

SALES Y PROFÁRMACOS DE 1-METIL-D-TRIPTÓFANO

Referencia cruzada a solicitudes relacionadas

5 La presente solicitud reivindica la prioridad de la solicitud provisional estadounidense n.º de serie 62/196,671, presentada el 24 de julio de 2015 y la solicitud provisional estadounidense n.º de serie 62/305,748, presentada el 09 de marzo de 2016, cuyos contenidos se incorporan a la presente
10 en su totalidad mediante esta referencia.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Campo de la invención

15 La presente descripción se refiere a compuestos para la inhibición de la vía indolamina-2,3-dioxigenasa, en particular, sales y profármacos de indoximod con mejores propiedades farmacocinéticas con respecto a indoximod.

20

Compendio de la técnica relacionada

La degradación de triptófano en quinurenina es mediada por indolamina-2,3-dioxigenasa (IDO1) expresada por células

dendríticas plasmacitoides, células de placenta, células epiteliales y células tumorales y por triptófano-2,3-dioxigenasa (IDO2) expresada principalmente por células hepáticas y tumorales.

5

IDO1 cumple una función importante en la regulación de las respuestas inmunitarias al provocar anergia en los linfocitos T efectores reactivos y al modular la diferenciación y activación de linfocitos T reguladores (Tregs). Desde un punto de vista más general, la enzima IDO está implicada en la vía que comprende todas las proteínas que contribuyen directa o indirectamente para modular las funciones inmunosupresoras que dependen de la actividad de IDO, que incluyen proteínas que actúan como mediadores de la inducción de la expresión de IDO, la activación de la actividad enzimática mediante reductasas, modificaciones postraduccionales que regulan la actividad, degradación de proteínas, y la interpretación y transmisión de las señales provocadas por concentraciones bajas de Trp y la presencia de catabolitos de Trp [conocidos en conjunto como quinureninas (Kyns)] que incluyen los sensores de estrés catabólicos integrados en la vía de control general no reprimido 2 (GCN2), la vía del receptor de hidrocarburos de arilo (AhR) y las vías de la diana de mamífero de rapamicina (mTOR). Este

20

concepto de las vías reguladoras corriente abajo integradas con IDO en el centro ha surgido de estudios en sistemas de múltiples modelos mediante muchos grupos de investigación y esta noción puede ser fundamentalmente importante para comprender cómo se induce la vía IDO, cómo IDO ejerce efectos corriente abajo, y el mecanismo de acción de los inhibidores de la vía IDO que se dirigen a IDO directamente o se dirigen a otros componentes de la vía IDO [1, 2].

Por lo tanto, la inhibición farmacológica directa de la actividad enzimática de IDO1 o la inhibición de los factores corriente arriba que activan la enzima IDO1 o la inhibición de los efectos corriente abajo de la actividad enzimática de IDO1 debería estimular una respuesta inmunitaria mediante múltiples mecanismos que pueden implicar la prevención de la anergia de los linfocitos T efectores, reactivación de linfocitos T efectores anérgicos, prevención de la activación de linfocitos T reguladores, fomento de conversión fenotípica de Tregs en linfocitos TH17 proinflamatorios y fomento de reprogramación fenotípica de células dendríticas inmunosupresoras en células dendríticas inmunoestimuladoras.

Por estos motivos, se han descrito diversos inhibidores enzimáticos de IDO y se están desarrollando para tratar o

prevenir las enfermedades relacionadas con IDO, tales como
cáncer y enfermedades infecciosas. Se han descrito diversas
moléculas que inhiben la actividad enzimática de IDO como
inhibidores competitivos o no competitivos en la
bibliografía, por ejemplo, en solicitudes de patente
WO2012142237, WO2014159248, WO2011056652, WO2009132238,
WO2009073620, WO2008115804, WO 2014150646, WO 2014150677, WO
2015002918, WO 2015006520, WO 2014141110, WO 2014/186035, WO
2014/081689, US 7714139, US 8476454, US 7705022, US 8993605,
US 8846726, US 8951536, US7598287.

Uno de los primeros inhibidores de la vía IDO estudiados en
modelos preclínicos ha sido 1-metil-DL-triptófano (1mT), una
mezcla racémica de enantiómeros, que se demostró que actúa
como mediador del rechazo inmunodependiente de fetos
allogénicos en ratones [3] y la mejora inmunodependiente de la
actividad antitumoral de quimioterapia y radioterapia [4].
Cada uno de estos enantiómeros muestra distintas propiedades
biológicas. Se ha demostrado que 1-metil-L-triptófano (L1mT)
inhibe la actividad enzimática de IDO1 ($K_i=34 \mu\text{M}$, [5]) en
ensayos sin células usando enzima IDO1 recombinante
purificada, y en células tumorales tratadas con $\text{INF}\gamma$ o en
líneas celulares de tumor transfectadas con vectores de
expresión que codifican IDO1 bajo el control de un promotor

heterólogo, mientras que el isómeros D (indoximod) no inhibe la actividad enzimática en estos tipos de ensayos [6]. Sin embargo, ambos isómeros tienen la capacidad de restaurar la proliferación de linfocitos T en un ensayo de MLR con células dendríticas IDO+ como células estimuladoras, o en ensayos de proliferación de linfocitos T dependientes del antígeno singénicos usando DC IDO+ aisladas de ganglios linfáticos que drenan el tumor[6]. En este tipo de ensayo, cuando las DC IDO+ están presentes, los linfocitos T no proliferan. Sin embargo, la inhibición de la vía IDO mediante estos inhibidores restaura la capacidad proliferativa de los linfocitos T. Cabe destacar que ambos isómeros muestran distinta potencia en este ensayo, donde indoximod es más potente ($EC_{50}=30\text{ }\mu\text{M}$) que L1mT ($EC_{50}=80-100\text{ }\mu\text{M}$) o la mezcla racémica ($80-100\text{ }\mu\text{M}$) [6]. Además, a pesar del hecho de que indoximod no muestra inhibición de la actividad enzimática en otros tipos de ensayos, muestra inhibición de la actividad enzimática en este ensayo de cultivo conjunto, como se observa mediante la reducción de la degradación de Trp y la síntesis de Kyn.

Un hecho algo sorprendente ha sido que indoximod no muestra inhibición de la actividad enzimática de IDO1 in vitro, pero de alguna manera imita las consecuencias biológicas de la

inhibición de IDO1 in vivo o en ensayos celulares. Las pruebas experimentales de varios laboratorios de investigación apuntan a la conclusión de que indoximod participa en la inhibición de la vía IDO1. Diversos mecanismos posibles mediante los cuales puede ocurrir esto son: 1) inhibición de isoformas de IDO1, 2) inhibición de IDO2, 3) formación alternativa de metabolitos derivados de indoximod, 4) racemización de indoximod en L1mT, 5) inhibición de transporte de Trp, 6) inhibición de la vía GCN2 mediante la formación de complejos de indoximod-tRNA, 7) inhibición de enzimas implicadas en la detección de Trp tales como WARS1 o WARS2, 8) la modificación de autofagia en condiciones de privación de aminoácidos indujo estrés o 9) mecanismos de derivación que inactivan mTOR en condiciones de deficiencia de aminoácidos [7]. Estos mecanismos no son necesariamente mutuamente exclusivos, y hasta ahora son compatibles con los datos experimentales actuales. Se requieren investigaciones adicionales para dilucidar cuál de estos mecanismos bioquímicos es responsable de la actividad biológica de indoximod.

La actividad biológica de indoximod para mitigar la inmunosupresión in vivo e in vitro es respaldada por estudios realizados en diversos laboratorios en modelos preclínicos

murinos. indoximod ha demostrado actividad en los siguientes ensayos biológicos:

1. En combinación con quimioterapia, indoximod demuestra efectos antitumorales en modelos animales de melanoma ectópico, tumores de colon y pulmón, y en modelos de tumor de mama ortotópico y autóctono. El efecto antitumoral de indoximod se pierde en ratones atímicos e IDO1-KO [6].

2. Indoximod puede prevenir el proceso de activación de Tregs maduros in vivo, y facilita la trans-diferenciación in vitro e in vivo de Tregs en linfocitos T tipo TH17 proinflamatorios [8, 9].

3. En protocolos de vacunación tumorales, la combinación de dos vacunas antitumorales distintas con indoximod fue eficaz para convertir una mayor proporción de células Tregs en linfocitos T tipo TH17, con efecto antitumoral concomitante [9].

4. En modelos de melanoma, la combinación de anti-CTLA4 (ipilimumab) e indoximod, genera efecto antitumoral sinérgico [10].

5. In vivo, indoximod fue más eficaz como un agente anticanceroso en regímenes quimioinmunoterapéuticos usando ciclofosfamida, paclitaxel o gemcitabina, cuando se analizan en modelos de ratón de melanoma transplantable y cáncer de mama transplantable (4T1) y autóctono (mmTV-neu) [6].

6. IDO1 también ha estado implicado en la diferenciación de linfocitos T CD4 sin tratamiento en Tregs, mediante el efecto combinado de privación de Trp y la presencia de catabolitos de Trp, mediante un mecanismo que depende de GCN2 [11, 12].

5 Esta conversión es interrumpida in vivo en presencia de indoximod.

7. De manera similar, pDC IDO+ también han estado implicadas en la activación de Tregs maduras in vivo, que también requiere una vía GCN2 intacta en la población de Treg. Este fenómeno podría evitarse mediante un exceso de Trp o mediante indoximod [8].

8. Además de prevenir la activación de linfocitos Treg maduros, indoximod puede actuar como mediador en la conversión de Tregs FoxP3⁺ supresores en linfocitos TH17 proinflamatorios in vitro e in vivo. Esta conversión de Tregs en linfocitos TH17 requiere la presencia de antígeno o compromiso de B7 en las pDC, y la presencia de genes IDO1 y GCN2 funcionales en las pDC. Indoximod pudo imitar las consecuencias fenotípicas de la ablación de genes IDO1 o GCN2 [9], lo que respalda su función en la inhibición de la vía IDO.

9. Los estudios antitumorales e inmunológicos usando ratones IDO1-KO o pDC obtenidas de ratones IDO1-KO demostraron que los efectos beneficiosos de indoximod se

pierden en el contexto de un entorno genético que carece de IDO1 funcional [6]. En particular, se observó que los ratones IDO1-KO desarrollan tumores, que no son sensibles al tratamiento con indoximod junto con quimioterapia. De manera adicional, pDC obtenidas de ganglios linfáticos que drenan el tumor de ratones IDO1-KO pueden estimular la proliferación de linfocitos T en cultivo, en la misma medida que APC IDO(-). Estas observaciones se interpretaron como validez genética de IDO1 como la diana farmacológica de indoximod. Sin embargo, esto también podría interpretarse como que indoximod bloquea algún otro punto de acción dentro de la vía IDO.

10. Las observaciones antitumorales e inmunológicas realizadas mediante la administración de indoximod también se reprodujeron mediante la administración de otros inhibidores de IDO1 documentados (es decir, moléculas que inhiben la actividad enzimática de IDO1 in vitro y en ensayos celulares) tales como 5-Br-brassinina, menadiona, metil-tiohidantoíntriptófano, y análogos de fenilimidazol (no publicado), lo que valida la vía IDO1 como la diana farmacológica [4, 13, 14].

11. En modelos de animales preclínicos, los efectos farmacodinámicos in vivo de indoximod se observan principalmente en ganglios linfáticos que drenan el tumor, donde se observa el efecto como activación y proliferación de

células CD8 α +, reducción en la cantidad de Tregs FoxP3 +, reprogramación de Tregs (CD40L⁻) a linfocitos T inmunoestimuladores (CD40L⁺) y reprogramación de células que presentan antígenos IDO⁺ del fenotipo CD11c⁺/CD80/86⁻a CD80/86⁺.

Por estos motivos, indoximod está siendo investigado en ensayos clínicos humanos en indicaciones de cáncer. Indoximod está siendo estudiado en varias indicaciones de cáncer junto con distintos agentes inmunoterapéuticos biológicos y quimioterapéuticos, tales como docetaxel, paclitaxel, gemcitabina, Nab-paclitaxel, temozolomida, ipilimumab, sipuleucel-T o vacunas.

Indoximod está biodisponible oralmente con un perfil farmacocinético (PK) favorable (T_{máx}: ~ 3h; semivida: ~10 h) y un perfil de seguridad excelente. Los estudios farmacocinéticos en pacientes han demostrado que indoximod muestra un perfil PK lineal en dosis de hasta 800 mg/dosis, con niveles de concentración en plasma máxima (C_{máx}) de 15 μ M y exposición a fármacos (AUC_(0-último)) de ~100 μ M.h. Sin embargo, el aumento de las dosis por encima de 800 mg/dosis hasta 2000 mg/dosis, no genera un aumento lineal o proporcional en C_{máx} o exposición al fármaco, mediante lo

cual posiblemente se limite la actividad terapéutica de este fármaco de investigación.

El ensayo de proliferación de linfocitos T de respuesta a linfocitos mixtos (MLR) muestra que los linfocitos T que están en un entorno de IDO⁺ restauran ~50 % de su capacidad proliferativa en concentraciones de indoximod superiores a 30 μ M. Los experimentos antitumorales murinos muestran que se observan efectos biológicos de indoximod cuando se administra indoximod a los ratones en el agua potable a 3 mg/mL (~500 mg/kg/día), o se administró por vía oral a 200 mg/kg bid, lo que genera C_{máx} superior a 20 μ M y exposiciones superiores a 300 μ M.h. Por estos motivos, es deseable aumentar la C_{máx} y la exposición a indoximod en ensayos clínicos humanos para que puedan alcanzar los niveles necesarios para la actividad terapéutica. Sin embargo, el perfil farmacocinético no lineal de este fármaco hace que sea improbable que esto pudiera resolverse al aumentar la dosis administrada a los pacientes.

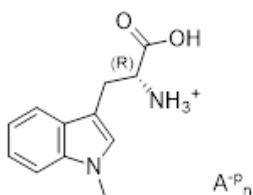
Por los motivos mencionados anteriormente, investigamos si una formulación distinta de indoximod, tales como dispersiones secas en aerosol, o sales o profármacos de indoximod en distintas formas salinas aumentarían la solubilidad y el índice de absorción o reducirían la

depuración sanguínea hasta niveles que aumentan la concentración máxima y la exposición a indoximod. Además, buscamos profármacos y sus sales que pudieran generar un aumento de los parámetros de exposición cuando se administran oralmente y en formulación de dosificación de píldoras (cápsulas o comprimidos).

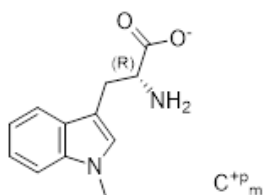
Los resultados de estas investigaciones demostraron que unos pocos profármacos seleccionados generaron aumentos en los parámetros de exposición; y que podrían lograrse aumentos en la solubilidad in vitro y en la exposición in vivo mediante unas pocas sales de indoximod luego de la administración oral.

COMPENDIO DE LA INVENCION

En un aspecto, la invención describe compuestos y composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos de acuerdo con la Fórmula 1a y 1b.



Fórmula 1a



Fórmula 1b

5



Fórmula 2

donde R^1 , R^2 y mH_nA se definen en la presente.

15

20

25

suficientes de dichas composiciones a dicho sujeto en un vehículo o forma farmacéutica apropiada.

c) métodos de uso de composiciones que comprenden compuestos de las Fórmulas 1a, 1b o 2, para el tratamiento del cáncer en un sujeto que lo necesita, que comprenden la administración oral de cantidades suficientes de dichas composiciones a dicho sujeto en un vehículo o forma farmacéutica apropiada.

d) métodos de uso de composiciones que comprenden compuestos de las Fórmulas 1a, 1b o 2, para tratar la inmunosupresión específica del tumor asociada con el cáncer, en un sujeto que lo necesita, que comprenden la administración oral de cantidades suficientes de dichas composiciones a dicho sujeto en un vehículo o forma farmacéutica apropiada.

e) métodos de uso de composiciones que comprenden compuestos de las Fórmulas 1a, 1b o 2, para tratar la inmunosupresión asociada con enfermedades infecciosas (por ejemplo, infección por VIH-1, gripe), en un sujeto que lo necesita, que comprenden la administración oral de cantidades suficientes de dichas composiciones a dicho sujeto en un vehículo o forma farmacéutica apropiada.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La **Figura 1** muestra el espectro de XRPD de indoximod en base

libre y en su forma de sal de clorhidrato.

La **Figura 2** muestra el análisis termogravimétrico (TGA) y de calorimetría de barrido diferencial (DSC) de la sal de clorhidrato de indoximod.

La **Figura 3** muestra el espectro de XRPD de indoximod en base libre y en su forma de sal de fosfato.

La **Figura 4** muestra el análisis termogravimétrico (TGA) y de calorimetría de barrido diferencial (DSC) de la sal de fosfato de indoximod.

La **Figura 5** muestra el perfil de solubilidad medido vs. pH de indoximod y sus sales en varias soluciones solventes y fluidos biológicos simulados.

La **Figura 6** muestra la concentración en plasma máxima ($C_{\text{máx}}$) y exposición ($AUC_{0-\text{inf}}$) de indoximod vs la dosis molar de indoximod, clorhidrato de indoximod o fosfato de indoximod administrados a ratas en forma de cápsula oral.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Indoximod (1-metil-D-triptófano, DlmT) es un inhibidor de

investigación de la vía indolamina-2,3-dioxigenasa (IDO) que se analiza en varios ensayos clínicos humanos para múltiples indicaciones de cáncer, junto con agentes inmunomoduladores y quimioterapéuticos e inmunoterapias activas experimentales y estándar.

En presencia de células dendríticas IDO⁺, los linfocitos T efectores CD8⁺ son anérgicos y no pueden proliferar. Además, los linfocitos T reguladores (CD4⁺ CD25⁺ FoxP3⁺) se activan en presencia de DC IDO⁺ y se vuelven capaces de actuar como mediadores de la inmunosupresión sistémica a antígenos tumorales o virales. Indoximod es capaz de revertir estos procesos, lo que permite que los linfocitos T efectores proliferen y dirijan la reprogramación de Tregs a un fenotipo similar a TH17 colaborador. En ensayos *in vitro*, estos efectos son mediados por indoximod con una EC50 de ~ 30 μ M [6]. En modelos de tumor murino preclínicos, los efectos antitumorales, de estimulación de linfocitos T efectores y la reprogramación de Tregs en los ganglios linfáticos que drenan requiere dosis diarias de ~ 500 mg/kg, con exposiciones de > 300 μ M.h.

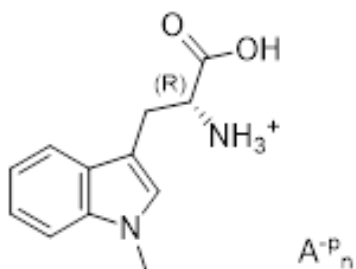
Los experimentos farmacocinéticos humanos en dosis orales que oscilan entre 200 mg y 2000 mg/dosis han demostrado que los

parámetros farmacocinéticos $C_{\text{máx}}$ y exposición ($AUC_{0-\text{inf}}$) aumentan linealmente con la dosis, hasta un intervalo de ~ 800 mg/dosis. En estas dosis, $C_{\text{máx}}$ en plasma alcanza un promedio de ~15 μM y $AUC_{0-\text{inf}}$ alcanza ~ 100 $\mu\text{M.h}$. Los parámetros de $C_{\text{máx}}$ y AUC no aumentan significativamente por encima de estos valores en dosis más altas de hasta 2000 mg/dosis. Por lo tanto, a los efectos de lograr niveles de concentración y exposición de indoximod que sean comparables con los que producen efectos terapéuticos inmunomoduladores y antitumorales en modelos murinos sería útil aumentar los niveles de $C_{\text{máx}}$ y exposición de indoximod.

La presente invención describe compuestos de la Fórmula 1a, 1b y la Fórmula 2 que producen una mayor exposición y concentración en suero máxima de indoximod luego de la administración oral, en comparación con la administración oral de dosis molares equivalentes de indoximod.

Sales de indoximod

En una modalidad, se describe una sal de indoximod. En una modalidad, la sal tiene una estructura de acuerdo con la Fórmula 1a:



Fórmula 1a

donde A^{p_n} es un anión inorgánico u orgánico en un estado de ionización $-p$. En una modalidad, el anión está presente en una relación estequiométrica n que garantiza la neutralidad de carga molecular.

En una modalidad, el anión A^{p_n} se selecciona del grupo que consiste en cloruro, fosfato, sulfato mesilato, besilato, acetato, ascorbato, aspartato, glutamato, glutarato, lactato, maleato, malonato, oxalato, succinato, fumarato, tartrato y citrato. En una modalidad, el anión está presente en una relación estequiométrica n de manera que la sal resultante tenga carga neutra. Por consiguiente, en una modalidad, el anión tiene un estado de ionización p de -1 , -2 o -3 y está presente en una relación estequiométrica n de 1 , $1/2$ o $1/3$, respectivamente, de manera que se cumplan las condiciones estequiométricas de neutralidad de carga. En una modalidad, el fosfato es HPO_4^{-2} , y el HPO_4^{-2} está presente en una relación

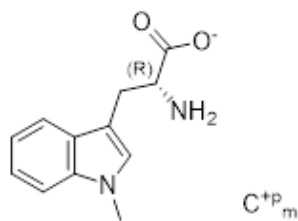
estequiométrica n de 0.5. En una modalidad, el fosfato es HPO_4^- , y el HPO_4^- está presente en una relación estequiométrica n de 1. En una modalidad, el sulfato es SO_4^{-2} , y el SO_4^{-2} está presente en una relación estequiométrica n de 0.5. En una

5 modalidad, el mesilato es CH_3SO_3^- , y el CH_3SO_3^- está presente en una relación estequiométrica n de 0.5.

En otra modalidad, el anión A^{-p_n} es Cl^- en una relación estequiométrica n de 1. En otra modalidad preferida, el anión

10 A^{-p_n} es Cl^- en una relación estequiométrica n de 1 y la forma cristalina es una isoforma anhidra de la Forma 1.

En una modalidad, la sal tiene una estructura de acuerdo con la Fórmula 1b:



Fórmula 1b

20 donde C^{+p_m} es un catión en un estado de ionización $+p$. En una modalidad, el catión está presente en una relación estequiométrica m que garantiza la neutralidad de carga molecular. En una modalidad, el C^{+p_m} se selecciona del grupo

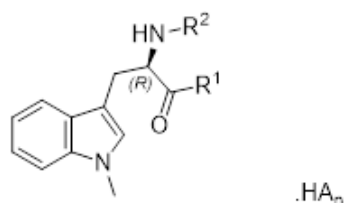
que consiste en Li^+ , Na^+ , K^+ , Mg^{+2} y Ca^{+2} . En una modalidad, cuando p es +1, m es 1, y cuando p es +2, m es $\frac{1}{2}$.

Profármacos de indoximod

5

En una modalidad, se describe un profármaco de indoximod. En una modalidad, se proporciona la estructura del profármaco, en base libre o en forma de sal, en la Fórmula 2:

10



Fórmula 2

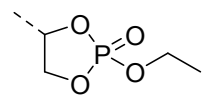
15

En una modalidad, R^1 es $-\text{OH}$, $-\text{OalquiloC}_{2-3}$, $-\text{OCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{OalquiloC}_{1-3}-\text{R}^3$, $-\text{NHC}^{(S)}\text{HR}^4(\text{COOH})$, $-\text{NHC}^{(R)}\text{HR}^4(\text{COOH})$, $-\text{OalquiloC}_{1-6}\text{R}^6$, $-\text{OalquiloC}_{1-2}-\text{C}^{(S)}\text{H}(\text{NH}_2)(\text{COOH})$ o $-\text{OalquiloC}_{1-2}-\text{C}^{(R)}\text{H}(\text{NH}_2)(\text{COOH})$. En una modalidad, R^1 es $-\text{NHC}^{(S)}\text{HR}^4(\text{COOCH}_3)$ o $-\text{NHC}^{(R)}\text{HR}^4(\text{COOCH}_3)$.

20

En una modalidad, R^2 es $-\text{H}$, $-\text{C}(\text{O})\text{C}^{(S)}\text{H}(\text{NH}_2)\text{R}^4$, $-\text{C}(\text{O})\text{C}^{(R)}\text{H}(\text{NH}_2)\text{R}^4$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}^{(S)}\text{H}(\text{NH}_2)-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^5$ o $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}^5$.

En una modalidad, R^3 es tetrahidropirano o



En una modalidad, R^4 es $-H$, $-\text{alquiloC}_{1-5}$, $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{SH}$, $-\text{alquiloC}_{1-5}\text{SalquiloC}_{1-5}$, $-\text{alquiloC}_{1-5}\text{OalquiloC}_{1-5}$, $-\text{CH}_2-\text{R}^6$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$, $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_{1-3}\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-(\text{CH}_2)_{1-4}\text{NH}_2$
 5 o $-(\text{CH}_2)_{1-3}\text{NC}(=\text{NH}_2)\text{NH}_2$.

En una modalidad, cuando R^4 no es $-H$, $\text{C}^{(S)}$ y $\text{C}^{(R)}$ son carbonos con la estereoquímica S o R , respectivamente.

10 En una modalidad, R^5 es $-H$, $\text{alquiloC}_{1-6}\text{R}^6$, o R^6 . En una modalidad, R^6 se selecciona del grupo que consiste en $-H$, arilo, alquilarilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo, donde el arilo, alquilarilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo se sustituye opcionalmente
 15 con uno, dos o tres grupos R^7 .

En una modalidad, cada R^7 es independientemente halógeno, ciano, nitro, $-\text{OR}$, $-\text{N}(\text{R})_2$, $-\text{SR}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}$, alquiloC_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}$, $-\text{S}(\text{O})\text{OR}$, $-\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R})_2$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{OR}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R})_2$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R})_2$, $-\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{O})\text{R}$, $-\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{O})\text{OR}$ o $-\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R})_2$, donde R
 20 es H o alquiloC_{1-4} .

En algunas modalidades del profármaco de la Fórmula 2, R^1 no

puede ser -OH cuando R^2 es H.

Además, en todas las modalidades, el profármaco no puede ser N^α -terc-butoxicarbonil-1-metil-*D*-triptófano, N^α -bencil-1-metil-*D*-triptofanato de etilo o N^α -(terc-butoxicarbonil)-1-metil-*D*-triptofanato de bencilo.

En una modalidad, HA_n es un ácido. En una modalidad, el ácido HA_n se selecciona del grupo que consiste en PO_4H_3 (ácido fosfórico), SO_4H_2 (ácido sulfúrico), HCl (ácido clorhídrico), HSO_3CH_3 (ácido sulfónico de metilo), $C_6H_5SO_3H$ (ácido sulfónico de bencilo), ácido acético, ácido ascórbico, ácido aspártico, ácido glutámico, ácido glutárico, ácido láctico, ácido maleico, ácido malónico, ácido oxálico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico y ácido cítrico.

En una modalidad, el ácido HA_n está presente en una relación estequiométrica n de manera que el profármaco resultante tenga carga neutra. Por consiguiente, en una modalidad, la relación estequiométrica n del ácido HA_n es 0, 0.5, 1 o 2, de manera que el profármaco tenga carga neutra.

La invención también proporciona profármacos de indoximod, en su base libre o forma de sal. En una modalidad, los

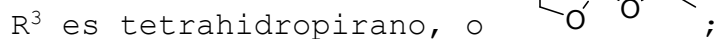


Fórmula 2

donde

10 R^1 es $-OH$, $-OalquiloC_{2-3}$, $-OCH_2CH(OH)CH_2OH$, $-O(CH_2)_2N(CH_3)_2$, $-OalquiloC_{1-3}-R^3$, $-NHC^{(S)}HR^4(COOH)$, $-NHC^{(R)}HR^4(COOH)$, $-OalquiloC_{1-6}R^6$, $-OalquiloC_{1-2}-C^{(S)}H(NH_2)(COOH)$ o $-OalquiloC_{1-2}-C^{(R)}H(NH_2)(COOH)$;

15 $C(O)OCH_3$, $-C(O)OR^5$ o $-C(O)NHR^5$,



20 $(\text{CH}_2)_{1-3}\text{NC}(=\text{NH}_2)\text{NH}_2;$

donde C^(S) y C^(R) representan un carbono con la estereoquímica S o R, respectivamente, cuando R⁴ no es -H; donde R⁵ es -H, alquiloC₁₋₆R⁶; o R⁶

donde R^6 es H, arilo, alquilarilo, heteroarilo, cicloalquilo

o heterocicloalquilo, donde dicho arilo, alquilarilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo se sustituye opcionalmente con uno, dos o tres grupos R^7 ;

donde cada R^7 se selecciona independientemente de halógeno, ciano, nitro, $-OR$, $-N(R)_2$, $-SR$, $-C(O)OR$, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , $-C(O)N(R)_2$, $-C(O)R$, $-S(O)R$, $-S(O)OR$, $-S(O)N(R)_2$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2OR$, $-S(O)_2N(R)_2$, $-OC(O)R$, $-OC(O)OR$, $-OC(O)N(R)_2$, $-N(R)C(O)R$, $-N(R)C(O)OR$ o $-N(R)C(O)N(R)_2$;

donde R es $-H$ o alquilo C_{1-4} ;

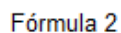
con la condición de que R^1 no puede ser $-OH$ cuando R^2 es $-H$, y el compuesto no puede ser

N^α -terc-butoxicarbonil-1-metil-*D*-triptófano

N^α -bencil-1-metil-*D*-triptofanato de etilo

N^α -(terc-butoxicarbonil)-1-metil-*D*-triptofanato de bencilo

HA_n es un ácido que se selecciona del grupo que consiste en PO_4H_3 (ácido fosfórico), SO_4H_2 (ácido sulfúrico), HCl (ácido clorhídrico), HSO_3CH_3 (ácido sulfónico de metilo), $C_6H_5SO_3H$ (ácido sulfónico de bencilo), ácido acético, ácido ascórbico, ácido aspártico, ácido glutámico, ácido glutárico, ácido láctico, ácido maleico, ácido malónico, ácido oxálico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico y ácido cítrico; y n es la relación estequiométrica de 0, 0.5, 1 o 2 que garantiza la neutralidad de carga de la sal resultante.



R³ es tetrahidropirano, o  ;

donde $C^{(S)}$ representa un carbono con la estereoquímica S ,
cuando R^4 no es H;

donde R⁶ es H, arilo, alquilarilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, donde dicho arilo, alquilarilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo se sustituye opcionalmente con uno, dos o tres grupos R⁷;

donde cada R⁷ es independientemente halógeno, ciano, nitro,
-OR, -N(R)₂, -SR, -C(O)OR, alquiloC₁₋₆, haloalquiloC₁₋₆,
-C(O)N(R)₂, -C(O)R, -S(O)R, -S(O)OR, -S(O)N(R)₂, -S(O)₂R,

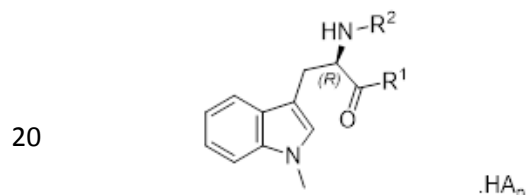
$-S(O)_2OR$, $-S(O)_2N(R)_2$, $-OC(O)R$, $-OC(O)OR$, $-OC(O)N(R)_2$,
 $-N(R)C(O)R$, $-N(R)C(O)OR$ o $-N(R)C(O)N(R)_2$;

donde R es H o alquiloC₁₋₄;

con la condición de que R¹ no puede ser -OH cuando R² es -H;

5 HA_n es un ácido que se selecciona del grupo que consiste en
 PO₄H₃ (ácido fosfórico), SO₄H₂ (ácido sulfúrico), HCl (ácido
 clorhídrico), HSO₃CH₃ (ácido sulfónico de metilo), C₆H₅SO₃H
 (ácido sulfónico de bencilo), ácido acético, ácido ascórbico,
 ácido aspártico, ácido glutámico, ácido glutárico, ácido
 10 láctico, ácido maleico, ácido malónico, ácido oxálico, ácido
 succínico, ácido fumárico, ácido tartárico y ácido cítrico; y
 n es la relación estequiométrica de 0, 0.5, 1 o 2 que
 garantiza la neutralidad de carga de la sal resultante.

15 En una modalidad preferida, la invención proporciona
 profármacos de indoximod, en su base libre o forma de sal,
 como se representa mediante los compuestos de la Fórmula 2,



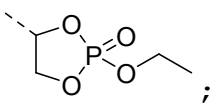
Fórmula 2

donde

R¹ es -OH, -OalquiloC₂₋₃, -OCH₂CH(OH)CH₂OH, -O(CH₂)₂N(CH₃)₂ o -

OalquiloC₁₋₃-R³,

R² es H, o -C(O)C^(S)H(NH₂)R⁴,

R³ es tetrahidropirano, o ;

donde R⁴ es H, -alquiloC₁₋₅, -CH₂-R⁶, -(CH₂)₁₋₂C(O)NH₂, -
5 (CH₂)₂SCH₃, -(CH₂)₁₋₃C(O)OH o -(CH₂)₁₋₄NH₂

donde C^(S) representa un carbono con la estereoquímica S,
cuando R⁴ no es -H;

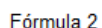
donde R⁶ es -H, arilo, alquilarilo o heteroarilo, donde dicho
arilo, alquilarilo o heteroarilo, se sustituye opcionalmente
10 con un grupo R⁷;

donde R⁷ se selecciona de halógeno, ciano, nitro, -OR, -N(R)₂,
-SR, -C(O)OR, alquiloC₁₋₆, haloalquiloC₁₋₆, -C(O)N(R)₂, -C(O)R,
-S(O)R, -S(O)OR, -S(O)N(R)₂, -S(O)₂R, -S(O)₂OR, -S(O)₂N(R)₂,
-OC(O)R, -OC(O)OR, -OC(O)N(R)₂, -N(R)C(O)R, -N(R)C(O)OR o
15 -N(R)C(O)N(R)₂;

donde R es -H o alquiloC₁₋₄;

con la condición de que R¹ no puede ser -OH cuando R² es -H;

HA_n es un ácido que se selecciona del grupo de PO₄H₃ (ácido
fosfórico), SO₄H₂ (ácido sulfúrico), HCl (ácido clorhídrico),
20 HSO₃CH₃ (ácido sulfónico de metilo) o C₆H₅SO₃H (ácido sulfónico
de bencilo); y n es la relación estequiométrica de 0, 0.5, 1
o 2 que garantiza la neutralidad de carga de la sal
resultante.



10 R^1 es $-OH$, $-OalkililoC_{2-3}$, $-OCH_2CH(OH)CH_2OH$, $-O(CH_2)_2N(CH_3)_2$ o $-OalkililoC_{1-3}-R^3$,

R³ es tetrahidropirano, o  ;

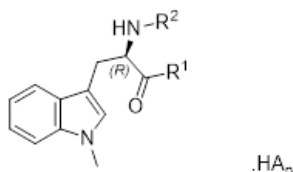
15 donde R^4 es $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}^{(S)}\text{H}(\text{CH})_3\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-(\text{CH}_2)_2\text{SCH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{R}^6$,
 $-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_3\text{C}(\text{O})\text{OH}$ o $-(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$;

donde R^6 es fenilo;

HA_n es un ácido que se selecciona del grupo que consiste en PO₄H₃ (ácido fosfórico), SO₄H₂ (ácido sulfúrico), HCl (ácido clorhídrico), HSO₃CH₃ (ácido sulfónico de metilo) y C₆H₅SO₃H (ácido sulfónico de bencilo), y *n* es la relación estequiométrica de 0, 0.5, 1 o 2 que garantiza la neutralidad de carga de la sal resultante.

En una modalidad más preferida, la invención proporciona profármacos de indoximod, en su base libre o forma de sal, como se representa mediante los compuestos de la Fórmula 2,

5



Fórmula 2

donde

10

R^1 es $-\text{OalquiloC}_2-3$, u $-\text{OCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$,

R^2 es H o $-\text{C}(\text{O})\text{C}^{(S)}\text{H}(\text{NH}_2)\text{R}^4$,

donde R^4 es $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-(\text{CH}_2)_2\text{SCH}_3$ o $-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$;

donde $\text{C}^{(S)}$ representa un carbono con la estereoquímica S

con la condición de que R^1 no puede ser $-\text{OH}$ cuando R^2 es $-\text{H}$,

15

HA es un ácido que se selecciona del grupo de PO_4H_3 (ácido fosfórico), SO_4H_2 (ácido sulfúrico), HCl (ácido clorhídrico), HSO_3CH_3 (ácido sulfónico de metilo) o $\text{C}_6\text{H}_5\text{SO}_3\text{H}$ (ácido sulfónico de bencilo); y n es la relación estequiométrica de 0, 0.5, 1 o 2 que garantiza la neutralidad de carga de la sal resultante.

20

En una modalidad preferida, la invención proporciona profármacos de indoximod, en su base libre o como una forma de sal farmacéuticamente apropiada, como se representa

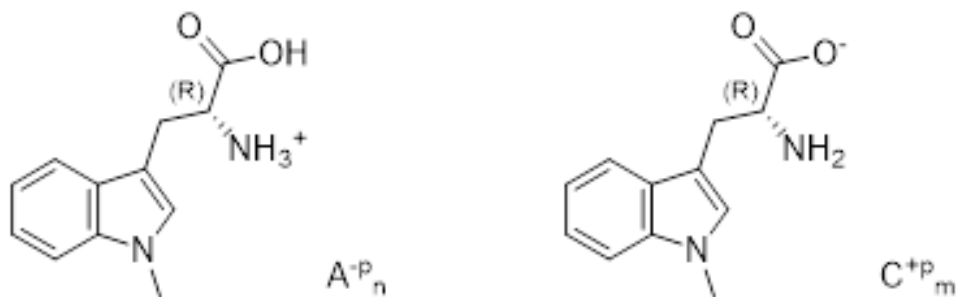
mediante los compuestos de la Fórmula 2 representados en la Tabla 1.

En una modalidad, el profármaco incluye sustancialmente al menos uno de los siguientes compuestos: (i) N^{α} -(*L*-leucil)-1-metil-*D*-triptofanato de etilo; (ii) 1-metil-*D*-triptofanato de 2,3-dihidroxiopropilo; (iii) N^{α} -(*L*-leucil)-1-metil-*D*-triptófano; (iv) N^{α} -(*L*-isoleucil)-1-metil-*D*-triptofanato de etilo; (v) N^{α} -(*L*-glicil)-1-metil-*D*-triptófano; (vi) ácido (*S*)-5-amino-6-(((*R*)-1-carboxi-2-(1-metil-1*H*-indol-3-il)etil)amino)-6-oxohexanoico; (vii) N^{α} -(*L*-lisil)-1-metil-*D*-triptófano; (viii) N^{α} -(*L*-fenilalanil)-1-metil-*D*-triptófano; (ix) N^{α} -(*L*-glutaminil)-1-metil-*D*-triptofanato de etilo; (x) 1-metil-*D*-triptofanato de 2-(dimetilamino)etilo; (xi) 1-metil-*D*-triptofanato de (2-etoxi-2-oxido-1,3,2-dioxafosfolan-4-il)metilo; (xii) 1-metil-*D*-triptofanato de 2-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)etilo; (xiii) 1-metil-*D*-triptofanato de etilo; (xiv) 1-metil-*D*-triptofanato de isopropilo; (xv) N^{α} -(*L*-metionil)-1-metil-*D*-triptófano; o (xvi) N^{α} -(*L*-metionil)-1-metil-*D*-triptofanato de etilo.

Composiciones farmacéuticas de sales y profármacos de indoximod

En un aspecto, la invención proporciona una composición

farmacéutica que comprende sales de indoximod, como se representa mediante los compuestos de la Fórmula 1a y 1b,



Fórmula 1a

Fórmula 1b

donde A^{-p_n} es un anión inorgánico u orgánico y C^{+p_m} es un catión inorgánico en un estado de ionización y en una relación estequiométrica que garantiza la neutralidad de la carga molecular.

En una segunda modalidad del primer aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende las sales de indoximod, como se representa mediante los compuestos de la Fórmula 1a, donde A^{-p_n} es un anión que se selecciona del grupo que consiste en cloruro, fosfato, sulfato, mesilato, besilato, acetato, ascorbato, aspartato, glutamato, glutarato, lactato, maleato, malonato, oxalato, succinato, fumarato, tartrato y citrato, donde la carga

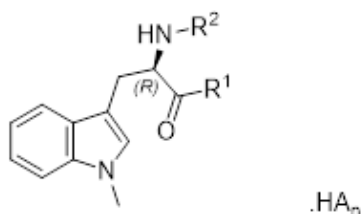
negativa p es de -1, -2 o -3 en una relación estequiométrica n de 1, $\frac{1}{2}$ o $\frac{1}{3}$, respectivamente, de manera que cumpla con las condiciones estequiométricas de neutralidad de carga.

5 En una tercera modalidad del primer aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende sales de indoximod, como se representa mediante los compuestos de la Fórmula 1b, donde C^{+p}_m es un catión que se selecciona del grupo que consiste en Li^+ , Na^+ , K^+ , Mg^{+2} o Ca^{+2} , donde la carga
10 positiva p es +1 o +2 en una relación estequiométrica m de 1 o $\frac{1}{2}$, respectivamente, de manera que cumpla con las condiciones estequiométricas de neutralidad de carga.

En una cuarta modalidad del primer aspecto, la invención
15 proporciona una composición farmacéutica que comprende sales de indoximod, como se representa mediante los compuestos de la Fórmula 1a, donde A^{-p}_n es un anión que se selecciona del grupo que consiste en HPO_4^{-2} (fosfato), SO_4^{-2} (sulfato), $H_2PO_4^-$ (fosfato), Cl^- y $CH_3SO_3^-$ (mesilato), en una relación
20 estequiométrica n de 0.5, 0.5, 1 o 1, respectivamente.

En una quinta modalidad preferida del primer aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende sales de indoximod, como se representa mediante los

En una quinta modalidad más preferida del primer aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende sales de indoximod, como se representa mediante los compuestos de la Fórmula 1a, donde A^{-P_n} es Cl^- en una relación estequiométrica n de 1 y la forma cristalina es una isoforma anhidra de la Forma 1. En un segundo aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende profármacos de indoximod, en su forma de base libre o sal. En una modalidad, los profármacos de indoximod están representados por los compuestos de la Fórmula 2,

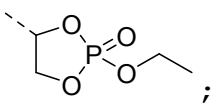


Fórmula 2

donde

R^1 es $-OH$, $-OalquiloC_{2-3}$, $-OCH_2CH(OH)CH_2OH$, $-O(CH_2)_2N(CH_3)_2$, $-OalquiloC_{1-3}-R^3$, $-NHC^{(S)}HR^4(COOH)$, $-NHC^{(R)}HR^4(COOH)$, $-OalquiloC_{1-6}R^6$, $-OalquiloC_{1-2}-C^{(S)}H(NH_2)(COOH)$ o $-OC_{1-2}alquiloC^{(R)}H(NH_2)(COOH)$;

R^2 es $-H$, $-C(O)C^{(S)}H(NH_2)R^4$, $-C(O)C^{(R)}H(NH_2)R^4$, $-C(O)CH_2C^{(S)}H(NH_2)-$
 $C(O)OCH_3$, $-C(O)OR^5$ o $-C(O)NHR^5$,

R^3 es tetrahidropirano, o ;

donde, R^4 es $-H$, $-alquiloC_{1-5}$, $-(CH_2)_{1-2}SH$, $-alquiloC_{1-5}$
 5 $SalquiloC_{1-5}$, $-alquiloC_{1-5}OalquiloC_{1-5}$, $-CH_2-R^6$, $-CH_2OH$, $-$
 $CH(OH)CH_3$, $-(CH_2)_{1-2}C(O)NH_2$, $-(CH_2)_{1-3}C(O)OH$, $-(CH_2)_{1-4}NH_2$ o $-$
 $(CH_2)_{1-3}NC(=NH_2)NH_2$;

donde $C^{(S)}$ y $C^{(R)}$ representan un carbono con la estereoquímica
 S o R , respectivamente, cuando R^4 no es $-H$; donde R^5 es $-H$,
 10 $alquiloC_{1-6}R^6$; o R^6

donde R^6 es H , arilo, alquilarilo, heteroarilo, cicloalquilo
 o heterocicloalquilo, donde dicho arilo, alquilarilo,
 heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo se sustituye
 opcionalmente con uno, dos o tres grupos R^7 ;

15 donde cada R^7 se selecciona independientemente de halógeno,
 ciano, nitro, $-OR$, $-N(R)_2$, $-SR$, $-C(O)OR$, $alquiloC_{1-6}$,
 haloalquilo C_{1-6} , $-C(O)N(R)_2$, $-C(O)R$, $-S(O)R$, $-S(O)OR$, $-$
 $S(O)N(R)_2$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2OR$, $-S(O)_2N(R)_2$, $-OC(O)R$, $-OC(O)OR$,
 $-OC(O)N(R)_2$, $-N(R)C(O)R$, $-N(R)C(O)OR$ o $-N(R)C(O)N(R)_2$;

20 donde R es $-H$ o $alquiloC_{1-4}$;

con la condición de que R^1 no puede ser $-OH$ cuando R^2 es $-H$, y
 el compuesto no puede ser

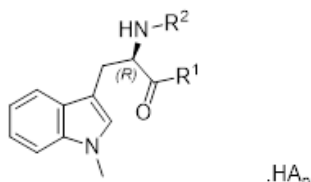
N^α -terc-butoxicarbonil-1-metil-*D*-triptófano

N^{α} -bencil-1-metil-*D*-triptofanato de etilo

N^{α} -(*terc*-butoxicarbonil)-1-metil-*D*-triptofanato de bencilo

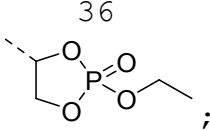
HA_n es un ácido que se selecciona del grupo que consiste en PO_4H_3 (ácido fosfórico), SO_4H_2 (ácido sulfúrico), HCl (ácido clorhídrico), HSO_3CH_3 (ácido sulfónico de metilo), $C_6H_5SO_3H$ (ácido sulfónico de bencilo), ácido acético, ácido ascórbico, ácido aspártico, ácido glutámico, ácido glutárico, ácido láctico, ácido maleico, ácido malónico, ácido oxálico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico y ácido cítrico; y n es la relación estequiométrica de 0, 0.5, 1 o 2 que garantiza la neutralidad de carga de la sal resultante.

En otra modalidad del segundo aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende los profármacos de indoximod, en su forma de base libre o sal, como se representa mediante los compuestos de la Fórmula 2,



Fórmula 2

donde R^1 es $-OH$, $-OalkiloC_{2-3}$, $-OCH_2CH(OH)CH_2OH$, $-O(CH_2)_2N(CH_3)_2$ o $-OalkiloC_{1-3}-R^3$, $-R^2$ es H , o $-C(O)C^{(S)}H(NH_2)R^4$,

R³ es tetrahidropirano, o ;

donde R⁴ es H, -alquiloC₁₋₅, -(CH₂)₁₋₂SH, -(CH₂)₁₋₃SCH₃, -(CH₂)₁₋₃OCH₃, -CH₂-R⁶, -CH₂OH, -CH(OH)CH₃, -(CH₂)₁₋₂C(O)NH₂, -(CH₂)₁₋₃C(O)OH, -(CH₂)₁₋₄NH₂ o -(CH₂)₁₋₃NC(=NH₂)NH₂;

5 donde C^(S) representa un carbono con la estereoquímica S, cuando R⁴ no es H;

donde R⁶ es H, arilo, alquilarilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, donde dicho arilo, alquilarilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo se sustituye
10 opcionalmente con uno, dos o tres grupos R⁷;

donde cada R⁷ es independientemente halógeno, ciano, nitro, -OR, -N(R)₂, -SR, -C(O)OR, alquiloC₁₋₆, haloalquiloC₁₋₆, -C(O)N(R)₂, -C(O)R, -S(O)R, -S(O)OR, -S(O)N(R)₂, -S(O)₂R, -S(O)₂OR, -S(O)₂N(R)₂, -OC(O)R, -OC(O)OR, -OC(O)N(R)₂,
15 -N(R)C(O)R, -N(R)C(O)OR o -N(R)C(O)N(R)₂;

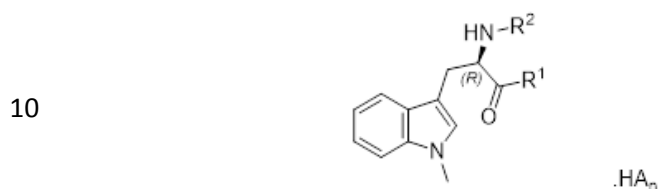
donde R es H o alquiloC₁₋₄;

con la condición de que R¹ no puede ser -OH cuando R² es -H;

HA_n es un ácido que se selecciona del grupo que consiste en PO₄H₃ (ácido fosfórico), SO₄H₂ (ácido sulfúrico), HCl (ácido
20 clorhídrico), HSO₃CH₃ (ácido sulfónico de metilo), C₆H₅SO₃H (ácido sulfónico de bencilo), ácido acético, ácido ascórbico, ácido aspártico, ácido glutámico, ácido glutárico, ácido láctico, ácido maleico, ácido malónico, ácido oxálico, ácido

succínico, ácido fumárico, ácido tartárico y ácido cítrico; y n es la relación estequiométrica de 0, 0.5, 1 o 2 que garantiza la neutralidad de carga de la sal resultante.

- 5 En una modalidad preferida del segundo aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende los profármacos de indoximod, en su forma de base libre o sal, como se representa mediante los compuestos de la Fórmula 2,



Fórmula 2

donde

- 15 R^1 es $-OH$, $-OalkiloC_{2-3}$, $-OCH_2CH(OH)CH_2OH$, $-O(CH_2)_2N(CH_3)_2$ o $-OalkiloC_{1-3}-R^3$,

R^2 es H , o $-C(O)C^{(S)}H(NH_2)R^4$,

R^3 es tetrahidropirano, o

;

- donde R^4 es H , $-alkiloC_{1-5}$, $-CH_2-R^6$, $-(CH_2)_{1-2}C(O)NH_2$, $-(CH_2)_2SCH_3$, $-(CH_2)_{1-3}C(O)OH$ o $-(CH_2)_{1-4}NH_2$
- 20

donde $C^{(S)}$ representa un carbono con la estereoquímica S , cuando R^4 no es $-H$;

donde R^6 es $-H$, arilo, alquilarilo o heteroarilo, donde dicho arilo, alquilarilo o heteroarilo, se sustituye opcionalmente

con un grupo R^7 ;

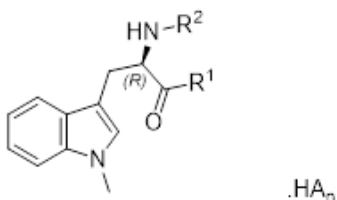
donde R^7 se selecciona de halógeno, ciano, nitro, $-OR$, $-N(R)_2$,
 $-SR$, $-C(O)OR$, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , $-C(O)N(R)_2$, $-C(O)R$,
 $-S(O)R$, $-S(O)OR$, $-S(O)N(R)_2$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2OR$, $-S(O)_2N(R)_2$,
 $-OC(O)R$, $-OC(O)OR$, $-OC(O)N(R)_2$, $-N(R)C(O)R$, $-N(R)C(O)OR$ o
 $-N(R)C(O)N(R)_2$;

donde R es $-H$ o alquilo C_{1-4} ;

con la condición de que R^1 no puede ser $-OH$ cuando R^2 es $-H$;

HA_n es un ácido que se selecciona del grupo de PO_4H_3 (ácido
 fosfórico), SO_4H_2 (ácido sulfúrico), HCl (ácido clorhídrico),
 HSO_3CH_3 (ácido sulfónico de metilo) o $C_6H_5SO_3H$ (ácido sulfónico
 de bencilo); y n es la relación estequiométrica de 0, 0.5, 1
 o 2 que garantiza la neutralidad de carga de la sal
 resultante.

En una modalidad más preferida del segundo aspecto, la
 invención proporciona una composición farmacéutica que
 comprende los profármacos de indoximod, en su forma de base
 libre o sal, como se representa mediante los compuestos de la
 Fórmula 2,



Fórmula 2

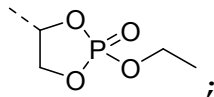
donde

R^1 es $-\text{OH}$, $-\text{OalquiloC}_{2-3}$, $-\text{OCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ o $-\text{OalquiloC}_{1-3}-R^3$,

R^2 es H , o $-\text{C}(\text{O})\text{C}^{(S)}\text{H}(\text{NH}_2)R^4$,

5

R^3 es tetrahidropirano, o



donde R^4 es $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}^{(S)}\text{H}(\text{CH})_3\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-(\text{CH}_2)_2\text{SCH}_3$, $-\text{CH}_2-R^6$, $-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_3\text{C}(\text{O})\text{OH}$ o $-(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$;

donde $\text{C}^{(S)}$ representa un carbono con la estereoquímica S ;

donde R^6 es fenilo;

10

con la condición de que R^1 no puede ser $-\text{OH}$ cuando R^2 es $-\text{H}$;

HA_n es un ácido que se selecciona del grupo que consiste en PO_4H_3 (ácido fosfórico), SO_4H_2 (ácido sulfúrico), HCl (ácido clorhídrico), HSO_3CH_3 (ácido sulfónico de metilo) y $\text{C}_6\text{H}_5\text{SO}_3\text{H}$ (ácido sulfónico de bencilo), y n es la relación

15

estequiométrica de 0, 0.5, 1 o 2 que garantiza la neutralidad de carga de la sal resultante.

En una modalidad más preferida del segundo aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende los profármacos de indoximod, en su forma de base libre o sal, como se representa mediante los compuestos de la Fórmula 2,

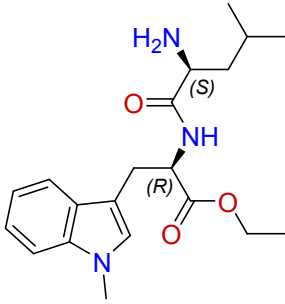
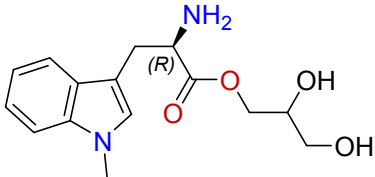
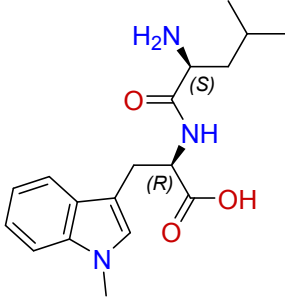
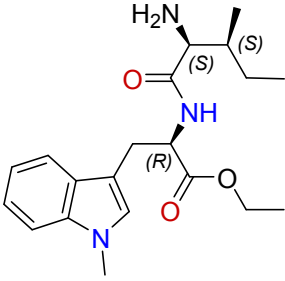
20

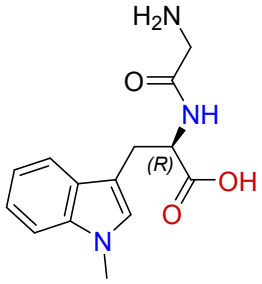
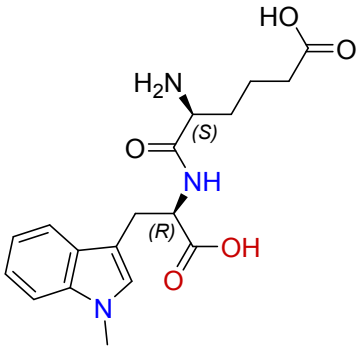
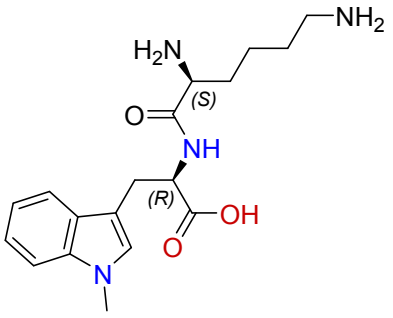
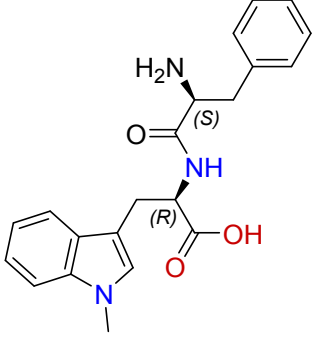
5

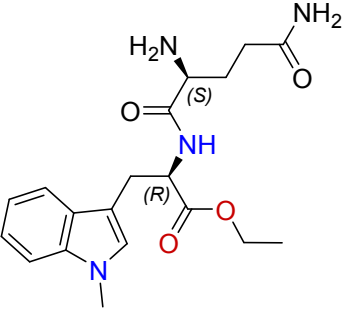
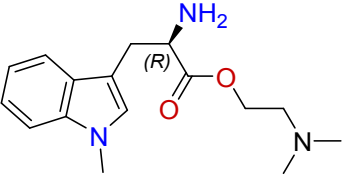
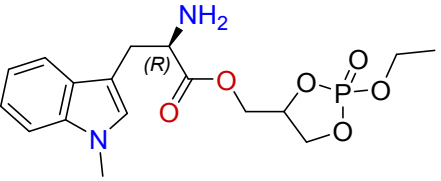
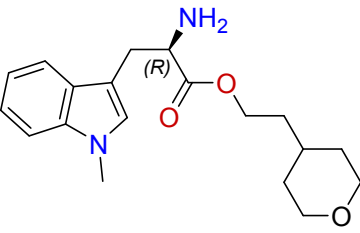
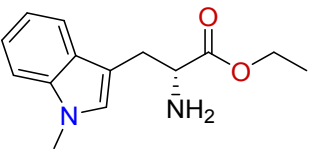
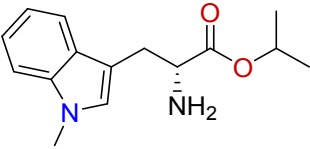
R^1 es $-OalkiloC_{2-3}$, u $-OCH_2CH(OH)CH_2OH$,
 R^2 es H o $-C(O)C^{(S)}H(NH_2)R^4$,
 donde R^4 es $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-(CH_2)_2SCH_3$ o $-(CH_2)_2C(O)NH_2$;
 donde $C^{(S)}$ representa un carbono con la estereoquímica S
 con la condición de que R^1 no puede ser $-OH$ cuando R^2 es $-H$,
 HA es un ácido que se selecciona del grupo de PO_4H_3 (ácido
 fosfórico), SO_4H_2 (ácido sulfúrico), HCl (ácido clorhídrico),
 HSO_3CH_3 (ácido sulfónico de metilo) o $C_6H_5SO_3H$ (ácido sulfónico
 de bencilo); y n es la relación estequiométrica de 0, 0.5, 1
 o 2 que garantiza la neutralidad de carga de la sal
 resultante.

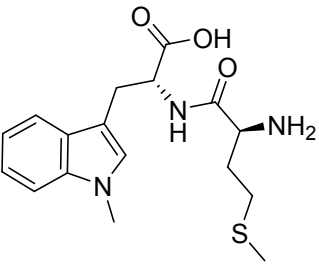
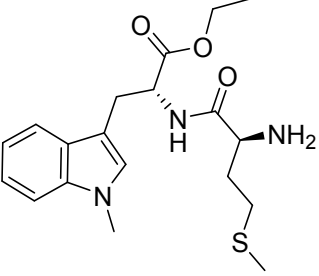
En una modalidad preferida, la invención proporciona una
composición farmacéutica que comprende profármacos de
indoximod, en su forma de base libre o como una sal
farmacéuticamente apropiada, como se representa mediante los
compuestos de la Fórmula 2 representados en la Tabla 1.

Tabla 1. Profármacos de indoximod

Número de compuesto	Estructura	Nombre
5 01		N^{α} -(<i>L</i> -leucil)-1-metil- <i>D</i> -triptofanato de etilo
10 02		1-metil- <i>D</i> -triptofanato de 2,3-dihidroxipropilo
15 03		N^{α} -(<i>L</i> -leucil)-1-metil- <i>D</i> -triptófano
20 04		N^{α} -(<i>L</i> -isoleucil)-1-metil- <i>D</i> -triptofanato de etilo

05		N^{α} -(<i>L</i> -glicil)-1-metil- <i>D</i> -triptófano
06		ácido (<i>S</i>)-5-amino-6-(((<i>R</i>)-1-carboxi-2-(1-metil-1 <i>H</i> -indol-3-il)etil)amino)-6-oxohexanoico
07		N^{α} -(<i>L</i> -lisil)-1-metil- <i>D</i> -triptófano
08		N^{α} -(<i>L</i> -fenilalanil)-1-metil- <i>D</i> -triptófano

09		N^{α} -(<i>L</i> -glutaminil)-1-metil- <i>D</i> -triptofanato de etilo
10		1-metil- <i>D</i> -triptofanato de 2-(dimetilamino)etilo
11		1-metil- <i>D</i> -triptofanato de (2-etoxi-2-oxido-1,3,2-dioxafosfolan-4-il)metilo
12		1-metil- <i>D</i> -triptofanato de 2-(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)etilo
13		1-metil- <i>D</i> -triptofanato de etilo
14		1-metil- <i>D</i> -triptofanato de isopropilo

15		N^{α} -(<i>L</i> -metionil)-1-metil- <i>D</i> -triptófano
16		N^{α} -(<i>L</i> -metionil)-1-metil- <i>D</i> -triptofanato de etilo

En otro aspecto, la invención proporciona métodos de uso de composiciones de las Fórmulas 1 y 2, para modular la actividad de la vía indolamina-2,3-dioxigenasa en un sujeto que lo necesita, que comprenden la administración oral de cantidades terapéuticamente eficaces de dichas composiciones a dicho sujeto en un vehículo o forma farmacéutica apropiada.

En otro aspecto, la invención proporciona métodos de uso de composiciones de las Fórmulas 1a, 1b y 2, para el tratamiento del cáncer en un sujeto que lo necesita, que comprenden la administración oral de cantidades terapéuticamente eficaces de dichas composiciones a dicho sujeto en un vehículo o forma farmacéutica apropiada.

En otro aspecto, la invención proporciona métodos de uso de composiciones de las Fórmulas 1a, 1b y 2, para el tratamiento de la inmunosupresión específica del tumor asociada con el cáncer, en un sujeto que lo necesita, que comprenden la administración oral de cantidades suficientes de dichas composiciones a dicho sujeto en un vehículo o forma farmacéutica apropiada.

En otro aspecto, la invención proporciona métodos de uso de composiciones de las Fórmulas 1a, 1b y 2, para tratar la inmunosupresión asociada a enfermedades infecciosas (por ejemplo, infección por VIH-1, gripe), en un sujeto que lo necesita, que comprenden la administración oral de cantidades suficientes de dichas composiciones a dicho sujeto en un vehículo o forma farmacéutica apropiada.

En una modalidad, se incluye una sal y/o profármaco de indoximod en una composición farmacéutica, y la composición se incluye en una cápsula sólida, cápsula de gelatina, comprimido o píldora. En una modalidad, la sal y/o el profármaco se incluye en una cápsula disoluble.

En modalidades específicas, las composiciones de la presente invención pueden contener además otros componentes auxiliares

que se encuentran convencionalmente en las composiciones farmacéuticas, en sus niveles de uso establecidos en la técnica. Por lo tanto, por ejemplo, las composiciones pueden contener materiales adicionales útiles en varias formas de dosificación de formulación física de las composiciones de la presente invención, tales como tintes, agentes saborizantes, conservantes, antioxidantes, opacificadores, agentes densificantes y estabilizadores. Las formulaciones se pueden esterilizar y, si se desea, se pueden mezclar con agentes auxiliares, por ejemplo, lubricantes, conservantes, estabilizadores, agentes humectantes, emulsionantes, sales para influir en la presión osmótica, amortiguadores, colorantes, saborizantes y/o sustancias aromáticas y similares que no interactúan de forma nociva con los oligonucleótidos de la formulación.

En determinadas modalidades, las composiciones farmacéuticas de la presente invención comprenden uno o más excipientes. En determinadas de dichas modalidades, los excipientes se seleccionan de agua, soluciones salinas, alcohol, polietilenglicoles, gelatina, lactosa, monohidrato de lactosa, amilasa, estearato de magnesio, talco, ácido silícico, parafina viscosa, hidroximetilcelulosa, celulosa microcristalina y polivinilpirrolidona.

En determinadas modalidades, se prepara una composición farmacéutica de la presente invención usando técnicas conocidas, que incluyen, de modo no taxativo, procesos de mezcla, disolución, granulación, elaboración de grageas, levigación, emulsión, encapsulamiento, captación o formación de comprimidos.

Las modalidades adicionales se refieren a las formulaciones farmacéuticas en las que la formulación se selecciona del grupo que consiste en un sólido, polvo, líquido y un gel. En determinadas modalidades, una composición farmacéutica de la presente invención es un líquido (por ejemplo, una suspensión, elixir y/o solución). En determinadas de dichas modalidades, se prepara una composición farmacéutica líquida usando ingredientes conocidos en la técnica, que incluyen, de modo no taxativo, agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes saborizantes, conservantes y agentes colorantes.

En determinadas modalidades, una composición farmacéutica de la presente invención es un sólido (por ejemplo, un polvo, comprimido y/o cápsula). En determinadas de dichas modalidades, una composición farmacéutica sólida que comprende uno o más ingredientes conocidos en la técnica, que incluyen, de modo no taxativo, almidones, azúcares,

diluyentes, agentes granulantes, lubricantes, aglutinantes y agentes desintegrantes.

En determinadas modalidades, una composición farmacéutica de la presente invención comprende un sistema de administración. Los ejemplos de sistemas de administración incluyen, de modo no taxativo, liposomas y emulsiones. Algunos sistemas de administración son útiles para la preparación de determinadas composiciones farmacéuticas, inclusive aquellas que comprenden compuestos hidrofóbicos. En determinadas modalidades, se utilizan algunos solventes orgánicos, tales como dimetilsulfóxido.

En determinadas modalidades, una composición farmacéutica de la presente invención comprende un sistema cosolvente. Algunos de estos sistemas de cosolventes comprenden, por ejemplo, alcohol bencílico, un tensioactivo no polar, un polímero orgánico miscible en agua y una fase acuosa. En determinadas modalidades, dichos sistemas de cosolventes se utilizan para compuestos hidrofóbicos. Un ejemplo no taxativo de dicho sistema cosolvente es el sistema cosolvente VPD, el cual es una solución de etanol absoluto que comprende 3 % p/v de alcohol bencílico, 8 % p/v del tensioactivo no polar Polisorbato 80 y 65 % p/v de polietilenglicol 300. Las

proporciones de dichos sistemas cosolventes se pueden modificar de manera considerable sin alterar significativamente sus características de toxicidad y solubilidad. Además, la identidad de los componentes cosolventes puede modificarse: por ejemplo, pueden utilizarse otros tensioactivos en vez de Polisorbato 80; el tamaño de la fracción de polietilenglicol puede variar; otros polímeros biocompatibles pueden reemplazar el polietilenglicol, por ejemplo, polivinilpirrolidona; y otros azúcares o polisacáridos pueden sustituir a la dextrosa.

En determinadas modalidades, una composición farmacéutica de la presente invención comprende un sistema de liberación sostenida. Un ejemplo no taxativo de dicho sistema de liberación sostenida es una matriz semi-permeable de polímeros hidrofóbicos sólidos. En determinadas modalidades, los sistemas de liberación sostenida pueden, dependiendo de su naturaleza química, liberar agentes farmacéuticos en un período de horas, días, semanas o meses.

En determinadas modalidades, se prepara una composición farmacéutica de la presente invención para la administración por vía oral. En determinadas de dichas modalidades, se formula una composición farmacéutica al combinar uno o más

agentes y portadores farmacéuticamente aceptables. Algunos de dichos portadores permiten que las composiciones farmacéuticas se formulen, por ejemplo, como comprimidos, píldoras, pastillas, cápsulas, líquidos, geles, jarabes, lechadas, suspensiones y similares, para ingestión oral por parte de un sujeto. Los excipientes adecuados incluyen, de modo no taxativo, rellenos tales como azúcares, que incluyen lactosa, monohidrato de lactosa, sacarosa, manitol o sorbitol; preparaciones de celulosa tales como, por ejemplo, almidón de maíz, almidón de trigo, almidón de arroz, almidón de papa, gelatina, goma tragacanto, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, celulosa microcristalina y/o polivinilpirrolidona (PVP). En determinadas modalidades, dicha mezcla opcionalmente se tritura y opcionalmente se agregan auxiliares. En determinadas modalidades, las composiciones farmacéuticas se forman para obtener comprimidos o núcleos de grageas. En determinadas modalidades, se añaden agentes desintegrantes (por ejemplo, carboximetilcelulosa reticulada, tal como croscarmelosa de sodio, polivinilpirrolidona reticulada, agar, o ácido algínico, o una sal de estos, tal como alginato de sodio).

En determinadas modalidades, los núcleos de grageas se

recubren. En determinadas modalidades, se pueden usar soluciones de azúcar concentrada, que pueden contener opcionalmente goma arábiga, talco, polivinilpirrolidona, gel de carbopol, polietilenglicol y/o dióxido de titanio, soluciones de laca y solventes orgánicos o mezclas de solventes adecuados. Se pueden agregar tintes o pigmentos a los comprimidos o recubrimientos de grageas.

En determinadas modalidades, las composiciones farmacéuticas para administración oral son cápsulas duras compuestas de gelatina. Algunas de dichas cápsulas duras comprenden uno o más agentes farmacéuticos de la presente invención mezclados con uno o más de relleno tal como lactosa, aglutinantes tales como almidones, y/o lubricantes tales como talco o estearato de magnesio y, opcionalmente, estabilizadores. En determinadas modalidades, las composiciones farmacéuticas para administración oral son cápsulas selladas blandas elaboradas de gelatina y un pastificante, tal como glicerol o sorbitol. En determinadas cápsulas blandas, uno o más agentes farmacéuticos de la presente invención se pueden disolver o suspender en líquidos adecuados, tales como aceites grasos, parafina líquida o polietilenglicoles líquidos. Además, se pueden agregar estabilizadores.

En determinadas modalidades, las composiciones farmacéuticas se preparan para la administración bucal. Algunas de dichas composiciones farmacéuticas son comprimidos o pastillas formulados de manera convencional.

5

En determinadas modalidades, una composición farmacéutica se prepara para administración mediante inyección (por ejemplo, intravenosa, subcutánea, intramuscular, etc.). En algunas de dichas modalidades, una composición farmacéutica comprende un portador y se formula en solución acuosa, tal como agua o amortiguadores fisiológicamente compatibles, tales como solución de Hank, solución de Ringer o amortiguador de solución salina fisiológica. En determinadas modalidades, se incluyen otros ingredientes (por ejemplo, ingredientes que auxilian en la solubilidad o funcionan como conservantes). En determinadas modalidades, las suspensiones inyectables se preparan con agentes de suspensión, portadores líquidos adecuados y similares. Algunas composiciones farmacéuticas para inyección se presentan en forma de dosificación unitaria, por ejemplo, en ampollas o en recipientes de dosis múltiple. Algunas composiciones farmacéuticas para inyección son suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos y pueden contener agentes de formulación tales como agentes de suspensión, estabilizadores y/o

10

15

20

dispersantes. Algunos solventes adecuados para su uso en composiciones farmacéuticas para inyección incluyen, de modo no taxativo, solventes lipofílicos y aceites grasos, tales como aceite de sésamo, ésteres de ácido graso sintéticos, tales como oleato de etilo o triglicéridos y liposomas. Las suspensiones de inyección acuosas pueden contener sustancias que aumentan la viscosidad de la suspensión, tal como carboximetilcelulosa de sodio, sorbitol o dextrano. Opcionalmente, dichas suspensiones también pueden contener estabilizadores o agentes adecuados que aumenten la solubilidad de los agentes farmacéuticos para permitir la preparación de soluciones altamente concentradas.

En determinadas modalidades, una composición farmacéutica de la presente invención puede ser un comprimido o granulado efervescente. Los comprimidos efervescentes más comúnmente consisten en una fuente de ácido soluble y una fuente de carbonato para producir gas de dióxido de carbono, el último de los cuales funciona como desintegrante. La acidez necesaria para la reacción efervescente puede obtenerse de ácidos de alimentos, anhídridos de ácidos y sales de ácidos. El ácido de alimento puede ser, por ejemplo, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido málico, ácido fumárico, ácido adípico o ácido succínico. El anhídrido de ácido puede ser anhídrido

succínico o anhídrido cítrico o similar. Las sales de ácidos pueden ser, por ejemplo, fosfato de dihidrógeno de sodio (fosfato de monosodio), pirofosfato de dihidrógeno de disodio (pirofosfato de ácido de sodio), sales de ácido cítrico (citrato de dihidrógeno de sodio y citrato de hidrógeno de disodio), sulfito de ácido de sodio (bisulfito de sodio). Las fuentes de carbonato adecuadas son, por ejemplo, bicarbonato de sodio, carbonato de sodio, bicarbonato de potasio, carbonato de potasio, sesquicarbonato de sodio (mezcla de cantidades molares iguales de carbonato de sodio y bicarbonato de sodio), carbonato de glicina, carbonato de L-lisina, carbonato de arginina, carbonato de calcio.

La efervescencia también se puede inducir mediante la formación de otros gases, tales como oxígeno, por ejemplo, liberado de perborato de sodio o de una combinación de, por ejemplo, un compuesto de peroxígeno que proporciona oxígeno activo en mezcla con agua (por ejemplo, perborato de sodio monohidrato o percarbonato de sodio) y un compuesto de cloruro que libera hipoclorito en contacto con agua (por ejemplo, dicloroisocianurato de sodio o hipoclorito de calcio).

La composición farmacéutica de la presente invención se puede

5 fabricar de acuerdo con los métodos estándar conocidos en la
técnica. Los granulados y comprimidos efervescentes de
acuerdo con la invención se pueden obtener mediante
compactación en seco o granulación húmeda. Estos granulados
se pueden mezclar posteriormente con, por ejemplo, agentes
desintegrantes adecuados, los deslizantes y lubricantes se
pueden comprimir para formar comprimidos o se pueden rellenar
en, por ejemplo, sachets de tamaño adecuado. Los comprimidos
efervescentes también se pueden obtener mediante compresión
10 directa de una mezcla de polvo adecuada, es decir, sin
granulación previa de los excipientes.

Las mezclas en polvo o granuladas adecuadas de acuerdo con la
invención también pueden obtenerse mediante secado con
15 aspersion (por ejemplo, mediante secado con aspersión
caliente o mediante secado con aspersión básica),
liofilización, extrusión por fusión, formación de capas de
sedimentos, recubrimiento del ingrediente farmacéutico activo
o cualquier otro método adecuado. Preferentemente, las
condiciones se seleccionan para evitar la amorfización del
20 ingrediente farmacéutico activo. Los polvos o granulados
obtenidos de esta manera se pueden mezclar con uno o más
ingredientes adecuados y las mezclas resultantes pueden
comprimirse para formar comprimidos efervescentes o

rellenarse en sachets.

Todas las publicaciones, patentes y solicitudes de patente, que incluyen los dibujos y adjuntos a estas, se incorporan en su totalidad a la presente para todos los fines y en la misma medida en que si se indicara que cada publicación, patente o solicitud de patente, dibujo o adjunto individual se incorpora de manera específica e individual en su totalidad mediante esta referencia para todos los fines.

DEFINICIONES

Los términos que se utilizan en la presente pueden estar precedidos y/o seguidos por un único guion, "-", o un guion doble, "=", para indicar el orden de unión del enlace entre el sustituyente nombrado y su resto principal; un único guion indica un enlace simple y un guion doble indica un enlace doble o un par de enlaces simples en el caso de un espiro-sustituyente. En caso de no haber un guion único o doble se comprende que se forma un enlace simple entre el sustituyente y su resto principal; además, se pretende que los sustituyentes se lean de "izquierda a derecha" salvo que haya un guion que indique lo contrario. Por ejemplo, alcoxycarboniloxiC₁₋₆ y -OC(O)alquiloC₁₋₆ indican la misma

funcionalidad; de manera similar, arilalquilo, arilalquil- y -alquilarilo indican la misma funcionalidad.

Además, determinados términos de la presente se pueden usar como radicales de unión monovalentes y divalentes, tal como sería conocido para los expertos en la técnica, y según su unión de presentación entre otros dos restos. Por ejemplo, un grupo alquilo puede ser un radical monovalente o un radical divalente; en el último caso, sería evidente para un experto en la técnica que se retira un átomo de hidrógeno adicional de un radical alquilo monovalente para proporcionar un resto divalente adecuado.

El término "alquenilo", como se usa en la presente, se refiere a un hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contiene entre 2 y 10 carbonos, salvo que se especifique lo contrario, y que contiene al menos un enlace doble carbono-carbono. Los ejemplos representativos de alquenilo incluyen, de modo no taxativo, etenilo, 2-propenilo, 2-metil-2-propenilo, 3-butenilo, 4-pentenilo, 5-hexenilo, 2-heptenilo, 2-metil-1-heptenilo, 3-decenilo y 3,7-dimetilocta-2,6-dienilo.

El término "alcoxi", como se usa en la presente, se refiere a

un grupo alquilo, como se define en la presente, unido al resto molecular principal a través de un átomo de oxígeno. Los ejemplos representativos de alcoxi incluyen, de modo no taxativo, metoxi, etoxi, propoxi, 2-propoxi, butoxi, terc-butoxi, pentiloxi y hexiloxi.

El término, "alquilo", como se usa en la presente, se refiere a un hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contiene 1 a 10 átomos de carbono, salvo que se indique lo contrario.

Ejemplos representativos de alquilo incluyen, de modo no taxativo, metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, sec-butilo, iso-butilo, terc-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, n-hexilo, 3-metilhexilo, 2,2-dimetilpentilo, 2,3-dimetilpentilo, n-heptilo, n-octilo, n-nonilo y n-decilo.

Cuando un grupo "alquilo" es un grupo de unión entre otros dos restos, también puede ser una cadena lineal o ramificada; cuyos ejemplos incluyen, de modo no taxativo, $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}_2-$.

El término "alquilo C_{1-5} " se refiere a un alquilo lineal o ramificado de 1 a 5 átomos de carbono.

El término "alquilo C_{1-6} " se refiere a un alquilo lineal o ramificado de 1 a 6 átomos de carbono.

El término "arilo", como se usa en la presente, se refiere a un fenilo (es decir, arilo monocíclico), o un sistema anular bicíclico que contiene al menos un anillo fenilo o un anillo bicíclico aromático que contiene solamente átomos de carbono en el sistema anular bicíclico aromático. El arilo bicíclico puede ser azulenilo, naftilo, o un fenilo fusionado a un cicloalquilo monocíclico, un cicloalquenilo monocíclico o un heterociclilo monocíclico. El arilo bicíclico está unido al resto molecular principal mediante cualquier átomo de carbono dentro de la parte fenilo del sistema bicíclico, o cualquier átomo de carbono con el anillo naftilo o azulenilo. Las partes de heterociclilo monocíclico o cicloalquilo monocíclico fusionadas del arilo bicíclico están opcionalmente sustituidas con uno o dos grupos oxo y/o tia. Los ejemplos representativos de los arilos bicíclicos incluyen, de modo no taxativo, azulenilo, naftilo, dihidroinden-1-ilo, dihidroinden-2-ilo, dihidroinden-3-ilo, dihidroinden-4-ilo, 2,3-dihidroindol-4-ilo, 2,3-dihidroindol-5-ilo, 2,3-dihidroindol-6-ilo, 2,3-dihidroindol-7-ilo, inden-1-ilo, inden-2-ilo, inden-3-ilo, inden-4-ilo, dihidronaftalen-2-ilo, dihidronaftalen-3-ilo, dihidronaftalen-4-ilo, dihidronaftalen-1-ilo, 5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-ilo, 5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ilo, 2,3-dihidrobenzofuran-4-ilo, 2,3-dihidrobenzofuran-5-ilo,

2,3-dihidrobenzofuran-6-ilo, 2,3-dihidrobenzofuran-7-ilo,
 benzo[d][1,3]dioxol-4-ilo, benzo[d][1,3]dioxol-5-ilo, 2H-
 cromen-2-on-5-ilo, 2H-cromen-2-on-6-ilo, 2H-cromen-2-on-7-
 ilo, 2H-cromen-2-on-8-ilo, isoindolina-1,3-dion-4-ilo,
 5 isoindolina-1,3-dion-5-ilo, inden-1-on-4-ilo, inden-1-on-5-
 ilo, inden-1-on-6-ilo, inden-1-on-7-ilo, 2,3-
 dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-5-ilo, 2,3-
 dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-ilo, 2H-
 benzo[b][1,4]oxazin3(4H)-on-5-ilo,
 10 2Hbenzo[b][1,4]oxazin3(4H)-on-6-ilo,
 2Hbenzo[b][1,4]oxazin3(4H)-on-7-ilo,
 2Hbenzo[b][1,4]oxazin3(4H)-on-8-ilo, benzo[d]oxazin-2(3H)-on-
 5-ilo, benzo[d]oxazin-2(3H)-on-6-ilo, benzo[d]oxazin-2(3H)-
 on-7-ilo, benzo[d]oxazin-2(3H)-on-8-ilo, quinazolin-4(3H)-on-
 15 5-ilo, quinazolin-4(3H)-on-6-ilo, quinazolin-4(3H)-on-7-ilo,
 quinazolin-4(3H)-on-8-ilo, quinoxalin-2(1H)-on-5-ilo,
 quinoxalin-2(1H)-on-6-ilo, quinoxalin-2(1H)-on-7-ilo,
 quinoxalin-2(1H)-on-8-ilo, benzo[d]tiazol-2(3H)-on-4-ilo,
 benzo[d]tiazol-2(3H)-on-5-ilo, benzo[d]tiazol-2(3H)-on-6-ilo,
 20 y, benzo[d]tiazol-2(3H)-on-7-ilo. En determinadas
 modalidades, el arilo bicíclico es (i) naftilo o (ii) un
 anillo fenilo fusionado a un cicloalquilo monocíclico de 5 o
 6 miembros, un cicloalqueno monocíclico de 5 o 6 miembros o
 un heterociclilo monocíclico de 5 o 6 miembros, donde los

grupos heterociclilo, cicloalquenilo y cicloalquilo fusionados se sustituyen opcionalmente con uno o dos grupos que son independientemente oxo o tia.

5 Los términos "arilalquilo", "-alquilarilo" y "arilalquil-", como se usan en la presente, se refieren a un grupo arilo, como se define en la presente, unido al resto molecular principal a través de un grupo alquilo, como se define en la presente. Ejemplos representativos de arilalquilo incluyen,
10 de modo no taxativo, bencilo, 2-feniletilo, 3-fenilpropilo y 2-naft-2-iletilo.

Los términos "ciano" y "nitrilo", como se usan en la presente, se refieren a un grupo -CN.

15

El término "cicloalquilo", como se usa en la presente, se refiere a un sistema anular cicloalquilo monocíclico o bicíclico. Los sistemas anulares monocíclicos son grupos hidrocarburo cíclicos que contienen entre 3 y 8 átomos de
20 carbono, donde dichos grupos pueden ser saturados o no saturados, pero no aromáticos. En determinadas modalidades, los grupos cicloalquilo son completamente saturados. Los ejemplos de cicloalquilos monocíclicos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo,

ciclohexenilo, cicloheptilo y ciclooctilo. Los sistemas anulares cicloalquilo bicíclicos son anillos monocíclicos puenteados o anillos bicíclicos fusionados. Los anillos monocíclicos puenteados contienen un anillo cicloalquilo monocíclico donde dos átomos de carbono no adyacentes del anillo monocíclico están unidos mediante un puente alquileno de entre uno y tres átomos de carbono adicionales (es decir, un grupo puente de la forma $-(CH_2)_w-$, donde w es 1, 2 o 3). Los ejemplos representativos de sistemas de anillos bicíclicos incluyen, de modo no taxativo, biciclo[3.1.1]heptano, biciclo[2.2.1]heptano, biciclo[2.2.2]octano, biciclo[3.2.2]nonano, biciclo[3.3.1]nonano y biciclo[4.2.1]nonano. Los sistemas anulares cicloalquilo bicíclicos fusionados contienen un anillo cicloalquilo monocíclico fusionado con un fenilo, un cicloalquilo monocíclico, un cicloalquenilo monocíclico, un heterociclilo monocíclico o un heteroarilo monocíclico. El cicloalquilo bicíclico puenteado o fusionado se une al resto molecular principal a través de cualquier átomo de carbono dentro del anillo cicloalquilo monocíclico. Los grupos cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno o dos grupos que son independientemente oxo o tia. En determinadas modalidades, el cicloalquilo bicíclico fusionado es un anillo cicloalquilo monocíclico de 5 o 6 miembros fusionado a un

anillo fenilo, un cicloalquilo monocíclico de 5 o 6 miembros, un cicloalquenilo monocíclico de 5 o 6 miembros, un heterociclilo monocíclico de 5 o 6 miembros o un heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, donde el cicloalquilo bicíclico fusionado está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos que son independientemente oxo o tia.

"Cicloalquenilo", como se usa en la presente, se refiere a un sistema anular cicloalquenilo monocíclico o bicíclico. Los sistemas anulares monocíclicos son grupos hidrocarburo cíclicos que contienen entre 3 y 8 átomos de carbono, donde dichos grupos son no saturados (es decir, contienen al menos un enlace doble carbono-carbono anular), pero no aromáticos. Ejemplos de sistemas anulares monocíclicos incluyen ciclopentenilo y ciclohexenilo. Los anillos cicloalquenilo bicíclicos son anillos monocíclicos puenteados o anillos bicíclicos fusionados. Los anillos monocíclicos puenteados contienen un anillo cicloalquenilo monocíclico donde dos átomos de carbono no adyacentes del anillo monocíclico están unidos mediante un puente alquileo de entre uno y tres átomos de carbono adicionales (es decir, un grupo puente de la forma $-(CH_2)_w-$, donde w es 1, 2 o 3). Ejemplos representativos de cicloalquenos bicíclicos incluyen, de modo no taxativo, norbornenilo y biciclo[2.2.2]oct-2-enilo.

Los sistemas anulares cicloalqueno bicíclicos fusionados contienen un anillo cicloalqueno monocíclico fusionado con un fenilo, un cicloalquilo monocíclico, un cicloalqueno monocíclico, un heterociclilo monocíclico o un heteroarilo monocíclico. El cicloalqueno bicíclico puenteado o fusionado se une al resto molecular principal a través de cualquier átomo de carbono dentro del anillo cicloalqueno monocíclico. Los grupos cicloalqueno están opcionalmente sustituidos con uno o dos grupos que son independientemente oxo o tia.

El término «halo» o «halógeno», como se usa en la presente, se refiere a Cl, Br, I o F.

El término "haloalquilo", como se usa en la presente, se refiere al menos a un halógeno, como se define en la presente, unido al resto molecular principal a través de un grupo alquilo, como se define en la presente. Ejemplos representativos de haloalquilo incluyen, de modo no taxativo, clorometilo, 2-fluoroetilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo y 2-cloro-3-fluoropentilo.

El término "heteroarilo", como se usa en la presente, se refiere a un heteroarilo monocíclico o un sistema anular

bicíclico que contiene al menos un anillo heteroaromático. El heteroarilo monocíclico puede ser un anillo de 5 o 6 miembros. El anillo de 5 miembros consiste en dos enlaces dobles y uno, dos, tres o cuatro átomos de nitrógeno y opcionalmente un átomo de oxígeno o azufre. El anillo de 6 miembros consiste en tres enlaces dobles y uno, dos, tres o cuatro átomos de nitrógeno. El heteroarilo de 5 o 6 miembros se conecta al resto molecular principal a través de cualquier átomo de carbono o cualquier átomo de nitrógeno dentro del heteroarilo. Los ejemplos representativos de heteroarilo monocíclico incluyen, de modo no taxativo, furilo, imidazolilo, indolilo, 1-metil-indolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, oxazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, pirazolilo, pirrolilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, tiazolilo, tienilo, triazolilo y triazinilo. El heteroarilo bicíclico consiste en un heteroarilo monocíclico fusionado a un fenilo, un cicloalquilo monocíclico, un cicloalquenilo monocíclico, un heterociclilo monocíclico o un heteroarilo monocíclico. La parte de heterociclilo o cicloalquilo fusionado del grupo heteroarilo bicíclico se sustituye opcionalmente con uno o dos grupos que son independientemente oxo o tia. Cuando el heteroarilo bicíclico contiene un anillo heterociclilo, cicloalquenilo o cicloalquilo fusionado, entonces el grupo

heteroarilo bicíclico se conecta al resto molecular principal a través de cualquier átomo de carbono o nitrógeno dentro de la parte de heteroarilo monocíclico del sistema anular bicíclico. Cuando el heteroarilo bicíclico es un heteroarilo monocíclico fusionado a un anillo de fenilo o un heteroarilo monocíclico, entonces el grupo heteroarilo bicíclico se conecta al resto molecular principal a través de cualquier átomo de carbono o átomo de nitrógeno dentro del sistema anular bicíclico. Ejemplos representativos de heteroarilo bicíclico incluyen, de modo no taxativo, bencimidazolilo, benzofuranilo, benzotienilo, benzoxadiazolilo, benzoxatiadiazolilo, benzotiazolilo, cinnolinilo, 5,6-dihidroquinolin-2-ilo, 5,6-dihidroisoquinolin-1-ilo, furopiridinilo, indazolilo, indolilo, isoquinolinilo, naftiridinilo, quinolinilo, purinilo, 5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-ilo, 5,6,7,8-tetrahydroquinolin-3-ilo, 5,6,7,8-tetrahydroquinolin-4-ilo, 5,6,7,8-tetrahydroisoquinolin-1-ilo, tienopiridinilo, 4,5,6,7-tetrahydrobenzo[c][1,2,5]oxadiazolilo y 6,7-dihydrobenzo[c][1,2,5]oxadiazol-4(5H)-onilo. En determinadas modalidades, el heteroarilo bicíclico fusionado es un anillo heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros fusionado con un anillo fenilo, un cicloalquilo monocíclico de 5 o 6 miembros, un cicloalquenilo monocíclico de 5 o 6 miembros, un

heterociclilo monocíclico de 5 o 6 miembros o un heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, donde los grupos heterociclilo, cicloalquenilo y cicloalquilo fusionados se sustituyen opcionalmente con uno o dos grupos que son
5 independientemente oxo o tia.

Los términos "heteroarilaquilo" y "alquilheteroarilo", como se usan en la presente, se refieren a un heteroarilo, como se define en la presente, unido al resto molecular principal a
10 través de un grupo alquilo, como se define en la presente. Los ejemplos representativos de heteroarilalquilo incluyen, de modo no taxativo, fur-3-ilmetilo, 1H-imidazol-2-ilmetilo, 1H-imidazol-4-ilmetilo, 1-(piridin-4-il)etilo, piridin-3-ilmetilo, piridin-4-ilmetilo, pirimidin-5-ilmetilo, 2-
15 (pirimidin-2-il)propilo, tien-2-ilmetilo y tien-3-ilmetilo.

Los términos "heterociclilo" o "heterocicloalquilo", como se usan en la presente, se refieren a un heterociclo monocíclico o un heterociclo bicíclico. El heterociclo monocíclico es un
20 anillo de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros que contiene al menos un heteroátomo que se selecciona independientemente del grupo que consiste en O, N y S, donde el anillo es saturado o no saturado, pero no aromático. El anillo de 3 o 4 miembros contiene 1 heteroátomo que se selecciona del grupo que

consiste en O, N y S. El anillo de 5 miembros puede contener
 cero o un enlace doble y uno, dos o tres heteroátomos que se
 seleccionan del grupo que consiste en O, N y S. El anillo de
 6 o 7 miembros contiene cero, uno o dos enlaces dobles y uno,
 5 dos o tres heteroátomos que se seleccionan del grupo que
 consiste en O, N y S. El heterociclo monocíclico se conecta
 al resto molecular principal a través de cualquier átomo de
 carbono o cualquier átomo de nitrógeno dentro del heterociclo
 monocíclico. Los ejemplos representativos de heterociclo
 10 monocíclico incluyen, de modo no taxativo, azetidino, azepano,
 aziridino, diazepano, 1,3-dioxano, 1,3-
 dioxolano, 1,3-ditiofano, 1,3-ditiazano, imidazolidino,
 imidazolidino, isotiazolidino, isotiazolidino,
 isoxazolidino, isoxazolidino, morfolino, oxadiazolidino,
 15 oxadiazolidino, oxazolidino, oxazolidino, piperazino,
 piperidino, pirano, pirazolidino, pirazolidino,
 pirrolidino, pirrolidino, tetrahydrofurano,
 tetrahydrofuran, tiadiazolidino, tiadiazolidino,
 tiazolidino, tiazolidino, tiomorfolino, 1,1-
 dioxidotiomorfolino (sulfona de tiomorfolino), tiopirano
 20 y tritiano. El heterociclo bicíclico es un heterociclo
 monocíclico fusionado a un fenilo, un cicloalquilo
 monocíclico, un cicloalqueno monocíclico, un heterociclo
 monocíclico o un heteroarilo monocíclico. El heterociclo

bicíclico se conecta al resto molecular principal a través de cualquier átomo de carbono o cualquier átomo de nitrógeno dentro de la parte de heterociclo monocíclico del sistema anular bicíclico. Ejemplos representativos de heterociclilos

5 bicíclicos incluyen, de modo no taxativo, 2,3-dihidrobenzofuran-2-ilo, 2,3-dihidrobenzofuran-3-ilo, indolin-1-ilo, indolin-2-ilo, indolin-3-ilo, 2,3-dihidrobenzotien-2-ilo, decahidroquinolinilo, decahidroisoquinolinilo, octahidro-1H-indolilo y

10 octahidrobenzofuranilo. Los grupos heterociclilo se sustituyen opcionalmente con uno o dos grupos que son independientemente oxo o tia. En determinadas modalidades, el heterociclilo bicíclico es un anillo heterociclilo monocíclico de 5 o 6 miembros fusionado con un anillo fenilo,

15 un cicloalquilo monocíclico de 5 o 6 miembros, un cicloalquenilo monocíclico de 5 o 6 miembros, un heterociclilo monocíclico de 5 o 6 miembros o un heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, donde el heterociclilo bicíclico se sustituye opcionalmente con uno o dos grupos que

20 son independientemente oxo o tia.

El término "hidroxi", como se usa en la presente, se refiere a un grupo -OH.

El término "nitro", como se usa en la presente, se refiere a un grupo $-\text{NO}_2$.

5 El término "oxo", como se usa en la presente, se refiere a un grupo $=\text{O}$.

El término "tia", como se usa en la presente, se refiere a un grupo $-\text{S}-$.

10 El término "saturado", como se usa en la presente, se refiere a que la estructura química mencionada no contiene ningún enlace carbono-carbono múltiple. Por ejemplo, un grupo cicloalquilo saturado como se define en la presente incluye ciclohexilo, ciclopropilo y similares.

15 La expresión "no saturado", como se usa en la presente, se refiere a que la estructura química mencionada contiene al menos un enlace carbono-carbono múltiple, pero no es aromático. Por ejemplo, un grupo cicloalquilo no saturado
20 como se define en la presente incluye ciclohexenilo, ciclopentenilo, ciclohexadienilo y similares.

Tal como se usan en la presente, los términos «individuo» o «paciente», utilizados indistintamente, hacen referencia a

cualquier animal, lo que incluye mamíferos, preferentemente ratones, ratas, otros roedores, conejos, perros, gatos, cerdos, ganado, ovejas, caballos o primates y, más preferentemente, a seres humanos.

5

Tal como se usa en la presente, la expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a la cantidad del compuesto activo o agente farmacéutico que genera la respuesta biológica o médica en un tejido, sistema, animal, individuo o ser humano buscada por el investigador, veterinario o médico.

10

En determinadas modalidades, una cantidad terapéuticamente eficaz puede ser una cantidad adecuada para

15

(1) prevenir la enfermedad; por ejemplo, prevenir una enfermedad, afección o trastorno en un individuo que puede tener predisposición a la enfermedad, afección o trastorno pero que todavía no experimenta o muestra la patología o sintomatología de la enfermedad;

20

(2) inhibir la enfermedad; por ejemplo, inhibir una enfermedad, afección o trastorno en un individuo que padece o exhibe la patología o sintomatología de la enfermedad, afección o trastorno; o

(3) mejorar la enfermedad; por ejemplo, mejorar una

enfermedad, afección o trastorno en un individuo que padece o exhibe la patología o sintomatología de la enfermedad, afección o trastorno (es decir, revertir la patología y/o sintomatología), tal como disminuir la gravedad de la enfermedad.

Como se usan en la presente, los términos "tratamiento" y "tratar" se refieren a (i) mejorar el estado de enfermedad mencionado, por ejemplo, mejorar una enfermedad, afección o trastorno en un individuo que padece o exhibe la patología o sintomatología de la enfermedad, afección o trastorno (es decir, revertir o mejorar la patología y/o sintomatología), tal como disminuir la gravedad de la enfermedad; o (ii) provocar el efecto biológico mencionado (por ejemplo, modulación de IDO o inhibición de degradación de triptófano).

La manifestación de mejora de una enfermedad con inmunosupresión mediada por IDO subyacente puede requerir la administración concomitante o secuencial de agentes terapéuticos adicionales, tales como agentes antineoplásicos en el caso del cáncer, o agentes antirretrovirales en el caso de enfermedades virales. Por ejemplo, la administración de inhibidores de IDO para el tratamiento del cáncer no siempre produce un efecto antitumoral directo cuando se utiliza como

único agente. Sin embargo, cuando se combina con fármacos quimioterapéuticos (antineoplásico), el efecto antitumoral observado es superior a la suma de efectos de cada agente por sí solo.

5

Como se usan en la presente, las expresiones "cavidad catalítica", "sitio catalítico", "sitio activo" se refieren de forma conjunta e indistinta a una región de la enzima que contiene residuos de aminoácidos responsables de la unión al sustrato (carga, hidrofobicidad, impedimento estérico) y residuos de aminoácidos catalíticos que actúan como donantes o aceptores de protones o responsables de la unión a un cofactor y participan en la catálisis de una reacción química.

15

Como se usa en la presente, la frase "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a sales y solvatos de adición de base y ácido farmacéuticamente aceptables. Dichas sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de ácidos tales como clorhídrico, fosfórico, bromhídrico, sulfúrico, sulfinico, fórmico, toluenosulfónico, metanosulfónico, nítrico, benzoico, cítrico, tartárico, maleico, yodhídrico, alcanoico tal como acético, $\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_n-\text{COOH}$ donde n es 0-4, y similares. Las sales de adición de bases farmacéuticas no

20

tóxicas incluyen sales de bases tales como sodio, potasio, calcio, amonio y similares. Los expertos en la técnica reconocerán una gran variedad de sales de adición farmacéuticamente aceptables no tóxicas.

5

Como se usa en la presente, el término "indoximod" se refiere a 1-metil-D-triptófano, también denominado D-1MT o D1mT.

10

Como se usa en la presente, la expresión "profármaco de indoximod" se refiere a cualquier sustancia que, después de la administración in vivo, se metaboliza para producir indoximod como uno de los metabolitos principales.

EJEMPLOS

15

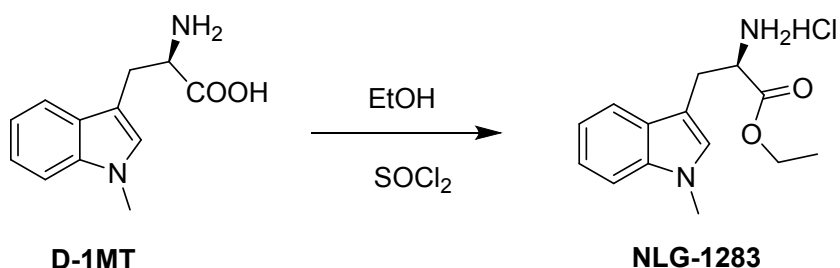
Ejemplo 1: Reactivos y métodos de síntesis

20

Todos los reactivos y solventes se adquirieron de fuentes comerciales. Todos los reactivos y solventes comerciales se utilizaron tal como se recibieron sin purificación posterior. Las reacciones se controlaron usando cromatografía de capa delgada (TLC) analítica con placas de gel de sílice de EM Science de 0,25 mm (60F-254). Las placas de TLC desarrolladas se visualizaron mediante luz UV de onda corta (254 nm) o

inmersión en solución de permanganato de potasio seguido de calentamiento en una placa caliente. Se realizó cromatografía ultrarrápida con gel de sílice Selecto Scientific, tamaños de partícula de 32-63 μm . Todas las reacciones se realizaron en instrumentos de cristal secados en horno o llama en atmósfera de nitrógeno. Todas las reacciones se agitaron magnéticamente a temperatura ambiente a menos que se indique de otro modo. Se obtuvieron los espectros de ^1H NMR con un Bruker DRX400, Varian VXR400 o VXR300. Se registraron los espectros de ^1H NMR en partes por millón (δ) con respecto a TMS (0.0), DMSO- d_6 (2.50) o CD_3OD (4.80) como referencia interna. Todos los espectros de ^1H NMR se tomaron en CDCl_3 a menos que se indique de otro modo.

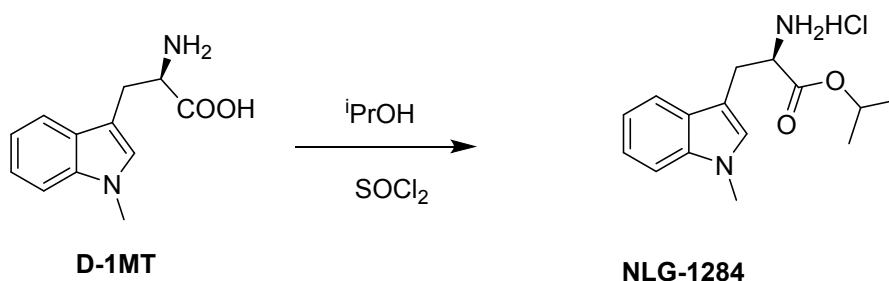
Síntesis de clorhidrato de 1-metil-D-triptofanato de etilo (NLG-1283)



A una suspensión de D-1MT (4.00 g, 18.3 mmol) en etanol (50 mL) a 0 °C se agregó SOCl₂ (1.34 mL, 18.3 mmol) y la mezcla se agitó a 80 °C durante la noche. Después de enfriar hasta rt, el solvente se destiló y el producto bruto se diluyó con éter

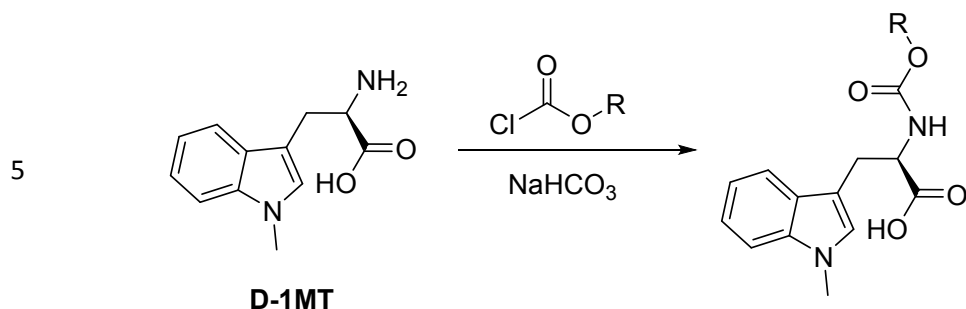
dietílico (100 mL), el sólido blanco se retiró por filtración y se lavó con éter seco para proporcionar el producto deseado (5.1 g, 98 %).

Síntesis de clorhidrato de 1-metil-D-triptofanato de isopropilo (NLG-1284)



A una suspensión de D-1MT (0.500 g, 2.29 mmol) en isopropanol (15 mL) a 0 °C rt, se agregó SOCl₂ (0.167 mL, 2.29 mmol) y la mezcla se agitó a 80 °C durante la noche. Después de enfriarlo hasta rt, el solvente se retiró por filtración y el producto bruto se basificó con NaHCO₃ ac. (20 mL) al 25 %, el producto se extrajo con CH₂Cl₂, el extracto orgánico combinado se secó en Na₂SO₄ y el solvente se destiló a presión reducida. La base libre se convirtió en su sal de HCl mediante la adición de HCl seco en dioxano, el solvente se retiró a presión reducida para proporcionar el producto deseado como un sólido blanco (0.252 g, 37 %).

Método general para la síntesis de ésteres de carbamato

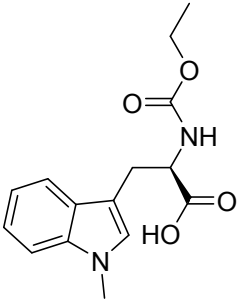
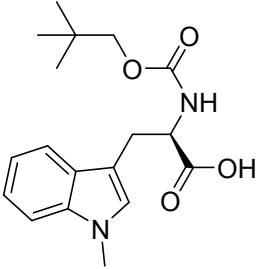


A una solución agitada de D-1MT (0.150 g, 0.687 mmol) en 1:1 THF/1M NaHCO₃ (2.75 mL, 2.75 mmol) se agregó el cloroformiato apropiado por goteo. La mezcla se dejó agitar durante 30 min, y la solución se diluyó con agua y se extrajo con éter 2x. La capa acuosa se enfrió hasta 0 °C y se agregó una solución de HCl conc para ajustar el pH hasta ~1. La capa acuosa fría se extrajo inmediatamente con acetato de etilo y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera y se secaron. El solvente se retiró a presión reducida para proporcionar el carbamato bruto. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna y se trató con carbón activado para proporcionar el carbamato puro.

20

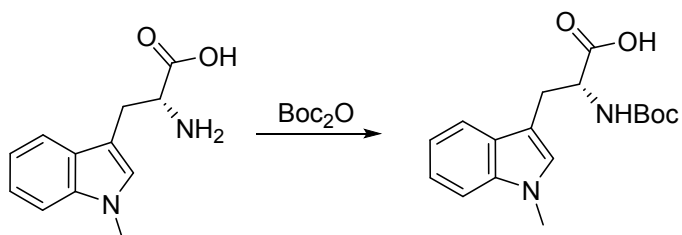
N.°	Compuesto	Nombre	Rendimiento (%)

25

NLG- 1277		N^{α} -(etoxicarbonil)-1-metil- D-triptófano	81
		1.23 (t, 3H, J = 6.8 Hz), 3.63-3.71 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 4.07-4.12 (m, 2H), 4.69 (dd, 1H, J = 6.7, 11.6 Hz), 5.20 (dd, 1H, J = 6.9, 11.5 Hz), 6.9 (s, 1H), 7.07 (t, 1H, 6.9 Hz), 7.21-7.48 (m, 2H), 7.57 (d, 1H, J = 7.1 Hz), 9.07 (br s, 1H)	
NLG- 1278		1-metil- N^{α} - ((neopentiloxi)carbonil)- D-triptófano	72
		0.90 (s, 9H), 3.34 (s, 2H), 3.64 (s, 3H), 3.73 (t, 1H, J = 6.8 Hz), 4.75 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 5.23 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 6.89 (s, 1H), 7.07 (t, 1H, J = 8.2 Hz), 7.25-7.59 (m superpuesto con CHCl ₃ , 2H), 7.58 (d, 1H, 7.8 Hz), 8.4 (br s, 2H)	

Síntesis de N^α-(*terc*-butoxicarbonil)-1-metil-D-triptófano

5



10

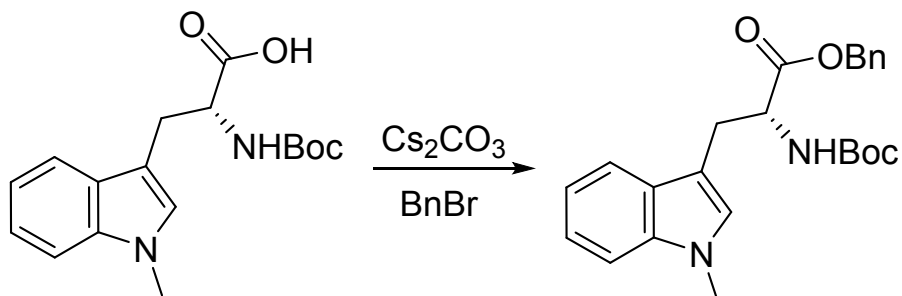
A una mezcla de D-1MT (3.0 g, 13.75 mmol) en dioxano (70 mL) a 0 °C se agregó NaOH (550 mg disuelto en 30 mL de agua DI), seguido mediante la adición de Boc₂O. La reacción se agitó a 0 °C durante 4 h y se agitó durante la noche a rt. La solución se concentró a presión reducida hasta aproximadamente un tercio del volumen original. La reacción se acidificó con HCl 1N a 0 °C y el producto se extrajo con

15

EtOAc. El extracto orgánico se lavó con salmuera y se secó en Na₂SO₄, el solvente se evaporó a presión reducida para proporcionar el producto que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional (4.3 g, 98 %).

Síntesis de N^α-(*terc*-butoxicarbonil)-1-metil-D-triptofanato de bencilo

20



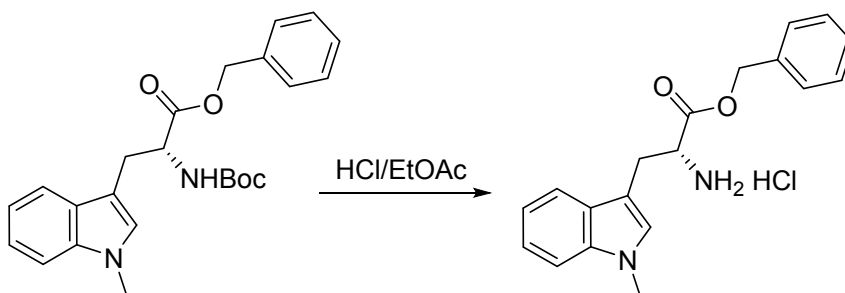
5

En 60 ml de DMF, se disolvió N^α-(terc-butoxicarbonil)-1-metil-D-triptófano (3.00 g, 9.42 mmol) al cual se agregó Cs_2CO_3 (1.78 g, 5.47 mmol) y bromuro de bencilo (1.61 mL, 9.42 mmol). La suspensión resultante se dejó agitar a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de finalizada la reacción (TLC), el DMF se retiró a presión reducida seguido de suspensión del residuo en tolueno/acetato de etilo antes de lavarse con agua destilada (3 x 50 mL) y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna en gel de sílice (3.5 g, 91 %).

10

15

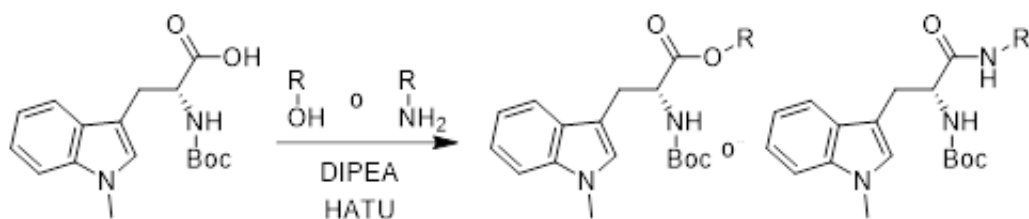
Síntesis de clorhidrato de 1-metil-D-triptofanato de bencilo (NLG-1338)



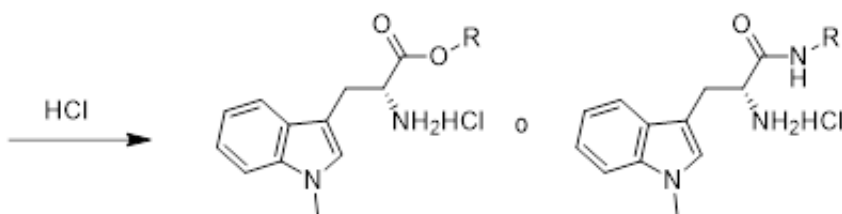
20

Acetato de etilo (26.9 mL) y MeOH (8.9 mL) en un matraz RB equipado con un tabique y un conducto de aguja se enfriaron en un baño de hielo con agitación. Se agregó cloruro de acetilo (14.22 mL) lentamente. La solución resultante se agitó a 0 °C durante 20 minutos y se agregó MeOH (0.5 mL). Se colocó un matraz que contenía N^α-(terc-butoxicarbonil)-1-metil-D-triptofanato de bencilo (3.5 g, 8.6 mmol) en un baño de hielo y se vertió el HCl recientemente preparado frío (4M en EtOAc) en el matraz que contenía N^α-(terc-butoxicarbonil)-1-metil-D-triptofanato de bencilo lentamente. La solución se agitó vigorosamente a 0 °C durante 15 min, donde se observó la formación de una suspensión blanca y el matraz se retiró del baño de hielo. La suspensión se dejó agitar vigorosamente durante 2.5 h. La solución se enfrió en un baño de hielo diluido con éter (50 mL) y la suspensión se filtró y la torta de filtración se lavó con éter frío. El sólido se dejó secar a vacío alto y el producto deseado se aisló como un sólido incoloro (6.45 g, 88 %). ¹H NMR (d₆-dmdso); 3.28 (dd, 2H, J = 5.6, 15.2 Hz), 3.70 (s, 3H), 4.26-4.29 (m, 1H), 5.08 (d, 1H, J = 12.4 Hz), 5.13 (d, 1H, J = 12.4 Hz), 7.04 (t, 1H, J = 7.6 Hz), 7.06 (s, 1H), 7.10-7.18 (m, 3H), 7.30-7.35 (m, 3H), 7.42 (d, 1H, J = 8 Hz), 7.53 (d, 1H, J = 8 Hz).

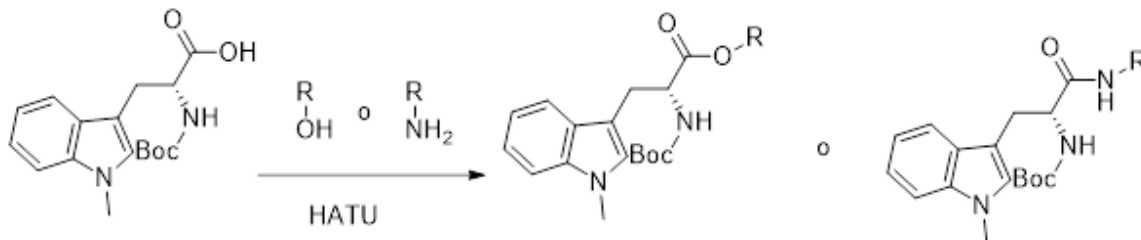
Esquema general de derivación del grupo -COOH de D-1MT



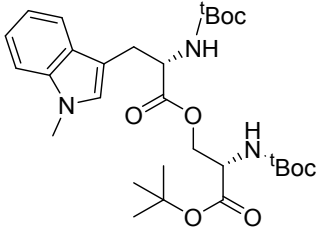
5

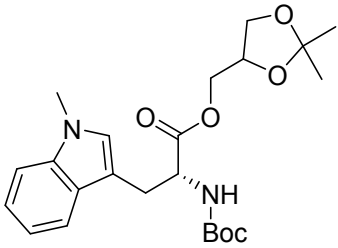


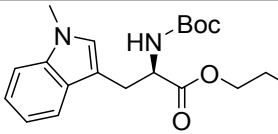
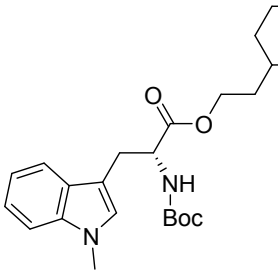
10

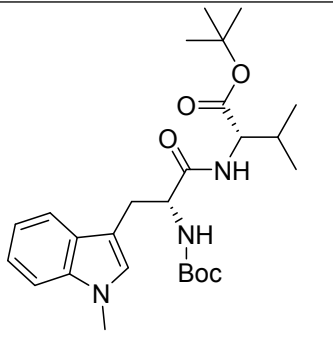
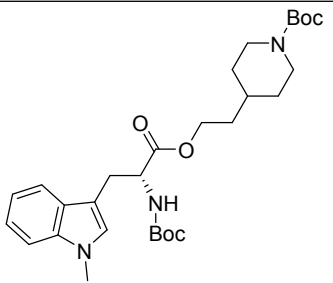


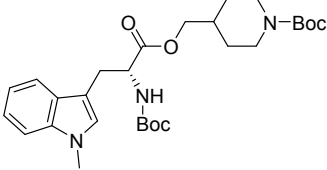
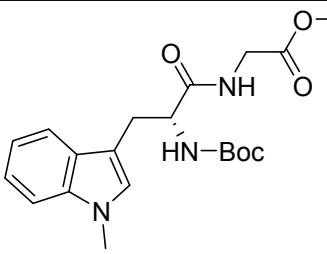
A una solución de N-(terc-butoxicarbonil)-1-metil-D-triptófano (3.14 mmol), alcohol o amina apropiado (3.14 mmol) y HATU (3.14 mmol) en acetonitrilo (30 mL) a 0 °C se agregó DIPEA (9.42 mmol) y la solución se dejó calentar hasta rt. Después de agitar durante la noche (17 h), la reacción se diluyó con agua (50 mL) y el producto se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 50 mL). El extracto orgánico combinado se lavó con agua (25 mLx1), salmuera (25mLx1), se secó en Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto bruto. La purificación cromatográfica proporcionó el producto deseado.

N.º	Compuesto	Nombre	Rendimiento (%)
5 10	NLG-1551-B.1-E15 	Na-(tert-butoxycarbonil)-1-metil-D-triptofanato de (S)-3-(tert-butoxi)-2-((tert-butoxicarbonil)amino)-3-oxopropilo	40
15 20		1.41 (s, 9H), 1.44 (s, 9H), 1.45 (s, 9H), 3.16 (dd, 1H, J = 15.3, 4.8 Hz), 3.29 (dd, 1H, J = 15.3, 4.8 Hz), 3.75 (s, 3H), 4.35-4.52 (m, 3H), 4.61 (d, 1H, J = 6.3 Hz), 4.99 (d, 1H, J = 8.6 Hz), 5.28 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 6.87 (s, 1H), 7.11 (t, 1H, J = 7.3 Hz), 7.22 (t, 1H, J = 7.3 Hz), 7.29 (d, 1H, J = 8.2 Hz), 7.52 (d, 1H, J = 7.8 Hz).	

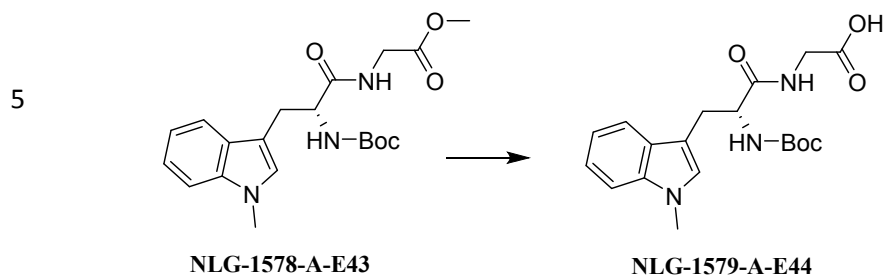
NLG- 1558- A-E23		(2,2-dimetil-1,3- dioxolan-4-il)metil N-(terc- butoxicarbonil)-1- metil-D-triptofanato	78
	1.27 (s, 3H), 1.33 (s, 3H), 1.35 (s, 9 H), 3.21 (d, 2H, J = 5.6 Hz), 3.44-3.50 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.80-3.86 (m, 1H), 3.99-4.03 (m, 2H), 4.07-4.12 (m, 1H), 4.58 (q, 1H, J = 6.5 Hz), 4.99 (d, 1H, J = 8.2 Hz), 6.82 (s, 1H), 7.03 (t, 1H, J = 7.4 Hz), 7.14 (t, 1H, J = 7.4 Hz), 7.21 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 7.47 (d, 1H, J = 8.0 Hz).		

NLG- 1557- B-E14		N ^α -(terc-butoxicarbonil)-1- metil-D-triptofanato de 2- (dimetilamino)etilo	38
5 10		1.33 (s, 1H), 1.43 (s, 8H), 2.23 (s, 5H), 2.29 (s, 1H), 2.43 – 2.60 (m, 4H), 3.27 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 3.74 (s, 3H), 4.1 – 4.23 (m, 2H), 4.63 (m, 1H), 5.10 (m, 1H), 6.91 (s, 1H), 7.10 (ddd, <i>J</i> = 8.0, 6.8, 1.2 Hz, 1H), 7.21 (ddd, <i>J</i> = 8.0, 6.8, 1.2 Hz, 1H), 7.28 (d, <i>J</i> = 8.0, 1H), 7.54 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H).	
NLG- 1572- A-E39		N ^α -(terc-butoxicarbonil)-1- metil-D-triptofanato de 2- (tetrahidro-2H-piran-4-il)etilo	60
15 20		1.29 – 1.35 (m, 2H), 1.42 (s, 9H), 1.60–1.67 (m, 5H), 3.17 – 3.35 (m, 4H), 3.74 (s, 3H), 3.84 – 3.93 (m, 2H), 4.10 (dq, 2H, <i>J</i> = 10.4, 6.4 Hz), 4.55 – 4.65 (m, 1H), 5.06 (d, 1H, <i>J</i> = 8.2 Hz), 6.86 (s, 1H), 7.09 (ddd, 1H, <i>J</i> = 8.0, 7.0, 1.1 Hz), 7.21 (ddd, 1H, <i>J</i> = 8.2, 6.9, 1.1 Hz), 7.28 (d, 1H, <i>J</i> = 7.4 Hz), 7.48 – 7.59 (m, 1H)	

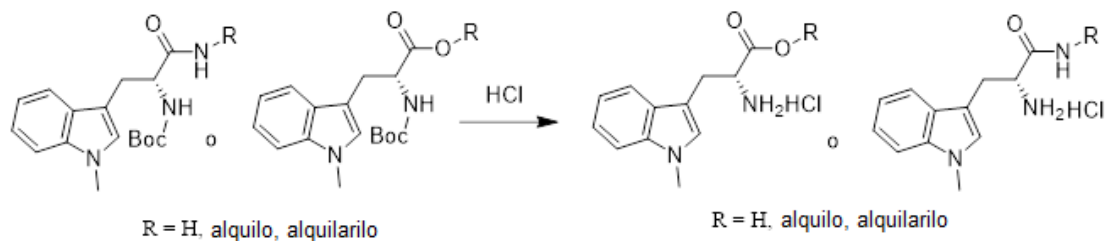
NLG - 155 6- A-		N^{α} -(terc-butoxycarbonil)-1-metil-D-triptofill-L-valinato de terc-butilo	9 1
E22		0.69 (d, 3H, J = 6.8 Hz), 0.75 (d, 3H, J = 6.8 Hz), 1.42 (s, 18H), 1.98-2.03 (m, 1H), 3.18 (dd, 1H, J = 14.4, 7.2 Hz), 3.27-3.35 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 4.35-4.39 (m, 1H), 4.50 (br s, 1H), 5.07 (br s, 1H), 6.31 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 6.92 (s, 1H), 7.12 (t, 1H, J = 7.2 Hz), 7.22 (t, 1H, J = 7.2 Hz), 7.28 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.64 (d, 1H, J = 8.0 Hz)	
NLG - 156 1- A-		4-(2-((N^{α} -(terc-butoxycarbonil)-1-metil-D-triptofil)oxi)etil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo	9 2
E29		0.95-1.05 (m, 2H), 1.47 (s, 18H), 1.32-1.40 (m, 3H), 1.55 (d, 2H, J = 2.4 Hz), 2.59 (dt, 2H, J = 2.7, 12.8 Hz), 3.25 (d, 2H, J = 5.6 Hz), 3.74 (s, 3H), 3.99-4.05 (m, 2H), 4.94-5.00 (m, 2H), 5.08 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 6.52 (br s, 1H), 6.86 (s, 1H), 7.09 (t, 1H, J = 7.4 Hz), 7.21 (t, 1H, J = 7.6 Hz), 7.28 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.53 (d, 1H, J = 8.0 Hz).	

NL G- 15 63		4-(((N ^α -(terc-butoxicarbonil)- 1-metil-D- triptofil)oxi)metil)piperidina -1-carboxilato de terc-butilo	83
- A- E3 0		0.93-1.10 (m, 2H), 1.29-1.32 (m, 1H), 1.45 (s, 18H), 1.63-1.69 (m, 2H), 2.59 (tt, 2H, J = 2.4, 13.2 Hz), 3.25 (t, 2H, J = 5.4 Hz), 3.75 (s, 3H), 3.84-3.92 (m, 2H), 4.01-4.06 (m, 2H), 5.06 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 6.35 (br s, 1H), 6.86 (s, 1H), 7.10 (dt, 1H, J = 1.2, 6.8 Hz), 7.24 (dt, 1H, J = 1.2, 6.8 Hz), 7.28 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.53 (d, 1H, J = 8.0 Hz)	
NL G- 15 78		N ^α -(terc-butoxicarbonil)-1- metil-D-triptofilglicinato de metilo	91
- A- E4 3		1.25 (s, 9H), 3.15-3.25 (m, 2H), 3.67 y 3.69 (dos s, 3H), 3.70 y 3.71 (dos s, 3H), 3.90-3.92 (m, 2H), 5.21 y 4.48 (s, 1H), 6.54-6.52 (m, 1H), 6.93 (s, 1H), 7.13 - 7.03 (m, 1H), 7.14 - 7.30 (m, 2H), 7.59 (d, 1H, J = 8.0 Hz) .	

Síntesis de N^α-(*terc*-butoxicarbonil)-1-metil-D-triptofilglicina (NLG-1579-A-E44)



A una solución de **NLG-1578-A-E43** (300 mg, 0.770 mmol) en THF
 10 (10 mL) se agregó agua (2 mL) y monohidrato de litio (49 mg, 1.16 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2.0 h. La mezcla se neutralizó con HCl 1M (a 0 °C) y se vertió en agua helada (20 mL). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 35 mL). Las capas orgánicas combinadas se
 15 secaron en Na₂SO₄ y se concentraron. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en columna ultrarrápida para proporcionar el producto deseado como un sólido blanco (260 mg, 90 %). ¹H NMR: 1.25 y 1.39 (dos s, 9H). 3.18-3.24 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.81-4.05 (m, 2H), 4.55 (s, 1H), 5.20 -
 20 5.33 (m, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 7.10 (t, 1H, *J* = 7.2 Hz), 7.15 - 7.25 (m, 2H), 7.59 (dt, 1H, *J* = 7.9 Hz)



5

A una mezcla de amina protegida con tBoc (1.57 mmol) en dioxano (15 mL) a rt se agregó HCl (4 mL, solución 4.0 M en dioxano). Después de agitar durante 2.5 h, el solvente se destiló a presión reducida. El residuo se agitó con éter

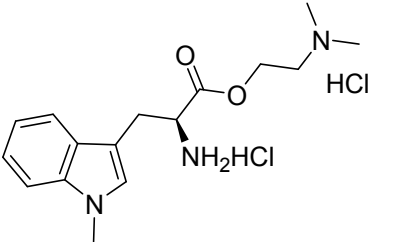
10 terc-butílico de metilo (10 mL), el sólido se filtró y secó a presión reducida para proporcionar el producto deseado.

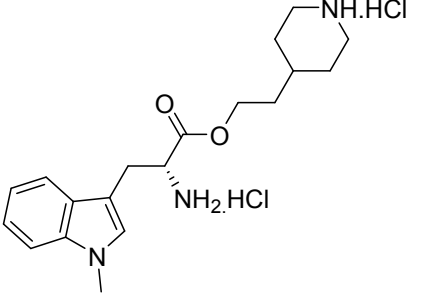
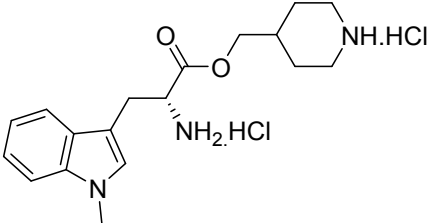
Los siguientes compuestos se sintetizaron según los procedimientos descritos en las secciones anteriores.

15

20

25

N.º	Compuesto	Nombre	Rendimiento (%)
NLG-1557		Diclorhidrato de 1-metil-D-triptofanato de 2-(dimetilamino)etil	42
	¹ H NMR (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄): 2.69 (s, 3H), 2.77 (s, 3H), 3.46 (dd, <i>J</i> = 6.7, 2.1 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 4.35 (m, 1H), 4.46 (t, <i>J</i> = 6.6 Hz, 1H), 4.54 (m, Hz, 1H), 7.11 (dd, <i>J</i> = 8.0 1.2 Hz, 1H), 7.18 – 7.25 (m, 2H), 7.40 (d, <i>J</i> = 8.0), 7.58 (d, <i>J</i> = 8.0, 1H).		

N L G - 1		Diclorhidrato de 1-metil-D-triptofanato de 2-(piperidin-4-il)etilo	6 4
5 6 1	(DMSO-d6) 1.24-1.45 (m, 5H), 1.60 (d, 2H, J = 13.2 Hz), 2.64-2.72 (m, 2H), 3.11-3.14 (m, 2H), 3.25 (dd, 1H, J = 14.4, 7.6 Hz), 3.33-3.83 (m, 1H, fusionado con H ₂ O de DMSO), 3.75 (s, 3H), 3.99-4.08 (m, 2H), 4.15 (t, 1H, J = 6.6 Hz), 7.04 (t, 1H, J = 7.4 Hz), 7.16 (t, 1H, J = 7.6 Hz), 7.24 (s, 1H), 7.42 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.53 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 8.75 (br s, 3H), 8.95 (br s, 1H), 9.16 (br s, 1H)		
N L G - 1 5 6 3		Diclorhidrato de 1-metil-D-triptofanato de piperidin-4-ilmetilo	5 0

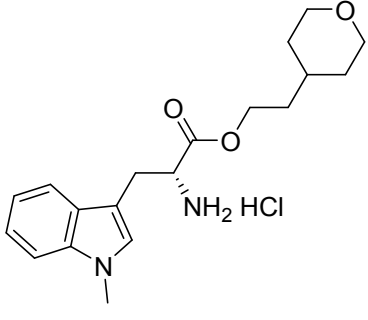
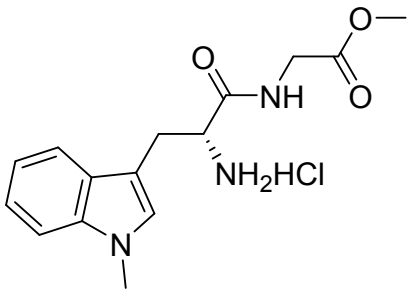
5

10

(DMSO-d6) 1.16-1.34 (m, 2H), 1.41 (d, 1H, J = 13.6 Hz), 1.53 (d, 1H, J = 13.6 Hz), 1.61-1.66 (m, 1H), 2.66-2.70 (m, 2H), 3.08-3.16 (m, 2H), 3.22-3.28 (m, 1H), 3.36-3.44 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.78-3.88 (m, 2H), 4.12-4.17 (m, 1H), 7.05 (t, 1H, J = 7.4 Hz), 7.15 (t, 1H, J = 7.4 Hz), 7.24 (s, 1H), 7.40 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.55 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 8.83 (br s 3H), 9.06 (br s, 1H), 9.34 (br s, 1H)
--

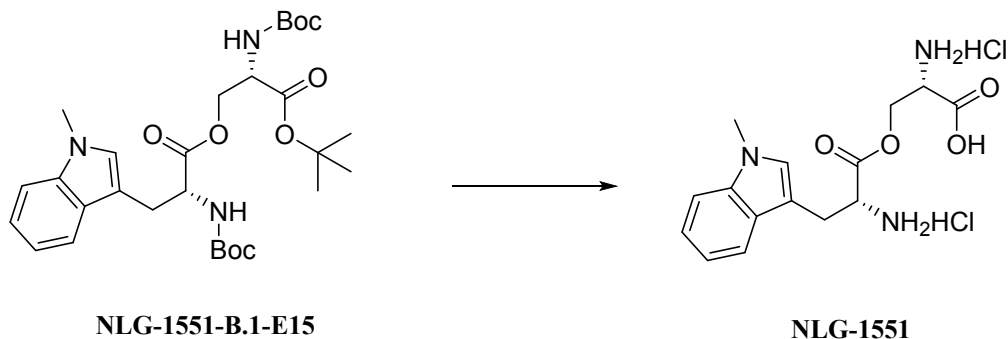
15

20

NL G- 15 72		Diclorhidrato de 1-metil-D-triptofanato de 2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etilo	94
	¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz): δ = 0.93 – 1.11 (m, 2H), 1.18 (d, 1H, <i>J</i> = 6.2 Hz), 1.26 – 1.43 (m, 4H), 3.14 (d, 2H, <i>J</i> = 11.2 Hz), 3.23 (dd, 1H, <i>J</i> = 14.7, 7.7 Hz), 3.29 – 3.39 (m, 2H), 3.69–3.78 (m, 4H), 4.04 (d, 2H, <i>J</i> = 6.2 Hz), 4.17 (t, 1H, <i>J</i> = 6.6 Hz), 7.04 (ddd, 1H, <i>J</i> = 8.0, 7.1, 1.0 Hz), 7.16 (ddd, 1H, <i>J</i> = 8.3, 7.0, 1.2 Hz), 7.23 (s, 1H), 7.42 (d, 1H, <i>J</i> = 8.2 Hz), 7.53 (dd, 1H, <i>J</i> = 8.1, 1.4 Hz), 8.69 (br s, 3H).		
NL G- 15 78		Clorhidrato de 1-metil-D-triptofilglicinato de metilo	93
	3.12 (dd, 1H, <i>J</i> = 14.7, 7.8 Hz), 3.25 (dd, 1H, <i>J</i> = 14.7, 5.7 Hz), 3.64 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.93 (t, 2H, <i>J</i> = 6.0 Hz), 3.97–4.06 (m, 1H), 7.03 (t, 1H, <i>J</i> = 7.5 Hz), 7.14 (t, 1H, <i>J</i> = 7.20 Hz), 7.19 (s, 1H), 7.39 (d, 1H, <i>J</i> = 8.2 Hz), 7.71 (d, 1H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 8.21 (s, 2H), 9.15 (m, 1H).		

**Síntesis de diclorhidrato de O-(1-metil-D-triptofil)-L-serina
(NL-G1551)**

5



10

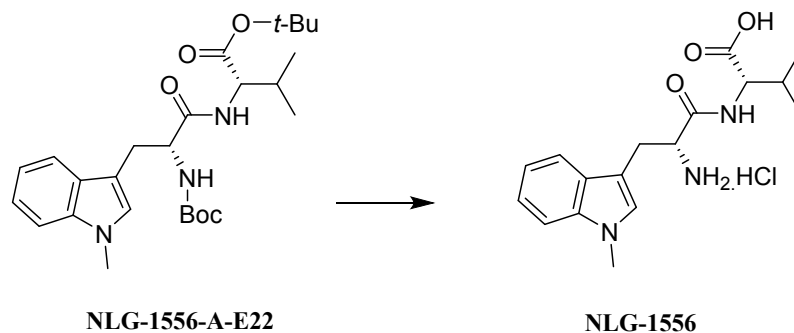
15

20

A una solución de **NLG-1551-B.1-E15** (0.450 g, 824.66 mmol) en CH_2Cl_2 (10 mL) se agregó HCl (2 mL, solución 4 M en dioxano) a 0 °C y la solución se dejó calentar hasta rt. Después de agitar durante 5 h, el solvente se evaporó y la reacción se diluyó con ácido trifluoroacético (8 mL) y la solución se agitó durante 7 h a rt. Después de evaporar el ácido trifluoroacético, la reacción se diluyó con una solución de HCl seca (1 mL, solución 4 M en dioxano) y la mezcla se agitó durante 10 min. El solvente se evaporó a presión reducida, el producto se trituroó con etanol:éter (10:90, 15 mL) y el producto se filtró y lavó con éter seco (10 mL). El producto se secó a presión reducida (0.190 g, 61 %). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): 3.22–3.28 (m, 1H), 3.43 (dd, 1H, $J = 15.4, 4.7$ Hz), 3.70 (s, 3H), 4.23 (t, 1H, $J = 3.9$ Hz), 4.35 (dd, 1H, $J = 8.0, 4.9$ Hz), 4.60 (d, 2H, $J = 3.8$ Hz), 6.99–7.04 (m, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.09–7.16 (m, 1H), 7.29 (d, 1H, $J = 8.3$ Hz),

7.50 (d, 1H, J = 7.9 Hz).

Síntesis de clorhidrato de 1-metil-D-triptofil-L-valina (NLG-1556)



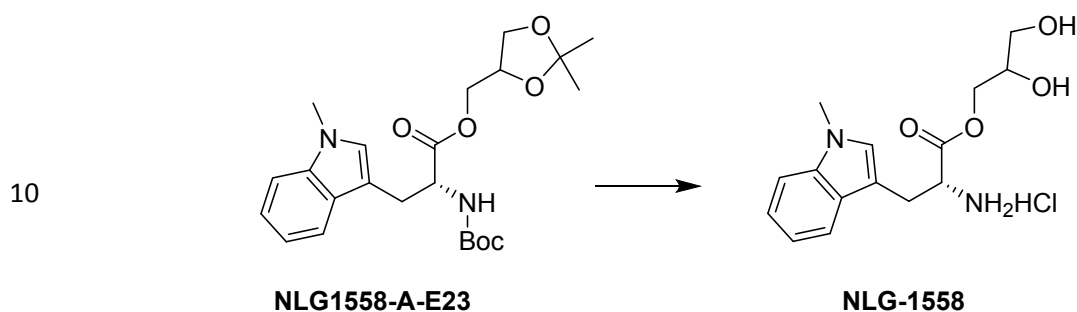
10 Dioxano (7 mL) y MeOH (1.20 mL, 28.6 mmol) en un matraz RB equipado con un tabique y un conducto de aguja se enfriaron en un baño de hielo con agitación. Se agregó cloruro de acetilo (2.00 mL, 28.6 mmol) lentamente. La solución

15 resultante se agitó a 0 °C durante 20 minutos y se agregó MeOH (0.1 mL). Se colocó un matraz que contenía **NLG-1556-A-E22** (678 mg, 1.43 mmol) en un baño de hielo y se vertió el HCl recientemente preparado frío (4M en dioxano) en el matraz que contenía **NLG-1556-A-E22** lentamente. La solución se dejó

20 calentar hasta RT y se agitó vigorosamente durante 18 h. El solvente se retiró usando un evaporador giratorio para proporcionar el sólido blanco puro (205 mg, 40 %). (DMSO-d₆) 0.71-0.77 (m, 6H), 1.91-2.00 (m, 1H), 3.08 (dd, 1H, J = 14.4, 8.4 Hz), 3.23 (dd, 1H, J = 14.4, 8.4 Hz), 3.73 (s, 3H), 4.12-

4.17 (m, 2H), 7.06 (t, 1H, $J = 7.4$ Hz), 7.17 (t, 1H, $J = 7.8$ Hz), 7.20 (s, 1H), 7.40 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 7.74 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 8.2 (br s, 3H), 8.74 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz)

5 **Síntesis de clorhidrato de 1-metil-D-triptofanato de 2,3-dihidroxipropilo (NLG-1558)**



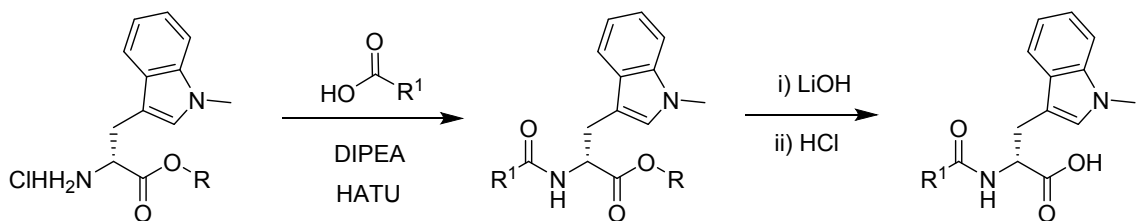
A una solución de **NLG1558-A-E23** (11.5 g, 26.59 mmol) en THF (100 mL) a 0 °C se agregó TFA (16.3 mL, 212.7 mmol) y agua (0.958 g, 53.18 mmol) y se retiró el baño de enfriamiento, la mezcla se agitó a rt durante 2 h. Se agregó HCl (13.3 mL, 53.18 mmol; solución 4.0 M en dioxano) y se continuó agitando durante 1 h. La reacción se agitó a 40 °C durante 45 minutos. El sólido blanco precipitado se filtró y lavó con MTBE para proporcionar la sal de clorhidrato (4.5 g, 51 %). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 3.32-3.40 (m, 1H), 3.44-3.52 (m, 3H), 3.76-3.86 (m, 4H), 4.16-4.37 (m, 3H), 7.10 (t, 1H, $J = 7.4$ Hz), 7.14 (s, 1H), 7.19 (t, 1H, $J = 7.6$ Hz), 7.38 (d, 1H, $J = 8.2$ Hz), 7.58 (d, 1H, $J = 7.9$ Hz).

15

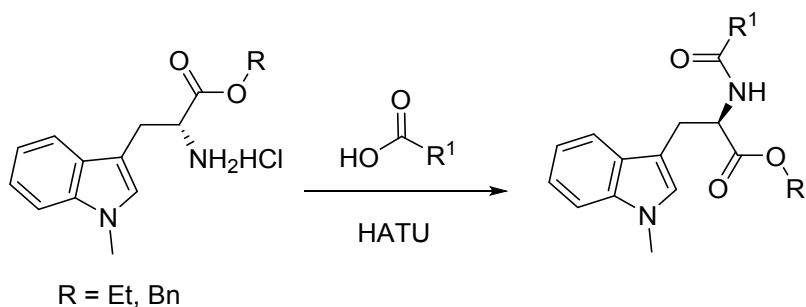
20

Esquema general para la derivación del grupo $-NH_2$ y $-COOH$ de D-1MT

5



10

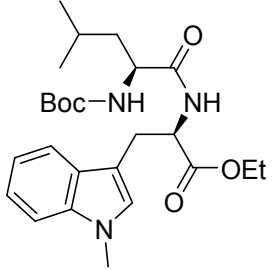
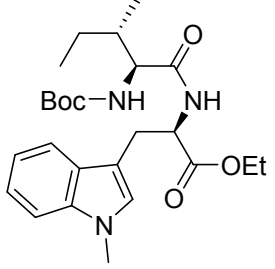


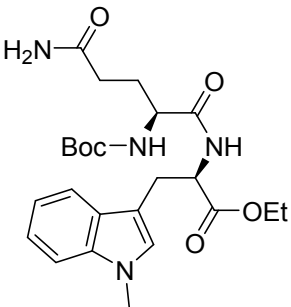
15

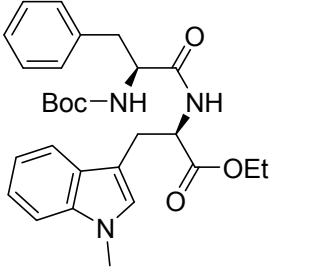
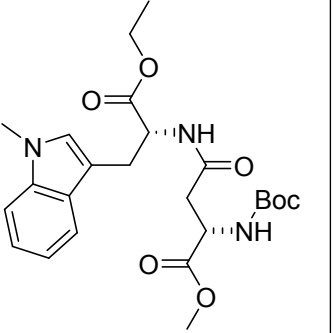
20

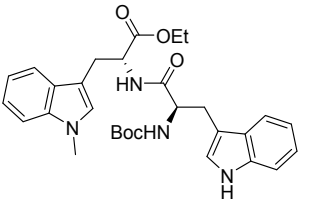
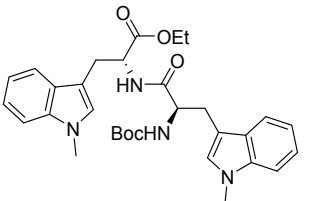
Se agitaron éster de clorhidrato de D-triptofanato apropiado (1.0 g, 3.54 mmol) y ácido apropiado (3.54 mmol) en acetonitrilo (50 mL) a 0 °C. Se agregaron HATU (1.48 g, 3.89 mmol) e iPr_2NEt (2.46 mL, 14.15 mmol) y la reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El solvente se retiró a presión reducida y el producto bruto se diluyó con agua (50 mL) y diclorometano (50 mL). Se separó la capa orgánica y se extrajo la capa acuosa con diclorometano (3 x 50 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (50 mL), se secó en Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en

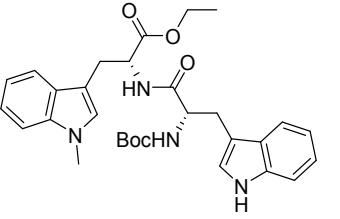
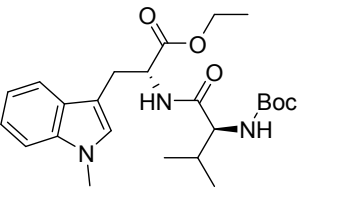
columna ultrarrápida para proporcionar el producto deseado.

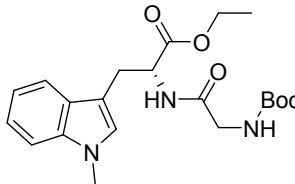
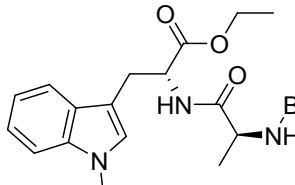
N. º	Compuesto	Nombre	Rendim iento (%)
5 NL G- 15 64 -		N ^α -((terc-butoxicarbonil)-L-leucil)-1-metil-D-triptofanato de etilo	92
10 B- E3 1		0.86 (dd, 6H, J = 6.2, 2.1 Hz), 1.20 (t, 3H, J = 7.1 Hz), 1.39 (s, 9H), 1.55-1.58 (m, 2H), 3.29 (d, 2H, J = 5.7 Hz), 3.74 (s, 3H), 4.03-4.18 (m, 3H), 4.79-4.86 (m, 2H), 6.60 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 6.87 (s, 1H), 7.09 (t, 1H, J = 7.4 Hz), 7.20 (t, 1H, J = 7.5 Hz), 7.26 (s, 1H), 7.52 (d, 1H, J = 7.9 Hz)	
15 NL G- 15 65 - A- E3 2		N ^α -((terc-butoxicarbonil)-L-isoleucil)-1-metil-D-triptofanato de etilo	93

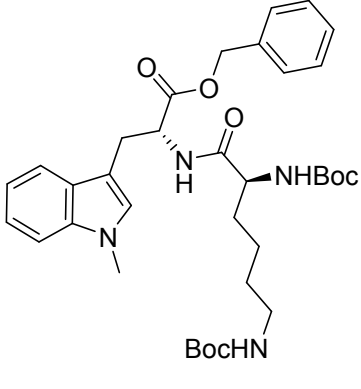
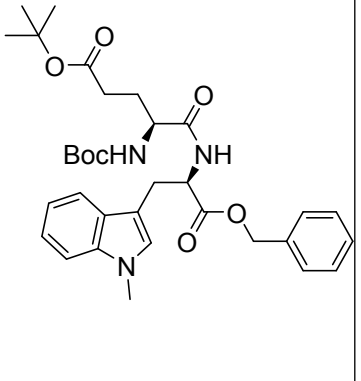
5		0.80-0.84 (m, 6H), 1.02 - 0.91 (m, 2H), 1.19 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz), 1.40 (s, 9 H), 1.87 (m, 1H), 3.28 (t, 2H, $J = 5.4$ Hz), 3.72 (s, 3H), 4.00 - 4.04 (m, 1H), 4.05- 4.16 (m, 2H), 4.85 (q, 1H, $J = 6.4$ Hz), 4.95 (d, 1H, $J = 9.0$ Hz), 6.46 (d, 1H, $J = 7.7$ Hz), 6.87 (s, 1H), 7.10 (ddd, 1H, $J = 8.0, 6.8, 1.1$ Hz), 7.20 (ddd, 1H, $J = 8.2, 6.9, 1.2$ Hz), 7.26 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 7.53 (dt, 1H, $J = 7.9, 1.0$ Hz).		
10	NLG- 1566 -A- E37		N^{α} -((terc-butoxicarbonil)-L-glutaminil)-1-metil-D-triptofanato de etilo	90
15		1.16 (t, 3H, $J = 7.1$ H), 1.33 (s, 9H), 1.79 - 1.99 (m, 2H), 2.05 (ddd, 1H, $J = 15.2, 6.9, 5.7$ Hz), 2.18 (ddd, 1H, $J = 14.8, 8.6, 5.9$ Hz), 3.21 (d, 2H, $J = 5.9$ Hz), 3.68 (s, 3H), 4.00 - 4.14 (m, 3H), 4.75 (dt, 1H, $J = 7.7, 5.9$ Hz), 5.22 (s, 1H), 5.55 (d, 1H, $J = 7.0$ Hz), 5.90 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.87 - 6.93 (m, 1H), 7.04 (ddd, 1H, $J = 8.0, 6.9, 1.1$ Hz), 7.14 (ddd, 1H, $J = 8.2, 6.9, 1.1$ Hz), 7.17 - 7.21 (m, 1H), 7.45 (d, 1H, $J = 7.9$ Hz).		
20				

NLG- 1574 -A- E40		N^{α} -((terc-butoxicarbonil)- L-fenilalanil)-1-metil-D- triptofanato de etilo	80
		1.14 (t, 3H, J = 7.1 H), 1.29 (s, 9H), 2.82 (s, 2H), 2.91-3.02 (m, 1H), 3.03-3.10 (m, 2H), 3.25 (dd, 1H, J = 14.78, 5.2 Hz), 3.67 (s, 3H), 3.99 - 4.07 (m, 2H), 4.33 (br s, 1H), 4.79 (q, 1H, J = 6.2 Hz), 6.37 (d, 1H , J = 7.8 Hz), 6.57 (s, 1H), 7.06 (ddd, 1H , J = 8.0, 6.8, 1.2 Hz), 7.14 - 7.25 (m, 6H), 7.41 (d, 1H, J = 7.9 Hz).	
NLG- 1585 -A- E45		N^2 -(terc-butoxicarbonil)- N^4 -((R)-1-etoxi-3-(1-metil- 1H-indol-3-il)-1-oxopropan- 2-il)-L-asparaginato de metilo	71
		1.18 (t, 3H, J = 7.2 Hz), 1.39 (s, 9H), 2.63 (dd, 1H, J = 17.1, 6.1 Hz), 2.95 (dd, 1H, J = 17.2, 4.4 Hz), 3.29 (d, 2H, J = 5.8 Hz), 3.62 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 4.03-4.13 (m, 2H), 4.53 (br s, 1H), 4.79-4.83 (m, 1H), 5.61 (d, 1H, J = 9.0 Hz), 6.88 (s, 1H), 7.01-7.10 (m, 2H), 7.19 (ddd, 1H, J = 8.2, 6.9, 1.2 Hz), 7.24-7.27 (m, 1H), 7.51 (m, 1H).	

NLG- 1546 -B- E20		$N\alpha$ -((terc-butoxicarbonil)- D-triptofil)-1-metil-D- triptofanato de etilo	97
		1.18 (t, 3H, J = 7.1 Hz), 1.38 (s, 9H), 1.73 (br s, 1H), 3.13 (dd, 2H, J = 5.4, 2.5 Hz), 3.32 (s, 1H), 3.57 (s, 3H), 4.05 (dd, 2H, J = 17.2, 7.2 Hz), 4.43 (s, 1H), 4.72 – 4.80 (m, 1H), 5.07 (s, 1H), 6.22 (s, 1H), 6.42 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 7.04 – 7.25 (m, 5H), 7.33 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H)	
NLG- 1549 -A- E26		$N\alpha$ -($N\alpha$ -(terc- butoxicarbonil)-1-metil-D- triptofil)-1-metil-D- triptofanato de etilo	95
		1.16 (t, 3H, J = 7.1 Hz), 1.37 (s, 9H), 3.02 – 3.20 (m, 3H), 3.35 (d, 1H, J = 15.0 Hz), 3.57 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 3.94 – 4.10 (m, 2H), 4.42 (br s, 1H), 4.75 (d, 1H, J = 6.8 Hz), 5.04 (s, 1H), 6.24 (br s, 1H), 6.37 (s, 1H), 6.84 (br s, 1H), 6.94 (s, 1H), 7.08–7.18 (m, 3H), 7.17 – 7.25 (m, 2H), 7.27 – 7.33 (m, 1H), 7.65 (d, 1H, J = 7.9 Hz)	

NLG- 1560- B-E28		N^{α} -((terc-butoxicarbonil)- L-triptofil)-1-metil-D- triptofanato de etilo	97
5	1.12 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz), 1.39 (s, 9H), 2.90 (d, 1H, $J = 15.2$ Hz), 3.05 - 3.32 (m, 3H), 3.56 (s, 3H), 3.91 - 4.10 (m, 2H), 4.44 (br s, 1H), 4.75 (br s, 1H), 5.15 (br s, 1H), 6.18 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz), 6.27 (s, 1H), 6.86 (d, 1H, $J = 2.3$ Hz), 7.04 (ddd, 1H, $J = 8.0, 6.8, 1.2$ Hz), 7.14 (ddd, 1H, $J = 8.0, 7.1, 1.2$ Hz), 7.16 - 7.27 (m, 3H), 7.30 (dt, 1H, $J = 8.1, 1.0$ Hz), 7.37 (d, 1H, $J = 8.2$ Hz), 7.68 (d, 1H, $J = 7.7$ Hz), 7.80 (s, 1H)		
15		N^{α} -((terc-butoxicarbonil)- L-valil)-1-metil-D- triptofanato de etilo	95
20	0.80 (d, 3H, $J = 6.8$ Hz), 0.87 (d, 3H, $J = 6.8$ Hz), 1.19 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz), 1.40 (s, 9H), 2.09-2.17 (m, 1H), 3.25-3.32 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.94-3.97 (m, 1H), 4.09-4.15 (m, 2H), 4.84-4.89 (m, 1H), 4.93-4.95 (m, 1H), 6.45 (d, 1H, $J = 7.6$ Hz), 6.87 (s, 1H), 7.10 (t, 1H, $J = 7.4$ Hz), 7.21 (t, 1H, $J = 7.6$ Hz), 7.27 (d, 1H, $J = 7.6$ Hz), 7.53 (dd, 1H, $J = 8.0, 1.2$ Hz)		

NLG - 155 4-		N^{α} -((terc-butoxicarbonil)glicil)- 1-metil-D-triptofanato de etilo	94
A- E25	1.22 (t, 3H, J = 7.2 Hz), 1.42 (s, 9H), 3.31 (d, 2H, J = 5.2 Hz), 3.72-3.77 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 4.07-4.17 (m, 2H), 4.86-4.91 (m, 1H), 5.04 (br s, 1H), 6.50 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 6.86 (s, 1H), 7.10 (t, 1H, J = 7.4 Hz), 7.21 (t, 1H, J = 7.4 Hz), 7.28 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.50 (d, 1H, J = 7.6 Hz)		
NLG - 155 5-		N^{α} -((terc-butoxicarbonil)-L- alanil)-1-metil-D-triptofanato de etilo	95
A- E27	1.20 (t, 3H, J = 7.0 Hz), 1.29 (d, 3H, J = 7.2 Hz), 1.40 (s, 9H), 3.30 (d, 1H, J = 5.6 Hz), 3.75 (s, 3H), 4.09-4.16 (m, 3H), 4.81-4.86 (m, 1H), 4.93 (br s, 1H), 6.61 (br s, 1H), 6.87 (s, 1H), 7.09 (t, 1H, J = 7.4 Hz), 7.21 (t, 1H, J = 7.6 Hz), 7.27 (d, 1H, J = 8.4 Hz, fusionado con cloroformo), 7.52 (d, 1H, J = 8.0 Hz)		

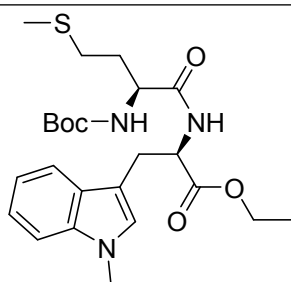
NLG - 154 8- A- E18		N^{α} -(N^2,N^6 -bis(terc-butoxycarbonil)-L-lisil)-1-metil-D-triptofanato de bencilo	91
		^1H NMR (400 MHz, Cloroformo- <i>d</i>) δ 1.25 (q, J = 7.7 Hz, 2H), 1.39 (s, 9H), 1.44 (s, 9H), 1.47 – 1.55 (m, 1H), 1.67 – 1.80 (m, 2H), 3.02 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.29 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 3.66 (s, 3H), 4.04 (s, 1H), 4.53 (s, 1H), 4.90 (q, J = 6.1 Hz, 1H), 4.97 (s, 1H), 5.09 (q, J = 12.2 Hz, 2H), 6.57 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.64 (s, 1H), 7.08 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.20 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.23 – 7.29 (m, 4H superpuesto con CHCl_3), 7.30 – 7.39 (m, 3H), 7.49 (d, J = 7.9 Hz, 1H).	
NLG - 154 7- D- E17		(S)-5-(((R)-1-(benciloxi)-3-(1-metil-1H-indol-3-il)-1-oxopropan-2-il)amino)-4-((terc-butoxycarbonil)amino)-5-oxopentanoato de terc-butilo	93

5

δ 1.38 (s, 9H), 1.43 (s, 9H), 1.76 – 1.91 (m, 1H), 1.94 – 2.09 (m, 1H), 2.20 (dt, J = 16.6, 7.0 Hz, 1H), 2.31 (dt, J = 16.6, 7.3 Hz, 1H), 3.19 – 3.36 (m, 2H), 3.67 (s, 3H), 4.90 (dt, J = 8.1, 5.6 Hz, 1H), 5.00 – 5.14 (m, 2H), 5.19 (s, 1H), 6.70 (s superposición m, 2H), 7.08 (ddd, J = 8.0, 6.9, 1.2 Hz, 1H), 7.18 – 7.28 (m, 4H), 7.29 – 7.37 (m, 2H), 7.50 (dt, J = 8.0, 1.0 Hz, 1H).

10

DD-
00508-
B-E078



N $^{\alpha}$ -((terc-butoxicarbonil)-L-metionil)-1-metil-D-triptofanato de etilo

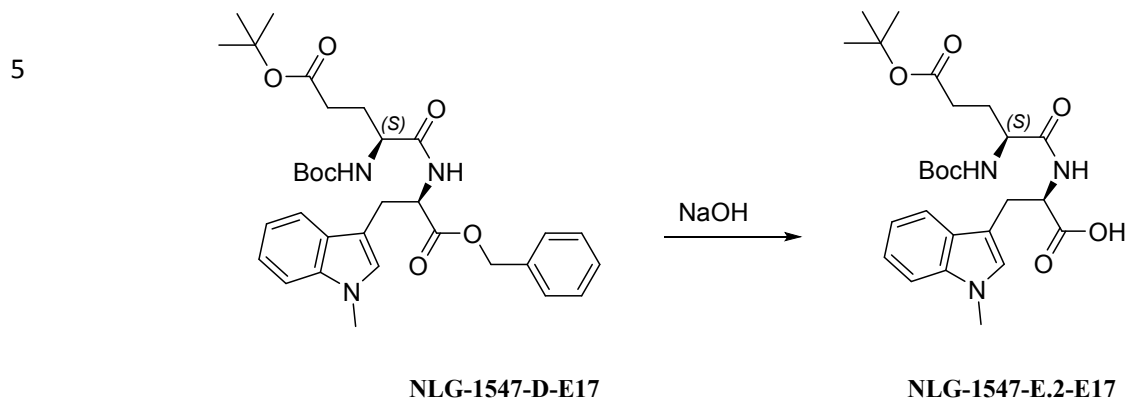
84

15

δ 1.21 (t, J =7.2 Hz, 3H), 1.40 (s, 9H), 1.79 – 1.89 (m, 1H), 1.94 – 2.00 (m, 1H), 2.01 (s, 3H), 2.31-2.36 (m, 1H), 2.36-2.46 (m, 1H), 3.30 (dd, J =5.7, 3.6 Hz, 2H), 3.75 (s, 3H), 4.12 (q, J =7.2 Hz, 2H), 4.26 (d, J =7.5 Hz, 1H), 4.84 (q, J =6.4 Hz, 1H), 5.17 (d, J =8.3 Hz, 1H), 6.67 (d, J =7.2 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 7.10 (t, J =7.4 Hz, 1H), 7.21 (t, J =7.2 Hz, 1H), 7.28 (d, J =7.5 Hz, 1H), 7.53 (d, J =7.9 Hz, 1H).

20

Síntesis de N^α-((S)-5-(terc-butoxi)-2-((terc-butoxicarbonil) amino)-5-oxopentanoil)-1-metil-D-triptófano (NLG-1547-E.2-E17)



10

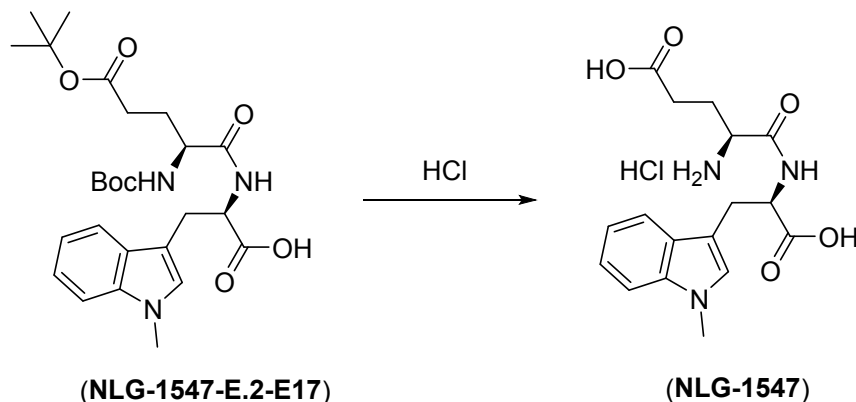
15

20

Se suspendió (S)-5-(((R)-1-(benciloxi)-3-(1-metil-1H-indol-3-il)-1-oxopropan-2-il) amino)-4-((terc-butoxicarbonil) amino)-5-oxopentanoato de terc-butilo (800 mg, 1.38 mmol) en MeOH (8 mL) y THF (8 mL). Después de enfriar hasta 0 °C, se agregó solución de NaOH (2.4 mL, 2M) y la reacción se agitó durante 1 h. La solución se acidificó con HCl 1M hasta pH = 4 y los solventes se concentraron a presión reducida (40 °C). La solución se dividió entre agua y DCM en un embudo de separación y se recogió la capa orgánica. La capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 15 mL) y la capa orgánica combinada se lavó con agua y salmuera. La purificación cromatográfica proporcionó el producto deseado (0.502 g, 72 %). ¹H NMR(Cloroformo-*d*, 400 MHz): δ = 1.38 (s, 9H), 1.44 (s, 9H), 1.68 - 1.81 (m, 1H), 1.84 - 1.99 (m, 1H), 2.12 - 2.33 (m,

3H), 3.23 - 3.42 (m, 2H), 4.23 (s, 3H), 4.86 (d, 1H, $J = 6.9$ Hz), 5.41 (d, 1H, $J = 8.6$ Hz), 6.83 (d, 1H, $J = 7.5$ Hz), 6.93 (s, 1H), 7.09 (dt, 1H, $J = 8.0, 1.2$ Hz), 7.18 (t, 1H, $J = 7.8$ Hz), 7.23 (aparentemente d se superpuso con CDCl_3 , 1H), 7.60 (d, 1H, $J = 7.9$ Hz).

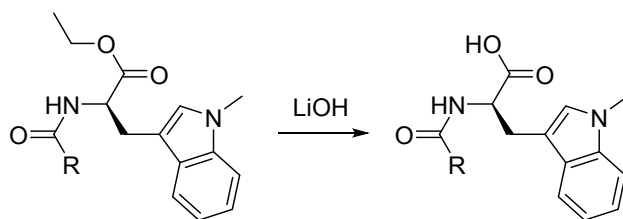
Síntesis de clorhidrato del ácido (S)-4-amino-5-((R)-1-carboxi-2-(1-metil-1H-indol-3-il)etil)amino)-5-oxopentanoico (NLG-1547)



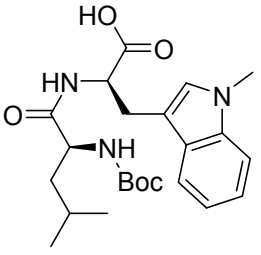
A N^α -((S)-5-(terc-butoxi)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-5-oxopentanoil)-1-metil-D-triptófano (470 mg, 0.93 mmol) se agregó HCl (4M en dioxano) (4.7 mL). La solución resultante se dejó agitar a temperatura ambiente durante 5 horas. La solución se concentró y el sólido se disolvió en MeOH y se trató con carbón activado y se calentó hasta 60 °C durante 1h. La solución se filtró a través de celite y el filtrado se concentró para proporcionar el producto deseado como un sólido beige (0.304, 85 %). ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz): (mezcla

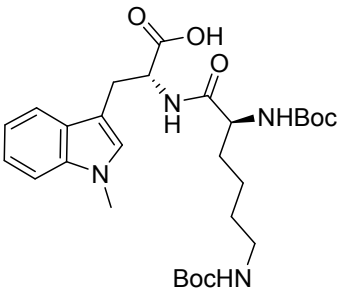
de rotámeros) 1.73 – 2.21 (m, 4H), 2.93 – 3.12 (m, 1H), 3.14 – 3.27 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.83 (q, 1H, $J = 5.8$ Hz), 4.53 – 4.72 (m, 1H), 7.01 (tt, 1H, $J = 7.3, 3.7$ Hz), 7.07 – 7.19 (m, 2H), 7.35 (dt, 1H, $J = 7.5, 3.5$ Hz), 7.44 – 7.61 (m, 1H), 8.42 (br s, 3H), 8.83 – 9.10 (m, 1H).

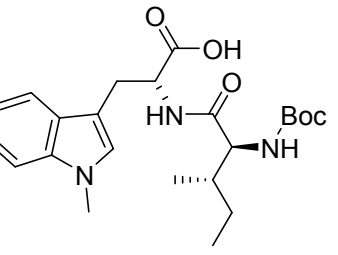
Método general para la hidrólisis de ésteres de etilo D-1MT sustituidos

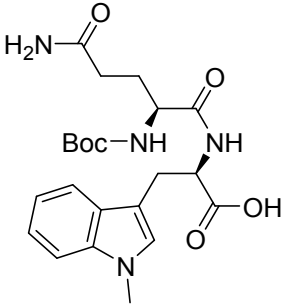


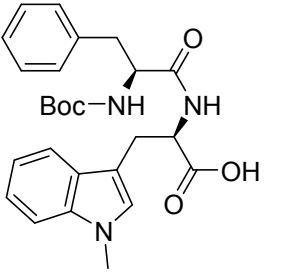
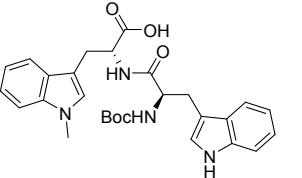
A una solución de amida apropiada (0.991 mmol) en THF (10 mL) se agregó agua (3 mL) y monohidrato de litio (67 mg, 1.59 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se neutralizó con HCl 1M (a 0 °C) y se vertió en agua helada (20 mL). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 35 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4 y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida para proporcionar el producto deseado.

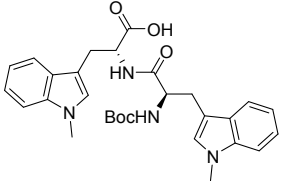
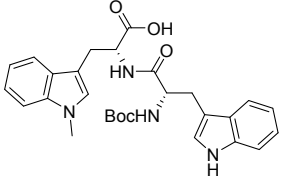
N.º	Compuesto	Nombre	Rendimiento (%)
NLG-1570-A-E33		N ^α -((terc-butoxicarbonil)-L-leucil)-1-metil-D-triptófano	87
0.76 - 0.96 (m, 6H), 1.39 (s, 9H), 1.40-1.54 (m, 3H), 3.29 (dd, 1H, J = 15.1, 5.3 Hz), 3.40 (dd, 1H, J = 14.9, 5.7 Hz), 3.70 (s, 3H), 4.41 (td, 1H, J = 9.3, 5.4 Hz), 4.86 (q, 1H, J = 6.7, 5.8 Hz), 5.26 (d, 1H, J = 9.1 Hz), 6.88 (br s, 1H), 7.05 - 7.11 (m, 1H), 7.14 - 7.28 (m, 3H), 7.59 (d, 1H, J = 7.9 Hz)			

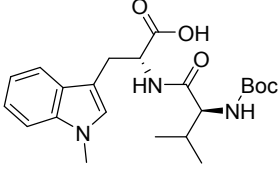
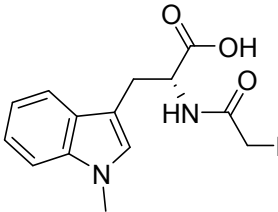
NLG- 1548 -B- E18		N^{α} -(N^2, N^6 -bis(terc- butoxicarbonil)-L-lisil)-1- metil-D-triptófano	91
		1.05 - 1.20 (m, 2H), 1.37 (s, 9H), 1.44 (s, 9H), 1.65 - 1.80 (m, 2H), 2.98 (br d, 2H), 3.15 - 3.51 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.84 - 4.04 (m, 1H), 4.15 (d, 1H, $J = 7.6$ Hz), 4.69 (s, 1H), 4.85 (d, 1H, $J = 6.6$ Hz), 5.43 (s, 1H), 5.73 - 6.18 (m, 2H), 6.91 (s, 1H), 7.06 (t, 1H, $J=7.4$ Hz), 7.18 (t, 1H, $J = 7.5$ Hz), 7.24 (d, 1H, $J = 8.3$ Hz), 7.60 (d, 1H, $J = 7.9$ Hz) .	

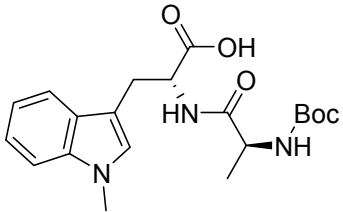
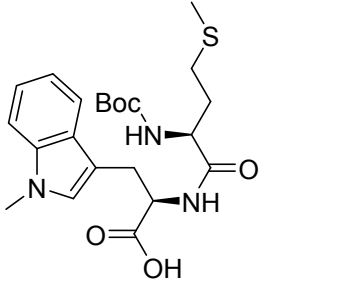
NLG 157 1- A- E34		N^{α} -((terc-butoxicarbonil)-L- isoleucil)-1-metil-D- triptófano	88
		0.75-0.88 (m, 8 H), 1.37 (s, 9H), 1.62-1.70 (m, 1H), 3.13-3.17 y 3.30-3.32 (dos m, 2H), 3.65 y 3.70 (dos s, 3H), 4.89-4.92 (m, 1H), 5.33 (d, 1H, $J = 9.2$ Hz), 6.79 (t, 1H, $J = 7.1$ Hz), 6.92 (s, 1H), 7.08 (t, 1H, $J = 7.4$ H), 7.19 (t, 1H, $J = 7.7$ Hz), 7.25 (d, 1H, J $= 6.8$ Hz), 7.56 y 7.62 (dos d, 1H, $J = 8.0$ Hz) .	

NLG1569- A-E38		N^{α} -((terc-butoxicarbonil)- L-glutaminil)-1-metil-D- triptófano	8 3
	1.34 (s, 9H), 1.59 (dd, 1H, $J = 14.1, 7.9$ Hz), 1.73-1.77 (m, 1H), 1.94-2.04 (m, 2H), 3.02 (dd, 1H, $J = 14.6, 7.9$ Hz), 3.13 (dd, 1H, $J = 14.5,$ 5.2 Hz), 3.69 (s, 3H), 3.90-3.96 (m, 1H), 4.40- 4.45 (m, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.80 (d, 1H, $J = 8.3$ Hz), 6.96-7.02 (m, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.10 (ddd, 1H, $J = 8.2, 7.0, 1.1$ Hz), 7.18 (s, 1H), 7.34 (d, 1H, $J = 8.2$ Hz), 7.51 (d, 1H, $J = 7.9$ Hz), 7.98 (d, 1H, $J = 7.9$ Hz), 12.70 (br s, 1H).		

NLG1575- A-E41		N^{α} -((terc-butoxicarbonil)- L-fenilalanil)-1-metil-D- triptófano	75
	1.30 (s, 9H), 2.81-2.88 (m, 1H), 2.94-3.00 (m, 1H), 3.08 (dd, 1H, J = 14.8, 5.8 Hz), 3.21-3.25 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 4.41 (d, 1H, J = 6.7 Hz), 4.79-4.86 (m, 1H), 5.13 (d, 1H, J = 8.3 Hz), 6.56 (d, 1H, J = 6.5 Hz), 6.63 (s, 1H), 6.95-7.25 (m, 8H), 7.46 (d, 1H, J = 7.9 Hz).		
NLG- 1546-C- E20		N^{α} -((terc-butoxicarbonil)- D-triptofil)-1-metil-D- triptófano	84
	1.31 (s, 9H), 3.05-3.13 (m, 3H), 3.29 (s, 1H), 3.55 (s, 3H), 4.44 (s, 1H), 4.75 (q, J = 6.1 Hz, 1H), 5.10 (s, 1H), 6.26 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 6.89 (s, 2H), 7.07 - 7.24 (m, 5H), 7.31 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.64 (d, 1H, J = 6.6 Hz), 8.09 - 8.35 (m, 1H)		

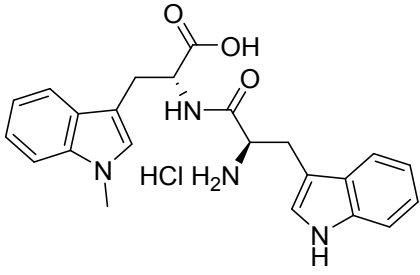
NLG- 1549- B-E26		N^{α} -(N^{α} -(terc- butoxicarbonil)-1-metil-D- triptofil)-1-metil-D- triptófano	40
	1.27 (s, 9H), 2.99 (dd, 1H, J = 14.7, 5.4 Hz), 3.09 (dd, 1H, J = 14.3, 6.7 Hz), 3.16 (dd, 1H, J = 14.8, 5.2 Hz), 3.25 – 3.44 (m, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 4.39 (br s, 1H), 4.76 (dt, 1H, J = 8.1, 5.5 Hz), 5.01 (br s, 1H), 6.29 (br s, 1H), 6.53 (s, 1H), 6.79 (br s, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.97 (br s, 2H), 7.07 – 7.18 (m, 2H), 7.20 (d, 1H, J = 8.2 Hz), 7.21 – 7.34 (m superpuesto con $CDCl_3$, 2H), 7.62 (d, 1H, J = 7.9 Hz)		
NLG- 1560- C.1- E28		N^{α} -((terc-butoxicarbonil)- L-triptofil)-1-metil-D- triptófano	91
	1.35 (s, 9H), 3.08 (2.79 – 3.25, 4H), 3.50 (s, 3H), 3.71 – 3.79 (m, 1H), 4.31 – 4.55 (m, 1H), 4.62 – 4.96 (m, 1H), 6.45 (s, 1H), 6.70 – 6.91 (m, 1H), 6.98 – 7.06 (m, 1H), 7.08 (t, 1H, J = 7.5 Hz), 7.12 – 7.25 (m, 4H), 7.44 (q, 2H, J = 8.8 Hz), 7.56 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 8.02 (br s, 1H).		

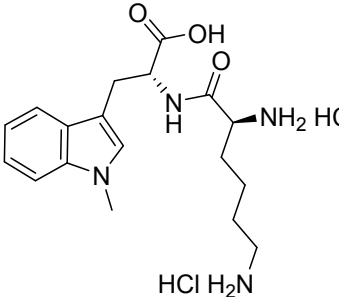
NL G- 15 53		N^{α} -((terc-butoxicarbonil)-L-valil)-1-metil-D-triptófano	100
C- E2 1		0.77 (d, 3H, J = 6.8 Hz), 0.81 (d, 3H, J = 6.4 Hz), 1.38 (s, 9H), 1.84-1.92 (m, 1H), 3.30-3.32 (m, 1H), 3.66-3.77 (m, 4H), 4.08-4.12 (m, 1H), 4.88-4.92 (m, 1H), 5.23 (d, 1H, J = 9.2 Hz), 6.66 (d, 1H, J = 7.2 Hz), 6.92 (s, 1H), 7.09 (t, 1H, J = 7.4 Hz), 7.20 (t, 1H, J = 7.6 Hz), 7.26 (d, 1H, J = 8.4 Hz, fusionado con cloroformo), 7.62 (d, 1H, J = 8.0 Hz)	
NL G- 15 54		N^{α} -((terc-butoxicarbonil)glicil)-1-metil-D-triptófano	83
B- E2 5		1.39 (s, 9H), 3.25-3.35 (m, 2H), 3.2-3.74 (m, 5H), 4.85-4.90 (m, 1H), 5.21 (br s, 1H), 6.63 (br s, 1H), 6.90 (s, 1H), 7.08 (t, 1H, J = 7.4 Hz), 7.17-7.27 (m, 2H, fusionado con cloroformo), 7.55 (d, 1H, J = 7.6 Hz)	

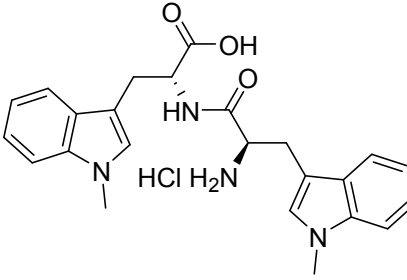
NLG- 1555 -B- E27		N^{α} -((terc-butoxicarbonil)-L-alanil)-1-metil-D-triptófano	86
		1.21 (d, 3H, $J = 7.2$ Hz), 1.38 (s, 9H), 3.19-3.38 (m, 3H), 3.73 (s, 3H), 4.22-4.27 (m, 1H), 4.84 (br s, 1H), 6.77 (br s, 1H), 6.87 (s, 1H), 7.08 (t, 1H, $J = 7.4$ Hz), 7.19 (t, 1H, $J = 7.4$ Hz), 7.24 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz, fusionado con cloroformo), 7.57 (d, 1H, $J = 7.6$ Hz)	
DD00 510- A- E079		N^{α} -((terc-butoxicarbonil)-L-metionil)-1-metil-D-triptófano	92
		1.36 (s, 9H), 1.68 - 1.87 (m, 2H), 1.94 y 2.01 (s, 3H), 2.25-2.43 (dos m, 2H), 3.23 (dd, $J=14.9$, 6.5 Hz, 1H), 3.36 (dd, $J=14.6$, 4.8 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 4.23-4.34 (dos m, 1H), 4.82-4.94 (dos m, 1H), 5.52 (d, $J=6.7$ Hz, 1H), 6.79 - 6.99 (m, 2H), 7.09 (t, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.19 (t, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J=6.1$ Hz, 1H), 7.58 (d, $J=8.0$ Hz 1H)	

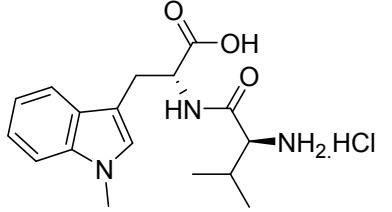
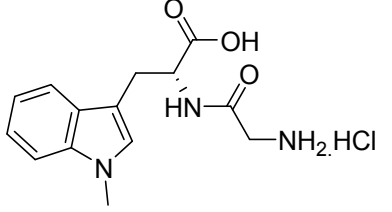
Método general de desprotección de ^tBoc.

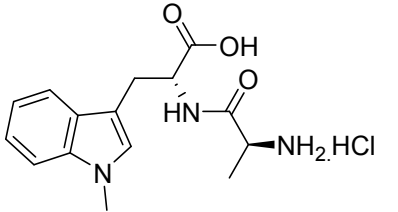
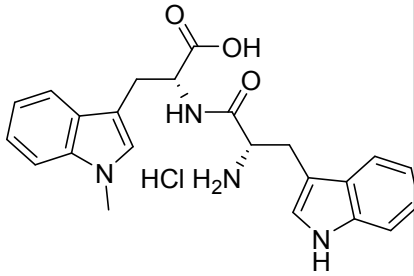
A una solución de amina protegida con ^tBoc apropiada (0.707 mmol) en dioxano (2 mL) se agregó una solución de HCl (1.77 mL, solución 4.0 M en dioxano) a 0 °C. La solución se dejó calentar hasta rt y se agitó vigorosamente durante 2.5-18 h. El solvente se retiró usando un evaporador giratorio. El sólido se diluyó con éter seco (15 mL) y el producto se filtró para proporcionar el producto bruto. El producto bruto se secó a alto vacío para obtener el producto deseado.

N.º	Compuesto	Nombre	Rendimiento (%)
NLG-1546		Clorhidrato de N ^α -(D-triptofil)-1-metil-D-triptófano	95
		¹ H NMR (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 3.15 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 3.19 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 3.36 (d, 1H, <i>J</i> = 4.9 Hz), 3.37 – 3.41 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 4.06 (t, 1H, <i>J</i> = 3.6 Hz), 4.74 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 7.02 (t, 1H, <i>J</i> = 6.2 Hz), 7.04 – 7.07 (m, 1H), 7.14 (td, 2H, <i>J</i> = 7.9, 1.7 Hz), 7.20 (s, 1H), 7.22 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.30 (d, 1H, <i>J</i> = 8.2 Hz), 7.38 (d, 1H, <i>J</i> = 8.1 Hz), 7.56 (d, 1H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.65 (d, 1H, <i>J</i> = 7.9 Hz), 7.70 (d, 1H, <i>J</i> = 8.2 Hz)	

NLG- 1548		Diclorhidrato de N ^α -(L-lisil)- 1-metil-D-triptófano	87
	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 0.88 – 1.13 (m, 2H), 1.33 – 1.56 (m, 4H), 2.54 (t, 2H, <i>J</i> = 7.1 Hz), 2.95 – 3.10 (m, 1H), 3.15 – 3.24 (m, 1H), 3.42 (aparentemente q se superpone con H ₂ O, 1H, <i>J</i> = 7.0 Hz), 3.73 (s, 3H), 4.50 – 4.67 (m, 1H), 7.01 (t, 1H, <i>J</i> = 7.5 Hz), 7.06 – 7.18 (m, 2H), 7.38 (d, 1H, <i>J</i> = 8.3 Hz), 7.55 (d, 1H, <i>J</i> = 7.9 Hz), 8.02 (br s, 3H), 8.20 (br s, 3H), 8.83 (d, 1H, <i>J</i> = 8.1 Hz), 12.93 (br s, 1H)		

NL G- 15 49		Clorhidrato de 1-metil-N ^α -(1-metil-D-triptofil)-D-triptófano	92
	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 3.10 (td, 2H, <i>J</i> = 15.5, 7.9 Hz), 3.24 (ddd, 2H, <i>J</i> = 17.5, 15.1, 5.9 Hz), 3.72 (s, 2H), 3.73 (s, 4H), 4.02 (dd, 1H, <i>J</i> = 8.3, 5.1 Hz), 4.58 (q, 1H, <i>J</i> = 7.0 Hz), 7.04 (td, 2H, <i>J</i> = 7.4, 4.2 Hz), 7.09 – 7.23 (m, 4H), 7.40 (t, 2H, <i>J</i> = 8.1 Hz), 7.58 (d, 1H, <i>J</i> = 7.9 Hz), 7.74 (d, 1H, <i>J</i> = 7.9 Hz), 8.11 (s, 1H), 8.97 (d, 1H, <i>J</i> = 7.7 Hz), 12.82 (br s, 1H)		

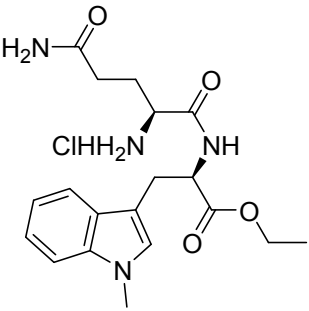
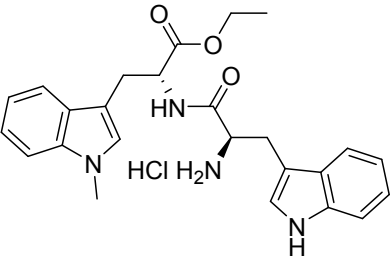
NL G- 15 53		Clorhidrato de N ^α -(L-valil)- 1-metil-D-triptófano	92
10	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 0.54 (d, 3H, J = 7.2 Hz), 0.72 (d, 3H, J = 6.8 Hz), 1.89-1.94 (m, 1H), 3.01 (dd, 1H, J = 14.8, 9.6 Hz), 3.22 (dd, 1H, J = 14.6, 5.0 Hz), 3.56-3.65 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 4.61-4.66 (m, 1H), 7.01 (t, 1H, J = 7.6 Hz), 7.12 (s, 1H), 7.12 (t, 1H, J = 7.6 Hz), 7.36 (t, 1H, J = 8.0 Hz), 7.56 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 8.09 (br s, 3H), 8.78 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 12.8 (br s, 1H)		
15		Clorhidrato de N ^α -glicil-1- metil-D-triptófano	87
20	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 3.02-3.08 (m, 1H), 3.17-3.22 (m, 1H), 3.48-3.60 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 4.55-4.58 (m, 1H), 7.03 (t, 1H, J = 7.8 Hz), 7.12-7.18 (m, 2H), 7.38 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.55 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 8.13 (br s, 3H), 8.76 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 12.87 (br s, 1H)		

NL G- 15 55		Clorhidrato de N ^α -(L-alanil)- 1-metil-D-triptófano	44
5 10	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 1.18 (d, 3H), 3.02-3.06 (m, 1H), 3.17-3.23 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 4.05-4.09 (m, 1H), 4.57-4.62 (m, 1H), 7.02 (t, 1H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.12-7.15 (m, 2H), 7.38 (d, 1H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.52 (d, 1H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 8.16 (br s, 3H), 8.88-8.92 (m, 1H)		
NL G- 15 60		Clorhidrato de N ^α -(L- triptofil)-1-metil-D- triptófano	90
15 20	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ = 2.88 (dd, 1H, <i>J</i> = 14.7, 8.2 Hz), 2.98 (dd, 1H, <i>J</i> = 14.5, 7.9 Hz), 3.08 (dt, 2H, <i>J</i> = 14.7, 5.0 Hz), 3.63 (s, 3H), 4.06 (br s, 1H), 4.55 (q, 1H, <i>J</i> = 7.9), 6.87 (dd, 1H, <i>J</i> = 8.0, 7.0 Hz), 6.97 (s, 1H), 7.01 (t, 1H, <i>J</i> = 7.4 Hz), 7.06 (t, 1H, <i>J</i> = 7.4 Hz), 7.08 - 7.15 (m, 2H), 7.34 (d, 2H, <i>J</i> = 8.2 Hz), 7.56 (dd, 2H, <i>J</i> = 8.0, 5.1 Hz), 8.09 (s, 3H), 8.95 (d, 1H, <i>J</i> = 8.1 Hz), 11.02 (s, 1H)		

10

15

20

NLG- 1566		Clorhidrato de N ^α -(L-glutaminil)-1-metil-D-triptofanato de etilo	59
	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 1.08 (t, 3H, <i>J</i> = 7.1 Hz), 1.81-1.97 (m, 2H), 2.01-2.12 (m, 2H), 3.07 (dd, 1H, <i>J</i> = 14.4, 8.4 Hz), 3.16 (dd, 1H, <i>J</i> = 14.4, 6.0 Hz), 3.70 (s, 3H), 3.82 (t, 1H, <i>J</i> = 6.0 Hz), 4.03 (q, 2H, <i>J</i> = 7.1 Hz), 4.53 (q, 1H, <i>J</i> = 7.0 Hz), 6.93 (s, 1H), 7.02 (ddd, 1H, <i>J</i> = 7.9, 7.0, 1.0 Hz), 7.09-7.14 (m, 2H), 7.35 (d, 1H, <i>J</i> = 8.2 Hz), 7.40 (s, 1H), 8.24 (br s, 3H), 9.01 (d, 1H, <i>J</i> = 7.2 Hz).		
NLG- 1567		Clorhidrato de N ^α -(D-triptofil)-1-metil-D-triptofanato de etilo	97

5

10

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 1.19 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz), 1.91 (br s, 2H), 2.87 (m, 1H), 3.25 (d, 2H, $J = 5.6$ Hz), 3.33 (dd, 1H, $J = 14.5, 4.4$ Hz), 3.66 (s, 3H), 3.70 (dd, 1H, $J = 9.0, 4.7$ Hz), 4.10 (m, 1H), 4.87 (dt, 1H, $J = 8.5, 5.5$ Hz), 6.71 (d, 1H, $J = 8.5$ Hz), 6.95 (d, 1H, $J = 2.6$ Hz), 7.00 – 7.10 (m, 2H), 7.12 – 7.22 (m, 2H), 7.24 (d, 2H, $J = 6.1$ Hz), 7.32 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz), 7.51 (d, 1H, $J = 7.7$ Hz), 7.60 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 7.66 (d, 1H, $J = 8.3$ Hz), 8.15 (s, 1H).

15

20

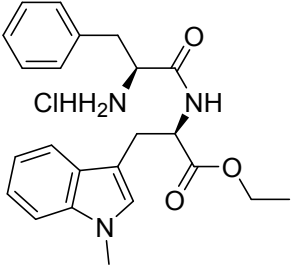
10

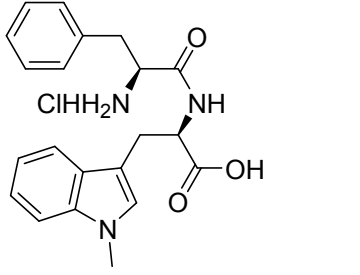
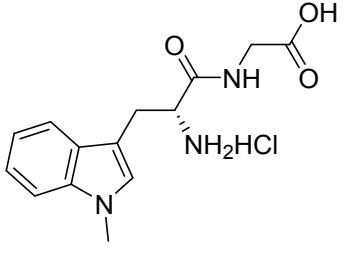
15

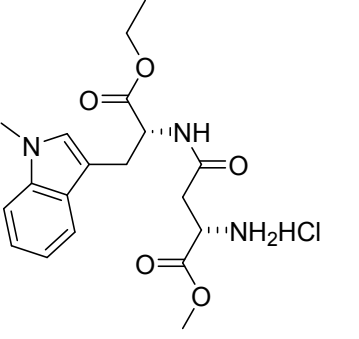
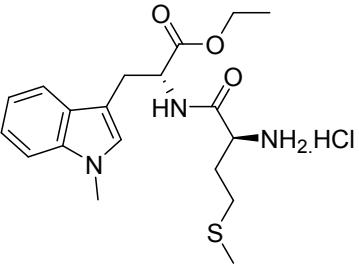
20

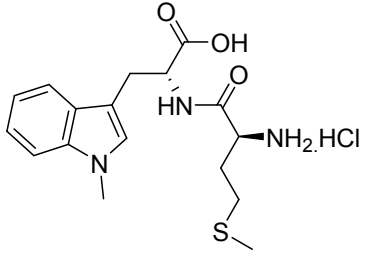
10

15

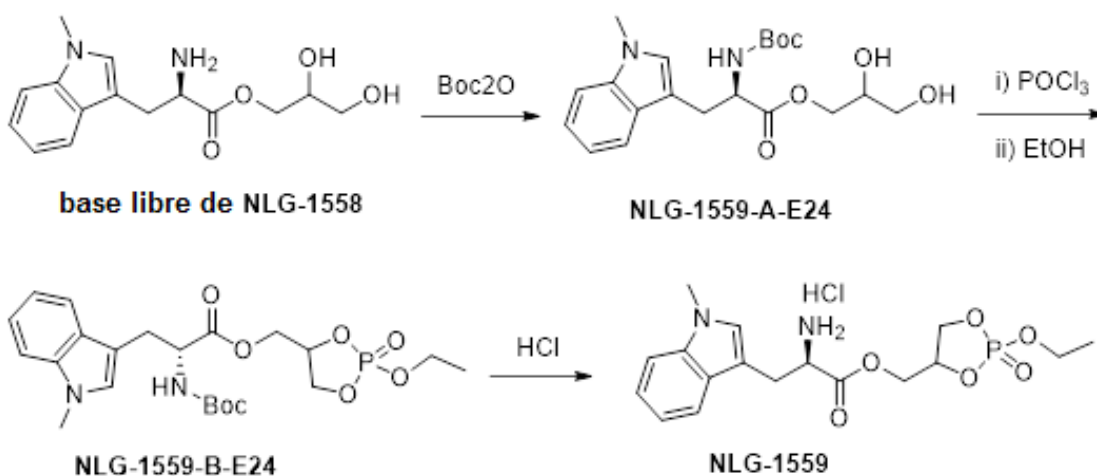
NLG- 1574		Clorhidrato de N ^α -(L- fenilalanil)-1-metil-D- triptofanato de etilo	60
	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 1.15 (t, 3H, <i>J</i> = 7.1 Hz), 2.52 (dd, 1H, <i>J</i> = 13.7, 9.9 Hz), 3.17 – 3.23 (m, 3H), 3.46 (dd, 1H, <i>J</i> = 9.9, 4.1 Hz), 3.64 (s, 3H), 4.03–4.11 (m, 2H), 4.83 (dt, 1H, <i>J</i> = 8.4, 5.6 Hz), 6.72 (s, 1H), 6.99 (ddd, 1H, <i>J</i> = 8.0, 6.9, 1.1 Hz), 7.31 – 7.05 (m, 7H), 7.45 (d, 1H, <i>J</i> = 7.9 Hz), 7.61 (d, 1H, <i>J</i> = 8.4 Hz)		

NLG - 157 5		Clorhidrato de N ^α -(L-fenilalanil)-1-metil-D-triptófano	91
10	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 2.78 (dd, 1H, <i>J</i> = 13.9, 7.1 Hz), 2.89-2.97 (m, 2H), 3.10 (dd, 1H, <i>J</i> = 14.5, 5.3 Hz), 3.35 (br s, 3H), 3.47 (s, 3H), 4.05 (dd, 1H, <i>J</i> = 7.1, 5.6 Hz), 4.51 (td, 1H, <i>J</i> = 8.2, 5.3 Hz), 6.92 - 6.94 (m, 2H), 6.99 - 7.18 (m, 6H), 7.36 (dt, <i>J</i> = 8.3, 0.9 Hz, 1H), 7.56 (dt, <i>J</i> = 8.0, 0.9 Hz, 1H), 8.89 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H).		
NLG - 157 9		Clorhidrato de 1-metil-D-triptofilglicina	90
20	¹ H NMR (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄): 3.25 (dd, 2H, <i>J</i> = 14.8, 7.9 Hz), 3.43 (dd, 1H, <i>J</i> = 14.8, 6.1 Hz), 3.77 (s, 3H), 3.92 (d, 2H, <i>J</i> = 5.5 Hz), 4.14-4.19 (m, 1H), 7.09 (t, 1H, <i>J</i> = 7.5 Hz), 7.16- 7.24 (m, 2H), 7.36 (d, 1H, <i>J</i> = 8.1 Hz), 7.67 (d, 1H, <i>J</i> = 7.9 Hz).		

NLG- 1585		Clorhidrato de N ⁴ -((R)-1-etoxi-3-(1-metil-1H-indol-3-il)-1-oxopropan-2-il)-L-asparaginato de metilo	92
		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 1.12 (t, 3H, <i>J</i> = 7.1 Hz), 2.64-2.76 (m, 2H), 3.06 (dd, 1H, <i>J</i> = 14.5, 8.2 Hz), 3.17 (dd, 1H, <i>J</i> = 14.6, 5.9 Hz), 3.58 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 4.04-4.13 (m, 3H), 4.57 (td, 1H, <i>J</i> = 8.0, 5.9 Hz), 7.02 (ddd, 1H, <i>J</i> = 8.0, 7.0, 1.0 Hz), 7.12-7.16 (m, 2H), 7.39 (dt, 1H, <i>J</i> = 8.3, 0.9 Hz), 7.51 (dt, 1H, <i>J</i> = 8.0, 1.0 Hz), 8.27 (s, 3H), 9.00 (d, 1H, <i>J</i> = 7.8 Hz)	
NLG- 3272-01		Clorhidrato de N ^α -(L-metionil)-1-metil-D-triptofanato de etilo	90
		¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz): δ (ppm) 1.69 (t, <i>J</i> =7.1 Hz, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.61 - 2.82 (m, 2H), 3.59 (dd, <i>J</i> =14.5, 9.5 Hz, 1H), 3.74 (dd, <i>J</i> =14.6, 5.0 Hz, 1H), 4.27 (s, 3H), 4.37 (s, 1H), 4.63 (q, <i>J</i> =7.1 Hz, 2H), 5.05 - 5.22 (m, 1H), 7.56 (t, <i>J</i> =7.4 Hz, 1H), 7.62 - 7.75 (m, 2H), 7.91 (d, <i>J</i> =8.2 Hz, 1H), 8.05 (d, <i>J</i> =7.8 Hz, 1H), 8.86 (s, 2H), 9.60 (d, <i>J</i> =7.8 Hz, 1H).	

NLG-3380-01		Clorhidrato de N ^α -(L-metionil)-1-metil-D-triptófano	76
	¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz): δ (ppm) 1.73-1.77 (m, 2H), 1.88 (s, 3H), 2.11-2.17 (m, 2H), 3.03 (dd, <i>J</i> =14.6, 9.3 Hz, 1H), 3.24 (dd, <i>J</i> =14.6, 4.7 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.78 (t, <i>J</i> =5.7 Hz, 1H), 4.51 - 4.67 (m, 1H), 7.02 (t, <i>J</i> =7.4 Hz, 1H), 7.11-7.15 (m, 2H), 7.37 (d, <i>J</i> =8.1 Hz, 1H), 7.56 (d, <i>J</i> =8.1 Hz, 1H), 8.78 (br s, 1H)		

Síntesis de clorhidrato de 1-metil-D-triptofanato de (2-etoxi-2-oxido-1,3,2-dioxafosfolan-4-il)metilo (NLG-1559)



N^α-(terc-butoxicarbonil)-1-metil-D-triptofanato de 2,3-dihidroxipropilo (NLG-1559-A-E24)

A una solución de base libre de **NLG-1558** (0.750 mg, 2.57 mmol) en acetonitrilo (10 mL) a 0 °C se agregó Boc₂O (560 mg, 2.57 mmol) y la reacción se dejó calentar hasta RT y se agitó durante 4 h. El solvente se retiró a presión reducida y el producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar el producto deseado (760 mg, 75 %). ¹H NMR: 1.34 (s, 9H), 3.13-3.23 (m, 2H), 3.35-3.38 (m, 1H), 3.42-3.45 (m, 1H), 3.67-3.72 (m, 4H), 4.01-4.08 (m, 2H), 5.01-5.04 (m, 1H), 6.83 (s, 1H), 7.05 (t, 1H, J = 7.4 Hz), 7.16 (t, 1H, J = 7.3 Hz), 7.23 (d, 1H, J = 8.2 Hz), 7.49 (d, 1H, J = 7.9 Hz).

Na-(terc-butoxicarbonil)-1-metil-D-triptofanato de (2-etoxi-2-oxido-1,3,2-dioxafosfolan-4-il)metilo (NLG-1559-B-E24)

A una solución de **NLG-1559-A-E24** (650 mg, 1.66 mmol) en piridina seca (2 mL) a 0 °C se agregó POCl₃ y la solución se dejó calentar hasta rt. Después de la agitación durante la noche (18 h), se agregó etanol (1.5 mL) y la reacción continuó durante 4 h. El solvente se retiró a presión reducida y el producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (460 mg, 57 %). ¹H NMR: 1.13 (t, 3H, J = 7.0 Hz), 1.30 (s, 9H), 3.10-3.20 (m, 2H), 3.47-3.55 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 4.19-4.44 (m, 3H), 4.55-4.57 (m, 1H), 5.23-5.27 (m, 1H), 6.79 y 6.83 (dos s, 1H), 7.01 (t, 1H, J =

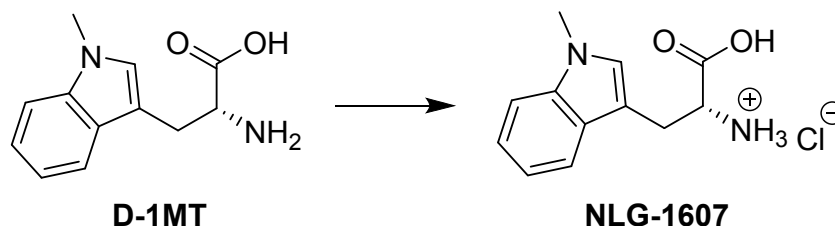
7.4 Hz), 7.12 (t, 1H, $J = 7.2$ Hz), 7.18 (d, 1H, $J = 9.2$ Hz), 7.46 (d, 1H, $J = 7.7$ Hz).

Clorhidrato de 1-metil-D-triptofanato de (2-etoxi-2-oxido-1,3,2-dioxafosfolan-4-il)metilo (NLG-1559)

5 A una solución de **NLG-1559-B-E24** (550 mg, 1.14 mmol) en CH_2Cl_2 seco (10 mL) a 0 °C se agregó HCl anhidro (1.4 mL, solución 4 M en dioxano) y la mezcla se dejó calentar hasta rt. Después de agitarlo durante 2 h, el solvente se retiró a presión reducida y el producto bruto se lavó con éter seco (3 x 15
10 mL). El sólido blanco se filtró y el producto se secó a presión reducida (0.241 g, 61 %). ($\text{CD}_3\text{OD}-d_4$) 1.20 (td, 3H, $J = 7.1, 4.3$ Hz), 3.26-3.42 (m, 2H), 3.44 (dd, 1H, $J = 5.1, 3.0$ Hz), 3.48-3.56 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.95 (h, 2H, $J = 7.1$ Hz), 4.21-4.36 (m, 3H), 4.37-4.53 (m, 1H), 7.02 (t, 1H, $J =$
15 7.4 Hz), 7.07 (d, 1H, $J = 4.0$ Hz), 7.10-7.17 (m, 1H), 7.30 (d, 1H, $J = 8.2$ Hz), 7.49 (d, 1H, $J = 7.4$ Hz).

Composiciones de sales farmacéuticamente aceptables

Síntesis de cloruro de (R)-1-carboxi-2-(1-metil-1H-indol-3-il)etan-1-aminio (NLG-1607)
20

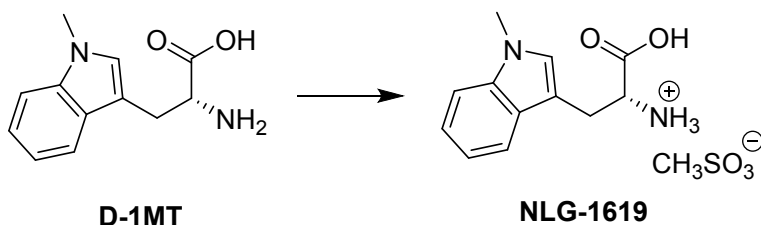


A una solución de HCl acuosa helada (15.5 mL, 30.9 mmol; 2M) se agregó D1MT (4.5 g, 20.6 mmol). Después de agitarlo durante 30 minutos, la solución transparente se evaporó a presión reducida y el producto bruto se evaporó tres veces con etanol (40 mL). El producto bruto se agitó en etanol y *terc*-butilmetiléter y se filtró para proporcionar el producto deseado (4.25 g, 81 %).

Se desarrolló un método alternativo donde se suspendió ~ 10 g de D-1MT en una botella de vidrio de 250 mL con 100 mL de acetonitrilo. Se agregó una solución de HCl 10 mL predisuelta en acetonitrilo (511.2 mg/mL) en la solución de forma libre de D-1MT de acuerdo con una relación molar 1:1 de base libre:ácido, y luego se mantuvo en agitación a temperatura ambiente durante la noche para formar una sal. El sólido filtrado se secó al vacío a 30 °C durante la noche. Se obtuvo un polvo blanco (11.1 g) mediante el proceso anterior, y se caracterizó mediante XRPD, DSC y TGA (Figuras 1-2). La pureza fue 99.7 % de área basada en el análisis de HPLC, y se analizó la estequiometría mediante ELSD, la relación molar calculada (API:ácido HCl) fue 1:1.0. El polvo fue cristalino según se evaluó mediante microscopio de luz polarizada (PLM) y mediante espectrometría de dispersión de rayos X en polvo

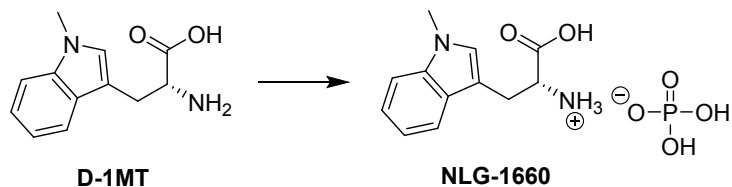
(XRPD, Figura 1). La sal fue anhidra según se evaluó mediante análisis termogravimétrico (TGA) y calorimetría de barrido diferencial (DSC) (Figura 2).

Síntesis de metanosulfonato de (R)-1-carboxi-2-(1-metil-1H-indol-3-il)etan-1-aminio (NLG-1619)



A una solución agitada de ácido sulfónico de metano (1.50 mL, 22.9 mmol) en agua DI (50 mL) se agregó D-1MT (1.0 g, 4.48 mmol) en partes de 100 mg. La solución se agitó vigorosamente durante 3 h a 75 °C hasta que la solución fue homogénea. Se concentró la solución a presión reducida y se recogió el sólido (1.38 g, 96 %). ^1H NMR (Metanol- d_4 , 400 MHz): δ = 2.69 (s, 3H), 3.32 – 3.39 (m, 1H), 3.49 (dd, 1H, J = 15.3, 4.9 Hz), 3.80 (s, 3H), 4.25 (dd, 1H, J = 7.8, 4.9 Hz), 7.10 (ddd, 1H, J = 8.0, 7.0, 1.0 Hz), 7.14 (s, 1H), 7.21 (ddd, 1H, J = 8.2, 7.0, 1.1 Hz), 7.38 (dd, 1H, J = 8.3, 1.1 Hz), 7.62 (dt, 1H, J = 8.0, 0.9 Hz)

Síntesis de dihidrógeno fosfato de (R)-1-carboxi-2-(1-metil-1H-indol-3-il)etan-1-aminio (NLG-1660)



5 A la solución de ácido fosfórico (0.673 g, 6.87 mmol) en agua desionizada (30 mL) a 50 °C, se agregó D-1MT (0.5 g, 2.29) en porciones y la mezcla se agitó a 50 °C durante la noche. Luego, la solución se concentró hasta la mitad de su volumen original y se dejó mantenerse a temperatura ambiente durante

10 la noche. El precipitado resultante se filtró, se lavó con etanol frío y se secó para proporcionar **NLG-1660** como un sólido blanco (0.250, 34 %). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 2.95 (dd, 1H, *J* = 15.1, 8.6 Hz), 3.22 – 3.29 (m, 1H), 3.46 (dd, 1H, *J* = 8.6, 4.2 Hz), 3.71 (s, 3H), 7.00 (ddd, 1H, *J* = 8.0,

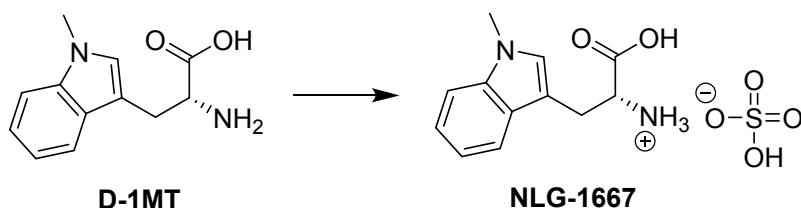
15 7.1, 1.0 Hz), 7.09 – 7.15 (m, 2H), 7.37 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz), 7.55 (d, 1H, *J* = 7.9 Hz).

Se desarrolló un método alternativo donde se suspendió ~ 10 g de D-1MT en una botella de vidrio de 500 mL con 100 mL de THF. Se agregaron 20 mL de una solución de H₃PO₄ previamente

20 disuelta en THF (792.3 mg/mL) en la solución de forma libre de D-1MT de acuerdo con una relación molar 1:3 de base libre:ácido, y luego se mantuvo en agitación a temperatura ambiente durante la noche para formar una sal. El sólido

filtrado se secó al vacío a 30 °C durante la noche, confirmado mediante XRPD, DSC, TGA y ELSD. Se obtuvo un polvo blanco (11.1 g), que se demostró que era cristalino mediante patrón PLM y XRPD (Figura 3). La sal fue anhidra basada en los datos de DSC y TGA (Figura 4). La pureza fue 99.8 %, y se analizó la estequiometría mediante ELSD, la relación molar calculada (base libre:ácido fosfórico) fue 1:0.57.

Síntesis de sulfato de hidrógeno de (R)-1-carboxi-2-(1-metil-1H-indol-3-il)etan-1-aminio (NLG-1667)



A una suspensión de D-1MT (1.00 g, 4.58 mmol) en agua/THF (4:1, 100 mL) a rt, se agregó H₂SO₄ 0.5M (9.16 mL, 4.58 mmol) y la mezcla se agitó a rt durante la noche. El sólido blanco se filtró y lavó con THF frío para proporcionar la sal de sulfato de D-1MT (0.429 g, 34 %). (DMSO-d₆) 3.17 (dd, 1H, J = 15.1, 7.2 Hz), 3.27 (dd, 1H, J = 15.0, 5.3 Hz), 3.74 (s, 3H), 3.96 (t, 1H, J = 6.2 Hz), 7.04 (t, 1H, J = 7.4 Hz), 7.12–7.21 (m, 2H), 7.41 (d, 1H, J = 8.2 Hz), 7.58 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 8.52 (br s, 4H).

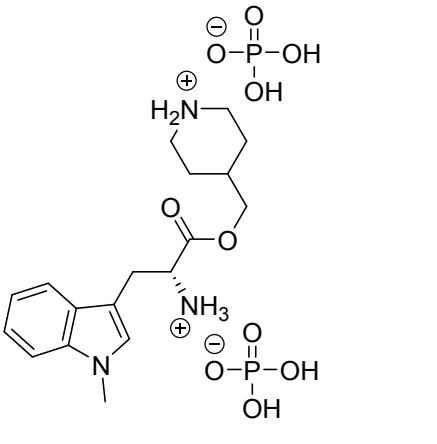
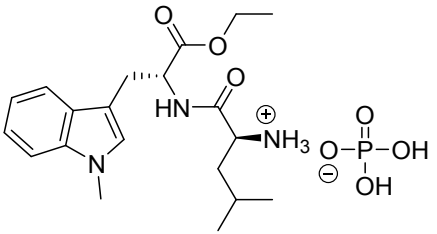
Método general para la generación de sales mono y di fosfato

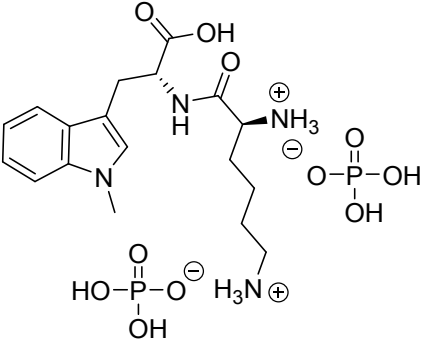
de profármacos de indoximod.

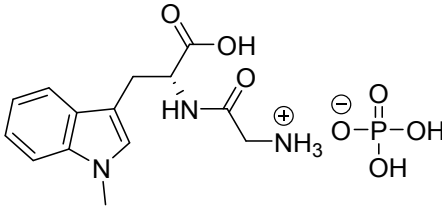
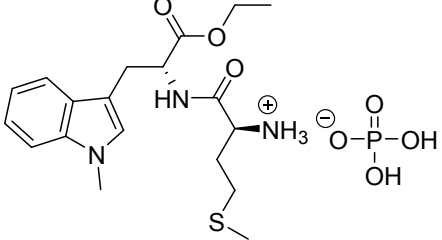
A una solución de base libre (0.747 mmol) en EtOH (5 ml) a 0 °C se agregó ácido fosfórico (0.747 mmol; una solución en EtOH 1 mL) o (1.494 mmol en el caso de diamina) y la mezcla se dejó calentar hasta RT y se agitó durante 5-18 h. El solvente se retiró a presión reducida y el residuo se diluyó con *terc*-butiléter de metilo (10 mL), después de la agitación durante 1-5 h, el sólido se filtró y secó a presión reducida para proporcionar el producto deseado. Para **NLG-03380-02**, la base libre se generó a partir de **NLG-03380-01** usando resina de intercambio de iones.

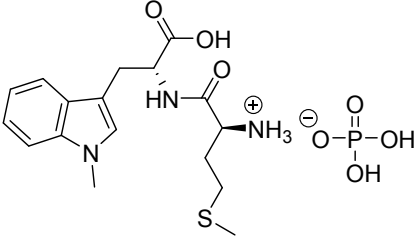
N.°	Compuesto	Nombre	Rendimiento (%)
NLG-1626		Dihidrógeno fosfato de (2R)-1-(2,3-dihidroxiopoxi)-3-(1-metil-1H-indol-3-il)-1-oxopropan-2-aminio	44

5	^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): 3.07-3.15 (m, 2H), 3.27-3.38 y 3.43-3.50 (m, 2H), ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 3.60-3.68 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.84 (br s, 1H), 3.90-3.96 (m, 1H), 4.02-4.12 (m, 1H), 6.95 (br s, 3H), 7.02 (ddd, 1H, $J = 8.0$. 70. 1.0 Hz), 7.11-7.19 (m, 2H), 7.38 (dt, 1H, $J = 8.3$, 0.9 Hz), 7.49-7.56 (m, 1H).
10	NLG- 1629 Dihidrógeno fosfato de (S)-5-amino-1-(((R)-1- etoxi-3-(1-metil-1H- indol-3-il)-1-oxopropan- 2-il)amino)-1,5- dioxopentan-2-aminio 59
15	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 1.10 (t, 3H, $J = 7.0$ Hz), 1.64-1.70 (m, 1H), 1.75-1.85 (m, 1H), 2.06 (t, 2H, $J = 7.9$ Hz), 3.06-3.18 (m, 2H), 3.44 (br s 1H), 3.72 (s, 3H), 4.04 (q, 2H, $J = 7.1$ Hz), 4.52 (q, 1H, $J = 7.1$ Hz), 6.80 (s, 1H), 7.02 (t, 1H, $J = 7.5$ Hz), 7.11- 7.16 (m, 2H), 7.32-7.38 (m, 2H), 7.50 (d, 1H, $J = 7.9$ Hz), 7.82 (br s, 3H), 8.57 (s, 1H).
20	

NLG - 166 4		Dihidrógeno fosfato de (R)-4-(((2-amonio-3-(1- metil-1H-indol-3- il)propanoil)oxi)metil)p iperidin-1-io	31
10	(DMSO-d ₆) 1.35-1.56 (m, 4H), 1.63-1.68 (m, 1H), 2.61-2.73 (m, 2H), 3.09-3.26 (m, 4H), 3.73 (s, 3H), 3.81 (dd, 1H, J = 5.1, 10.9 Hz), 3.88 (dd, 1H, J = 5.1, 11.1 Hz), 3.95 (t, 1H, J = 6.7 Hz), 7.02 (t, 1H, J = 7.4 Hz), 7.09-7.17 (m, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.38 (d, 1H, J = 8.2 Hz), 7.49 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 8.44 (br s, 10H)		
15 20	NLG - 166 5 	Dihidrógeno fosfato de (S)-1-(((R)-1-etoxi-3- (1-metil-1H-indol-3-il)- 1-oxopropan-2-il)amino)- 4-metil-1-oxopentan-2- aminio	59

	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 0.77 (dd, 6H, <i>J</i> = 6.5, 6H, 2.2 Hz), 1.1 (t, 3H, <i>J</i> = 7.1, 7.1 Hz), 1.18-1.32 (m, 1H), 1.39-1.50 (m, 1H), 1.39 - 1.49 (m, 1H), 3.06 (dd, 1H, <i>J</i> = 14.5, 8.4 Hz), 3.17 (dd, 1H, <i>J</i> = 14.4, 5.4 Hz), 3.40 (dd, 1H, <i>J</i> = 8.6, 5.7 Hz), 3.72 (s, 3H), 4.06 (q, 2H, <i>J</i> = 7.1, 7.1, 7.1 Hz), 4.55 (td, 1H, <i>J</i> = 8.1, 8.1, 5.5 Hz), 5.52 (bs, 8H), 7.02 (t, 1H, <i>J</i> = 7.2 Hz), 7.10 - 7.15 (m, 2H), 7.38 (d, 1H, <i>J</i> = 8.3 Hz), 7.51 (d, 1H, <i>J</i> = 7.9 Hz), 8.62 (d, 1H, <i>J</i> = 7.9 Hz).		
NLG-1670		Dihidrógeno fosfato de (S)-6-(((R)-1-carboxi-2-(1-metil-1H-indol-3-il)etil)amino)-6-oxohexano-1,5-diaminio	81
	¹ H NMR(Óxido de deuterio, 400 MHz): δ = 0.39 - 0.78 (m, 2H), 1.21 (ddd, 2H, <i>J</i> = 9.1, 6.8, 2.6 Hz), 1.28 - 1.49 (m, 2H), 2.39 (td, 2H, <i>J</i> = 7.4, 3.8 Hz), 3.08 (dd, 1H, <i>J</i> = 15.0, 10.9 Hz), 3.45 (ddd, 1H, <i>J</i> = 15.1, 4.5, 1.0 Hz), 3.74 (s, 3H), 3.79 (t, 1H, <i>J</i> = 6.7 Hz), 4.68 - 4.77 (m, 1H), 7.14 (d, 1H, <i>J</i> = 0.8 Hz), 7.14 - 7.20 (m, 1H), 7.28 (ddd, 1H, <i>J</i> = 8.3, 7.1, 1.1 Hz), 7.41 - 7.47 (m, 1H), 7.70 (dd, 1H, <i>J</i> = 7.9, 0.9 Hz) ppm		

NLG-1677		Dihidrógeno fosfato de (R)-2-((1-carboxi-2-(1- metil-1H-indol-3- il)etil)amino)-2- oxoetan-1-aminio	80
	(DMSO-d ₆) 3.01-3.05 (m, 1H), 3.18-3.22 (m, 1H), 3.42-3.56 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 4.42-4.50 (m, 1H), 7.01-7.14 (m, 3H), 7.33-7.37 (m, 1H), 7.51-7.55 (m, 1H), 8.44 (br s, 9H), 8.65 (s, 1H)		
NLG-0327 2-02		Dihidrógeno fosfato de (S)-1-(((R)-1-etoxi-3- (1-metil-1H-indol-3-il)- 1-oxopropan-2-il)amino)- 4-(metiltio)-1-oxobutan- 2-aminio	75
	¹ H NMR(DMSO-d ₆ , 400 MHz): δ (ppm) 1.13 (t, J=7.1 Hz, 3H), 1.64-1.72 (m, 1H), 1.73 - 1.84 (m, 1H), 1.93 (s, 3H), 2.28 (t, J=7.9 Hz, 2H), 3.08 (dd, J=14.6, 8.5 Hz, 1H), 3.18 (dd, J=14.5, 5.2 Hz, 1H), 3.54 (t, J=6.0 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 4.07 (q, J=7.1 Hz, 2H), 4.56 (q, J=6.8, 6.1 Hz, 1H), 7.02 (t, J=7.4 Hz, 1H), 7.07 - 7.23 (m, 2H), 7.38 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.51 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.98 (br s, 5H), 8.68 (d, J=7.7 Hz, 1H)		

NLG - 033 80- 02		Dihidrógeno fosfato de (S)-1-(((R)-1-carboxi-2- (1-metil-1H-indol-3- il)etil)amino)-4- (metiltio)-1-oxobutan-2- aminio	78
	¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz): δ (ppm) 1.63 – 1.79 (m, 2H), 1.85 (s, 3H), 2.13 (t, <i>J</i> =8.1 Hz, 2H), 3.01 (dd, <i>J</i> =14.6, 9.0 Hz, 1H), 3.23 (dd, <i>J</i> =14.7, 4.6 Hz, 1H), 3.72 (s, 4H), 4.51 (s, 1H), 7.00 (t, <i>J</i> =7.5 Hz, 1H), 7.06 – 7.20 (m, 2H), 7.36 (d, <i>J</i> =8.2 Hz, 1H), 7.54 (d, <i>J</i> =7.9 Hz, 1H), 8.63 (s, 6H)		

Método general para la generación de sales mono y di metanosulfonato y bencenosulfonato de profármacos de indoximod.

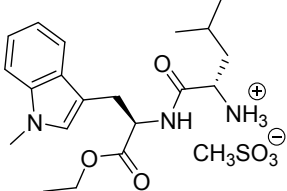
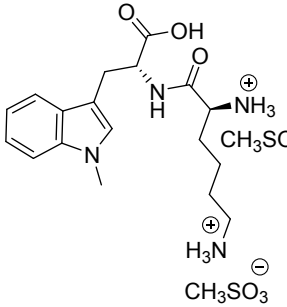
A una solución de base libre (0.25 g, 0.723 mmol) en etanol (10 mL) a rt, se agregó ácido metanosulfónico o bencenosulfónico (0.723 mmol o 1.446 mmol en el caso de diaminas) y la mezcla se agitó a rt durante la noche. Se evaporó etanol y el producto bruto se agitó en éter *terc*-butílico de metilo durante 1-5 h. El precipitado se filtró y secó para proporcionar la sal de metanosulfonato o bencenosulfonato correspondiente.

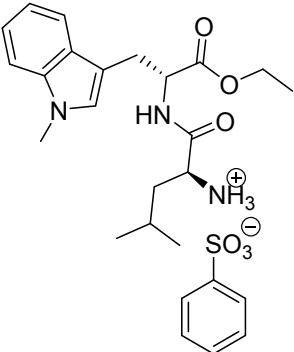
10

15

20

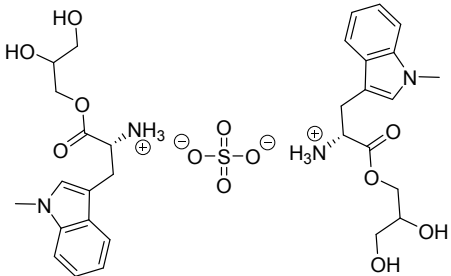
5	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 1.11 (t, 3H, <i>J</i> = 7.1 Hz), 1.80-1.86 (m, 2H), 1.97- 2.13 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 3.08 (dd, 1H , <i>J</i> = 14.5, 8.2 Hz), 3.18 (dd, 1H , <i>J</i> = 14.5, 6.0 Hz), 3.72 (s, 3H), 3.85 (q, 1H , <i>J</i> = 5.6 Hz), 4.06 (q, 2H , <i>J</i> = 7.1 Hz), 4.59 (td, 1H , <i>J</i> = 8.0, 6.0 Hz), 6.98 (s, 1H), 7.03 (ddd, 1H, <i>J</i> = 8.0, 6.9, 1.0 Hz), 7.09-7.18 (m, 2H), 7.34-7.42 (m, 2H), 7.52 (dt, 1H , <i>J</i> = 7.9, 1.0 Hz), 8.12 (d, 3H, <i>J</i> = 5.6 Hz), 8.93 (d, 1H, <i>J</i> = 7.9 Hz).
15	NLG- 1662 Metanosulfonato de (R)-4- (((2-amonio-3-(1-metil-1H- indol-3- il)propanoil)oxi)metil)piperi din-1-io 32
20	(DMSO- <i>d</i> ₆) 1.25 (dt, 2H, <i>J</i> = 8.3, 34.3 Hz), 1.49 (ddd, 3H, <i>J</i> = 8.0, 12.1, 23.2 Hz), 2.50 (s, 6H), 2.54-2.69 (m, 2H), 3.01-3.15 (m, 2H), 3.58 (s, 3H), 3.70 (dd, 1H, <i>J</i> = 4.2, 11.0 Hz), 3.79 (dd, 1H, <i>J</i> = 4.1, 11.0 Hz), 3.96-4.07 (m ,1H), 6.88 (t, 1H, <i>J</i> = 7.5 Hz), 6.95-7.03 (m, 2H), 7.12 (d, 1H, <i>J</i> = 8.1 Hz), 7.31 (d, 1H, <i>J</i> = 7.9 Hz), 8.13-8.33 (m, 3H), 8.59 (t, 1H, <i>J</i> = 10.5 Hz)

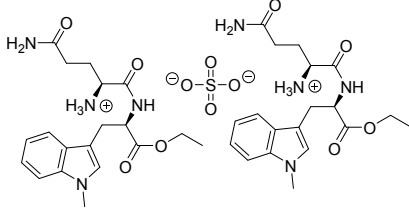
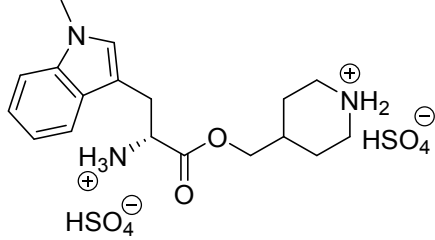
NLG- 1666		Metanosulfonato de (S)-1- (((R)-1-etoxi-3-(1-metil-1H-indol-3-il)-1-oxopropan-2-il)amino)-4-metil-1-oxopentano-2-aminio	69
	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 0.73 (dd, 6H, <i>J</i> = 8.2, 6.3 Hz, 6H), 1.16 (t, 3H, <i>J</i> = 7.1, 7.1 Hz, 3H), 1.24 (t, 2H, <i>J</i> = 7.1, 7.1 Hz, 2H), 1.32 (dt, 1H, <i>J</i> = 13.0, 6.7, 6.7 Hz, 1H), 2.29 (s, 3H), 3.03 (dd, 1H, <i>J</i> = 14.5, 9.3 Hz, 1H), 3.20 (dd, 1H, <i>J</i> = 14.5, 5.3 Hz), 3.72 (s, 3H), 4.11 (q, 2H, <i>J</i> = 7.1, 7.1, 7.1 Hz), 4.64 (td, 1H, <i>J</i> = 8.8, 8.8, 5.5 Hz), 7.02 (t, 1H, <i>J</i> = 7.5, 7.5 Hz), 7.13 (d, 2H, <i>J</i> = 9.8 Hz), 7.38 (d, 1H, <i>J</i> = 8.2 Hz), 7.52 (d, 1H, <i>J</i> = 7.9 Hz), 8.01 (s, 3H), 8.92 (d, 1H, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H).		
NLG- 1668		Metanosulfonato de (S)-6- (((R)-1-carboxi-2-(1-metil-1H-indol-3-il)etil)amino)-6-oxohexano-1,5-diaminio	79

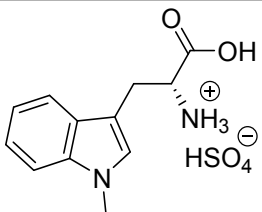
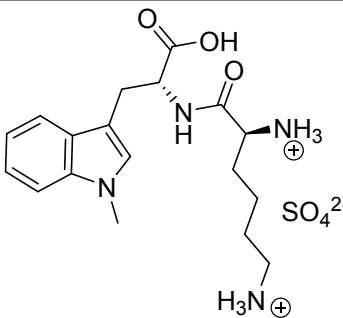
	¹ H NMR (Metanol- <i>d</i> ₄ , 400 MHz): δ = 0.82 – 0.98 (m, 2H), 1.26 – 1.40 (m, 2H), 1.42 – 1.56 (m, 2H), 1.73 (dt, 1H, J = 15.3, 7.5 Hz), 1.96 (dddd, 1H, J = 26.4, 16.4, 12.9, 6.1 Hz), 2.53 (ddd, 2H, J = 13.0, 6.6, 4.6 Hz), 2.71 (s, 6H), 3.14 (dd, 1H, J = 14.9, 10.0 Hz), 3.44 (ddd, 1H, J = 14.9, 4.6, 1.0 Hz), 3.78 (s, 3H), 3.81 (t, 1H, J = 6.5 Hz), 7.03 – 7.11 (m, 2H), 7.19 (ddd, 1H, J = 8.3, 7.1, 1.2 Hz), 7.36 (dt, 1H, J = 8.3, 0.9 Hz), 7.60 (dt, 1H, J = 8.0, 1.0 Hz) ppm		
NLG-1671		Besilato de N ^α -((S)-2-(λ ⁴ -azanyl)-4-metilpentanoil)-1-metil-D-triptofanato de etilo	68
	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 0.73 (dd, 6H, J = 8.2, 6.3 Hz), 1.16 (t, 3H, J = 7.1, 7.1 Hz), 1.24 (t, 2H, J = 7.3, 7.3 Hz), 1.32 (dt, 1H, J = 13.0, 6.5, 6.5 Hz), 2.98 – 3.09 (m, 1H), 3.20 (dd, 1H, J = 14.5, 5.2 Hz), 3.72 (s, 3H), 4.11 (q, 2H, J = 7.1, 7.1, 7.1 Hz), 4.64 (td, 1H, J = 8.9, 8.9, 5.4 Hz), 6.99 – 7.05 (m, 1H), 7.09 – 7.17 (m, 2H), 7.26 – 7.35 (m, 3H), 7.38 (d, 1H, J = 8.2 Hz), 7.52 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.59 (dd, 2H, J = 7.7, 1.9 Hz), 8.00 (s, 3H), 8.92 (d, 1H, J = 8.2 Hz).		

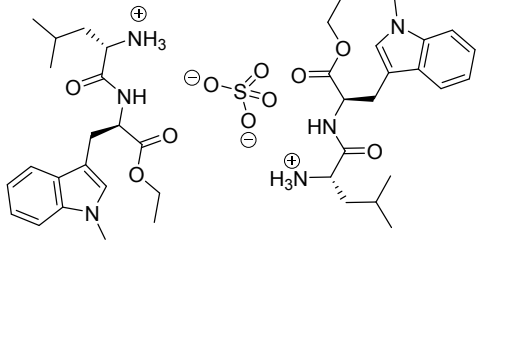
Método general para la generación de sales mono, disulfato y sulfato de hidrógeno de indoximod y profármacos de indoximod.

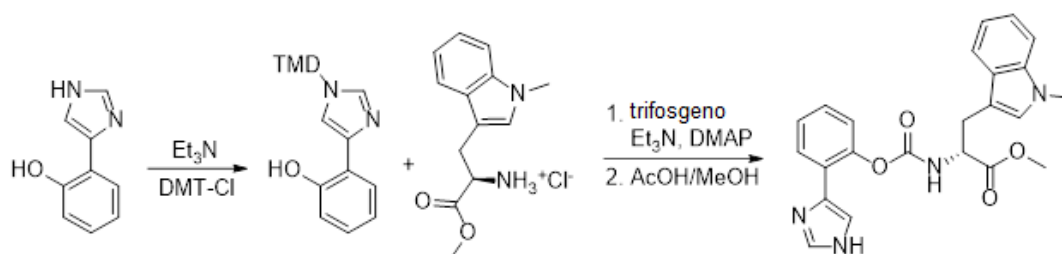
A una solución de base libre (1.22 mmol) en THF seco (10 mL) a 0 °C se agregó ácido sulfúrico (0.611 mmol o 1.22 mmol) como una solución en THF (2 mL) y la solución se dejó calentar hasta rt. Después de agitarlo durante 2-6 h, el solvente se destiló y el producto bruto se agitó con éter tercbutílico de metilo, el sólido se filtró y se secó al vacío para proporcionar el producto deseado.

N. °	Compuesto	Nombre	Rendimiento (%)
NLG - 162 8		Sulfato de (2R)-1-(2,3-dihidroxiopropoxi)-3-(1-metil-1H-indol-3-il)-1-oxopropan-2-aminio	43
	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 3.05-3.19 (m, 2H), 3.29 - 3.40 y 3.44-3.55 (dos m, 2H), 3.62-3.69 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.89-3.99 (m, 2H), 4.07 - 4.12 (m, 1H), 6.25 (br s, 2H), 7.03 (t, 1H, J = 7.7 Hz), 7.11-7.21 (m, 2H), 7.40 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 7.51-7.57 (m, 1H).		

NLG- 1630		Sulfato de (S)-5-amino-1-(((R)-1-etoxi-3-(1-metil-1H-indol-3-il)-1-oxopropan-2-il)amino)-1,5-dioxopentan-2-aminio	83
	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) : 1.10 (t, 3H, J = 7.1 Hz), 1.63-1.74 (m, 1H), 1.75-1.86 (m, 1H), 2.02-2.07 (m, 2H), 3.13 (qd, 2H, J = 14.5, 6.8 Hz), 3.52 (dd, 1H, J = 7.4, 5.0 Hz), 3.72 (s, 3H), 4.04 (q, 2H, J = 7.1 Hz), 4.55 (q, 1H, J = 1.6 Hz), 6.47 (br s, 2H), 6.85 (s, 1H), 7.03 (t, 1H, J = 7.5 Hz), 7.10-7.19 (m, 2H), 7.29 (s, 1H), 7.38 (d, 1H, J = 8.2 Hz), 7.51 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 8.59 (d, 1H, J = 7.9 Hz).		
NLG- 1663		Sulfato de hidrógeno de (R)-4-(((2-amonio-3-(1-metil-1H-indol-3-il)propanoil)oxi)metil)piiperidin-1-io	25
	(DMSO-d ₆) 1.08-1.30 (m, 2H), 1.42-1.59 (m, 2H), 1.64-.178 (m, 1H), 2.64-2.84 (m, 2H), 3.11-3.35 (m, 4H), 3.75 (s, 3H), 3.81-3.90 (m, 2H), 4.22-4.27 (m, 1H), 5.79 (br s, 7H), 7.06 (t, 1H, J = 7.4 Hz), 7.11-7.24 (m, 2H), 7.43 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 7.51 (d, 1H, J = 7.7 Hz), 8.17 (s, 1H), 8.39 (s, 2H), 8.51 (s, 1H)		

NLG- 1667		Sulfato de hidrógeno de (R)-1-carboxi-2-(1- metil-1H-indol-3- il)etan-1-aminio	30
5	(DMSO- d_6) 3.17 (dd, 1H, J = 15.1, 7.2 Hz), 3.27 (dd, 1H, J = 15.0, 5.3 Hz), 3.74 (s, 3H), 3.96 (t, 1H, J = 6.2 Hz), 7.04 (t, 1H, J = 7.4 Hz), 7.12-7.21 (m, 2H), 7.41 (d, 1H, J = 8.2 Hz), 7.58 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 8.52 (br s, 4H)		
NLG- 1669		Sulfato de (S)-6-(((R)- 1-carboxi-2-(1-metil-1H- indol-3-il)etil)amino)- 6-oxohexano-1,5-diaminio	82
15	^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ = 1.08 - 1.58 (m, 7H), 2.55 - 2.71 (m, 2H), 3.03 (dd, 1H, J = 14.6, 8.8 Hz), 3.21 (dd, 1H, J = 14.6, 4.9 Hz), 3.63 (s, 1H), 3.72 (s, 3H), 4.53 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 7.02 (t, 1H, J = 7.4 Hz), 7.09 - 7.18 (m, 2H), 7.37 (d, 1H, J = 8.2 Hz), 7.56 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 8.25 (br s, 6H) ppm		
20			

NLG-1691		Sulfato de N ^α -((S)-2-(λ^4 -azanil)-4-metilpentanoil)-1-metil-D-triptofanato de etilo	29
	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 0.72 - 0.78 (m, 6H), 1.11 (t, 3H, <i>J</i> = 7.2, 7.2 Hz), 1.14 - 1.18 (m, 1H), 1.22 - 1.30 (m, 1H), 1.45 (dt, 1H, <i>J</i> = 13.5, 6.8, 6.8 Hz), 3.00 - 3.08 (m, 1H), 3.15 (dd, 1H, <i>J</i> = 14.5, 5.6 Hz), 3.70 (s, 3H), 4.05 (q, 2H, <i>J</i> = 7.1, 7.1, 7.1 Hz), 4.54 (q, 1H, <i>J</i> = 7.5, 7.5, 7.4 Hz), 7.00 (t, 1H, <i>J</i> = 7.5, 7.5 Hz), 7.11 (m, 2H), 7.36 (d, 1H, <i>J</i> = 8.2 Hz), 7.49 (d, 1H, <i>J</i> = 7.9 Hz), 8.48 (d, 1H, <i>J</i> = 7.9 Hz).		



Síntesis de 2-(((2-(1H-imidazol-4-il)fenoxi)carbonil)amino)-3-(1-metil-1H-indol-3-il)propanoato de (R)-metilo (NLG-1264)

A una solución de 2-(1H-imidazol-4-il)fenol (1.0 mmol)

(preparada de acuerdo con J. Med. Chem., 2008, 51 (16), pp 4968-4977) en DMF (3 mL) se agregó trietilamina (1.1 mmol). Después de agitarla durante 10 min, se agregó por goteo una solución de cloruro de 4,4'-dimetoxitritilo (1.0 mmol) en DMF (2 mL). Después de agitarla durante la noche en atmósfera de nitrógeno, la mezcla de reacción se vertió en agua helada (10 mL). El sólido se filtró, se lavó con agua helada y se disolvió en acetato de etilo. La capa orgánica se secó en Na₂SO₄ y se concentró, el producto bruto se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional. A una suspensión de 2-amino-3-(1-metil-1H-indol-3-il)propanoato de (R)-metilo (0.5 mmol) (preparada como lo describieron Paul Cox, Donald Craig, Stephanos Ioannidis, Volker S. Rahn, Tetrahedron Letters 2005, 46, 4687) en DCM (3 mL) se agregó trifosgeno (0.5 mmol) y Et₃N (2.0 mmol) a 0 °C. La solución se dejó agitar durante 1 h y se concentró hasta sequedad. El residuo bruto se utilizó inmediatamente en la siguiente etapa sin purificación. El residuo bruto se disolvió en DCM (5 mL), se agregaron el derivado de fenil imidazol (0.5 mmol) y DMAP (1.5 mmol). La solución resultante se dejó agitar a rt durante la noche. El solvente se retiró a presión reducida y el residuo bruto se filtró a través de un tapón de gel de sílice y se concentró. Al residuo se agregó MeOH (3 mL) y AcOH (2 mL) y la solución se agitó a rt durante 30 min. La

solución se diluyó con agua y se convirtió en básica con K₂CO₃ sólido (pH ~ 8-9). La capa acuosa se extrajo con EtOAc y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera y se secaron (Na₂SO₄). El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice que proporcionó el compuesto (21 % de rendimiento). ¹H NMR: 3.20-3.48 (m, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 4.61-4.75 (m, 1H), 6.57 (d, 1H, J = 7.2 Hz), 6.90-7.30 (m, 7 H), 7.50-7.58 (m, 1H), 7.10-7.76 (m, 2H).

Ejemplo 2: Caracterización de forma sólida de base libre de indoximod

La base libre de D-1MT (99.6 % de pureza de HPLC) es un polvo blanco y muestra birrefringencia, forma de aguja y aspecto cristalino en microscopio de luz polarizada (PLM) y mediante espectroscopía de dispersión de rayos X en polvo (XRPD) (Figura 1). Solamente muestra un pico endotérmico de fusión único con inicio en 293.8 °C mediante análisis termogravimétrico (TGA) y calorimetría de barrido diferencial (DSC) y ~0.01 % de pérdida de peso de 30-200 °C, lo que indica que es una forma de anhidrato. Esta forma cristalina no es higroscópica (0.09 % de aumento de peso de 0-80 % RH), y no muestra cambios después del método de adsorción de vapor

dinámica (DVS). Además, los estudios de estabilidad de la forma de polvo sólida indican que D-1MT es químicamente estable en las condiciones analizadas (25 °C/60 % RH, 40 °C, 40 °C/75 % RH, 60 °C y 70 °C) durante 4 semanas. Además, también es estable en solución en HCl 0.1 N, y 50 mM de amortiguadores de fosfato pH 2-8 a 25 °C durante 24 horas, mientras que muestra degradación menor (0.45 %-3.3 %) en amortiguadores con pH 2 y pH 8 con 0.3 % de H₂O₂ (la mayor impureza fue RRT=0.58).

Ejemplo 3: Caracterización de solubilidad de base libre de indoximod

La solubilidad de indoximod como base libre en soluciones amortiguadas o no amortiguadas, así como en fluidos biológicos simulados (SGF, FaSSIF o FeSSIF) se muestra en la Figura 5 (símbolos abiertos). La solubilidad de indoximod en soluciones acuosas de pH 2-8 es 1.8-2.0 mg/mL, con la mayor solubilidad a pH <1.5 o >10. Esta baja solubilidad en el intervalo de pH neutro probablemente se debe a la energía de compactación molecular alta de indoximod en el cristal, lo que se refleja mediante el punto de fusión muy elevado de 293.8 °C. Esta baja solubilidad de indoximod en el intervalo de pH que corresponde al pH intestinal puede explicar parcialmente la absorción de dosis limitada en dosis

superiores a 800 mg en humanos. Por lo tanto, estudiamos si las sales o dispersiones secas pulverizadas de indoximod podrían aumentar la solubilidad y exposición después de la dosificación oral.

5

Ejemplo 4: Caracterización de sales de indoximod y su solubilidad

10

15

20

Se elaboraron varias sales de indoximod y se evaluaron sus propiedades fisicoquímicas (Tabla 2). Las sales de clorhidrato, sulfato, fosfato, hemi-fosfato, mesilato y hemi-mesilato fueron polvos blancos sólidos que mostraron propiedades cristalinas mediante PLM y XRPD y fueron anhidras mediante TGA. Estas sales mostraron menor punto de fusión que la base libre, lo que sugiere un aumento de la solubilidad en agua en el intervalo de pH entre >1.5 y <10. La mayoría de estas sales mostraron aumentos de la solubilidad hasta ~4.7-8.6 mg/mL en agua y 5.5-10.6 mg/mL en SGF, donde la sal de clorhidrato mostró un aumento muy significativo hasta >200 mg/mL en agua o SGF.

Otra sal de indoximod analizada fue la sal de ácido maleico, que demostró un punto de fusión bajo de 194 °C y escasa cristalinidad mediante PLM y XRPD. Esta sal tiene el aspecto

de un polvo blanco pegajoso de forma de hidrato o solvato (4.5 % de pérdida de peso mediante TGA).

La sal de tosilato muestra el aspecto de un aceite pardo, lo que puede ser ventajoso ya que podría aumentar la absorción intestinal del ingrediente activo.

Otras sales presentaron propiedades fisicoquímicas menos favorables. Por ejemplo, lactato y glucamina de N-metilo no formaron una sal con indoximod, y el cristal mostró una mezcla de cristales de base libre de indoximod y cristales de lactato o glucamina de N-metilo.

La sal de sodio no mostró morfología cristalina, fue un hidrato o solvato con fusión muy baja y múltiples picos de descomposición mediante TGA o DSC y, por lo tanto, no se caracterizó de manera adicional.

Tabla 2: Propiedades fisicoquímicas de indoximod y sus sales

Sal	Aspecto	DSC (Punto de fusión descomposi ción)	TGA (Pérdida de peso)	Estequiometría (API: ácido)	Pureza	Cristalinidad		Higroscopicidad (0-80 % RH)	Solubilidad (25 °C, mg/mL)	
						PLM	XRPD		Agua (pH)	SGF (pH)
Base libre	Polvo blanco de anhidrato	293.80 °C	~ 0.01 % (30 - 200 °C)	-	99.6	Sí	Sí (Base libre)	0.09	1.8 (6.03)	3.6 (2.32)
Sal HCl	Polvo blanco de anhidrato	230.59°C	~ 0.13 % (30 - 120 °C)	1: 1.05	99.7	Sí	Forma 1 de sal de HCl	0.017	> 200 (1.06)	> 200 (1.03)

Sulfato	Polvo blanco de anhidrato	225.86 °C	~ 1.89 \$ (26 - 120 °C)	1: 0.51	99.6	Sí	Forma de sulfato 1	3.4	4.7 (2.03)	5.5 (1.68)
Hemi- fosfato	Polvo blanco de anhidrato	216.1 °C	~ 0.6 \$ (30 - 150 °C)	1: 0.60	99.0	Sí	Forma de fosfato 1	-	8.6 (2.42)	10.6 (2.05)
Fosfato	Polvo blanco de anhidrato	225.09 °C	~ 0.15 \$ (30 - 150 °C)	1: 1.01	98.9	Sí	Forma de fosfato 1	1.7	8.32 (NA)	9.83 (NA)
Hemi- mesilato	Polvo blanco de anhidrato	266.2 °C	~ 0.3 \$ (30 - 150 °C)	1: 0.56	99.7	Sí	Cristalino puro	-	5.5 (2.34)	6.0 (1.84)

5

10

15

20

Mesilato	Polvo blanco de anhidrato	209.71 °C	~ 0.18 % (30 - 150 °C)	1: 0.98	99.5	Sí	Mesilato + Base libre	0.12*	5.1 (1.84)	6.0 (1.43)
Maleato	Hidrato o solvato	102.6 °C 194.3 °C	~ 4.5 % (25 - 150 °C)	1: 0.50	99.3	Sí	Forma de maleato 1	-	-	-
Tosilato	Aceite pardo	-	-	-	97.3	No	no corresponde	-	-	-
Lactato	Suspensión blanca			1:01			Ácido láctico + Base libre			
Glucamina de N-metilo	Suspensión blanca			1:01			Glucamina + Base libre			
Sal de sodio	Hidrato o solvato	63.82 °C	~ 16.9 % (30 - 100 °C)	1: 1.03	98.8	No	Forma de sal de Na 1	-	-	-

5

10

15

20

Ejemplo 4: Dispersiones secas pulverizadas de indoximod

Se elaboró una lista de formulaciones de dispersiones secas pulverizadas (SDD) de indoximod para evaluar si una formulación de SDD podía aumentar la absorción molecular mediante la generación y el mantenimiento de un estado supersaturado de indoximod en el fluido gastrointestinal, de manera de mejorar su absorción. En este estudio, se elaboraron formulaciones de SDD mediante dos métodos: proceso caliente de secado por aspersión - la solución de formulación se calentó hasta 110 °C antes del secado por aspersión, y secado por aspersión básica - el pH de la formulación aumentó hasta ~ 11.5 (temperatura ambiente) antes del secado por aspersión. Se analizó el rendimiento de cada formulación de SDD mediante prueba de disolución in vitro en amortiguador gástrico (GB) simulado y fluido intestinal simulado (SIF). Como se muestra en la Tabla 3, $C_{\text{máxGB}}$ representa la concentración máxima de indoximod en solución cuando se disolvió suficiente formulación SDD en GB durante 30 min; $C_{\text{máx90}}$ representa la concentración máxima de indoximod cuando se disolvió en SIF durante 90 min; UltraC_{90} representa la concentración en SIF después de 90 min de disolución seguido de ultracentrifugación para retirar las partículas y UltraC_{1200} representa la concentración en SIF después de 1200 min de disolución seguido de ultracentrifugación para retirar

las partículas. Se esperó que las mejores concentraciones de indoximod en GB y SIF aumentaran la absorción de indoximod cuando la formulación de SDD se dosificó en animales, así como en seres humanos. Otro criterio para evaluar estas formulaciones de SDD fue la estabilidad física y química de indoximod en estas formulaciones. Se descubrió que las formulaciones de SDD elaboradas mediante el método de fármaco pulverizado en caliente, en general, fueron más estables que aquellas elaboradas mediante el proceso básico de pulverización en seco. Además, se prefirió la mayor carga de fármaco en el polvo dado que podría aumentar la cantidad de dosis de la formulación final. En función de todos estos criterios, se seleccionaron dos formulaciones de SDD para estudios de PK in vivo adicionales en monos. La primera fue 50 % de indoximod/ 50 % de PVPVA-64, que demostró un aumento de 1.8 veces en la concentración intestinal prevista con respecto a indoximod (UltraC₉₀ 3293 ng/mL vs 1849 ng/mL); y la segunda fue 50 % de indoximod/ 50 % de Affinisol 126, que demostró un aumento de 2.3 veces en la concentración intestinal prevista con respecto a indoximod (UltraC₉₀ 4340 ng/mL vs 1849 ng/mL). Estas SDD se prepararon mediante el proceso caliente de pulverización en seco que demostró mejores propiedades de estabilidad.

Tabla 3: Pruebas de disolución para formulaciones de dispersiones pulverizadas en seco de indoximod

	Composición	Método del proceso	C _{máxGB} (µg/mL)	C _{máx90} (µg/mL)	UltraC ₉₀ (µg/mL)	UltraC ₁₂₀₀ (µg/mL)
5	Indoximod API (control)	No corresponde	5,154	2,213	1,849	1,854
10	10 % de Indoximod/ 90 % de Affinisol 126	proceso caliente de pulverizaci ón en seco	6,253	3,027	2,982	3,392
15	25% de Indoximod/ 75% de Affinisol 126	pulverizaci ón básica en seco	7,466	4,064	3,023	3,096
20	25 % de Indoximod/ 75 % de HPMC-E3	pulverizaci ón básica en seco	17,281	7,313	3,943	3,171

5	25 % de Indoximod/ 75 % de PVPVA-64	pulverización básica en seco	20,116	9,349	2,531	2,908
	25 % de Indoximod/ 75 % de Affinisol 126	proceso caliente de pulverización en seco	6,831	3,932	3,892	3,976
10	25 % de Indoximod/ 75 % de Eudragit L100	proceso caliente de pulverización en seco	4,015	2,487	2,494	2,598
	25 % de Indoximod/ 75 % de PVPVA-64	proceso caliente de pulverización en seco	8,488	3,623	3,372	2,840
15	25 % de Indoximod/ 75 % de PVPVA-64	proceso caliente de pulverización en seco	8,488	3,623	3,372	2,840
	50 % de Indoximod/ 50 % de PVPVA-64	pulverización básica en seco	10,442	4,745	4,828	2635
20	50 % de Indoximod/ 50 % de PVPVA-64	pulverización básica en seco	10,442	4,745	4,828	2635
	50 % de Indoximod/ 50 % de PVPVA-64	pulverización básica en seco	10,442	4,745	4,828	2635

5	50 % de Indoximod/ 50 % de HPMC E3	pulverización básica en seco	9,967	4,630	4,802	3,067
	50 % de Indoximod/ 50 % de Affinisol 126	proceso caliente de pulverización en seco	6,078	3,455	3,690	3,471
10	50% de Indoximod/ 50% de Affinisol 912	proceso caliente de pulverización en seco	5,931	3,352	3,599	3,228
15	50 % de Indoximod/ 50 % de PVPVA-64	proceso caliente de pulverización en seco	8,481	3,695	3,293	3,018
20	50 % de Indoximod/ 50 % de Affinisol 126	proceso caliente de pulverización en seco	8,995	4,187	4,340	4,194

Ejemplo 5: Comparación farmacocinética de base libre de indoximod, sales de indoximod y SDD de indoximod en monos cynomolgus

5

10

15

20

A los efectos de determinar si las sales o SDD que muestran un aumento de la solubilidad en comparación con la base libre de indoximod generan un aumento de la concentración máxima ($C_{\text{máx}}$) y exposición total ($AUC_{0-\infty}$) de indoximod, llevamos a cabo un estudio farmacocinético de cruce comparativo en monos cynomolgus, que es una especie común utilizada para predecir la biodisponibilidad oral humana. A dos grupos de 4 monos cada uno (todos machos) se les administraron por vía oral 275 $\mu\text{mol/kg}$ (Grupo 1) o 825 $\mu\text{mol/kg}$ (Grupo 2) de: 1) cápsulas de base libre de indoximod; 2) cápsulas de clorhidrato de indoximod; 3) cápsulas de hemi-fosfato de indoximod; 4) suspensión de SDD1 (indoximod 50 %/50 % PVPVA-64, (p/p)) y 5) suspensión de SDD2 (indoximod 50 %/Affinisol 126 50 % (p/p)). A cada mono se le administró cada una de las 5 formulaciones de dosis cada 7 días, y se obtuvieron muestras de sangre a 0, 0.25 h, 0.5 h, 1 h, 2 h, 4 h, 6 h, 8 h, 12 h, 24 h, 36 h y 48 h. Se determinó la concentración de indoximod a partir del plasma mediante un método analítico de LC-MS/MS validado. Se calculó $C_{\text{máx}}$ y $AUC_{(0-48\text{h})}$ mediante el análisis no compartimental

usando el software WinNonLin (Certara). Para indoximod en la formulación en cápsula, a los animales en el Grupo 1 se les administraron por vía oral 3 cápsulas A y a los animales en el Grupo 2 se les administraron 4 cápsulas B. Las composiciones de las cápsulas A y B se muestran en la Tabla 4. Para indoximod en la formulación de SDD, a los animales en el Grupo 1 se les administraron 4 mL/kg de una suspensión de 15 mg de indoximod/mL y a los animales en el Grupo 2 se les administraron 4 mL/kg de una suspensión de 45 mg de indoximod/mL. Las formulaciones de suspensiones SDD se prepararon en 0.5 % de metilcelulosa (Methocel).

Tabla 4: Composición de cápsulas que contienen indoximod en sus formas de base libre o sal para dosificación oral a monos *cynomolgus*

PM (g/mol)	Base libre de HCl		de Indoximod			
	Indoximod		Indoximod		0.5 PO ₄ H ₃	
	218.26		254.76		267.3	
Ingredientes (mg)	Cap A	Cap B	Cap A	Cap B	Cap A	Cap B
Ingrediente activo (mg)	100	225	116.7	262.5	122.4	275.5
Avicel PH101 (mg)	17.9	40.2	20.8	46.9	21.9	49.2
Manitol (mg)	17.9	40.2	20.8	46.9	21.9	49.2
Croscarmelosa de sodio (mg)	7.1	16.1	8.3	18.8	8.7	19.7
Total	142.9	321.4	166.7	375	174.9	393.6

Los valores de parámetros de C_{máx} y AUC_(0-48h) observados en cada grupo obtenidos después de la dosificación de cada formulación de indoximod se muestran en la Tabla 5. El porcentaje de aumento de estos valores, así como el valor P obtenido para la comparación de cada formulación, con respecto al de la base libre de indoximod se muestra en la

Tabla 5. La dosificación de cápsulas de HCl de indoximod genera un aumento significativo de la $C_{\text{máx}}$ (31-65 %) y la exposición (37-53 %) en ambos niveles de dosis analizados en comparación con la dosificación de las cápsulas de base libre de indoximod. De manera similar, las cápsulas de hemi-fosfato de indoximod produjeron un aumento significativo de la $C_{\text{máx}}$ (7-44 %) y la exposición (27-34 %). Por el contrario, indoximod en la formulación de SDD1 o SDD2 produjo un aumento significativo de la $C_{\text{máx}}$ (15-94 %) pero no produjo un aumento de la exposición total con respecto a las cápsulas de base libre de indoximod. Por estos motivos, las sales de indoximod en sus sales de clorhidrato, hemi-fosfato o fosfato se prefieren con respecto a indoximod en su forma de base libre, en cápsulas o en dispersiones pulverizadas secas.

15

20

Tabla 5: Comparación de $C_{\text{máx}}$ y exposición total ($AUC_{0 \rightarrow \infty}$) entre la base libre de indoximod vs sus sales o dispersiones pulverizadas secas en monos

5		Base libre de indoximod	HCl de indoximod	indoximod	indoximod	indoximod
10				0.5.H ₃ P	PVPVA-	Affini
				O ₄	64	126
	Dosis	275 µmol/kg				
	Cantidad de animales	4	4	4	4	4
15	$C_{\text{máx}}$, promedio (µM)	12.9±3.	21.3±8.	18.5±4.		21.
		3	9	8	25±5	3±5
	% de aumento con respecto a FB indoximod	No corresponde	65	44	94	65
20		No corresponde				0.0
	valor P	onde	0.047	0.033	0.010	17

5	AUC (0->48h) (μ M.h)	66±17	101±18	89±15	72.5±18	83±25
	% de aumento con respecto a FB indoximod	No corresponde	53	34	9	26
	valor P	No corresponde	0.043	0.065	0.36	0.2
10	Dosis	825 μmol/kg				
	Cantidad de animales	4	4	4	4	4
15	C _{máx} , promedio (μ M)	25.6±12.8	33.4±12	23.4±12.7	29.4±10	33.7±8.4
	% de aumento con respecto a FB indoximod	No corresponde	31	7	15	32
20	valor P	No corresponde	0.010	0.042	0.041	0.025

5

10

15

					1
					3
					6
					±
	AUC (0->48h) (μ				5
	M.h)	127±73	173±75	161±81	7
	% de aumento con	N			
	respecto a FB	o			
	indoximod	corresp			
		onde	37	27	7
		No			0
		corresp			.
	valor P	onde	0.012	0.015	2
				0.18	9

20

Este estudio muestra que las sales de clorhidrato y fosfato de indoximod pueden producir un aumento de los parámetros farmacocinéticos de C_{máx} y AUC con respecto a la base libre, en el intervalo de dosis entre 275-825 μmol/kg.

Ejemplo 6: Análisis farmacocinético de sales de indoximod en formulación de cápsulas en ratas

Para determinar si la formación de sal aumentó la concentración máxima ($C_{\max}$) y la exposición total ($AUC_{0-\infty}$) de indoximod en ratas, analizamos las sales de clorhidrato, fosfato, sulfato y mesilato de indoximod, y las formulamos en cápsulas mezclándolas con los excipientes apropiados. Se analizaron tres niveles de dosis: 37, 185 o 500 $\mu\text{mol/kg}$.

Se prepararon cápsulas de gelatina (Torpac, capacidad de 20 mg) que contenían 11.4, 28.6 o 50 $\mu\text{mol/cápsula}$ de indoximod o sus sales, con o sin excipientes que consistían en celulosa microcristalina, monohidrato de lactosa, croscarmelosa de sodio y estearato de magnesio, en proporciones que se muestran en la Tabla 6.1-6.3. Las cápsulas se rellenaron manualmente y la uniformidad de composición de una muestra representativa de cápsulas de cada lote se verificó según peso y según LC-MS/MS para determinar el contenido de indoximod promedio.

Tabla 6.1: Composición de cápsulas A que contienen indoximod en sus formas de base libre o sal para dosificación oral de ratas a 37 $\mu\text{mol/kg}$

5

10

15

20

	Base libre de indoxim od	HCl de indoxim od	H ₃ PO ₄ indoxim od	H ₂ SO ₄ indoxim od	CH ₃ SO ₃ H indoxim od
PM (g/mol)	218.26	254.76	316.25	316.33	314.36
	(m % (p g) /p)	(m % (p g) /p)	(m % (p g) /p)	(m % (p g) /p)	(m % (p g) /p)
Ingrediente activo	2. 12. 50 50	2. 14. 92 59	3. 18. 62 11	3. 18. 62 11	3. 18. 60 00
Celulosa microcristal ina	7. 37. 45 25	7. 36. 3 50	7. 35. 1 50	7. 35. 1 49	7. 35. 1 50
Monohidrato de lactosa	7. 37. 45 25	7. 36. 3 50	7. 35. 1 50	7. 35. 1 49	7. 35. 1 50
Croscarmelos a de sodio	2. 12. 4 00	2. 11. 28 40	1. 9.9 98 0	1. 9.9 98 0	10. 2 00
Estearato de magnesio	0. 1.0 2 0	0. 1.0 2 0	0. 1.0 2 0	0. 1.0 2 0	0. 1.0 2 0
Total	20 .0 100 0	20 .0 100 0	20 .0 100 0	20 .0 100 0	20 .0 100 0

μmol/cápsula	11.4	11.4	11.4	11.4	11.4
Cápsulas/animal	1	1	1	1	1
μmol/kg	37	37	37	37	37
base libre mg/kg	8	8	8	8	8

5

10

15

20

Tabla 6.2: Composición de cápsulas B que contienen indoximod en sus formas de base libre o sal para dosificación oral de ratas a 185 $\mu\text{mol/kg}$

5		Base libre de indoximod	HCl de indoximod	$0.5 \cdot \text{H}_3\text{PO}_4$ D1mT
	PM (g/mol)	218.26	254.76	267.3
10		(mg) % (p/p)	(mg) % (p/p)	(mg) % (p/p)
	Ingrediente activo	6.25 31 %	7.3 37 %	7.65 38 %
15	Celulosa microcristalina	5.55 28 %	5.1 26 %	5.05 25 %
	Monohidrato de lactosa	5.55 28 %	5.1 26 %	5.05 25 %
20	Croscarmelosa de sodio	2.45 12 %	2.3 12 %	2.05 10 %
	Estearato de magnesio	0.2 1 %	0.2 1 %	0.2 1 %
	Total	20.00 100	20.00 100	20.00 100
20	$\mu\text{mol/cápsula}$	28.6	28.6	28.6
	Cápsulas/animal	2	2	2
	$\mu\text{mol/kg}$	185	185	185
	base libre mg/kg	40	40	40

Tabla 6.3: Composición de cápsulas C que contienen indoximod en sus formas de base libre o sal para dosificación oral de ratas a 500 $\mu\text{mol/kg}$

5		Base libre de indoximod	HCl de indoximod	$0.5 \cdot \text{H}_3\text{PO}_4$ D1mT
	PM (g/mol)	218.26	254.76	267.3
10		% (p/p) (mg))	(mg % (p/p)))	% (p/p) (mg))
	Ingrediente activo	10.8 3 100%	12. 6 100%	13.2 7 100%
15	Total	10.8 3 100	12. 6 100	13.2 100
	$\mu\text{mol/cápsula}$	50	50	50

Para analizar el perfil farmacocinético logrado mediante la dosificación de indoximod en sus formas de base libre o sal, a las ratas se les administraron por vía intraestomacal 1 cápsula A, 2 cápsulas B o 3 cápsulas C para lograr niveles de dosis de 37, 185 y 500 $\mu\text{mol/kg}$ (equivalente a 8, 40 y 110 mg/kg de indoximod, respectivamente). Las ratas se mantuvieron en ayuno 16 h antes de la dosificación para eliminar los efectos alimenticios confusos, y el alimento se

volvió a suministrar 2 h después de la dosificación. Se obtuvieron muestras de sangre de cada rata a 0, 15 min, 30 min, 1h, 2h, 4h, 6h, 10h, 24h, 48h y 72h después de la dosificación. Se determinó la concentración de indoximod en plasma mediante LC-MS/MS, y se calcularon los parámetros farmacocinéticos usando el software WinNonLin (Certara).

Los parámetros farmacocinéticos más importantes que se evaluaron fueron la concentración máxima de indoximod (C_{max}) y la exposición total ($AUC_{0-\infty}$). Las Tablas 7.1-7.3 y la Figura 6 muestran un resumen de los resultados experimentales.

La forma de sal de clorhidrato de indoximod genera una disminución no estadísticamente significativa de la C_{max} en nivel de dosis bajo, un aumento estadísticamente significativo con la dosis intermedia y una disminución estadísticamente significativa a nivel elevado. La exposición al fármaco (AUC) para la sal de clorhidrato no mostró un cambio significativo en el nivel de dosis bajo y alto, sin embargo, mostró un aumento significativo en el nivel intermedio. Inesperadamente, el comportamiento diferente del clorhidrato de indoximod en roedores en comparación con los primates se basa en el perfil de solubilidad y disolución de

esta sal, y no sigue una tendencia dependiente de la dosis, que resalta la importancia de realizar análisis específicos de la especie y dependiente de la dosis para la predicción de los perfiles farmacocinéticos en humanos.

5

Fosfato y hemifosfato de indoximod demostraron un aumento significativo de la $C_{\text{máx}}$ y AUC en los niveles de dosis baja e intermedia, pero una disminución significativa de la $C_{\text{máx}}$ y una disminución no estadísticamente significativa de la exposición en el nivel de dosis más alta.

10

La correlación dependiente de la dosis para $C_{\text{máx}}$ y AUC para las formas de base libre, HCl y PO_4H_3 de indoximod se muestra en la Figura 6. Esta figura muestra un aumento de la $C_{\text{máx}}$ para las sales de HCl y PO_4H_3 con respecto a la base libre en los niveles de dosis baja e intermedia pero una saturación de la curva de respuesta a la dosis de $C_{\text{máx}}$ en el nivel de dosis más elevada, que no se observa en la base libre. La curva de respuesta a la dosis para AUC muestra un aumento más lineal de AUC con la dosis, salvo para la sal de PO_4H_3 que parece aumentar menos que proporcional a la dosis en el nivel de dosis más elevada analizado.

15

20

De manera similar, otras formas de sal de indoximod, tales

como sulfato o mesilato, aumentan la $C_{\text{máx}}$ y AUC ~30-40 % cuando se analizan a 37 $\mu\text{mol/kg}$.

Estos análisis indican que las sales de clorhidrato y fosfato de indoximod han aumentado la solubilidad con respecto a la forma de base libre y muestran un aumento de los valores de parámetros de $C_{\text{máx}}$ y AUC.

10

15

20

Tabla 7.1: Comparación de $C_{\text{máx}}$ y exposición total ($AUC_{0-\infty}$) entre la base libre de indoximod vs sus formas de sal en ratas a las cuales se les administraron 37 $\mu\text{mol/kg}$

Dosis: 37 $\mu\text{mol/kg}$	Base libre de HCl de CH_3SO_3 indoxim od indoxim H_3PO_4 indoxim H_2SO_4 indoxim H indoxim od imod
Cantidad de animales	11 4 10 4 4
$C_{\text{máx}}$, promedio (μM) % de aumento con respecto a la base libre de indoximod valor P	20.3$\pm$ 2 15.9$\pm$8 9.5$\pm$2 22.3$\pm$9 22.6$\pm$7 No corresp onde -40 40 42 28 No corresp onde 0.069 0.044 0.077 0.18

5					5
					3
					7
					±
					1
10					9
	AUC (0->μ) (μ□M.h)	390±166	299±77	558±185	553±196
					4
	% de aumento con respecto a la base libre de indoximod	No corresponde	-23	43	42
					3
15					8
					0
					.
	valor P	No corresponde	0.159	0.018	0.065
					2

15

20

Tabla 7.2: Comparación de $C_{\text{máx}}$ y exposición total ($AUC_{0-\infty}$) entre la base libre de indoximod vs sus formas de sal en ratas a las cuales se les administraron 185 $\mu\text{mol/kg}$

Dosis: 185 $\mu\text{mol/kg}$	Base libre de HCl de indoxim indoxim H_3PO_4 od od indoxim od
Cantidad de animales	8 6 6
$C_{\text{máx}}$, promedio (μM) % de aumento con respecto a la base libre de indoximod valor P	20.8$\pm$4 38.4$\pm$10 40.9$\pm$5 No corresp onde 84 96 No corresp onde <0.0001 <0.0001

	1080±47	1493±72	1446±64
AUC (0→∞) (μM.h)	8	8	5
% de aumento con respecto a la base libre de indoximod	No corresponde	38	34
valor P	No corresponde	<0.0001	<0.0001

Tabla 7.3: Comparación de C_{máx} y exposición total (AUC_{0-∞}) entre la base libre de indoximod vs sus formas de sal en ratas a las cuales se les administraron 500 μmol/kg

Dosis: 500 μmol/kg	Base libre de indoximod	HCl de indoximod	H ₃ PO ₄ indoximod
Cantidad de animales	6	5	6
C _{máx} , promedio (μM)	76.2±25	44.4±8	37.2±10
% de aumento con respecto a la base libre de indoximod	No corresponde	-42	-51

5	valor P	No corresp onde	0.012	0.0027
	AUC (0- ∞) (μ M.h)	2871 $\pm$ 13 79	2706 $\pm$ 84 7	1902 $\pm$ 12 88
	% de aumento con respecto a la base libre de indoximod	No corresp onde	-6	-34
10	valor P	No corresp onde	0.41	0.12

Ejemplo 7: Análisis farmacocinético de profármacos de indoximod en formulación líquida

El perfil farmacocinético de indoximod obtenido después de la administración oral de varios profármacos de indoximod se analizó de manera que reflejaron solamente diferencias en la permeabilidad intestinal y la conversión de profármaco a indoximod in vivo sin reflejar diferencias en forma de estado sólido, tales como diferencias en cristales polimórficos o sólidos amorfos que pueden afectar el índice de solubilidad o solubilización de los distintos profármacos. Por lo tanto,

indoximod y cada uno de sus profármacos se solubilizó en vehículo apropiado que era una solución salina, Cremaphor®:etanol:solución salina (10:10:80), o Chremaphor:EtOH:solución salina:HCl (10:10:80:0.1N).

5 Indoximod o sus profármacos se disolvieron a una concentración de 1 mg/mL y se dosificaron a ratas mediante sonda oral a 10 mL/kg para lograr una dosis final de 10 mg/kg; o se disolvieron a 25 mg/mL y se dosificaron a ratas mediante sonda oral a 2 mL/kg para lograr una dosis final de 10
10 50 mg/kg; o se disolvieron a una concentración de 10 mg/mL y se dosificaron oralmente a ratones mediante sonda oral a 5 mL/kg para lograr una dosis final de 50 mg/kg. Se recogieron muestras de sangre (0.1-0.2 mL) de la arteria femoral de ratas o mediante sangrado retro-orbital de ratones e
15 inmediatamente se recogió plasma mediante centrifugación y se almacenó en hielo seco para evitar la hidrólisis de profármaco después de recoger el plasma. Se recogieron muestras de sangre a 0, 15 min, 30 min, 1h, 2h, 4h, 6h, 10h, 24h, 48h y 72h después de la dosificación de las ratas o a 0,
20 30 min, 1h, 2h, 4h, 6h, 16h y 24h después de la dosificación de los ratones. Se determinó la concentración de indoximod y de cada profármaco en plasma mediante LC-MS/MS, y se calcularon los parámetros farmacocinéticos para indoximod y sus profármacos. Los parámetros farmacocinéticos reflejan el

promedio de valores de parámetros individuales obtenidos de cada rata individual (n) o un parámetro común de una curva farmacocinética única obtenida de las muestras de sangre obtenidas de un grupo de ratones (n).

5

Las Tablas 8.1 y 8.2 muestran la $C_{\text{máx}}$ y $AUC_{(0 \rightarrow \infty)}$ de indoximod obtenidas después de la dosificación de indoximod o de cada uno de los profármacos de prueba. Dado que todas las ratas recibieron una dosis oral a la misma dosis de 10 mg/kg, pero cada profármaco presentó un peso molecular distinto, para comparar los valores de $C_{\text{máx}}$ y $AUC_{(0 \rightarrow \infty)}$ obtenidas después de la dosificación de cada profármaco vs dosificación de indoximod como base libre, se midieron la $C_{\text{máx}}$ y $AUC_{(0 \rightarrow \infty)}$ y se normalizaron multiplicándolos por la relación de $MW_{\text{Profármaco}}/MW_{\text{Indoximod}}$, lo que supone farmacocinética lineal en un intervalo de dosis de ~2 veces.

10

15

20

La Tabla 8.1 muestra que algunos profármacos generan un aumento eficaz de la $C_{\text{máx}}$, AUC o ambos parámetros farmacocinéticos. Dado que los profármacos se administraron en forma completamente soluble, esto sugiere que estos profármacos que muestran una mayor $C_{\text{máx}}$ y/o AUC de indoximod en plasma lo hacen mediante un mecanismo que implica una combinación de factores que incluyen una mayor permeabilidad

del profármaco a través de la pared de las células intestinales, menor depuración del profármaco con respecto a indoximod y buen índice de conversión del profármaco en indoximod in vivo. No todas las formas de profármaco de indoximod generaron una mayor concentración máxima y exposición de indoximod en comparación con la administración de indoximod. En particular, la exposición (AUC) a indoximod parece aumentar al administrar NLG-1563, NLG-1564, NLG-1566, NLG-1548, NLG-1572, NLG-1557, NLG-1559, NLG-1570, NLG-1565, NLG-1554, NLG-1558, NLG-1551 y NLG-1547, mientras que la $C_{m\acute{a}x}$ de indoximod parece aumentar al administrar NLG-1557, NLG-1558, NLG-1554, NLG-1566, NLG-1570, NLG-1283 y NLG-1263.

La Tabla 8.2 muestra profármacos que no generaron un aumento eficaz en $C_{m\acute{a}x}$ de indoximod ni exposición de indoximod cuando se administró por vía oral a ratas a 10 mg/kg, lo que indica que algunas de estas sustituciones químicas puede disminuir la permeabilidad, o el índice de conversión a indoximod o aumentar el índice de depuración de profármaco mediante vías que no generan conversión en indoximod, o una combinación de estos efectos.

La Tabla 8.3 muestra profármacos que se analizaron mediante dosificación oral a ratas a 50 mg/kg. NLG-1283 provoca un

aumento de la $C_{\text{máx}}$ y AUC cuando se administra a ratas a 50 mg/kg. Sin embargo, este profármaco genera una disminución de la $C_{\text{máx}}$ y AUC cuando se administra a ratones a 50 mg/kg. Por el contrario, la molécula muy similar NLG-1284 no produce un aumento significativo de la $C_{\text{máx}}$ o AUC cuando se administra a 50 mg/kg a ratas, pero produce un aumento significativo de la $C_{\text{máx}}$ y AUC en ratones, lo que sugiere que las distintas especies presentan distintos índices de absorción, eliminación y metabolización de estos profármacos y que cambios mínimos en la estructura molecular pueden afectar el resultado en las distintas especies. Se realizó PK dependiente de la dosis en ratones, a los cuales se les administraron 10, 50 y 100 mg/kg de indoximod, o en dosis similares para el profármaco NLG-1626 o NLG-1665. Una advertencia de la comparación entre la dosificación de profármacos vs indoximod como base libre fue que los profármacos fueron completamente solubles en la formulación de dosificación, mientras que indoximod fue insoluble a las dosis de 50 y 100 mg/kg. Esto puede generar un efecto de liberación controlada dependiente del tiempo para indoximod que podría generar una menor $C_{\text{máx}}$ y una mayor AUC que cuando se administra en forma completamente soluble. NLG-1626 y NLG-1665 generaron un aumento significativo de $C_{\text{máx}}$ de indoximod en comparación con lo que se observa cuando se administra

indoximod en suspensión, en todas las dosis analizadas. Sin embargo, NLG-1626 demostró un aumento dependiente de la dosis de la AUC para indoximod, donde el porcentaje de aumento de la AUC disminuye en dosis más altas. La Tabla 8.3 también indica que la formación de carbamatos en el grupo amino de indoximod genera profármacos con notoria reducción de los parámetros farmacocinéticos para indoximod.

Ejemplo 8: Análisis farmacocinético de sales de profármacos de indoximod en formulación de cápsulas sólidas en ratas

Para analizar qué profármacos presentan el mejor conjunto combinado de propiedades farmacológicas (índice de solubilización, solubilidad, permeabilidad intestinal, índice de depuración e índice de metabolización a indoximod) necesarias para lograr una mayor concentración en plasma de indoximod y mayor exposición a indoximod después de la dosificación oral en una formulación en cápsula, los profármacos que demostraron mayor $C_{\text{máx}}$ o exposición de indoximod cuando se administran en solución se prepararon en varias formas de sal y se mezclaron con excipientes para formar una mezcla en polvo. Estas mezclas se formularon de manera que cada cápsula contuviera la misma dosis molar de cada profármaco. Se prepararon cápsulas de gelatina (Torpac,

capacidad de 20 mg) que contenían 11 μmol /cápsula A, 28 μmol /cápsula B o 50 μmol /cápsula C de base libre de indoximod (2.5, 6.3 o 11.4 mg/cápsula, respectivamente) o sus profármacos en formas de sal diversas, en una mezcla de excipientes que consistía en celulosa microcristalina, monohidrato de lactosa, croscarmelosa de sodio y estearato de magnesio, en las proporciones que se muestran en las Tablas 9.1a y 9.1b. La composición y uniformidad de una muestra representativa de cápsulas de cada lote se verificó según peso y según LC-MS/MS para determinar el contenido de indoximod o profármaco promedio.

Para analizar el perfil farmacocinético logrado mediante la dosificación de profármacos de indoximod en distintas formas de sal, se administraron 1 cápsula A (11 μmol /cápsula) o 2 cápsulas B (28 μmol /cápsula) o 3 cápsulas C (50 μmol /cápsula) a ratas mediante suministro intraestomacal. Los niveles de dosis analizados fueron equivalentes a 8 mg/kg (37 μmol /kg) de indoximod equivalente al administrar 1 cápsula A de 11 μmol /cápsula, 40 mg/kg (185 μmol /kg) de indoximod equivalente al administrar 2 cápsulas B de 28 μmol /cápsula y 110 mg/kg (500 μmol /kg) de indoximod equivalente al administrar 3 cápsulas C de 50 μmol /cápsula. Las ratas se mantuvieron en ayuno 16 h antes de la dosificación para eliminar los efectos

alimenticios confusos, y el alimento se volvió a suministrar 2 h después de la dosificación. Se obtuvieron muestras de sangre de cada rata a 0, 15 min, 30 min, 1h, 2h, 4h, 6h, 10h, 24h, 48h y 72h después de la dosificación. Se determinó la concentración de indoximod en plasma mediante LC-MS/MS, y se calcularon los parámetros farmacocinéticos usando el software WinNonLin (Certara).

Los parámetros farmacocinéticos evaluados más importantes fueron la concentración máxima de indoximod (C_{max}) y la exposición total de indoximod ($AUC_{0-\infty}$). Las Tablas 10.1 y 10.2 muestran un resumen de los resultados experimentales.

La comparación estadística de los parámetros farmacocinéticos indicó que N^{α} -(L-leucil)-1-metil-D-triptofanato de etilo en sus formas de sal de clorhidrato (NLG-1564), fosfato (NLG-1665), mesilato (NLG-1666) o besilato (NLG-1671) administradas a 37-185 $\mu\text{mol/kg}$ pudo aumentar significativamente ($p < 0.05$) la exposición de indoximod en un 33-127 %, mientras que su sal de sulfato (NLG-1691) no generó un aumento significativo en la C_{max} o AUC en estas dosis. De manera similar, se observaron aumentos significativos de la C_{max} para NLG-1564, NLG-1665 y NLG-1666. En dosis de 500 $\mu\text{mol/kg}$, el clorhidrato de NLG-1564 mostró un aumento menor

de la $C_{\text{máx}}$ y AUC en comparación con indoximod.

La Tabla 10.2 muestra que 1-metil-D-triptofanato de 2,3-dihidroxi-
propilo en su forma de fosfato (NLG-1626) generó un
aumento significativo de la $C_{\text{máx}}$ (37-153 %) y AUC (46-75 %),
mientras que las sales de clorhidrato (NLG-1558) y sulfato
(NLG-1628) generaron aumentos menos significativos de la $C_{\text{máx}}$
y AUC. Cabe destacar que, la sal de mesilato de 1-metil-D-
triptofanato de 2,3-dihidroxi-
propilo (NLG-1627) generó una
disminución de la $C_{\text{máx}}$ y AUC, si bien esta disminución no fue
estadísticamente significativa.

La Tabla 10.2 también muestra que N^{α} -(L-metionil)-1-metil-D-
triptofanato de etilo (sales de HCl y fosfato, NLG-3272)
muestra un aumento estadísticamente significativo de la $C_{\text{máx}}$
y AUC en dosis de 37-500 $\mu\text{mol/kg}$.

Otros profármacos que se estudiaron incluyeron: a) N^{α} -(L-
glutaminil)-1-metil-D-triptofanato de etilo (base libre,
sales de HCl, fosfato o mesilato), b) N^{α} -glicil-1-metil-D-
triptófano (sal de HCl o fosfato), c) N^4 -((R)-1-etoxi-3-(1-
metil-1*H*-indol-3-il)-1-oxopropan-2-il)-L-asparaginato de
metilo (forma de HCl) y d) N^{α} -(L-lisil)-1-metil-D-triptófano
(base libre, sales de HCl, sulfato o fosfato). Estos

profármacos generaron variaciones menores y no estadísticamente significativas en la $C_{\text{máx}}$ o AUC para indoximod en comparación con una dosis molar equivalente de indoximod (Tabla 10.3).

5

Cabe destacar que, 1-metil-D-triptofanato de piperidin-4-ilmetilo en sus formas de sal de HCl o fosfato (NLG-1563 y NLG-1664) generó una disminución estadísticamente significativa en la $C_{\text{máx}}$ (69-79 %, $p < 0.004$) y AUC (54-64 %, $p < 0.014$) para indoximod. Dado que este compuesto demostró un aumento de la $C_{\text{máx}}$ (24 %) y AUC (75 %) cuando se administró mediante solución oral, la diferencia en el índice de solubilización o solubilidad final puede representar las diferencias observadas cuando se administró en forma de polvo.

15

Ejemplo 9: Análisis farmacocinético de sales de profármacos de indoximod en formulación de cápsulas sólidas en monos cynomolgous

20

Dado que la rata muestra un aumento lineal no saturable en la exposición con dosis de indoximod de hasta 100 mg/kg, mientras que los humanos muestran una exposición saturable por encima de dosis de 10 mg/kg, decidimos evaluar dos de los

profármacos en primates, lo que puede constituir un mejor modelo para predecir la farmacocinética humana que en ratas. A monos cynomolgous (4.5-5 kg) se les administraron indoximod, HCl NLG-1564 o HCl NLG-3272 en dosis de 92, 275 o 875 $\mu\text{mol/kg}$ en un diseño de estudio de cruce donde cada animal recibió la misma dosis molar de indoximod, HCl NLG1564 o HCl NLG-3272 cada 7 días. Las cápsulas se prepararon de acuerdo con la formulación descrita en la Tabla 9.2. A los monos se les administraron por vía oral 1 o 3 cápsulas A (458 $\mu\text{mol/cápsula}$) o 4 cápsulas B (1032 $\mu\text{mol/cápsula}$). Se recogieron muestras de sangre a 0, 5 min, 15 min, 30 min, 1, 2, 4, 8, 12, 24, 26 y 48 h luego de la dosis, y se analizaron las concentraciones de profármaco e indoximod mediante método de LC-MSMS validados.

Los datos de la Tabla 11.1 muestran que HCl NLG-1564 aumenta la $C_{\text{máx}}$ de indoximod de $\sim 230\text{--}500\%$ y AUC de $195\text{--}518\%$ de manera estadísticamente significativa. De manera similar, HCl NLG-3272 aumenta la $C_{\text{máx}}$ de indoximod de $\sim 305\text{--}411\%$ y AUC de $136\text{--}393\%$ de manera estadísticamente significativa. El aumento de los indicadores farmacodinámicos en primates fue inesperadamente superior con respecto a los resultados observados en ratas, lo que indica que, en primates, los profármacos de indoximod de la presente invención pueden

proporcionar una mejora significativa en la concentración máxima y la exposición a indoximod y se espera que mejoren la exposición al fármaco y la eficacia terapéutica en pacientes humanos.

Tabla 8.1: C_{máx} y AUC para indoximod después de la administración por vía oral a ratas de soluciones de indoximod o sus profármacos

ID del profármaco	Nombre	Forma de sal	MW (g/mol)	Dosis (mg/kg)	n	C _{máx} (μM)	C _{máx} norm. (μM)	% cambio en C _{máx} norm.	AUC (0-∞) (μM.h)	AUC (0-∞) norm. (μM.h)	% cambio en AUC norm.
indoximod	1-metil- <i>D</i> -triptófano	HCl	218	10	5	17.3	17.3	0	508	508	0
NLG-1563	1-metil- <i>D</i> -triptofanato de piperidin-4-ilmetilo	HCl	389	10	5	12.1	21.5	24	500	889	75
NLG-1564	N ^α -(L-leucil)-1-metil- <i>D</i> -triptofanato de etilo	HCl	396	10	3	9.3	16.2	-6	490	888	75
NLG-1566	N ^α -(L-glutaminil)-1-metil- <i>D</i> -triptofanato de etilo	HCl	411	10	5	13	24.4	41	428	806	58
NLG-1548	N ^α -(L-lisil)-1-metil- <i>D</i> -triptófano	HCl	419	10	5	8.7	16.7	-3	414	795	56

NLG-	1-metil-D-triptofanato de 2-(tetrahidro-2H-piran-4-	HC	36	1				-	46	77	
1372	ilmetilo	1	7	0	3	8.9	13	14	0	4	32
NLG-		HC	36	1	23.	39.	12	44	73		
1337	1-metil-D-triptofanato de 2-(dimetilamino)etilo	1	2	0	3	8	5	8	0	1	44
NLG-	1-metil-D-triptofanato de (2-etoxi-2-oxido-1,3,2-	HC	41	1		16.		32	62		
1339	dioxafosfolan-4-il)metilo	1	9	0	3	8.8	9	-2	7	8	23
NLG-		HC	36	1	14.	24.		36	61		
1370	N ⁺ -(L-leucil)-1-metil-D-triptófano	1	8	0	3	5	4	41	6	7	21
NLG-		HC	39	1		12.	-	33	60		
1363	N ⁺ -(L-isoleucil)-1-metil-D-triptofanato de etilo	1	6	0	3	7.1	8	26	4	6	19
NLG-		HC	31	1	19.			41	39		
1334	cloxidrato de N ⁺ -glicil-1-metil-D-triptófano	1	2	0	3	6	28	62	9	9	18
NLG-		HC	32	1	22.	33.		39	39		
1338	1-metil-D-triptofanato de 2,3-dihidro-oxipropilo	1	9	0	5	1	3	92	5	5	17
NLG-		HC	37	1		13.	-	33	38		
1331	O-(1-metil-D-triptofil)-L-serina	1	8	0	3	7.7	3	23	9	8	16
NLG-		HC	38	1		17.		32	37		
1347	N ⁺ -(L-glutamil)-1-metil-D-triptófano	1	4	0	3	10	6	2	6	4	13
NLG-		HC	28	1				33	43	-	
1283	1-metil-D-triptofanato de etilo	1	3	0	3	17	22	27	0	4	11

Tabla 8.2: C_{máx} y AUC para indoximod después de la administración por vía oral a ratas de soluciones de indoximod o sus profármacos

ID del profármaco	Nombre	For ma de sal	MW (g/mo l)	Dosis (mg/kg g)	C _{máx} norm		AUC _{0-∞} norm		% de C _{máx} camb io		% de AUC _{0-∞} camb io	
					x (µM n)	m. (µM)	C _{máx} norm (µM. h)	AUC _{0-∞} norm (µM. h)				
indoximod	1-metil-D-triptófano	HCl	218	10	5.3	3	17.3	0	508	508	0	0
NLG-1573	N ⁺ -(L-fenilalanil)-1-metil-D-triptófano	HCl	402	10	36.4	9	-31	231	425	-16	11.	-16
NLG-1560	N ⁺ -(L-triptofil)-1-metil-D-triptófano	HCl	368	10	37.1	12	-31	246	415	-18	11.	-18
NLG-1569	N ⁺ -(L-glutaminil)-1-metil-D-triptófano	HCl	383	10	34.8	8.5	-31	212	372	-27	14.	-27
NLG-1553	N ⁺ -(L-valil)-1-metil-D-triptófano	HCl	354	10	38.8	2	-18	209	338	-33	14.	-33
NLG-1574	N ⁺ -(L-fenilalanil)-1-metil-D-triptofanato de etilo	HCl	430	10	3.4	7.9	-34	167	329	-35	14.	-35

							12.				
NLG-1571	N ⁺ -(L-isoleucil)-1-metil-D-triptófano	HCl	368	10	37.4	5	-28	187	316	-38	
							13.				
NLG-1555	N ⁺ -(L-alanil)-1-metil-D-triptófano	HCl	326	10	39	4	-22	207	310	-35	
	1-metil-N ⁺ -(1-metil-D-triptofil)-D-										
NLG-1549	triptófano	HCl	455	10	31.5	3	-83	126	262	-48	
NLG-1556	1-metil-D-triptofil-L-valina	HCl	354	10	31	1.6	-91	123	202	-60	
NLG-1546	N ⁺ -(D-triptofil)-1-metil-D-triptófano	HCl	441	10	31.6	3.2	-82	90	182	-64	
	1-metil-D-triptofanato de 2-										
NLG-1561	(pípe-ídín-4-il)etilo	HCl	402	10	31.3	2.4	-86	59.9	110	-78	
	N ⁺ -(D-triptofil)-1-metil-D-triptofanato										
NLG-1567	de etilo	HCl	469	10	30	0	-100	0	0	-100	

n: cantidad de ratas usadas para determinar los parámetros farmacocinéticos promedio.

C_{máx} (μM): concentración máxima de indoximod observada en plasma. El valor es el promedio de valores n.

Norm. C_{máx} (μM): concentración promedio máxima de indoximod calculada multiplicando la C_{máx} observada de indoximod en plasma mediante la relación de MW de cada profármaco y la MW de

indoximod y mediante la relación de dosis de indoximod y el profármaco (en mg/kg). Esto normaliza la $C_{\text{máx}}$ a la misma dosis molar ($\mu\text{mol/kg}$).

% cambio en norm. $C_{\text{máx}}$: Calculado como $[C_{\text{max}}(\text{indoximod de profármaco})/C_{\text{máx}}(\text{indoximod de indoximod})-1] \times 100$

$AUC_{(0 \rightarrow \infty)}$ ($\mu\text{M.h}$): Área bajo la curva [indoximod] vs Tiempo observado en plasma. El valor es el promedio de valores n.

Norm. $AUC_{(0 \rightarrow \infty)}$ ($\mu\text{M.h}$): AUC promedio calculado multiplicando la $AUC_{(0 \rightarrow \infty)}$ observada de indoximod en plasma mediante la relación de MW de cada profármaco y la MW de indoximod y mediante la relación de dosis de indoximod y el profármaco (en mg/kg). Esto normaliza la AUC a la misma dosis molar ($\mu\text{mol/kg}$).

% de cambio en $AUC_{(0 \rightarrow \infty)}$: Calculado como $[AUC_{(0 \rightarrow \infty)}(\text{indoximod de profármaco})/AUC_{(0 \rightarrow \infty)}(\text{indoximod de indoximod})-1] \times 100$

Tabla 8.3: Parámetros farmacocinéticos para indoximod después de la administración por vía oral a ratones o ratas de soluciones de indoximod o sus profármacos

Fármaco/ Profármaco	Nombre	Forma de sal	MW (g/mol)	Dosis (mg/kg)	Vía	Especie	n	T _{max} (h)	t _{1/2} (h)	C _{max} (μM)	C _{max} norm. de dosis (μM)	% de cambio en C _{max} norm.	AUC _{0-∞} (μM·h)	AUC _{0-∞} norm. de dosis (μM·h)	% de aumento en AUC norm.
indoximod	1-metil-D-triptófano	HCl	218	50	PO	Rata	1	8	28	27	27	0%	1523	1523	0%
NLG-1277	N ⁶ -(etoxicarbonil)-1-metil-D-triptófano	FB	290	50	PO	Rata	1	4	25	4.5	6.0	-78%	172	229	-83%
NLG-1278	1-metil-N ⁶ -((neopentiloxi)carbonil)-D-triptófano	FB	333	50	PO	Rata	1	2	27.4	0.10	0.15	-99%	3.6	5.5	-100%
NLG-1280	1-metil-N ⁶ -((neopentiloxi)carbonil)-D-triptófano	FB	290	50	PO	Rata	1	8	30	3.4	7.2	-73%	281	374	-72%
NLG-1283	1-metil-D-triptofanato de etilo	HCl	246	50	PO	Rata	1	6	27	58	66	143%	2645	2988	126%
NLG-1284	1-metil-D-triptofanato de isopropilo	FB	261	50	PO	Rata	1	6	21	23.4	28	4%	877	1051	-21%
NLG-1338	1-metil-D-triptofanato de bencilo	HCl	345	50	PO	Rata	1	8	20	17.8	28	4%	650	1028	-22%
NLG-1546	N ⁶ -(D-triposil)-1-metil-D-triptófano	HCl	441	50	PO	Rata	3	10	58	1.6	3.2	-88%	90	182	-80%
indoximod	1-metil-D-triptófano	FB	218	10	PO	Ratón	10	0.5	1.8	9	9	0%	34	34	0%
indoximod	1-metil-D-triptófano	FB	218	50	PO	Ratón	10	1	2.7	30	30	0%	137	137	0%
indoximod	1-metil-D-triptófano	HCl	218	50	PO	Ratón	7	1	2.2	16	16	-47%	61	61	-55%
indoximod	1-metil-D-triptófano	FB	218	100	PO	Ratón	10	1	3.5	43	43	0%	325	325	0%
NLG-1626	1-metil-D-triptofanato de 2,3-dihidroxiisopropilo	H ₂ PO ₄	390	13.3	PO	Ratón	10	0.5	4.6	13.3	18	99%	44	59	74%
NLG-1626	1-metil-D-triptofanato de 2,3-dihidroxiisopropilo	H ₂ PO ₄	390	66.5	PO	Ratón	10	0.75	4.4	49.1	66	120%	162	218	59%
NLG-1626	1-metil-D-triptofanato de 2,3-dihidroxiisopropilo	H ₂ PO ₄	390	133	PO	Ratón	10	0.75	3.7	71	96	122%	242	326	0%
NLG-1665	N ⁶ -(L-leucil)-1-metil-D-triptofanato de etilo	H ₂ PO ₄	457	14	PO	Ratón	10	0.5	1.5	6.5	10	8%	19	28	-18%
NLG-1665	N ⁶ -(L-leucil)-1-metil-D-triptofanato de etilo	H ₂ PO ₄	457	70	PO	Ratón	10	0.75	2.3	33.3	50	66%	98	147	7%
NLG-1665	N ⁶ -(L-leucil)-1-metil-D-triptofanato de etilo	H ₂ PO ₄	457	140	PO	Ratón	10	0.5	2.7	77.6	116	170%	168	252	-23%
NLG-1277	N ⁶ -(etoxicarbonil)-1-metil-D-triptófano	FB	290	50	PO	Ratón	7	0.5	1.1	0.13	0.17	-99%	0.29	0.39	-100%
NLG-1280	1-metil-N ⁶ -((neopentiloxi)carbonil)-D-triptófano	FB	290	50	PO	Ratón	7	NA	NA	BLQ	BLQ	-100%	0	0.0	-100%
NLG-1283	1-metil-D-triptofanato de etilo	HCl	246	50	PO	Ratón	7	0.25	3.9	24	27.1	-10%	27	30.5	-78%
NLG-1284	1-metil-D-triptofanato de isopropilo	FB	261	50	PO	Ratón	7	0.5	4.4	70	84	180%	218	261	91%

Tabla 9.1a: Composiciones de cápsula - Dosificación oral de ratas

Ingrediente	Nombre	Forma de sal	Dosis (µmol/cápsula)	Cápsulas/rata	% p/p				
					activo	lina	monohidrato	sa	de magnesio
indoximod	1-metil-D-tryptófano	base libre	11	1	12.5	37.3	37.3	12.0	1.0
indoximod	1-metil-D-tryptófano	base libre	28	2	31.3	27.8	27.8	12.3	1.0
indoximod	1-metil-D-tryptófano	base libre	50	3	100.0	0	0	0	0
NLG-1676	N ⁺ -(L-lisil)-1-metil-D-tryptófano	base libre	11	1	19.8	33.0	33.0	13.2	1.0
NLG-1348	N ⁺ -(L-lisil)-	HCl	11	1	24.0	32.5	32.5	10.0	1.0

	Ingrediente			Forma de sal	Código	(μmol/cápsula)	Código	Cápsulas/caja	% p/p				
	activo	Nombre							activo	linala	monohidrato	sa	de magnesio
5		1-metil-											
		D-											
		triptófano											
		no											
10		N ⁺ -(L-											
		lisil)-1-											
	NLG-	11211)-1-							23.	31.	31.	10.	1.
	1669	metil-D-	H ₂ SO ₄		11		1		3	3	3	3	0
		triptófano											
		o											
		N ⁺ -(L-											
15		11211)-1-											
	NLG-	11211)-1-							31.	29.	29.		1
	1670	metil-D-	H ₂ PO ₄		11		1		1	0	0	9.9	.
		triptófano											0
		N ⁺ -(L-											
		leucil)-1-											
20		11211)-1-											
	NLG-	11211)-1-							22.	32.	32.		1
	1354	metil-D-	HCl		11		1		7	0	0	12.3	.
		triptofanato											0
		o de etilo											
		N ⁺ -(L-											
	NLG-	11211)-1-							37.	16.	16.		1
	1354	leucil)-1-	HCl		28		2		6	2	2	10.0	.

Ingrediente			Forma de sal	(µmol/cápsula)	la)	cápsulas/ra	a p/p				
activo	Nombre	activo					lina	monohidrato	aa	de magnesio	
NLG-1564	metil-D- triptofanat o de etilo N ⁺ - (L- leucil)-l-	HCl	50	3	100	0	0	0	0	0	
NLG-1665	metil-D- triptofanat o de etilo N ⁺ - (L- leucil)-l-	H ₂ PO ₄	11	1	26.	30.	30.	11.5	.	1	
NLG-1665	metil-D- triptofanat o de etilo N ⁺ - (L- leucil)-l-	H ₂ PO ₄	28	2	33.	17.	17.	10.5	.	1	
	metil-D- triptofanat o de etilo				1	7	7			0	

		lo							
		1-metil-D-							
		triptofanato							
5	NLG- 1626	da 2,3- H ₂ PO ₄	2 8	2	33.	16.	16.	9.6	1.
		dihidroxiopropi			8	7	7		0
		lo							
		1-metil-D-							
		triptofanato							
10	NLG- 1627	da 2,3- CH ₃ SO ₃ H	1 1	1	22.	32.	32.	12.	1.
		dihidroxiopropi			2	3	3	3	0
		lo							
		1-metil-D-							
		triptofanato							
15	NLG- 1628	da 2,3- H ₂ PO ₄	1 1	1	19.	33.	33.	12.	1.
		dihidroxiopropi			6	3	3	4	0
		lo							
		N ⁺ -(L-							
		glutaminil)-1-							
	NLG- 1672	base metil-D- libre	1 1	1	21.	32.	32.	12.	1.
		triptofanato			4	3	3	3	0
		da etilo							
20	NLG- 1366	N ⁺ -(L-	1 1	1	23.	31.	31.	13.	1.
		glutaminil)-1- HCl			3	3	3	0	0
		metil-D-							

5

10

15

20

		triptofanato								
		de etilo								
		N ⁺ -(L-								
		glutaminil)-1-								
NLG-		metil-D-	H ₂ PO ₄	1	1	27.	30.	30.	10.	1.
1629				1		1	3	3	9	0
		triptofanato								
		de etilo								
		N ⁺ -(L-								
		glutaminil)-1-								
NLG-		metil-D-	H ₂ SO ₄	1	1	24.	31.	31.	12.	1.
1630				1		3	2	2	2	0
		triptofanato								
		de etilo								
		N ⁺ -(L-								
		glutaminil)-1-								
NLG-		metil-D-	CH ₃ SO ₃ H	1	1	26.	30.	30.	12.	1.
1631				1		3	0	0	1	0
		triptofanato								
		de etilo								

Tabla 9.1b: Composiciones de cápsula - Dosificación oral de ratas

Ingre dient e activ o	Nombre	Forma de sal	Dosis (μ mol/cápsula)	* p/p				
				ingrediente activo	microcristalina	monohidrato	Croscarmellose	magnesio
NLG- 1563	1-metil-D-triptofanato de piperidin-4- ilmetilo	HCl	11	1	2	3	3	1
					2	2	2	2
					.	.	.	.
					2	0	0	8
NLG- 1664	1-metil-D-triptofanato de piperidin-4- ilmetilo	H ₂ PO ₄	11	1	2	2	2	1
					9	8	8	2
					.	.	.	.
					3	8	8	2
NLG- 1663	1-metil-D-triptofanato de piperidin-4- ilmetilo	H ₂ SO ₄	11	1	2	2	2	1
					7	9	9	2
					.	.	.	.
					6	5	5	5
NLG- 1585	N ⁺ -((R)-1-etoxi-3-(1- metil-1H-indol-3-il)- 1-oxopropion-2-il)-L- asparaginato	HCl	11	1	2	3	3	1
					3	1	1	2
					.	.	.	.
					6	5	5	4
NLG- 1554	Clohidrato de N ⁺ - glicil-1-metil-D-	HCl	11	1	1	3	3	1
					7	3	3	4

5

10

15

20

Ingre- dient e activ o	Nombre	Forma de sal	Dosis (µmol/cápsula)	% p/p				
				Ingrediente activo cápsula/ceta	microcristalina	monohidrato	Croscarmelosa	magnesio
	triptófano			.	.	.	.	0
				9	5	5	1	
NLG- 1677	Clohidrato de N ⁺ - glicil-1-metil-D- triptófano	H ₂ PO ₄	11 1	2	3	3	1	0
				2	1	1	3	.
				.	.	.	.	9
				2	7	7	4	
				2	3	3	1	1
NLG- 3272	N ⁺ -(L-metionil)-1- metil-D-triptofanato de etilo	H ₂ PO ₄	11 1	7	0	0	1	.
				.	.	.	.	0
				2	4	4	0	
				4	2	2		0
NLG- 3272	N ⁺ -(L-metionil)-1- metil-D-triptofanato de etilo	H ₂ PO ₄	28 2	8	1	1		.
				.	.	.	.	7
				3	6	6		
				2	3	3	1	1
NLG- 3272	N ⁺ -(L-metionil)-1- metil-D-triptofanato de etilo	HCl	11 1	3	1	1	1	.
				.	.	.	.	0
				7	9	9	3	

101520

NLG-	N ⁺ -(L-metionil)-l-metil-D-	H ₂ P	2	45	22	22	8.	0.
3380	triptófano	Cl	2					
			8	.6	.7	.7	2	7

5

Tabla 9.2: Composiciones de cápsula - Dosificación oral de monos

Ingrediente activo			Dosis (µmol/cápsula)	% p/p				
				Ingrediente activo	microcristalina	Manitol	Croscarmelosa	magnesio
Nombre	Forma de sal							
index 1-metil-D-triptófano inod	base libre	1	458	1	1		5	0
		7		2	2	.	.	
		0		.	.	0	0	
		3	5	5				
		1	1		5	0		
		7	2	2	.	.		
index 1-metil-D-triptófano inod	base libre	103	4	7	2	2		
		0		.	.	0	0	
		5		5				
		1	1		5	0		
		7	2	2	.	.		
		0	.	.	0	0		
NLG- 1564	N ⁺ -(L-leucil)-l-metil-D-triptofanato de etilo HCl	1	458	1	1		5	0
		7		2	2	.	.	
		0		.	.	0	0	
		3	5	5				
		1	1		5	0		
		7	2	2	.	.		
NLG- 1564	N ⁺ -(L-leucil)-l-metil-D-triptofanato de etilo HCl	103	4	7	2	2		
		0		.	.	0	0	
		5		5				
		1	1		5	0		
		7	2	2	.	.		
		0	.	.	0	0		

NLG-3272	N ⁺ -(L-metionil)-l-metil-D-triptofanato de HCl	458	1	7	1	1	5	0
			,	0	2	2	.	.
Ingrediente activo		Forma de sal	peso (µmol/cápsula) cápsulas	% p/p				
Nombre				ingrediente activo	microcristalina	Manitol	Croscarmelosa	magnesio
	estilo		3	.	.	0	0	
				5	5			
				1	1			
NLG-3272	N ⁺ -(L-metionil)-l-metil-D-triptofanato de HCl	103	4	7	2	2	5	0
		2		0	.	.	.	.
	estilo						0	0
				5	5			

Tabla 10.1: Comparación de $C_{\max}$ y exposición total ($AUC_{0-\infty}$) entre la base libre de indoximod vs sus profármacos en distintas formas de sal después de la administración oral de cápsulas en ratas

Fármaco/ ID	Nombre	Forma de sal	Dosis ($\mu\text{mol/kg}$)	n	t			t		
					$C_{\max}$ (μM)	cambio en $C_{\max}$	Valor p	$AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{M.h}$)	cambio en AUC	Valor p
indoximod	1-metil-D- triptófano	base libre	37	11	15.9 $\pm$ 8	0		390 $\pm$ 166	0	
indoximod	1-metil-D- triptófano	base libre	183	8	20.8 $\pm$ 4	0		1080 $\pm$ 478	0	
indoximod	1-metil-D- triptófano	base libre	300	6	76.2 $\pm$ 23	0		2871 $\pm$ 1379	0	
NLG-1676	N ⁺ -(L-lisil)-1- metil-D- triptófano	base libre	37	4	13.3 $\pm$ 2	-17	0.26	340 $\pm$ 57	-13	0.28
NLG-1548	N ⁺ -(L-lisil)-1- metil-D- triptófano	HCl	37	4	17.2 $\pm$ 9	8	0.39	350 $\pm$ 83	-10	0.33
NLG-1669	N ⁺ -(L-lisil)-1- metil-D- triptófano	H ₂ PO ₄	37	4	15.3 $\pm$ 3	-4	0.44	446 $\pm$ 101	10	0.27
NLG-1670	N ⁺ -(L-lisil)-1- metil-D- triptófano	H ₂ PO ₄	37	4	11.5 $\pm$ 4	4	0.13	325 $\pm$ 61	-17	0.23

	N ⁺ - (L-leucil) -1- metil-D- triptofanato de									
NLG-1864	etilo	HCl	37	4	30.4±10	92	0.003	664±134	70	0.006
	N ⁺ - (L-leucil) -1- metil -D- triptofanato de									
NLG-1864	etilo	HCl	185	8	44.2±10	112	<0.0001	1860±609	87	<0.0001
	N ⁺ - (L-leucil) -1- metil -D- triptofanato de									
NLG-1864	etilo	HCl	500	6	80.0±22	5	0.39	3300±391	15	0.26
	N ⁺ - (L-leucil) -1- metil -D- triptofanato de									
NLG-1865	etilo	H ₃ PO ₄	37	7	29.2±13	84	0.008	628±145	61	0.003
	N ⁺ - (L-leucil) -1- metil -D- triptofanato de									
NLG-1865	etilo	H ₃ PO ₄	185	10	35.3±7	69	0.0001	1433±838	33	0.024
	N ⁺ - (L-leucil) -1- metil -D- triptofanato de									
NLG-1866	etilo	CH ₃ SO ₃ H	37	4	33.6±3	111	0.0004	886±273	127	0.0004
	N ⁺ - (L-leucil) -1- metil -D-									
NLG-1871	metil -D-	Besilato	37	4	20.5±2	29	0.14	365±82	45	0.034

Fármaco/					t			t		
ID			Dosis		Cmáx	cambio		AUC _{0-∞}	cambio	
profármaco	Nombre	Forma de sal	(μmol/kg)	n	(μM)	Cmáx	Valor p	(μM.h)	en AUC	Valor p
	metil -D- triptofanato de etilo N* -(L-leucil)-l- metil -D- triptofanato de									
NLG-1691	etilo	H ₂ SO ₄	37	4	12.2±4	-23	0.19	369±143	-3	0.41

Tabla 10.2: Comparación de $C_{\text{máx}}$ y exposición total ($AUC_{0-\infty}$) entre la base libre de indoximod vs sus profármacos en distintas formas de sal después de la administración oral de cápsulas en ratas

Fármaco/ ID	Nombre	Forma de sal	Dosis ($\mu\text{mol/kg}$)	n	V a l o r		V a l o r	
					$C_{\text{máx}}$ (μM)	$\% \text{ Cambio}$	$AUC_{(0-\infty)}$ ($\mu\text{M}\cdot\text{h}$)	$\% \text{ Cambio en AUC}$
indoximod	1-metil-D-triptófano	base libre	37	1	15.9 $\pm$ 8	0	390 $\pm$ 166	0
indoximod	1- metil-D- triptófano	base libre	185	8	20.8 $\pm$ 4	0	1080 $\pm$ 478	0
indoximod	1- metil-D- triptófano	base libre	500	6	76.2 $\pm$ 25	0	2871 $\pm$ 1379	0

5

10

15

5	NLG-1558	1-metil-D- triptofanato de 2,3- dihidroxi-propilo	HCl	37	4	20.2±5	28	0.16	472±58	21	0.18
	NLG-1626	1-metil-D- triptofanato de 2,3- dihidroxi-propilo	H ₃ PO ₄	37	8	21.7±3	37	0.032	571±95	46	0.0067
	NLG-1626	1-metil-D- triptofanato de 2,3- dihidroxi-propilo	H ₃ PO ₄	185	7	52.8±23	153	0.0002	1896±765	75	0.014
	NLG-1627	1-metil-D- triptofanato de 2,3- dihidroxi-propilo	CH ₃ SO ₃ H	37	4	11.6±5	-27	0.16	285±39	-27	0.12
	NLG-1628	1-metil-D- triptofanato de 2,3- dihidroxi-propilo	H ₂ SO ₄	37	4	17.6±2	2	0.34	472±120	21	0.19
15	NLG-3380	N ^α -(L-metionil)- 1-metil-D- triptófano	HCl	37	8	18.4±7	16	0.25	485±130	24	0.099

5

10

15

NLG-3380	N ^α -(L-metionil)- 1-metil-D- triptófano	HCl	185	8	92.7±6 9	345	0.005	3043±2700	181	0.003
	N ^α -(L-metionil)- 1-metil-D- triptófano	H ₃ PO ₄	185	2	45.4±1 5	118	0.0009	1794±761	66	0.000 02
NLG-3272	N ^α -(L-metionil)- 1-metil-D- triptofanato de etilo	H ₃ PO ₄	37	8	21.0±1 1	32	0.13	400±136	2	0.45
NLG-3272	N ^α -(L-metionil)- 1-metil-D- triptofanato de etilo	H ₃ PO ₄	185	8	31.1±8	49	0.003	1236±498	14	0.27
NLG-3272	N ^α -(L-metionil)- 1-metil-D- triptofanato de etilo	HCl	37	8	19.2±6	21	0.16	439±114	13	0.24
NLG-3272	N ^α -(L-metionil)- 1-metil-D- triptofanato de etilo	HCl	185	8	52.4±1 5	152	<0.000 1	1898±852	76	0.017

N ^α -(L-metionil)- 1-metil-D- triptofanato de										
NLG-3272	etilo	HCl	500	6	121±46	59	0.031	4269±1255	49	0.048

Tabla 10.3: Comparación de C_{máx} y exposición total (AUC_{0-∞}) entre la base libre de indoximod vs sus profármacos en distintas formas de sal después de la administración oral de cápsulas en ratas

ID		Forma		Dosis		C _{máx}		Valo		AUC _(0->∞)		v	
fármaco/profár		Nombre		(μmol/kg)		n		r p		, o en r		a	
maco		de sal		(μmol/kg)		(μM)		C _{máx}		(μM.h)		p	

5

10

15

indoximod	1-metil-D-triptófano	base libre	37	11	15.9±8		390±166
indoximod	1-metil-D-triptófano	base libre	185	8	20.8±4		1080±478
indoximod	1-metil-D-triptófano	base libre	500	6	76.2±25		2871±1379
N ^α -(L-glutaminil)-1-metil-D-triptofanato							
NLG-1672	de etilo	base libre	37	4	16.7±9	5 0.43	327±12 -16 0.24
N ^α -(L-glutaminil)-1-metil-D-triptofanato							
NLG-1566	de etilo	HCl	37	4	17.8±4	12 0.33	386±89 -1 0.48
N ^α -(L-glutaminil)-1-metil-D-triptofanato							
NLG-1629	de etilo	H ₃ PO ₄	37	4	10.9±3	-32 0.12	280±21 -28 0.11
N ^α -(L-glutaminil)-1-metil-D-triptofanato							
NLG-1630	de etilo	H ₂ SO ₄	37	4	19±8	20 0.25	314±105 -20 0.21

NLG-	N ² -(L-glutaminil)-1-metil-D-	CH ₃ SO	3		16.5±				342±9	-	
1631	triptofanato de etilo	H	7	4	6	4	0.45		7	12	0.3
NLG-	1-metil-D-triptofanato de piperidin-		3		4.9±0	-	0.00		180±1	-	0.01
1563	4-ilmetilo	HCl	7	4	.4	69	8		8	54	4
NLG-	1-metil-D-triptofanato de piperidin-		3			-	0.00		141±4	-	0.00
1664	4-ilmetilo	H ₃ PO ₄	7	4	3.3±1	79	4		5	64	6
NLG-	N ² -((R) -1-etoxi-3-(1-metil-1H-indol-		3		19.9±				409±7		
1585	3-il)-1-oxopropan-2-il)-L-	HCl	7	4	6	25	0.18		2	5	0.41
NLG-	Clorhidrato de N ² -glicil-1-metil-D-		3		17.5±				394±1		
1554	triptófano	HCl	7	4	2	10	0.35		03	1	0.48
NLG-	Clorhidrato de N ² -glicil-1-metil-D-		3		15.4±				403±1		
1677	triptófano	H ₃ PO ₄	7	4	5	-3	0.45		53	3	0.45

Tabla 11.1: Comparación de $C_{\max}$ y exposición total ($AUC_{0-\infty}$) entre la base libre de indoximod vs sus profármacos en distintas formas de sal después de la administración oral de cápsulas en monos cynomolgus

ID fármaco/profármaco	Nombre	Forma de sal	Dosis ($\mu\text{mol/kg}$)	n	$C_{\max}$ (nM)		$AUC_{(0-\infty)}$ (nM.h)	
					Valor	Valo r p	Valo r p	Valo r p
indoximod	1-metil-D-tryptófano	base libre	92	3	8.2 $\pm$ 0.4		38.5 $\pm$ 4	
indoximod	1-metil-D-tryptófano	base libre	275	3	17.5 $\pm$ 3		74.9 $\pm$ 5	
indoximod	1-metil-D-tryptófano	base libre	875	3	27.8 $\pm$ 8		165 $\pm$ 52	

	Nº	-(L-			51			19	<0.000
NLG-1564	leucil)-1-	HCl	92	3	50.6±8	8	0.0004	114±2	5 1
	metil-D-								
	triptofanato								
	de etilo								
	Nº	-(L-							
	leucil)-1-								
	metil-D-								
	triptofanato				47			51	<0.000
NLG-1564	de etilo	HCl	275	3	101±28	6	0.003	463±36	8 1
	Nº	-(L-							
	leucil)-1-								
	metil-D-				23			853±34	41
NLG-1564	triptofanato	HCl	875	2	92±17	0	0.005	9	6 0.017

ID	fármaco/profármaco	Nombre	Forma sal	Dosis (μmol/kg)	n	C _{máx} (μM)	Cambio C _{máx}	Valor p	AUC _(0-∞) (μM.h)	% cambio en AUC	Valor p
5	NLG-3272	N ^α -(L-metionil)-1-metil-D-triptofanato de etilo	HCl	92	3	33±5	30 5	0.0005	90.7±11	13 6	0.0007
10	NLG-3272	N ^α -(L-metionil)-1-metil-D-triptofanato de etilo	HCl	275	3	88±32	40 2	0.009	370±11	39 3	0.005
15	NLG-3272	N ^α -(L-metionil)-1-metil-D-triptofanato de etilo	HCl	875	3	142±57	41 1	0.013	761±51	36 9	0.059

ID			Dosis		%			AUC _(0-∞)		
fármaco/profármaco			(μmol/kg)		C _{máx}	C _{máx}	Valo	(μM.h)	cambio	valo
Nombre			n		(μM)	C _{máx}	r p	)	en AUC	r p
metil-D- triptofanato de etilo										

5

10

Referencias

1. McGaha, T.L., et ál., *Amino acid catabolism: a pivotal regulator of innate and adaptive immunity*. Immunol Rev, 2012. **249**(1): p. 135-57.
- 5 2. Li, L., et ál., *Altered tryptophan metabolism as a paradigm for good and bad aspects of immune privilege in chronic inflammatory diseases*. Front Immunol, 2012. **3**: p. 109.
- 10 3. Munn, D.H., et ál., *Prevention of allogeneic fetal rejection by tryptophan catabolism*. science, 1998. **281**(5380): p. 1191-3.
4. Muller, A.J., et ál., *Inhibition of indoleamine 2,3-dioxygenase, an immunoregulatory target of the cancer suppression gene Bin1, potentiates cancer chemotherapy*. Nat
15 Med, 2005. **11**(3): p. 312-9.
5. Peterson, A.C., et ál., *Evaluation of functionalized tryptophan derivatives and related compounds as competitive inhibitors of indoleamine 2,3-dioxygenase*. Medicinal Chemistry Research, 1994. **3**: p. 531-544.
- 20 6. Hou, D.Y., et ál., *Inhibition of indoleamine 2,3-dioxygenase in dendritic cells by stereoisomers of 1-methyl-tryptophan correlates with antitumor responses*. Cancer Res, 2007. **67**(2): p. 792-801.
7. Metz, R., et ál., *IDO inhibits a tryptophan sufficiency*

signal that stimulates mTOR: A novel IDO effector pathway targeted by D-1-methyl-tryptophan. *Oncoimmunology*, 2012. **1**(9): p. 1460-1468.

8. Sharma, M.D., et al., *Plasmacytoid dendritic cells from mouse tumor-draining lymph nodes directly activate mature Tregs via indoleamine 2,3-dioxygenase*. *J Clin Invest*, 2007. **117**(9): p. 2570-82.

9. Sharma, M.D., et al., *Indoleamine 2,3-dioxygenase controls conversion of Foxp3+ Tregs to TH17-like cells in tumor-draining lymph nodes*. *Blood*, 2009.

10. Holmgaard, R.B., et al., *Indoleamine 2,3-dioxygenase is a critical resistance mechanism in antitumor T cell immunotherapy targeting CTLA-4*. *J Exp Med*, 2013. **210**(7): p. 1389-402.

11. Munn, D.H., et al., *GCN2 kinase in T cells mediates proliferative arrest and anergy induction in response to indoleamine 2,3-dioxygenase*. *Immunity*, 2005. **22**(5): p. 633-42.

12. Fallarino, F., et al., *The combined effects of tryptophan starvation and tryptophan catabolites down-regulate T cell receptor zeta-chain and induce a regulatory phenotype in naive T cells*. *J Immunol*, 2006. **176**(11): p. 6752-61.

13. Kumar, S., et al., *Structure based development of*

phenylimidazole-derived inhibitors of indoleamine 2,3-dioxygenase. J Med Chem, 2008. **51**(16): p. 4968-77.

14. Banerjee, T., et ál., A key *in vivo* antitumor mechanism of action of natural product-based brassinins is inhibition of indoleamine 2,3-dioxygenase. Oncogene, 2008. **27**(20): p. 2851-7.