal de TFA, (30,85 g) como un aceite amarillo pálido.  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{D}_4\text{-MeOH}$ )  $\delta$ : 7,39 (4H, m), 7,15 (1H, m), 5,29 (2H, dd,  $J = 14, 12\text{ Hz}$ ), 4,25-3,20 (5H, m), 2,51 (1H, m), 1,50-1,25 (6H, incluyendo 1,47 (1,5H, d,  $J = 7,0\text{ Hz}$ ) y 1,31 (1,5H, d,  $J = 6,9\text{ Hz}$  (rotámeros de alanina))), 1,20 (12H, s), 1,07 (1H, m) y 0,65 (2H, m). LCMS (ESI + ve):  $\text{C}_{24}\text{H}_{36}\text{BN}_5\text{O}_5$   $m/z$  calculada 485,3, encontrada 486,2 ( $\text{MH}^+$ ).

**Etapas 2:** síntesis de ácido (3-((3S,4R)-1-((S)-2-aminopropanoilo)-4-azido-4-((benxiloxi)carbonil)pirrolodina-3-il)propil)borónico, sal clorhidrato.



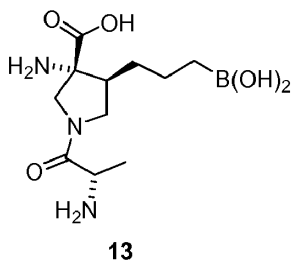
La sal TFA de (3R, 4S)-bencil-1-((S)-2-aminopropanoilo)-3-azido-4-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)propil)pirrolidina-3-carboxilato (30,76 g, 51,31 mmol) se disolvió en una mezcla bifásica de metanol (200 ml) y hexano (400 ml). Se añadió ácido isobutilborónico (18,31 g, 179,6 mmol) y luego 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 obtener el ácido borónico, como la sal clorhidrato, como una espuma blanquecina.  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$ : 7,48-7,42 (5H, m), 5,31 (2H, m), 4,22 (1H, dd,  $J = 13, 6,5\text{ Hz}$ ), 3,95-3,10 (4H, m), 2,71-2,51 (1H, m), 1,40-1,25 (3H, m), 1,25 - 0,98 (4H, m incluyendo 1,20 (1,5H, d,  $J = 6,9\text{ Hz}$ ) y 1,07 (1,5H, d,  $J = 6,9\text{ Hz}$  (rotámeros de alanina))) y 0,69 (2H, m). LCMS (ESI + ve):  $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{BN}_5\text{O}_5$   $m/z$  calculada 403,2, encontrada 404,2 ( $\text{MH}^+$ ).

Etapa 3: síntesis de ácido (3-((3S,4R)-1-((S)-2-aminopropanoil)-4-azido-4-((benxiloxi)carbonil)pirrolodin-3-il)propil)borónico (12).



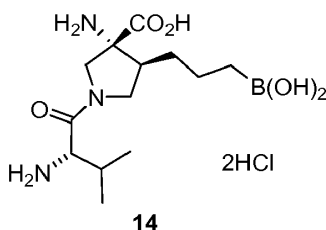
La sal clorhidrato del ácido (3-((3S,4R)-1-((S)-2-aminopropanoil)-4-azido-4-((benxiloxi)carbonil)pirrolodin-3-il)propil)borónico, de la etapa anterior, se disolvió en 30 ml de agua y luego el pH de la solución se ajustó a pH 9 mediante la adición cuidadosa de carbonato de potasio sólido. La solución 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 obtener el producto (12), como su base libre, como un sólido espumoso blanco (19,4 g, 48,11 mmol, 94 %). <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, D4-MeOH) δ: 7,44 -7,36 (5H, m), 5,31 (1H, d, J = 1,8Hz), 5,27 (1H, d, J = 1,8Hz) 4,05 (1H, dd, J = 12, 5 Hz), 3,80 (1H, m), 3,69-3,55 (2H, m), 3,45-3,30 (1H, m), 2,51 (1H, m), 1,40-1,05 (7H, m, incluyendo 1,22 (1,5H, d, J = 6,8 Hz) y 1,07 (1,5H, d, J = 6,8 Hz (rotámeros de alanina))) y 0,63 (2H, m). LCMS (ESI + ve): C<sub>18</sub>H<sub>26</sub>BN<sub>5</sub>O<sub>5</sub> m/z calculada 403,2, encontrada 404,7 (MH<sup>+</sup>).

Etapa 4: síntesis de (3R,4S)-3-amino-1-((S)-2-aminopropanoil)-4-(3-boronopropil)-il) pirrolidina-3-carboxilato (13).



El éster azido bencilo, ácido (3-((3S,4R)-1-((S)-2-aminopropanoil)-4-azido-4-((benxiloxi)carbonil)pirrolodin-3-il)propil)borónico (9,70 g, 24,06 mmol) se resuspendió en una mezcla de agua (300 ml) y acetato de etilo (30 ml) y se agitó vigorosamente. Se añadió paladio al 10 % sobre carbón vegetal (2,6 g, 0,1 eq) y luego la mezcla agitada se evacuó a vacío suave y se lavó con hidrógeno. El procedimiento de evacuación/lavado se repitió 3 veces 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 la azida y grupos bencil éster. La mezcla de reacción se puso al vacío para eliminar hidrógeno y luego se lavó con nitrógeno, se filtró a través de una almohadilla de celite (con 3 lavados con agua) y luego la solución se concentró hasta aproximadamente 50 ml *al vacío*. La solución acuosa resultante se filtró a través de un filtro de 4 micras (para eliminar el rastro de Pd) y luego se concentró *en el vacío* para obtener el compuesto (13) como un polvo blanco (6,45 g, 93 %). <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O) δ: 4,12 (1H, m), 4,05 (1H, m), 3,92 (1H, m), 3,60-3,22 (2H, m), 2,47-2,18 (1H, m), 1,58-1,31 (6H, m incluyendo 1,46 (3H, d, J = 6,9 Hz)), 1,24-1,19 (1H, m) y 0,79 (2H, m). LCMS (ESI + ve): C<sub>11</sub>H<sub>20</sub>BN<sub>3</sub>O<sub>5</sub> m/z calculada 287,2, encontrada 269,9 (MH<sup>+</sup>- H<sub>2</sub>O), 251,9 (MH<sup>+</sup>-2H<sub>2</sub>O) y (ESI -ve): C<sub>11</sub>H<sub>20</sub>BN<sub>3</sub>O<sub>5</sub> m/z calculada 287,2, encontrada 267,7 (MH<sup>+</sup>-H<sub>2</sub>O).

**Ácido (3R,4S)-3-amino-1-((S)-2-amino-3-metilbutanoil)-4-(3-boronopropil)pirrolidin-3-carboxílico, diclorhidrato (14) (no de acuerdo con la invención).**

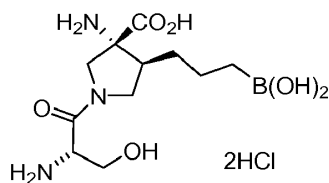


El ácido (3R,4S)-3-amino-1-((S)-2-amino-3-metilbutanoil)-4-(3-boronopropil)pirrolidin-3-carboxílico, diclorhidrato se preparó de manera análoga a la establecida en el procedimiento para el compuesto 10, excepto que se utilizó (*terc*-butoxicarbonil)-L-valina como ácido carboxílico en la reacción con 7. El compuesto final se obtuvo como una mezcla



de rotámeros, a temperatura ambiente.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ , 400 MHz):  $\delta_{\text{H}}$ : 4,10 (1H, m), 3,96-3,87 (2H, m), 3,42-3,36 (1H, m), 3,07-2,91 (1H, m), 2,55 (0,7H, m) y 2,40 (0,3H, m), 2,11 (1H, m), 1,51 (1H, m), 1,34-1,10 (3H, m), 0,92 (3H, d,  $J = 6,9$  Hz), 0,87 (3H, d,  $J = 6,9$  Hz), 0,65 (2H, m). LC-MS: ESI + (0,1 %  $\text{HCOOH}$  en IPA/agua):  $m/z$  esperada para  $\text{C}_{11}\text{H}_{26}\text{BN}_3\text{O}_5$ : 315,2, observada 326,3 ( $\text{M}+\text{H}+\text{HCOOH}-\text{H}_2\text{O}$ ) $^+$ , 298,3 ( $\text{M}+\text{HH}_2\text{O}$ ) $^+$ , 280,3 ( $\text{M}+\text{H}-2\text{H}_2\text{O}$ ) $^+$ , ESI-: 296,2 ( $\text{MHH}_2\text{O}$ ) $^-$ .

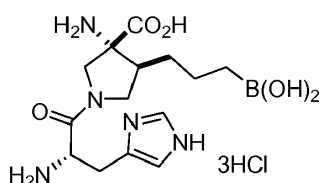
**Ácido (3R,4S)-3-amino-1-((S)-2-amino-3-hidroxiopropanoil)-4-(3-boronopropil)pirrolidina-3-carboxílico, diclorhidrato (15) (no de acuerdo con la invención).**



15

El ácido (3R,4S)-3-amino-1-((S)-2-amino-3-hidroxiopropanoil)-4-(3-boronopropil)pirrolidina-3-carboxílico, dihidrocloruro se preparó de una manera análoga a la establecida en el procedimiento para el compuesto **10**, excepto que se utilizó ácido (S)-3-(*tert*-butoxicarbonil)-2,2-dimetiloxazolidina-4-carboxílico como ácido carboxílico en la reacción con **7**. El compuesto final se aisló como una mezcla de rotámeros 2:1 a temperatura ambiente.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ , 400 MHz):  $\delta_{\text{H}}$ : 4,21 (1H, m), 4,11 (1H, d,  $J = 13,0$  Hz), 3,93 (1H, dd,  $J = 11,5, 8,6$  Hz), 3,86-3,74 (2H, m), 3,47 (1H, m), 3,04-2,96 (1H, m), 2,56 (0,7H, m) y 2,44 (0,3H, m), 1,51 (1H, m), 1,29-1,12 (3H, m), 0,64 (2H, m). LC-MS: ESI + (0,1 %  $\text{HCOOH}$  en IPA/agua):  $m/z$  esperada para  $\text{C}_{11}\text{H}_{22}\text{BN}_3\text{O}_6$ : 303,16, observada 314,2 ( $\text{M}+\text{H}+\text{HCOOH}-\text{H}_2\text{O}$ ) $^+$ , 286,2 ( $\text{M}+\text{HH}_2\text{O}$ ) $^+$ , 268,2 ( $\text{M}+\text{H}-2\text{H}_2\text{O}$ ) $^+$ , ESI-: 284,1 ( $\text{MHH}_2\text{O}$ ) $^-$ .

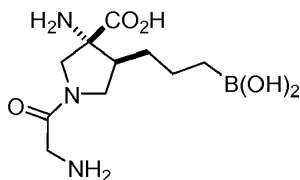
**ácido trans-3-amino-1-((S)-2-amino-3-(1H-imidazol-4-il)propanoil)-4-(3-boronopropil)pirrolidin-3-carboxílico, trihidrocloruro (16) (no de acuerdo con la invención).**



16

ácido trans-3-amino-1-((S)-2-amino-3-(1H-imidazol-4-il) propanoil)-4-(3-boronopropil)pirrolidin-3-carboxílico, trihidrocloruro se preparó de manera análoga a la establecida en el procedimiento para el compuesto **10**, excepto que se utilizó (*tert*-butoxicarbonil)-L-histidina como ácido carboxílico, y **5** racémico se utilizó en lugar de **5a**.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ , 400 MHz):  $\delta_{\text{H}}$ : 8,57 (1H, d,  $J = 9,0$  Hz), 7,33 (1H, d,  $J = 16,9$  Hz), 4,20-3,70 (3H, m), 3,51 (1H, m), 3,37-3,24 (3H, m), 2,58 (1H, m), 1,50 (1H, m), 1,39-1,11 (3H, m) y 0,68 (2H, m). LC-MS: ESI + (0,1 %  $\text{HCOOH}$  en IPA/agua):  $m/z$  esperada para  $\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{BN}_5\text{O}_5$ : 353,18, observada 354,41 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ , 336,44 ( $\text{M}+\text{HH}_2\text{O}$ ) $^+$ , 318,49 ( $\text{M}+\text{H}-2\text{H}_2\text{O}$ ) $^+$ .

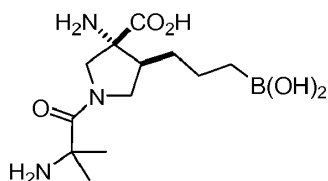
**Ácido (3R,4S)-3-amino-4-(3-boronopropil)-1-glicilpirrolidina-3-carboxílico (17) (no de acuerdo con la invención).**



17

El ácido (3R,4S)-3-amino-4-(3-boronopropil)-1-glicilpirrolidin-3-carboxílico se preparó de manera análoga a la establecida en el procedimiento para el compuesto **13**, excepto que se utilizó (*tert*-butoxicarbonil)glicina como ácido carboxílico en la reacción con **7**. El compuesto final se aisló como una mezcla de rotámeros 3:2 a temperatura ambiente.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ , 400 MHz):  $\delta_{\text{H}}$ : 4,08-3,83 (2H, m), 3,91 (2H, d,  $J = 4,6$  Hz), 3,63-3,53 (1H, m), 3,40-3,22 (1H, m), 2,57-2,37 (1H, m), 1,61 (1H, m), 1,50-1,35 (2H, m), 1,25 (1H, m) y 0,78 (2H, m). LC-MS: ESI + (0,1 %  $\text{HCOOH}$  en IPA/agua):  $m/z$  esperada para  $\text{C}_{10}\text{H}_{20}\text{BN}_3\text{O}_5$ : 273,15, observada 256,2 ( $\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}$ ) $^+$ , 238,2 ( $\text{M}+\text{H}-2\text{H}_2\text{O}$ ) $^+$ ; ESI-: 254,2 ( $\text{MHH}_2\text{O}$ ) $^-$ .

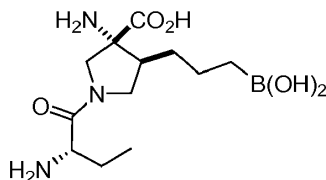
**Ácido (3R,4S)-3-amino-1-(2-amino-2-metilpropanoil)-4-(3-boronopropil)pirrolidin-3-carboxílico (18) (no de acuerdo con la invención).**



18

El ácido (3R,4S)-3-amino-1-(2-amino-2-metilpropanoil)-4-(3-boronopropil)pirrolidin-3-carboxílico se preparó de manera análoga a la establecida en el procedimiento para el compuesto **13**, excepto que se utilizó ácido 2-((terc-butoxicarbonil)amino)-2-metilpropanoico como ácido carboxílico en la reacción con 7. El compuesto final se aisló como una mezcla 2,1 de rotámeros a temperatura ambiente. <sup>1</sup>H-NMR (D<sub>2</sub>O, 400 MHz): δ<sub>H</sub>: 4,38-3,88 (2H, m), 3,72-3,63 (1H, m), 3,40-3,08 (1H, m), 2,75-2,52 (1H, m), 1,71 y 1,69 (4H, s y 2H, s, CMe<sub>2</sub> rotámeros 2:1), 1,64 (1H, m), 1,55-1,41 (2H, m), 1,31 (1H, m) y 0,81 (2H, m). LC-MS: ESI + (0,1 % HCOOH en IPA/agua): m/z esperada para C<sub>12</sub>H<sub>24</sub>BN<sub>3</sub>O<sub>5</sub>: 301,18, observada 284,0 (M+HH<sub>2</sub>O)<sup>+</sup> 266,0 (M+H-2H<sub>2</sub>O)<sup>+</sup>, ESI-: 281,8 (MHH<sub>2</sub>O)<sup>-</sup>.

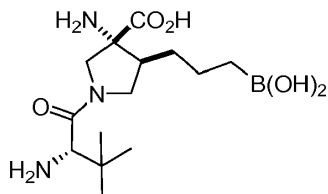
**Ácido (3R,4S)-3-amino-1-((S)-2-aminobutanoil)-4-(3-boronopropil)pirrolidin-3-carboxílico (19) (no de acuerdo con la invención).**



19

El ácido (3R,4S)-3-amino-1-((S)-2-aminobutanoil)-4-(3-boronopropil)pirrolidin-3-carboxílico se preparó de manera análoga a la establecida en el procedimiento para el compuesto **13**, excepto que se utilizó ácido (S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)butanoico como ácido carboxílico en la reacción con 7. El compuesto final se aisló como una mezcla de rotámeros 2:1 a temperatura ambiente. <sup>1</sup>H-NMR (D<sub>2</sub>O, 400 MHz): δ<sub>H</sub>: 4,07-3,87 (3H, m), 3,62-3,27 (2H, m), 2,45-2,17 (1H, m), 1,80 (2H, m), 1,58 (1H, m), 1,50-1,33 (2H, m), 1,21 (1H, m), 0,99 (3H, m) y 0,79 (2H, m). LC-MS: ESI + (0,1 % HCOOH en IPA/agua): m/z esperada para C<sub>12</sub>H<sub>24</sub>BN<sub>3</sub>O<sub>5</sub>: 301,18, observada 284,2 (M+HH<sub>2</sub>O)<sup>+</sup>; ESI-: 282,4 (MHH<sub>2</sub>O)<sup>-</sup>.

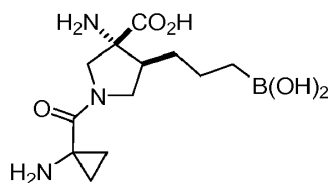
**Ácido (3R,4S)-3-amino-1-((S)-2-amino-3,3-dimetilbutanoil)-4-(3-boronopropil)pirrolidin-3-carboxílico (20) (no de acuerdo con la invención).**



20

El ácido (3R,4S)-3-amino-1-((S)-2-amino-3,3-dimetilbutanoil)-4-(3-boronopropil)pirrolidin-3-carboxílico se preparó de manera análoga a la establecida en el procedimiento para el compuesto **13**, excepto que se utilizó el ácido (S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3,3-dimetilbutanoico como ácido carboxílico en la reacción con 7. El compuesto final se aisló como una mezcla de rotámeros 2:1 a temperatura ambiente. <sup>1</sup>H-NMR (D<sub>2</sub>O, 400 MHz): δ<sub>H</sub>: 4,21-3,92 (2H, m), 3,81 [(0,67H, s) y 3,71 (0,33H, s) 2:1 rotámeros CHN], 3,66-3,33 (2H, m), 2,47-2,17 (1H, m), 1,59 (1H, m), 1,51-1,35 (2H, m), 1,23 (1H, m), 1,06 y 1,04 [(6H, s) y (3H, s) tBu 2:1 rotámeros] y 0,81 (2H, m). LC-MS: ESI + (0,1 % HCOOH en IPA/agua): m/z esperada para C<sub>14</sub>H<sub>28</sub>BN<sub>3</sub>O<sub>5</sub>: 329,21, observada 312,4 (M+HH<sub>2</sub>O)<sup>+</sup>, 294,4 (M+H-2H<sub>2</sub>O)<sup>+</sup>, ESI-: 310,4 (MHH<sub>2</sub>O)<sup>-</sup>.

**Ácido (3R,4S)-3-amino-1-(1-aminociclopropano-1-carbonil)-4-(3-boronopropil)pirrolidin-3-carboxílico (21) (no de acuerdo con la invención).**



21

5  
10 El ácido (3R,4S)-3-amino-1-(1-aminociclopropano-1-carbonil)-4-(3-boronopropil)pirrolidin-3-carboxílico se preparó de manera análoga a la establecida en el procedimiento para el compuesto **13**, excepto que se utilizó ácido (S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-2-ciclopropilacético como ácido carboxílico en la reacción con 7. El compuesto final se aisló como una mezcla de rotámeros 3:2 a temperatura ambiente. <sup>1</sup>H-NMR (D<sub>2</sub>O, 400 MHz): δ<sub>H</sub>: 4,37-3,99 (2H, m), 3,85-3,30 (2H, m), 2,54-2,38 (1H, m), 1,61 (1H, m), 1,47-1,33 (2H, m), 1,24 (1H, m), 1,09 (1H, m) 0,97 (1H, m), 0,89 (2H, m) y 0,81 (2H, m). LC-MS: ESI + (0,1 % HCOOH en IPA/agua): m/z esperada para C<sub>12</sub>H<sub>22</sub>BN<sub>3</sub>O<sub>5</sub>: 299,17, observada 282,1 (M+HH<sub>2</sub>O)<sup>+</sup>, 264,1 (M+H-2H<sub>2</sub>O)<sup>+</sup>, ESI-: 280,2 (MHH<sub>2</sub>O)<sup>-</sup>.

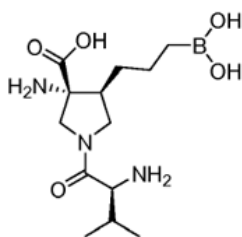
#### Ejemplo 2: Estudios de biodisponibilidad oral

20 Las soluciones de dosificación compuestas se prepararon a 2,5 y 5 mg/ml en agua. Se alojaron ratones C57BL/6 hembra (16-20 g) de Charles River Laboratories (Hollister, California) 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 mediante sonda oral a 25 o 50 mg/kg (10 ml/kg). Se recogieron muestras de sangre (3 animales por punto de tiempo) a los 30 minutos y 1, 2, 4, 8 horas después de la  
25 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 minutos en una centrifuga 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.

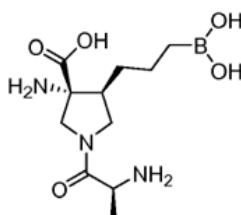
30 Las muestras de plasma se analizaron por un sistema LC-MS. Se mezclaron 50 µL de una muestra de plasma con 100 µL de acetonitrilo/agua (80:20) con TFA al 0,1 % que contenía 100 ng/ml de un estándar interno. La mezcla se sometió a vórtice y se centrifugó. Se transfirieron 30 µL del sobrenadante a una 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 electropulverización para cuantificación.

35 Los parámetros orales PK se calcularon mediante análisis no comparativo de los datos de tiempo de concentración utilizando el software Phoenix WinNonLin 6.3 (Pharsight, Mountain View, CA). El área bajo la curva de concentración-tiempo (AUC) se calculó utilizando un método trapezoidal lineal ascendente y descendente, calculado desde el tiempo de dosificación hasta la última concentración medible.

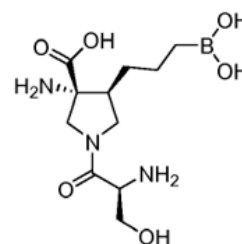
40 El AUC para compuestos ilustrativos se muestra a continuación:



Valina  
AUC = 13701



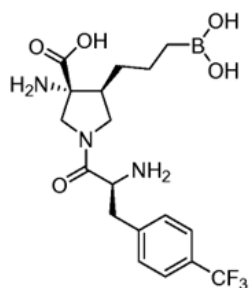
Alanina  
AUC = 13727



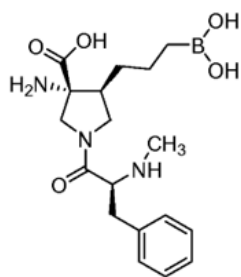
Serina  
AUC = 14784

5

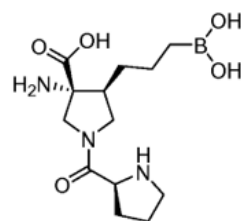
10



Trifluorometilo  
fenilalanina  
AUC = 5783



N-metil  
fenilalanina  
AUC = 262



Prolina  
AUC = 4930

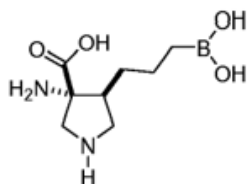
15

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

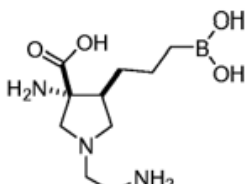
20

*Ejemplo 3: Estudio farmacocinético*

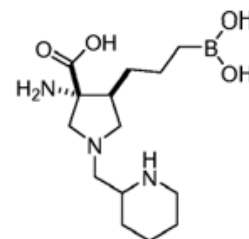
La farmacocinética de los compuestos de la descripción se estudió después de la administración de una dosis única (50 mg/kg) en un solo punto de tiempo (1 hora) en ratones. Las concentraciones plasmáticas se determinaron como se describe en el Ejemplo 2. Los resultados para compuestos ilustrativos se muestran a continuación:



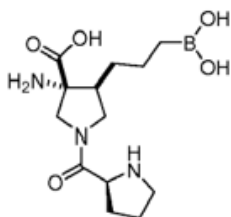
Concentración en plasma = 6,43  $\mu$ M



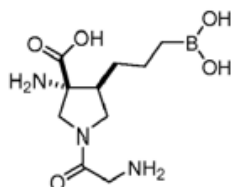
Concentración en plasma = 1,63  $\mu$ M



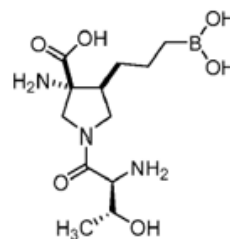
Concentración en plasma = 0,34  $\mu$ M



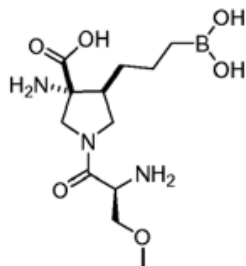
Concentración en plasma = 4,98  $\mu$ M



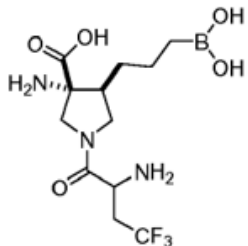
Concentración en plasma = 18,07  $\mu$ M



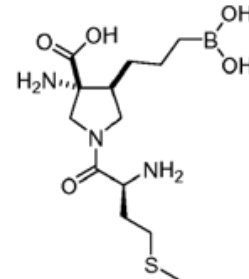
Concentración en plasma = 26,50  $\mu$ M



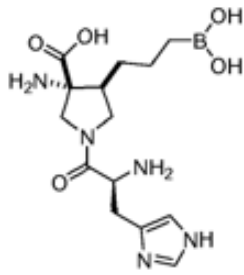
Concentración en plasma = 53,90  $\mu$ M



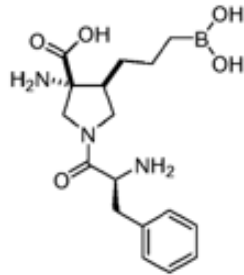
Concentración en plasma = 32,80  $\mu$ M



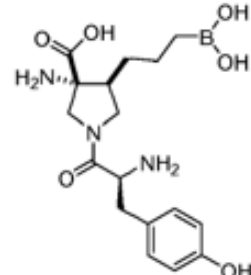
Concentración en plasma = 31,95  $\mu$ M



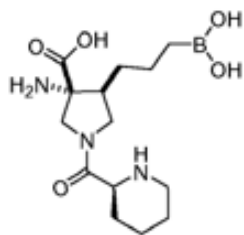
Concentración en plasma = 28,67  $\mu$ M



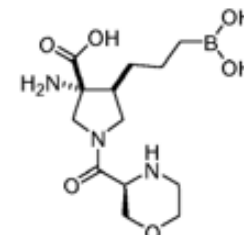
Concentración en plasma = 32,13  $\mu$ M



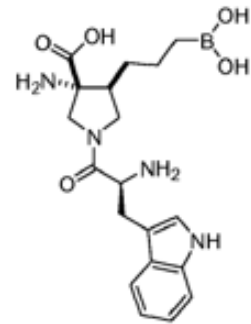
Concentración en plasma = 22,27  $\mu$ M



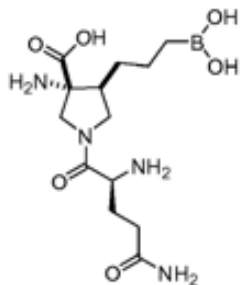
Concentración en plasma = 22,33  $\mu$ M



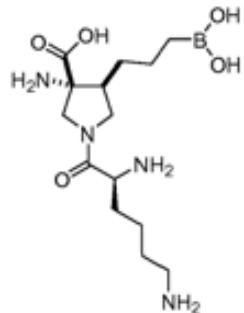
Concentración en plasma = 8,96  $\mu$ M



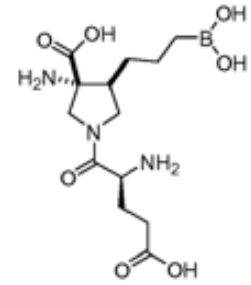
Concentración en plasma = 30,33  $\mu$ M



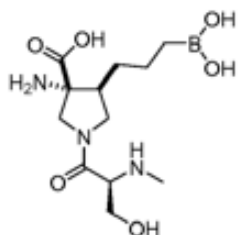
Concentración en plasma = 14,43  $\mu$ M



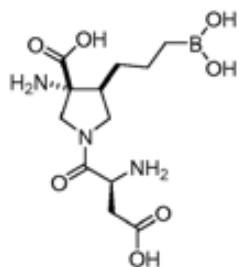
Concentración en plasma = 30,83  $\mu$ M



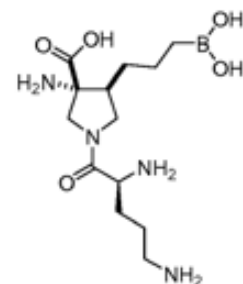
Concentración en plasma = 10,24  $\mu$ M



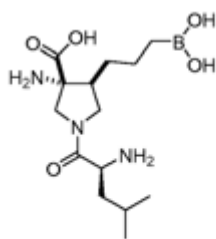
Concentración en plasma = 0,74  $\mu$ M



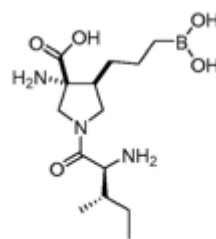
Concentración en plasma = 8,24  $\mu$ M



Concentración en plasma = 14,83  $\mu$ M



Concentración en plasma = 85,80  $\mu$ M



Concentración en plasma = 41,03  $\mu$ M

*Ejemplo 4: Actividad antitumoral de un solo agente del compuesto 10*

#### Estudio de eficacia del carcinoma de pulmón de Lewis

Se implantaron por vía subcutánea ratones hembra C57.B1/6 (n=40) con  $1 \times 10^6$  células de carcinoma de pulmón de Lewis resuspendidas en PBS. El día después 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; 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 ( $\text{mm}^3$ ) =  $(a \times b^2/2)$  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 lados). Los resultados se muestran en la figura 1.

#### Estudio de eficacia Madison109

Se implantaron por vía subcutánea  $5 \times 10^4$  células Madison109 de carcinoma de pulmón murino resuspendidas en PBS a ratones balb/c hembra (n = 20). El día después 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 ( $\text{mm}^3$ ) =  $(a \times b^2/2)$  donde 'b' es el diámetro más pequeño y 'a' es el diámetro perpendicular más grande. \* Valor P <0,05 (prueba T de dos lados). Los resultados se muestran en la figura 2.

#### Estudio de eficacia B16

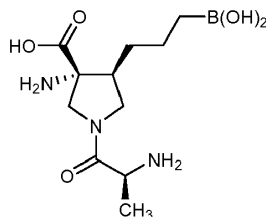
Se implantaron por vía subcutánea  $2 \times 10^6$  células de melanoma murino B16F10 resuspendidas en PBS a ratones hembra C57.B1/6 (n = 20). El día después de la implantación, los ratones se aleatorizaron en 2 grupos de n = 10 ratones para recibir los siguientes tratamientos dosificados por vía oral 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 ( $\text{mm}^3$ ) =  $(a \times b^2/2)$  donde 'b' es el diámetro más pequeño y 'a' es el diámetro perpendicular más grande. \*\*\* Valor P <0,001 (prueba T de dos lados). Los resultados se muestran en la figura 3.

*Ejemplo 5: Estudios de terapia combinada 4T1*

Se implantaron  $1 \times 10^5$  células de carcinoma mamario murino 4T1 resuspendidas en PBS en la almohadilla de la grasa mamaria de ratones balb/c hembra (n = 40). El día después 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 día hasta el final del estudio; 3) la combinación de IP dosificada anti-PD-1 (clon RMPI-14) a 5 mg/kg en los días 3, 6 y 9 después del implante más anti-CTLA-4 (clon 9H10) dosificada IP a 5 mg/kg 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 ( $\text{mm}^3$ ) =  $(a \times b^2/2)$  donde 'b' es el diámetro más pequeño y 'a' es el diámetro perpendicular más grande. \*\*\* Valor P <0,001 (prueba T de dos lados). El día 25, se sacrificaron los ratones y se perfundieron los pulmones con India Ink (25 % en PBS) y luego se separaron 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 de un esquema a ciegas. Los resultados se muestran en la figura 4.

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la estructura:



o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

2. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable de este.
3. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 2 que comprende además, un portador farmacéuticamente aceptable.
4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 para usar en método para tratar el cáncer, el método que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable de este.
5. El compuesto para usar de acuerdo con la reivindicación 4, en donde el método para tratar el cáncer comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de la composición farmacéutica de acuerdo con reivindicación 2 o la reivindicación 3.
6. El compuesto para usar de acuerdo con la reivindicación 4 o la reivindicación 5, en donde el cáncer se selecciona de leucemia mieloide aguda (AML), cáncer de vejiga, cáncer de mama, cáncer colorrectal, leucemia mielógena crónica (CML), cáncer de esófago, cáncer gástrico, cáncer de pulmón, melanoma, mesotelioma, carcinoma de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), cáncer de ovario, cáncer de páncreas, cáncer de próstata, cáncer renal, cáncer de piel, cáncer de vías biliares, mieloma múltiple, carcinoma adrenocortical, cáncer de cabeza y cuello y cáncer de endometrio.
7. El compuesto para usar de acuerdo con la reivindicación 6, en donde el cáncer se selecciona de cáncer de vejiga, cáncer colorrectal, cáncer de esófago, cáncer gástrico, cáncer de pulmón, melanoma, mesotelioma, carcinoma de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), cáncer de ovario, cáncer renal, cáncer de vías biliares, mieloma múltiple, carcinoma adrenocortical, cáncer de cabeza y cuello y cáncer de endometrio.
8. El compuesto para usar de acuerdo con la reivindicación 7, en donde el cáncer es cáncer de vejiga.
9. El compuesto para usar de acuerdo con la reivindicación 7, en donde el cáncer es cáncer colorrectal.
10. El compuesto para usar de acuerdo con la reivindicación 7, en donde el cáncer es cáncer de esófago.
11. El compuesto para usar de acuerdo con la reivindicación 7, en donde el cáncer es cáncer gástrico.
12. El compuesto para usar de acuerdo con la reivindicación 7, en donde el cáncer es cáncer de pulmón.
13. El compuesto para usar de acuerdo con la reivindicación 7, en donde el cáncer es melanoma.
14. El compuesto para usar de acuerdo con la reivindicación 7, en donde el cáncer es mesotelioma.
15. El compuesto para usar de acuerdo con la reivindicación 7, en donde el cáncer es carcinoma de pulmón de células no pequeñas (NSCLC).
16. El compuesto para usar de acuerdo con la reivindicación 7, en donde el cáncer es cáncer de ovario.
17. El compuesto para usar de acuerdo con la reivindicación 7, en donde el cáncer es cáncer renal.
18. El compuesto para usar de acuerdo con la reivindicación 7, en donde el cáncer es cáncer de vías biliares.
19. El compuesto para usar de acuerdo con la reivindicación 7, en donde el cáncer es mieloma múltiple.

20. El compuesto para usar de acuerdo con la reivindicación 7, en donde el cáncer es carcinoma adrenocortical.
21. El compuesto para usar de acuerdo con la reivindicación 7, en donde el cáncer es cáncer de cabeza y cuello.
- 5 22. El compuesto para usar de acuerdo con la reivindicación 7, en donde el cáncer es cáncer de endometrio.
23. El compuesto para usar de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 4-22, en donde el método para tratar el cáncer comprende además administrar conjuntamente uno o más agentes quimioterapéuticos adicionales.
- 10 24. El compuesto para usar de acuerdo con la reivindicación 23, en donde el uno o más agentes quimioterapéuticos adicionales incluyen aminoglutetimida, amsacrina, anastrozol, asparaginasa, AZD5363, vacuna Bacillus Calmette-Guérin (bcg), bicalutamida, bleomicina, bortezomib, buserelina, busulfán, camptotecina, capecitabina, carboplatino, carfilzomib, carmustina, clorambucil, cloroquina, cisplatino, cladribina, clodronato, cobimetinib, colchicina, ciclofosfamida, ciproterona, citarabina, dacarbazina, dactinomicina, daunorrubicina, demetoxiviridina, dexametasona, dicloroacetato, dienestrol, dietilestilbestrol, docetaxel, doxorubicina, epirubicina, erlotinib, estradiol, estramustina, etopósido, everolimus, exemestano, filgrastim, fludarabina, fludrocortisona, fluorouracilo, fluoximesterona, flutamida, gemcitabina, genisteína, goserelina, hidroxiurea, idarrubicina, ifosfamida, imatinib, interferón, irinotecan, lenalidomida, letrozol, leucovorina, leuprolida, levamisol, lomustina, lonidamina, mecloretamina, medroxiprogesterona, megestrol, melfalán, mercaptopurina, mesna, metformina, metotrexato, miltefosina, mitomicina, mitotano, mitoxantrona, MK-2206, nilutamida, nocodazol, octreotida, olaparib, oxaliplatino, paclitaxel, pamidronato, pazopanib, pentostatina, perifosina, plicamicina, pomalidomida, porfímero, procarbazina, raltitrexed, rituximab, rucaparib, selumetinib, sorafenib, estreptozocina, sunitinib, suramin, talazoparib, tamoxifeno, temozolomida, temsirolimus, tenipósido, testosterona, talidomida, tioguanina, tiotepa, dicloruro de titanoceno, topotecán, trametinib, trastuzumab, tretinoína, veliparib, vinblastina, vincristina, vindesina o vinorelbina.
- 15 25. El compuesto para usar de acuerdo con la reivindicación 23, en donde el uno o más agentes quimioterapéuticos adicionales incluyen abagovomab, adecatumumab, afutuzumab, alemtuzumab, anatumomab mafenatox, apolizumab, atezolizumab, avelumab, blinatumomab, BMS-936559, catumaxomab, durvalumab, epacadostat, epratuzumab, indoximod, inotuzumab ozogamicin, intelumumab, ipilimumab, isatuximab, lambrolizumab, MED14736, MPDL3280A, nivolumab, ocaratuzumab, de atumumab, olatatumab, pembrolizumab, pidilizumab, rituximab, ticilimumab, samalizumab o tremelimumab.
- 20 26. El compuesto para usar de acuerdo con la reivindicación 25, en donde el uno o más agentes quimioterapéuticos adicionales incluyen abagovomab, adecatumumab, afutuzumab, anatumomab mafenatox, apolizumab, blinatumomab, catumaxomab, durvalumab, epratuzumab, inotuzumab ozogamicin, intelumumab, ipilimumab, isatuximab, lambrolizumab, nivolumab, ocaratuzumab, olatatumab, pembrolizumab, pidilizumab, ticilimumab, samalizumab o tremelimumab.
- 25 27. El compuesto para usar de acuerdo con la reivindicación 26, en donde el uno o más agentes quimioterapéuticos adicionales incluyen ipilimumab, nivolumab, pembrolizumab o pidilizumab.
- 30 28. El compuesto para usar de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 4-27, en donde el método de tratamiento del cáncer comprende además administrar uno o más métodos no químicos de tratamiento del cáncer.
- 35 29. El compuesto para usar de acuerdo con la reivindicación 28, en donde el uno o más métodos no químicos de tratamiento del cáncer se seleccionan de radioterapia, cirugía, termoablación, terapia de ultrasonido focalizado, crioterapia o una combinación de los anteriores.
- 40
- 45
- 50



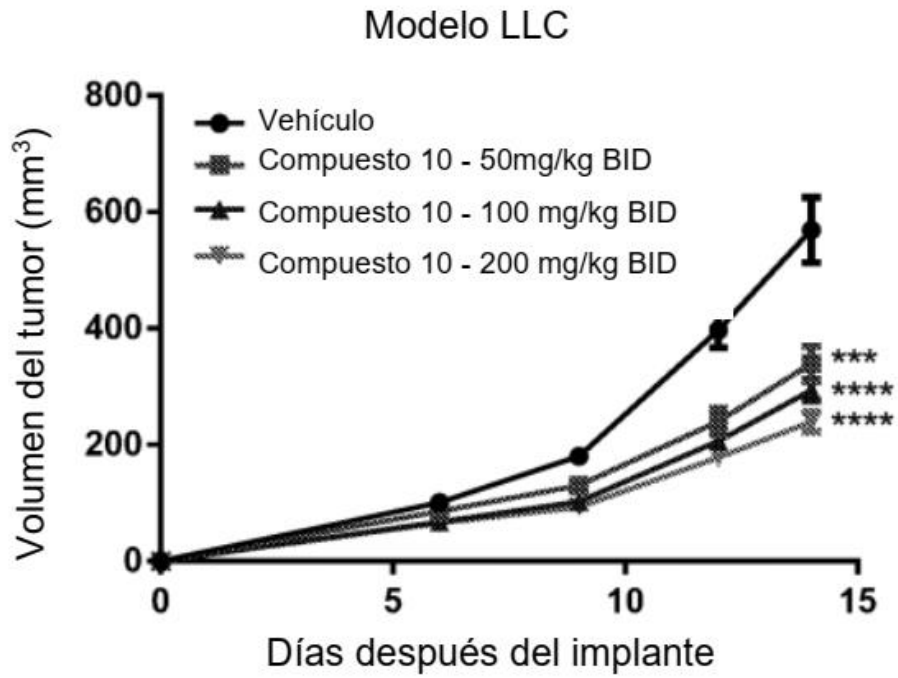


Figura 1

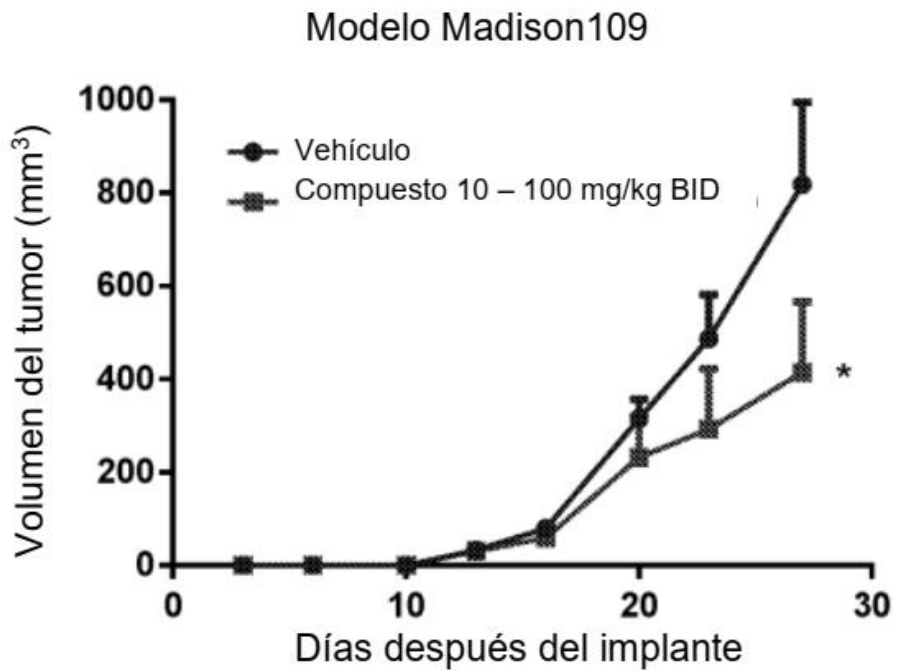


Figura 2

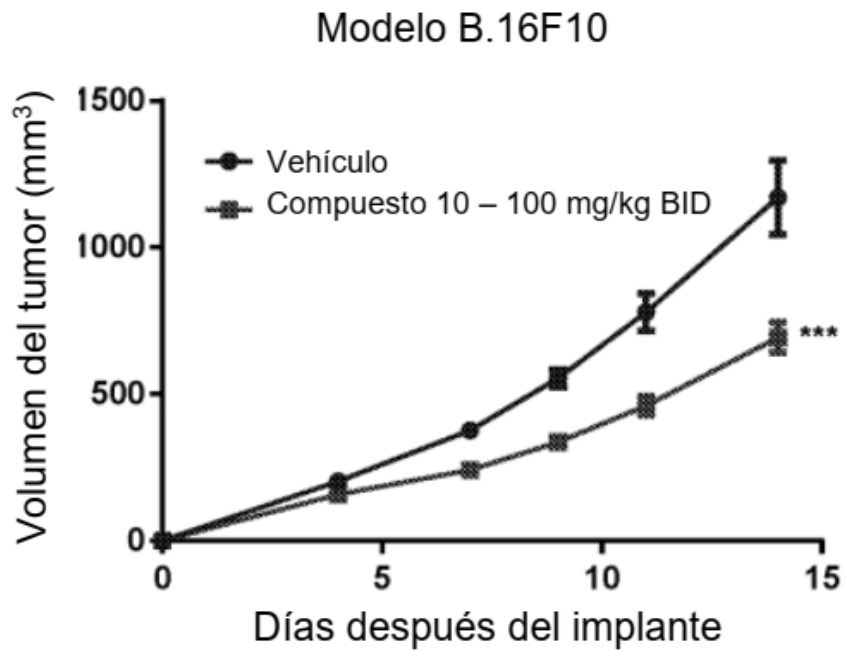
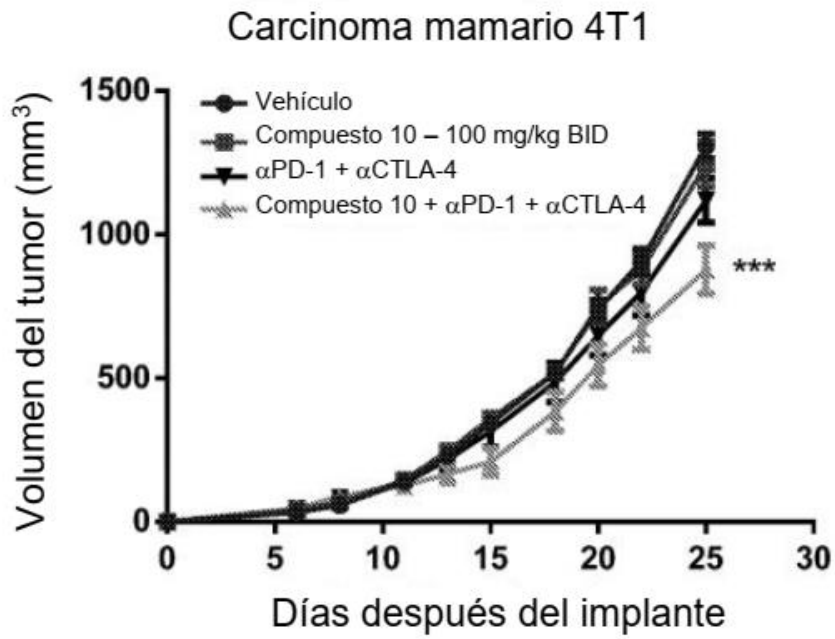


Figura 3

A



B

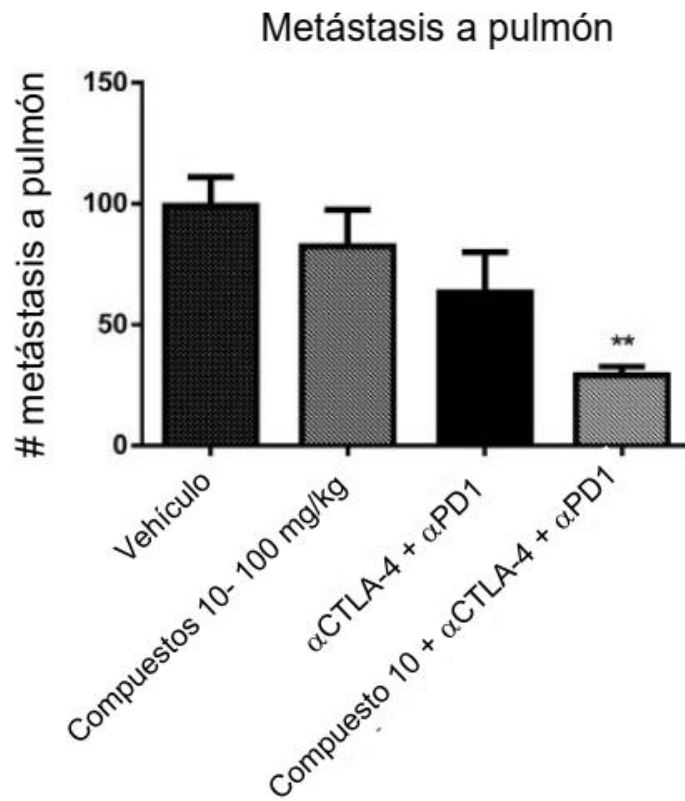


Figura 4

Combinación de inhibidor IDO  
Modelo B16.F10

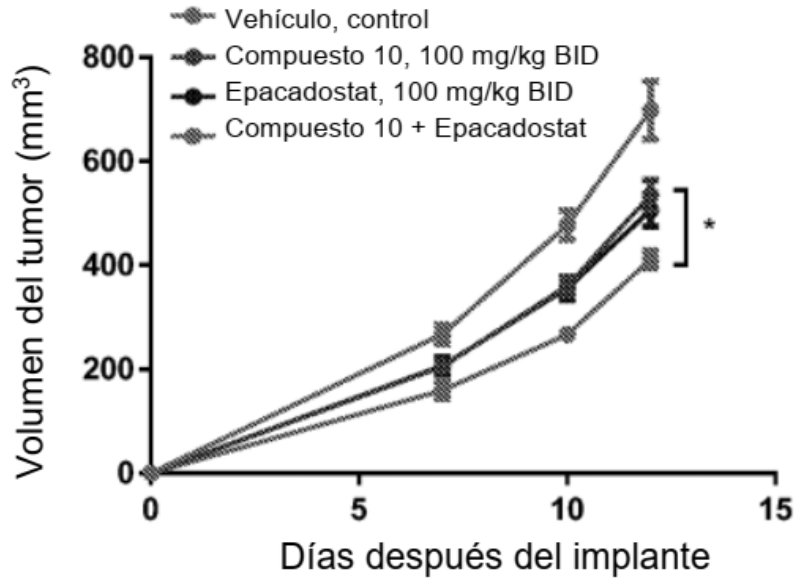


Figura 5

Combinación de Gemcitabina  
Modelo CT26

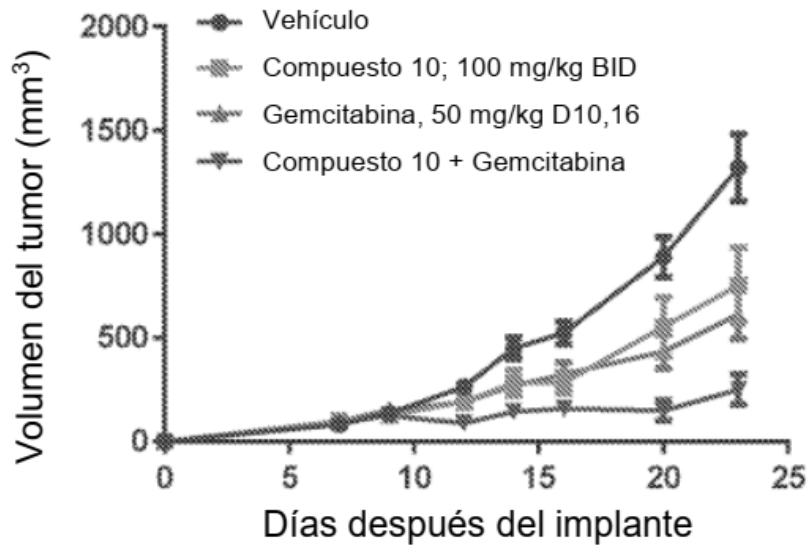


Figura 6

Combinación de PD-L1  
Modelo CT26

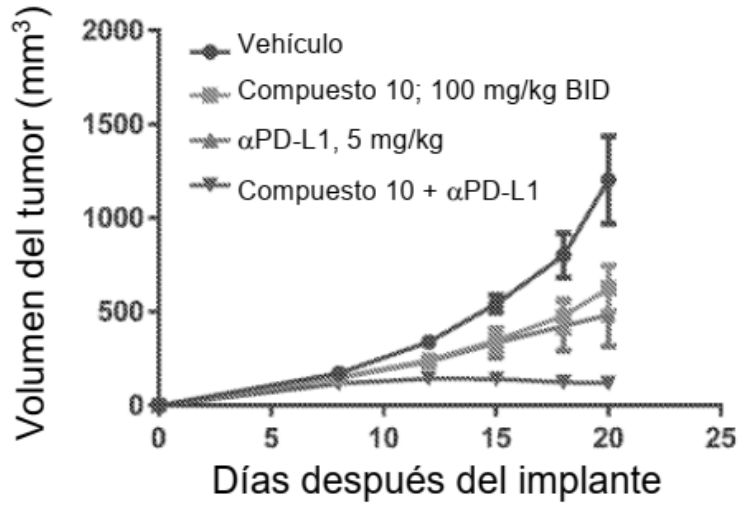


Figura 7

Combinación de radiación  
Modelo Madison109

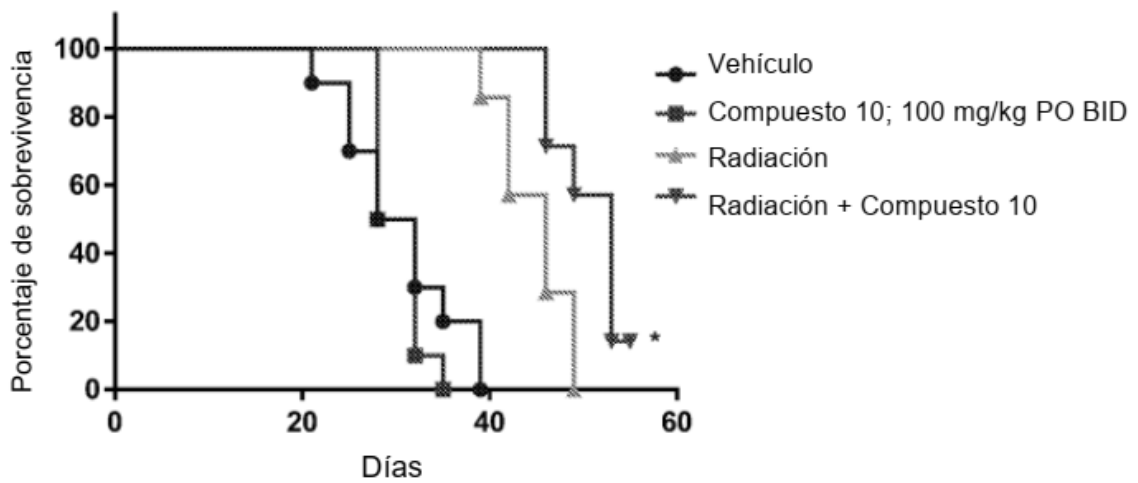


Figura 8