

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto, caracterizado porque tiene la fórmula (I):



o una sal, hidrato o solvato de los mismos farmacéuticamente aceptables, en donde,

el subíndice n es 1 ó 0; el subíndice p es 1 ó 0;

10 el anillo designado como A es fenilo, heteroarilo de 5 ó 6 elementos, o cicloalquilo C₅₋₇;

Z es O;

B es N, C(OR^{5a}), o C(R^{3a});

15 cada X es, independientemente, NR^{5a}, O, CHR⁵, C(O), o CH(OR^{5a});

Q es N, C(CN), o CR⁶;

D es un enlace, O, C(R⁵)₂, o NR^{5a};

E es un heteroarilo bicíclico fusionado opcionalmente sustituido de 9 ó 10 elementos;

20 R¹ y R² son, independientemente, hidrógeno, halógeno, haloalquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃-C₆ opcionalmente sustituido, cicloheteroalquilo de 3 a 6 elementos opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, heteroarilo
25 opcionalmente sustituido, alquilo C₁-C₄ opcionalmente

sustituido, alcoxi C₁-C₄ opcionalmente sustituido, CN, SO₂NH₂,
 NHSO₂CH₃, NHSO₂CF₃, OCF₃, SO₂CH₃, SO₂CF₃, o CONH₂, y cuando R¹ y
 R² están en vértices adyacentes de un anillo fenilo se pueden
 unir para formar un anillo cicloheteroalquilo de 5 ó 6
 5 elementos que tiene uno o dos vértices de anillo
 seleccionados, independientemente, de O, N y S, en donde el
 anillo cicloheteroalquilo está opcionalmente sustituido con
 uno a tres elementos seleccionados de fluoro y alquilo C₁-C₃;

R³, R^{3a} y R⁴ son, independientemente, hidrógeno,
 10 alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, alquenilo C₂-C₆
 opcionalmente sustituido, alquinilo C₂-C₆ opcionalmente
 sustituido, haloalquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido,
 cicloalquil C₃-C₆-alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido,
 aril-alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, flúor, OH, CN,
 15 CO₂H, C(O)NH₂, N(R⁵)₂, -O-alquilo C₁-C₆ opcionalmente
 sustituido, -(CR⁵R⁵)_m-OH, -(CR⁵R⁵)_m-CO₂H, -(CR⁵R⁵)_m-C(O)NH₂, -
 (CR⁵R⁵)_m-C(O)NHR⁵, -(CR⁵R⁵)_mN(R⁵)₂, -NH(CR⁵R⁵)_mCO₂H o -NH(CR⁵R⁵)_m-
 C(O)NH₂;

cada R⁵ es, independientemente, H, F, OH, o alquilo
 20 C₁-C₆ opcionalmente sustituido;

cada R^{5a} es, independientemente, H, o alquilo C₁-C₆
 opcionalmente sustituido;

R⁶ es H, OH, F, alquilo C₁-C₆ opcionalmente
 sustituido, -O-alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, o -
 25 N(R^{5a})₂;

y cada m es, independientemente, 1, 2, o 3.

2. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, o una sal, hidrato o solvato de los mismos farmacéuticamente aceptables, caracterizado porque,

5 el subíndice n es 1 ó 0; el subíndice p es 1 ó 0;

el anillo designado como A es fenilo, heteroarilo de 5 ó 6 elementos, o cicloalquilo C₅₋₇;

Z es O;

B es N, C(OR^{5a}), o C(R^{3a});

10 cada X es, independientemente, NR^{5a}, O, CHR⁵, C(O), o CH(OR^{5a});

Q es N, C(CN), o CR⁶;

D es un enlace, O, C(R⁵)₂, o NR^{5a};

E es un heteroarilo bicíclico fusionado
15 opcionalmente sustituido de 9 ó 10 elementos;

R¹ y R² son, independientemente, hidrógeno, halógeno, haloalquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃-C₆ opcionalmente sustituido, cicloheteroalquilo de 3 a 6 elementos opcionalmente
20 sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido, alcoxi C₁-C₄ opcionalmente sustituido, CN, SO₂NH₂, NHSO₂CH₃, NHSO₂CF₃, OCF₃, SO₂CH₃, SO₂CF₃, o CONH₂, y cuando R¹ y R² están en vértices adyacentes de un anillo fenilo se pueden
25 unir para formar un anillo cicloheteroalquilo de 5 ó 6

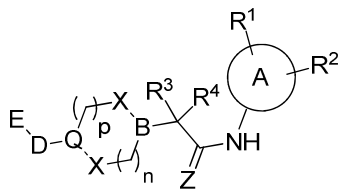
cada R⁵ es, independientemente, H, F, OH, o alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido;

cada R^{5a} es, independientemente, H, o alquilo C₁-C₆
opcionalmente sustituido;

15 R⁶ es H, OH, F, alquilo C₁-C₆ opcionalmente
sustituído, -O-alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituído, o -
N (R^{5a})₂;

y cada m es, independientemente, 1, 2, o 3.

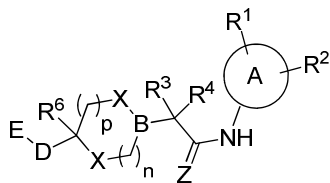
3. Un compuesto de conformidad con la
20 reivindicación 1, caracterizado porque tiene la fórmula:



en donde Q es $C(CN)$ o CR^6 .

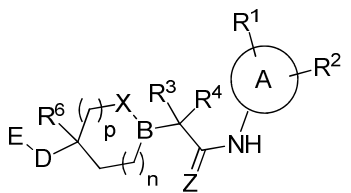
4. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 3, caracterizado porque tiene la fórmula:

5



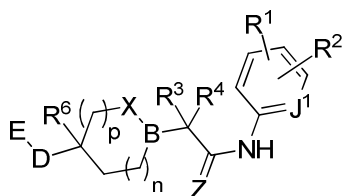
5. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 4, caracterizado porque tiene la fórmula:

10



6. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 5, caracterizado porque tiene la fórmula:

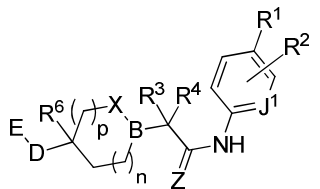
15



en donde J^1 es CH, N u opcionalmente $C(R^2)$ cuando R^2 está unido al vértice de anillo identificado como J^1 .

7. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 6, caracterizado porque tiene la fórmula:

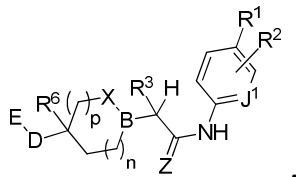
20



25

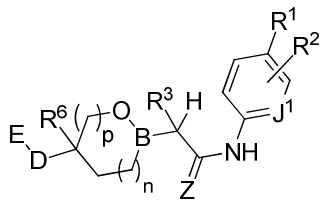
8. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 7, caracterizado porque tiene la fórmula:

5



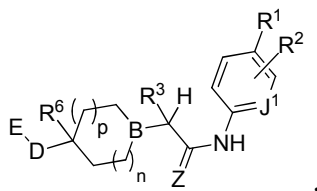
9. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 8, caracterizado porque tiene la fórmula:

10



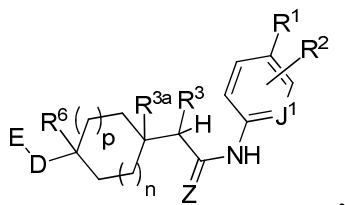
10. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 8, caracterizado porque tiene la fórmula:

15



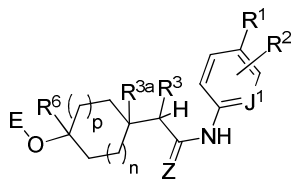
11. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 10, caracterizado porque tiene la fórmula:

20

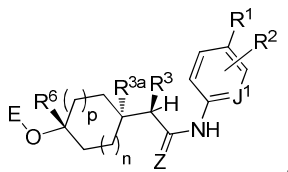


12. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 11, caracterizado porque tiene la fórmula:

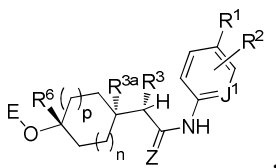
25



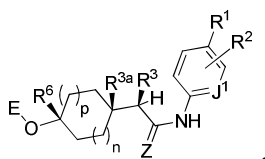
13. Un compuesto de conformidad con la
 5 reivindicación 11, caracterizado porque tiene la fórmula:



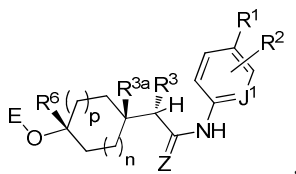
14. Un compuesto de conformidad con la
 10 reivindicación 11, caracterizado porque tiene la fórmula:



15. Un compuesto de conformidad con la
 15 reivindicación 11, que tiene la fórmula:

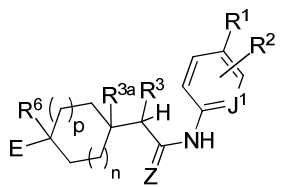


16. Un compuesto de conformidad con la
 20 reivindicación 11, caracterizado porque tiene la fórmula:



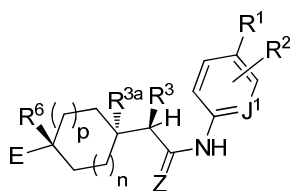
17. Un compuesto de conformidad con la
 25

reivindicación 11, caracterizado porque tiene la fórmula:



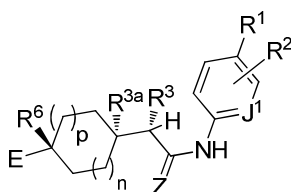
5

18. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 11, caracterizado porque tiene la fórmula:



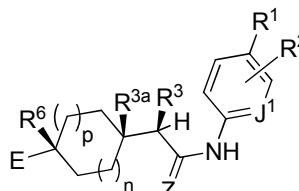
10

19. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 11, caracterizado porque tiene la fórmula:



15

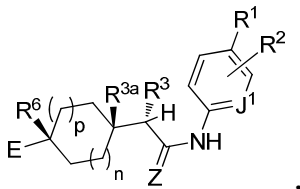
20. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 11, caracterizado porque tiene la fórmula:



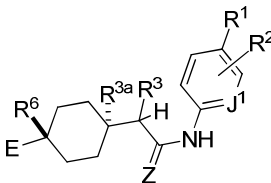
20

21. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 11, caracterizado porque tiene la fórmula:

25

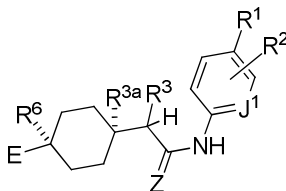


reivindicación 17, caracterizado porque tiene la fórmula:



los átomos de carbono a los que cada uno de R^{3a} y R⁶ están
unidos.

23. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 17, caracterizado porque tiene la fórmula:



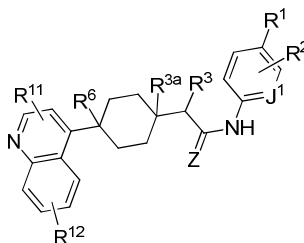
que está sustancialmente libre de otros isómeros en los átomos de carbono a los que cada uno de R^{3a} y R⁶ están unidos.

los átomos de carbono a los que cada uno de R^{3a} y R⁶ están unidos.

24. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 17, caracterizado porque tiene la fórmula:

24. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 17, caracterizado porque tiene la fórmula:

reivindicación 17, caracterizado porque tiene la fórmula:



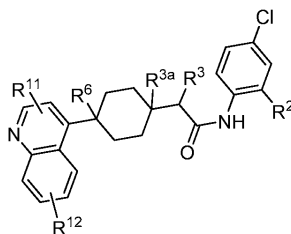
5 en donde:

R^{11} y R^{12} son, independientemente, hidrógeno, halógeno, haloalquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido, cicloheteroalquilo de 3 a 6 elementos opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido, alcoxi C_1-C_4 opcionalmente sustituido, CN, SO_2NH_2 , $NHSO_2CH_3$, $NHSO_2CF_3$, OCF_3 , SO_2CH_3 , SO_2CF_3 , o $CONH_2$, y cuando R^1 y R^2 están en vértices adyacentes de un anillo fenilo se pueden unir para formar un anillo cicloheteroalquilo de 5 ó 6 elementos que tiene uno o dos vértices de anillo seleccionados, independientemente, de O, N y S, en donde el anillo cicloheteroalquilo está opcionalmente sustituido con uno a tres elementos seleccionados de fluoro y alquilo C_1-C_3 .

20 25. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 24, caracterizado porque R^6 es H, y R^{11} y R^{12} son, cada uno independientemente, seleccionados del grupo que consiste de halógeno, CN y alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido.

25 26. Un compuesto de conformidad con la

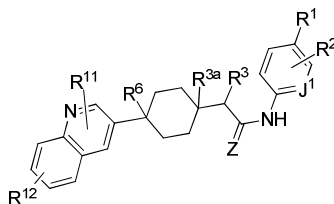
reivindicación 17, caracterizado porque tiene la fórmula:



5 en donde:

R^{11} y R^{12} son, independientemente, hidrógeno, halógeno, haloalquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido, cicloheteroalquilo de 3 a 6 elementos opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido, alcoxi C_1-C_4 opcionalmente sustituido, CN, SO_2NH_2 , $NHSO_2CH_3$, $NHSO_2CF_3$, OCF_3 , SO_2CH_3 , SO_2CF_3 , o $CONH_2$, y cuando R^1 y R^2 están en vértices adyacentes de un anillo fenilo se pueden unir para formar un anillo cicloheteroalquilo de 5 ó 6 elementos que tiene uno o dos vértices de anillo seleccionados, independientemente, de O, N y S, en donde el anillo cicloheteroalquilo está opcionalmente sustituido con uno a tres elementos seleccionados de fluoro y alquilo C_1-C_3 .

20 27. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 17, caracterizado porque tiene la fórmula:



25

en donde:

R^{11} y R^{12} son, independientemente, hidrógeno, halógeno, haloalquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido, 5 cicloheteroalquilo de 3 a 6 elementos opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido, alcoxi C_1-C_4 opcionalmente sustituido, CN, SO_2NH_2 , $NHSO_2CH_3$, $NHSO_2CF_3$, OCF_3 , SO_2CH_3 , SO_2CF_3 , o $CONH_2$, y cuando R^1 y 10 R^2 están en vértices adyacentes de un anillo fenilo se pueden unir para formar un anillo cicloheteroalquilo de 5 ó 6 elementos que tiene uno o dos vértices de anillo seleccionados, independientemente, de O, N y S, en donde el anillo cicloheteroalquilo está opcionalmente sustituido con 15 uno a tres elementos seleccionados de fluoro y alquilo C_1-C_3 .

28. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 17, caracterizado porque tiene la fórmula:



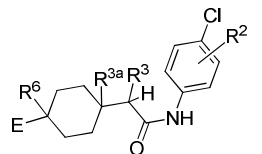
29. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 27, caracterizado porque tiene la fórmula:



que está sustancialmente libre de otros isómeros en los estereocentros del anillo de ciclohexano.

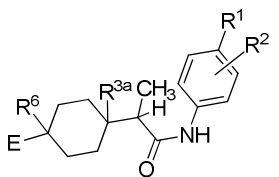
30. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 27, caracterizado porque tiene la fórmula:

5



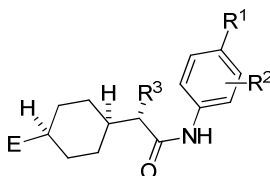
31. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 27, caracterizado porque tiene la fórmula:

10



32. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 28, caracterizado porque tiene la fórmula:

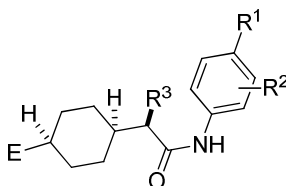
15



que está sustancialmente libre de otros isómeros en cada uno de los tres estereocentros mostrados.

20

33. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 28, caracterizado porque tiene la fórmula:



25

que está sustancialmente libre de otros isómeros en cada uno de los tres estereocentros mostrados.

34. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 31, caracterizado porque R^1 es Cl, F, fenilo
5 opcionalmente sustituido, o CN.

35. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 31, caracterizado porque tiene la fórmula:

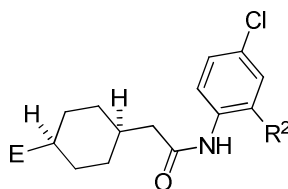


en donde R^1 es Cl, F, fenilo opcionalmente sustituido, o CN; y R^2 es H o F; y que está sustancialmente libre de otros isómeros en cada uno de los tres estereocentros mostrados.

15 36. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 34, caracterizado porque R^1 es Cl.

37. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 34, caracterizado porque R^1 es Cl; y R^3 es CH_3 .

20 38. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 34, caracterizado porque tiene la fórmula:

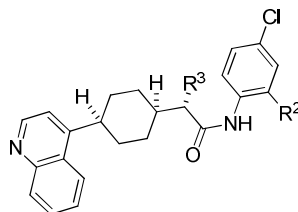


25 que está sustancialmente libre de otros isómeros en

cada uno de los dos estereocentros mostrados.

39. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 34, caracterizado porque tiene la fórmula:

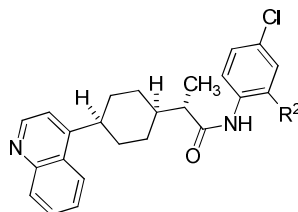
5



que está sustancialmente libre de otros isómeros en cada uno de los dos estereocentros mostrados.

10

40. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 34, caracterizado porque tiene la fórmula:



15

que está sustancialmente libre de otros isómeros en cada uno de los tres estereocentros mostrados.

41. Un compuesto, caracterizado porque es proporcionado en los ejemplos.

20

42. Una composición farmacéutica caracterizada porque comprende un compuesto de conformidad con la reivindicación 1 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

43. Un método para tratar una enfermedad, trastorno o condición, mediado al menos en parte por IDO, caracterizado porque comprende administrar una cantidad

25

efectiva de un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, a un sujeto que lo necesita.

44. Un método de conformidad con la reivindicación 42, caracterizado porque el compuesto se administra en una cantidad efectiva para revertir o detener el avance de la inmunosupresión mediada por IDO.

45. Un método de conformidad con la reivindicación 42, caracterizado porque la enfermedad, trastorno o condición es cáncer.

46. Un método de conformidad con la reivindicación 44, caracterizado porque el cáncer es un cáncer de próstata, colon, recto, páncreas, cérvix, estómago, endometrio, cerebro, hígado, vejiga, ovario, testículos, cabeza, cuello, piel (incluyendo melanoma y carcinoma basal), revestimiento mesotelial, glóbulos blancos (incluyendo linfoma y leucemia) esófago, mama, músculo, tejido conectivo, pulmón (incluyendo carcinoma de pulmón de células pequeñas y carcinoma de células no pequeñas), glándula adrenal, tiroides, riñón o huesos; o es glioblastoma, mesotelioma, carcinoma de células renales, carcinoma gástrico, sarcoma (incluyendo sarcoma de Kaposi), coriocarcinoma, carcinoma basocelular cutáneo o seminoma testicular.

47. Un método de conformidad con la reivindicación 44, caracterizado porque el cáncer se selecciona del grupo que consiste de melanoma, cáncer de colon, cáncer de

páncreas, cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer de pulmón, cáncer de cuello uterino, leucemia, sarcoma, cáncer renal, un tumor cerebral, linfoma, cáncer de ovario y sarcoma de Kaposi.

5 48. Una combinación caracterizada porque comprende un compuesto de conformidad con la reivindicación 1 y al menos un agente terapéutico adicional.

 49. Una combinación de conformidad con la reivindicación 47, caracterizado porque al menos un agente
10 terapéutico adicional es un agente quimioterapéutico, un agente modulador del sistema inmunitario y/o inflamatorio, un agente antihipercolesterolémico, o un agente anti-infeccioso.

 50. Una combinación de conformidad con la reivindicación 47, caracterizado porque al menos un agente
15 terapéutico adicional es un inhibidor de puntos de control inmunes.

 51. Un método para tratar cáncer en un sujeto, el método, caracterizado porque comprende administrar al sujeto una cantidad efectiva de un compuesto de conformidad con la
20 reivindicación 1 y un inhibidor de puntos de control inmunes.

 52. Un método de conformidad con la reivindicación 50, caracterizado porque el inhibidor de puntos de control inmunes se selecciona del grupo que consiste de ipilimumab, nivolumab y pembroluzimab.