

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 777 626**

51 Int. Cl.:

C07D 231/18	(2006.01)	C07D 333/34	(2006.01)
C07D 307/64	(2006.01)	C07D 277/36	(2006.01)
C07D 311/60	(2006.01)	C07D 333/62	(2006.01)
C07D 407/12	(2006.01)	C07D 249/04	(2006.01)
C07D 405/12	(2006.01)	C07D 417/12	(2006.01)
C07D 403/12	(2006.01)	C07D 307/82	(2006.01)
C07D 213/71	(2006.01)	C07C 311/54	(2006.01)
C07D 217/22	(2006.01)	C07C 311/56	(2006.01)
C07D 249/12	(2006.01)	C07D 307/18	(2006.01)
C07D 271/12	(2006.01)	C07D 309/08	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **16.02.2016 PCT/AU2016/050103**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **25.08.2016 WO16131098**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.02.2016 E 16751821 (6)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.01.2020 EP 3259253**

54 Título: **Sulfonilureas y compuestos relacionados y uso de los mismos**

30 Prioridad:

16.02.2015 AU 2015900507

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

05.08.2020

73 Titular/es:

**THE UNIVERSITY OF QUEENSLAND (50.0%)
St.Lucia, Queensland 4072, AU y
THE PROVOST, FELLOWS, FOUNDATION
SCHOLARS, AND THE OTHER MEMBERS OF
BOARD, OF THE COLLEGE OF THE HOLY &
UNIV. TRINITY OF QUEEN ELIZABETH NEAR
DUBLIN (50.0%)**

72 Inventor/es:

**O'NEILL, LUKE;
COLL, REBECCA;
COOPER, MATTHEW;
ROBERTSON, AVRIL y
SCHRODER, KATE**

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 777 626 T3

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

DESCRIPCIÓN

Sulfonilureas y compuestos relacionados y uso de los mismos

5 Campo de la invención

La invención se refiere al campo del tratamiento médico y al diagnóstico de enfermedades. Más particularmente, esta invención se refiere a sulfonilureas novedosas y compuestos relacionados y su uso para en el tratamiento o identificación de enfermedad o afección que responda a la modulación de NLRP3 o la inhibición de la activación de NLRP3 o componentes relacionados del proceso inflamatorio.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Cualquier referencia a la técnica anterior en el presente documento no se debe interpretar como admisión de que dicha técnica constituye conocimiento general común en Australia o en cualquier otra parte.

La familia del receptor de tipo NOD (NLR), el inflamasoma de la proteína 3 que contiene dominio de pirina (NLRP3) es un componente del proceso inflamatorio, y su activación aberrante es patógena en trastornos hereditarios, tales como síndromes periódicos asociados con criopirina (CAPS) y enfermedades complejas, tales como esclerosis múltiple, diabetes tipo 2, enfermedad de Alzheimer y aterosclerosis.

NLRP3 es una molécula de señalización intracelular que detecta muchos factores derivados de patógenos, ambientales y derivados del huésped. Tras activarse, NLRP3 se une a una proteína tipo punto (speck) asociada a la apoptosis que contiene un dominio de reclutamiento y activación de caspasa (ASC). ASC se polimeriza entonces para formar un agregado de gran tamaño conocido como punto de ASC. A su vez, ASC polimerizada interactúa con la cisteína proteasa caspasa 1 para formar un complejo denominado inflamasoma. Esto da como resultado la activación de caspasa-1, que escinde las citocinas proinflamatorias IL-1 β e IL-18 para producir sus formas activas y media un tipo de muerte celular inflamatoria conocida como piroptosis. El punto de ASC también puede reclutar y activar caspasa-8, la cual puede procesar pro-IL-1 β y pro-IL-18 y desencadenar la muerte celular apoptótica.

La caspasa-1 escinde pro-IL-1 β y pro-IL-18 en sus formas activas, que son secretadas por la célula. La caspasa-1 activa también escinde gasdermina-D para desencadenar la piroptosis. A través de su control de la ruta de muerte celular pirotóica, la caspasa-1 también media la liberación de moléculas de alarma tales como IL-33 y la proteína de la caja 1 del grupo de alta movilidad (HMGB1). La caspasa-1 también escinde IL-1R2 intracelular, lo que produce su degradación y permite la liberación de IL-1 α . En las células humanas, la caspasa-1 también puede controlar el procesamiento y la secreción de IL-37. Varios otros sustratos de caspasa-1, tales como los componentes del citoesqueleto y la ruta de la glucólisis, pueden contribuir a la inflamación dependiente de caspasa-1.

Los puntos de ASC dependientes de NLRP3 se liberan en el entorno extracelular donde pueden activar la caspasa-1, inducir el procesamiento de sustratos de caspasa-1 y propagar la inflamación.

Las citocinas activas derivadas de la activación del inflamasoma NLRP3 son importantes impulsores de la inflamación e interactúan con otras rutas de citocinas para conformar la respuesta inmune a la infección y la lesión. Por ejemplo, la señalización de IL-1 β induce la secreción de las citocinas proinflamatorias IL-6 y TNF. IL-1 β e IL-18 se sinergizan con IL-23 para inducir la producción de IL-17 por las células CD4 Th17 de memoria y por los linfocitos T $\gamma\delta$ en ausencia del compromiso del receptor de linfocitos T. IL18 e IL-12 también se sinergizan para inducir la producción de IFN- γ a partir de los linfocitos T de memoria y las células NK que generan una respuesta de Th1.

Otros receptores de reconocimiento de patrones intracelulares (PRR) también son capaces de formar inflamasomas. Estos incluyen otros miembros de la familia NLR tales como NLRP1 y NLRC4, así como PRR no NLR tales como los sensores de ADN bicatenario (ADNds) ausentes en la proteína 16 inducible por gamma-interferón (IFI16) de melanoma 2 (AIM2). El procesamiento de IL-1 β dependiente de NLRP3 también se puede activar mediante una ruta indirecta no canónica aguas abajo de la caspasa-11.

Las enfermedades CAPS heredadas, el síndrome de Muckle-Wells (MWS), el síndrome autoinflamatorio familiar por frío y la enfermedad inflamatoria multisistémica de inicio neonatal son causadas por mutaciones de ganancia de función en NLRP3, definiendo así NLRP3 como un componente crítico del proceso inflamatorio. NLRP3 también se ha implicado en la patogénesis de una serie de enfermedades complejas, en particular, incluyendo trastornos metabólicos tales como diabetes tipo 2, aterosclerosis, obesidad y gota.

60

Está emergiendo un papel para NLRP3 en enfermedades del sistema nervioso central, y también se ha demostrado que las enfermedades pulmonares están influenciadas por NLRP3. Además, NLRP3 tiene un papel en el desarrollo de enfermedad hepática, enfermedad renal y el envejecimiento. Muchas de estas asociaciones se definieron utilizando ratones *Nlrp3^{-/-}*, pero también ha habido información sobre la activación específica de NLRP3 en estas enfermedades.

5 En la diabetes tipo 2, el depósito del polipéptido amiloide de los islotes en el páncreas activa la señalización de NLRP3 e IL-1 β , lo que da como resultado muerte celular e inflamación.

Los tratamientos actuales para enfermedades relacionadas con NLRP3 incluyen agentes biológicos que se dirigen a IL-1. Estos son el antagonista del receptor IL-1 recombinante anakinra, el anticuerpo neutralizador IL-1 β canakinumab
10 y el receptor soluble de señuelo IL-1 rilonacept. Estos enfoques han demostrado ser exitosos en el tratamiento de CAPS, y estos agentes biológicos se han utilizado en ensayos clínicos para otras enfermedades asociadas a IL-1 β .

Se ha demostrado que varias moléculas pequeñas inhiben el inflamasoma NLRP3. La gliburida inhibe la producción de IL-1 β a concentraciones micromolares en respuesta a la activación de NLRP3 pero no NLRC4 o NLRP1. Otros
15 inhibidores de NLRP3 previamente caracterizados incluyen partenolida,

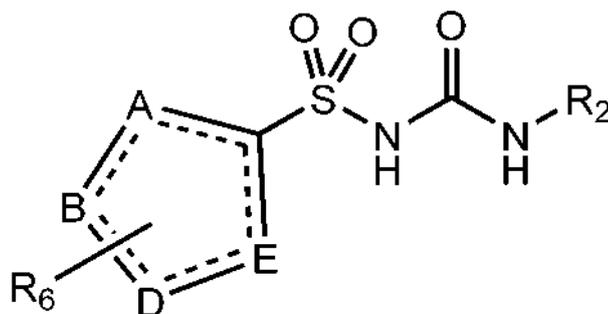
3,4-metilendioxi- β -nitrostireno y dimetilsulfóxido (DMSO), aunque estos agentes tienen una potencia limitada y no son específicos.

20 Se han identificado ciertos compuestos que contienen diarilsulfonilurea como fármacos inhibidores de la liberación de citocinas (CRID) (Perregaux et al.; J. Pharmacol. Exp. Ther. 299, 187-197, 2001). Los CRID son una clase de compuestos que contienen diarilsulfonilurea que inhiben el procesamiento postraduccion de IL-1 β . El procesamiento postraduccion de IL-1 β se acompaña de la activación de caspasa-1 y la muerte celular. Los CRID detienen los monocitos activados para que la caspasa-1 permanezca inactiva y se conserve la latencia de la membrana plasmática.

25 Existe la necesidad de proporcionar compuestos con propiedades farmacológicas y/o fisiológicas y fisicoquímicas mejoradas y/o aquellos que proporcionen una alternativa útil a los compuestos conocidos.

RESUMEN DE LA INVENCION

30 Según un primer aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula (II), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo:



35

Fórmula (II)

donde A, B, D y E se seleccionan independientemente de entre C, N, O, S y Se, pero al menos uno de los mismos es C y al menos uno de los mismos es N;

40 cada línea discontinua puede representar un enlace;

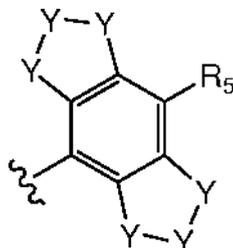
cada aparición de R₆ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, haluro, ciano, alquilo C₁-C₆, alquilamino C₁-C₆, alquilhidroxi C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, alquilfenilo, fenilo, bencilo, éster C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, trifluoroalquilo C₁-C₆ y alcoxi C₁-C₆, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido, según sea apropiado, donde cualquier sustituyente opcional se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo

45 C₁-10; cicloalquilo C₃-6; hidroxialquilo; alcoxi C₁-10; alquenilo C₂-10; alquinilo C₂-10; arilo C₆-C₁₂; ariloxi; heteroarilo; heterociclilo; halo; hidroxilo; alquilo halogenado; amino; alquilamino; arilamino; acilo; amido; CN; NO₂; N₃; CH₂OH; CONH₂; CONR₂₄R₂₅; CO₂R₂₄; CH₂OR₂₄; NHCOR₂₄; NHCO₂R₂₄; alquiltio C₁-3; sulfato; ácido sulfónico; ésteres de sulfonato; ácido fosfónico; fosfato; fosfonato; ésteres de mono-, di-, o trifosfato; tritilo; monometoxitritilo; R₂₄SO;

R₂₄SO₂; CF₃S; CF₃SO₂; y trialquilsililo; donde R₂₄ y R₂₅ se seleccionan cada uno independientemente de entre H o alquilo C1-10; y

R₂ se selecciona de entre un 2,6-dialquilfenilo, un 2,6-dialquil-4-halofenilo, un 2,6-dicicloalquilfenilo, un 2,6-dicicloalquil-4-halofenilo, y:

5



donde cada aparición de Y se selecciona independientemente de entre C, N, S y O, que pueden estar opcionalmente sustituidos, según sea apropiado, donde cualquier sustituyente opcional se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo C1-10; cicloalquilo C3-6; hidroxialquilo; alcoxi C1-10; alqueno C2-10; alquino C2-10; arilo C6-C12; arilo; heteroarilo; heterocicilo; halo; hidroxilo; alquilo halogenado; amino; alquilamino; arilamino; acilo; amido; CN; NO₂; N₃; CH₂OH; CONH₂; CONR₂₄R₂₅; CO₂R₂₄; CH₂OR₂₄; NHCOR₂₄; NHCO₂R₂₄; alquiltio C1-3; sulfato; ácido sulfónico; ésteres de sulfonato; ácido fosfónico; fosfato; fosfonato; ésteres de mono-, di-, o trifosfato; tritilo; monometoxitritilo; R₂₄SO; R₂₄SO₂; CF₃S; CF₃SO₂; y trialquilsililo; donde R₂₄ y R₂₅ se seleccionan cada uno independientemente de entre H o alquilo C1-10; y

R₅ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halo, ciano, amida, sulfonamida, acilo, hidroxilo, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₅ y alcoxi C₁-C₆, todos estos grupos pueden estar opcionalmente sustituidos, según sea apropiado, con halo, ciano o alcoxi C₁-C₆.

20 Según un segundo aspecto de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto del primer aspecto, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo, diluyente y/o excipiente farmacéuticamente aceptable.

25 Un cuarto aspecto de la invención proporciona un compuesto del primer aspecto, o una sal o solvato farmacéuticamente efectivo del mismo, o la composición farmacéutica del segundo aspecto para su uso en el tratamiento o prevención de una enfermedad, trastorno o afección.

30 Un quinto aspecto de la invención proporciona el uso de un compuesto del primer aspecto, o una sal o solvato farmacéuticamente efectivo del mismo, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de una enfermedad, trastorno o afección.

En una realización, la enfermedad, trastorno o afección responde a la inhibición de la activación del inflammasoma NLRP3.

35 En realizaciones no limitantes particulares de los aspectos anteriores, la enfermedad, trastorno o afección es una enfermedad, trastorno o afección del sistema inmune, el sistema cardiovascular, el sistema endocrino, el tracto gastrointestinal, el sistema renal, el sistema respiratorio, el sistema nervioso central, es un cáncer u otra neoplasia maligna y/o es causada o está asociada a un patógeno.

40 En un sexto aspecto de la invención, se proporciona un compuesto del primer aspecto, o una sal o solvato farmacéuticamente efectivo del mismo, o la composición farmacéutica del segundo aspecto para su uso en el diagnóstico de una enfermedad, trastorno o afección en un mamífero que incluye la etapa de administrar un compuesto marcado de la invención, o una sal o solvato farmacéuticamente efectivo del mismo, al mamífero o a una muestra biológica obtenida del mamífero para facilitar el diagnóstico de la enfermedad, trastorno o afección en el mamífero.

45

Las diversas características y realizaciones de la presente invención, mencionadas en las secciones individuales anteriores, se aplican, según sea apropiado, a otras secciones, *mutatis mutandis*. En consecuencia, las características especificadas en una sección se pueden combinar con características especificadas en otras secciones, según corresponda.

50

Otras características y ventajas de la presente invención serán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

Para que la invención pueda entenderse fácilmente y ponerse en práctica, se describirán ahora realizaciones preferidas a modo de ejemplo con referencia a las figuras adjuntas, donde:

Las figuras 1A a 1C son una serie de representaciones gráficas de las concentraciones plasmáticas de una sulfonilurea conocida (MCC950) después de diferentes niveles de dosificación en ratones; y

10 las figuras 2A a 2C son una serie de representaciones gráficas de las concentraciones plasmáticas de una sulfonilurea de la presente invención (MCC7840) después de diferentes niveles de dosificación en ratones.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

15 La presente invención se basa, al menos en parte, en el hallazgo de que ciertas sulfonilureas y compuestos relacionados tienen propiedades ventajosas y muestran actividad útil en la inhibición de la activación del inflammasoma NLRP3 y/o la inhibición de IL-1 β y/o IL-17 y/o IL-18, y/o IL-1 α , y/o IL-37, y/o IL-33, así como en la interferencia o modulación de la actividad de los linfocitos T auxiliares tales como Th17. Particularmente, los compuestos de la invención son útiles en el tratamiento de una amplia gama de trastornos en los que el proceso de inflamación, o el inflammasoma NLRP3 y/o IL-1 β y/o IL-17 y/o IL-18, y/o IL-1 α , y/o IL-37, y/o IL-33 y/o las células Th17 desempeñan un papel.

La evidencia de pacientes humanos con CAPS y modelos de CAPS en ratones ha llevado a los presentes inventores a creer que la inhibición de NLRP3 será un tratamiento superior sobre los productos biológicos de IL-1, ya que la inhibición de todos los procesos dependientes de NLRP3 será más efectivo que la inhibición de un proceso único dependiente de NLRP3, tal como la señalización de IL-1.

Los individuos con CAPS muestran secreción desregulada tanto de IL-1 β como de IL-18, y los pacientes con CAPS tratados con productos biológicos anti-IL-1 tienen enfermedad residual. Los síntomas, tales como el sobrecrecimiento óseo y la deformidad articular no se previenen con los productos biológicos de IL-1. Además, los síntomas que involucran al sistema nervioso central, tal como la pérdida de audición, son difíciles de controlar con los productos biológicos de IL-1, que parecen penetrar poco en el sistema nervioso central. Los estudios en modelos de ratón de CAPS indican que la deficiencia en la señalización de IL-1 o IL-18 en solitario es insuficiente para bloquear la inflamación sistémica, particularmente en animales de más edad. En un modelo grave de CAPS, solo una pérdida completa de la señalización de caspasa-1 rescató completamente la enfermedad.

La inhibición específica de NLRP3 por los compuestos que contienen sulfonurea, tales como los del primer aspecto, puede bloquear todos los procesos aguas abajo de NLRP3, incluida la formación de puntos de ASC y la activación de caspasa-8 y caspasa-1. En consecuencia, la inhibición de NLRP3 bloqueará todos los procesos dependientes de caspasa-1, tal como el procesamiento y secreción de IL-1 β , IL-18 e IL-37, la escisión de gasdermina D, la piroptosis y la liberación de IL-1 α , IL-33 y HMGB. Además, se bloqueará la liberación extracelular dependiente de NLRP3 del punto de ASC, y se evitará la escisión de pro-IL-1 β y pro-IL-18 dependiente de caspasa-8 y la muerte celular apoptótica. Por lo tanto, la inhibición específica de NLRP3 por los compuestos del primer aspecto evitará múltiples señales inflamatorias aguas abajo y, por lo tanto, debería probar una terapia antiinflamatoria más efectiva que el bloqueo de IL-1 en solitario.

Los productos biológicos anti-IL-1 bloquean la IL-1 derivada de fuentes independientes de NLRP3, dicha IL-1 producida por otros inflammasomas (por ejemplo, NLRC4, NLRP1, NLRP6, AIM2), y la IL-1 generada por las últimas rutas puede ser importante para la defensa del huésped contra patógenos. Por ejemplo, los pacientes que reciben antagonistas de IL-1/IL-1R exhiben una mayor incidencia de infecciones de las vías aéreas superiores. Por lo tanto, la inhibición específica de NLRP3 por los presentes compuestos puede ejercer una inmunosupresión menos generalizada en comparación con los productos biológicos anti-IL-1.

Las IL-1 β e IL-18, generadas por el eje Nlrp3/caspasa-1, desempeñan funciones críticas en la activación de la producción de IL-17 por las células CD4 Th17 y los linfocitos $\gamma\delta$. IL-1 β e IL-18 se sinergizan con IL-23 para inducir la producción de IL-17 por las células CD4 Th17 de memoria y por los linfocitos T $\gamma\delta$ en ausencia de compromiso de TCR. La IL-17 impulsada por IL-1 también se ha implicado en psoriasis, diabetes tipo I, artritis reumatoide, diabetes mellitus tipo 2, aterosclerosis, obesidad, gota y, recientemente, asma.

60 En esencia, se ha demostrado que cada una de estas enfermedades implica la activación de macrófagos tisulares,

células dendríticas o microglía cerebral, impulsadas por alarminas solubles, o la fagocitosis frustrada de metabolitos que se acumulan extracelularmente. NLRP3 detecta estos eventos, lo que lleva a la liberación de IL-1, desencadenando inflamación para eliminar el material ofensivo. La enfermedad aparecerá si este proceso se vuelve crónico o se sobreactiva, lo que explica por qué se ha demostrado que tantas enfermedades involucran NLRP3. Los inhibidores que actúan para prevenir la activación de NLRP3, por lo tanto, pueden tener utilidad en enfermedades impulsadas por IL-17, así como en enfermedades impulsadas por IL-1.

En esta memoria descriptiva de patente, los términos "comprende", "que comprende", "incluye", "que incluye" o términos similares pretenden referirse a una inclusión no exclusiva, de modo que un procedimiento o composición que comprende una lista de elementos no incluye esos elementos únicamente, sino que puede incluir también otros elementos no enumerados.

A menos que se definan de otro modo, todos los términos técnicos y científicos usados en el presente documento tienen el mismo significado que se entenderá habitualmente por los expertos en la técnica a la que pertenece esta invención.

El término "sal farmacéuticamente aceptable", como se usa en el presente documento, se refiere a sales que son toxicológicamente seguras para administración sistémica o localizada, tales como sales preparadas a partir de bases o ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables que incluyen bases inorgánicas u orgánicas y ácidos inorgánicos u orgánicos. Las sales farmacéuticamente aceptables pueden seleccionarse del grupo que incluye sales alcalinas y alcalinotérricas, de amonio, aluminio, hierro, amina, glucosamina, cloruro, sulfato, sulfonato, bisulfato, nitrato, citrato, tartrato, bitarato, fosfato, carbonato, bicarbonato, malato, maleato, napsilato, fumarato, succinato, acetato, benzoato, tereftalato, palmoato, piperazina, pectinato y S-metil metionina, y similares.

El término "alquilo" se refiere a un sustituyente alquilo de cadena lineal o ramificada que contiene, por ejemplo, de 1 a aproximadamente 12 átomos de carbono, preferentemente de 1 a aproximadamente 9 átomos de carbono, más preferentemente de 1 a aproximadamente 6 átomos de carbono, incluso más preferentemente de 1 a aproximadamente 4 átomos de carbono, aún más preferentemente de 1 a 2 átomos de carbono. Los ejemplos de dichos sustituyentes pueden seleccionarse del grupo que consiste en metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, pentilo, isoamilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, hexilo, heptilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 4-metilpentilo, 2-etilbutilo, 3-etilbutilo, octilo, nonilo, decilo, undecilo, dodecilo, y similares. El número de carbonos al que se hace referencia se refiere al esqueleto de carbono y a la ramificación de carbono, pero no incluye átomos de carbono pertenecientes a ningún sustituyente, por ejemplo, los átomos de carbono de un sustituyente alcoxi que se ramifica fuera de la cadena de carbono principal. Alquilo sustituido incluye alquilo sustituido con uno o más restos seleccionados del grupo que consiste en halo (por ejemplo, Cl, F, Br e I); alquilo halogenado (por ejemplo, CF₃, 2-Br-etilo, CH₂F, CH₂Cl, CH₂CF₃ o CF₂CF₃); hidroxilo; amino; carboxilato; carboxamido; alquilamino; arilamino; alcoxi; ariloxi; nitro; azido; ciano; tio; ácido sulfónico; sulfato; ácido fosfónico; fosfato; y fosfonato, así como los descritos en la definición de "opcionalmente sustituido".

El término "alqueno" se refiere a grupos hidrocarburo lineales o ramificados insaturados opcionalmente sustituidos, que tienen de 2 a 12 átomos de carbono, preferentemente de 2 a 9 átomos de carbono, más preferentemente de 2 a 6 átomos de carbono y que tienen al menos un doble enlace carbono-carbono. Cuando sea apropiado, el grupo alqueno puede tener un número especificado de átomos de carbono, por ejemplo, alqueno C₂-C₆ que incluye grupos alqueno que tienen 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono en disposiciones lineales o ramificadas. El número de carbonos al que se hace referencia se refiere al esqueleto de carbono y a la ramificación de carbono, pero no incluye átomos de carbono que pertenecen a cualquier sustituyente. Los ejemplos de dichos sustituyentes pueden seleccionarse del grupo que consiste en etenilo, propenilo, isopropenilo, butenilo, s- y t-butenilo, pentenilo, hexenilo, hept-1,3-dieno, hex-1,3-dieno, non-1,3,5-trieno y similares. Alqueno sustituido incluye alqueno sustituido con uno o más restos seleccionados del grupo que consiste en halo (por ejemplo, Cl, F, Br e I); alquilo halogenado (por ejemplo, CF₃, 2-Br-etilo, CH₂F, CH₂Cl, CH₂CF₃ o CF₂CF₃); hidroxilo; amino; carboxilato; carboxamido; alquilamino; arilamino; alcoxi; ariloxi; nitro; azido; ciano; tio; ácido sulfónico; sulfato; ácido fosfónico; fosfato; y fosfonato, así como los descritos en la definición de "opcionalmente sustituido".

El término "alcoxi", como se usa en el presente documento, significa grupos alquilo de cadena lineal o ramificada unidos por un átomo de oxígeno (es decir, -O-alquilo), donde el alquilo es como se ha descrito anteriormente. En realizaciones particulares, alcoxi se refiere a grupos unidos a oxígeno que comprenden de 1 a 10 átomos de carbono ("alcoxi C1-10"). En realizaciones adicionales, alcoxi se refiere a grupos unidos a oxígeno que comprenden de 1 a 8 átomos de carbono ("alcoxi C1-8"), de 1 a 6 átomos de carbono ("alcoxi C1-6"), de 1 a 4 átomos de carbono ("alcoxi C1-4") o de 1 a 3 átomos de carbono ("alcoxi C1-3").

60

Los términos "cicloalquilo" y "cicloalquenilo" se refieren a grupos de carbono monocíclicos, bicíclicos o tricíclicos saturados e insaturados opcionalmente sustituidos. Cuando sea apropiado, el grupo cicloalquilo o cicloalquenilo puede tener un número especificado de átomos de carbono, por ejemplo, cicloalquilo o cicloalquenilo C₃-C₆ incluye, dentro de su alcance, un grupo carbocíclico que tiene 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono. Los ejemplos de dichos sustituyentes pueden seleccionarse del grupo que consiste en ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, ciclohexadienilo y similares. Cicloalquilo o cicloalquenilo sustituido incluye sustituciones con uno o más restos seleccionados del grupo que consiste en halo (por ejemplo, Cl, F, Br e I); alquilo halogenado (por ejemplo, CF₃, 2-Br-etilo, CH₂F, CH₂Cl, CH₂CF₃ o CF₂CF₃); hidroxilo; amino; carboxilato; carboxamido; alquilamino; arilamino; alcoxi; ariloxi; nitro; azido; ciano; tio; ácido sulfónico; sulfato; ácido fosfónico; fosfato; y fosfonato, así como los descritos en la definición de "opcionalmente sustituido".

El término "alquiltio", como se usa en el presente documento, significa un grupo tio con uno o más sustituyentes alquilo, donde alquilo se define como anteriormente.

El término "amino", como se usa en el presente documento, significa un resto representado por la estructura NR₂₃, e incluye aminas primarias y aminas secundarias y terciarias sustituidas por alquilo (es decir, alquilamino). Por lo tanto, R₂₃ puede representar, por ejemplo, dos átomos de hidrógeno, dos restos alquilo, o un átomo de hidrógeno y un resto alquilo.

El término "arilo" se refiere a un anillo de carbono estable monocíclico, bicíclico o tricíclico de hasta 8 miembros en cada anillo, donde al menos un anillo es aromático como se definido por la regla Hückel 4n+2. El término incluye sistemas policíclicos que comprenden anillos de carbono saturados o heteroarilo o grupos heterocíclicos siempre que al menos un anillo sea arilo, como se describe.

Los términos "aralquilo" y "arilalquilo", como se usan en el presente documento, significan un grupo arilo, como se ha definido anteriormente, unido a la molécula a través de un grupo alquilo como se ha definido anteriormente.

El término "heteroarilo" se refiere a un grupo arilo que contiene uno o más (particularmente uno a cuatro) átomos diferentes de carbono (particularmente N, O o S) o una combinación de los mismos, cuyo grupo heteroarilo está opcionalmente sustituido en uno o más átomos de carbono o nitrógeno. Los anillos de heteroarilo también pueden fusionarse con uno o más anillos cíclicos de hidrocarburo, heterocíclico, arilo o heteroarilo. Heteroarilo incluye, pero sin limitación, heteroarilos de 5 miembros que tienen un heteroátomo (por ejemplo, tiofenos, pirrol, furanos); heteroarilos de 5 miembros que tienen dos heteroátomos en las posiciones 1,2 o 1,3 (por ejemplo, oxazoles, pirazoles, imidazoles, tiazoles, purinas); heteroarilos de 5 miembros que tienen tres heteroátomos (por ejemplo, triazoles, tiadiazoles); heteroarilos de 5 miembros que tienen cuatro heteroátomos (por ejemplo, tetrazoles); heteroarilos de 6 miembros con un heteroátomo (por ejemplo, piridina, quinolina, isoquinolina, fenantrina, 5,6-cicloheptenopiridina); heteroarilos de 6 miembros con dos heteroátomos (por ejemplo, piridazinas, cinolinas, ftalazinas, pirazinas, pirimidinas, quinazolininas); heretoarilos de 6 miembros con tres heteroátomos (por ejemplo, 1,3,5-triazina); y heteroarilos de 6 miembros con cuatro heteroátomos. "Heteroarilo sustituido" significa un heteroarilo que tiene uno o más grupos no interferentes como sustituyentes y que incluye los definidos en "opcionalmente sustituido".

"Heterociclilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un anillo no aromático que tiene de 5 a 8 átomos en el anillo y de los átomos de 1 a 4 son heteroátomos. Los anillos heterocíclicos también pueden fusionarse con uno o más anillos cíclicos de hidrocarburo, heterocíclico, arilo o heteroarilo. Heterocíclico incluye grupos heterocíclicos parcial y totalmente saturados. Los sistemas heterocíclicos pueden estar unidos a otro resto a través de cualquier número de átomos de carbono o heteroátomos del radical y pueden estar tanto saturados como insaturados. Ejemplos no limitantes de heterocíclico incluyen selenociclos C₄-C₆, pirrolidinilo, pirrolinilo, piranilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, pirazolinilo, ditiolilo, oxatiolilo, dioxanilo, dioxinilo, oxazinilo, azepinilo, diazepinilo, tiazepinilo, oxepinilo y tiapinilo, imidazolinilo, tiomorfolinilo, y similares.

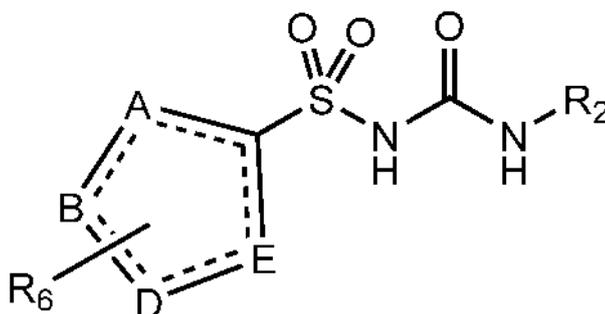
"Opcionalmente sustituido" en referencia a un grupo sustituyente se refiere a grupos de sustituyentes opcionalmente sustituidos con uno o más restos, por ejemplo, los seleccionados del grupo que consiste en alquilo C1-10 opcionalmente sustituido (por ejemplo, alquilo C1-6 opcionalmente sustituido); cicloalquilo C3-6 opcionalmente sustituido (por ejemplo, ciclopropilo opcionalmente sustituido); hidroxialquilo opcionalmente sustituido; alcoxi C1-10 opcionalmente sustituido (por ejemplo, alcoxi C1-6 opcionalmente sustituido); alquenilo C2-10 opcionalmente sustituido; alquinoxilo C2-10 opcionalmente sustituido; alquinoxilo C2-10 opcionalmente sustituido; ariloxi; heteroarilo opcionalmente sustituido; heterociclilo opcionalmente sustituido; halo (por ejemplo, Cl, F, Br e I); hidroxilo; alquilo halogenado (por ejemplo, CF₃, 2-Br-etilo, CH₂F, CH₂CF₃ y CF₂CF₃); amino (por ejemplo, NH₂, NR₁₂H y NR₁₂R₁₃); alquilamino; arilamino; acilo; amido CN; NO₂; N₃; CH₂OH; CONH₂; CONR₂₄R₂₅; CO₂R₂₄; CH₂OR₂₄; NHCOR₂₄; NHCO₂R₂₄; alquiltio C1-3; sulfato; ácido sulfónico; ésteres de sulfonato tales como alquilo o aralquilsulfonilo,

incluyendo metanosulfonilo; ácido fosfónico; fosfato; fosfonato; ésteres de mono, di o trifosfato; tritilo o monometoxitritilo; $R_{24}SO$; $R_{24}SO_2$; CF_3S ; y CF_3SO_2 ; trialquilsililo tal como dimetil-t-butilsililo o difenilmetilsililo; y R_{24} y R_{25} se seleccionan cada uno independientemente de entre H o alquilo C1-10 opcionalmente sustituido, alquilo C1-6 o alquilo C1-4.

5

Siempre que se indique un intervalo del número de átomos en una estructura (por ejemplo, un alquilo, alqueno C1-C₁₂, C1-C₁₀, C1-C₉, C1-C₆, C1-C₄, o C2-C₂₀, C2-C₁₂, C2-C₁₀, C2-C₉, C2-C₈, C2-C₆, C2-C₄, etc.), se contempla específicamente que también se puede usar cualquier subintervalo o número individual de átomos de carbono que esté dentro del intervalo indicado. Por lo tanto, por ejemplo, la mención de un intervalo de 1-12 átomos de carbono (por ejemplo, C1-C₁₂), 1-9 átomos de carbono (por ejemplo, C1-C₉), 1-6 átomos de carbono (por ejemplo, C1-C₆), 1-4 átomos de carbono (por ejemplo, C1-C₄), 1-3 átomos de carbono (por ejemplo, C1-C₃), o 2-8 átomos de carbono (por ejemplo, C2-C₈) como se usa con respecto a cualquier grupo químico (por ejemplo, alquilo, etc.) al que se hace referencia en el presente documento incluye y describe específicamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, y/o 12 átomos de carbono, según sea apropiado, así como cualquier subintervalo de los mismos (por ejemplo, 1-2 átomos de carbono, 1-3 átomos de carbono, 1-4 átomos de carbono, 1-5 átomos de carbono, 1-6 átomos de carbono, 1-7 átomos de carbono, 1-8 átomos de carbono, 1-9 átomos de carbono, 1-10 átomos de carbono, 1-11 átomos de carbono, 1-12 átomos de carbono, 2-3 átomos de carbono, 2-4 átomos de carbono, 2-5 átomos de carbono, 2-6 átomos de carbono, 2-7 átomos de carbono, 2-8 átomos de carbono, 2-9 átomos de carbono, 2-10 átomos de carbono, 2-11 átomos de carbono, 2-12 átomos de carbono, 3-4 átomos de carbono, 3-5 átomos de carbono, 3-6 átomos de carbono, 3-7 átomos de carbono, 3-8 átomos de carbono, 3-9 átomos de carbono, 3-10 átomos de carbono, 3-11 átomos de carbono, 3-12 átomos de carbono, 4-5 átomos de carbono, 4-6 átomos de carbono, 4-7 átomos de carbono, 4-8 átomos de carbono, 4-9 átomos de carbono, 4-10 átomos de carbono, 4-11 átomos de carbono, y/o 4-12 átomos de carbono, etc., según sea apropiado).

Según un primer aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula (II), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo:



30

Fórmula (II)

donde A, B, D y E se seleccionan independientemente de entre C, N, O, S y Se, pero al menos uno de los mismos es C y al menos uno de los mismos es N;

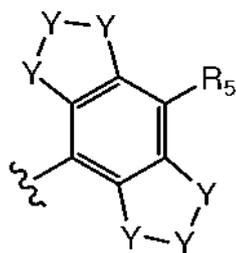
cada línea discontinua puede representar un enlace;

35 cada aparición de R_6 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, haluro, ciano, alquilo C1-C₆, alquilamino C1-C₆, alquilhidroxi C1-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, alquilfenilo, fenilo, bencilo, éster C1-C₆, alqueno C2-C₆, trifluoroalquilo C1-C₆ y alcoxi C1-C₆, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido, según sea apropiado, donde cualquier sustituyente opcional se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo C1-10; cicloalquilo C3-6; hidroxialquilo; alcoxi C1-10; alqueno C2-10; alquinilo C2-10; arilo C6-C12; ariloxi; heteroarilo;

40 heterociclilo; halo; hidroxilo; alquilo halogenado; amino; alquilamino; arilamino; acilo; amido; CN; NO₂; N₃; CH₂OH; CONH₂; CONR₂₄R₂₅; CO₂R₂₄; CH₂OR₂₄; NHCOR₂₄; NHCO₂R₂₄; alquiltio C1-3; sulfato; ácido sulfónico; ésteres de sulfonato; ácido fosfónico; fosfato; fosfonato; ésteres de mono-, di-, o trifosfato; tritilo; monometoxitritilo; $R_{24}SO$; $R_{24}SO_2$; CF_3S ; CF_3SO_2 ; y trialquilsililo; donde R_{24} y R_{25} se seleccionan cada uno independientemente de H o alquilo C1-10; y

45

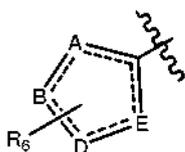
R_2 se selecciona de entre un 2,6-dialquilfenilo, un 2,6-dialquil-4-halofenilo, un 2,6-dicicloalquilfenilo, un 2,6-dicicloalquil-4-halofenilo, y:



5 donde cada aparición de Y se selecciona independientemente de entre C, N, S y O, que pueden estar opcionalmente sustituidos, según sea apropiado, donde cualquier sustituyente opcional se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo C1-10; cicloalquilo C3-6; hidroxialquilo; alcoxi C1-10; alqueno C2-10; alquino C2-10; arilo C6-C12; arilo; heteroarilo; heterociclilo; halo; hidroxilo; alquilo halogenado; amino; alquilamino; arilamino; acilo; amido; CN; NO₂; N₃; CH₂OH; CONH₂; CONR₂₄R₂₅; CO₂R₂₄; CH₂OR₂₄; NHCOR₂₄; NHCO₂R₂₄; alquiltio C1-3; sulfato; ácido sulfónico; ésteres de sulfonato; ácido fosfónico; fosfato; fosfonato; ésteres de mono-, di-, o trifosfato; tritilo; monometoxitritilo; R₂₄SO; R₂₄SO₂; CF₃S; CF₃SO₂; y trialquilsililo; donde R₂₄ y R₂₅ se seleccionan cada uno
10 independientemente de entre H o alquilo C1-10; y

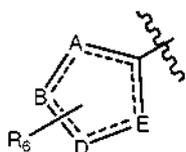
R₅ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halo, ciano, amida, sulfonamida, acilo, hidroxilo, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₅ y alcoxi C₁-C₆, todos estos grupos pueden estar opcionalmente sustituidos, según sea apropiado, con halo, ciano o alcoxi C₁-C₆.

15

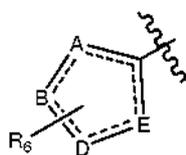


En ciertas realizaciones, se selecciona del grupo que consiste en pirazol, pirrolidina, pirrol, triazol, tetrazol, e imidazol, todos los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos según sea apropiado.

En una realización, A, B, D y E forman un anillo que comprende al menos dos átomos de nitrógeno en el anillo y cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido.
20

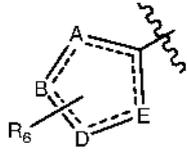


En una realización, se selecciona del grupo que consiste en tetrazol, imidazol, pirrolidina, pirrol, pirazol, y triazol, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido.

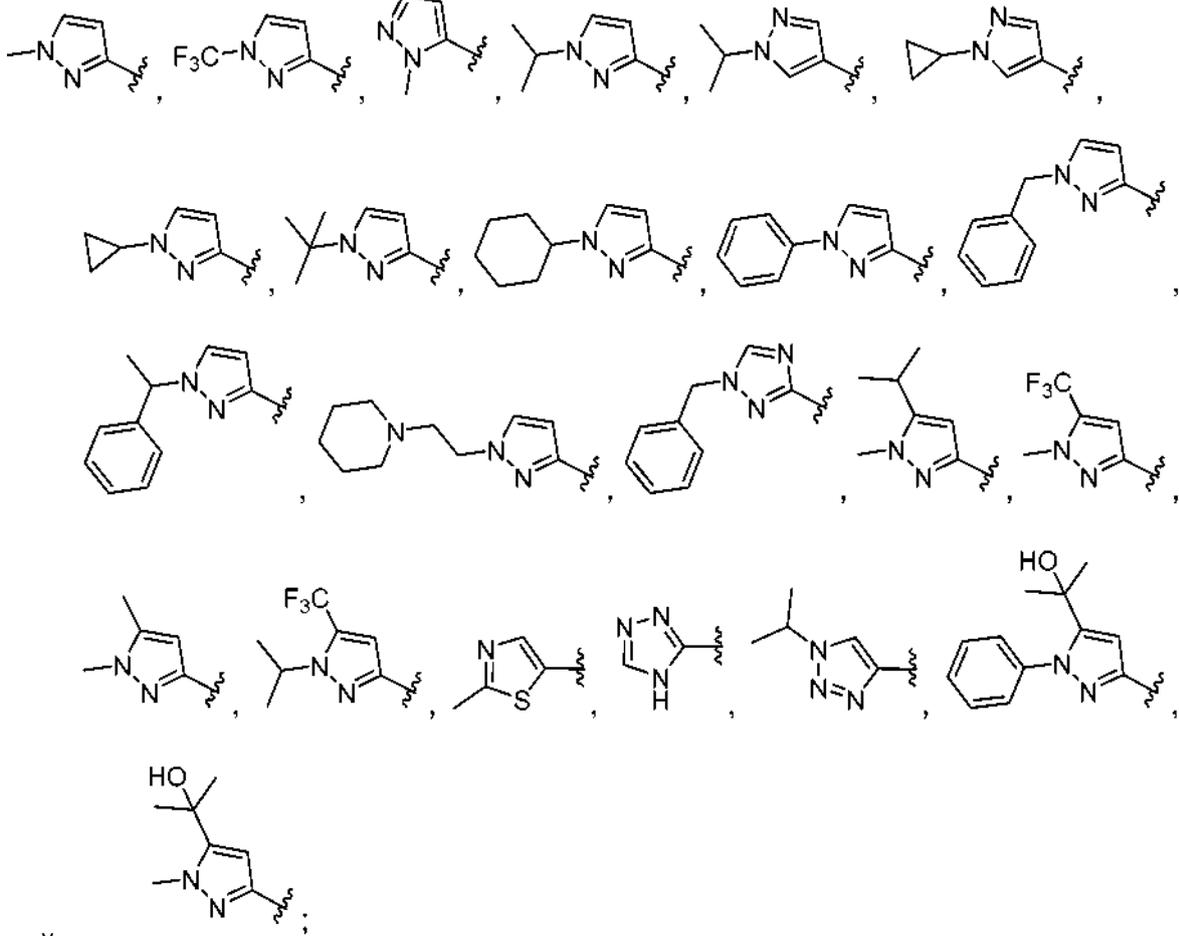


25 En una realización, comprende un selenociclo.

R₂ puede ser un indaceno.

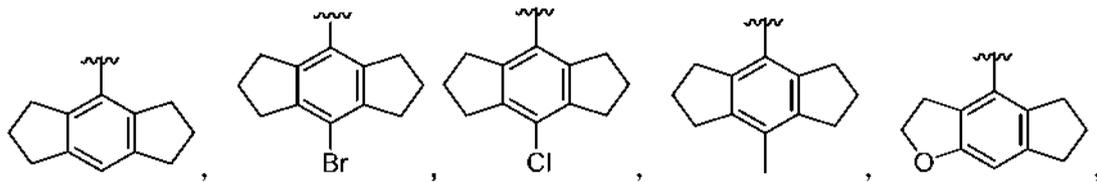


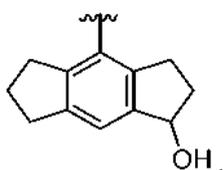
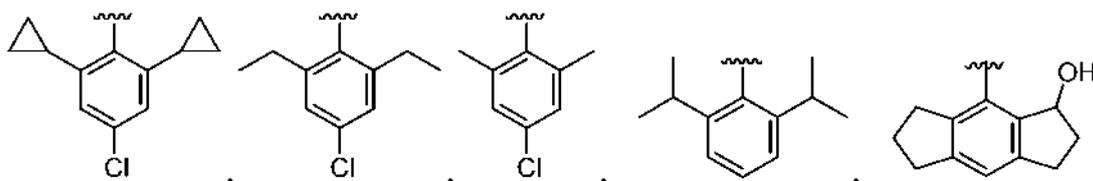
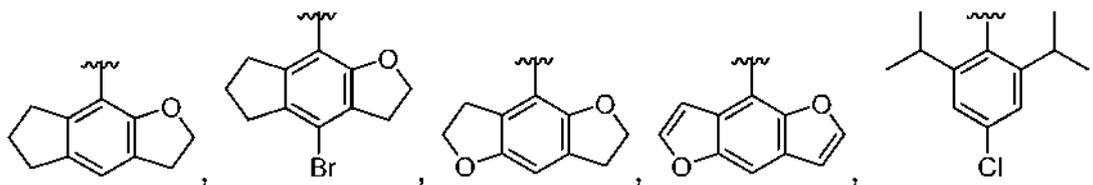
En una realización, se selecciona del grupo que consiste en:



5 y

y para cada uno de dichos grupos, R₂ puede seleccionarse independientemente del grupo que consiste en:



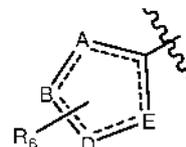


y

De forma adecuada, cada aparición de Y es un carbono y R₅ es hidrógeno o halo.

5

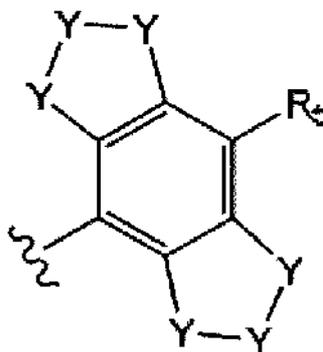
Preferentemente, R₂ se selecciona de un indaceno sustituido o hidrogenado, un 2,6-dialquilfenilo, un 2,6-dialquil-4-halofenilo, un 2,6-dicicloalquilfenilo, y un 2,6-dicicloalquil-4-halofenilo.



En ciertas realizaciones preferidas, y en combinación con cualquier grupo descrito para cualquiera de las fórmulas del primer aspecto, R₂ se selecciona de hexahidroindaceno, 2,6-diisopropilfenilo, 2,6-diisopropil-4-clorofenilo, 2,6-diciclopropilfenilo y 2,6-diciclopropil-4-clorofenilo.

10

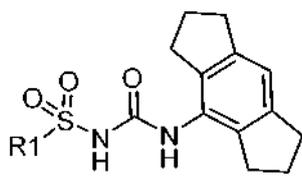
En una realización, R₂ es



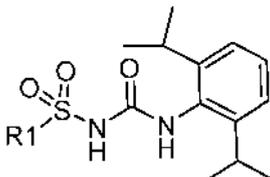
15

donde cada Y es CH y R₅ es H o halógeno, preferentemente R₅ es H.

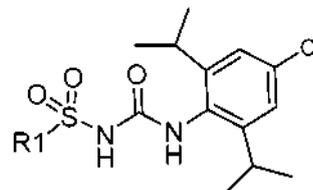
En realizaciones particulares, el compuesto de fórmula (II) puede seleccionarse de un compuesto de fórmula (Ia), (Ib) y (Ic), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo:



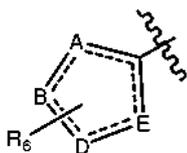
Fórmula (Ia)



Fórmula (Ib)



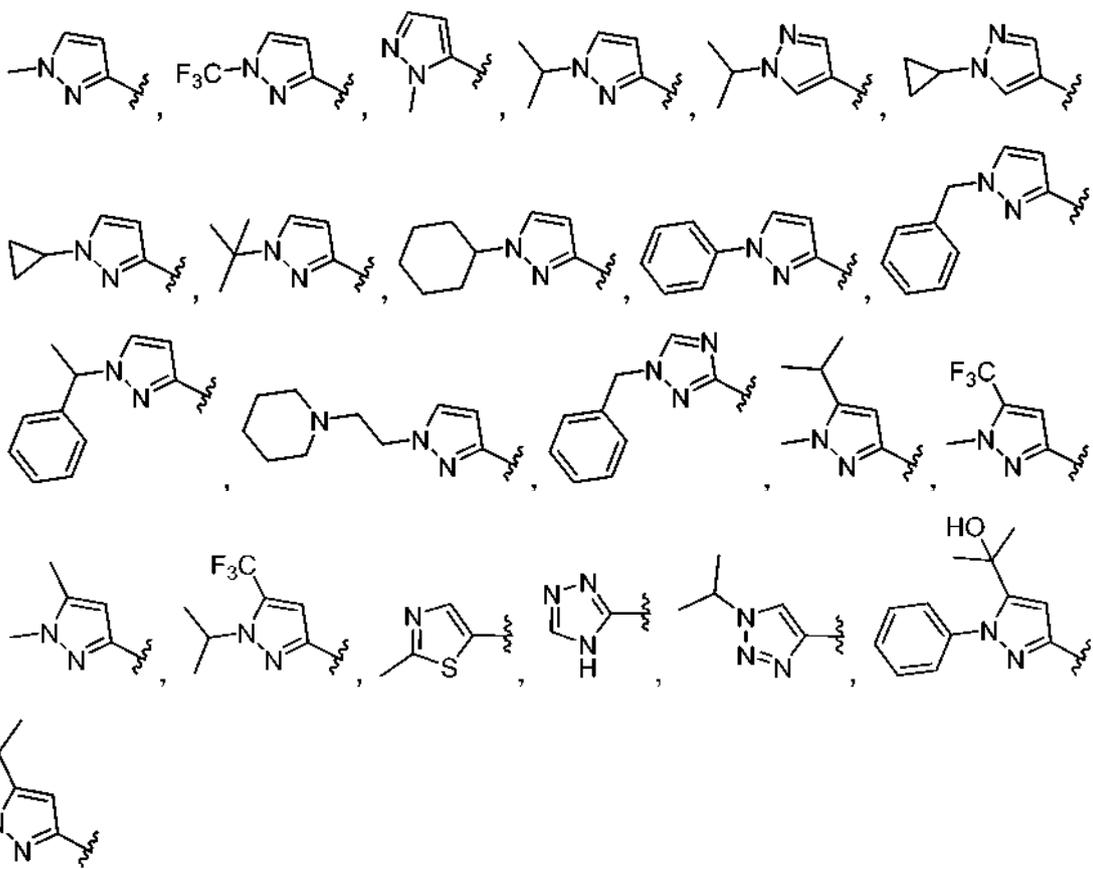
Fórmula (Ic)



5 donde R₁ es , y donde A, B, D, E y R₆ son como se han descrito previamente para cualquier realización de fórmula (II).

En una realización del compuesto de fórmula (Ia), (Ib) y (Ic), R₁ se selecciona del grupo que consiste en pirazol, pirrolidina, pirrol, triazol, tetrazol, e imidazol, todos los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos según sea
10 apropiado.

En una realización del compuesto de fórmula (Ia), (Ib) y (Ic), R₁ se selecciona del grupo que consiste en:



15

y

En una realización preferida del compuesto de fórmula (II), al menos dos de A, B, D y E son N.

En una realización del compuesto de fórmula (II), A, B, D y E se seleccionan de N y C.

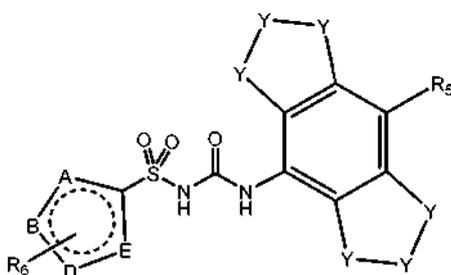
En una realización adicional del compuesto de fórmula (II), A es C y al menos dos de B, D y E son N.

5 En una realización, A, B, D y E forman un anillo seleccionado de un pirazol, un imidazol, un triazol, y un tetrazol.

Preferentemente, A, B, D, y E forman un anillo seleccionado de un pirazol o un anillo de imidazol, mucho más preferentemente un anillo de pirazol.

10 En una realización, A, B, D y E pueden comprender un selenociclo.

En una realización, el compuesto de fórmula (II) puede seleccionarse de un compuesto de fórmula (IIb), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo:



15

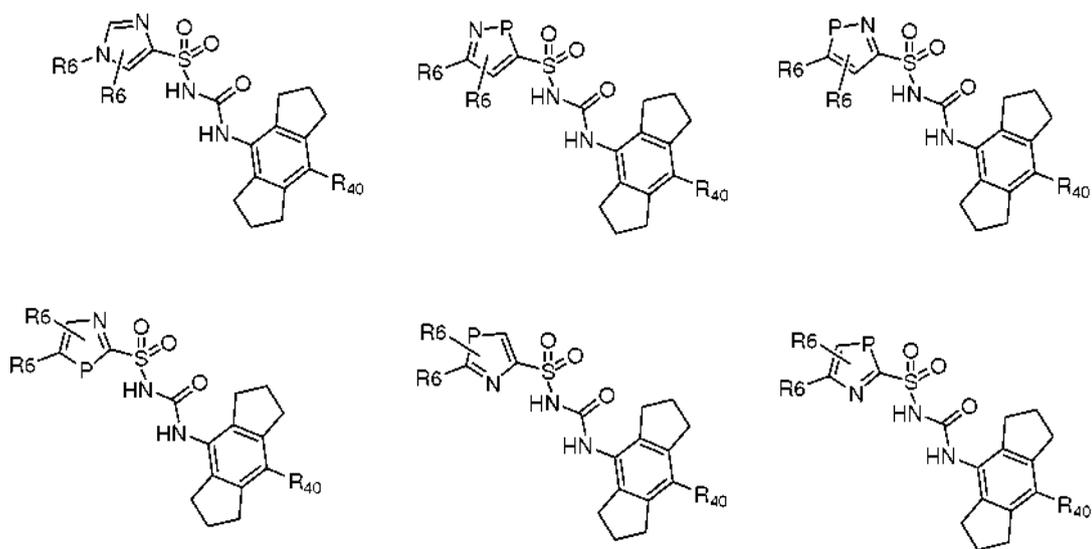
Fórmula (IIb)

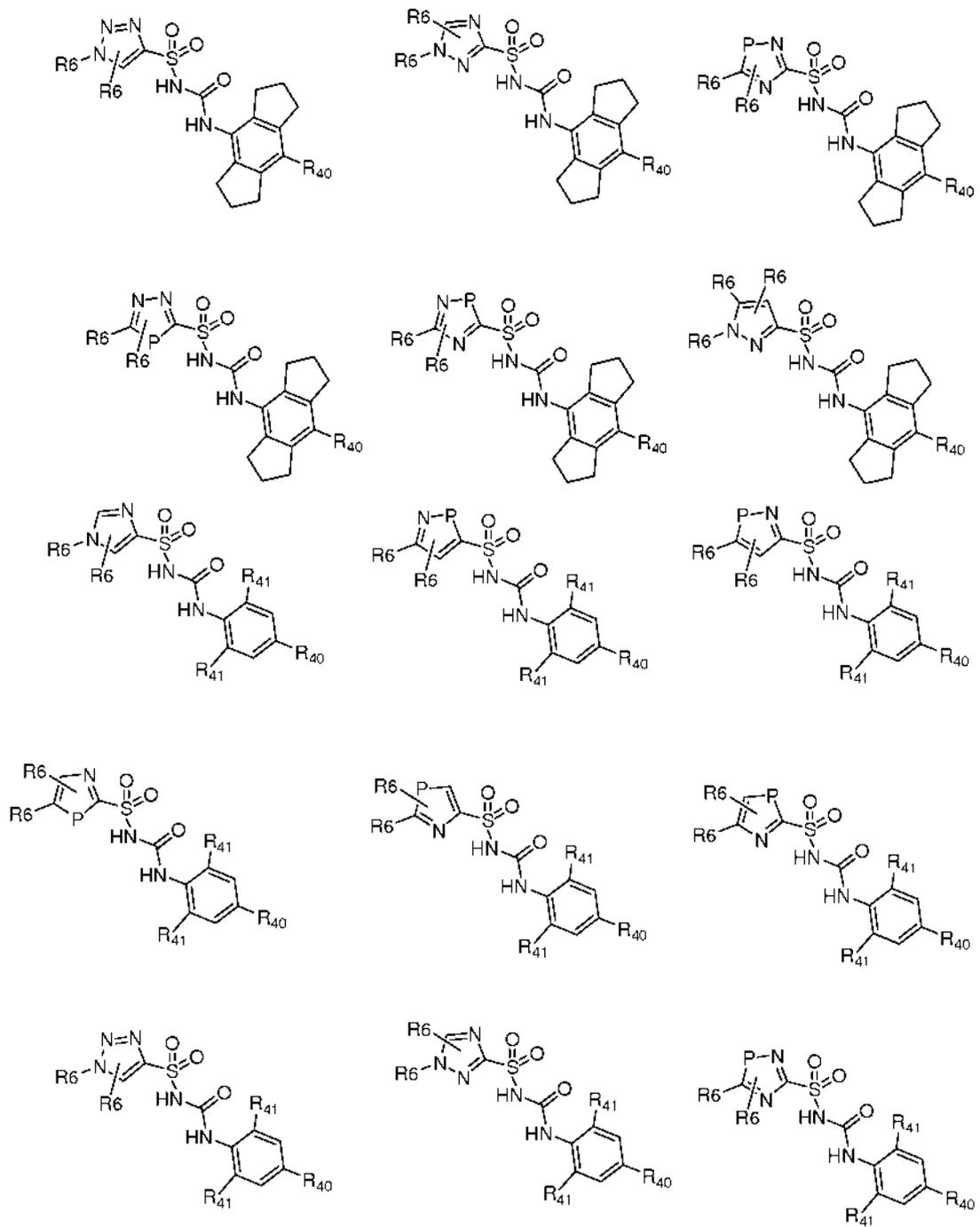
donde Y, R₅ y R₆ son como se han definido previamente; y

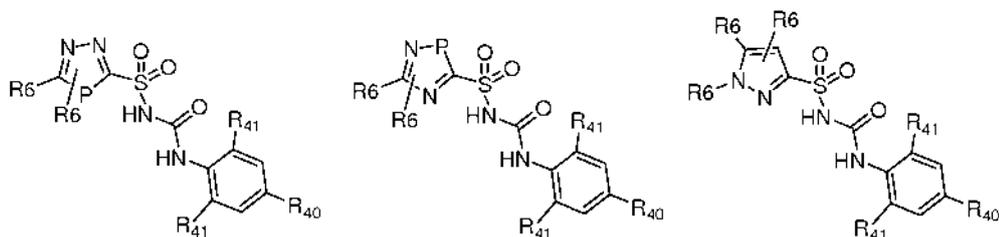
A, B, D y E se seleccionan de N y C y al menos dos de A, B, D, y

20 E son N.

En una realización, el compuesto de fórmula (II) se selecciona de:







donde R₄₀ se selecciona de H, alquilo C₁-C₆ y halo;

R₄₁ se selecciona de alquilo y cicloalquilo;

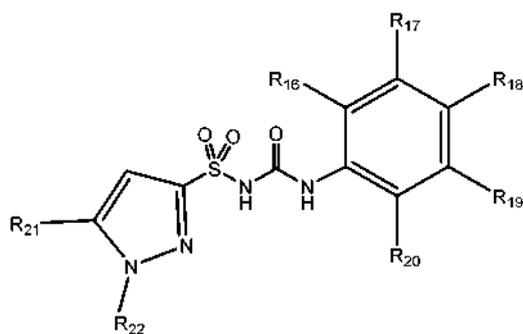
5 cada aparición de P se selecciona independientemente de C, O o S; y

cada aparición de R₆, cuando está presente, se selecciona independientemente de los grupos definidos para la fórmula (II).

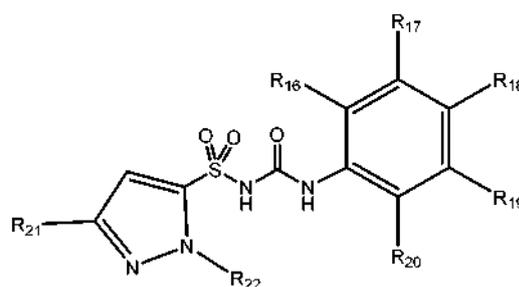
Se entenderá que el resto R₆ que se extiende desde el centro de cada anillo puede representar un grupo unido a los
10 carbonos o heteroátomos del anillo, según sea apropiado, teniendo en cuenta la valencia, o puede no estar presente.

En una realización de fórmula (II), R₆ es alquilo C₁-C₆ o alquilhidroxi C₁-C₆.

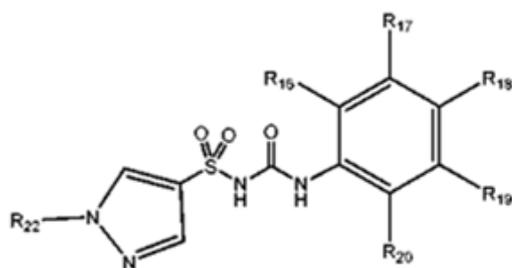
En una realización, el compuesto del primer aspecto puede seleccionarse de un compuesto de fórmula (IIIa), (IIIb) o
15 (IIIc), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo:



Fórmula (IIIa)



Fórmula (IIIb)



Fórmula (IIIc)

20

donde:

R₂₁ se selecciona de H, alquilo, perhaloalquilo o hidroxialquilo;

R₂₂ se selecciona de H, alquilo, perhaloalquilo, cicloalquilo C₃-C₆, fenilo o bencilo;

25 R₁₈ es H o halógeno;

R₁₆ y R₁₇, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo de ciclopentilo;

R₁₉ y R₂₀, junto con los átomos de carbono a los que están unidos,

forman un anillo de ciclopentilo; y

con la condición de que R₂₁ y R₂₂ no sean ninguno H;

30 o donde:

R₂₁ se selecciona de H, alquilo, perhaloalquilo o hidroxilalquilo;
 R₂₂ se selecciona de H, alquilo, perhaloalquilo, cicloalquilo C₃-C₆, fenilo o bencilo;
 R₁₆ y R₂₀ son alquilo C₁₋₆ o cicloalquilo C₃₋₅;
 R₁₇ y R₁₉ son H;

5 R₁₈ es H o halógeno; y
 con la condición de que R₂₁ y R₂₂ no sean ninguno H.

En una realización preferida de los compuestos de las fórmulas (IIIa), (IIIb) y (IIIc):

10 R₂₁ se selecciona de H, alquilo, perhaloalquilo o hidroxilalquilo; preferentemente perhaloalquilo o hidroxilalquilo C₁₋₆;
 R₂₂ se selecciona de H, alquilo, perhaloalquilo, cicloalquilo C₃-C₆, fenilo o bencilo;
 R₁₆ y R₁₇, junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo de ciclopentilo;
 R₁₉ y R₂₀, junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo de ciclopentilo;
 R₁₈ es H o halógeno, preferentemente R₁₈ es H; y
 con la condición de que R₂₁ y R₂₂ no sean ninguno H.

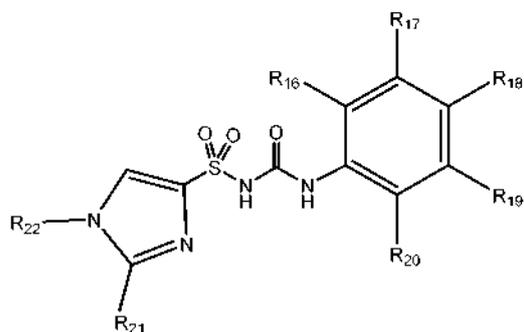
15

En otra realización preferida de los compuestos de las fórmulas (IIIa), (IIIb) y (IIIc):

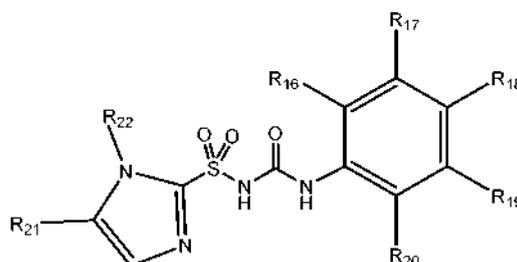
20 R₂₁ se selecciona de H, alquilo, perhaloalquilo o hidroxilalquilo; preferentemente perhaloalquilo o hidroxilalquilo C₁₋₆;
 R₂₂ se selecciona de H, alquilo, perhaloalquilo, cicloalquilo C₃-C₆, fenilo y bencilo;
 R₁₆ y R₂ son alquilo C₁₋₆, preferentemente isopropilo;
 R₁₇ y R₁₉ son H;
 R₁₈ es H o halógeno, preferentemente R₁₈ es H o Cl; y con la condición de que R₂₁ y R₂₂ no sean ninguno H.

En una realización, el compuesto del primer aspecto puede seleccionarse de un compuesto de fórmula (IVa), (IVb) o (IVc), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo:

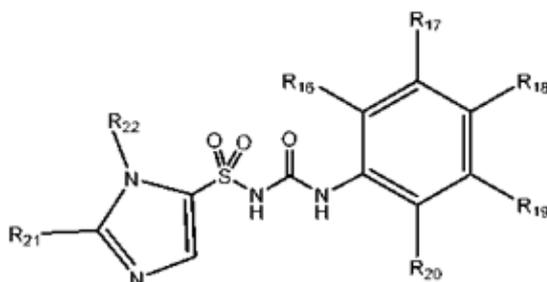
25



Fórmula (IVa)



Fórmula (IVb)



Fórmula (IVc)

30

donde:

35 R₂₁ y R₂₂ se seleccionan de H, alquilo, perhaloalquilo, hidroxilalquilo, cicloalquilo C₃-C₆, fenilo y bencilo;
 R₁₈ es H o halógeno;
 R₁₆ y R₁₇, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo de ciclopentilo;

R₁₉ y R₂₀, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo de ciclopentilo; y con la condición de que R₂₁ y R₂₂ no sean ninguno H; o donde:

R₂₁ y R₂₂ se seleccionan de H, alquilo, perhaloalquilo, hidroxilalquilo, cicloalquilo C₃-C₆, fenilo y bencilo; preferentemente en las que el perhaloalquilo e hidroxilalquilo son perhaloalquilo e hidroxilalquilo C₁₋₆;

5 R₁₆ y R₂₀ son alquilo C₁₋₆ o cicloalquilo C₃₋₅;

R₁₇ y R₁₉ son H;

R₁₈ es H o halógeno; y

con la condición de que R₂₁ y R₂₂ no sean ninguno H.

10 En una realización preferida de los compuestos de las fórmulas (IVa), (IVb) y (IVc):

R₂₁ y R₂₂ se seleccionan de H, alquilo, perhaloalquilo, hidroxilalquilo, cicloalquilo C₃-C₆, fenilo y bencilo; preferentemente el perhaloalquilo y el hidroxilalquilo son perhaloalquilo e hidroxilalquilo C₁₋₆;

R₁₆ y R₁₇, junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo de ciclopentilo;

R₁₉ y R₂₀, junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo de ciclopentilo;

15 R₁₈ es H o halógeno; preferentemente R₁₈ es H; y

con la condición de que R₂₁ y R₂₂ no sean ninguno H.

En otra realización preferida de compuestos de las fórmulas (IVa), (IVb) y (IVc):

R₂₁ y R₂₂ se seleccionan de H, alquilo, perhaloalquilo, hidroxilalquilo, cicloalquilo C₃-C₆, fenilo y bencilo; preferentemente el perhaloalquilo y el hidroxilalquilo son perhaloalquilo e hidroxilalquilo C₁₋₆;

20 R₁₆ y R₂₀ son alquilo C₁₋₆, preferentemente isopropilo;

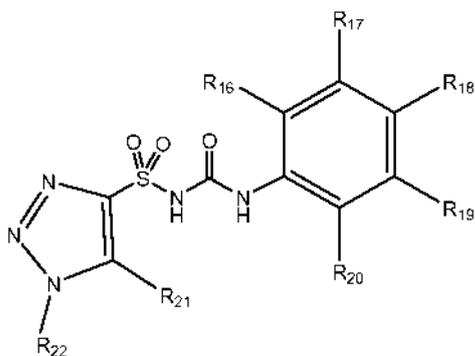
R₁₇ y R₁₉ son H;

R₁₈ es H o halógeno; preferentemente R₁₈ es H o Cl;

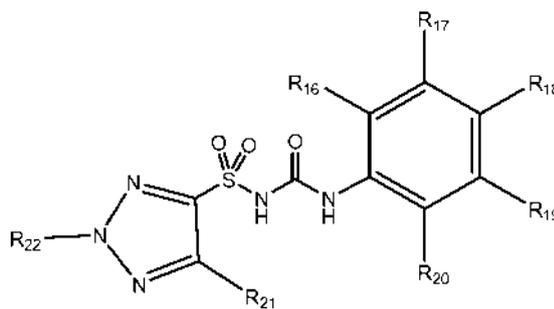
con la condición de que R₂₁ y R₂₂ no sean ninguno H.

25

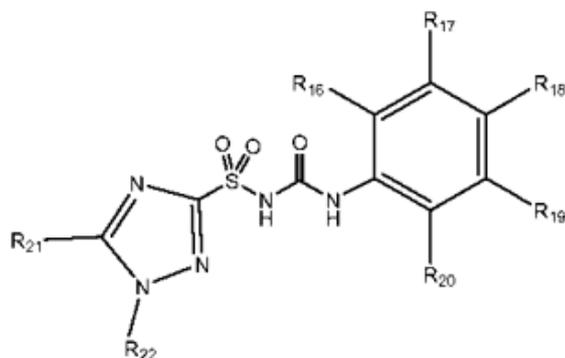
En una realización, el compuesto del primer aspecto puede seleccionarse de un compuesto de fórmula (Va), (Vb) o (Vc), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo:



Fórmula (Va)



Fórmula (Vb)



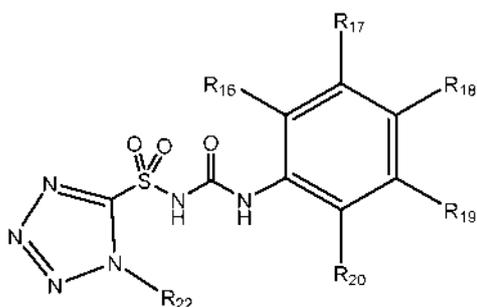
Fórmula (Vc)

30

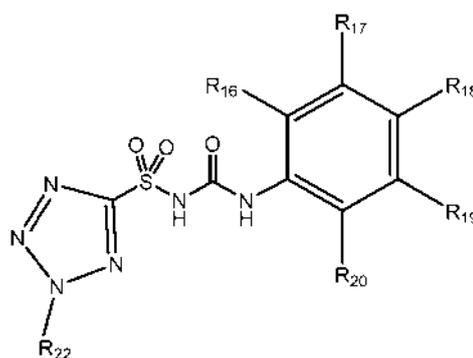
donde:

- R₂₁ y R₂₂ se seleccionan de H, alquilo, perhaloalquilo, hidroxilalquilo, cicloalquilo C₃-C₆, fenilo y bencilo;
- 5 R₁₈ es H o halógeno;
 R₁₆ y R₁₇, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo de ciclopentilo;
 R₁₉ y R₂₀, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo de ciclopentilo; y
 con la condición de que R₂₁ y R₂₂ no sean ninguno H;
 o donde:
- 10 R₂₁ y R₂₂ se seleccionan de H, alquilo, perhaloalquilo, hidroxilalquilo, cicloalquilo C₃-C₆, fenilo y bencilo;
 R₁₆ y R₂₀ son alquilo C₁₋₆ o cicloalquilo C₃₋₅;
 R₁₇ y R₁₉ son H;
 R₁₈ es H o halógeno; y
 con la condición de que R₂₁ y R₂₂ no sean ninguno H.
- 15 En una realización preferida de los compuestos de las fórmulas (Va), (Vb) y (Vc):
 R₂₁ y R₂₂ se seleccionan de H, alquilo, perhaloalquilo, hidroxilalquilo, cicloalquilo C₃-C₆, fenilo y bencilo;
 preferentemente el perhaloalquilo y el hidroxilalquilo son perhaloalquilo e hidroxilalquilo C₁₋₆;
 R₁₆ y R₁₇, junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo de ciclopentilo;
- 20 R₁₉ y R₂₀, junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo de ciclopentilo;
 R₁₈ es H o halógeno, preferentemente R₁₈ es H; y
 con la condición de que R₂₁ y R₂₂ no sean ninguno H.
- En otra realización preferida de los compuestos de las fórmulas (Va), (Vb) y (Vc):
- 25 R₂₁ y R₂₂ se seleccionan de H, alquilo, perhaloalquilo, hidroxilalquilo, cicloalquilo C₃-C₆, fenilo y bencilo;
 preferentemente el perhaloalquilo y el hidroxilalquilo son perhaloalquilo e hidroxilalquilo C₁₋₆;
 R₁₆ y R₂₀ son alquilo C₁₋₆, preferentemente isopropilo;
 R₁₇ y R₁₉ son H;
 R₁₈ es H o halógeno, preferentemente R₁₈ es H o Cl; y
- 30 con la condición de que R₂₁ y R₂₂ no sean ninguno H.

En una realización, el compuesto del primer aspecto puede seleccionarse de un compuesto de fórmula (VIa) o (VIb), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo:



Fórmula (VIa)



Fórmula (VIb)

donde:

- 40 R₂₂ se selecciona de alquilo, perhaloalquilo, hidroxilalquilo, cicloalquilo C₃-C₆, fenilo y bencilo;
 R₁₈ es H o halógeno;
 R₁₆ y R₁₇, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo de ciclopentilo; y
 R₁₉ y R₂₀, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo de ciclopentilo;
 o donde:
- 45 R₂₂ se selecciona de alquilo, perhaloalquilo, hidroxilalquilo, cicloalquilo C₃-C₆, fenilo y bencilo;
 R₁₆ y R₂₀ son alquilo C₁₋₆ o cicloalquilo C₃₋₅, preferentemente isopropilo o ciclopentilo;
 R₁₇ y R₁₉ son H; y

R₁₈ es H o halógeno.

En una realización preferida de los compuestos de las fórmulas (VIa) y (VIb):

- 5 R₂₂ se selecciona de alquilo, perhaloalquilo, hidroxilalquilo, cicloalquilo C₃-C₆, fenilo y bencilo; preferentemente el perhaloalquilo y el hidroxilalquilo son perhaloalquilo e hidroxilalquilo C₁₋₆;
 R₁₆ y R₁₇, junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo de ciclopentilo;
 R₁₉ y R₂₀, junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo de ciclopentilo; y
 R₁₈ es H o halógeno; preferentemente R₁₈ es H.
- 10 En otra realización preferida de compuestos de las fórmulas (VIa) y (VIb):
 R₂₂ se selecciona de alquilo, perhaloalquilo, hidroxilalquilo, cicloalquilo C₃-C₆, fenilo y bencilo; preferentemente el perhaloalquilo y el hidroxilalquilo son perhaloalquilo e hidroxilalquilo C₁₋₆;
 R₁₆ y R₂₀ son alquilo C₁₋₆, preferentemente isopropilo;
 R₁₇ y R₁₉ son H; y
- 15 R₁₈ es H o halógeno; preferentemente R₁₈ es H o Cl.

- Los compuestos del primer aspecto, y particularmente los de las fórmulas (II) a (VI), proporcionan una gama de beneficios inesperados sobre las sulfonilureas de la técnica anterior, cuyos beneficios pueden seleccionarse de:
- 20 estabilidad microsómica mejorada; permeabilidad mejorada; reducción de la responsabilidad de Pgp; reducción de la unión a proteínas plasmáticas; aumento de la semivida; biodisponibilidad oral mejorada; AUC mejorada; C_{max} mejorada; inhibición reducida de Cyp; inhibición mejorada de la activación del inflammasoma NLRP3; y solubilidad mejorada. La solubilidad, y algunas otras mejoras, pueden verse particularmente en un entorno acuoso.

- En una realización, los compuestos del primer aspecto ofrecen características farmacocinéticas mejoradas. CRID3,
 25 una sulfonilurea conocida, tiene una semivida de 3,2 horas (ratón) que puede conducir a niveles mínimos sustanciales de la dosis QD o BD cuando el t_{1/2} se extrapola al hombre. Los compuestos del primer aspecto pueden diferir, por ejemplo, en su unión a proteínas, metabolismo y disponibilidad oral.

- En particular, se ha encontrado que los compuestos del primer aspecto, especialmente aquellos donde A, B, D y E
 30 forman un heteroarilo de nitrógeno de 5 miembros, por ejemplo, un anillo de pirazol, son menos inestables metabólicamente y/o tienen propiedades farmacocinéticas mejoradas sobre furanos y tiofenos estructuralmente similares de otro modo vistos en la técnica anterior.

- En una realización, los compuestos del primer aspecto tienen un tPSA de menos de 90 Å².
 35

Una ventaja de los presentes compuestos del primer aspecto es que pueden demostrar un área de superficie polar significativamente reducida en comparación con las sulfonilureas de la técnica anterior, tales como CRID3.

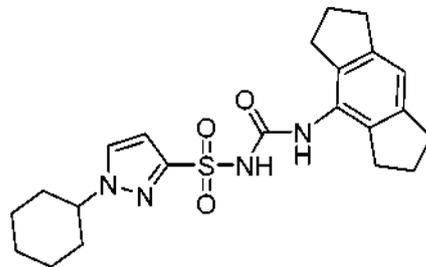
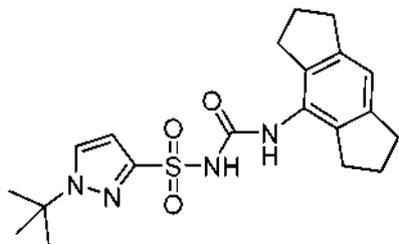
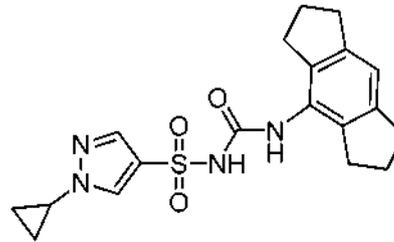
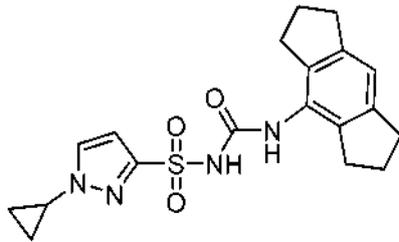
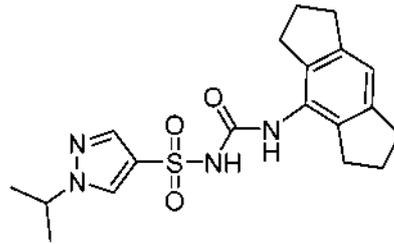
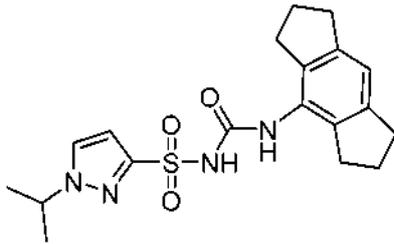
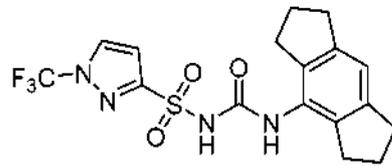
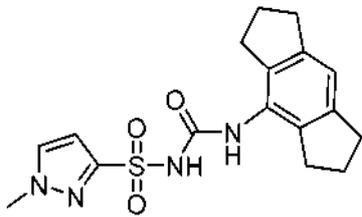
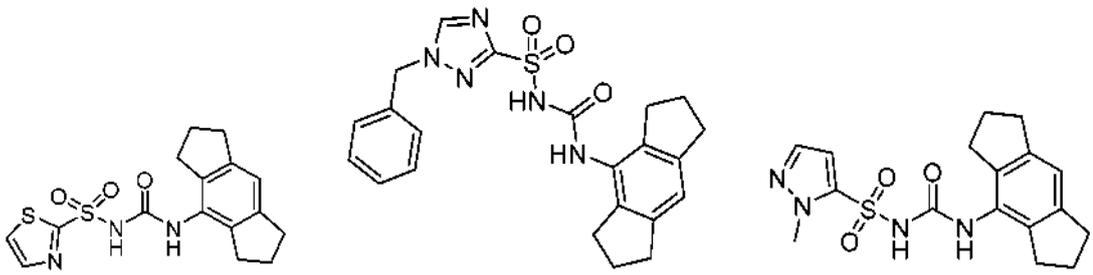
- En una realización adicional, los compuestos del primer aspecto tienen un tPSA de menos de 90 Å² y un peso
 40 molecular de menos de 405.

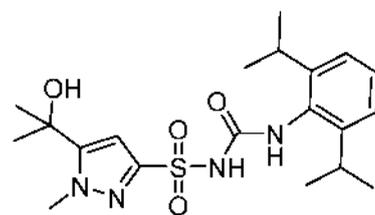
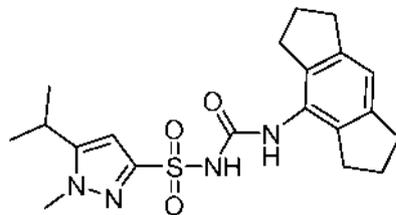
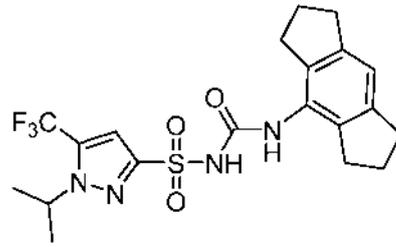
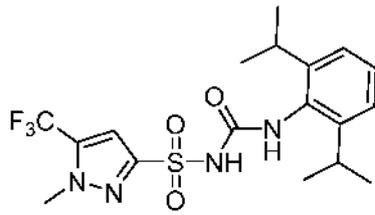
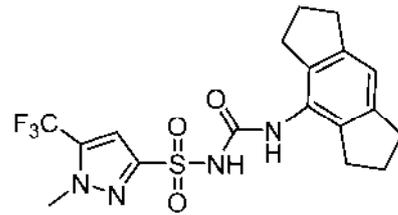
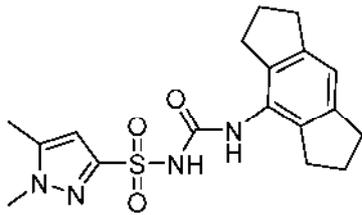
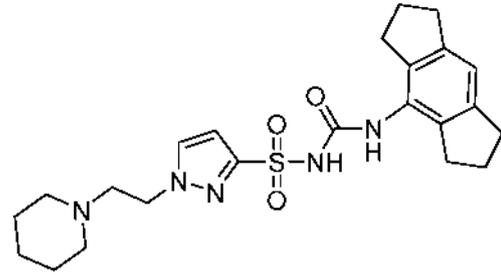
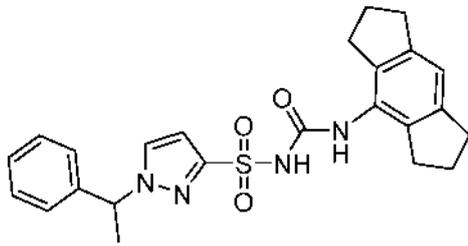
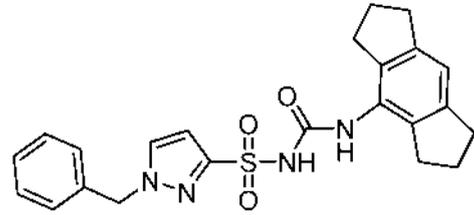
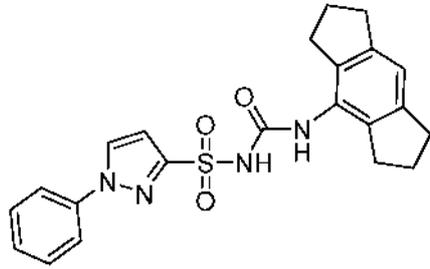
- La ausencia de un grupo de alcohol terciario, en algunas realizaciones, aumenta la concentración plasmática y ayuda a disminuir tanto el PM como el área de la superficie polar, dando así una mejora general en la penetración de la barrera hematoencefálica.
 45

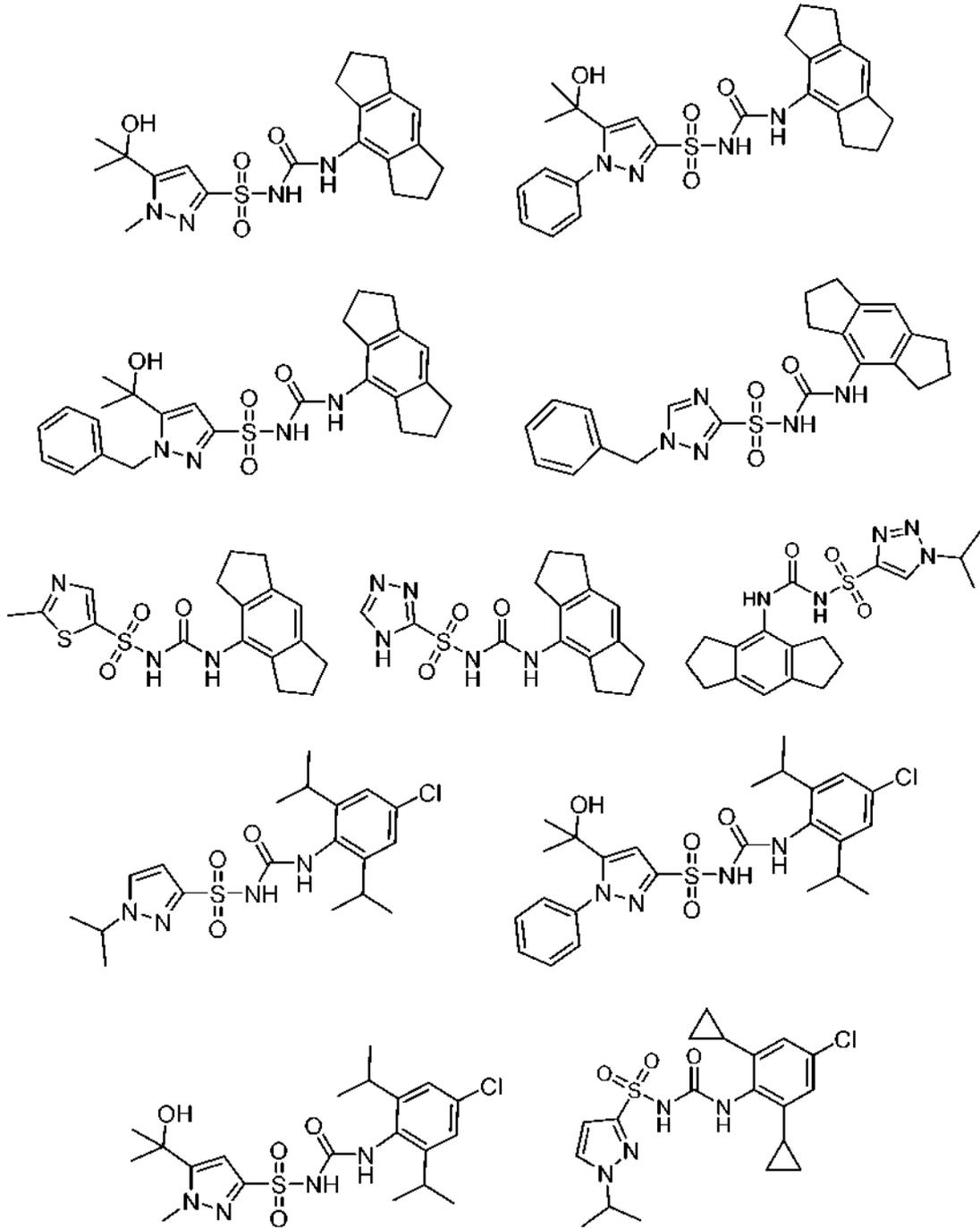
En cualquiera de las realizaciones descritas para el compuesto del primer aspecto, incluyendo los compuestos de fórmula (I) a (VI), uno o más hidrógenos de los sustituyentes o sustituciones opcionales pueden deuterasse a continuación.

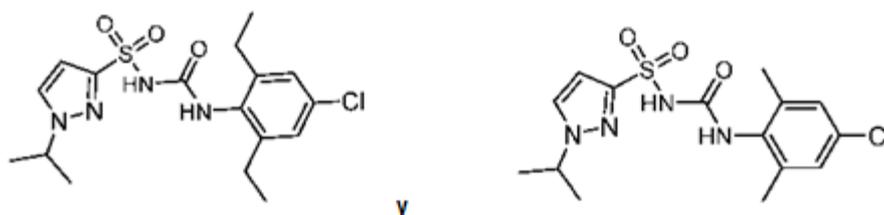
- 50 Los análogos deuteros de los compuestos de la invención pueden exhibir una mayor estabilidad metabólica debido al efecto isotópico cinético.

En una realización, el compuesto del primer aspecto se selecciona del grupo que consiste en:









En ciertas realizaciones, los compuestos del primer aspecto pueden exhibir propiedades mejoradas en comparación con fármacos antidiabéticos conocidos.

5

Se cree que los fármacos conocidos no se dirigen a NLRP3 en ningún grado terapéuticamente significativo y, por lo tanto, sería necesario usar dosis muy altas para tener un efecto significativo sobre el inflammasoma NLRP3. Los compuestos del primer aspecto muestran propiedades ventajosamente mejoradas en una disminución significativa en la CI_{50} frente al inflammasoma NLRP3 y además tienen los beneficios, no alcanzados por la diabetes existente y otros fármacos, asociados con la inhibición de NLRP3, tales como la curación de heridas mejorada y otras ventajas descritas en el presente documento.

10

En una o más cualesquiera realizaciones del primer aspecto y en relación con uno o más de los compuestos de fórmula (I) a (VI), el compuesto es un inhibidor de la activación del inflammasoma NLRP3.

15

Por lo tanto, se apreciará que la presente invención proporciona sulfonilureas y fármacos relacionados que exhiben valores de CI_{50} de NLRP3 significativamente inferiores en un ensayo basado en células usando HMDM (véase la sección experimental para protocolos) que los compuestos conocidos. Los fármacos para la diabetes conocidos actualmente no son inhibidores potentes del inflammasoma NLRP3 a dosis terapéuticas y para lograr dicha inhibición se requerirá una dosificación fuera de los niveles recomendados. Los presentes compuestos permiten utilizar dosis más bajas y, por lo tanto, limitan el riesgo de efectos tóxicos.

20

En una realización adicional, uno o más de los compuestos del primer aspecto pueden ser útiles como compuestos fotoconmutables que pueden aplicarse en una variedad de usos que incluyen, pero sin limitación, la liberación de insulina.

25

En ciertas realizaciones de la invención, uno o más compuestos del primer aspecto pueden ser apropiados para su uso como sondas, tales como sondas de fotoafinidad, o como intermedios reactivos que pueden modificarse directamente o por medio de un resto de enlace para dar sondas de biotilación, fluorescentes o de fotoafinidad.

30

Se apreciará que los compuestos del primer aspecto pueden modificarse o derivatizarse por medios bien entendidos en la técnica para permitir la unión a una molécula tal como biotina, o un grupo fluorescente o etiqueta de fotoafinidad.

En una realización, donde el compuesto del primer aspecto, que incluye cualquier compuesto de fórmula (I) a (VI), tiene un pirazol unido al átomo de azufre de la sulfonilurea, entonces el pirazol no está sustituido con un grupo arilo o heteroarilo.

35

En general, la alquilación, acilación u otra modificación lipófila de uno o más heteroátomos de un compuesto, tal como un residuo de amina libre o ácido carboxílico, puede reducir la polaridad y permitir el paso del compuesto a las células.

40

Los ejemplos de grupos sustituyentes que pueden reemplazar uno o más átomos de hidrógeno en un resto de amina y/o ácido carboxílico libre incluyen, pero sin limitación, los siguientes: arilo; esteroides carbohidratos (incluyendo azúcares); 1,2-diacilglicerol; alcoholes; acilo (incluyendo acilo inferior); alquilo (incluyendo alquilo inferior); éster de sulfonato (incluyendo alquilo o arilalquilsulfonilo, tal como metanosulfonilo y bencilo, donde el grupo fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes como se proporciona en la definición de un arilo dada en el presente documento); arilsulfonilo opcionalmente sustituido; lípidos (incluyendo fosfolípidos); fosfotidilcolina; fosfocolina; residuos de aminoácidos o derivados; residuos de acilo de aminoácidos o derivados; péptidos; colesterolos; u otros grupos salientes farmacéuticamente aceptables que, cuando se administran *in vivo*, proporcionan la amina libre. Cualquiera de estos restos puede usarse en combinación con los agentes activos divulgados para lograr un efecto deseado.

45

En algunas realizaciones, se proporcionan compuestos con uno o más centros quirales. Si bien las mezclas racémicas de los compuestos de la invención pueden ser activas, selectivas y biodisponibles, los isómeros aislados también

50

pueden ser de interés.

Los compuestos del primer aspecto pueden contener centros quirales, que pueden ser de la configuración (R) o (S), o que pueden comprender una mezcla de las mismas. Por consiguiente, la presente invención también incluye 5 estereoisómeros de los compuestos descritos en el presente documento, cuando corresponda, ya sea individualmente o mezclados en cualquier proporción. Los estereoisómeros pueden incluir, pero sin limitación, enantiómeros, diastereómeros, mezclas racémicas y combinaciones de los mismos. Dichos estereoisómeros se pueden preparar y separar usando técnicas convencionales, ya sea haciendo reaccionar materiales de partida enantioméricos, o separando los isómeros de los compuestos de la presente invención. Los isómeros pueden incluir isómeros 10 geométricos. Los ejemplos de isómeros geométricos incluyen, pero sin limitación, isómeros cis o isómeros trans a través de un doble enlace. Se contemplan otros isómeros entre los compuestos de la presente invención. Los isómeros se pueden usar en forma pura o en mezcla con otros isómeros de los compuestos descritos en el presente documento.

Se conocen diversos procedimientos en la técnica para preparar formas ópticamente activas y determinar la actividad. 15 Dichos procedimientos incluyen pruebas estándar descritas en el presente documento y otras pruebas similares que se conocen bien en la técnica. Los ejemplos de procedimientos que pueden usarse para obtener isómeros ópticos de los compuestos según la presente invención incluyen los siguientes:

- 20 i) separación física de cristales mediante la cual los cristales macroscópicos de los enantiómeros individuales se separan manualmente. Esta técnica puede usarse particularmente cuando existen cristales de los enantiómeros separados (es decir, el material es un conglomerado), y los cristales son visualmente distintos;
- ii) cristalización simultánea mediante la cual los enantiómeros individuales se cristalizan por separado de una solución del racemato, posible solo si este último es un conglomerado en estado sólido;
- iii) resoluciones enzimáticas por las cuales la separación parcial o completa de un racemato es en virtud de diferentes 25 velocidades de reacción para los enantiómeros con una enzima;
- iv) síntesis enzimática asimétrica, una técnica sintética en la que al menos una etapa de la síntesis utiliza una reacción enzimática para obtener un precursor sintético enantioméricamente puro o enriquecido del enantiómero deseado;
- v) síntesis química asimétrica mediante la cual el enantiómero deseado se sintetiza a partir de un precursor aquiral en condiciones que producen asimetría (es decir, quiralidad) en el producto, lo que puede lograrse usando catalizadores 30 quirales o auxiliares quirales;
- vi) separaciones de diastereómeros mediante las cuales un compuesto racémico se hace reaccionar con un reactivo enantioméricamente puro (el auxiliar quiral) que convierte los enantiómeros individuales en diastereómeros. Los diastereómeros resultantes se separan a continuación por cromatografía o cristalización en virtud de sus diferencias estructurales ahora más distintas y el auxiliar quiral se elimina más tarde para obtener el enantiómero deseado;
- 35 vii) transformaciones asimétricas de primer y segundo orden mediante las cuales los diastereómeros del racemato se equilibran para producir una preponderancia en la solución del diastereómero del enantiómero deseado o cuando la cristalización preferencial del diastereómero del enantiómero deseado altera el equilibrio de manera que eventualmente, en principio, todo el material se convierte en el diastereómero cristalino del enantiómero deseado. El enantiómero deseado se libera a continuación de los diastereómeros;
- 40 viii) resoluciones cinéticas que comprenden la resolución parcial o completa de un racemato (o de una resolución adicional de un compuesto parcialmente resuelto) en virtud de velocidades de reacción desiguales de los enantiómeros con un reactivo o catalizador quiral, no racémico en condiciones cinéticas;
- ix) síntesis enantioespecífica a partir de precursores no racémicos mediante la cual el enantiómero deseado se obtiene a partir de materiales de partida no quirales y donde la integridad estereoquímica no está o solo está mínimamente 45 comprometida en el transcurso de la síntesis;
- x) cromatografía líquida quiral mediante la cual los enantiómeros de un racemato se separan en una fase móvil líquida en virtud de sus diferentes interacciones con una fase estacionaria. La fase estacionaria puede estar hecha de material quiral o la fase móvil puede contener un material quiral adicional para provocar las diferentes interacciones;
- xi) cromatografía de gases quiral mediante la cual el racemato se volatiliza y los enantiómeros se separan en virtud 50 de sus diferentes interacciones en la fase móvil gaseosa con una columna que contiene una fase adsorbente quiral no racémica fija;
- xii) extracción con disolventes quirales mediante los cuales los enantiómeros se separan en virtud de la disolución preferencial de un enantiómero en un disolvente quiral particular; y
- xiii) transporte a través de membranas quirales mediante lo cual un racemato se pone en contacto con una barrera de 55 membrana delgada. La barrera típicamente separa dos fluidos miscibles, uno que contiene el racemato, y una fuerza motriz tal como la concentración o la presión diferencial causa un transporte preferencial a través de la barrera de membrana. La separación se produce como resultado de la naturaleza quiral no racémica de la membrana que permite que pase solo un enantiómero del racemato.

60 El compuesto puede proporcionarse opcionalmente en una composición que está enriquecida enantioméricamente,

tal como una mezcla de enantiómeros en la que un enantiómero está presente en exceso, en particular, en un grado del 95 % o más, el 96 % o más, el 97 % o más, el 98 % o más, o el 99 % o más, incluido el 100 %.

Los términos (R), (S), (R,R), (S,S), (R,S) y (S,R) como se usan en el presente documento, significan que la composición 5 contiene una mayor proporción de los isómeros nombrados del compuesto en relación con otros isómeros. En una realización preferida, estos términos indican que la composición contiene al menos el 90 % en peso del isómero nombrado y el 10 % en peso o menos del uno o más isómeros; o más preferentemente aproximadamente el 95 % en peso del isómero nombrado y el 5 % o menos del uno o más de los otros isómeros. En algunas realizaciones, la composición puede contener al menos el 99 % en peso del isómero nombrado y el 1 % o menos en peso del uno o 10 más isómeros, o puede contener el 100 % en peso del isómero nombrado y el 0 % en peso del uno o más de los otros isómeros. Estos porcentajes se basan en la cantidad total del compuesto de la presente invención presente en la composición.

Los compuestos del primer aspecto pueden utilizarse *per se* o en forma de un éster, amida, sal, solvato o isómero 15 farmacéuticamente aceptable, según sea apropiado. Por ejemplo, el compuesto puede proporcionarse como una sal farmacéuticamente aceptable. Si se usa, una sal del compuesto farmacológico debe ser farmacológica y farmacéuticamente aceptable, pero las sales no farmacéuticamente aceptables pueden usarse convenientemente para preparar el compuesto activo libre o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, y no están excluidas del alcance de esta invención. Dichas sales farmacológica y farmacéuticamente aceptables se pueden preparar por 20 reacción del fármaco con un ácido orgánico o inorgánico, utilizando procedimientos estándar detallados en la bibliografía.

Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos útiles según la invención incluyen sales de adición de ácido. Sin embargo, las sales de ácidos no farmacéuticamente aceptables pueden ser útiles, por ejemplo, 25 en la preparación y purificación de los compuestos. Las sales de adición de ácidos adecuadas según la presente invención incluyen ácidos orgánicos e inorgánicos. Las sales preferidas incluyen las formadas por los ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfórico, cítrico, tartárico, láctico, pirúvico, acético, succínico, fumárico, maleico, oxaloacético, metanosulfónico, etanosulfónico, p-toluenosulfónico, bencenosulfónico e isetioniónico. Otras sales de adición de ácidos útiles incluyen ácido propiónico, ácido glicólico, ácido oxálico, ácido málico, ácido malónico, ácido 30 benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido salicílico y similares. Los ejemplos particulares de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitación, sulfatos, piro-sulfatos, bisulfatos, sulfitos, bisulfitos, fosfatos, monohidrogenofosfatos, dihidrogenofosfatos, metafosfatos, pirofosfatos, cloruros, bromuros, yoduros, acetatos, propionatos, decanoatos, caprilatos, acrilatos, formiatos, isobutiratos, caproatos, heptanoatos, propiolatos, oxalatos, malonatos, succinatos, suberatos, sebacatos, fumaratos, maleatos, butino-1,4-dioatos, hexino-1,6-dioatos, 35 benzoatos, clorobenzoatos, metilbenzoatos, dinitrobenzoatos, hidroxibenzoatos, metoxibenzoatos, ftalatos, sulfonatos, xilenosulfonatos, fenilacetatos, fenilpropionatos, fenilbutiratos, citratos, lactatos, γ -hidroxibutiratos, glicolatos, tartratos, metanosulfonatos, propanosulfonatos, naftalen-1-sulfonatos, naftalen-2-sulfonatos, y mandelatos.

Una sal de adición de ácidos puede reconvertirse en la base libre mediante tratamiento con una base adecuada. La 40 preparación de sales básicas de restos de ácido que pueden estar presentes en un compuesto según la presente invención puede prepararse de manera similar usando una base farmacéuticamente aceptable, tal como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de amonio, hidróxido de calcio, trietilamina o similares.

Los ésteres de los compuestos del agente activo según la presente invención pueden prepararse mediante la 45 funcionalización de grupos hidroxilo y/o carboxilo que pueden estar presentes dentro de la estructura molecular del compuesto. Las amidas también pueden prepararse usando técnicas conocidas por los expertos en la técnica. Por ejemplo, las amidas pueden prepararse a partir de ésteres, usando reactivos de amina adecuados, o pueden prepararse a partir de un anhídrido o un cloruro de ácido por reacción con amoniaco o una alquilamina inferior. Además, los ésteres y amidas de los compuestos de la invención pueden prepararse por reacción con un agente de 50 carbonilación (por ejemplo, formiato de etilo, anhídrido acético, cloruro de metoxiacetilo, cloruro de benzoílo, isocianato de metilo, cloroformiato de etilo, cloruro de metanosulfonilo) y una base adecuada (por ejemplo, 4-dimetilaminopiridina, piridina, trietilamina, carbonato de potasio) en un disolvente orgánico adecuado (por ejemplo, tetrahidrofurano, acetona, metanol, piridina, N,N-dimetilformamida) a una temperatura de 0 °C a 60 °C. Los ejemplos de solvatos farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitación, compuestos según la invención en combinación con agua, 55 isopropanol, etanol, metanol, DMSO, acetato de etilo, ácido acético o etanolamina.

En el caso de composiciones sólidas, se entiende que los compuestos de la invención pueden existir en diferentes formas. Por ejemplo, los compuestos pueden existir en formas cristalinas estables y metaestables y formas isotrópicas y amorfas, todas las cuales están destinadas a estar dentro del alcance de la presente invención.

60

- Si un compuesto útil como agente activo según la invención es una base, la sal deseada se puede preparar mediante cualquier procedimiento adecuado conocido en la técnica, incluido el tratamiento de la base libre con un ácido inorgánico, tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares, o con un ácido orgánico, tal como ácido acético, ácido maleico, ácido succínico, ácido mandélico, ácido fumárico, ácido malónico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido glicólico, ácido salicílico, ácidos piranosidilo, tal como ácido glucurónico y ácido galacturónico, alfa-hidroxiácidos tales como ácido cítrico y ácido tartárico, aminoácidos tal como ácido aspártico y ácido glutámico, ácidos aromáticos tales como ácido benzoico y ácido cinámico, ácidos sulfónicos tales como ácido p-toluenosulfónico o ácido etanosulfónico, o similares.
- 10 Si un compuesto descrito en el presente documento como un agente activo es un ácido, la sal deseada puede prepararse por cualquier procedimiento adecuado conocido en la técnica, incluido el tratamiento del ácido libre con una base inorgánica u orgánica, tal como una amina (primaria, secundaria o terciaria), un hidróxido de metal alcalino o alcalinotérreo o similares. Ejemplos ilustrativos de sales adecuadas incluyen sales orgánicas derivadas de aminoácidos, tales como glicina y arginina, amoniaco, aminas primarias, secundarias y terciarias, y aminas cíclicas, tales como piperidina, morfolina y piperazina, y sales inorgánicas derivadas de sodio, calcio, potasio, magnesio, manganeso, hierro, cobre, cinc, aluminio y litio.

Según un segundo aspecto de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) a (VI), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo, diluyente y/o excipiente farmacéuticamente aceptable.

Adecuadamente, el vehículo, diluyente y/o excipiente farmacéuticamente aceptable puede ser o incluir uno o más de diluyentes, disolventes, tampones de pH, aglutinantes, cargas, emulsionantes, disgregantes, polímeros, lubricantes, aceites, grasas, ceras, recubrimientos, agentes modificadores de la viscosidad, emolientes, y similares.

Las formas de sal de los compuestos de la invención pueden ser especialmente útiles debido a su solubilidad mejorada.

En una realización, la composición farmacéutica incluye una ciclodextrina.

La ciclodextrina se puede seleccionar de alfa, beta o gamma ciclodextrinas.

En una realización, la ciclodextrina se selecciona de una ciclodextrina de metilo, una ciclodextrina de hidroxipropilo y una ciclodextrina de sulfobutil éter.

Se ha encontrado que las ciclodextrinas proporcionan ventajas significativas en la formulación y administración de los compuestos de la invención.

Las formulaciones de ciclodextrina tales como, por ejemplo, uno o más compuestos de la invención con hidroxipropil beta ciclodextrina o metil beta ciclodextrina, pueden tener usos en el secuestro de colesterol/reducción del colesterol o a través de la inhibición de NLRP3 para la esteatohepatitis no alcohólica (NASH), enfermedad de hígado alcohólico, aterosclerosis y también en la enfermedad de Alzheimer (EA).

Los diluyentes pueden incluir uno o más de celulosa microcristalina, lactosa, manitol, fosfato de calcio, sulfato de calcio, caolín, almidón seco, azúcar en polvo y similares. Los aglutinantes pueden incluir uno o más de povidona, almidón, ácido esteárico, gomas, hidroxipropilmetilcelulosa y similares. Los disgregantes pueden incluir uno o más de almidón, croscarmelosa sódica, crospovidona, almidón glicolato de sodio y similares. Los disolventes pueden incluir uno o más de etanol, metanol, isopropanol, cloroformo, acetona, metiletilcetona, cloruro de metileno, agua y similares. Los lubricantes pueden incluir uno o más de estearato de magnesio, estearato de cinc, estearato de calcio, ácido esteárico, estearil fumarato de sodio, aceite vegetal hidrogenado, behenato de glicerilo y similares. Un emoliente puede ser uno o más de dióxido de silicio coloidal, talco o almidón de maíz y similares. Los tampones pueden incluir tampones de fosfato, tampones de borato y tampones de carbonato, aunque sin limitación a los mismos. Las cargas pueden incluir uno o más geles que incluyen gelatina, almidón y geles de polímeros sintéticos, aunque sin limitación a los mismos. Los recubrimientos pueden comprender uno o más formadores de película, disolventes, plastificantes y similares. Los formadores de película adecuados pueden ser uno o más de hidroxipropilmetilcelulosa, metilhidroxietilcelulosa, etilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, povidona, carboximetilcelulosa de sodio, polietilenglicol, acrilatos y similares. Los disolventes adecuados pueden ser uno o más de agua, etanol, metanol, isopropanol, cloroformo, acetona, metiletilcetona, cloruro de metileno y similares. Los plastificantes pueden ser uno o más de propilenglicol, aceite de ricino, glicerina, polietilenglicol, polisorbatos y similares.

60

Se hace referencia al Handbook of Excipients 6.^a Edición, Eds. Rowe, Sheskey & Guinn (Pharmaceutical Press), que proporciona ejemplos no limitantes de excipientes que pueden ser útiles según la invención.

5 Se apreciará que la elección de vehículos, diluyentes y/o excipientes farmacéuticamente aceptables dependerá, al menos en parte, del modo de administración de la formulación. Solo a modo de ejemplo, la composición puede estar en forma de un comprimido, cápsula, comprimido oblongo, polvo, un líquido inyectable, un supositorio, una formulación de liberación lenta, una formulación de bomba osmótica o cualquier otra forma que sea efectiva y segura para la administración.

10 De forma adecuada, la composición farmacéutica sirve para el tratamiento o la prevención de una enfermedad, trastorno o afección en un mamífero.

15 Un cuarto aspecto de la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) a (VI), o una sal o solvato farmacéuticamente efectivo del mismo, o la composición farmacéutica del segundo aspecto para su uso en el tratamiento o prevención de una enfermedad, trastorno o afección.

20 Un quinto aspecto de la invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) a (VI), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de una enfermedad, trastorno o afección.

25 Como se usa generalmente en el presente documento, los términos "administrar" o "administración", y similares, describen la introducción del compuesto o composición en un mamífero tal como por una ruta o vehículo particular. Las vías de administración pueden incluir vías de administración tópica, parenteral y enteral que incluyen las vías de administración oral, bucal, sublingual, nasal, anal, gastrointestinal, subcutánea, intramuscular e intradérmica, aunque sin limitación a las mismas.

30 Por "tratar", "tratamiento" o "que trata" se refiere a administración del compuesto o composición a un sujeto para al menos mejorar, reducir o suprimir los signos o síntomas existentes de la enfermedad, trastorno o afección experimentada por el sujeto.

35 Por "prevenir", "prevención" o "preventivo" se refiere a la administración profiláctica de la formulación a un sujeto que no exhibe signos o síntomas de una enfermedad, trastorno o afección, pero que se espera o se anticipa que exhibirá dichos signos o síntomas en ausencia de prevención. El tratamiento preventivo puede al menos disminuir o mejorar parcialmente los síntomas o signos esperados.

40 Como se usa en el presente documento, "cantidad efectiva" se refiere a la administración de una cantidad del compuesto o composición relevante suficiente para prevenir la aparición de síntomas de la afección que se está tratando, o para detener el empeoramiento de los síntomas o para tratar y aliviar, o al menos reducir, la gravedad de los síntomas. La cantidad efectiva variará de una manera que un experto en la técnica entenderá con la edad, el sexo, el peso, etc. del paciente. Se puede determinar una dosis o régimen de dosificación apropiado mediante un ensayo de rutina.

45 Como se usa en el presente documento, los términos "sujeto" o "individuo" o "paciente" pueden referirse a cualquier sujeto, particularmente un sujeto vertebrado, y aún más particularmente un sujeto mamífero, para el que se desea la terapia. Los animales vertebrados adecuados incluyen, pero sin limitación, primates, aves, animales de ganado (por ejemplo, ovejas, vacas, caballos, burros, cerdos), animales para ensayos de laboratorio (por ejemplo, conejos, ratones, ratas, cobayas, hámsteres), animales de compañía (por ejemplo, gatos, perros) y animales salvajes cautivos (por ejemplo, zorros, ciervos, dingos). Un sujeto preferido es un ser humano que necesita tratamiento para una enfermedad, trastorno o afección como se describe en el presente documento. Sin embargo, se entenderá que los términos
50 mencionados anteriormente no implican que los síntomas estén necesariamente presentes.

En una realización particular, la enfermedad, trastorno o afección es una que responde a la inhibición de la activación del inflamasoma NLRP3.

55 Según esta realización, el compuesto del primer aspecto, o la sal o solvato farmacéuticamente efectivo del mismo, es un inhibidor específico de NLRP3.

60 En una realización adicional, la enfermedad, trastorno o afección responde a la modulación de una o más de IL-1 β , IL-17, IL-18, IL-1 α , IL-37, IL-33 y células Th17.

En una realización, la modulación es la inhibición de uno o más de IL-1 β , IL-17, IL-18, IL-1 α , IL-37 e IL-33. En una realización, la modulación de las células Th17 es por inhibición de la producción y/o secreción de IL-17.

5 En realizaciones generales, la enfermedad, trastorno o afección es una enfermedad, trastorno o afección del sistema inmune, el sistema cardiovascular, el sistema endocrino, el tracto gastrointestinal, el sistema renal, el sistema respiratorio, el sistema nervioso central, es un cáncer u otra neoplasia maligna y/o es causada o está asociada a un patógeno.

10 Se apreciará que estas realizaciones generales definidas según amplias categorías de enfermedades, trastornos y afecciones no son mutuamente excluyentes. A este respecto, cualquier enfermedad, trastorno o afección particular puede clasificarse según más de una de las realizaciones generales anteriores. Un ejemplo no limitante es la diabetes tipo I, que es una enfermedad autoinmune y una enfermedad del sistema endocrino.

15 En una realización, la enfermedad, trastorno o afección es del sistema inmune. En realizaciones particulares, la enfermedad, trastorno o afección es una enfermedad, trastorno o afección inflamatoria o una enfermedad, trastorno o afección autoinmune.

En una realización, la enfermedad, trastorno o afección es de la piel.

20 En una realización, la enfermedad, trastorno o afección es del sistema cardiovascular.

25 En una realización, la enfermedad, trastorno o afección es un cáncer, tumor u otra neoplasia maligna. Como se usa en el presente documento, los cánceres, tumores y neoplasias se refieren a enfermedades, trastornos o afecciones, o a células o tejidos asociados con las enfermedades, trastornos o afecciones, caracterizados por una proliferación, diferenciación y/o migración celular aberrante o anormal, que se acompaña a menudo por un fenotipo molecular aberrante o anormal que incluye una o más mutaciones genéticas u otros cambios genéticos asociados con la oncogénesis, la expresión de marcadores tumorales, la pérdida de expresión o actividad supresora de tumores y/o la expresión de marcador de superficie celular aberrante o anormal. En realizaciones generales, los cánceres, tumores y neoplasias pueden incluir sarcomas, linfomas, leucemias, tumores sólidos, blastomas, gliomas, carcinomas, melanomas y cánceres metastásicos, aunque sin limitación a los mismos. Se puede encontrar una lista más completa de cánceres, tumores y neoplasias en el sitio web de National Cancer Institutes <http://www.cancer.gov/cancertopics/types/alphalist>.

35 En una realización, la enfermedad, trastorno o afección es del sistema renal.

En una realización, la enfermedad, trastorno o afección es del tracto gastrointestinal.

En una realización, la enfermedad, trastorno o afección es del sistema respiratorio.

40 En una realización adicional, la enfermedad, trastorno o afección es del sistema endocrino.

En una realización, la enfermedad, trastorno o afección es del sistema nervioso central (SNC).

45 En una realización, la enfermedad, trastorno o afección es causada por, o está asociada con, un patógeno. El patógeno puede ser un virus, una bacteria, un protista, un gusano o un hongo o cualquier otro organismo capaz de infectar a un mamífero, aunque sin limitación.

50 Los ejemplos no limitantes de virus incluyen virus de la gripe, citomegalovirus, virus de Epstein Barr, virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), alfavirus tal como virus Chikungunya y del río Ross, flavivirus, tal como virus del dengue, virus del Zika y el virus del papiloma, aunque sin limitación.

55 Ejemplos no limitantes de bacterias patógenas incluyen *Staphylococcus aureus*, *Helicobacter pylori*, *Bacillus anthracis*, *Bordetella pertussis*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Clostridium tetani*, *Clostridium botulinum*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Listeria monocytogenes*, *Hemophilus influenzae*, *Pasteurella multocida*, *Shigella dysenteriae*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium leprae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Mycoplasma hominis*, *Neisseria meningitidis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Rickettsia rickettsii*, *Legionella pneumophila*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Propionibacterium acnes*, *Treponema pallidum*, *Chlamydia trachomatis*, *Vibrio cholerae*, *Salmonella typhimurium*, *Salmonella typhi*, *Borrelia burgdorferi* y *Yersinia pestis*, aunque sin limitación a las mismas.

60

Ejemplos no limitantes de protistas incluyen Plasmodium, Babesia, Giardia, Entamoeba, Leishmania y Trypanosomes, aunque sin limitación a los mismos.

Ejemplos no limitantes de gusanos incluyen helmintos que incluyen esquistosoma, lombrices intestinales, tenias y 5 duelas, aunque sin limitación a los mismos.

Ejemplos no limitantes de hongos incluyen especies de Candida y Aspergillus, aunque sin limitación a los mismos.

Se pueden seleccionar otras enfermedades, trastornos o afecciones relevantes del grupo que consiste en los 10 enumerados en el artículo de la revista que se encuentra en: <http://onlinelibrary.wiley.com/store/10.1111/j.1365-2249.2011.04440.x/asset/j.1365-2249.2011.04440.x.pdf?v=1&t=i60c1phf&s=d26f50a2622926cc6b4bc855bd911ae9dc9750cf>.

En realizaciones particulares, la enfermedad, trastorno no afección se selecciona del grupo que consiste en 15 inflamación constitutiva, incluyendo los síndromes periódicos asociados a la criopirina (CAPS): síndrome de Muckle-Wells (MWS), síndrome autoinflamatorio familiar por frío (FCAS) y enfermedad inflamatoria multisistémica de inicio neonatal (NOMID); incluyendo enfermedades autoinflamatorias: fiebre mediterránea familiar (FMF), síndrome 20 periódico asociado al receptor de TNF (TRAPS), deficiencia de mevalonato cinasa (MKD), hiperinmunoglobulinemia D y síndrome de fiebre periódica (HIDS), deficiencia del antagonista del receptor de interleucina 1 (DIRA), síndrome de Majeed, artritis piógena, pioderma gangrenoso y acné (PAPA), haploinsuficiencia de A20 (HA20), artritis granulomatosa pediátrica (PGA), deficiencia de anticuerpos asociada a PLCG2 y desregulación inmune (PLAID), autoinflamación asociada a PLCG2, deficiencia de anticuerpos y desregulación inmune (APLAID), anemia sideroblástica con inmunodeficiencia de linfocitos B, fiebres periódicas, y retraso en el desarrollo (SIFD);

25 síndrome de Sweet, osteomielitis crónica no bacteriana (CNO), osteomielitis multifocal crónica recurrente (CRMO) y sinovitis, acné, pustulosis, hiperostosis, síndrome de osteítis (SAPHO); enfermedades autoinmunes, incluida esclerosis múltiple (EM), diabetes tipo 1, psoriasis, artritis reumatoide, enfermedad de Behcet, síndrome de Sjogren y síndrome de Schnitzler; enfermedades respiratorias, incluyendo trastorno pulmonar obstructivo crónico (EPOC), asma 30 resistente a esteroides, asbestosis, silicosis y fibrosis quística; enfermedades del sistema nervioso central, incluyendo enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de neurona motora, enfermedad de Huntington, malaria cerebral y daño cerebral por meningitis neumocócica; enfermedades metabólicas, incluyendo diabetes tipo 2, aterosclerosis, obesidad, gota, pseudogota; enfermedades oculares, incluyendo las del epitelio ocular, degeneración macular relacionada con la edad (AMD), infección corneal, uveítis y ojo seco; enfermedad renal incluyendo enfermedad 35 renal crónica, nefropatía por oxalato y nefropatía diabética; enfermedad hepática incluyendo esteatohepatitis no alcohólica y enfermedad hepática alcohólica; reacciones inflamatorias en la piel, incluyendo hipersensibilidad de contacto y quemaduras solares; reacciones inflamatorias en las articulaciones, incluyendo osteoartritis, artritis idiopática juvenil sistémica, enfermedad de Still del adulto, policondritis recidivante; infecciones virales, incluyendo virus alfa (Chikungunya, río Ross) y flavivirus (virus del dengue y del Zika), gripe, VIH; hidradenitis supurativa (HS) y otras enfermedades cutáneas que causan quistes; cánceres, incluyendo metástasis de cáncer de pulmón, cánceres 40 de páncreas, cánceres gástricos, síndrome mielodisplásico, leucemia; polimiositis; ictus; infarto de miocardio; enfermedad de injerto contra huésped; hipertensión; colitis; infección por helmintos; infección bacteriana; aneurisma aórtico abdominal; cicatrización de heridas; depresión, estrés psicológico; pericarditis, incluyendo síndrome de Dressler, lesión por isquemia-reperusión y cualquier enfermedad en la que se haya determinado que un individuo porta una línea germinal o una mutación somática no silenciosa en NLRP3.

45 En un ejemplo no limitativo de los descritos, la enfermedad, trastorno o afección que se está tratando es NASH. La activación del inflammasoma NLRP3 es fundamental para el reclutamiento inflamatorio en NASH, y la inhibición de NLRP3 puede tanto prevenir como revertir la fibrosis hepática. Los compuestos de la presente invención, al interrumpir la función de los inflamasomas NLRP3 en el tejido hepático, pueden causar reducciones histológicas en la inflamación 50 del hígado, disminución del reclutamiento de macrófagos y neutrófilos, y la supresión de la activación de NF- κ B. La inhibición de NLRP3 puede reducir la expresión hepática de pro-IL-1 β y los niveles de IL-1 β , IL-6 y MCP-1 hepáticos y circulantes normalizados, ayudando así al tratamiento de la enfermedad.

En otro ejemplo no limitativo de los descritos, la enfermedad, trastorno o afección que se está tratando es el asma 55 grave resistente a los esteroides (SSR). Las infecciones respiratorias inducen un eje de señalización de inflammasoma NLRP3/caspasa-1/IL-1 β en los pulmones que promueve el asma SSR. El inflammasoma NLRP3 recluta y activa la pro-caspasa-1 para inducir respuestas de IL-1 β . Las respuestas de IL-1 β inducidas por el inflammasoma NLRP3 son, por lo tanto, importantes en el control de infecciones, sin embargo, la activación excesiva da como resultado una inflamación aberrante y se ha asociado con la patogénesis del asma SSR y EPOC. La administración de compuestos del primer 60 aspecto que se dirige a procesos de enfermedades específicas, son más atractivos terapéuticamente que la inhibición

no específica de respuestas inflamatorias con esteroides o IL-1 β . Dirigirse al eje de señalización del inflamasoma NLRP3/caspasa-1/IL-1 β con los compuestos del primer aspecto, por lo tanto, puede ser útil en el tratamiento del asma SSR y otras afecciones inflamatorias resistentes a los esteroides.

5 En otro ejemplo no limitativo de los descritos, la enfermedad, trastorno o afección que se está tratando es la enfermedad de Parkinson. El Parkinson es el trastorno del movimiento neurodegenerativo más común y se caracteriza por una pérdida selectiva de neuronas dopaminérgicas, acompañada de la acumulación de α -sinucleína (Syn) mal plegada en los cuerpos de Lewy que son características patológicas de la enfermedad. La neuroinflamación microglial crónica es evidente al principio de la enfermedad, y se ha propuesto que impulsa la patología.

10

Se postula un papel central para la NLRP3 microglial en el avance del Parkinson. El inflamasoma NLRP3 se activa mediante Syn fibrilar a través de un mecanismo dependiente de la cinasa Syk, y también ocurre en ausencia de la patología Syn en las primeras etapas de la degeneración dopaminérgica, y conduce a la pérdida neuronal. Los compuestos del primer aspecto pueden bloquear la activación del inflamasoma NLRP3 por Syn fibrilar o disfunción
15 mitocondrial y, por lo tanto, confieren una neuroprotección efectiva del sistema dopaminérgico nigrostriatal y ayudan con el tratamiento del Parkinson.

En un sexto aspecto de la invención, se proporciona un compuesto del primer aspecto, o una sal o solvato farmacéuticamente efectivo del mismo, o la composición farmacéutica del segundo aspecto para su uso en el diagnóstico de una enfermedad, trastorno o afección en un mamífero que incluye la etapa de administrar un compuesto
20 marcado de fórmula (I) a (VI), o una sal o solvato farmacéuticamente efectivo del mismo, al mamífero o a una muestra biológica obtenida del mamífero para facilitar el diagnóstico de la enfermedad, trastorno o afección en el mamífero.

Se sabe que la activación del inflamasoma, en particular la del inflamasoma NLRP3, impulsa el inicio, el avance y el desarrollo crónico de una gran cantidad de enfermedades inflamatorias. Las sulfonilureas y compuestos relacionados del primer aspecto son inhibidores directos potentes y específicos de NLRP3. Por consiguiente, una sonda química específica para NLRP3, que está presente en las células inmunes durante la inflamación, tiene una utilidad potencial en el diagnóstico de enfermedades inflamatorias y otras enfermedades relacionadas. Una sonda de activación de NLRP3 que comprende un compuesto del primer aspecto podría actuar como un biomarcador sustituto efectivo de la
30 enfermedad inflamatoria para diagnósticos *ex vivo* (sangre) o *in vivo* (IRM, PET, etc.).

El uso de los compuestos del primer aspecto en el diagnóstico de enfermedades inflamatorias y otras enfermedades relacionadas, tales como las enumeradas anteriormente, puede lograrse mediante imágenes fluorescentes de infrarrojo cercano y caracterización *ex vivo* de células inmunes por grado de inhibición de IL-1 β , escisión pro-caspasa 1 y niveles de IL-18. En particular, los monocitos de sangre periférica (PMBC), macrófagos, células dendríticas, linfocitos T CD4⁺, células Th17, células Th1 y células Th2 son relevantes. El diagnóstico *in vivo* utiliza imagen de resonancia magnética (IRM). Las variantes marcadas con H2 (deuterio) ¹³C, ¹⁹F, ¹⁵N de [clases de compuestos] se administran a un paciente por vía IV, IM, SC, PO, tópica, IT, etc.

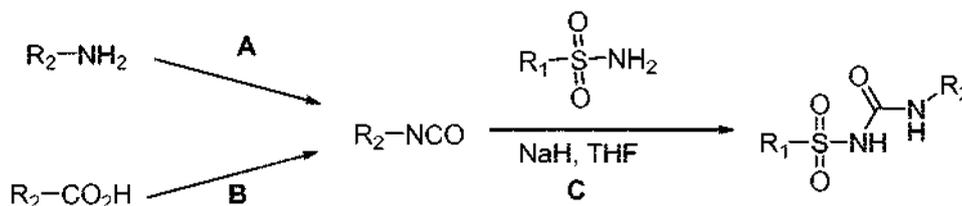
Los diagnósticos *in vivo* que usan tomografía por emisión de positrones (PET) también son apropiados. La PET es una técnica de imagen molecular que requiere sondas específicas radiomarcadas con radionucleidos emisores de positrones de corta duración. Los isótopos típicos incluyen ¹¹C, ¹³N, ¹⁵O, ¹⁸F, ⁶⁴Cu, ⁶²Cu, ¹²⁴I, ⁷⁶Br, ⁸²Rb y ⁶⁸Ga, siendo ¹⁸F el más utilizado clínicamente. En particular, es posible producir de manera sencilla una sal estable de ⁶⁴Cu o ⁶²Cu de uno o más de los compuestos de la invención mediante simple intercambio de iones con una sal de sodio (u otro catión monovalente) de dichos compuestos. Esto permite la preparación rápida de una sonda de diagnóstico para radioimagen, PET y similares, por lo que la intensidad, la ubicación y la acumulación temporal de la sonda de diagnóstico pueden identificar el grado y/o la ubicación de las células inmunes con NLRP3 activada como un biomarcador sustituto del estado inflamatorio del paciente, y el sitio de inflamación dentro del cuerpo. También serán útiles para la aplicación a muestras biológicas extraídas del cuerpo, es decir, diagnóstico *in vitro*.

50

Como se usa generalmente en el presente documento, una muestra biológica puede incluir células, tejidos, fluidos, moléculas u otros materiales biológicos obtenidos, o que pueden obtenerse, de un mamífero. Ejemplos no limitantes incluyen orina, sangre y fracciones de los mismos, tales como suero, plasma, linfocitos y eritrocitos, líquido cefalorraquídeo, frotis de PAP, secreciones nasales y oculares, líquido amniótico, heces, semen, biopsias de tejidos
55 y/u órganos y ácido nucleico (por ejemplo, ADN, ARN) o muestras de proteínas, aunque sin limitación a los mismos.

La siguiente sección experimental describe con más detalle la caracterización de algunos de los compuestos de la invención y su eficacia. La intención es ilustrar ciertas realizaciones específicas de los compuestos de la invención y su eficacia sin limitar la invención de ninguna manera.

60

EXPERIMENTACIÓNProcedimientos sintéticos generalesProcedimiento A:

10 A1: A una solución del intermedio de amina R2 (1 equiv.) con o sin base tal como, pero no exclusivamente, trietilamina se le añadió trifosgeno (de 0,4 a 1,1 equiv.). La reacción se agitó a temperatura ambiente o, cuando fue necesario, se calentó a reflujo hasta su finalización, típicamente de 2 a 18 h.

15 A2: A dicarbonato de di-t-butilo (1,2-1,4 equiv.) en acetonitrilo anhidro o THF se le añadió DMAP (15-100 % en moles), después de 5 minutos, se añadió una solución de intermedio de amina R2 (1,0 equiv.) en acetonitrilo. La mezcla de reacción se agitó durante 30-60 min a temperatura ambiente.

Procedimiento B:

20 B1: El intermedio de ácido carboxílico R2 (1 equiv.) se disolvió en un disolvente aprótico tal como tolueno con o sin 2 gotas de DMF y se añadió un agente de cloración, tal como cloruro de tionilo (2 equiv.). La mezcla de reacción se calentó a reflujo hasta su finalización, después se concentró al vacío para dar el intermedio de cloruro de ácido R2 correspondiente.

25 Los procedimientos alternativos para formar el cloruro de ácido también son igualmente útiles aquí, por ejemplo, el procedimiento anterior se puede realizar sin tolueno y DMF, utilizando así cloruro de tionilo tanto como disolvente como agente de cloración.

30 El intermedio de cloruro de ácido R2 se disolvió en acetona y se añadió gota a gota a una solución de azida sódica (1,5 equiv.) en una solución de agua:acetona (50:50) a 0 °C. Se añadió agua enfriada con hielo para precipitar el intermedio de acilazida R2 resultante que se disolvió en tolueno y se secó (MgSO4) antes de añadir la solución gota a gota a tolueno anhidro a reflujo, mientras se mantuvo un flujo constante de gas inerte. La reacción se calentó hasta su finalización, típicamente 2 h, para dar el isocianato R2.

35 B2: Al cloruro de ácido R2 (formado según se indica en el procedimiento B1) en CH2Cl2 seco se le añadió NaN3 (2,0 equiv.) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y se extrajo en EtOAc. La capa orgánica se lavó con H2O (15 ml), se secó (MgSO4), y se evaporó cuidadosamente para dar acil azida. La acil azida se disolvió en tolueno seco y se calentó a 100 °C durante 2 h. El disolvente se eliminó para isocianato R2 en bruto.

Procedimiento C:

45 C1: El intermedio de sulfonamida R1 (1 equiv.) se disolvió en THF anhidro y se trató con NaH (1 equiv.) a presión reducida. La mezcla se calentó a reflujo durante 2 h y después se enfrió a temperatura ambiente e intermedio de isocianato R2 en THF añadido en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a reflujo hasta su finalización.

50 C2: Se disolvió el intermedio de sulfonamida R1 (1 equiv.) en THF anhidro o metanol anhidro y se trató con NaH (1 equiv.) a presión reducida. Una vez se detuvo la efervescencia, se añadió el intermedio de isocianato R2 y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche.

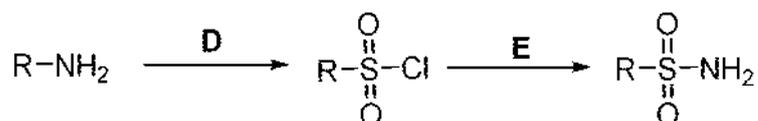
C3: Al intermedio de sulfonamida R1 (1 equiv.) en THF anhidro (5 ml/mmol) se le añadió NaH (1 equiv.) a 0 °C y se agitó durante 30 min a 2 h, o hasta su finalización, a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. Se enfrió de nuevo a 0 °C, se añadió isocianato R2 (1,0 equiv.) en THF y se agitó a temperatura ambiente hasta su finalización,

típicamente de 2 a 16 h.

C4: Al isocianato R2 en bruto (1,0 equiv.) en THF anhidro o DCM (5-11 ml/mmol) se le añadió sulfonamida R1 (1,0 equiv.) seguido de una base, tal como trietilamina, DIPEA, o DBU (1-2 equiv.) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche.

C5: Al intermedio de sulfonamida R1 (1 equiv.) en MeOH anhidro (5 ml/mmol) se le añadió NaOMe (1 equiv.) [como alternativa: se añadió una solución 1,0 mM de metóxido sódico recién preparada (1 equiv.) a una solución 1,0 mM de sulfonamida R1 (1 equiv.) en metanol anhidro]. A continuación, el disolvente se eliminó al vacío. La sal se suspendió en disolvente aprótico anhidro, tal como acetonitrilo o THF, se añadió el isocianato R2 (1,0 equiv.) en disolvente aprótico anhidro tal como acetonitrilo o THF y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después, la solución se calentó a reflujo hasta su finalización, típicamente 90 min.

C6: Se disolvió sulfonamida R1 (1,0 equiv.) en THF anhidro en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió en una porción metóxido sódico sólido (1,0 equiv. mmol). Esta mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Se añadió gota a gota una solución del isocianato R2 (1,17 equiv.) en THF. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche.



20

Procedimiento D:

Una solución de amina (1,0 equiv.) en acetonitrilo (7-12 ml/mmol) a 0 °C se trató con c.HCl (1,25-2,25 ml/mmol) en H₂O (0,5-1,2 ml/mmol) seguido de una solución acuosa

25

de NaNO₂ (1,2 equiv.) disuelta en H₂O (0,3-0,5 ml/mmol de NaNO₂). La solución resultante se agitó a 0 °C durante 45 min. Se añadieron secuencialmente AcOH (0,5-1,2 ml/mmol), CuCl₂·2H₂O (0,5 equiv.) y CuCl (0,05 equiv.) a la mezcla anterior y se purgaron con gas SO₂ durante 20 min a 0 °C. La mezcla de reacción resultante se agitó a 0 °C - 10 °C hasta su finalización.

30

Procedimiento E:

E1: Una solución de cloruro de sulfonilo (1 equiv.) en THF (10-20 ml/mmol) se enfrió a -78 °C y se burbujeó gas amoníaco a través de la solución durante 15 min, la agitación continuó durante 30 min más, después se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h o hasta su finalización.

35

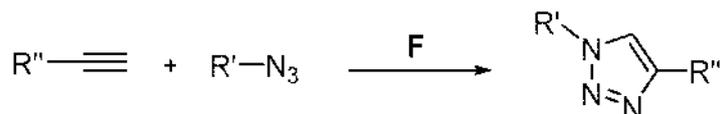
E2: Una solución de cloruro de sulfonilo (1 equiv.) en acetona (20 ml/mmol) se trató con una solución de NH₄HCO₃ (4 equiv.) disuelto en agua (1,5 ml/mmol de NH₄HCO₃) a temperatura ambiente y se agitó durante 4 h o hasta su finalización.

40

E3: Una solución de cloruro de sulfonilo (1 equiv.) en acetona (2,5 ml/mmol) se trató con NH₃ (3,5 ml/mmol, NH₄OH en H₂O, base de NH₃ al 28 %) a 0 °C y se agitó durante 2 h o hasta su finalización.

Procedimiento F

45



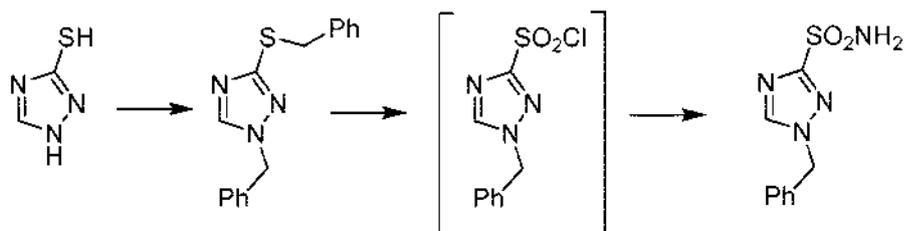
Procedimiento general para la síntesis de triazoles

50 Se agitaron alquino (1 equiv.) y azida (1,2 equiv.), CuSO₄ al 5 % en moles, una solución 10 % en moles de NaAsc en

DMSO (500 μ l) a temperatura ambiente hasta su finalización, típicamente 12 h.

Síntesis de intermedios de sulfonamida:

5 1-bencil-1*H*-1,2,4-triazol-3-sulfonamida

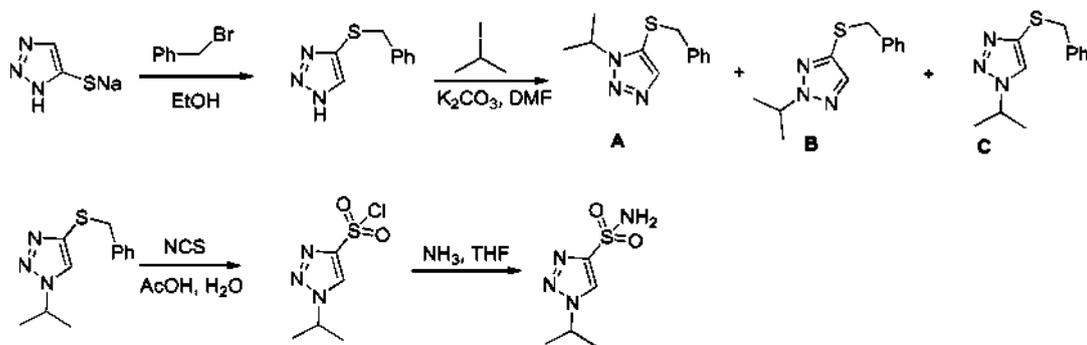


Una solución de 1*H*-1,2,4-triazol-3-tiol (1 g, 9,90 mmol) en DMF (20 ml) se trató con K_2CO_3 (4,8 g, 34,7 mmol), se
 10 enfrió a 0 °C y después se añadió gota a gota bromuro de bencilo (4,2 g, 24,8 mmol) durante 5 min. La mezcla de
 reacción resultante se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con
 agua (25 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 25 ml). Los productos orgánicos combinados se lavaron con agua
 (20 ml), salmuera (20 ml), se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron *al vacío*. El producto en bruto se purificó por
 15 cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un eluyente de EtOAc al 20 %-hexanos para dar 1-bencil-3-
 (benciltio)-1*H*-1,2,4-triazol en forma de un sólido de color blanco (1,5 g 54 %). 1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ = 8,67
 (s, 1H), 7,39-7,32 (m, 5H), 7,27-7,21 (m, 5H), 5,36 (s, 2H), 4,29 (s, 2H).

A una solución de 1-bencil-3-(benciltio)-1*H*-1,2,4-triazol, 2 (0,5 g, 1,77 mmol)

20 en acetonitrilo (5 ml) a 0 °C se le añadieron AcOH (3 ml) y H_2O (2 ml) y después se burbujeó gas Cl_2 a través de la
 solución durante 45 min. La agitación se continuó a 0 °C durante 30 min y después a 20 °C durante 1,5 h. La mezcla
 de reacción se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). Los productos orgánicos combinados se
 lavaron con agua (20 ml), salmuera (20 ml), se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron *al vacío* para dar un líquido
 incoloro. El residuo se diluyó con THF y se enfrió a -78 °C. Se burbujeó gas amoniacado a través de la solución durante
 25 20 min y la agitación continuó durante 30 min más antes del calentamiento a temperatura ambiente y la agitación
 durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (25 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 25 ml). Los
 productos orgánicos combinados se lavaron con agua (20 ml), salmuera (20 ml), se secaron (Na_2SO_4) y se
 concentraron *al vacío*. El residuo se trituró con éter dietílico para dar 1-bencil-1*H*-1,2,4-triazol-3-sulfonamida en forma
 30 de un sólido de color blanquecino (0,25 g, 60 %). 1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ = 8,88 (s, 1H), 7,77 (s, 2H), 7,39-
 7,33 (m, 5H), 5,45 (s, 2H).

1-isopropil-1*H*-1,2,3-triazol-4-sulfonamida



35

Se disolvió 1*H*-1,2,3-triazol-5-tiolato de sodio (500 mg, 4,06 mmol) en EtOH (5 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió gota

a gota bromuro de bencilo (0,69 g, 4,06 mmol) durante un periodo de 5 min. La mezcla de reacción resultante se calentó a TA y se agitó durante 1 h. Tras la finalización, la mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo obtenido se diluyó con una solución saturada de NaHCO₃ y se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). El extracto orgánico combinado se lavó con agua, salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío. El residuo

5

obtenido se agitó con n-pentano (30 ml), se filtró y se secó al vacío para dar 4-(benciltio)-1*H*-1,2,3-triazol en forma de un sólido de color blanco (0,7 g, 90 %) que se usó sin purificación adicional. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 7,40-7,38 (m, 1H), 7,35-7,21 (m, 5H), 4,12 (s, 2H). LCMS (m/z): 192,0 [M+H]⁺

- 10 Una solución de 4-(benciltio)-1*H*-1,2,3-triazol (5g, 26,1 mmol) en DMF (50 ml) se enfrió a 0 °C y se trató con K₂CO₃ (9,03 g, 65,4 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 5 minutos a la misma temperatura. Se añadió gota a gota yoduro de isopropilo (8,89 g, 52,3 mmol) a la mezcla anterior durante 5 min. La mezcla de reacción resultante se calentó a TA y se agitó durante 2 h. Tras la finalización, la mezcla de reacción se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (50 ml). El extracto orgánico se lavó con agua, salmuera y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. El
- 15 producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre sílice usando un eluyente de EtOAc al 8 %-hexano para dar 5-(benciltio)-1-isopropil-1*H*-1,2,3-triazol A (0,9 g), 4-(benciltio)-2-isopropil-2*H*-1,2,3-triazol B (1 g) y el producto deseado 4-(benciltio)-1-isopropil-1*H*-1,2,3-triazol C (1,4 g, 23 %). ¹H RMN(400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 7,29-7,18 (m, 5H), 4,78-4,71 (m, 1H), 4,09 (s, 2H), 1,4 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H). LCMS (m/z): 234,30 [M+H]⁺

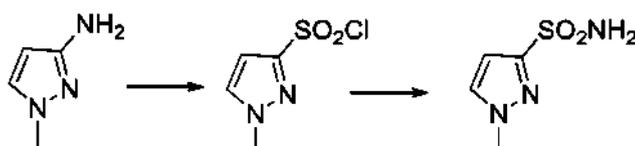
- 20 Una solución de 4-(benciltio)-1-isopropil-1*H*-1,2,3-triazol (75 mg, 0,32 mmol) en ácido acético (2,25 ml) y H₂O (1,12 ml) se enfrió a 0 °C. Se añadió *N*-clorosuccinamida (170 mg, 1,28 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción resultante se calentó a TA y se agitó durante 1 h. Tras la finalización, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (2x10 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre sílice usando un
- 25 eluyente de EtOAc al 8 %-hexanos para dar cloruro de 1-isopropil-1*H*-1,2,3-triazol-4-sulfonilo (0,1 g, 100 %) en forma de un líquido de color pardo pálido usado sin purificación adicional. LCMS (m/z): 210,10 [M+H]⁺.

Una solución de cloruro de 1-isopropil-1*H*-1,2,3-triazol-4-sulfonilo (100 mg) en THF (5 ml) se enfrió a -40 °C. Se purgó gas amoniaco a través de la solución mencionada anteriormente durante 15 min. La mezcla de reacción se calentó a

30 TA y se agitó durante 2 h. Tras la finalización, la mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo obtenido se diluyó con acetato de etilo (25 ml) y agua (10 ml). El extracto orgánico se lavó con agua, salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío para dar 1-isopropil-1*H*-1,2,3-triazol-4-sulfonamida (0,07 g, 78 %) en forma de un sólido de color pardo. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 8,71 (s, 1H), 7,66 (s, 2H), 4,91 -4,87 (m, 1 H), 1,5 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H). LCMS (m/z): 191,30 [M+H]⁺.

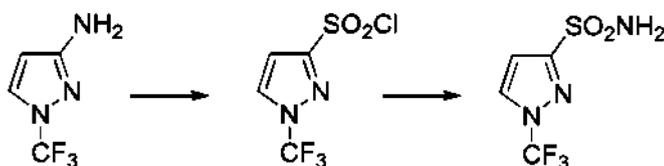
35

1-metil-1*H*-pirazol-3-sulfonamida



- 40 Se hizo reaccionar clorhidrato de 1-metil-1*H*-pirazol-3-amina para dar cloruro de 1-metil-1*H*-pirazol-3-sulfonilo, un líquido de color amarillo pálido, usando el procedimiento general D (0,7 g, 38 %). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 7,51-7,50 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 6,89-6,88 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 4,06 (s, 3H). LCMS (m/z): 160,9 (M -1). El cloruro de sulfonilo se convirtió usando el procedimiento general E1 para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (0,4 g, 69 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 7,80 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,36 (s, 2H), 6,53 (d, *J* = 2,1
- 45 Hz, 1H), 3,88 (s, 3H). LCMS (m/z): 162,05 (M +1)⁺.

1-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-3-sulfonamida

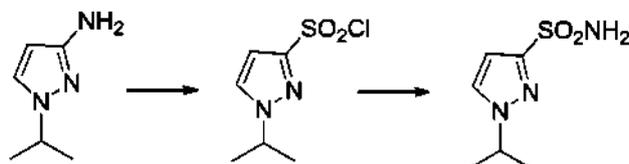


Se hizo reaccionar 1-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-amina para dar cloruro de 1-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-sulfonylo, un líquido de color pardo, usando el procedimiento general D (0,4 g, 43 %). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ = 8,02 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 2,8 Hz, 1H). ^{19}F RMN (282 MHz, CDCl_3) δ = -60,46.

El cloruro de sulfonylo se convirtió usando el procedimiento general E1 para dar el compuesto (0,22 g, 46 %). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ = 7,92 (dd, J = 2,8, 0,3 Hz, 1 H), 6,91 (dd, J = 2,8, 0,7 Hz, 1 H), 5,28 (s, 2H). ^{19}F RMN (282 MHz; δ = -60,41.

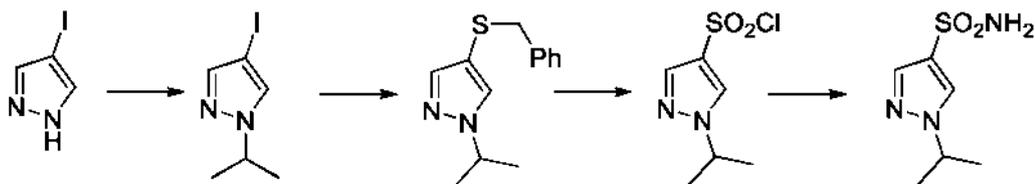
10

1-isopropil-1H-pirazol-3-sulfonamida



15 Se hizo reaccionar 1-isopropil-1H-pirazol-3-amina para dar cloruro de 1-isopropil-1H-pirazol-3-sulfonylo, un líquido de color pardo, usando el procedimiento general D (0,5 g, 43 %). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ = 7,55 (s, 1 H), 6,88 (s, 1 H), 4,66-4,63 (m, 1 H), 3,6 (s a, 2H), 1,59 (d, J = 6,8 Hz, 6H). LCMS (m/z): 209,0 ($\text{M}+1$)⁺. El cloruro de sulfonylo se convirtió usando el procedimiento general E1 para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (0,45 g, 82 %). ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 7,9 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,36 (s, 2H), 6,55 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 4,57-4,53 (m, 1H), 1,42 (d, J = 6,9 Hz, 6H). LCMS (m/z): 190,0 ($\text{M}+1$)⁺.

1-isopropil-1H-pirazol-4-sulfonamida



25

Una solución de 4-yodo-1H-pirazol (1 g, 5,15 mmol) en DMF (20 ml) se trató con K_2CO_3 (1,42 g, 10,30 mmol) y yoduro de isopropilo (1,05 g, 6,19 mmol) a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción resultante se calentó a 90 °C y se agitó durante 12 h. La mezcla se enfrió, se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con éter dietílico (2 x 50 ml). Los productos orgánicos combinados se lavaron con agua (2 x 50 ml), salmuera (50 ml), se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un eluyente de EtOAc al 10 %-hexanos para dar 4-yodo-1-isopropil-1H-pirazol en forma de un líquido incoloro (1,1 g, 92 %). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ = 7,50-7,46 (m, 2H), 4,53-4,47 (m, 1H), 1,50 (d, J = 6,8 Hz, 6H). LCMS (m/z): 237,2 ($\text{M}+1$)⁺.

30

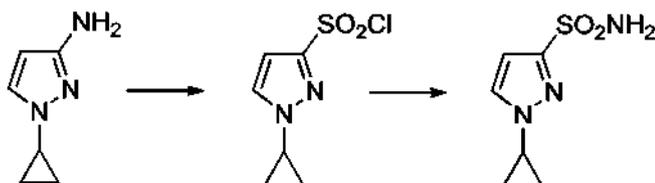
35 Una solución de 4-yodo-1-isopropil-1H-pirazol (1 g, 4,24 mmol) en dioxano (20 ml) se trató secuencialmente con bencil mercaptan (0,8 g, 6,35 mmol) y DIPEA (1,1 g, 8,47 mmol) en una atmósfera de nitrógeno. La solución se desgasificó por purgado con gas argón durante 15 min. Se añadieron $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (40 mg, 0,0423 mmol) y Xantphos (50 mg, 0,0847 mmol) en una atmósfera de argón, después la mezcla resultante se selló en el recipiente de reacción y se calentó a 75 °C durante 6 h. La mezcla de reacción se enfrió, se concentró al vacío, se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con

EtOAc (2 x 20 ml). Los productos orgánicos combinados se lavaron con agua (2 x 50 ml), salmuera (50 ml), se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un eluyente de EtOAc al 10 %-hexanos para dar 4-(benciltio)-1-isopropil-1H-pirazol en forma de un líquido de color amarillo (650 mg, 66 %). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ = 7,36 (s, 1 H), 7,26-7,22 (m, 4H), 7,11 -7,09 (m, 2H), 5 4,41 - 4,36 (m, 1H), 3,76 (s, 2H), 1,42 (d, J = 6,8Hz, 6H). LCMS (m/z): 233,3 (M+1)⁺

A una solución de 4-(benciltio)-1-isopropil-1H-pirazol, 3 (0,35 g, 1,508 mmol) en acetonitrilo (10 ml) a 0 °C se le añadió AcOH (0,7 ml) y H_2O (0,35 ml) y se añadió en porciones DCDMH (0,6 g, 3,017 mmol) durante 5 min. La solución se agitó durante 30 min, después se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h más. La mezcla de reacción se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). Los productos orgánicos combinados se lavaron con agua (20 ml), salmuera (20 ml), se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron al vacío para dar cloruro de 1-isopropil-1H-pirazol-4-sulfonilo en forma de un líquido incoloro. El cloruro de sulfonilo se diluyó con THF, se enfrió a -78 °C y después se burbujeó gas NH_3 a través de la solución durante 15 minutos. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 1 h y a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y el compuesto se extrajo con acetato de etilo (2 x 25 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (20 ml), salmuera (20 ml), se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron al vacío. El residuo obtenido se trituró con éter dietílico y se secó a presión reducida para dar 1-isopropil-1H-pirazol-4-sulfonamida en forma de un sólido de color pardo claro (0,2 g, 71 %). ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8,21 (s, 1 H), 7,71 (s, 1 H), 7,22 (s, 2H), 4,59-4,53 (m, 1 H), 1,4 (d, J = 6,8 Hz, 6H). LCMS (m/z): 190,2 (M +1)⁺.

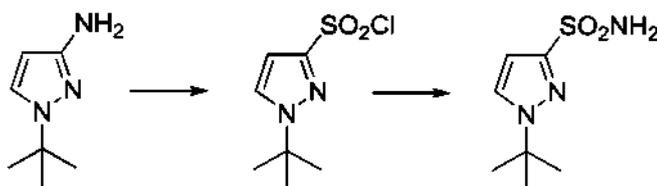
20

1-ciclopropil-1H-pirazol-3-sulfonamida



25 Se hizo reaccionar 1-ciclopropil-1H-pirazol-3-amina para dar cloruro de 1-ciclopropil-1H-pirazol-3-sulfonilo usando el procedimiento general D y después se convirtió usando el procedimiento general E1 para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo claro (0,2 g, 33 %). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ = 7,51 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,69 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 5,04 (s, 2H), 3,67 (m, 1 H), 1,28 - 1,05 (m, 4H).

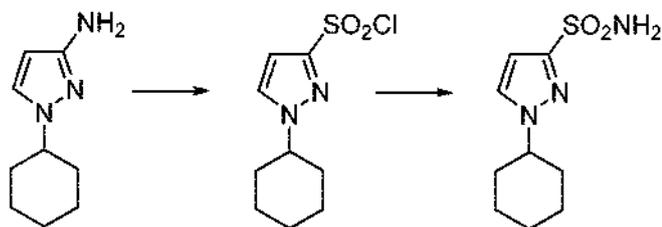
30 1-(*terc*-butilo)-1H-pirazol-3-sulfonamida



35 Se hizo reaccionar 1-(*terc*-butilo)-1H-pirazol-3-amina para dar cloruro de 1-(*terc*-butil)-1H-pirazol-3-sulfonilo usando el procedimiento general D y después se convirtió usando el procedimiento general E1 para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo claro (150 mg, 26 %). ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 7,56 (d, J = 3,6 Hz, 1 H), 6,7 (d, J = 3,2 Hz, 1 H), 4,75 (s a, 1H), 1,60 (s, 9H). LCMS (m/z): 204,15 (M+1)⁺.

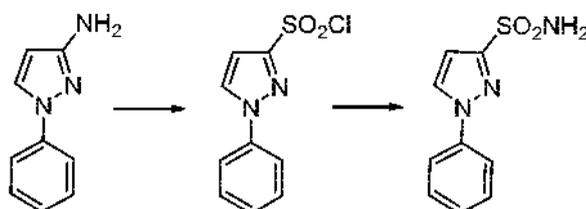
40 1-ciclohexil-1H-pirazol-3-sulfonamida

40



Se hizo reaccionar 1-ciclohexil-1*H*-pirazol-3-amina para dar cloruro de 1-ciclohexil-1*H*-pirazol-3-sulfonilo usando el procedimiento general D y después se convirtió usando el procedimiento general E1 para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,35 mg, 50 %). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 7,89 (d, *J* = 2,3 Hz, 1 H), 7,36 (s, 2H), 6,55 (d, *J* = 2,3 Hz, 1 H), 4,28 - 4,08 (m, 1 H), 2,0 1,1 (m, 6H).

1-fenil-1*H*-pirazol-3-sulfonamida

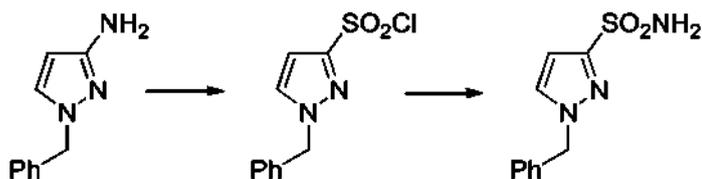


10

Se hizo reaccionar 1-fenil-1*H*-pirazol-3-amina para dar cloruro de 1-fenil-1*H*-pirazol-3-sulfonilo, un líquido de color amarillo, usando el procedimiento general D (0,5 g, 47 %). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 8,04 (d, *J* = 2,4 Hz, 1 H), 7,73 (d, *J* = 9,2 Hz, 2H), 7,58 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,47 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,08 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H). El cloruro de sulfonilo se convirtió usando el procedimiento general E1 para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (0,4 g, 87 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 8,62 (d, *J* = 2,7 Hz, 1 H), 7,86 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 7,61 (s, 2H), 7,57 (t, *J* = 7,8 Hz, 2H), 7,41 (t, *J* = 7,2 Hz, 1 H), 6,85 (d, *J* = 2,4 Hz, 1 H). LCMS (*m/z*): 224,1 (M+1)⁺.

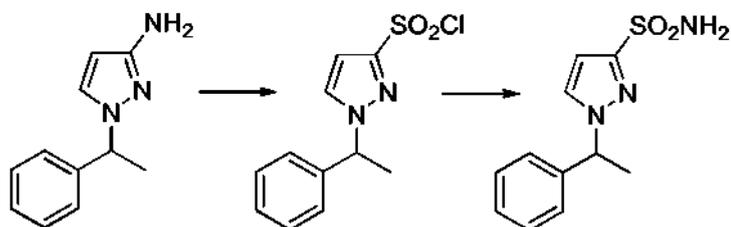
20

1-bencil-1*H*-pirazol-3-sulfonamida



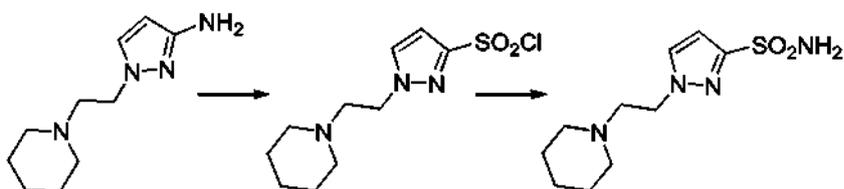
Se hizo reaccionar 1-bencil-1*H*-pirazol-3-amina para dar cloruro de 1-bencil-1*H*-pirazol-3-sulfonilo, un líquido de color pardo claro, usando el procedimiento general D (0,2 g, 45 %). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7,42-7,38 (m, 3H), 7,33-7,28 (m, 3H), 6,8 (d, *J* = 2,4Hz, 1 H), 5,42 (s, 2H). El cloruro de sulfonilo se convirtió usando el procedimiento general E1 para dar el compuesto del título en forma de un líquido de color pardo claro (0,15 g, 81 %). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 7,42-7,36 (m, 4H), 7,24 (d, *J* = 1,6Hz, 2H), 6,7 (d, *J* = 2,4Hz, 1H), 5,35 (s, 2H), 5,10 (s, 2H). LCMS (*m/z*): 238,10 (M +1)⁺.

30 1-(1-feniletil)-1*H*-pirazol-3-sulfonamida



Se hizo reaccionar 1-(1-feniletíl)-1H-pirazol-3-amina para dar cloruro de 1-(1-feniletíl)-1H-pirazol-3-sulfonilo usando el procedimiento general D y después se convirtió usando el procedimiento general E1 para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,25 mg, 68 %). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ = 7,43 - 7,18 (m, 6H), 6,72 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 5,57 (c, *J* = 7,1 Hz, 1H), 5,02 (s, 2H), 1,92 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H).

1-(2-(piperidin-1-il)etil)-1H-pirazol-3-sulfonamida



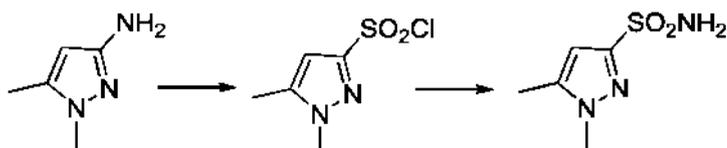
10

Se hizo reaccionar 1-(2-(piperidin-1-il)etil)-1H-pirazol-3-amina para dar cloruro de 1-(2-(piperidin-1-il)etil)-1H-pirazol-3-sulfonilo, un líquido de color pardo pálido, usando el procedimiento general D y después se convirtió usando el procedimiento general E1 para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (0,3 g, 46 %). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 7,84 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,36 (s, 2H), 6,54 (s, *J* = 2,4 Hz, 1H), 4,26 (t, *J* = 6,9 Hz, 2H), 2,66 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H), 2,36 (s, 4H), 1,46-1,34 (m, 6H). LCMS (*m/z*): 259,10 (M + 1)⁺.

15

1,5-dimetil-1H-pirazol-3-sulfonamida

20

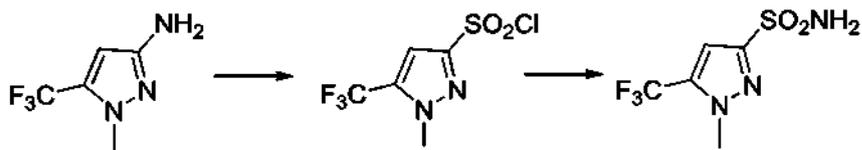


Se hizo reaccionar 1,5-dimetil-1H-pirazol-3-amina para dar cloruro de 1,5-dimetil-1H-pirazol-3-sulfonilo, un líquido de color amarillo, usando el procedimiento general D (0,45 g, 26 %). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 5,92 (s, 1H), 3,71 (s, 3H), 2,23 (s, 3H). LCMS (*m/z*): 217 (M + Na)⁺. El cloruro de sulfonilo se convirtió usando el procedimiento general E1 para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (0,25 g, 55 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 7,30 (s, 2H), 6,36 (s, 1H), 3,76 (s, 3H), 2,27 (s, 3H). LCMS (*m/z*): 175,9 (M + 1)⁺.

25

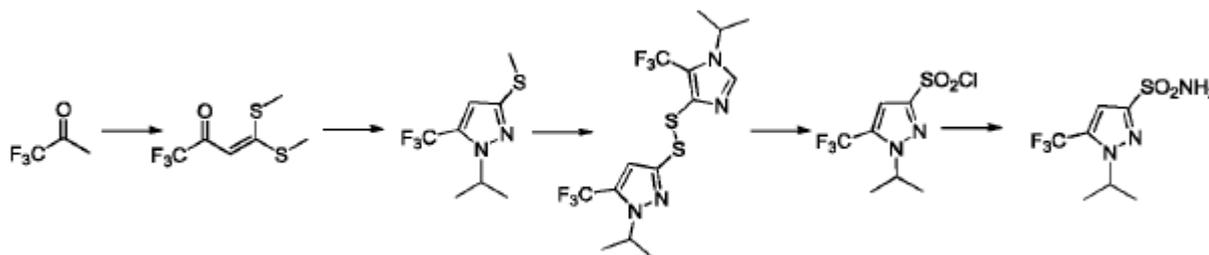
1-isopropil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-sulfonamida

30



Se hizo reaccionar 1-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-amina para dar cloruro de 1-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-sulfonilo, un líquido de color pardo pálido, usando el procedimiento general D (1,1 g, 37 %). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ = 7,21 (s, 1H), 4,16 (s, 3H). El cloruro de sulfonilo se convirtió usando el procedimiento general E1 para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (0,45 mg, 82 %). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ = 7,06 (s, 1H), 5,02 (s a, 2H), 4,03 (s, 3H).

1-isopropil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-sulfonamida



10

Una mezcla de NaH (2,14 g, 89,3 mmol) en DMF (20 ml) se enfrió a -10 °C. Una solución de 1,1,1-trifluoropropan-2-ona (5 g, 44,6 mmol) en DMF (80 ml) se añadió muy cuidadosamente a la mezcla anterior y se agitó a -10 °C durante 5 min. Se añadió gota a gota CS_2 (10,2 g, 133,9 mmol) a la mezcla anterior durante 30 min, después la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se trató con CH_3I (7,5 ml) durante 10 min. La mezcla de reacción resultante se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua fría (50 ml) y se extrajo con éter dietílico (2 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (50 ml), salmuera (50 ml), se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un eluyente de EtOAc al 5 %-hexanos para dar 1,1,1-trifluoro-4,4-bis(metil)but-3-en-2-ona en forma de un sólido de color pardo claro (3,5 g, 36 %). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ = 6,24 (s, 1H), 2,57 (m, 6H). LCMS (m/z): 217,20 (M + 1) $^+$.

Una solución de 1,1,1 -trifluoro-4,4-bis(metil)but-3-en-2-ona (2,5 g, 11,6 mmol) en EtOH (25 ml) se trató con clorhidrato de isopropil hidrazina (2 g, 13,9 mmol) a 0 °C, se añadió Et_3N (2,4 g, 40,98 mmol) y la mezcla se calentó a 80 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío, se diluyó con una solución ac. sat. NaHCO_3 y se extrajo con EtOAc (2 x 250 ml). Los productos orgánicos combinados se lavaron con agua (200 ml), salmuera (200 ml), se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un eluyente de EtOAc al 100 % para dar 1-isopropil-3-(metil)ti-5-(trifluorometil)-1H-pirazol en forma de un líquido de color pardo claro (1,5 g, 58 %). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ = 6,47 (s, 1H), 4,58-4,53 (m, 1H), 2,49 (s, 3H), 1,50 (d, J = 6,8 Hz, 6H). LCMS (m/z): 225,20 (M + 1) $^+$.

30

Una solución de 1-isopropil-3-(metil)ti-5-(trifluorometil)-1H-pirazol (0,5 g, 2,23 mmol) en cloroformo (10 ml) a 0 °C se trató con mCPBA (0,38 g, 2,23 mmol) y se agitó a 10 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con una solución saturada de NaHCO_3 (10 ml) y se extrajo con CHCl_3 (2 x 30 ml). Los productos orgánicos combinados se lavaron con agua (30 ml), salmuera (30 ml), se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron al vacío. El residuo obtenido se disolvió en CHCl_3 (10 ml) y se trató con anhídrido trifluoroacético (1,4 g, 6,7 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 3 h, se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo obtenido se diluyó con MeOH (5 ml)-THF (5 ml)- H_2O (5 ml), se enfrió a 0 °C, se trató con Na_2CO_3 (0,7 g, 6,7 mmol) y se agitó durante 3 h. La solución se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con CHCl_3 (2 x 50 ml). Los productos orgánicos combinados se lavaron con agua (50 ml), salmuera (50 ml), se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron al vacío. El residuo en bruto (0,2 g) que contenía 1-isopropil-3-((1-isopropil-5-(trifluorometil)-1H-imidazol-4-il)disulfanil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ = 6,85 (s, 2H), 6,70 (s, 1H), 6,60 (s, 1H), 4,6 (m, 2H), 1,53(m,6H). LCMS (m/z): 416,75 (M - 1) $^-$.

Una solución de 1-isopropil-3-((1-isopropil-5-(trifluorometil)-1H-imidazol-4-il)disulfanil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol en bruto (0,2 g en bruto, 0,478 mmol) en acetonitrilo (10 ml) se enfrió a 0 °C y se trató con AcOH (1 ml) y H_2O (1,5 ml). Se añadió en porciones DCDMH (0,19 g, 0,956 mmol) durante 5 minutos y se agitó durante 2 h. La mezcla se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con DCM (2 x 20 ml). Los productos orgánicos combinados se lavaron con agua (50 ml), salmuera (50 ml), se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron al vacío para dar cloruro de 1-

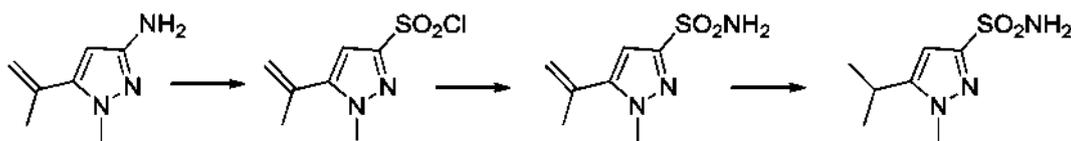
50 isopropil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-sulfonilo en forma de un líquido incoloro. El (cloruro de 1-isopropil-5-

(trifluorometil)-1*H*-pirazol-3-sulfonilo) se diluyó con THF, se enfrió a -78 °C y se burbujeó gas NH₃ a través de la solución durante 10 min y después se agitó durante 1 h antes del calentamiento a temperatura ambiente y la agitación durante 1 h más. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (2 x 25 ml). Los productos orgánicos combinados se lavaron con agua (50 ml), salmuera (50 ml), se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron al vacío.

- 5 El residuo obtenido se trituró con éter dietílico y *n*-pentano para dar 1-isopropil-5-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-3-sulfonamida en forma de un sólido de color blanco (75 mg, 61 %). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 7,01 (s, 1 H), 5,06 (s, 2H), 4,73-4,70 (m, 1 H), 1,5 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H). LCMS (*m/z*): 256,0 (M - 1).

5-isopropil-1-metil-1*H*-pirazol-3-sulfonamida

10



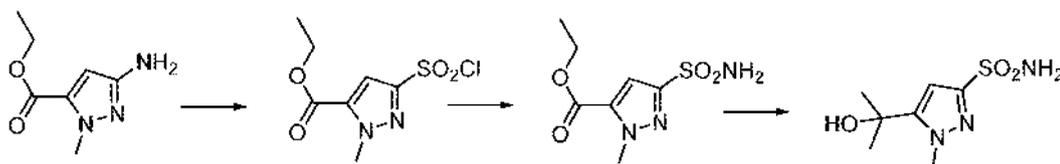
- Una solución de 1-metil-5-(prop-1-en-2-il)-1*H*-pirazol-3-amina (0,25 g, 1,824 mmol) en acetonitrilo (10 ml) a 0 °C se trató con c.HCl (1,2 ml) en H₂O (0,5 ml) seguido de una solución acuosa de NaNO₂ (0,15 g, 2,19 mmol) disuelta en H₂O (2 ml). La solución resultante se agitó a 0 °C durante 45 min. Se añadieron secuencialmente AcOH (0,25 ml), CuCl₂·2H₂O (0,15 g, 0,91 mmol) y CuCl (10 mg, 0,091 mmol) a la mezcla anterior y se purgaron con gas SO₂ durante 20 min a 0 °C. La mezcla de reacción resultante se agitó a 0 °C-10 °C durante 60 min. Tras la finalización, la mezcla de reacción se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). Los productos orgánicos combinados se lavaron con agua (20 ml), salmuera (20 ml), se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un eluyente de EtOAc al 20 %-hexanos para dar cloruro de 1-metil-5-(prop-1-en-2-il)-1*H*-pirazol-3-sulfonilo en forma de un líquido incoloro (0,15 g, 38 %). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 6,77 (s, 1H), 5,51 (s, 1H), 5,28 (s, 1 H), 4,02 (s, 3H), 2,11 (s, 3H).

- Una solución de cloruro de 1-metil-5-(prop-1-en-2-il)-1*H*-pirazol-3-sulfonilo (0,075 g, 0,34 mmol) en THF (7 ml) se enfrió a -78 °C y se burbujeó gas amoníaco a través de la solución durante 15 min, la agitación continuó durante 30 min más y después se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h o hasta su finalización. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (25 ml) y se filtró a través de un lecho de celite. El filtrado se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío para dar 1-metil-5-(prop-1-en-2-il)-1*H*-pirazol-3-sulfonamida en forma de un sólido de color blanquecino usado sin purificación, 0,04 g (en bruto).

- Una solución de 1-metil-5-(prop-1-en-2-il)-1*H*-pirazol-3-sulfonamida en bruto (0,12 g, 0,6 mmol) en MeOH (10 ml) - EtOAc (4 ml) se trató con paladio al 10 % sobre carbono (30 mg) en una atmósfera de nitrógeno. El matraz de reacción se evacuó, se llenó con hidrógeno (globo) y se agitó durante 4 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (25 ml), se filtró a través de un lecho de celite, se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío. El sólido obtenido se lavó adicionalmente con éter dietílico para dar 5-isopropil-1-metil-1*H*-pirazol-3-sulfonamida en forma de un sólido de color blanquecino (0,11 g, 91 %). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 6,50 (s, 1H), 5,00 (s, 2H), 3,87 (s, 3H), 2,97-2,93 (m, 1H), 1,28 (d, *J* = 7,2 Hz, 6H).

5-(2-hidroxiopropan-2-il)-1-metil-1*H*-pirazol-3-sulfonamida

40

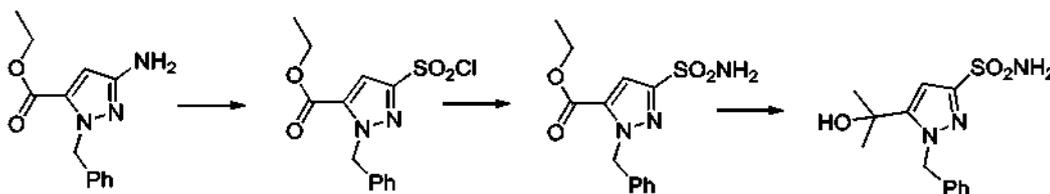


- Se hizo reaccionar 3-amino-1-metil-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo para dar 3-(clorosulfonyl)-1-metil-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo, un líquido de color amarillo claro, usando el procedimiento general D (0,35 g, 47 %). ¹H RMN (300 MHz, Cloroformo-*d*) δ 7,39 (s, 1 H), 4,40 (c, *J* = 7,1 Hz, 2H), 4,32 (s, 3H), 1,40 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H). El cloruro de sulfonilo se convirtió usando el procedimiento general E2 para dar 1-metil-3-sulfamoyl-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo en forma de un sólido de color blanquecino (0,3 g, 94 %). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 7,59 (s, 2H), 7,09 (s, 1H), 4,33 (c, *J* = 7,1 Hz, 2H), 4,14 (s, 3H), 1,31 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

A una solución de 1-metil-3-sulfamoil-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo (0,25 g, 1,07 mmol) en THF anhidro (10 ml) a 0 °C se le añadió gota a gota cloruro de metil magnesio (3 M en THF, 5 equivalentes). La mezcla de reacción resultante se calentó gradualmente a temperatura ambiente y se agitó durante 6 h o hasta su finalización. La solución se enfrió a 0 °C, se inactivó con NH₄Cl ac. sat. (2,0 ml), después se diluyó con agua fría (20 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml). Los productos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente al 50 % de EtOAc en un eluyente de hexanos para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. (0,2 g, 87 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 7,34 (s, 2H), 6,40 (s, 1 H), 5,48 (s, 1 H), 4,0 (s, 3H), 1,50 (s, 6H).

10

1-bencil-5-(2-hidroxiopropan-2-il)-1*H*-pirazol-3-sulfonamida



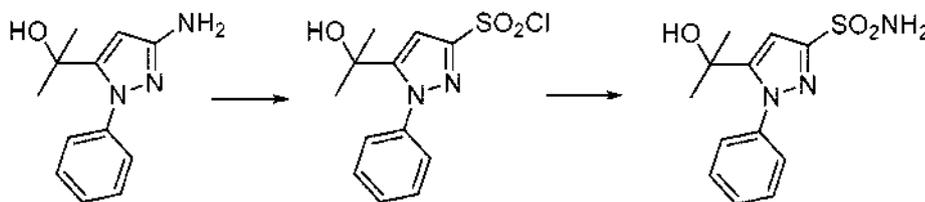
15 Se hizo reaccionar 3-amino-1-bencil-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo para dar 1-bencil-3-(clorosulfonil)-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo, un líquido de color pardo claro, usando el procedimiento D (0,35 g, 47 %). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 7,41 (s, 1 H), 7,34-7,26 (m, 5H), 5,87(s, 2H), 4,37 (c, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,38 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). El cloruro de sulfonilo se convirtió usando el procedimiento general E2 para dar 1-bencil-3-sulfamoil-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo en forma de un sólido de color blanco (0,7 g, 88 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 7,66 (s, 2H), 7,39-7,27 (m, 3H), 7,2-7,18 (m, 3H), 5,77(s, 2H), 4,33 (c, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,29 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). LCMS (*m/z*): 310,05 (M + 1)⁺.

A una solución de 1-bencil-3-sulfamoil-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo (0,5 g, 1,62 mmol) en THF anhidro (10 ml) a 0 °C se le añadió gota a gota cloruro de metil magnesio (3 M en THF, 2,77 ml, 8,1 mmol). La mezcla de reacción resultante se calentó gradualmente a temperatura ambiente y se agitó durante 4 h o hasta su finalización. La solución se enfrió a 0 °C, se inactivó con NH₄Cl ac. sat. (2,0 ml), después se diluyó con agua fría (20 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml). Los productos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente al 70-100 % de EtOAc en un eluyente de hexanos para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. (0,27 g, 57 %). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 7,37 (s, 2H), 7,39-7,27 (m, 3H), 7,2-7,18 (m, 2H), 6,45 (s, 1H), 5,66 (s, 2H), 5,60 (s, 1H), 1,44 (s, 6H). LCMS (*m/z*): 296,1 (M + 1)⁺.

25

30

5-(2-hidroxiopropan-2-il)-1-fenil-1*H*-pirazol-3-sulfonamida



35

Se hizo reaccionar 2-(3-amino-1-fenil-1*H*-pirazol-5-il)propan-2-ol para dar cloruro de 5-(2-hidroxiopropan-2-il)-1-fenil-1*H*-pirazol-3-sulfonilo, un líquido de color amarillo, usando el procedimiento D (0,4 g, 36 %). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 7,55-7,45 (m, 5H), 6,91 (s, 1H), 1,51 (s, 6H). El cloruro de sulfonilo se convirtió usando el procedimiento general E2 para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (0,32 g, 87 %). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 7,5 (s, 5H), 7,47 (s, 2H), 6,65 (s, 1 H), 5,41 (s, 1H), 1,30 (s, 6H).

40

Síntesis de intermedios de amina:

1-metil-1*H*-pirazol-3-amina HCl

45



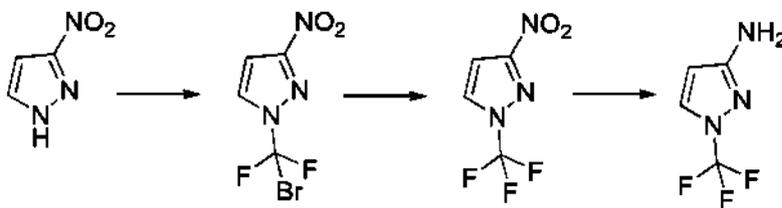
En un vial para microondas de 20 ml, una solución de 2-cloroacrilonitrilo (2 g, 22,85 mmol) en EtOH (10 ml) se trató con metil hidrazina (1,93 g, 41,13 mmol). La

5

mezcla de reacción resultante se calentó a 100 °C durante 10 minutos en un sintetizador para microondas Biotage. La mezcla de reacción se dejó a <5 °C durante 12 h y durante este tiempo precipitó un sólido. El precipitado se eliminó por filtración y se secó al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,12 g, 55 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,76 (s, 1 H), 6,13 (s, 1 H), 3,80 (s, 3H), 2,58 (s, 2H). LCMS (m/z): 98,3 (M +1)⁺.

10

1-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-amina



15 Se disolvió 3-nitro-1H-pirazol (5 g, 44 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (100 ml), se enfrió a -5 °C y se añadió en porciones NaH (3,8 g, 93,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 15 min antes de añadir dibromodifluorometano (8,6 g, 44 mmol) y dejar que se calentase a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se inactivó usando hielo-agua y se extrajo usando acetato de etilo. La fase orgánica se lavó usando agua, salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío para dar 3-nitro-1-(trifluorometil)-1H-pirazol (2,1 g, 22 %) que se usó sin purificación adicional. ¹⁹F RMN (282 MHz, CDCl₃) δ = -34,20.

20

Se disolvió 1-(bromodifluorometil)-3-nitro-1H-pirazol (2,1 g, 9,76 mmol) DCM (50 ml) y se enfrió a -78 °C antes de añadir AgBF₄ (5,7 g, 28,3, 3 equivalentes). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante una noche, después se enfrió a 0 °C y se inactivó mediante la adición de NaHCO₃ ac. sat. (50 ml). La fase acuosa se extrajo usando DCM y los productos orgánicos combinados se lavaron con agua, salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron al vacío para dar 3-nitro-1-(trifluorometil)-1H-pirazol (0,9 g, 51 %). ¹⁹F RMN (282 MHz, CDCl₃) δ = -60,96.

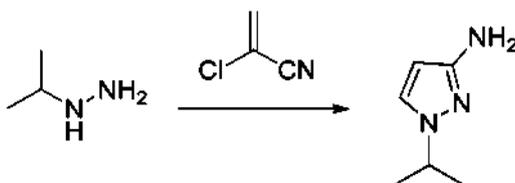
25

Se disolvió 3-nitro-1-(trifluorometil)-1H-pirazol (1,0 g) en THF:EtOAc (1:1, 50 ml), se añadió Pd/C (200 mg) y la mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno (globo) durante una noche. La mezcla se filtró a través de celite y se lavó usando acetato de etilo. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel sílice usando un eluyente de EtOAc al 40 % en hexanos para dar el producto del título (0,75 g, 87 %). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ = 7,54 (d, *J* = 2,7 Hz, 1 H), 5,84 (d, *J* = 2,7 Hz, 1 H). ¹⁹F RMN (282 MHz, CDCl₃) δ = -61,13.

30

1-isopropil-1H-pirazol-3-amina

35

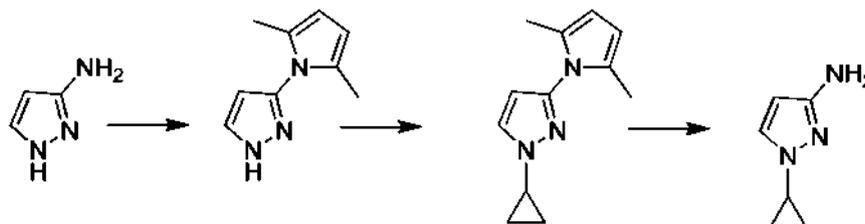


Se trató secuencialmente isopropil hidrazina (5 g, 45,45 mmol) en agua (40 ml) con K₂CO₃ (12,5 g, 91 mmol) y 2-cloroacrilonitrilo (4 g, 45,45 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a 50 °C durante 1 h, se enfrió a TA y se

extrajo con acetato de etilo (50 ml). El extracto orgánico se lavó con agua (40 ml), salmuera (40 ml), se secó (Na_2SO_4) y se concentró al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (3,5 g, 62 %). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ = 7,15 (s, 1H), 5,56 (s, 1H), 4,27-4,23 (m, 1H), 3,6 (s a, 2H), 1,43 (d, J = 6,4 Hz, 6H). LCMS (m/z): 126,0 ($M+1$)⁺.

5

1-ciclopropil-1H-pirazol-3-amina



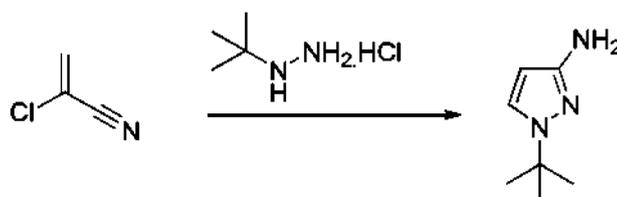
10 Una solución de 1H-pirazol-3-amina (2 g, 24,1 mmol) en AcOH (20 ml) se trató con 2,5-hexano diona (5,7 g, 50,6 mmol) a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción resultante se calentó a 100 °C durante 6 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se destiló azeotrópicamente con tolueno. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de eluyente de EtOAc al 50-100 %-hexanos para dar 3-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-1H-pirazol en forma de un sólido de color rojo (2,25 g, 59 %). ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,92 (s, 1H), 7,85 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 6,28 (t, J = 2,1 Hz, 1H), 5,75 (s, 2H), 2,00 (s, 6H).

Se calentaron acetato de cobre (II) (0,56 g, 3,1 mmol), 2, 2;-bipiridina (0,48 g, 3,1 mmol) y dicloroetano (10 ml) a 75 °C durante 20 min. Se añadieron 5 ml de esta solución preparada a una mezcla de 3-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-1H-pirazol (0,5 g, 3,1 mmol), ciclopropiltrifluoroborato de potasio (2 equiv.) y carbonato de sodio (2 equiv.), en dicloroetano (5 ml) y después la reacción se agitó a 75 °C durante 6 h. La mezcla de reacción se diluyó usando DCM, se lavó usando agua, salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un eluyente de EtOAc al 10 %-hexanos para dar 1-ciclopropil-3-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-1H-pirazol en forma de un líquido de color amarillo (0,2 g, 32 %). ^1H RMN (300 MHz, Cloroformo-d) δ 7,48 (dd, J = 2,3, 0,5 Hz, 1H), 6,12 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 5,84 (s, 2H), 3,61 (tt, J = 7,3, 3,6 Hz, 1H), 2,09 (s, 6H), 1,22-0,95 (m, 4H).

A una solución de clorhidrato de hidróxido de amonio (1,64 g, 11,8 mmol) en etanol (10 ml) se le añadió una solución de hidróxido de potasio (0,66 g) en agua (10 ml) a 0 °C. Después de agitarse durante 10 min, se añadió una solución de 1-ciclopropil-3-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-1H-pirazol (0,95 g) en etanol (10 ml) y la reacción se calentó a 100 °C durante 20 h. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se concentró al vacío. El producto en bruto

se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de eluyente de EtOAc al 70-100 %-hexanos para dar el producto del título en forma de un sólido de color pardo (0,4 g, 69 %). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ = 7,51 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,69 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 5,04 (s, 2H), 3,67 (m, 1H), 1,19 (m, 2H), 1,12 (m, 2H).

1-(terc-butil)-1H-pirazol-3-amina



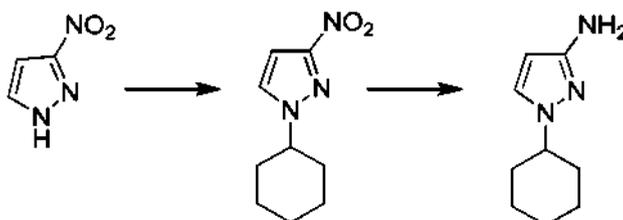
40

Se trató secuencialmente clorhidrato de isopropil hidrazina (1,42 g, 11,4 mmol) en agua (25 ml) a 0 °C con K_2CO_3 (1,57 g, 11,4 mmol), NaHCO_3 (1,91 g, 22,9 mmol) y 2-cloroacrilonitrilo (1 g, 11,4 mmol), después se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con

acetato de etilo (2 x 25 ml). Los productos orgánicos combinados se lavaron con agua (30 ml), salmuera (30 ml), se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron al vacío para dar el compuesto del título en forma de un líquido de color pardo (0,9 g, 60 %). ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 7,34$ (s, 1H), 5,35 (s, 1H), 4,51 (s a, 2H), 1,40 (s, 9H). LCMS (m/z): 140,10 ($\text{M}+1$)⁺.

5

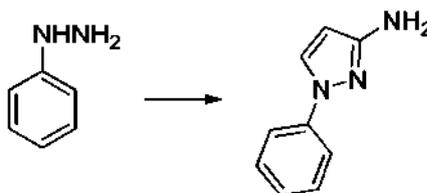
1-ciclohexil-1H-pirazol-3-amina



- 10 Se disolvió 3-nitro-1H-pirazol (1 g, 8,85 mmol) en N,N-dimetilformamida (20 ml) y se trató con carbonato de potasio (1,47 g, 10,62 mmol) y bromociclohexano (1,8 g, 10,62 mmol). La mezcla se calentó a 100 °C durante 16 horas (o hasta su finalización), después se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó usando agua (100 ml) y se extrajo usando acetato de etilo (2 x 75 ml). Los productos orgánicos combinados se lavaron usando agua (100 ml), salmuera (100 ml), se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna
- 15 sobre gel de sílice usando un gradiente de un eluyente de EtOAc al 10 %-hexanos para dar 1-ciclohexil-3-nitro-1H-pirazol en forma de un líquido incoloro (1,3 g, 76 %). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) $\delta = 7,47$ (d, $J = 2,5$ Hz, 1 H), 6,88 (d, $J = 2,5$ Hz, 1 H), 4,26-4,11 (m, 1H), 2,18 (m, 2H), 1,93 (m, 2H), 1,82 - 1,20 (m, 6H).

- En un recipiente de reacción de agitación Parr 100 ml, una solución de 1,5-dimetil-3-nitro-1H-pirazol (0,65 g, 3,3 mmol)
- 20 en MeOH (4 ml) y EtOAc (20 ml) se trató con paladio al 10 % sobre carbono (200 mg) en una atmósfera de nitrógeno. El matraz se evacuó, se llenó con gas hidrógeno (60 psi) y se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (50 ml) y se filtró a través de un lecho de Celite. El filtrado se secó (Na_2SO_4) y se concentró al vacío para dar 1-ciclohexil-1H-pirazol-3-amina en forma de un sólido de color pardo claro (0,3 g 55 %). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) $\delta = 7,15$ (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 5,56 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 3,85 (m, 1H), 3,62 (s, 1H), 2,1
- 25 (m, 2H), 1,8 (m, 2H), 1,77- 1,10 (m, 6H).

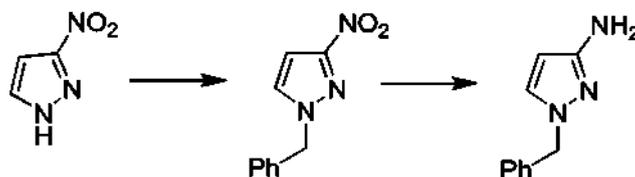
1-fenil-1H-pirazol-3-amina



30

- Se disolvió *terc*-butóxido de potasio (11,9 g, 106,3 mmol) en *t*BuOH (100 ml) y la solución se calentó a 100 °C. Se añadieron secuencialmente fenil hidrazina (5 g, 46,2 mmol) y 3-etoxi acrilonitrilo (4,5 g, 46,2 mmol) y el calentamiento continuó durante 16 h. La mezcla se concentró al vacío. El residuo obtenido se repartió entre agua (500 ml) y acetato de etilo (500 ml). El extracto orgánico se lavó con agua (250 ml), salmuera (250 ml), se secó (Na_2SO_4) y se concentró
- 35 al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un eluyente de EtOAc al 25 %-hexanos para dar 1-fenil-1H-pirazol-3-amina en forma de un sólido de color pardo pálido (3,5 g, 48 %). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7,69$ (s, 1 H), 7,57 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,41 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,2 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 5,85 (s, 1 H), 3,83 (s a, 2H). LCMS (m/z): 160,3 ($\text{M}+1$)⁺.

40 1-bencil-1H-pirazol-3-amina



Una solución de 3-nitro-1H-pirazol (1 g, 8,85 mmol) en THF (20 ml) se enfrió a 0 °C y se añadió NaH (0,53 g, 13,27 mmol). La suspensión se agitó durante 20 min y después se añadió gota a gota bromuro de bencilo (1,5 g, 8,85 mmol).

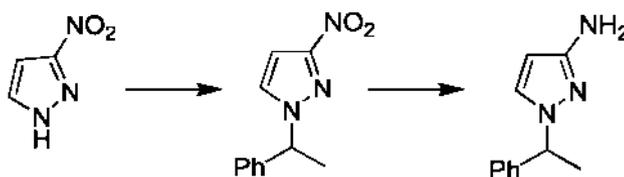
- 5 La reacción se agitó hasta su finalización durante ~6 h, se diluyó con una solución saturada de NaHCO₃ (20 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Los productos orgánicos se lavaron con agua (30 ml), salmuera (30 ml), se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron al vacío para dar 1-bencil-3-nitro-1H-pirazol en forma de un sólido de color blanco (1,5 g, 84 %). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 7,40-7,36 (m, 4H), 7,31-7,27 (m, 2H), 6,90 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 5,37 (s, 2H). LCMS (m/z): 204,20 (M + 1)⁺.

10

Una solución de 1-bencil-3-nitro-1H-pirazol (1,5 g, 7,39 mmol) en THF (20 ml) y MeOH (5 ml) se enfrió a 0 °C. Se añadieron polvo de cinc (2,4 g, 36,9 mmol) y una solución de NH₄Cl (1,97 g, 36,94 mmol; en 5 ml de agua). La mezcla de reacción resultante se calentó a 70 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (50 ml) y se filtró a través de un lecho de Celite. El filtrado se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío.

- 15 El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un eluyente de EtOAc al 50 %-hexanos para dar 1-bencil-1H-pirazol-3-amina en forma de un líquido de color pardo claro (0,85 g, 67 %). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 7,34-7,26 (m, 3H), 7,14-7,11 (m, 2H), 7,05 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 5,59 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 5,14 (s, 2H). LCMS (m/z): 174,10 (M + 1)⁺.

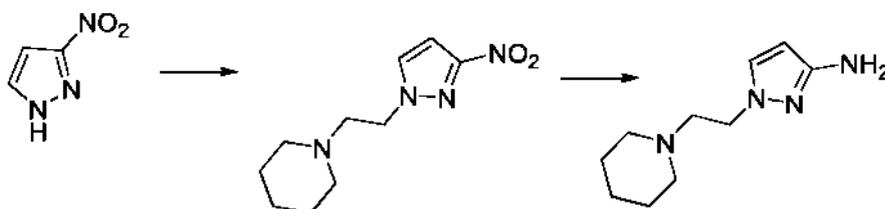
20 1-(1-feniletil)-1H-pirazol-3-amina



- Una solución de 3-nitro-1H-pirazol (1 g, 8,85 mmol) en THF (20 ml) se enfrió a 0 °C y se añadió NaH (0,7 g, 17,7 mmol). La suspensión se agitó durante 30 min y después se añadió gota a gota (1-bromoetil)benceno (1,96 g, 10,6 mmol). La reacción se calentó a 80 °C durante una noche o hasta su finalización, se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó usando agua (40 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Los productos orgánicos se lavaron con agua (30 ml), salmuera (30 ml), se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un eluyente de EtOAc al 20 %-hexanos para dar 3-nitro-1-(1-feniletil)-1H-pirazol en forma de un líquido de color amarillo (1,2 g, 63 %). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,46 - 7,18 (m, 6H), 6,88 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 5,59 (c, J = 7,1 Hz, 1H), 1,96 (d, J = 7,1 Hz, 3H).
- 25
- 30

- Una solución de 3-nitro-1-(1-feniletil)-1H-pirazol (1 g, 4,6 mmol) en THF (20 ml) y MeOH (5 ml) se enfrió a 0 °C. Se añadieron polvo de cinc (1,49 g, 23,04 mmol) y una solución de NH₄Cl (1,23 g, 23,04 mmol; en 5 ml de agua). La mezcla de reacción resultante se agitó durante 30 min y después se calentó a 80 °C durante 6 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (50 ml) y se filtró a través de un lecho de Celite. La fase orgánica se lavó usando agua (20 ml), salmuera (20 ml), se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un eluyente de EtOAc al 50 %-hexanos para dar 1-(1-feniletil)-1H-pirazol-3-amina en forma de un líquido de color amarillo (0,85 g, 67 %). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ = 7,39 - 7,04 (m, 6H), 5,59 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 5,35 (c, J = 7,1 Hz, 1H), 3,83 (s, 2H), 1,78 (d, J = 7,1 Hz, 3H).
- 35
- 40

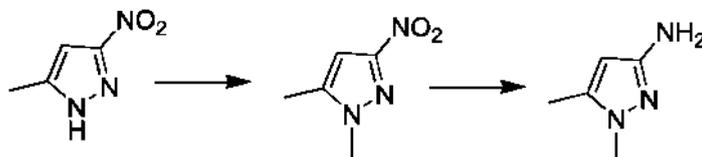
1-(2-(piperidin-1-il)etil)-1H-pirazol-3-amina



Una solución de 3-nitro-1H-pirazol (2 g, 17,7 mmol) en DMF (20 ml) se trató con clorhidrato de 1-(2-cloroetil)piperidina (4,8 g, 26,5 mmol) a temperatura ambiente. La solución se enfrió a 0 °C, y se trató en porciones con K₂CO₃ (6,1 g, 44,27 mmol) durante un periodo de 5 min. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (2 x 40 ml). Los productos orgánicos combinados se lavaron con agua (40 ml), salmuera (40 ml), se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un eluyente de EtOAc al 25 % hexanos para dar 1-(2-(3-nitro-1H-pirazol-1-yl)etil)piperidina en forma de un sólido de color amarillo pálido (2,5 g, 64 %).
 10 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 7,60 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 6,81 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 4,29 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,78 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,41 (s, 4H), 1,57-1,53 (m, 4H), 1,45 (t, J = 6 Hz, 2H). LCMS (m/z): 225,10 (M+1)⁺.

Una solución de 1-(2-(3-nitro-1H-pirazol-1-yl)etil)piperidina **3** (2,5 g, 11,16 mmol) en THF (20 ml) y MeOH (5 ml) se enfrió a 0 °C. La solución se trató secuencialmente con polvo de cinc (3,6 g, 55,8 mmol) y una solución acuosa de NH₄Cl (3 g, 55,8 mmol), se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 5 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (50 ml), se filtró a través de un lecho de Celite y se concentró al vacío. El residuo se diluyó con acetato de etilo (60 ml), se lavó con agua (40 ml), salmuera (40 ml), se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío para dar 1-(2-(piperidin-1-yl)etil)-1H-pirazol-3-amina en forma de un líquido de color amarillo claro (1,75 g, 81 %).
 15 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 7,28 (d, J = 2 Hz, 1 H), 5,30 (s, J = 2 Hz, 1 H), 4,50 (s, 2H), 3,90 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,5-2,53 (m, 4H), 2,39-2,33 (m, 6H), 1,2 (s, 2H). LCMS (m/z): 195,10 (M+1)⁺.

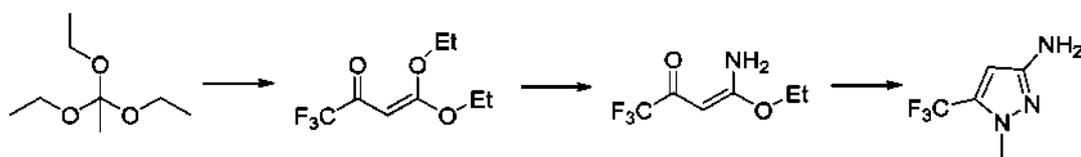
1,5-dimetil-1H-pirazol-3-amina



Una solución de 5-metil-3-nitro-1H-pirazol (2 g, 15,7 mmol) en THF (20 ml) se enfrió a 0 °C. Se añadió en porciones NaH (0,7 g, 17,32 mmol) durante 10 min en una atmósfera de nitrógeno. La suspensión resultante se agitó durante 10 min, después se trató con MeI (2,2 g, 15,7 mmol), se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 4 h. La mezcla de reacción se diluyó con una solución saturada de NH₄Cl (20 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml). Los productos orgánicos se lavaron con agua (30 ml), salmuera (30 ml), se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron al vacío para dar 1,5-dimetil-3-nitro-1H-pirazol en forma de un sólido de color blanco (2 g, 91 %).
 25 ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 6,71 (s, 1H), 3,87 (s, 3H), 2,34 (s, 3H).

En un recipiente de reacción de agitación Parr 100 ml, una solución de 1,5-dimetil-3-nitro-1H-pirazol (2 g, 14,18 mmol) en MeOH (4 ml) y EtOAc (20 ml) se trató con paladio al 10 % sobre carbono (400 mg) en una atmósfera de nitrógeno. El matraz se evacuó, se llenó con gas hidrógeno (60 psi) y se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (50 ml) y se filtró a través de un lecho de Celite. El filtrado se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío para dar 1,5-dimetil-1H-pirazol-3-amina en forma de un sólido de color pardo claro (1,36 g, 87 %).
 35 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 5,19 (s, 1 H), 4,33 (s a, 2H), 3,43 (s, 3H), 2,07 (s, 3H). LCMS (m/z): 112,3 (M+1)⁺

1-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-amina



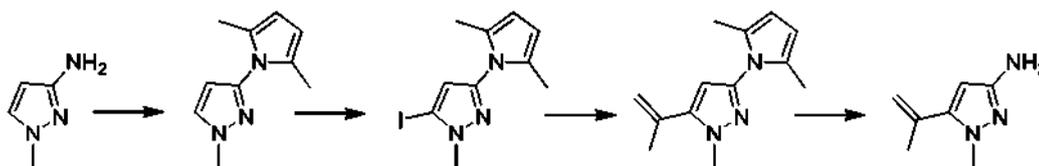
Una solución de 1,1,1-trietoxietano (20 g, 123 mmol) en DCM (250 ml) y piridina (20,5g, 259 mmol) se enfrió a 0 °C. Una solución de anhídrido trifluoroacético (52 g, 246 mmol) en DCM (50 ml) se añadió gota a gota durante un periodo de 30 min. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente, se agitó durante 12 h, después se diluyó con una solución ac. sat. NaHCO₃ y se extrajo con DCM (2 x 250 ml). Los productos orgánicos combinados se lavaron con agua (20 ml), salmuera (20 ml), se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron al vacío para dar 4,4-dietoxi-1,1,1-trifluorobut-3-en-2-ona en forma de un líquido de color pardo pálido (20 g, 76 %). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 4,93 (s, 1 H), 4,39 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 4,18 (c, J = 7,2 Hz, 4H), 1,46- 1,40 (m, 6H).

10

Una solución de 4,4-dietoxi-1,1,1-trifluorobut-3-en-2-ona (10 g, 47,16 mmol) en acetonitrilo (100 ml) se trató con una solución acuosa de NH₃ (15 ml) a 0 °C y después se agitó a TA durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío, después el residuo se trató con agua (250 ml) y se extrajo con DCM (2 x 250 ml). Los productos orgánicos combinados se lavaron con agua (250 ml), salmuera (250 ml), se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron al vacío para dar (E)-4-amino-4-etoxi-1,1,1-trifluorobut-3-en-2-ona en forma de un sólido de color blanquecino (7,5 g, 87 %). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 5,6 (s a, 1H), 4,17 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 1,42 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

Una solución de (E)-4-amino-4-etoxi-1,1,1-trifluorobut-3-en-2-ona (5 g, 27,3 mmol) en EtOH (30 ml) se trató con hidrazina sulfato de metilo (4,72 g, 32,8 mmol) y Et₃N (4,1 g, 41,0 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción resultante se calentó a 85 °C durante 12 h, después se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo obtenido se diluyó con una solución ac. sat. de NaHCO₃ (250 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 250 ml). Los productos orgánicos combinados se lavaron con agua (250 ml), salmuera (250 ml), se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un eluyente de EtOAc al 20 %-hexanos para dar 1-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-amina en forma de un líquido de color pardo pálido (0,17 g, 38 %). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 5,93 (s, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,68 (s a, 2H).

1-metil-5-(prop-1-en-2-il)-1H-pirazol-3-amina



30

Una solución de 1-metil-1H-pirazol-3-amina (2 g, 20,6 mmol) en AcOH (50 ml) se trató con 2,5-hexano diona (4,9 g, 43,29 mmol) a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción resultante se calentó a 100 °C durante 1 h y después se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se destiló azeotrópicamente con tolueno. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un eluyente de EtOAc al 10 %-hexanos para dar 3-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-1-metil-1 N-pirazol en forma de un líquido (2,5 g, 69 %). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 7,39 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 6,15 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 5,84 (s, 2H), 3,92 (s, 3H), 2,10 (s, 6H).

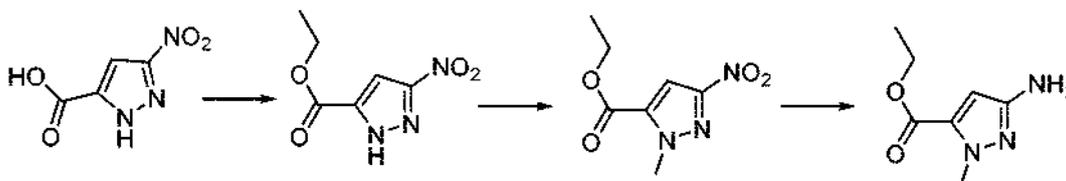
Una solución de 3-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-1-metil-1 N-pirazol (1 g, 5,71 mmol) en THF seco (10 ml) se enfrió a -78 °C en una atmósfera de nitrógeno, se añadió gota a gota n-BuLi (1,6 M en hexanos, 4,4 ml, 6,86 mmol) a la solución anterior durante un periodo de 10 minutos después agitarse a -78 °C durante 1 h antes del tratamiento con una solución de I₂ (1,54 g, 5,71 mmol) en THF (5 ml) a -78 °C y la agitación continuó a esta temperatura hasta su finalización (2 h). La mezcla de reacción se inactivó con una solución ac. sat. NH₄Cl y se extrajo con acetato de etilo (2 x 25 ml). Los productos orgánicos combinados se lavaron con agua (20 ml), salmuera (20 ml), se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un eluyente de EtOAc al 50 %-hexanos para dar 3-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-5-yodo-1-metil-1H-pirazol en forma de un sólido de color blanquecino (0,75 g, 43,6 %). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 6,33 (s, 1H), 5,84 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 2,09 (s, 6H).

45

Una solución de 3-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-5-yodo-1-metil-1H-pirazol (1 g, 3,32 mmol) en DME:agua (8:2, 10 ml) se trató con 4,4,5,5-tetrametil-2-(prop-1-en-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (0,67 g, 3,98 mmol) y Na₂CO₃ (0,52 g, 4,98 mmol) a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se desgasificó por purgado con argón durante 15 min y después se trató con Pd(PPh₃)₄ (190 mg, 0,166 mmol) en una atmósfera de argón. La mezcla resultante se calentó a 90 °C durante 24 h, después se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo obtenido se diluyó con agua fría (20 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). Los productos orgánicos combinados se lavaron con agua (20 ml), salmuera (20 ml), se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un eluyente de EtOAc al 5 % hexanos para dar 3-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-1-metil-5-(prop-1-en-2-il)-1H-pirazol en forma de un líquido de color amarillo pálido (0,765 g, 92 %). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 6,08 (s, 1H), 5,84 (s, 2H), 5,39 (s, 1H), 5,23 (s, 1H), 3,92 (s, 3H), 2,12 (s, 9H).

Una solución de 3-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-1-metil-5-(prop-1-en-2-il)-1H-pirazol (0,7 g, 3,25 mmol) en EtOH-H₂O (8:2, 12 ml) se trató con NH₂OH.HCl (2,26 g, 32,55 mmol) y KOH (1,8 g, 32,55 mmol). La mezcla de reacción resultante se calentó a 100 °C durante 48 h. La mezcla de reacción se enfrió y se concentró al vacío. El residuo se trató con NaHCO₃ saturado para dar una solución de pH=8 y después se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Los productos orgánicos combinados se lavaron con agua (20 ml), salmuera (20 ml), se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un eluyente de EtOAc al 100 % para dar 1-metil-5-(prop-1-en-2-il)-1H-pirazol-3-amina en forma de un líquido de color pardo claro (0,4 g, 91 %). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 5,54 (s, 1H), 5,27 (s, 1H), 5,08 (s, 1H), 3,71 (s, 3H), 2,41 (s, 2H), 1,92 (s, 3H).

3-Amino-1-metil-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo



25

Una solución de ácido 3-nitro-1H-pirazol-5-carboxílico (5 g, 31,8 mmol) en etanol (50 ml) se trató gota a gota con cloruro de tionilo (4,5 g, 38,2 mmol) durante un periodo de 10 min a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 6 h, después se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo obtenido se basificó a pH 8 con una solución saturada de NaHCO₃ antes de la extracción con acetato de etilo (2 x 100 ml). Los productos orgánicos combinados se lavaron con agua (100 ml), salmuera (100 ml), se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron al vacío. El producto en bruto se trituró con éter dietílico, se filtró y se secó a presión reducida para dar 3-nitro-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo en forma de un sólido de color blanco (5 g, 85 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 7,44 (s, 1 H), 4,36 (c, J = 6,8 Hz, 2H), 1,33 (t, J = 7,2 Hz, 3H). LCMS (m/z)-. 184 (M-1).

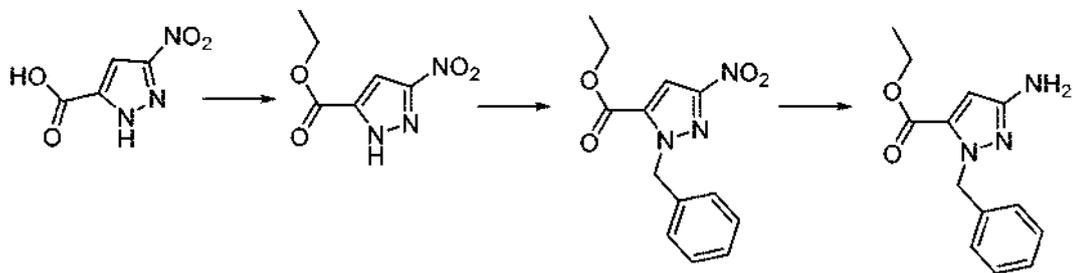
35

Se disolvió 3-nitro-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (1 g, 5,4 mmol) en DMF (10 ml) a temperatura ambiente y se trató con K₂CO₃ (1,34 g, 9,7 mmol). La mezcla resultante se enfrió a 0 °C y se añadió gota a gota yoduro de metilo (1,15 g, 8,1 mmol), la mezcla de reacción se selló, se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml). Los productos orgánicos combinados se lavaron con agua (30 ml), salmuera (30 ml), se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un eluyente de EtOAc al 5 % hexanos para dar 1-metil-3-nitro-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo en forma de un sólido de color blanco (0,65 g, 61 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 7,54 (s, J = 1,1 Hz, 1 H), 4,35 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 4,19 (d, J = 1,2 Hz, 3H), 1,33 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Se disolvió 1-metil-3-nitro-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (0,65 g, 3,3 mmol) en THF (20 ml) y MeOH (5 ml) a 0 °C. Se añadieron secuencialmente polvo de cinc (1,0 g, 16,3 mmol) y NH₄Cl acuoso (0,87 g, 16,3 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 h y después se calentó a 70 °C durante 1 hora. Los disolventes se eliminaron al vacío. El residuo obtenido se disolvió en EtOAc (30 ml) y se filtró a través de un lecho de Celite. El filtrado se lavó con agua (30 ml), salmuera (30 ml), se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío para dar 3-amino-1-metil-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo en forma de un sólido de color blanco (0,5 g, 91 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 5,95 (s, 1 H), 4,24 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,41 (s, 2H), 1,27 (t, J = 7,1 Hz, 4H).

50

3-Amino-1-bencil-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo

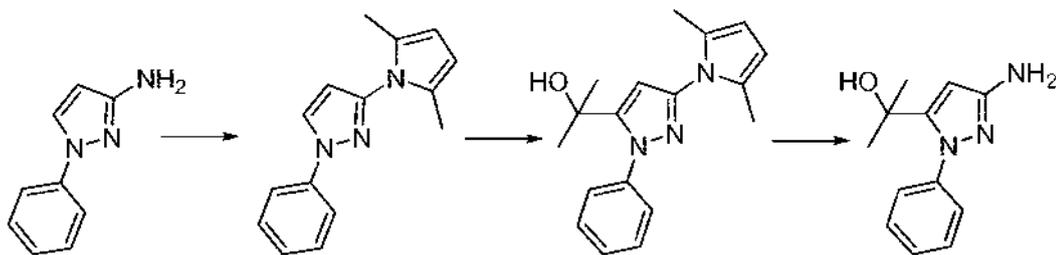


Una solución de ácido 3-nitro-1H-pirazol-5-carboxílico (5 g, 31,8 mmol) en etanol (50 ml) se trató gota a gota con cloruro de tionilo (4,5 g, 38,2 mmol) durante un periodo de 10 min a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla
5 resultante se agitó a 80 °C durante 6 h, después se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo obtenido se basificó a pH 8 con una solución saturada de NaHCO₃ antes de la extracción con acetato de etilo (2 x 100 ml). Los productos orgánicos combinados se lavaron con agua (100 ml), salmuera (100 ml), se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron al vacío. El producto en bruto se trituró con éter dietílico, se filtró y se secó a presión reducida para dar 3-nitro-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo en forma de un sólido de color blanco (5 g, 85 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-
10 d₆): δ = 7,44 (s, 1H), 4,36 (c, J = 6,8 Hz, 2H), 1,33 (t, J = 7,2 Hz, 3H). LCMS (m/z): 184 (M-1).

Se disolvió 3-nitro-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (2 g, 10,8 mmol) en DMF (10 ml) a temperatura ambiente y se trató con K₂CO₃ (3 g, 21,6 mmol). La mezcla resultante se enfrió a 0 °C y se añadió gota a gota bromuro de bencilo (2,7 g, 16,2 mmol), la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. La mezcla
15 de reacción se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml). Los productos orgánicos combinados se lavaron con agua (30 ml), salmuera (30 ml), se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un eluyente de EtOAc al 5 %-hexanos para dar 1-bencil-3-nitro-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo en forma de un sólido de color blanco (1,2 g, 40 %). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 7,44 (s, 1 H), 7,34-7,31 (m, 5H), 5,83(s, 2H), 4,39 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 1,38 (t, J = 7,2 Hz, 3H). LCMS (m/z):
20 276,15 (M +1)⁺.

Se disolvió 1-bencil-3-nitro-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (1,2 g, 4,36 mmol) en THF (20 ml) y MeOH (5 ml) a 0 °C. Se añadieron secuencialmente polvo de cinc (1,4 g, 21,8 mmol) y NH₄Cl acuoso (1,16 g, 21,8 mmol). La mezcla de
25 reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 h y después se concentró al vacío. El residuo obtenido se disolvió en EtOAc (30 ml) y se filtró a través de un lecho de Celite. El filtrado se lavó con agua (30 ml), salmuera (30 ml), se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío para dar 3-amino-1-bencil-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo en forma de un sólido de color blanco (1 g, 94 %). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 7,30-7,19 (m, 3H), 7,11-7,08(m, 2H), 6,00 (s, 1 H), 5,43 (s, 2H), 4,91 (s, 2H), 4,23 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 1,24 (t, J = 7,2 Hz, 3H). LCMS (m/z): 245,9 (M +1)⁺.

30 2-(3-Amino-1-fenil-1H-pirazol-5-il)propan-2-ol



Una solución de 1-fenil-1H-pirazol-3-amina (3,5 g, 21,9 mmol) en ácido acético (20 ml) se trató con 2,5-hexadiona (5,2
35 g, 45,9 mmol) y se calentó a 100 °C durante 4 h. La mezcla se enfrió y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un eluyente de EtOAc al 5 %-hexanos para dar 3-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-1-fenil-1H-pirazol en forma de un líquido incoloro (2,8 g, 54 %). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 7,98 (s, 1 H), 7,74 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,49 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,32 (t, J = 7,6 Hz, 1 H), 6,39 (s, 1H), 5,9 (s, 2H), 2,19 (s, 6H).

40

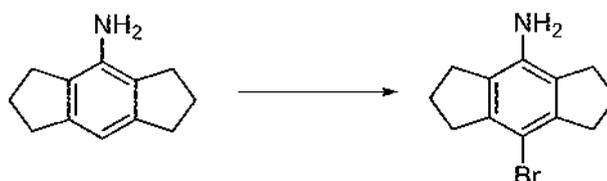
Una solución de 3-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-1-fenil-1H-pirazol (2,7 g, 11,4 mmol) en THF (70 ml) a -78 °C se trató gota a gota con n-BuLi (1,6 M en THF, 10 ml, 23,91 mmol) durante 10 min. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante

1,5 h, después se trató con acetona recién secada (1 g, 17,0 mmol) y la agitación continuó a -78 °C durante 1,5 h. La mezcla de reacción se inactivó con cloruro de amonio sat. (2 ml), se concentró al vacío y después se repartió entre agua (100 ml) y acetato de etilo (100 ml). El extracto orgánico se lavó con agua (100 ml), salmuera (100 ml), se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un eluyente de EtOAc al 20 %-hexanos para dar 2-(3-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)propan-2-ol en forma de un sólido de color blanquecino (1,4 g, 42 %). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 7,57-7,56 (m, 2H), 7,47-7,46 (m, 3H), 6,23 (s, 1H), 5,85 (s, 2H), 2,19 (s, 6H), 1,52 (s, 6H). LCMS (*m/z*): 296,1 (M+1)⁺.

En un tubo de reacción resellable de 100 ml se disolvió 2-(3-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)propan-2-ol (1,4 g, 4,74 mmol) en EtOH-H₂O (1:1, 50 ml) a temperatura ambiente. Se añadieron secuencialmente clorhidrato de hidroxil amina (3,3 g, 47,45 mmol) y KOH (2,6 g, 47,45 mmol) y la mezcla de reacción resultante se calentó a 120 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío, se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos se lavaron con agua (50 ml), salmuera (50 ml), se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un eluyente de EtOAc al 50 %-hexanos para dar 2-(3-amino-1-fenil-1H-pirazol-5-il)propan-2-ol en forma de un líquido incoloro (0,8 g, 78 %). LCMS (*m/z*): 218,1 (M+1)⁺.

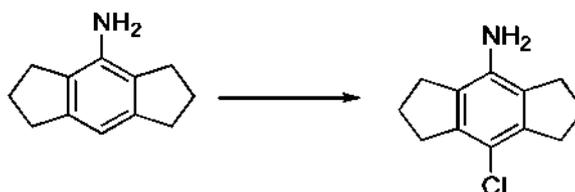
Síntesis de intermedios de amina R2:

20 8-bromo-1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-amina



Se añadió en porciones *N*-bromosuccinimida (1,02 g, 5,78 mmol) a una solución de 1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-amina (1 g, 5,78 mmol) en DCM (20 ml) a 0 °C. La solución se calentó gradualmente a temperatura ambiente y se agitó durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con Na₂S₂O₃ acuoso sat. (50 ml) y se extrajo con DCM (2 x 25 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (25 ml), salmuera (25 ml), se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un eluyente de EtOAc al 5 %-hexano para dar 8-bromo-1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-amina en forma de un sólido de color pardo (1,2 g, 83 %). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 3,45 (s a, 2H), 2,92-2,88 (m, 4H), 2,81-2,77 (m, 4H), 2,16-2,09 (m, 4H); LCMS 94 % (210 nM); *m/z* 252,15 [M+H]⁺.

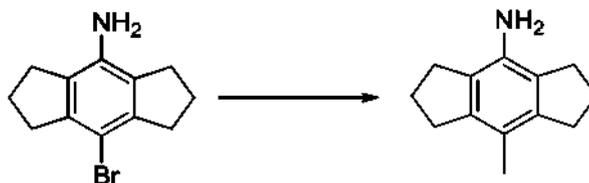
8-cloro-1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-amina



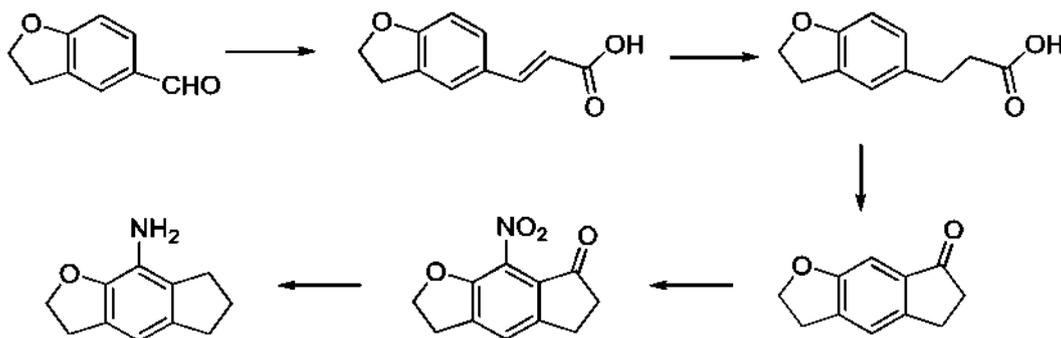
35

Se añadió en porciones *N*-clorosuccinimida (0,46 g, 3,46 mmol) a una solución de 1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-amina, **1** (0,6 g, 3,46 mmol) en CHCl₃ (10 ml) a 0 °C. La solución se calentó gradualmente a temperatura ambiente y se agitó durante 10 h. La mezcla de reacción se diluyó con Na₂S₂O₃ acuoso sat. (50 ml) y se extrajo con DCM (2 x 25 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (25 ml), salmuera (25 ml), se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un eluyente de EtOAc al 10 %-hexano para dar 8-cloro-1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-amina en forma de un sólido de color pardo (0,45 g, 63 %). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 2,94 (t, *J* = 7,2 Hz, 4H), 2,77 (t, *J* = 8,1 Hz, 4H), 2,18 (m, 4H); *m/z* 207,8 [M+H]⁺.

45

8-metil-1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-amina

- 5 Se disolvió 8-bromo-1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-amina (400 mg, 1,59 mmol) en 1,4-dioxano-agua (8:2, 10 ml) y el matraz de reacción se purgó con gas argón durante 15 min. Se añadieron secuencialmente K_2CO_3 (650 mg, 4,78 mmol), ácido metil borónico (100 mg, 1,75 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (100 mg, 0,079 mmol) en una atmósfera de argón. La mezcla resultante se selló y se calentó a 100 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con agua y se extrajo usando EtOAc (2 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (25 ml), salmuera (25 ml),
- 10 se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un eluyente de EtOAc al 5 %-hexano para dar 8-metil-1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-amina en forma de un líquido incoloro (0,220 g, 76 %). 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 3,41 (s a, 2H), 2,88-2,8 (m, J = 7,5 Hz, 4H), 2,75-2,67 (m, 4H), 2,18-2,09 (m, 7H); m/z 188,2 $[M + H]^+$.

15 3,5,6,7-tetrahidro-2H-indeno[5,6-f]furan-8-amina

- Una solución de 2,3-dihidrobencofuran-5-carbaldehído (10 g, 67,6 mmol), ácido malónico (10,5 g, 101,35 mmol) y
- 20 piperidina (0,47 ml, 4,73 mmol, 0,07 equiv.) se calentó en piridina (60 ml) a 100 °C durante 5 h. La mezcla de reacción se acidificó a ~pH 3 usando HCl 1 N y el producto se extrajo usando IPA al 10 %/cloroformo (2 x 250 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (250 ml), salmuera (250 ml), se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron al vacío. El producto en bruto se trituró usando éter dietílico para dar ácido (E)-3-(2,3-dihidrobencofuran-5-il)acrílico en forma de un sólido de color amarillo (10 g, 78 %). 1H RMN (300 MHz, Cloroformo-d) δ = 7,73 (d, J = 15,9 Hz, 1 H),
- 25 7,43 (s, 1 H), 7,33 (dd, J = 8,1, 1,8 Hz, 1 H), 6,80 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,29 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 4,64 (t, J = 8,7 Hz, 2H), 3,24 (t, J = 8,7 Hz, 2H).

- Una solución de ácido (E)-3-(2,3-dihidrobencofuran-5-il)acrílico (8,0 g, 42,1 mmol) en ácido acético (80 ml) y agua (1,0 l) se trató con paladio al 10 % sobre carbono (1,0 g) en dos porciones. La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera
- 30 de gas hidrógeno (globo) hasta su finalización, típicamente 4 h. La mezcla se diluyó usando acetato de etilo (100 ml) y se filtró a través de un lecho de celite por lavado con más cantidad de acetato de etilo. Los disolventes se eliminaron al vacío y el residuo en bruto se destiló azeotrópicamente usando tolueno (2 x 50 ml) para dar un sólido de color blanquecino que se trituró usando éter dietílico (50 ml) para dar ácido 3-(2,3-dihidrobencofuran-5-il)propanoico en forma de un sólido de color blanco (6,5 g, 80 %). 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7,04 (s, 1 H), 6,93 (d, J = 8,4, 1 H),
- 35 6,7 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 4,55 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 3,18 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 2,89 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,64 (t, J = 7,6 Hz, 2H).

- Una solución de ácido 3-(2,3-dihidrobencofuran-5-il)propanoico (6,0 g, 31 mmol) en cloruro de tionilo (8 ml) se calentó a 80 °C durante 1 h. Tras la finalización de la reacción, el cloruro de tionilo se eliminó al vacío y el cloruro de 3-(2,3-
- 40 dihidrobencofuran-5-il)propanoilo en bruto se disolvió en 1,2-dicloroetano anhidro (30 ml). En un matraz separado se añadió tricloruro de aluminio (2 g, 15 mmol) a 1,2-dicloroetano anhidro (40 ml) a 0 °C seguido de la solución de cloruro

de ácido (10 ml) gota a gota durante 5 min y la solución resultante se agitó durante 30 min a 0 °C. Se añadió una porción más de tricloruro de aluminio (3 g, 22,5 mmol) seguido de la adición gota a gota de la solución de cloruro de ácido restante (20 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h o hasta su finalización, se diluyó con agua y se extrajo usando EtOAc (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con HCl 1 N (50 ml), NaOH 1 N (50 ml), agua (25 ml), salmuera (25 ml), se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un eluyente de EtOAc al 10 %-hexanos para dar 2,3,5,6-tetrahidro-7H-indeno[5,6-b]furan-7-ona en forma de un sólido de color blanco (3,8 g, 70 %). ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ = 7,36 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 4,61 (t, J = 8,6 Hz, 3H), 3,26 (t, J = 8,6 Hz, 2H), 3,05 (t, J = 5,5 Hz, 3H), 2,68 (t, J = 5,5 Hz, 2H).

10

Se disolvió 2,3,5,6-tetrahidro-7H-indeno[5,6-b]furan-7-ona (1,5 g, 8,61 mmol) en c.H₂SO₄ (6,0 ml) a 0 °C seguido de la adición gota a gota de f.HNO₃:c.H₂SO₄, 1:1 (1,2 ml) y la agitación continuó a 0 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se añadió a agua enfriada con hielo (60 ml) y se agitó durante 10 min, el ppt de color pardo claro resultante se eliminó por filtración, se lavó con agua enfriada con hielo (20 ml) y se secó al vacío para dar 8-nitro-2,3,5,6-tetrahidro-7H-indeno[5,6-b]furan-7-ona (1,2 g, 64 %). ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ = 7,54 (s, 1 H), 4,80 (t, J = 8,6 Hz, 2H), 3,42 (t, J = 8,6 Hz, 2H), 3,09 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,74 (t, J = 5,6 Hz, 2H).

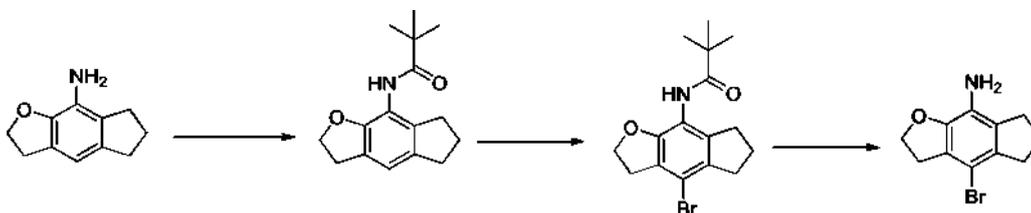
15

Una solución de 8-nitro-2,3,5,6-tetrahidro-7H-indeno[5,6-b]furan-7-ona (1,0 g, 4,57 mmol) en metanol (20 ml) 0 °C se trató con ácido metanosulfónico (0,2 ml) seguido de hidróxido de paladio al 20 % (0,5 g). La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de gas hidrógeno a 60 psi hasta su finalización. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite mediante lavado con metanol (50 ml) y se concentró al vacío. El residuo se diluyó con acetato de etilo (50 ml), se lavó usando NaHCO₃ ac. sat. (50 ml), agua (20 ml), salmuera (20 ml), se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un eluyente de EtOAc al 10 %-hexanos para dar 3,5,6,7-tetrahidro-2H-indeno[5,6-b]furan-8-amina en forma de un sólido de color blanco (0,5 g, 63 %). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ = 6,54 (s, 1 H), 5,30 (s, 2H), 4,61 (t, J = 8,7 Hz, 2H), 3,21 (t, J = 8,7 Hz, 2H), 2,95 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 2,66 (t, J = 5,5 Hz, 2H).

20

25

4-bromo-3,5,6,7-tetrahidro-2H-indeno[5,6-b]furan-8-amina



30

Se trató gota a gota 3,5,6,7-tetrahidro-2H-indeno[5,6-b]furan-8-amina (0,5 g, 2,86 mmol) y trietilamina (0,51 ml, 3,71 mmol) en diclorometano (6,0 ml) a 0 °C con una solución de cloruro de pivollilo (0,41 g, 3,43 mmol) en DCM (4,0 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. La mezcla de reacción se añadió a NaHCO₃ ac. sat. (30 ml), y se extrajo usando DCM (2 x 25 ml). Los productos orgánicos combinados se lavaron con agua (25 ml), salmuera (25 ml), se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron al vacío para dar N-(3,5,6,7-tetrahidro-2H-indeno[5,6-b]furan-8-il)pivalamida en forma de un sólido de color blanco (0,55 g, 74 %). ¹H RMN (300 MHz, Cloroformo-*d*) δ = 6,91 (s, 1H), 4,56 (t, J = 8,6 Hz, 2H), 3,17 (t, J = 8,6 Hz, 2H), 2,83 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,75 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,04 (p, J = 7,4 Hz, 2H), 1,32 (s, 9H).

40

Se trató gota a gota N-(3,5,6,7-tetrahidro-2H-indeno[5,6-b]furan-8-il)pivalamida (0,55 g, 2,12 mmol) en ácido acético (10 ml) con una solución de bromuro (0,4 g, 2,55 mmol) en ácido acético (2,0 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Se añadió agua enfriada con hielo a la mezcla de reacción y se agitó durante 10 min. El precipitado resultante se eliminó por filtración, se lavó con agua (20 ml) y se secó al vacío para dar N-(4-bromo-3,5,6,7-tetrahidro-2H-indeno[5,6-b]furan-8-il)pivalamida en forma de un sólido de color pardo pálido (0,65 g, 91 %). ¹H RMN (300 MHz, Cloroformo-*d*) δ = 6,94 (s, 1 H), 4,61 (t, J = 8,7 Hz, 2H), 3,18 (t, J = 8,7 Hz, 2H), 2,92 - 2,80 (m, 4H), 2,06 (p, J = 7,4 Hz, 2H), 1,31 (s, 9H).

45

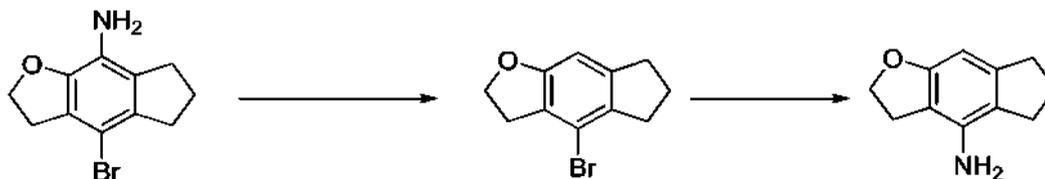
Se calentó N-(4-bromo-3,5,6,7-tetrahidro-2H-indeno[5,6-b]furan-8-il)pivalamida (0,6 g, 1,78 mmol) en EtOH (10 ml) y cHCl (15 ml) se calentó a 90 °C durante 36 h. La solución se concentró al vacío y después se basificó usando una solución ac. de NH₄OH. La fase acuosa se extrajo usando acetato de etilo (2 x 20 ml) y los productos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron al vacío para dar 4-bromo-3,5,6,7-tetrahidro-2H-indeno[5,6-b]furan-8-amina en forma de un sólido de color pardo (0,3 g, 67 %). ¹H RMN (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ = 4,61 (t, J

50

=8,6 Hz, 2H), 3,49 (s, 2H), 3,17 (t, $J=8,6$ Hz, 2H), 2,84 (t, $J=7,4$ Hz, 2H), 2,78 (t, $J=7,4$ Hz, 2H), 2,12 (p, $J=7,4$ Hz, 2H).

3,5,6,7-tetrahidro-2H-indeno[5,6-b]furan-4-amina

5

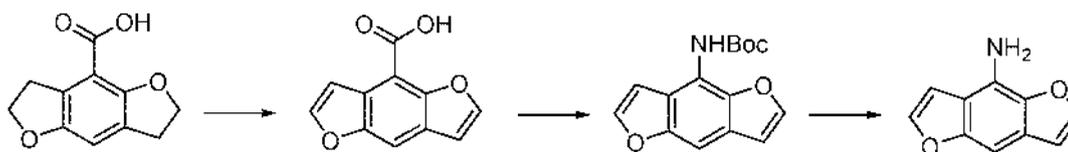


Se trató 3,5,6,7-tetrahidro-2H-indeno[5,6-b]furan-8-amina (0,5 g, 1,98 mmol) en etanol (10 ml) y ácido acético (1,5 ml) con una solución de nitrato de sodio (1,3 g, 19,8 mmol) en agua (3,0 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. El etanol se eliminó al vacío, después el residuo se diluyó con agua (30 ml), se extrajo usando IPA al 10 %/cloroformo (2 x 25 ml), se secó (Na_2SO_4) y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un eluyente de EtOAc al 5 %-hexanos para dar 4-bromo-3,5,6,7-tetrahidro-2H-indeno[5,6-b]furano en forma de un sólido de color amarillo (0,28 g, 60 %).

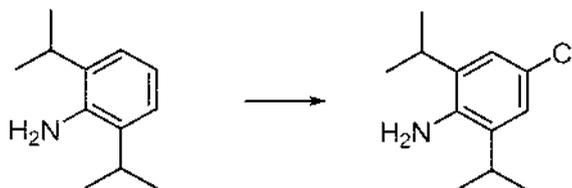
15 Se trató 4-bromo-3,5,6,7-tetrahidro-2H-indeno[5,6-b]furano (0,28 g, 1,18 mmol) en DMSO (10 ml) con yoduro de cobre (0,22 g, 1,18 mmol), L-prolina (0,21 g, 1,88 mmol) y azida de sodio (0,19 g, 2,94 mmol). La mezcla de reacción se calentó en un tubo sellado a 135 °C durante 36 h. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con agua y se extrajo usando EtOAc (2 x 25 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (25 ml), salmuera (25 ml), se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un eluyente de EtOAc al 10 %-hexanos para dar 3,5,6,7-tetrahidro-2H-indeno[5,6-b]furan-4-amina en forma de un sólido de color gris (0,17 g, 85 %). ^1H RMN (300 MHz, Cloroformo-d) δ = 6,21 (s, 1 H), 4,59 (t, $J=8,5$ Hz, 2H), 3,51 (s, 1H), 2,98 (t, $J=8,5$ Hz, 2H), 2,83 (t, $J=7,5$ Hz, 2H), 2,64 (t, $J=7,5$ Hz, 2H), 2,10 (p, $J=7,5$ Hz, 2H).

benzo[1,2-b:4,5-b']difuran-4-amina

25



Se calentó ácido 2,3,6,7-tetrahidrobenzo[1,2-b:4,5-b']difuran-4-carboxílico (0,8 g, 3,88 mmol), 2,3-dicloro-5,6-dicianobenzoquinona (2,64 g, 11,65 mmol) en dioxano anhidro (20 ml) en un tubo sellado a 120 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ ac. sat. (30 ml) antes de la extracción con acetato de etilo (2 x 25 ml). Los productos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron al vacío para dar el ácido benzo[1,2-b:4,5-b']difuran-4-carboxílico en bruto (1,5 g). El ácido en bruto (1,5 g), trietilamina (2,05 ml) y difenilfosforil azida (4,08 g, 14,85 mmol) en butanol terciario (20 ml) se calentó en un tubo sellado a 90 °C durante 12 h. La solución se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo usando EtOAc (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (25 ml), salmuera (25 ml), se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un eluyente de EtOAc al 10 %-hexanos para dar benzo[1,2-b:4,5-b']difuran-4-ilcarbamato de *tert*-butilo (0,75 g) con impurezas secundarias del reactivo de fosfina, el producto se disolvió en DCM (10 ml) y se añadió gota a gota TFA (3,0 ml) durante 5 min a 0 °C. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y después se añadió cuidadosamente a NaHCO_3 ac. sat. (50 ml). La fase acuosa se extrajo usando DCM (2 x 30 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (25 ml), salmuera (25 ml), se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un eluyente de EtOAc al 10 %-hexanos para dar benzo[1,2-b:4,5-b']difuran-4-amina en forma de un sólido de color blanquecino (0,2 g, 30 % en tres etapas). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ = 7,6 (d, $J=2,2$ Hz, 1 H), 7,53 (d, $J=2,2$ Hz, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,78 (m, 2H), 4,17 (s a, 1H).

4-cloro-2,6-diisopropilanilina

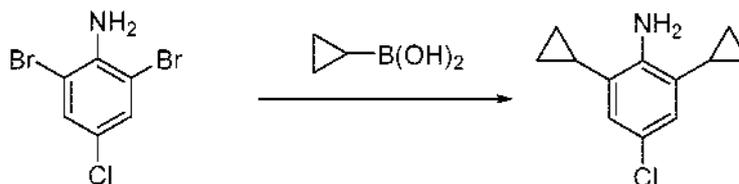
5

Se trató 2,6-diisopropilanilina (5,0 g, 28,2 mmol) en DMF (100 ml) con *N*-clorosuccinimida (3,97 g, 29,7 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La solución se vertió sobre agua (500 ml) y se extrajo usando éter dietílico (2 x 150 ml). Los productos orgánicos combinados se lavaron con agua (2 x 200 ml), salmuera (200 ml), se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío. El producto se purificó por destilación de vía corta para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color rojo (3,0 g, 50 %). ¹H RMN (600 MHz, DMSO-d₆): δ = 6,84 (s, 2H), 4,75 (s, 2H), 3,01 (hept, *J* = 6,8 Hz, 2H), 1,13 (d, *J* = 6,8 Hz, 12H). ¹³C RMN (151 MHz, DMSO-d₆): δ = 141,1, 133,8, 122,5, 120,5, 27,2, 22,8.

10

4-cloro-2,6-diciclopropilanilina

15



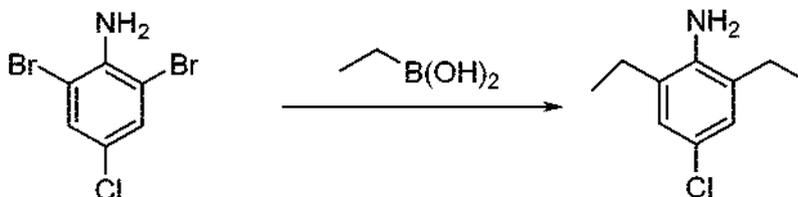
En un tubo de reacción resellable de 50 ml se disolvió una solución de 2,6-dibromo-4-cloroanilina (0,25 g, 0,88 mmol) y ácido ciclopropil borónico (0,22 g, 2,62 mmol) junto con K₃PO₄ (0,74 g, 3,50 mmol) en tolueno:agua (10 ml:1 ml). La solución resultante se desgasificó por purgado con gas nitrógeno durante 5 minutos. Se añadieron Pd(OAc)₂ (20 mg, 0,087 mmol) y triciclohexilfosfina (25 mg, 0,087 mmol) y la solución se purgó con gas nitrógeno durante 5 minutos más. La mezcla resultante se agitó a 100 °C durante 12 h. Tras la finalización de la reacción, la mezcla se diluyó con agua (25 ml), se extrajo con EtOAc (2x 25 ml) y el extracto orgánico combinado se lavó con agua, salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (malla 60-120) usando un eluyente de EtOAc al 5 %-hexanos para dar 4-cloro-2,6-diciclopropilanilina (150 mg, 83 %) en forma de un líquido de color pardo. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 6,69 (s, 2H), 4,98 (s, 2H), 1,74-1,64 (m, 2H), 0,90-0,84 (m, 4H), 0,52-0,47 (m, 4H). LCMS (*m/z*): 208,30 [M+H]⁺.

20

25

4-cloro-2,6-dietilanilina

30



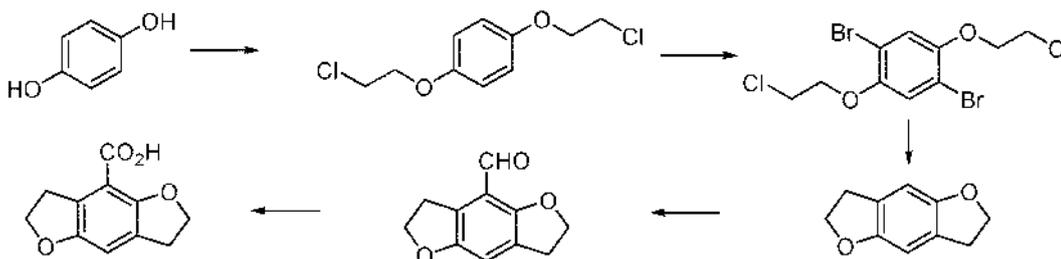
Una solución de 2,6-dibromo-4-cloroanilina (0,5 g, 1,75 mmol) y ácido etil borónico (0,4 g, 5,25 mmol) en tolueno (15 ml) y agua (4 ml) se trató con K₃PO₄ (1,5 g, 7,0 mmol) a TA en una atmósfera de argón. Se usó gas argón para purgar la solución durante 5 minutos antes del tratamiento con Pd(OAc)₂ (40 mg, 0,175 mmol) y triciclohexil fosfina (50 mg, 0,175 mmol). La mezcla de reacción se purgó de nuevo con argón durante 5 minutos. La mezcla resultante se agitó a

35

100 °C durante 12 h. Tras la finalización, la mezcla de reacción se diluyó con agua, se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml) y el extracto orgánico combinado se lavó con agua, salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (malla 60-120) usando un eluyente de EtOAc al 8 %-hexanos para dar 4-cloro-2,6-diciclopropilánilina (100 mg, 31 %) en forma de un líquido de color amarillo. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 6,94 (s, 2H), 3,61 (s, 2H), 2,53 (c, J = 7,5 Hz, 4H), 1,27 (t, J = 7,5 Hz, 6H). LCMS (m/z): 184,00 [M+H]⁺.

Síntesis de intermedios de ácido R2:

10 Ácido 2,3,6,7-tetrahidrobenzo[1,2-b:4,5-b']difuran-4-carboxílico



La síntesis de ácido 2,3,6,7-tetrahidrobenzo[1,2-b:4,5-b']difuran-4-carboxílico se realizó a partir de hidroquinona usando los procedimientos detallados por Monte et.al. *J.Med.Chem.* 1996, 39, 2953-2961 para dar el 2,3,6,7-tetrahidrobenzo[1,2-b:4,5-b']difuran-4-carbaldehído en forma de un sólido de color amarillo brillante; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 10,27 (s, 1 H), 6,87 (s, 1 H), 4,67 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 4,59 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 4,59 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 3,46 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 3,18 (t, J = 8,8 Hz, 2H).

20 El aldehído (0,68 g, 3,58 mmol) se oxidó usando óxido de plata (I) (1,5 equiv.) en hidróxido de sodio acuoso al 5 % a ta durante 20 días. La mezcla de reacción en bruto se filtró a través de celite, se extrajo usando éter dietílico (2 x 50 ml) para eliminar el aldehído sin reaccionar y después la fase acuosa se acidificó a pH 1 usando HCl acuoso 3,0 M gota a gota a 0 °C. El producto se extrajo usando diclorometano (2 x 50 ml) y los productos orgánicos combinados se lavaron usando salmuera (50 ml), se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío para dar ácido 2,3,6,7-tetrahidrobenzo[1,2-b:4,5-b']difuran-4-carboxílico en forma de un sólido de color blanco (0,44 g; 60 %).

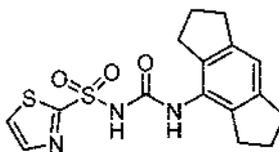
Como alternativa, el aldehído (0,5 g, 2,77 mmol) en acetona (5,0 ml) se trató con ácido sulfámico (0,4 g, 4,17 mmol) en dos porciones a 0 °C. Después de 2 min se añadió gota a gota una solución de clorito de sodio (0,32 g, 3,6 mmol) en agua (1,0 ml) y la agitación continuó a 0 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo usando IPA al 10 %/cloroformo (2 x 20 ml). Los productos orgánicos combinados se lavaron con agua (25 ml), salmuera (25 ml), se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron al vacío. El sólido en bruto se trituró con éter dietílico para dar ácido 2,3,6,7-tetrahidrobenzo[1,2-b:4,5-b']difuran-4-carboxílico (0,4 g; 70 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 6,86 (s, 1H), 4,52 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 4,47 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 3,30 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 3,10 (t, J = 8,8 Hz, 2H). ¹³C RMN (100 MHz, DMSO-d₆): δ = 166,4, 154,2, 153,9, 128,9, 127,2, 111,4, 110,43, 71,9, 71,6, 31,5, 29,5.

35

Compuestos sintetizados por clase de sustituyente

TIAZOLES

40 N-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indaceno-4-il)carbamoil)tiazol-2-sulfonamida

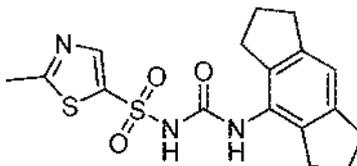


Se usaron 4-isocianato-1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indaceno (preparado usando el procedimiento general A2) y tiazol-2-

sulfonamida en el procedimiento general C2 para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (8 mg, 20 %). ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ = 7,02 (d, 1H, J = 4,0 Hz), 6,99 (s, 1 H), 6,60 (d, 1H, J = 4,0 Hz), 2,88 (t, 4H, J = 8,0 Hz), 2,76 (t, 4H, J = 8,0 Hz), 2,08-2,02 (m, 4H); ^{13}C RMN (100 MHz, CD_3OD): δ = 169,6,144,2,144,1,137,7,137,5,132,4,118,1,106,9, 32,4, 29,9, 25,2.

5

N-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)-2-metiltiazol-5-sulfonamida

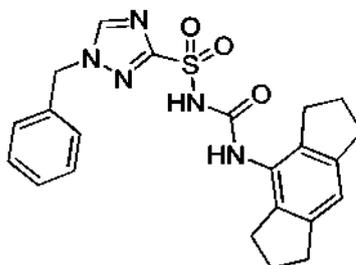


10 Se usaron 4-isocianato-1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indaceno (preparado usando el procedimiento general A2) y 2-metiltiazol-5-sulfonamida en el procedimiento general C3 para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (35 mg, 65 %); ^1H RMN (600 MHz, DMSO-d_6) δ = 7,73 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 6,78(s, 1H), 2,75 (t, J = 7,4 Hz, 4H), 2,66 (t, J = 7,4 Hz, 4H), 2,59 (s, 3H), 1,93-1,88 (m, 4H); ^{13}C RMN (150 MHz, DMSO-d_6): 166,8, 158,3, 143,9, 142,0, 141,4, 136,6, 132,3, 115,5, 32,5, 30,4, 25,0, 18,6; Pureza LCMS: >95 %; LCMS (m/z): 378 $[\text{M}+\text{H}]^+$; HRMS calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}_2$ $[\text{M}-\text{H}]^+$ 376,0795, observado 376,0791.

TRIAZOLES

1-bencil-N-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)-1H-1,2,4-triazol-3-sulfonamida

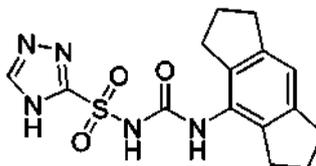
20



25 Se usaron 4-isocianato-8-metil-1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indaceno (preparado usando el procedimiento general A1) y 1-bencil-1H-1,2,4-triazol-3-sulfonamida en el procedimiento general C3 para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (40 mg, 15 %) ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8,9 (s, 1H), 8,0 (s, 1H), 7,35-7,28 (m, 5H), 6,90 (s, 1 H), 5,48 (s, 2H), 2,77 (t, J = 7,2 Hz, 4H), 2,59 (t, J = 7,2 Hz, 4H), 1,95-1,90 (m, 4H). LCMS (m/z): 438,10 ($\text{M}+1$)⁺ 95,84 % (210 nm), 97,84 % (254 nm). HPLC: 95,99 % (210 nm), 95,31 % (254 nm).

N-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)-4H-1,2,4-triazol-3-sulfonamida

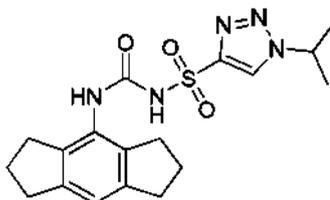
30



35 Se usaron 4-isocianato-1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indaceno (preparado usando el procedimiento general A2) y 4H-1,2,4-triazol-3-sulfonamida en el procedimiento general C3 para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (31 mg, 62 %); ^1H RMN (600 MHz, DMSO-d_6) δ = 9,83 (s a, 1 H), 7,99 (s, 1 H), 7,62 (s, 1 H), 6,77 (s, 1 H), 2,73 (t, J = 7,4 Hz, 4H), 2,64 (t, J = 7,4 Hz, 4H), 1,91-1,86 (m, 4H); ^{13}C RMN (150 MHz, DMSO-d_6): 159,2, 149,8, 148,7, 142,5, 137,2, 132,8, 116,1, 33,0, 30,9, 25,6; Pureza LCMS: >95 %; LCMS (m/z): 348 $[\text{M}+\text{H}]^+$; HRMS calculado para

$C_{15}H_{16}N_5O_3S_1$ [M-H]⁻ 346,0979, observado 346,0983.

N-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)-1-isopropil-1H-1,2,3-triazol-4-sulfonamida



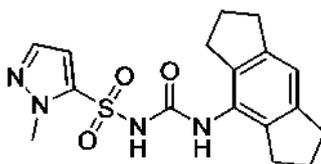
5

Se disolvió 1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-amina, **7** (100 mg, 0,578 mmol) en THF anhidro (5 ml) y se trató con Et₃N (70 mg, 0,693 mmol) a TA. La solución se trató con trifosgeno (70 mg, 0,231 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 70 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo obtenido se agitó con n-pentano (20 ml) durante 10 min y se filtró a través de celite. El filtrado se concentró al vacío para dar isocianato en forma de un sólido de color blanco. En otro matraz de fondo redondo de 50 ml se disolvió 1-isopropil-1H-1,2,3-triazol-4-sulfonamida (95 mg, 0,50 mmol) en THF anhidro (5 ml) y se trató cuidadosamente con NaH (42 mg, 1,05 mmol) a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno. Se agitó a TA durante 45 minutos y se trató con la solución mencionada anteriormente de isocianato en THF en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 5 h. Tras la finalización (TLC, 70 % de acetato de etilo-hexanos, F_r, 0,3), la mezcla de reacción se diluyó con una solución saturada de NH₄Cl y se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml). El extracto orgánico combinado se lavó con agua, salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa de fase inversa [columna: Gemini NX C18 (21,5 mm x 150 mm tamaño de partícula 5 µm); caudal: 15 ml/min; eluyente: bicarbonato de amonio 10 mM en agua (A) y MeCN (B); gradiente: T/% de B = 0/10, 2/20, 8/65]. Las fracciones se liofilizaron para dar N-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)-1-isopropil-1H-1,2,3-triazol-4-sulfonamida (25 mg, 12 %), en forma de un sólido de color blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 8,75 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 4,9 (m, 1H), 2,79 (t, J = 7,2 Hz, 4H), 2,60 (t, J = 7,2 Hz, 4H), 1,96-1,89 (m, 4H), 1,5 (d, J = 6,8 Hz, 6H). LCMS (m/z): 390,10 [M+H]⁺; 100 % (210 nm), 100 % (254 nm). HPLC: 96,05 % (210 nm), 96,13 % (254 nm). HRMS calculado para C₁₈H₂₂N₅O₃S₁ [M-H]⁻ 388,1449, observado 388,1457.

25

PIRAZOLES

N-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)-1-metil-1H-pirazol-5-sulfonamida

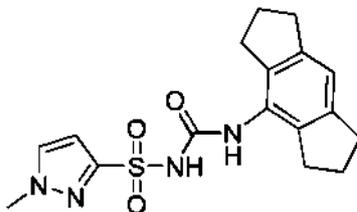


30

Se usaron 4-isocianato-8-metil-1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indaceno (preparado usando el procedimiento general A2) y 1-metil-1H-pirazol-5-sulfonamida en el procedimiento general C2 para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (8 mg) 20 %. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 7,95 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,66 (s, 1H), 4,02 (s, 3H), 2,77 (t, J = 16 Hz, 4H), 2,60 (t, J = 16 Hz, 4H), 1,96-1,88 (m, 4H). ¹³C RMN (150 MHz, DMSO-d₆): δ = 143,1, 142,9, 137,2, 125,2, 117,4, 110,0, 109,0, 108,7, 38,6, 33,0, 30,7, 25,5; Pureza LCMS: >95 %; LCMS (m/z): 361 [M + H]⁺; HRMS calculado para C₁₇H₂₀N₄O₃S (M+H)⁺ 361,13289, observado 361,13213.

40

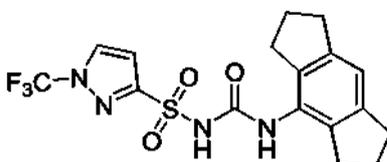
N-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)-1-metil-1H-pirazol-3-sulfonamida



Se usaron 4-isocianato-8-metil-1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indaceno (preparado usando el procedimiento general A1) y 1-metil-1H-pirazol-3-sulfonamida en el procedimiento general C1 para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (40 mg, 8 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 10,8 (s a, 1 H), 8,02 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 6,92 (s, 1 H), 6,69 (s, 1 H), 3,91 (s, 3H), 2,80 (t, J = 7,2 Hz, 4H), 2,62 (t, J = 7,2 Hz, 4H), 1,96 (t, J = 7,2 Hz, 4H). LCMS (m/z): 383,10 (M + Na)⁺; 96,00 % (210 nm), 93,44 % (254 nm). HPLC: 97,86 % (210 nm), 97,44 % (254 nm).

N-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)-1-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-sulfonamida

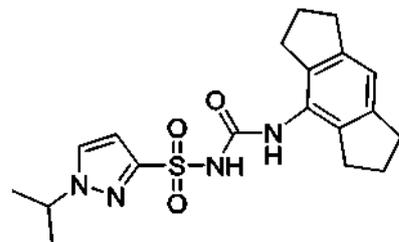
10



Se usaron 4-isocianato-1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indaceno (preparado usando el procedimiento general A1) y 1-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-sulfonamida en el procedimiento general C2 para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (5 mg, 1 %). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ = 8,28 (d, J = 2,8 Hz, 1 H), 6,96 (d, J = 2,8, 1 H), 6,91 (s, 1H), 2,84 (t, J = 7,4 Hz, 4H), 2,75 (t, J = 7,4 Hz, 4H), 2,03 (m, J = 7,4 Hz, 4H).

N-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)-1-isopropil-1H-pirazol-3-sulfonamida

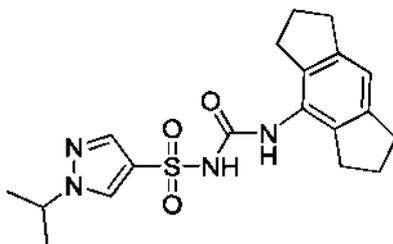
20



Se usaron 4-isocianato-8-metil-1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indaceno (preparado usando el procedimiento general A1) y 1-isopropil-1H-pirazol-3-sulfonamida en el procedimiento general C1 para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (40 mg, 9 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 10,92 (s, 1 H), 8,02 (s, 1 H), 8,0 (s, 1 H), 6,94 (s, 1 H), 6,74 (s, 1 H), 4,67-4,59 (m, 1 H), 2,78 (t, J = 7,2 Hz, 4H), 2,58 (t, J = 7,2 Hz, 4H), 1,95-1,91 (m, 4H), 1,44 (d, J = 6,8 Hz, 6H). LCMS (m/z): 387,1 (M-1)⁻; 97,14 % (210 nm), 95,11 % (254 nm). HPLC: 95,57 % (210 nm), 93,53 % (254 nm).

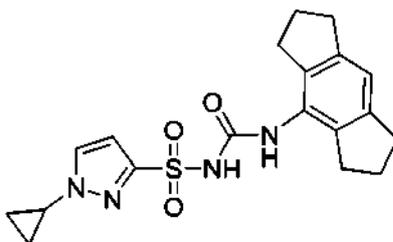
N-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)-1-isopropil-1H-pirazol-4-sulfonamida

30



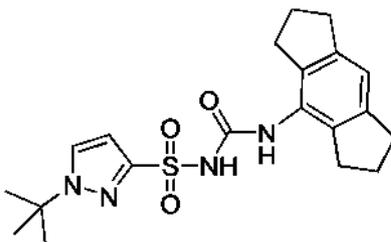
Se usaron 4-isocianato-8-metil-1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indaceno (preparado usando el procedimiento general A1) y 1-isopropil-1H-pirazol-4-sulfonamida en el procedimiento general C3 para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (40 mg, 10 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 10,6 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 4,63-4,57 (m, 1H), 2,80 (t, J = 7,2 Hz, 4H), 2,57 (t, J = 7,6 Hz, 4H), 1,94-1,89 (m, 4H), 1,42 (d, J = 6,8 Hz 6H). LCMS (m/z): 389,20 (M + 1)⁺; 97,25 % (210 nm), 94,22 % (254 nm). HPLC: 97,13 % (210 nm), 95,06 % (254 nm).

10 **1-ciclopropil-N-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoi)-1H-pirazol-3-sulfonamida**



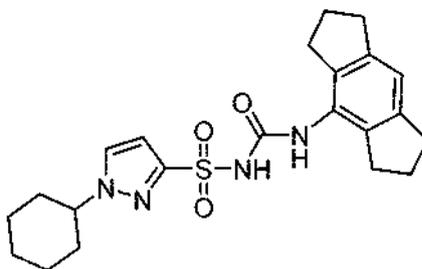
Se usaron 4-isocianato-8-metil-1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indaceno (preparado usando el procedimiento general A1) y 1-ciclopropil-1H-pirazol-3-sulfonamida en el procedimiento general C3 para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (20 mg, 6 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 7,83 (s, 1H), 7,8 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,48 (s, 1H), 3,81 - 3,71 (m, 1H), 2,77 (t, J = 7,4 Hz, 4H), 2,64 (t, J = 7,4 Hz, 4H), 2,02 - 1,86 (m, 4H), 1,09 - 0,93 (m, 4H).

20 **1-(terc-butil)-N-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoi)-1H-pirazol-3-sulfonamida**



Se usaron 4-isocianato-8-metil-1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indaceno (preparado usando el procedimiento general A1) y 1-(*terc*-butil)-1H-pirazol-3-sulfonamida en el procedimiento general C3 para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (120 mg, 51 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 10,85 (s a, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,88 (s a, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,63 (s, 1H), 2,79 (t, J = 7,2 Hz, 4H), 2,61 (t, J = 7,2 Hz, 4H), 1,96 (m, 4H), 1,55 (s, 9H). LCMS (m/z): 403,15 (M + 1)⁺; 97,86 % (210 nm), 96,50 % (254 nm). HPLC: 96,45 % (210 nm), 95,89 % (254 nm).

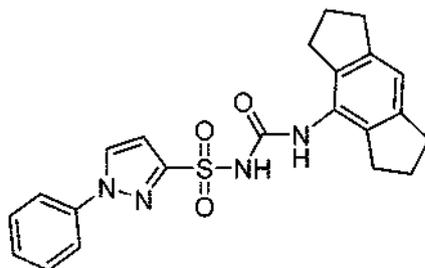
30 **1-Ciclohexil-N-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoi)-1H-pirazol-3-sulfonamida**



Se usaron 4-isocianato-8-metil-1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indaceno (preparado usando el procedimiento general A1) y 1-ciclohexil-1H-pirazol-3-sulfonamida en el procedimiento general C3 para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (20 mg, 6 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 10,8 (s, 1 H), 8,03 (s, 1 H), 7,99 (d, J = 2,4, 1 H), 6,95 (s, 1 H), 6,75 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 4,33 - 4,20 (m, 1 H), 2,79 (t, J = 7,4 Hz, 4H), 2,58 (t, J = 7,4 Hz, 4H), 2,05 - 1,88 (m, 6H), 1,86 - 1,63 (m, 6H), 1,48 - 1,33 (m, 2H).

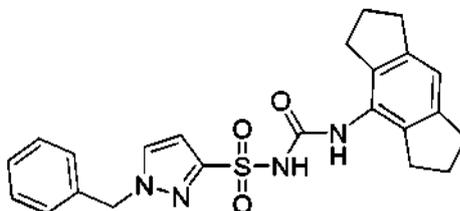
N-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoyl)-1-fenil-1H-pirazol-3-sulfonamida

10



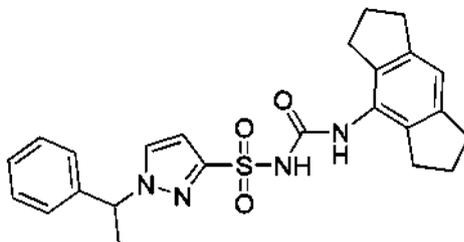
Se usaron 4-isocianato-8-metil-1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indaceno (preparado usando el procedimiento general A1) y 1-fenil-1H-pirazol-3-sulfonamida en el procedimiento general C1 para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (110 mg, 27 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 10,92 (s, 1H), 8,61 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 7,95 (s, 1 H), 7,86 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,56 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,41 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 6,9(d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,86 (s, 1H), 2,77 (t, J = 7,2 Hz, 4H), 2,62 (t, J = 7,2 Hz, 4H), 1,91 - 1,83 (m, 4H). LCMS (m/z): 421,05 (M-1); 96,62 % (210 nm), 95,12 % (254 nm). HPLC: 95,2 % (210 nm), 95,77 % (254 nm).

20 1-bencil-N-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoyl)-1H-pirazol-3-sulfonamida



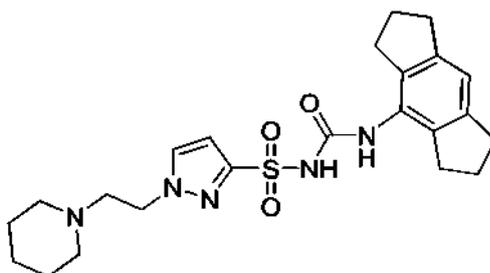
Se usaron 4-isocianato-8-metil-1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indaceno (preparado usando el procedimiento general A1) y 1-bencil-1H-pirazol-3-sulfonamida en el procedimiento general C3 para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (85 mg, 34 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 10,85 (s, 1 H), 8,05 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 7,99 (s, 1H), 7,32-7,31 (m, 3H), 7,24-7,22(m, 2H), 6,93 (s, 1H), 6,78 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 5,44 (s, 2H), 2,80 (t, J = 7,6 Hz, 4H), 2,57 (t, J = 7,2 Hz, 4H), 1,96 (m, 4H). LCMS (m/z): 437,15 (M +1)+; 97,70 % (210 nm), 96,86 % (254 nm). HPLC: 98,05 % (210 nm), 97,56 % (254 nm).

30

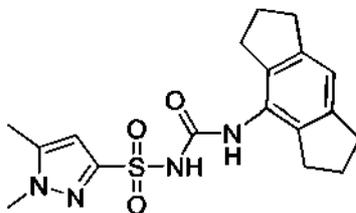
N-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)-1-(1-feniletil)-1H-pirazol-3-sulfonamida

- 5 Se usaron 4-isocianato-8-metil-1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indaceno (preparado usando el procedimiento general A1) y 1-(1-feniletil)-1H-pirazol-3-sulfonamida en el procedimiento general C3 para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,13 g, 38 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 7,94 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,34-7,18 (m, 5H), 6,85 (s, 1H), 6,62 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 5,68 (c, J = 7,0 Hz, 1H), 2,76 (t, J = 7,4 Hz, 4H), 2,58 (t, J = 7,4 Hz, 4H), 1,90 (p, J = 7,4 Hz, 4H), 1,8 (d, J = 7,1 Hz, 3H).

10

N-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)-1-(2-(piperidin-1-il)etil)-1H-pirazol-3-sulfonamida

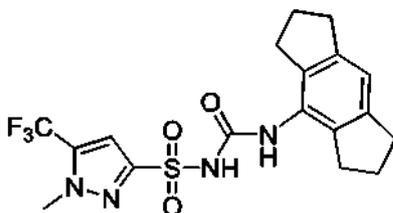
- 15 Se usaron 4-isocianato-8-metil-1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indaceno (preparado usando el procedimiento general A1) y 1-(2-(piperidin-1-il)etil)-1H-pirazol-3-sulfonamida en el procedimiento general C3 para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (110 mg, 25 %). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ = 7,76 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 6,91 (s, 1 H), 6,73 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 4,55 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,41 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,02 (s, 4H), 2,86 (t, J = 7,2 Hz, 4H), 2,78 (t, J = 7,2 Hz, 4H), 2,06-1,99 (m, 4H), 1,74-1,70 (m, 4H), 1,51 (d, J = 5,2 Hz, 2H). LCMS (m/z): 458,20 (M+1)⁺; 20 100 % (210 nm), 100 % (254 nm). HPLC: 98,70 % (210 nm), 98,31 % (254 nm).

N-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)-1,5-dimetil-1H-pirazol-3-sulfonamida

25

- Se usaron 4-isocianato-8-metil-1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indaceno (preparado usando el procedimiento general A1) y 1,5-dimetil-1H-pirazol-3-sulfonamida en el procedimiento general C1 para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (15 mg, 4 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 10,7 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,52 (s, 1H), 3,79 (s, 3H), 2,80 (t, J = 7,2 Hz, 4H), 2,62 (t, J = 7,6 Hz, 4H), 2,28 (s, 3H), 1,98-1,93 (m, 4H). LCMS (m/z): 30 397,10 (M+Na)⁺; 97,75 % (210 nm), 88,23 % (254 nm). HPLC: 94,42 % (210 nm), 95,19 % (254 nm).

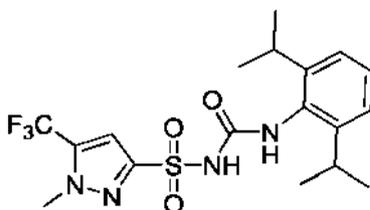
N-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)-1-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-sulfonamida



Se usaron 4-isocianato-8-metil-1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indaceno (preparado usando el procedimiento general A1) y 1-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-sulfonamida en el procedimiento general C3 para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (200 mg, 48 %). ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ = 7,10 (s, 1 H), 6,87 (s, 1 H), 4,03 (s, 3H), 2,83 (t, J = 7,2 Hz, 4H), 2,74-(t, J = 7,2 Hz, 4H), 2,03-1,99 (m, 4H). LCMS (m/z): 429,10 (M + 1)⁺; 97,73 % (210 nm), 95,71 % (254 nm). HPLC: 94,95 % (210 nm), 93,52 % (254 nm).

N-((2,6-diiisopropilfenil)carbamoil)-1-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-sulfonamida

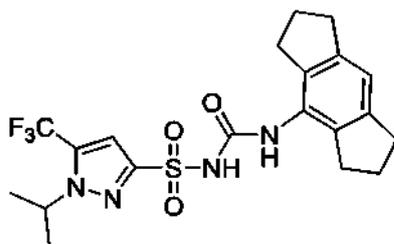
10



Se usaron 2-isocianato-1,3-diiisopropilbenceno (preparado usando el procedimiento general A1) y 1-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-sulfonamida en el procedimiento general C3 para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (70 mg, 39 %). ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ = 7,18-7,16 (m, 1H), 7,10-7,08 (m, 3H), 4,03 (s, 3H), 3,17-3,13 (m, 2H), 1,03 (d, J = 6,0 Hz, 12H). LCMS (m/z): 433,15 (M + 1)⁺; 99,73 % (210 nm), 98,16 % (254 nm). HPLC: 97,51 % (210 nm), 95,47 % (254 nm).

N-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indaceno-4-il)carbamoil)-1-isopropil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-sulfonamida

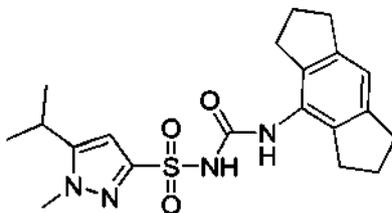
20



Se usaron 4-isocianato-8-metil-1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indaceno (preparado usando el procedimiento general A1) y 1-isopropil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-sulfonamida en el procedimiento general C3 para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (15 mg, 12 %). ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8,54 (s, 1H), 6,90 (s, 1 H), 6,77 (s, 1 H), 4,62-4,56 (m, 1 H), 2,76 (t, J = 7,2 Hz, 4H), 2,67 (t, J = 7,6 Hz, 4H), 1,92-1,84 (m, 4H), 1,44 (d, J = 6,4 Hz, 6H). LCMS (m/z): 455,05 (M - 1)⁻; 96,13 % (210 nm), 95,41 % (254 nm). HPLC: 95,71 % (210 nm), 95,12 % (254 nm).

N-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indaceno-4-il)carbamoil)-5-isopropil-1-metil-1H-pirazol-3-sulfonamida

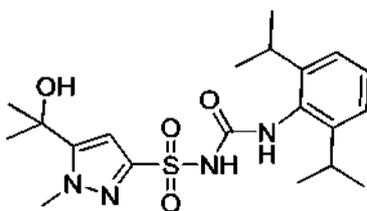
30



Se usaron 4-isocianato-8-metil-1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indaceno (preparado usando el procedimiento general A1) y 5-isopropil-1-metil-1H-pirazol-3-sulfonamida en el procedimiento general C3 para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (10 mg, 17 %). $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CD_3OD): δ = 6,88 (s, 1 H), 6,50 (s, 1 H), 3,82 (s, 3H), 3,08 - 3,03 (m, 1 H), 2,83 (t, $J=7,2$ Hz, 4H), 2,71 (t, $J = 7,2$ Hz, 4H), 2,04-1,96 (m, 4H), 1,21 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H). LCMS (m/z): 403,20 (M +1) $^+$; 98,39 % (210 nm), 94,19 % (254 nm). HPLC: 95,62 % (210 nm), 93,00 % (254 nm).

N-((2,6-diisopropilfenil)carbamoil)-5-(2-hidroxiopropan-2-il)-1-metil-1H-pirazol-3-sulfonamida

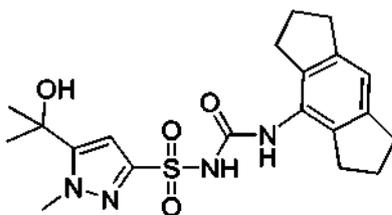
10



Se usaron 2-isocianato-1,3-diisopropilbenceno (preparado usando el procedimiento general A1) y 5-(2-hidroxiopropan-2-il)-1-metil-1H-pirazol-3-sulfonamida en el procedimiento general C1 para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (90 mg, 26 %). $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CD_3OD): δ = 7,25-7,24 (m, 1 H), 7,16-7,14 (m, 2H), 6,67(s, 1H), 4,13 (s, 3H), 3,11-3,08 (m, 2H), 1,61 (s, 6H), 1,16 (d, $J = 6,8$ Hz, 12H). LCMS (m/z): 423,20 (M +1) $^+$; 99,16 % (210 nm), 97,19 % (254 nm). HPLC: 98,16 % (210 nm), 97,09 % (254 nm).

N-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)-5-(2-hidroxiopropan-2-il)-1-metil-1H-pirazol-3-sulfonamida.

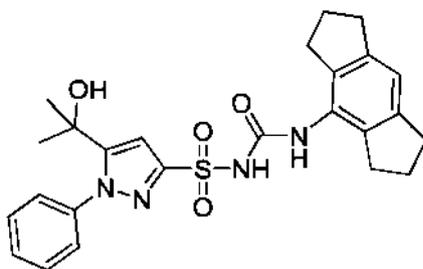
20



Se usaron 4-isocianato-8-metil-1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indaceno (preparado usando el procedimiento general A1) y 5-(2-hidroxiopropan-2-il)-1-metil-1H-pirazol-3-sulfonamida en el procedimiento general C1 para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (70 mg, 15 %). $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,01 (s, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,53 (s, 1H), 5,51 (s, 1H), 4,02 (s, 3H), 2,79 (t, $J = 7,4$ Hz, 4H), 2,62 (t, $J = 7,4$ Hz, 4H), 1,95 (p, $J = 7,4$ Hz, 4H), 1,50 (s, 6H).

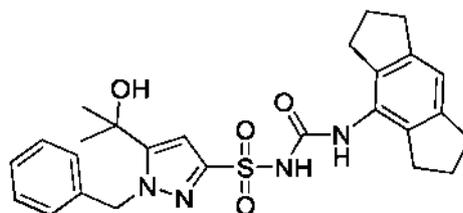
N-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)-5-(2-hidroxiopropan-2-il)-1-fenil-1H-pirazol-3-sulfonamida

30



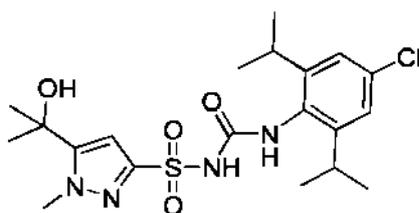
Se usaron 4-isocianato-8-metil-1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indaceno (preparado usando el procedimiento general A1) y 5-(2-hidroxiopropan-2-il)-1-fenil-1H-pirazol-3-sulfonamida en el procedimiento general C1 para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (10 mg, 2 %). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ = 7,54 (s, 5H), 6,59 (s, 1 H), 6,91 (s, 1 H), 2,86 (t, J = 7,2 Hz, 4H), 2,69 (t, J = 7,2 Hz, 4H), 2,05-1,96 (m, 4H), 1,44 (s, 6H). LCMS (m/z): 481,20 (M -1); 93,76 % (210 nm), 93,24 % (254 nm). HPLC: 95,86 % (210 nm), 93,93 % (254 nm).

10 **1-bencil-N-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoyl)-5-(2-hidroxiopropan-2-il)-1H-pirazol-3-sulfonamida**



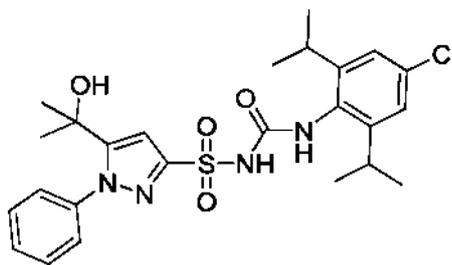
Se usaron 4-isocianato-8-metil-1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indaceno (preparado usando el procedimiento general A1) y 1-bencil-5-(2-hidroxiopropan-2-il)-1H-pirazol-3-sulfonamida en el procedimiento general C1 para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (40 mg, 7 %). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ = 7,20-7,14 (m, 5H), 6,95 (s, 2H), 6,73 (s, 1H), 5,77 (s, 2H), 2,86 (t, J = 7,2 Hz, 4H), 2,68 (t, J = 7,6 Hz, 4H), 2,01-1,94 (m, 4H), 1,51 (s, 6H). LCMS (m/z): 494,7 (M +1)⁺; 98,74 % (210 nm), 96,05 % (254 nm). HPLC: 95,11 % (210 nm), 95,08 % (254 nm).

20 **N-((4-cloro-2,6-diisopropilfenil)carbamoyl)-5-(2-hidroxiopropan-2-il)-1-metil-1H-pirazol-3-sulfonamida**



Se usaron 5-cloro-2-isocianato-1,3-diisopropilbenceno (preparado usando el procedimiento general A2) y 5-(2-hidroxiopropan-2-il)-1-metil-1H-pirazol-3-sulfonamida en el procedimiento general C2 para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (83 mg, 17 %). ¹H RMN (600 MHz, DMSO-d₆) δ = 7,81 (s, 1 H), 7,10 (s, 2H), 6,42 (s, 1 H), 5,45 (s, 1 H), 3,99 (s, 3H), 3,03 (hept, J = 7,0 Hz, 2H), 1,47 (s, 6H), 1,05 (d, J = 1,8 Hz, 12H). HRMS calculado para C₂₀H₂₈Cl₁N₄O₄S₁ [M-H]⁻ 455,1525, observado 455,1515.

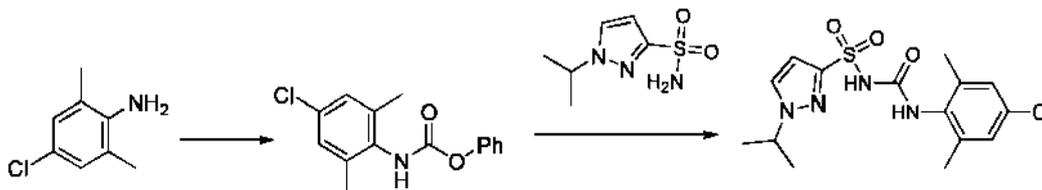
30 **N-((4-cloro-2,6-diisopropilfenil)carbamoyl)-5-(2-hidroxiopropan-2-il)-1-fenil-1H-pirazol-3-sulfonamida**



Se usaron 5-cloro-2-isocianato-1,3-diisopropilbenceno (preparado usando el procedimiento general A2) y 5-(2-hidroxiopropan-2-il)-1-fenil-1H-pirazol-3-sulfonamida en el procedimiento general C2 para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (168 mg, 31 %). ^1H RMN (600 MHz, DMSO- d_6) δ = 7,87 (s, 1H), 7,52 (s, 5H), 7,10 (s, 2H), 6,71 (s, 1H), 5,42 (s, 1H), 3,10-2,92 (m, 2H), 1,31 (s, 6H), 1,02 (d, J = 7,0 Hz, 12H). HRMS calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{Cl}_1\text{N}_4\text{O}_4\text{S}_1$ $[\text{M}-\text{H}]^-$ 517,1682, observado 517,1671.

N-((4-cloro-2,6-dimetilfenil)carbamoil)-1-isopropil-1H-pirazol-3-sulfonamida

10



Una solución de 4-cloro-2,6-dimetilanilina (50 mg, 0,321 mmol) en DCM (5 ml) se trató con Et_3N (50 mg, 0,48 mmol) y se enfrió a 0 °C. Se añadió gota a gota clorocarbamato de fenilo (60 mg, 0,39 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó a TA y se agitó durante 12 h. Tras la finalización, la mezcla de reacción se diluyó con una solución saturada de NaHCO_3 , se extrajo con DCM (2 x 20 ml) y el extracto orgánico combinado se lavó con agua, salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se concentró al vacío. El residuo obtenido se lavó con n-pentano y se secó al vacío para dar (4-cloro-2,6-dimetilfenil)carbamoato de fenilo (75 mg, 85 %) en forma de un sólido de color pardo. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ = 7,46-7,37 (m, 4H), 7,26-7,20 (m, 2H), 7,12-7,11 (m, 2H), 2,33 (s, 6H). LCMS (m/z): 275,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

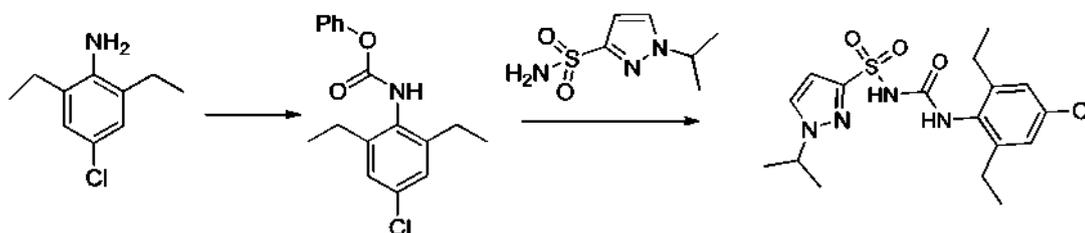
20

Se disolvió 1-isopropil-1H-pirazol-3-sulfonamida (150 mg, 0,79 mmol) en THF anhidro (5 ml) y se trató cuidadosamente con NaH (80 mg, 1,98 mmol) a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a TA durante 30 min y después se trató con una solución de (4-cloro-2,6-dimetilfenil)carbamoato de fenilo (240 mg, 0,87 mmol) en THF (3 ml) en una atmósfera de nitrógeno a 0 °C. La mezcla de reacción resultante se calentó a TA y se agitó durante 3 h. Tras la finalización, la mezcla de reacción se diluyó con una solución saturada de NH_4Cl , se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml) y el extracto orgánico combinado se lavó con agua, salmuera, se secó (Na_2SO_4) y concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (malla 60-120) usando un eluyente de EtOAc al 40 %-hexano para dar N-((4-cloro-2,6-dimetilfenil)carbamoil)-1-isopropil-1H-pirazol-3-sulfonamida (90 mg, 31 %) en forma de un sólido de color blanco. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 11,05 (s, 1 H), 7,99 (d, J = 2,8 Hz, 1 H), 7,93 (s, 1 H), 7,13 (s, 2H), 6,73 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 4,64-4,57 (m, 1H), 2,03 (s, 6H), 1,43 (d, J = 6,8 Hz, 6H). LCMS (m/z): 370,95 $[\text{M}+\text{H}]^+$; 97,62 % (210 nm), 97,48 % (254 nm). HPLC: 97,20 % (210 nm). HRMS calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{Cl}_1\text{N}_4\text{O}_3\text{S}_1$ $[\text{M}-\text{H}]^-$ 369,0794, observado 369,0785.

30

N-((4-cloro-2,6-dietilfenil)carbamoil)-1-isopropil-1H-pirazol-3-sulfonamida

35

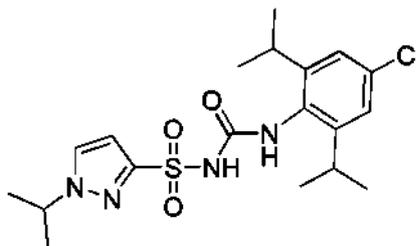


Una solución de 4-cloro-2,6-diciclopropilanilina (100 mg, 0,546 mmol) en THF (5 ml) se enfrió a 0 °C y se trató con NaH (30 mg, 0,66 mmol) en una atmósfera de nitrógeno y se agitó durante 15 min. Se añadió gota a gota clorocarbamato de fenilo (130 mg, 0,819 mmol) a la solución mencionada anteriormente a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó a TA y se agitó durante 12 h. Tras la finalización, la mezcla se diluyó con EtOAc, se filtró a través de un lecho de celite y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (malla 60-120) usando EtOAc al 10 %-hexanos para dar (4-cloro-2,6-dietilfenil)carbamato de fenilo (0,15 g, 91 %) en forma de un sólido de color blanco. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 7,38-7,33 (m, 2H), 7,23-7,18 (m, 3H), 7,13 (m, 2H), 6,27 (s, 1H), 2,75-2,64 (m, 4H), 1,28-1,22 (m, 6H).

Se disolvió 1-isopropil-1H-pirazol-3-sulfonamida (75 mg, 0,40 mmol) en THF anhidro (5 ml) y se trató cuidadosamente con NaH (40 mg, 0,99 mmol) a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a TA durante 30 min y después se trató con una solución de (4-cloro-2,6-dietilfenil)carbamato de fenilo (130 mg, 0,44 mmol) en THF (3 ml) en una atmósfera de nitrógeno a 0 °C. La mezcla de reacción resultante se calentó a TA y se agitó durante 4 h. Tras la finalización, la mezcla de reacción se diluyó con una solución saturada de NH₄Cl, se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml) y el extracto orgánico combinado se lavó con agua, salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (malla 60-120) usando un eluyente de EtOAc al 30-40 %-hexanos seguido de trituración con éter dietílico y n-pentano para dar N-((4-cloro-2,6-dietilfenil)carbamoyl)-1-isopropil-1H-pirazol-3-sulfonamida (40 mg, 24 %) en forma de un sólido de color blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 11,05 (s, 1 H), 7,99 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,12 (s, 2H), 6,72 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 4,62-4,59 (m, 1 H), 2,42 (c, J = 7,6 Hz, 4H), 1,43 (d, J = 6,8 Hz, 6H), 1,02 (t, J = 7,6 Hz, 6H). LCMS (m/z): 399,0 [M+H]⁺, 96,72 % (210 nm). HPLC: 97,13 % (210 nm). HRMS calculado para C₁₇H₂₂ClN₄O₃S₁ [M-H]⁻ 397,1107, observado 397,1090.

25

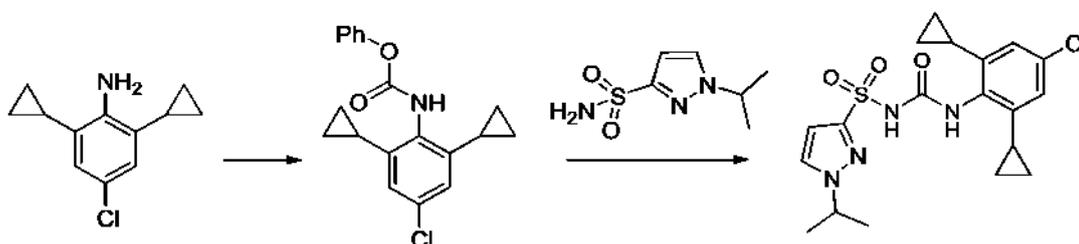
N-((4-cloro-2,6-diisopropilfenil)carbamoyl)-1-isopropil-1H-pirazol-3-sulfonamida



30 Se usaron 5-cloro-2-isocianato-1,3-diisopropilbenceno (preparado usando el procedimiento general A2) y 1-isopropil-1H-pirazol-3-sulfonamida en el procedimiento general C2 para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (221 mg, 49 %). ¹H RMN (600 MHz, DMSO-d₆) δ = 7,70 (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 7,49 (s, 1 H), 7,00 (s, 2H), 6,36 (s, 1H), 4,62-4,29 (m, 1H), 3,11 (d, J = 6,4Hz, 2H), 1,38 (d, J = 6,8 Hz, 6H), 1,01 (d, J = 6,8 Hz, 12H). ¹³C RMN (151 MHz, DMSO) δ = 160,96, 156,43, 150,19, 135,25, 131,49, 128,53, 123,27, 105,21, 54,23, 28,80, 24,15, 23,55. HRMS calculado para C₁₉H₂₆ClN₄O₃S₁ [M-H]⁻ 425,1420, observado 425,1409.

35

N-((4-cloro-2,6-diciclopropilfenil)carbamoyl)-1-isopropil-1H-pirazol-3-sulfonamida



Una solución de 4-cloro-2,6-diciclopropilanilina (150 mg, 0,724 mmol) en THF (5 ml) se enfrió a 0 °C. Se añadió en porciones NaH (35 mg, 0,87 mmol) a la solución mencionada anteriormente y se agitó durante 20 min. Se añadió gota a gota cloroformato de fenilo (170 mg, 1,08 mmol) a la solución mencionada anteriormente a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó a TA y se agitó durante 12 h. Tras la finalización, la mezcla se diluyó con EtOAc, se filtró a través de celite y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (malla 60-120) usando un eluyente de EtOAc al 15 %-hexanos para dar (4-cloro-2,6- diciclopropilfenil)carbamato de fenilo (195 mg, 83 %) en forma de un sólido de color blanco. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 7,37-7,35 (m, 2H), 7,21-7,19 (m, 3H), 6,84-6,83 (m, 2H), 2,08-2,04 (m, 2H), 1,04-1,02 (m, 4H), 0,69-0,68 (m, 4H). LCMS (m/z): 328,2 [M+H]⁺.

Se disolvió 1-isopropil-1H-pirazol-3-sulfonamida (100 mg, 0,53 mmol) en THF anhidro (5 ml) y se trató cuidadosamente con NaH (53 mg, 1,32 mmol) a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a TA durante 30 min y después se trató con una solución de (4-cloro-2,6-diciclopropilfenil)carbamato de fenilo (190 mg, 0,582 mmol) en THF (3 ml) en una atmósfera de nitrógeno a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó a TA y se agitó durante 4 h. Tras la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con una solución saturada de NH₄Cl, se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml) y el extracto orgánico combinado se lavó con agua, salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (malla 60-120) usando un eluyente de EtOAc al 40 %-hexano para dar N-((4-cloro-2,6-diciclopropilfenil)carbamoyl)-1-isopropil-1H-pirazol-3-sulfonamida. Esto se trituró con éter dietílico y n-pentano para dar (25 mg, 11 %) en forma de un sólido de color blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 11,05 (s, 1 H), 8,01-7,98 (m, 2H), 6,74 (s, 3H), 4,59-4,56 (m, 1 H), 1,77 -1,76 (m, 2H), 1,41 (d, J = 6,8 Hz, 6H), 0,77- 0,75 (m, 4H), 0,56-0,55 (m, 4H). LCMS (m/z): 423,00 [M+H]⁺; 93,58 % (210 nm). HPLC: 92,87 % (210 nm). HRMS calculado para C₁₉H₂₂ClN₄O₃S₁ [M-H]⁻ 421,1107, observado 421,1107.

25 Metodología de las pruebas biológicas

Ensayos de inhibición de NLRP3

Los siguientes ensayos pueden usarse para determinar la actividad inhibitoria de los compuestos de prueba en el inflammasoma NLRP3 usando estímulos comunes tales como trifosfato de adenosina, nigericina, LeuLeu-OME o cristales de urato monosódico (MSU).

Cultivo celular

Para generar HMDM, los monocitos humanos se aíslan de la sangre de la capa leucocitaria usando Ficoll-Plaque Plus (GE Healthcare) y centrifugación por densidad. La selección de células CD14⁺ se realiza usando perlas magnéticas MACS (Miltenyl Biotec). Los monocitos CD14⁺ aislados se diferencian en cultivo durante 7 días con 10 ng/ml de CSF-1 humano (Miltenyl Biotec) en medio Dulbecco modificado de Iscove (IMDM) que contiene L-glutamina complementada con FBS al 10 % y penicilina al 1 %/estreptomocina (Life Technologies) según lo descrito por Croker *et al* 2013 *Immunol Cell Biol* 91: 625.

Los macrófagos derivados de médula ósea de ratón (BMDM) se derivaron de progenitores de médula ósea aislados de fémures y tibias de ratones C57BL/6. Los huesos se enjuagaron con medio, y las células de médula ósea se cultivaron durante 7 días en medio RPMI 1640 complementado con FCS inactivado con calor al 10 %, GlutaMAX 2 mM (Life Technologies), penicilina-estreptomocina 50 U/ml (Life Technologies) y 150 ng/ml de M-CSF humano recombinante (sin endotoxina, expresado y purificado por The University of Queensland Protein Expression Facility).

Ensayos de activación del inflammasoma NLRP3

Los HMDM se siembran a 1 x 10⁵/ml. Al día siguiente, el medio nocturno se reemplaza y las células se estimulan con serotipo O111: B4 de *Escherichia coli* (Sigma Aldrich) durante 3 h. El medio se elimina y se reemplaza con medio sin

siero (SFM) que contiene el compuesto de prueba 30 minutos antes de la estimulación con NLRP3. A continuación, las células se estimulan con: adenosina 5'-trifosfato sal disódica hidrato (5 mM 1 h), nigericina (10 μ M 1 h), LeuLeu-OMe (1 mM 2 h) o MSU (200 μ g/ml 15 h). El ATP puede obtenerse en Sigma Aldrich, nigericina y MSU en Invivogen, y LeuLeu-OMe en Chem-Impex International.

5

Los BMDM se siembran a 1×10^5 /ml. Al día siguiente, el medio nocturno se reemplaza y las células se estimulan con lipopolisacárido ultrapuro de la cepa K12 de *Escherichia coli* (InvivoGen) durante 3 h. El medio se elimina y se reemplaza con medio sin suero (SFM) que contiene el compuesto de prueba 30 minutos antes de la estimulación con NLRP3. A continuación, las células se estimulan con: adenosina 5'-trifosfato sal disódica hidrato (1,25-5 mM 1 h), nigericina (5 μ M 1 h), LeuLeu-OMe (1 mM 2 h) o MSU (200 μ g/ml 15 h). El ATP puede obtenerse en Sigma Aldrich, nigericina y MSU en Invivogen, y LeuLeu-OMe en Chem-Impex International.

10

Medición de IL-1 β , IL-18, TNF α y muerte celular

15 Para los ensayos ELISA y de muerte celular, las células se siembran en placas de 96 pocillos. Los sobrenadantes se eliminan y se analizan utilizando kits ELISA según las instrucciones del fabricante (DuoSet[®] R&D Systems, ReadySetGo![®] eBioscience, BD OptEIA[™], o Perkin Elmer AlphaLISA[®]). La muerte celular se evalúa midiendo la liberación de LDH en relación con un control de lisis celular al 100 % utilizando el ensayo de citotoxicidad no radioactiva CytoTox96[®] (Promega).

20

Estudios murinos sobre niveles de compuesto en plasma sanguíneo y cerebro

Experimentos generales: Se adquirió carbutamida en Sigma Aldrich (Catálogo N.º 381578). El acetonitrilo fue de grado HPLC Chromasolv[®] (Sigma Aldrich, Sydney, Australia), el ácido fórmico fue de grado AR al 99 %-100 % Normapur (VWR International Pty Ltd, Brisbane, Australia), el DMSO fue de grado ReagentPlus[®] (D5879, Sigma Aldrich, Sydney, Australia) y se filtró el H₂O Milli-Q. El vial de HPLC y los insertos de polipropileno son de Agilent Technologies (Melbourne, Australia), mientras que los tubos Eppendorf de 1,5 ml Protein LoBind eran de VWR International Pty Ltd (Brisbane, Australia).

25

30 **Preparación de la solución de precipitación:** 100 ml de ACN y 5 μ l de carbutamida 10 mM en DMSO (ACN con patrón interno de MS de 135 ng/ml de carbutamida).

Preparación de la curva estándar en plasma: Se preparó 1 mg/ml de compuesto de prueba en NH₄HCO₃ 10 mM y se diluyó 10 veces para dar una solución madre de 100.000 ng/ml. Una serie de diluciones de 10 veces de la solución madre de 100.000 ng/ml con NH₄HCO₃ 10 mM dio concentraciones de 10.000, 1.000, 100 y 10 ng/ml. La solución madre de 100.000 ng/ml se diluyó a 3:7 con NH₄HCO₃ 10 mM para dar una concentración de 30.000 ng/ml y una serie de diluciones de 10 veces dio concentraciones de 3.000, 300, 30 y 3 ng/ml.

35

Se añadieron 20 μ l de una solución que contenía el compuesto de prueba y 160 μ l de solución de precipitación a 20 μ l de plasma de ratón en un tubo Eppendorf de baja unión. Las muestras se agitaron vorticialmente, se dejaron en reposo a 4 °C durante 10 minutos y se centrifugaron a 14.000 x g durante 8 minutos. Se transfirieron 150 μ l del sobrenadante a un inserto para viales de HPLC. Las muestras se almacenaron a 4 °C hasta el análisis.

40

Preparación de la curva estándar en homogeneizado de cerebro: Las soluciones de muestra preparadas para la curva estándar de plasma se usaron para la curva estándar de homogeneizado de cerebro.

45

El homogeneizado de cerebro de ratón del control de solución salina se descongeló y se agitó vorticialmente durante 3 minutos o hasta que se homogeneizó, y se sonicó durante 1 minuto. Cuando la espuma se asentó, se transfirieron 50 μ l de homogeneizado de cerebro de ratón a un tubo Eppendorf, seguido de 50 μ l de compuesto de prueba en NH₄HCO₃ 10 mM, 150 μ l de H₂O y 500 μ l de una solución de precipitación enfriada con hielo con agitación vorticial después de cada adición. Los estándares se dejaron en reposo a 4 °C durante 10 minutos y a continuación se centrifugaron a 14.000 x g durante 8 minutos. Se transfirieron 200 μ l del sobrenadante al inserto para viales de HPLC asegurando que no hubiera burbujas de aire y las muestras se almacenaron a 4 °C hasta el análisis.

50

55 Dosificación de los ratones y perfusión transcardiaca

Dosificación: Sonda nasogástrica a 20 mg/kg

Punto temporal: 2 horas

60

Preparar compuestos de solución madre para dosificación a 4 mg/ml en PBS estéril. Los ratones se pesaron y se les dosificó mediante sonda nasogástrica 20 mg/kg para cada compuesto. Después de 2 horas, los ratones se anestesiaron usando una combinación de Zoletil (50 mg/kg) y Xilazina (10 mg/kg) y se recogió sangre por punción cardíaca en tubos que contenían 20 µl de EDTA 100 mM. La sangre se centrifugó a 2000 x g durante 15 minutos a 4 °C para recoger plasma.

Preparación de muestras de plasma para análisis: Se añadieron 20 µl de NH₄HCO₃ y 160 µl de solución de precipitación a 20 µl de plasma de ratón en un tubo Eppendorf de baja unión. Las muestras se agitaron vorticialmente, se dejaron en reposo a 4 °C durante 10 minutos y se centrifugaron a 14.000 x g durante 8 minutos. Se transfirieron 150 µl del sobrenadante a un inserto para viales de HPLC asegurando que no hubiera burbujas de aire. Las muestras se almacenaron a 4 °C hasta el análisis.

Preparación del homogeneizado cerebral: Se perfundieron los cerebros de ratones con PBS durante 5 minutos, después se diseccionaron y se pesaron. El homogeneizado cerebral se preparó homogeneizando el cerebro total (0,5 g) con 4 volúmenes (2 ml) de agua desionizada y se almacenó a -20 °C antes del análisis. El homogeneizado se descongeló, se agitó vorticialmente durante 3 minutos o hasta que se homogeneizó, y se sonicó durante 1 minuto. Cuando la espuma se asentó, se transfirieron 50 µl de homogeneizado de cerebro de ratón a un tubo Eppendorf, seguido de 50 µl de NH₄HCO₃ 10 mM, 150 µl de H₂O y 500 µl de una solución de precipitación enfriada con hielo con agitación vorticial después de cada adición. Se transfirieron 200 µl del sobrenadante al inserto para viales de HPLC asegurando que no hubiera burbujas de aire y las muestras se almacenaron a 4 °C hasta el análisis.

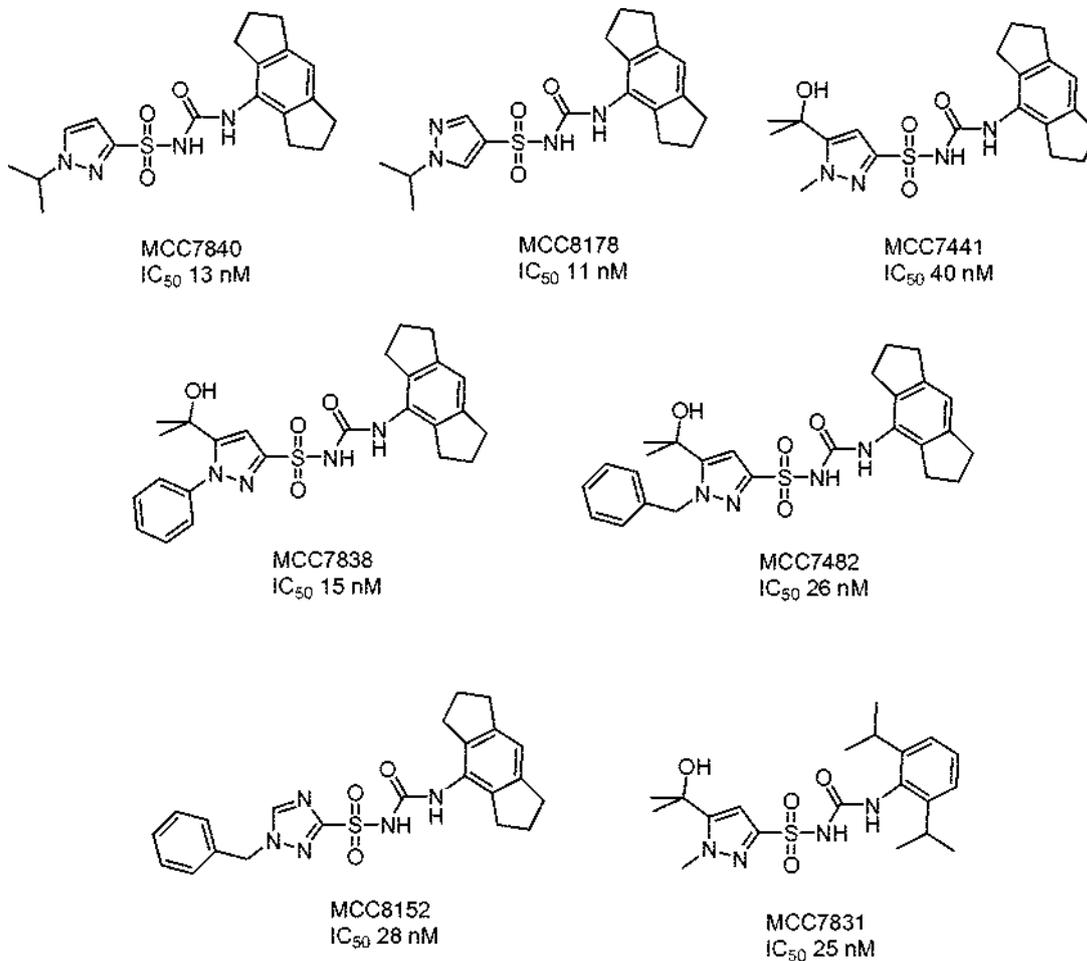
Preparación de muestras cerebrales para el análisis: Se transfirieron 50 µl de cerebro de ratón a un tubo Eppendorf, seguido de 50 µl de NH₄HCO₃ 10 mM, 150 µl de H₂O y 500 µl de una solución de precipitación enfriada con hielo con agitación vorticial después de cada adición. Las soluciones se dejaron en reposo a 4 °C durante 10 minutos y a continuación se centrifugaron a 14.000 x g durante 8 minutos. Se transfirieron 200 µl del sobrenadante al inserto de vial de HPLC asegurando que no hubiera burbujas de aire y las muestras se almacenaron a 4 °C hasta el análisis.

LC-MS/MS: Las muestras se analizaron en un AB Sciex4000QTrap MS con 2 unidades de suministro de disolvente Shimadzu Nexera LC-30AD, un automuestreador Shimadzu Nexera SIL-30AC, un desgasificador Shimadzu Prominence DGU-20A5, un controlador de sistema Shimadzu Prominence CBM-20A y una estufa de columna Shimadzu Prominence CTO-20A. La estufa de columna se ajustó a 40 °C, mientras que el automuestreador se ajustó a 15 °C. Se realizaron inyecciones de 2 µl y se realizaron análisis de MS en modo de monitorización de reacción seleccionada (SRM) usando (-)-ESI de turbonebulización con Q1 de baja resolución y Q3 de baja resolución. Parámetros MS: CUR: 30,00, IS: - 4300,00, TEM: 500,00, GS1: 50,00, GS2: 50,00, ihe: ON, CAD: Alto, DP - 60,00, EP -10,00, CXP -15,00. MCC950 SRM: Q1 403,2 a Q3 204,3 Da, permanencia 150 ms, CE -27 y carbutamida (IS) SRM: Q1 270,0 a Q3 171,0 Da, permanencia 100 ms, CE -25. Columna HPLC: Columna de protección Waters Atlantis® T3 5 µm 2,1 x 50 mm con Atlantis® T3 5 µm 2,1 x 10 mm. Caudales y disolvente: 0,35 ml/min, disolvente A: ácido fórmico al 0,1 % en H₂O, disolvente B: ácido fórmico al 0,1 % en ACN; 2 % de B isocrático de 0 → 2 min, gradiente del 2 % → 100 % B de 2 → 5 min, isocrático del 100 % de 5 → 9 min, gradiente del 100 % → 2 % de B de 9 → 9.1 min e isocrático del 2 % B de 9.1 → 13 min. Las áreas pico de los datos de SRM para carbutamida y el compuesto de prueba se analizaron usando el software AB Sciex's Analyst usando el Asistente de cuantificación. El área pico se trazó frente a la concentración en ng/ml en soluciones de compuesto de prueba de 20 µl de 3 a 30.000 ng/ml, y se determinó el intervalo inferior y superior de respuesta lineal. Después, estos datos se representaron en Microsoft Excel y se usó la ecuación de respuesta lineal para determinar la concentración del compuesto de prueba en las soluciones plasmáticas de 20 µl. De manera similar, para las muestras de homogeneizado cerebral, las áreas pico de las soluciones de compuesto de prueba de 50 µl de 3 a 3.000 ng/ml se usaron para determinar la concentración del compuesto de prueba en las soluciones de homogeneizado de 50 µl.

RESULTADOS

50

La serie completa de tPSA y los resultados biológicos se proporcionan en las tablas a continuación, sin embargo, a continuación se presentan datos seleccionados para ciertos compuestos de la invención.



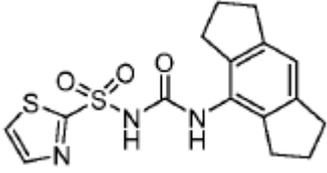
SMILES	NOMBRE	tPSA	MV
 <chem>O=C(NC1=C2C(CCC2)=CC3=C1CCC3)NS(C4=NC=CS4)(=O)=O</chem>	N-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)tiazol-2-sulfonamida	88	363

Tabla 1: Área de superficie polar topológica (tPSA) y peso molecular del compuesto seleccionado.

Nombre	Fórmula química	Fórmula HRMS	ESI+/-	HRMS Calc.	HRMS observada	Prom. CI50 de IL-1 β de BMDM (nM)	Prom. CI50 de IL-1 β de HMDM (nM)	Prom. CI50 de IL-18 de HMDM (nM)
N-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)-4-(2-hidroxiopropan-2-il)furan-2-sulfonamida (ejemplo comparativo MCC950)	C20H24N2O5S	C20H23N2O5S1	ESI-	403,1333	403,1351	++++	++++	++++
N-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)tiazol-2-sulfonamida	C16H17N3O3S2					ND	+	ND
1-bencil-N-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)-1H-1,2,4-triazol-3-sulfonamida	C22H23N5O3S	C22H22N5O3S1	ESI-	436,1449	436,1436	ND	++++	++++
N-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)-1-metil-1H-pirazol-5-sulfonamida	C17H20N4O3S	C17H21N4O3S1	ESI+	361,1329	361,1321	ND	++	ND
N-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)-1-metil-1H-pirazol-3-sulfonamida	C17H20N4O3S	C17H19N4O3S1	ESI-	359,1183	359,1176	ND	+++	ND
N-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)-1-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-sulfonamida	C17H17F3N4O3S	C17H18F3N4O3S1	ESI+	415,1046	415,1063	ND	++++	ND
N-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)-1-isopropil-1H-pirazol-3-sulfonamida	C19H24N4O3S	C19H23N4O3S1	ESI-	387,1496	387,1514	ND	++++	++++
N-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)-1-isopropil-1H-pirazol-	C19H24N4O3S					ND	++++	++++

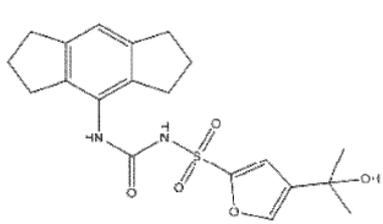
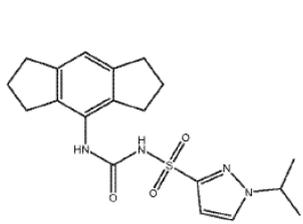
Nombre	Fórmula química	Fórmula HRMS	ESI+/-	HRMS Calc.	HRMS observada	Prom. CI50 de IL-1 β de BMDM murinos (nM)	Prom. CI50 de IL-1 β de HMDM (nM)	Prom. CI50 de IL-18 de HMDM (nM)
4-sulfonamida								
1-ciclopropil-N-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)-1H-pirazol-3-sulfonamida	C19H22N4O3S	C19H23N4O3S1	ESI+	387,1485	387,1501	ND	++++	ND

Nombre	Fórmula química	Fórmula HRMS	ESI+/-	HRMS Calc.	HRMS observada	Prom. CI50 de IL-1 β de BMDM murinos (nM)	Prom. CI50 de IL-1 β de HMDM (nM)	Prom. CI50 de IL-18 de HMDM (nM)
1-(terc-butil)-N-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)-1H-pirazol-3-sulfonamida	C20H26N4O3S	C20H27N4O3S1	ESI+	403,1798	403,1802	ND	++++	++++
1-ciclohexil-N-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)-1H-pirazol-3-sulfonamida	C22H28N4O3S	C22H29N4O3S1	ESI+	429,1955	429,1968	ND	+++	ND
N-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)-1-fenil-1H-pirazol-3-sulfonamida	C22H22N4O3S	C22H23N4O3S1	ESI+	423,1485	423,1474	ND	+++	ND
1-bencil-N-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)-1H-pirazol-3-sulfonamida	C23H24N4O3S	C23H25N4O3S1	ESI+	437,1642	437,163	ND	++	ND
N-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)-1-(1-feniletíl)-1H-pirazol-3-sulfonamida	C24H26N4O3S	C24H27N4O3S1	ESI+	451,1798	451,1811	ND	+++	ND
N-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)-1-(2-(piperidin-1-il)etil)-1H-pirazol-3-sulfonamida	C23H31N5O3S	C23H30N5O3S1	ESI-	456,2075	456,2076	ND	++	ND
N-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)-1,5-dimetil-1H-pirazol-3-sulfonamida	C18H22N4O3S	C18H21N4O3S1	ESI-	373,134	373,1334	ND	+++	ND
N-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)-1-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-sulfonamida	C18H19F3N4O3S	C18H18F3N4O3S1	ESI-	427,1057	427,1057	ND	+++	ND
N-((2,6-diisopropilfenil)carbamoil)-1-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-sulfonamida	C18H23F3N4O3S	C18H22F3N4O3S1	ESI-	431,137	431,1388	ND	++	ND

Nombre	Fórmula química	Fórmula HRMS	ESI+/-	HRMS Calc.	HRMS observada	Prom. CI50 de IL-1 β de BMDM murinos (nM)	Prom. CI50 de IL-1 β de HMDM (nM)	Prom. CI50 de IL-18 de HMDM (nM)
N-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)-1-isopropil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-sulfonamida	C20H23F3N4O3S	C20H24F3N4O3S1	ESI+	457,1516	457,1528	ND	+++	ND
N-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)-5-isopropil-1-metil-1H-pirazol-3-sulfonamida	C20H26N4O3S	C20H25N4O3S1	ESI-	401,1653	401,1637	ND	+++	ND
N-((2,6-diisopropilfenil)carbamoil)-5-(2-hidroxiopropan-2-il)-1-metil-1H-pirazol-3-sulfonamida	C20H30N4O4S	C20H29N4O4S1	ESI-	421,1915	421,1904	ND	++++	++++
N-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)-5-(2-hidroxiopropan-2-il)-1-metil-1H-pirazol-3-sulfonamida	C20H26N4O4S	C20H25N4O4S1	ESI-	417,1602	417,1603	++++	++++	++++
N-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)-5-(2-hidroxiopropan-2-il)-1-fenil-1H-pirazol-3-sulfonamida	C25H28N4O4S	C25H27N4O4S1	ESI-	479,1758	479,1758	++++	++++	++++
1-bencil-N-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)-5-(2-hidroxiopropan-2-il)-1H-pirazol-3-sulfonamida	C26H30N4O4S	C26H29N4O4S1	ESI-	493,1915	493,1912	ND	++++	++++
N-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)-2-metiltiazol-5-sulfonamida	C17H19N3O3S2	C17H18N3O3S2	ESI-	376,0795	376,0791	++++	ND	ND
N-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)-4H-1,2,4-triazol-3-sulfonamida	C15H17N5O3S	C15H16N5O3S1	ESI-	346,0979	346,0983	++++	ND	ND
N-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)-1-isopropil-1H-1,2,3-triazol-4-sulfonamida	C18H23N5O3S	C18H22N5O3S1	ESI-	388,1449	388,1457	+++	++++	ND

Nombre	Fórmula química	Fórmula HRMS	ESI+/-	HRMS Calc.	HRMS observada	Prom. CI50 de IL-1β de BMDM murinos (nM)	Prom. CI50 de IL-1β de HMDM (nM)	Prom. CI50 de IL-18 de HMDM (nM)
((4-cloro-2,6-diiisopropilfenil)carbamoil)((5-(2-hidroxiopropan-2-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)sulfonil)amida de sodio	C20H28ClN4NaO4S	C20H28Cl1N4O4S 1	ESI-	455,1525	455,1515	ND	++++	ND
((4-cloro-2,6-diiisopropilfenil)carbamoil)((5-(2-hidroxiopropan-2-il)-1-fenil-1H-pirazol-3-il)sulfonil)amida de sodio	C25H30ClN4NaO4S	C25H30Cl1N4O4S 1	ESI-	517,1682	517,1671	ND	++++	ND
N-((4-cloro-2,6-dimetilfenil)carbamoil)-1-isopropil-1H-pirazol-3-sulfonamida	C15H19ClN4O3S	C15H18Cl1N4O3S 1	ESI-	369,0794	369,0785	>10.000	++	ND
N-((4-cloro-2,6-dietilfenil)carbamoil)-1-isopropil-1H-pirazol-3-sulfonamida	C17H23ClN4O3S	C17H22Cl1N4O3S 1	ESI-	397,1107	397,109	++	++	ND
((4-cloro-2,6-diiisopropilfenil)carbamoil)((1-isopropil-1H-pirazol-3-il)sulfonil)amida de sodio	C19H26ClN4NaO3S	C19H26Cl1N4O3S 1	ESI-	425,1420	425,1409	ND	+++	ND
N-((4-cloro-2,6-diciclopropilfenil)carbamoil)-1-isopropil-1H-pirazol-3-sulfonamida	C19H23ClN4O3S	C19H22Cl1N4O3S 1	ESI-	421,1107	421,1107	+++	+++	ND

Tabla 2: Datos de caracterización de HRMS del compuesto; Inhibición de la liberación de IL-1β; CI50 en nM; ensayo basado en células usando HMDM o BMDM (<100 nM = "++++"/<1 μM = "+++"/<10 μM = "++"/<50 μM = "+"); Inhibición de la liberación de IL-18; CI50 en nM; ensayo basado en células usando HMDM (<100 nM = "++++"/<1 μM = "+++"/<10 μM = "++"/<50 μM = "+"). "ND" = no determinado. "ND" = no determinado.

 <p>(ejemplo comparativo MCC950)</p>	 <p>(ejemplo comparativo)</p>		
Concentración plasmática	17490	28231	66260

a (ng/ml)			
-----------	--	--	--

Tabla 3: Niveles plasmáticos de compuestos de prueba seleccionados en el punto temporal de 2 horas después de la sonda nasogástrica a 20 mg/kg

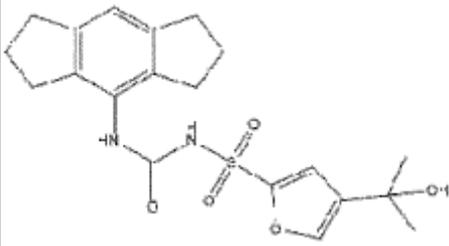
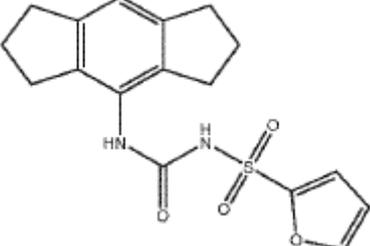
	 (ejemplo comparativo MCC950)	 (ejemplo comparativo)
Concentración cerebral (ng/g)*	184	1339
Concentración plasmática (ng/ml)	17490	66260
Relación cerebro/plasma^a	0,0117	0,0203
tPSA	104,7	84,5

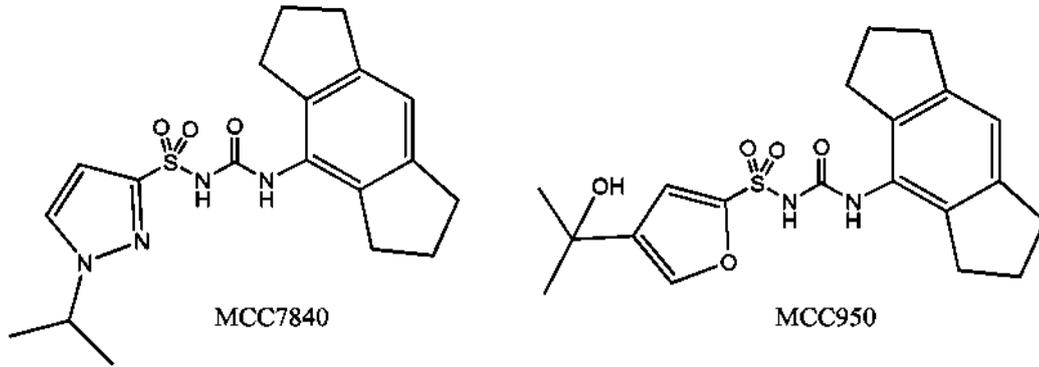
Tabla 4: Propiedades de las sulfonilureas, incluido el aumento de la penetración en la BHE, con y sin grupo hidroxilalquilo en el anillo de furano.

Concentración plasmática posdosificación

- 5 Un estudio farmacocinético de dosis única de N-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoyl)-1-isopropil-1H-pirazol-3-sulfonamida (MCC7840 y que es un compuesto del primer aspecto) en comparación con N-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoyl)-4-(2-hidroxipropan-2-il)furan-2-sulfonamida (MCC950) usando una dosis iv de 4 mg/kg y una dosis po de 20 mg/kg indicó claramente una semivida extendida, una concentración máxima aumentada
- 10 ($C_{máx}$) y un área bajo la curva (AUC) para el derivado de pirazol en comparación con el furano. Esto conduce ventajosamente a dosis comparativamente más bajas o a una administración menos frecuente.

- El procedimiento a seguir fue: Se usaron ratones C57BL/6 macho a las 7-9 semanas de edad con 3 animales por grupo. Los ratones se dosificaron con el compuesto de prueba usando un bolo intravenoso único o sonda nasogástrica.
- 15 Se tomaron muestras de sangre a través de la vena submandibular o safena para el análisis de las concentraciones plasmáticas del compuesto por LC-MS/MS en los siguientes puntos temporales: IV (3 ratones): 0,083, 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 8 y 24 horas después dosificación, PO (3 ratones): 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 8 y 24 horas después de la dosificación. Se desarrolló el procedimiento por LC-MS/MS para la determinación cuantitativa del compuesto de prueba en la matriz biológica correspondiente. Los parámetros PK se calcularon usando Phoenix WinNonlin 6.3. Los resultados se
- 20 muestran gráficamente en las figuras 1A a 1C (MCC950) y las figuras 2A a 2C (MCC7840).

Las estructuras de compuesto relevantes se muestran a continuación y las tablas 5-8 contienen los datos relevantes:



Biodisponibilidad de MCC950 (ejemplo comparativo) en ratón (ng/ml)							
IV							
Tiempo IV (h)	M1	M2	M3	IV media	DE	CV (%)	
0,0833	20200	17200	17700	18367	±	1607	8,75
0,250	16000	10200	12700	12967	±	2909	22,4
0,500	11700	9420	10500	10540	±	1141	10,8
1,00	9340	7730	8230	8433	±	824	9,77
2,00	7410	6000	5010	6140	±	1206	19,6
4,00	3280	2390	2130	2600	±	603	23,2
8,00	905	843	480	743	±	230	30,9
24,0	3,29	2,33	2,33	2,65	±	0,554	20,9
Parámetros de PK	M1	M2	M3	IV media	DE	CV (%)	
Rs _q _adj	1,000	0,998	0,999	--	±	--	--
N.º de puntos usados para T _{1/2}	6,00	7,00	3,00	ND	±	--	--
C ₀ (ng/ml)	22695	22332	20894	21974	±	953	4,34
T _{1/2} (h)	2,00	1,97	2,05	2,00	±	0,0394	1,97
V _d _{ss} (l/kg)	0,265	0,339	0,313	0,306	±	0,0376	12,3
Cl (ml/min/kg)	1,59	1,99	2,17	1,92	±	0,295	15,4
T _{último} (h)	24,0	24,0	24,0	24,0	±	--	--
AUC _{0-último} (ng.h/ml)	41880	33489	30751	35373	±	5799	16,4
AUC _{0-inf} (ng.h/ml)	41889	33496	30758	35381	±	5800	16,4
MRT _{0-último} (h)	2,77	2,83	2,40	2,67	±	0,234	8,76
MRT _{0-inf} (h)	2,78	2,84	2,41	2,67	±	0,233	8,73
AUC _{Extra} (%)	0,0226	0,0198	0,0224	0,0216	±	0,00158	7,30
AUMC _{Extra} (%)	0,219	0,187	0,251	0,219	±	0,0318	14,6

Biodisponibilidad de MCC950 (ejemplo comparativo) en ratón (ng/ml)							
PO							
Tiempo PO (h)	M4	M5	M6	PO media	DE	CV (%)	
0,250	21900	29000	48900	33267	±	13997	42,1
0,500	20400	34100	35800	30100	±	8443	28,1
1,00	19300	33700	37000	30000	±	9412	31,4
2,00	18500	22500	26200	22400	±	3851	17,2
4,00	10200	13000	10500	11233	±	1537	13,7
8,00	4330	2360	4670	3787	±	1247	32,9
24,0	60,7	17,4	39,3	39,1	±	21,7	55,3
Parámetros de PK	M4	M5	M6	PO media	DE	CV (%)	
Rsq_adj	0,999	0,996	0,996	..	±
N.º de puntos usados para T _{1/2}	4,00	5,00	6,00	ND	±	--	..
C _{máx} (ng/ml)	21900	34100	48900	34967	±	13521	38,7
T _{máx} (h)	0,250	0,500	0,250	0,333	±	0,144	43,3
T _{1/2} (h)	2,67	2,11	2,37	2,39	±	0,282	11,8
T _{último} (h)	24,0	24,0	24,0	24,0	±
AUC _{0-último} (ng.h/ml)	108135	123399	144734	125422	±	18383	14,7
AUC _{0-inf} (ng.h/ml)	108369	123452	144868	125563	±	18341	14,6
MRT _{0-último} (h)	4,26	3,07	3,47	3,60	±	0,603	16,8
MRT _{0-inf} (h)	4,31	3,08	3,49	3,63	±	0,624	17,2
AUC _{Extra} (%)	0,216	0,0429	0,0929	0,117	±	0,0892	76,0
AUMC _{Extra} (%)	1,40	0,376	0,730	0,835	±	0,519	62,1
Biodisponibilidad (%) ^a	--	--	--	71,0	±	--	--

Tablas 5 y 6: Datos de PK y biodisponibilidad para N-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)-4-(2-5 hidroxipropan-2-il)furan-2-sulfonamida (MCC950) (ejemplo comparativo)

ES 2 777 626 T3

Biodisponibilidad de MCC7840 en ratón (ng/ml)							
IV							
Tiempo IV (h)	M1	M2	M3	IV media		DE	CV (%)
0,0833	47800	41900	38600	42767	±	4661	10,9
0,250	28100	29300	29300	28900	±	693	2,40
0,500	25200	25200	24500	24967	±	404	1,62
1,00	19900	18900	17200	18667	±	1365	7,31
2,00	13300	14700	19900	15967	±	3478	21,8
4,00	6520	8550	8590	7887	±	1184	15,0
8,00	3490	3360	4440	3763	±	590	15,7
24,0	149	122	130	134	±	13,9	10,4
Parámetros de PK	M1	M2	M3	IV media		DE	CV (%)
Rsq_adj	0,998	0,999	0,996	..	±
N.º de puntos usados para T _{1/2}	3,00	3,00	3,00	3,00	±
C ₀ (ng/ml)	62333	50100	44301	52245	±	9205	17,6
T _{1/2} (h)	3,62	3,29	3,26	3,39	±	0,204	6,01
Vd _{ss} (l/kg)	0,170	0,158	0,151	0,160	±	0,00989	6,20
Cl (ml/min/kg)	0,659	0,633	0,571	0,621	±	0,0455	7,33
T _{último} (h)	24,0	24,0	24,0	24,0	±
AUC _{0-último} (ng.h/ml)	100364	104705	116222	107097	±	8195	7,65
AUC _{0-inf} (ng.h/ml)	101143	105283	116833	107753	±	8132	7,55
MRT _{0-último}	4,11	4,01	4,28	4,13	±	0,133	3,23
MRT _{0-inf} (h)	4,30	4,15	4,40	4,29	±	0,129	3,02
AUC _{Extra} (%)	0,770	0,549	0,523	0,614	±	0,136	22,1
AUMC _{Extra} (%)	5,23	3,81	3,41	4,15	±	0,957	23,1

Biodisponibilidad de MCC7840 en ratón (ng/ml)							
PO							
Tiempo PO (h)	M4	M5	M6	PO media	DE	CV (%)	
0,250	84300	27400	69700	60467	±	29552	48,9
0,500	70300	24000	56600	50300	±	23784	47,3
1,00	60400	20900	45700	42333	±	19964	47,2
2,00	54900	19100	53800	42600	±	20359	47,8
4,00	32900	14100	32800	26600	±	10825	40,7
8,00	14100	12800	29900	18933	±	9520	50,3
24,0	660	2370	1370	1467	±	859	58,6
Parámetros de PK	M4	M5	M6	PO media	DE	CV (%)	
Rsq_adj	0,999	0,984	0,968	..	±
N.º de puntos usados para T _{1/2}	3,00	6,00	4,00	ND	±	-	-
C _{máx} (ng/ml)	84300	27400	69700	60467	±	29552	48,9
T _{máx} (h)	0,250	0,250	0,250	0,250	±	0,000	0,0
T _{1/2} (h)	3,57	7,31	4,18	5,02	±	2,01	40,1
T _{último} (h)	24,0	24,0	24,0	24,0	±	..	-
AUC _{0-último} (ng.h/ml)	364947	226687	457808	349814	±	116301	33,2
AUC _{0-inf} (ng.h/ml)	368345	251697	466063	362035	±	107323	29,6
MRT _{0-último} (h)	4,80	8,07	6,41	6,43	±	1,64	25,4
MRT _{0-inf} (h)	5,03	10,7	6,83	7,52	±	2,90	38,6
AUC _{Extra} (%)	0,922	9,94	1,77	4,21	±	4,98	118
AUMC _{Extra} (%)	5,35	32,1	7,78	15,1	±	14,8	98,1
Biodisponibilidad (%) ^a	-	--	-	67,2	±

Tablas 7 y 8: Datos de PK y biodisponibilidad para N-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)-1-isopropil-1H-5 pirazol-3-sulfonamida (MCC7840)

Nombres comunes	Estructura	CI50 de HMD M frente a NLRP 3	CI50 de BMD M frente a NLRP 3	Nombres comunes	Estructura	CI50 de HMD M frente a NLRP 3	CI50 de BMD M frente a NLRP 3
Glibenclamida (Glyburide)		6 μ M	22 μ M	Acetohexamida		>200 μ M	>200 μ M
Precursor de glibenclamida		>200 μ M	>200 μ M	Tolazamida		>200 μ M	
Glipizida		>200 μ M	>200 μ M	Gliclazida		>200 μ M	>200 μ M
Precursor de glipizida		>50 μ M		Tolbutamida		>200 μ M	>200 μ M

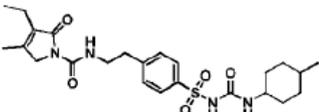
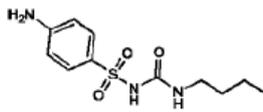
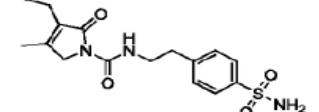
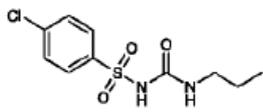
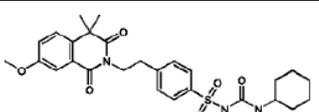
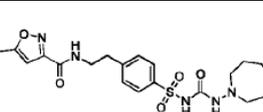
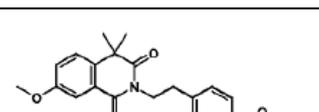
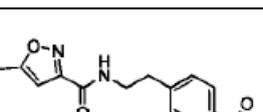
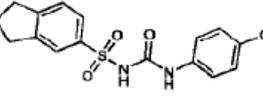
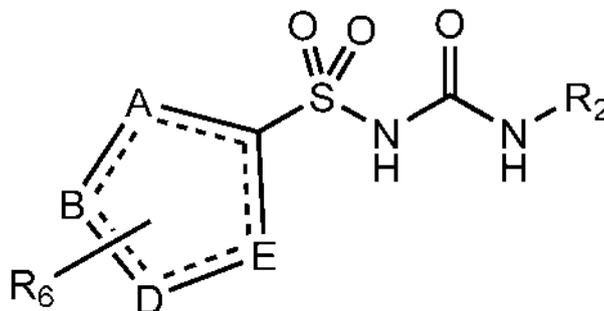
Nombres comunes	Estructura	CI ₅₀ de HMD M frente a NLRP 3	CI ₅₀ de BMD M frente a NLRP 3	Nombres comunes	Estructura	CI ₅₀ de HMD M frente a NLRP 3	CI ₅₀ de BMD M frente a NLRP 3
Glimepirida		92 μM		Carbutamida		>200 μM	
Precursor de glimepirida		>200 μM		Clorpropamida		>200 μM	>200 μM
Gliquidona		32 μM		Glisoxepida			
Precursor de gliquidona		>200 μM	>10 μM	Precursor de glisoxepida			>10.000
				Sulofenur		>100 μM	>10 μM

Tabla 9: Datos de CI₅₀ comparativos para compuestos comerciales.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (II), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo:



5

Fórmula (II)

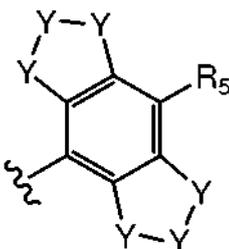
donde A, B, D y E se seleccionan independientemente de C, N, O, S y Se, pero al menos uno de los mismos es C y al menos uno de los mismos es N;

10 cada línea discontinua puede representar un enlace;

cada aparición de R₆ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, haluro, ciano, alquilo C₁-C₆, alquilamino C₁-C₆, alquilhidroxi C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, alquilfenilo, fenilo, bencilo, éster C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, trifluoroalquilo C₁-C₆ y alcoxi C₁-C₆, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido, según sea apropiado, donde cualquier sustituyente opcional se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁-10; cicloalquilo C₃-6; hidroxialquilo; alcoxi C₁-10; alquenilo C₂-10; alquinilo C₂-10; arilo C₆-C₁₂; ariloxi; heteroarilo; heterociclilo; halo; hidroxilo; alquilo halogenado; amino; alquilamino; arilamino; acilo; amido; CN; NO₂; N₃; CH₂OH; CONH₂; CONR₂₄R₂₅; CO₂R₂₄; CH₂OR₂₄; NHCOR₂₄; NHCO₂R₂₄; alquiltio C₁-3; sulfato; ácido sulfónico; ésteres de sulfonato; ácido fosfónico; fosfato; fosfonato; ésteres de mono-, di-, o trifosfato; tritilo; monometoxitritilo; R₂₄SO; R₂₄SO₂; CF₃S; CF₃SO₂; y trialquilsililo; donde R₂₄ y R₂₅ se seleccionan cada uno independientemente de H o alquilo C₁-10; y

20 C₁-10; y

R₂ se selecciona de un 2,6-dialquilfenilo, un 2,6-dialquil-4-halofenilo, un 2,6-dicicloalquilfenilo, un 2,6-dicicloalquil-4-halofenilo, y;



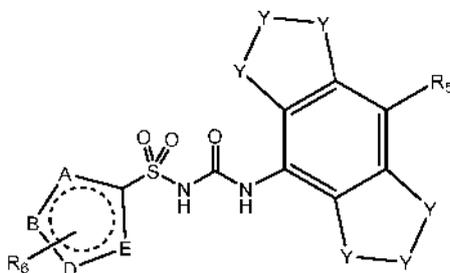
25 donde cada aparición de Y se selecciona independientemente de C, N, S y O, que pueden estar opcionalmente sustituidos, según sea apropiado, donde cualquier sustituyente opcional se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁-10; cicloalquilo C₃-6; hidroxialquilo; alcoxi C₁-10; alquenilo C₂-10; alquinilo C₂-10; arilo C₆-C₁₂; ariloxi; heteroarilo; heterociclilo; halo; hidroxilo; alquilo halogenado; amino; alquilamino; arilamino; acilo; amido; CN; NO₂; N₃; CH₂OH; CONH₂; CONR₂₄R₂₅; CO₂R₂₄; CH₂OR₂₄; NHCOR₂₄; NHCO₂R₂₄; alquiltio C₁-3; sulfato; ácido sulfónico; ésteres de sulfonato; ácido fosfónico; fosfato; fosfonato; ésteres de mono-, di-, o trifosfato; tritilo; monometoxitritilo; R₂₄SO; R₂₄SO₂; CF₃S; CF₃SO₂; y trialquilsililo; donde R₂₄ y R₂₅ se seleccionan cada uno independientemente de H o alquilo C₁-10; y

30 R₅ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halo, ciano, amida, sulfonamida, acilo, hidroxilo, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₅ y alcoxi C₁-C₆, todos estos grupos pueden estar opcionalmente sustituidos, según sea apropiado, con halo, ciano o alcoxi C₁-C₆.

35

2. El compuesto de la reivindicación 1, donde el compuesto es un compuesto de fórmula (IIb), o una sal o

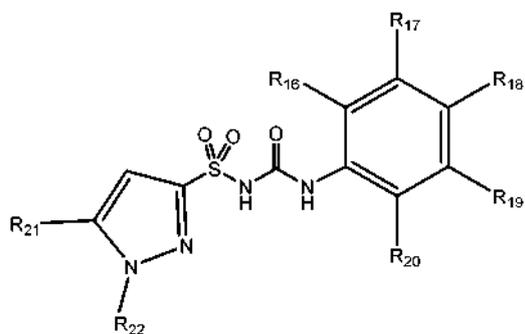
solvato farmacéuticamente aceptable del mismo:



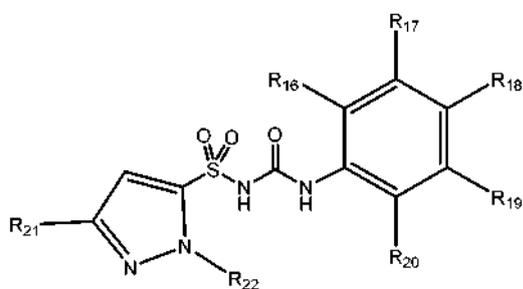
5 Fórmula (IIb)

donde Y, R₅ y R₆ son como se definen en la reivindicación 1; y A, B, D y E se seleccionan de N y C y al menos dos de A, B, D y E son N.

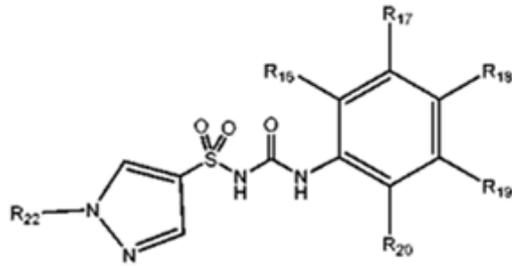
- 10 3. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde al menos dos de A, B, D y E son N.
4. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde A, B, D y E se seleccionan de N y C.
- 15 5. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde A es C y al menos dos de B, D y E son N.
6. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde A, B, D y E forman un anillo seleccionado de un pirazol, una pirrolidina, un pirrol, un triazol, un tetrazol y un imidazol.
- 20 7. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde A, B, D y E forman un anillo seleccionado de un pirazol, un imidazol, un triazol, y un tetrazol.
8. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde A, B, D y E forman un anillo seleccionado de un pirazol y un anillo de imidazol.
9. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde A, B, D y E forman un anillo de pirazol.
- 30 10. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde R₆ es alquilo C₁-C₆ o alquilhidroxi C₁-C₆.
11. El compuesto de cualquiera de la reivindicación 1 a la reivindicación 9, donde el compuesto es un
- 35 compuesto de fórmula (IIIa), (IIIb) o (IIIc), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo:



Fórmula (IIIa)



Fórmula (IIIb)



Fórmula (IIIc)

donde:

5

R₂₁ se selecciona de H, alquilo, perhaloalquilo o hidroxialquilo;
 R₂₂ se selecciona de H, alquilo, perhaloalquilo, cicloalquilo C₃-C₆, fenilo o bencilo;
 R₁₆ y R₁₇, junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo de ciclopentilo;
 R₁₉ y R₂₀, junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo de ciclopentilo;

10 R₁₈ es H o halógeno; y

con la condición de que R₂₁ y R₂₂ no sean ninguno H;

o donde:

R₂₁ se selecciona de H, alquilo, perhaloalquilo o hidroxialquilo;

R₂₂ se selecciona de H, alquilo, perhaloalquilo, cicloalquilo C₃-C₆, fenilo o bencilo;

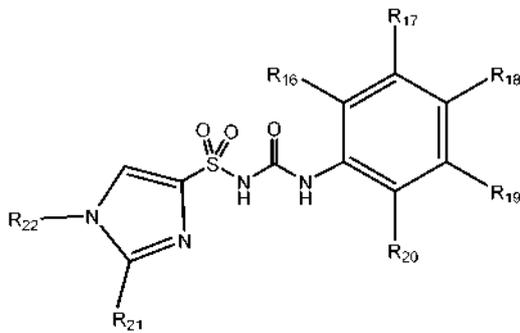
15 R₁₆ y R₂₀ son alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-5;

R₁₇ y R₁₉ son H;

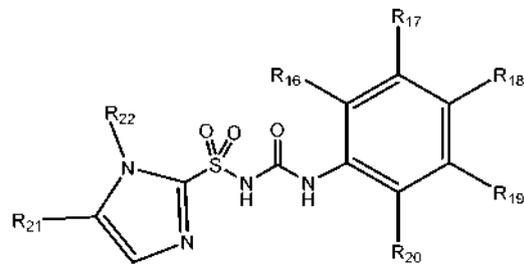
R₁₈ es H o halógeno; y

con la condición de que R₂₁ y R₂₂ no sean ninguno H.

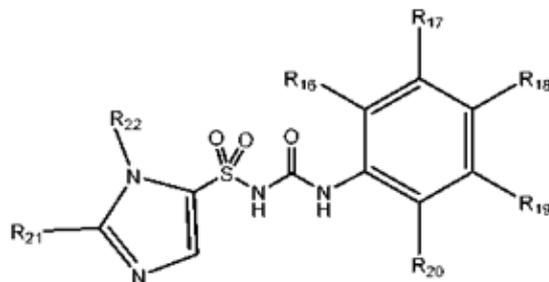
20 12. El compuesto de cualquiera de la reivindicación 1 a la reivindicación 8, donde el compuesto es un compuesto de fórmula (IVa), (IVb) o (IVc), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo:



Fórmula (IVa)



Fórmula (IVb)

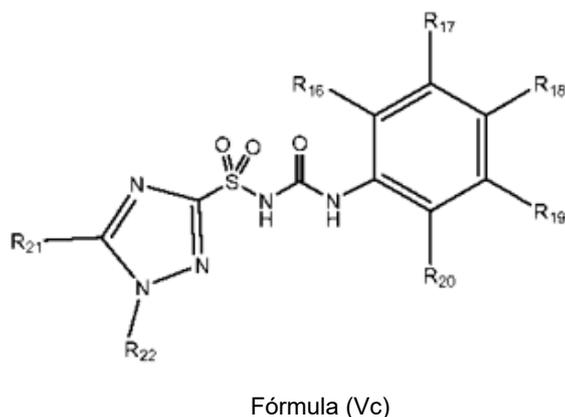
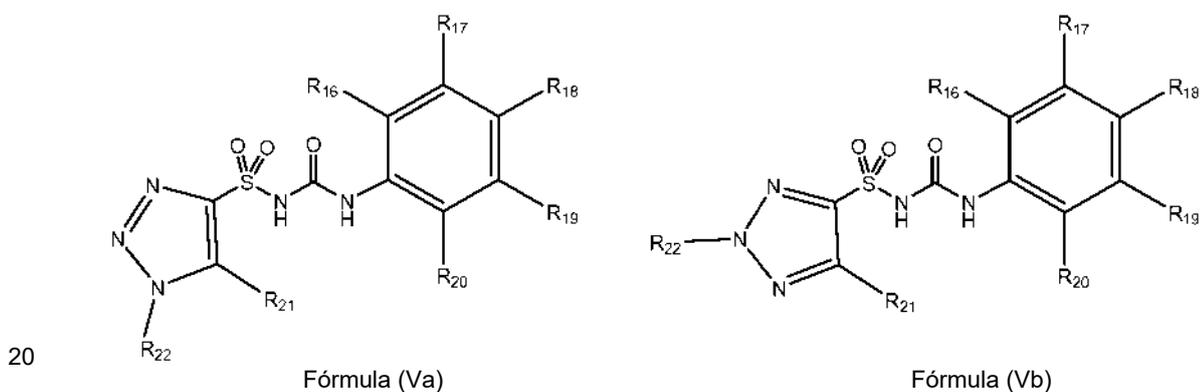


Fórmula (IVc)

donde:

- R₂₁ y R₂₂ se seleccionan de H, alquilo, perhaloalquilo, hidroxialquilo, cicloalquilo C₃-C₆, fenilo y bencilo;
- 5 R₁₆ y R₁₇, junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo de ciclopentilo;
 R₁₉ y R₂₀, junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo de ciclopentilo;
 R₁₈ es H o halógeno; y
 con la condición de que R₂₁ y R₂₂ no sean ninguno H;
 o donde:
- 10 R₂₁ y R₂₂ se seleccionan de H, alquilo, perhaloalquilo, hidroxialquilo, cicloalquilo C₃-C₆, fenilo y bencilo;
 preferentemente donde el perhaloalquilo e hidroxialquilo son hidroxialquilo y perhaloalquilo C₁-C₆;
 R₁₆ y R₂₀ son alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-5;
 R₁₇ y R₁₉ son H;
 R₁₈ es H o halógeno; y
- 15 con la condición de que R₂₁ y R₂₂ no sean ninguno H.

13. El compuesto de cualquiera de la reivindicación 1 a la reivindicación 7, donde el compuesto es un compuesto de fórmula (Va), (Vb) o (Vc), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo:



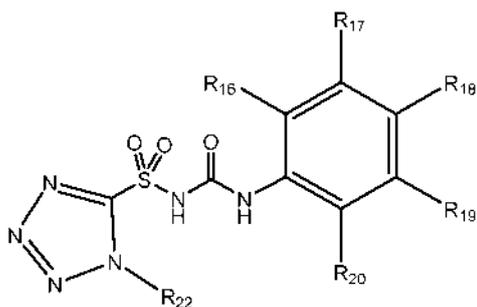
25 donde:

- R₂₁ y R₂₂ se seleccionan de H, alquilo, perhaloalquilo, hidroxialquilo, cicloalquilo C₃-C₆, fenilo y bencilo;
 R₁₆ y R₁₇, junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo de ciclopentilo;
 R₁₉ y R₂₀, junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo de ciclopentilo;
- 30 R₁₈ es H o halógeno; y
 con la condición de que R₂₁ y R₂₂ no sean ninguno H;
 o donde:
 R₂₁ y R₂₂ se seleccionan de H, alquilo, perhaloalquilo, hidroxialquilo, cicloalquilo C₃-C₆, fenilo y bencilo;

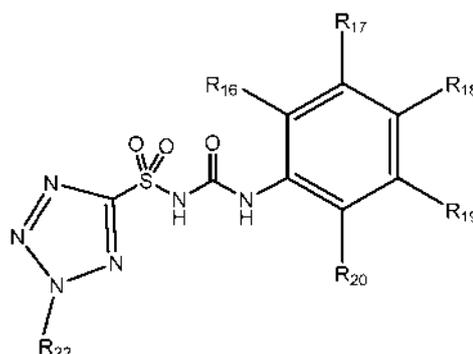
R₁₆ y R₂₀ son alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-5;
 R₁₇ y R₁₉ son H;
 R₁₈ es H o halógeno; y
 con la condición de que R₂₁ y R₂₂ no sean ninguno H.

5

14. El compuesto de cualquiera de la reivindicación 1 a la reivindicación 7, donde el compuesto es un compuesto de fórmula (VIa) o (VIb), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo:



Fórmula (VIa)



Fórmula (VIb)

10

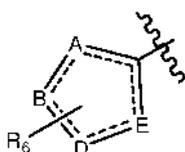
donde:

15 R₂₂ se selecciona de alquilo, perhaloalquilo, hidroxialquilo, cicloalquilo C₃-C₆, fenilo y bencilo;
 R₁₆ y R₁₇, junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo de ciclopentilo;
 R₁₉ y R₂₀, junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo de ciclopentilo; y
 R₁₈ es H o halógeno;

o donde:

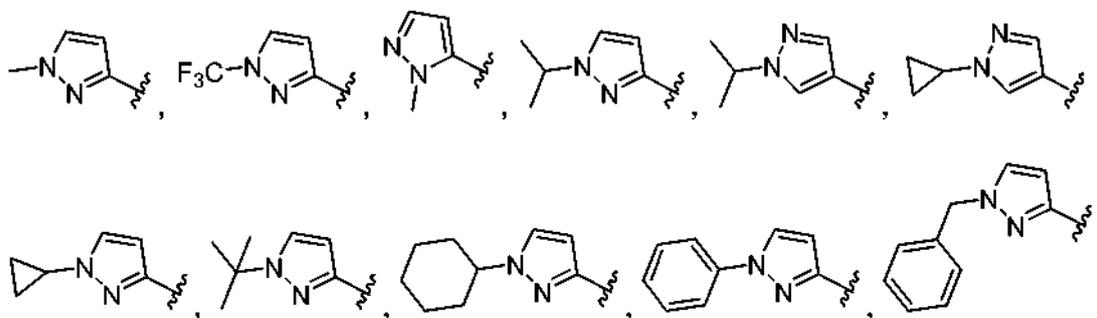
20 R₂₂ se selecciona de alquilo, perhaloalquilo, hidroxialquilo, cicloalquilo C₃-C₆, fenilo y bencilo;
 R₁₆ y R₂₀ son alquilo C₁₋₆ o cicloalquilo C₃₋₅, preferentemente isopropilo o ciclopentilo;
 R₁₇ y R₁₉ son H; y
 R₁₈ es H o halógeno.

25 15. El compuesto de cualquiera de la reivindicación 1 a la reivindicación 9, donde

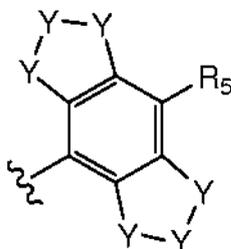


se selecciona del grupo que consiste en:

30



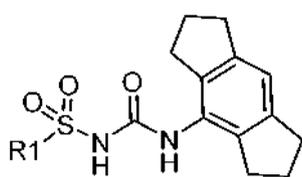
16. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde R₂ se selecciona de hexahidroindaceno, 2,6-diisopropilfenilo, 2,6-diisopropil-4-clorofenilo, 2,6-diciclopropilfenilo, 2,6-diciclopropil-4-clorofenilo, o



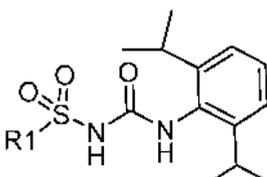
5 donde cada Y es CH y R₅ es H o halógeno.

17. El compuesto de cualquiera de la reivindicación 1 a la reivindicación 10, donde el compuesto es un compuesto de fórmula (la), (lb) o (lc), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo:

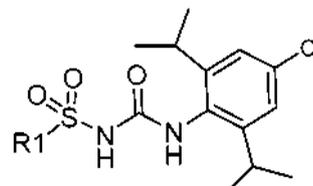
10



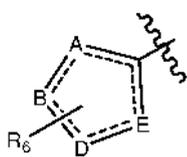
Fórmula (la)



Fórmula (lb)



Fórmula (lc)

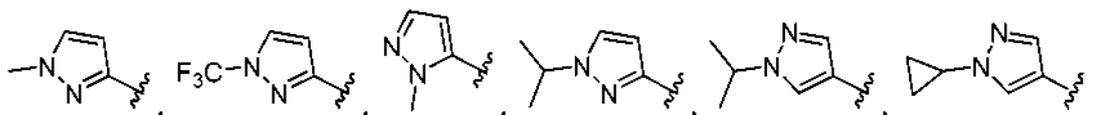


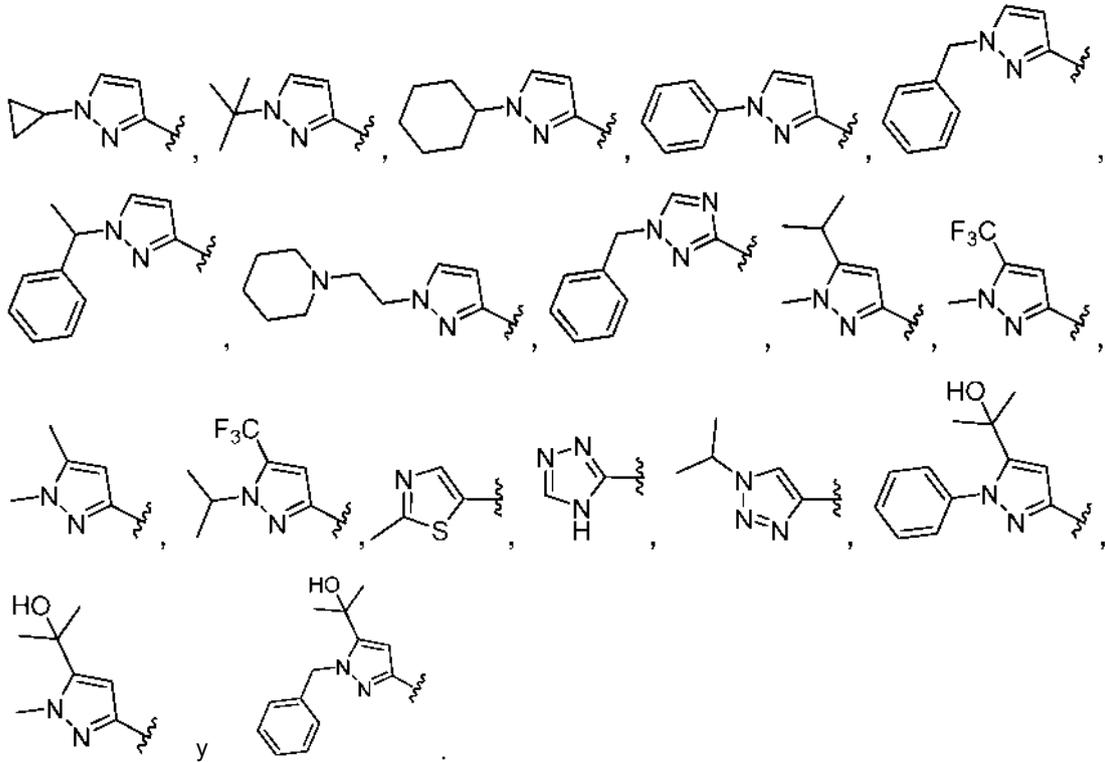
15 donde R₁ es y donde A, B, D, E y R₆ son como se definen en cualquiera de la reivindicación 1 a la reivindicación 10.

18. El compuesto de la reivindicación 17, donde R₁ se selecciona del grupo que consiste en pirazol, pirrolidina, pirrol, triazol, tetrazol e imidazol, todos los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos, según sea apropiado, donde cualquier sustituyente opcional se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo C1-10; cicloalquilo C3-6; hidroxialquilo; alcoxi C1-10; alqueno C2-10; alquino C2-10; arilo C6-C12; ariloxi; heteroarilo; heterociclilo; halo; hidroxilo; alquilo halogenado; amino; alquilamino; arilamino; acilo; amido; CN; NO₂; N₃; CH₂OH; CONH₂; CONR₂₄R₂₅; CO₂R₂₄; CH₂OR₂₄; NHCOR₂₄; NHCO₂R₂₄; alquiltio C1-3; sulfato; ácido sulfónico; ésteres de sulfonato; ácido fosfónico; fosfato; fosfonato; ésteres de mono-, di-, o trifosfato; tritilo; monometoxitritilo; R₂₄SO; R₂₄SO₂; CF₃S; CF₃SO₂; y trialquilsililo; donde R₂₄ y R₂₅ se seleccionan cada uno independientemente de H o alquilo C1-10.

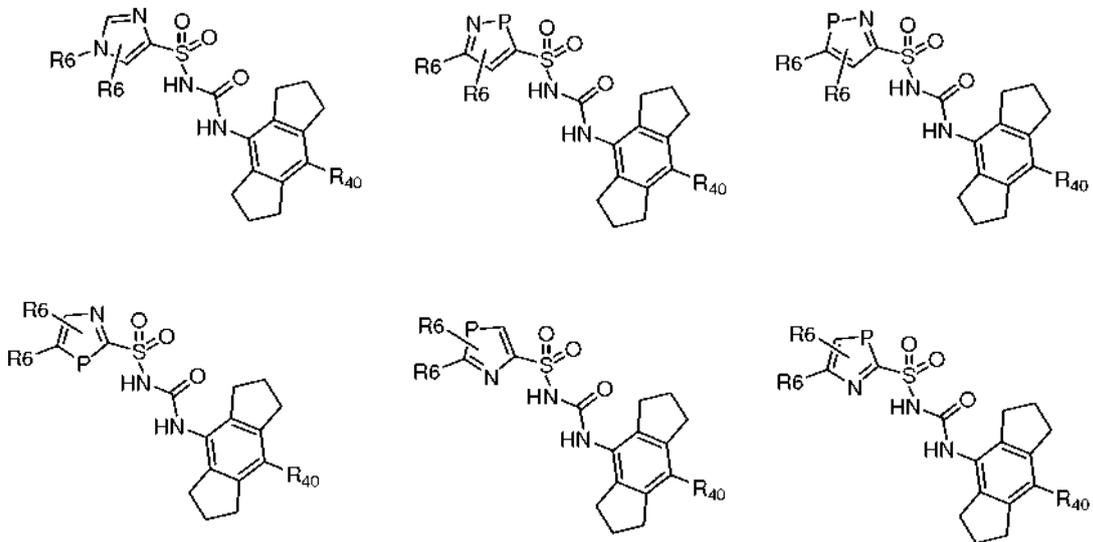
19. El compuesto de la reivindicación 17 o la reivindicación 18, donde R₁ se selecciona del grupo que consiste en:

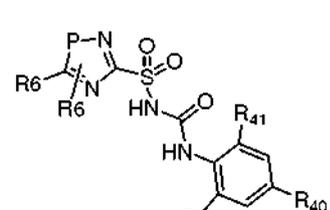
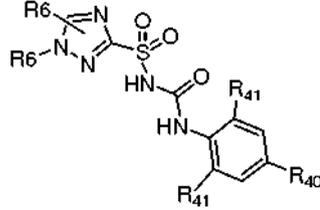
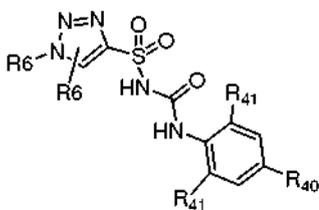
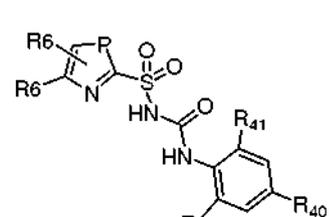
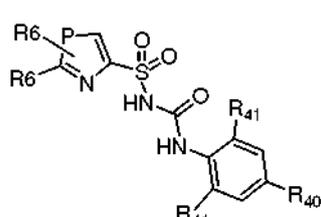
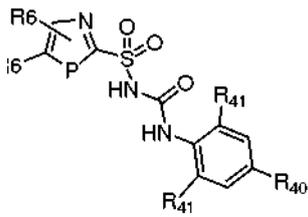
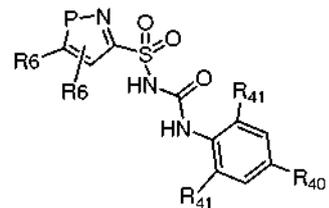
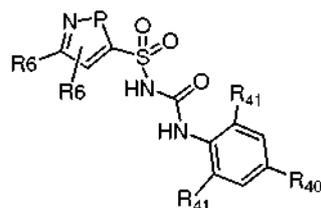
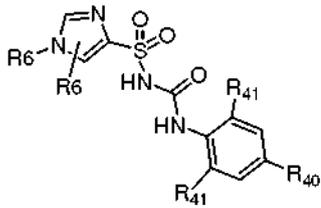
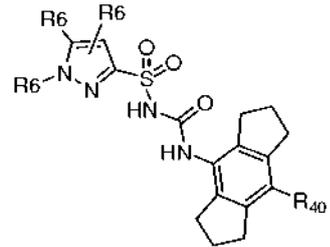
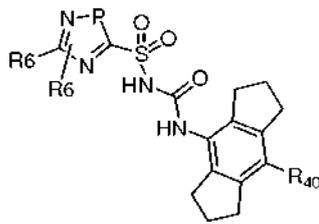
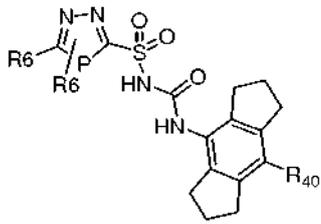
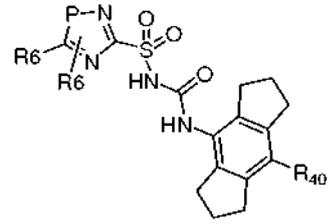
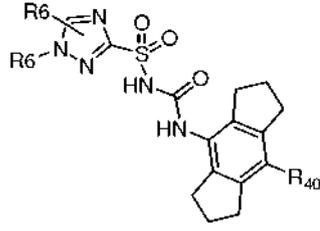
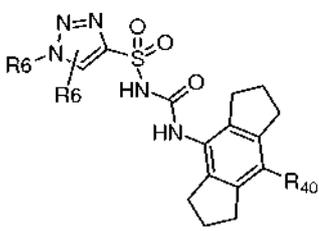
30

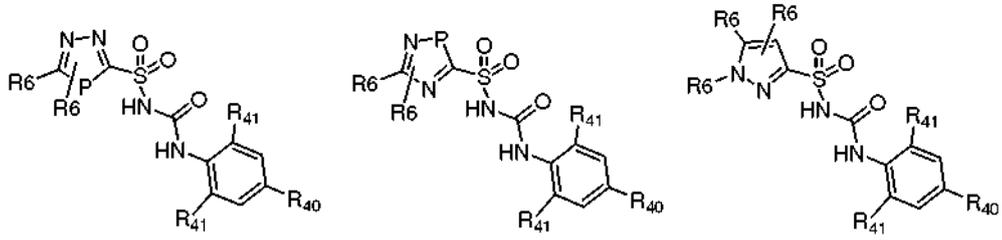




20. El compuesto de la reivindicación 1, donde el compuesto de fórmula (II) se selecciona del grupo que 5 consiste en:





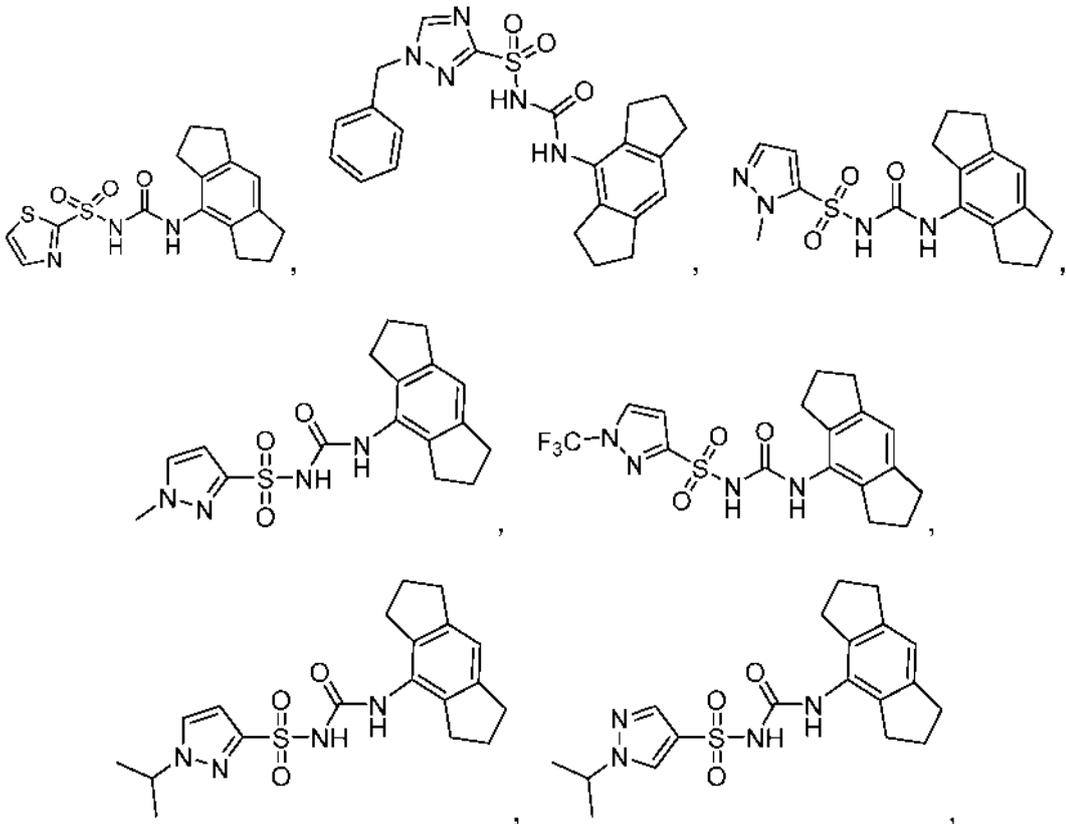


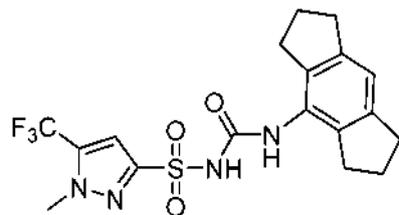
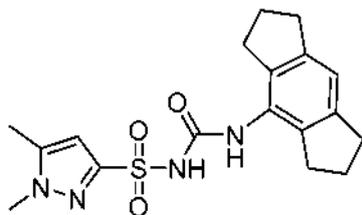
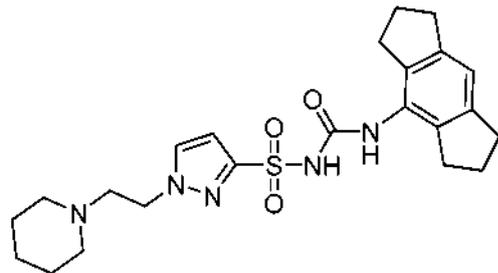
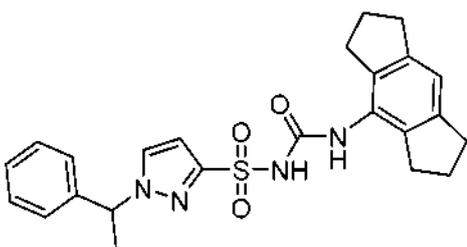
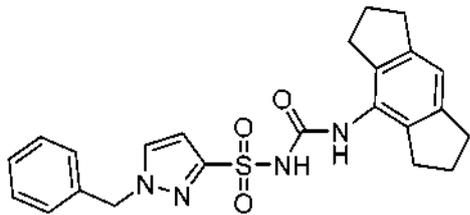
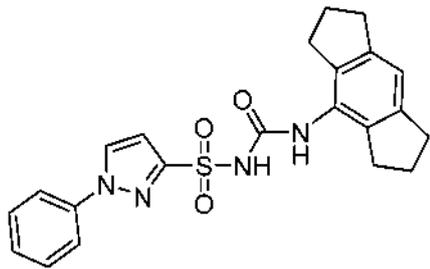
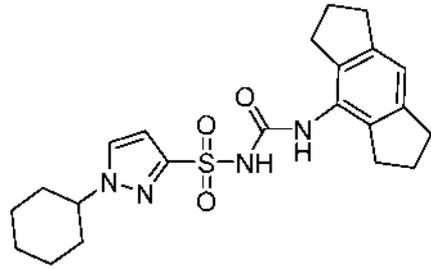
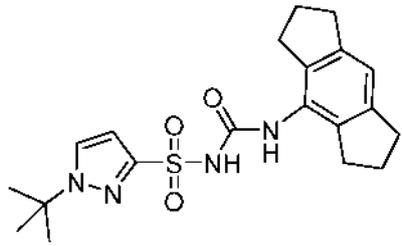
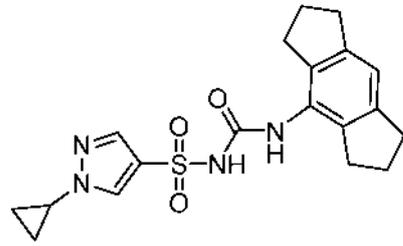
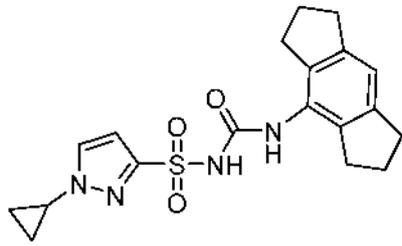
donde R₄₀ se selecciona de H, alquilo C₁-C₆ y halo;
R₄₁ se selecciona de alquilo y cicloalquilo;

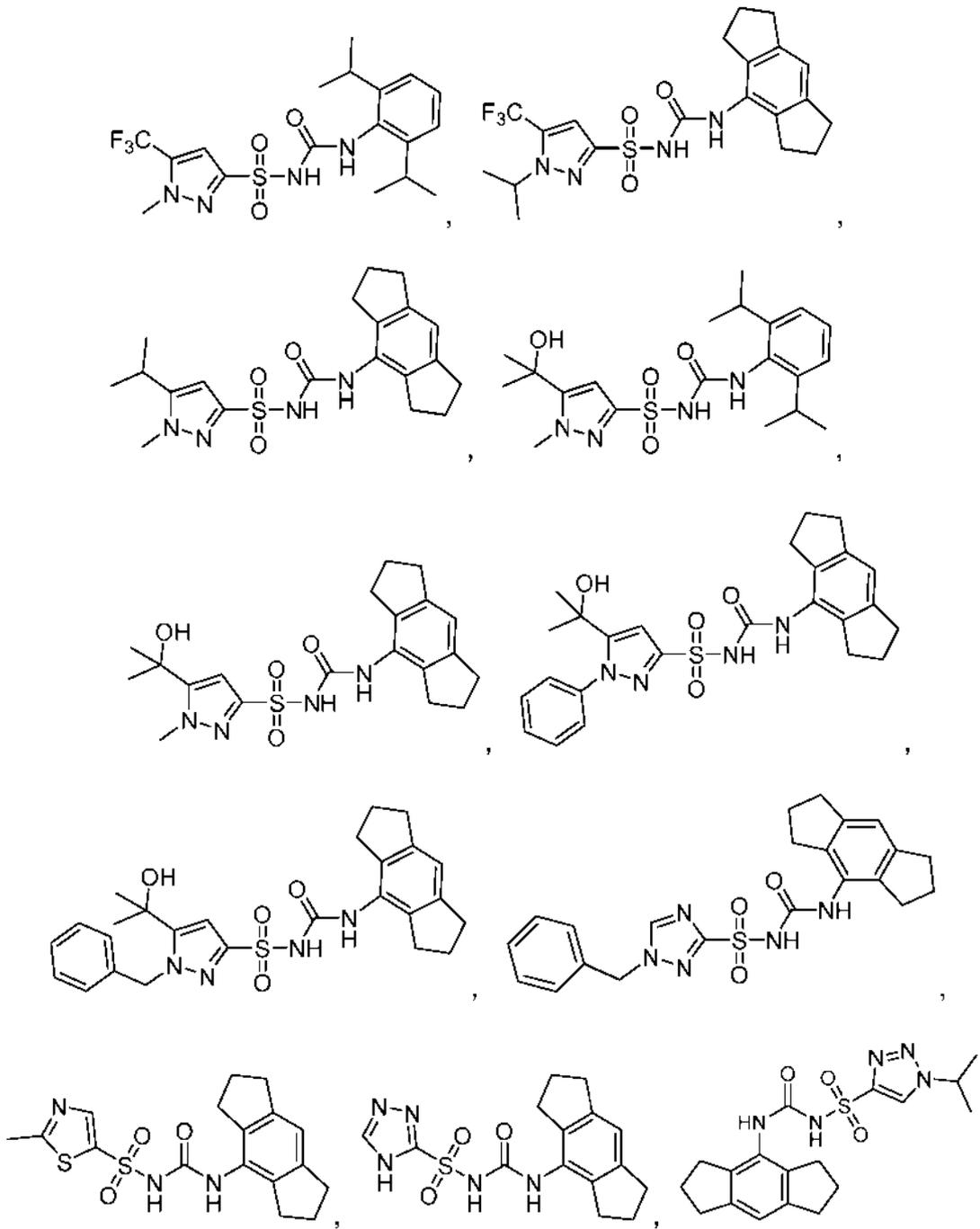
5 cada aparición de P se selecciona independientemente de C, O o S; y cada aparición de R₆, cuando está presente, se selecciona de los grupos definidos en la reivindicación 1.

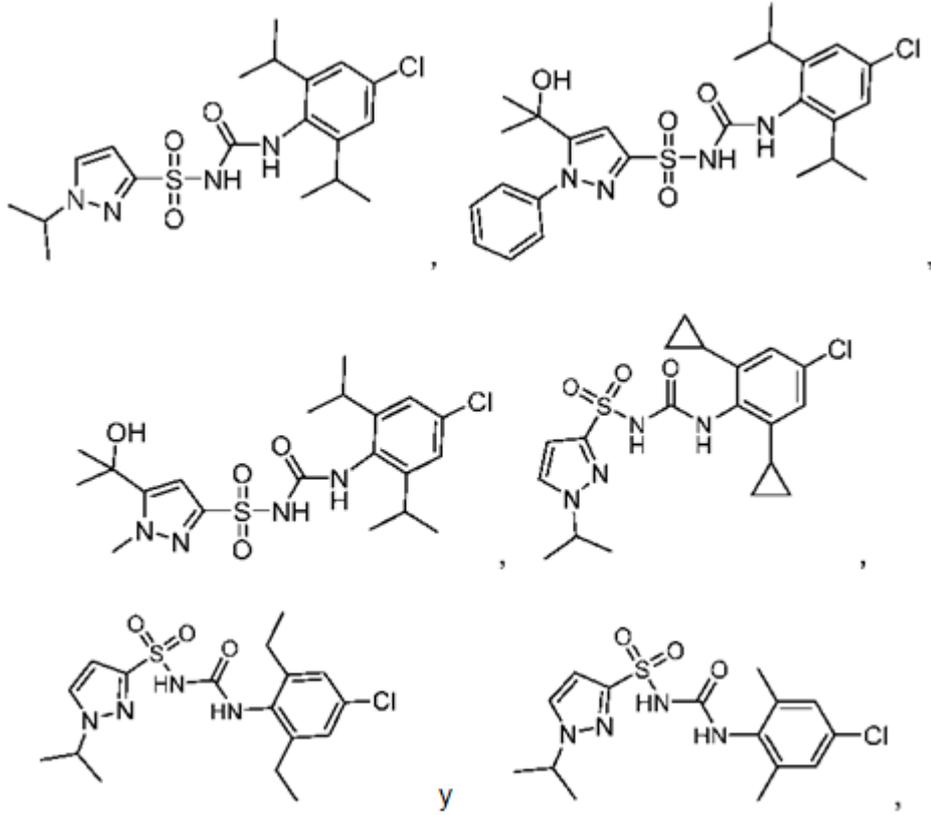
21. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:

10



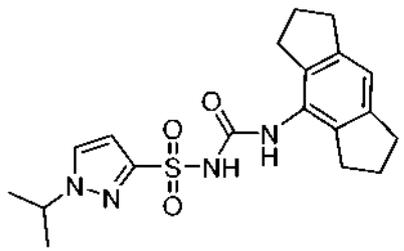






y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

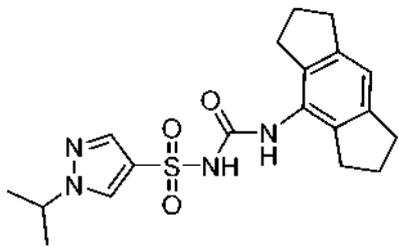
5 22. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21, donde el compuesto es



o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

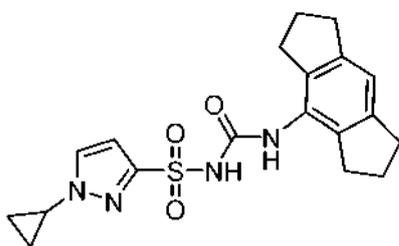
10

23. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21, donde el compuesto es



o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

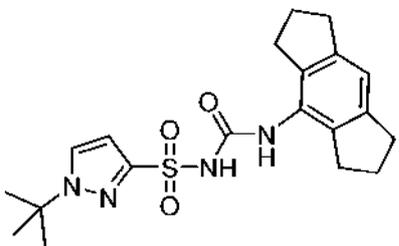
5 24. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21, donde el compuesto es



o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

10

25. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21, donde el compuesto es



15 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

26. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquiera de la reivindicación 1 a la reivindicación 25, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo, diluyente y/o excipiente farmacéuticamente aceptable.

20

27. El compuesto o la sal o solvato farmacéuticamente efectivo de cualquiera de la reivindicación 1 a la reivindicación 25, para su uso en medicina.

28. El compuesto o la sal o solvato farmacéuticamente efectivo de cualquiera de la reivindicación 1 a la 25 reivindicación 25, para su uso en:

- (a) el tratamiento o prevención de una enfermedad, trastorno o afección; y/o
- (b) el tratamiento o prevención de una enfermedad, trastorno o afección, donde la enfermedad, trastorno o afección es una enfermedad, trastorno o afección del sistema inmune; y/o
- 30 (c) el tratamiento o prevención de una enfermedad, trastorno o afección, donde la enfermedad, trastorno o afección es una enfermedad, trastorno o afección inflamatoria o una enfermedad, trastorno o afección autoinmune; y/o
- (d) el tratamiento o prevención de una enfermedad, trastorno o afección, donde la enfermedad, trastorno o afección es una enfermedad, trastorno o afección de la piel; y/o

- (e) el tratamiento o prevención de una enfermedad, trastorno o afección, donde la enfermedad, trastorno o afección es una enfermedad, trastorno o afección del sistema cardiovascular; y/o
- (f) el tratamiento o prevención de una enfermedad, trastorno o afección, donde la enfermedad, trastorno o afección es un cáncer, tumor u otra neoplasia maligna; y/o
- 5 (g) el tratamiento o prevención de una enfermedad, trastorno o afección, donde la enfermedad, trastorno o afección es una enfermedad, trastorno o afección del sistema renal; y/o
- (h) el tratamiento o prevención de una enfermedad, trastorno o afección, donde la enfermedad, trastorno o afección es una enfermedad, trastorno o afección del tracto gastrointestinal; y/o
- (i) el tratamiento o prevención de una enfermedad, trastorno o afección, donde la enfermedad, trastorno o afección es
- 10 una enfermedad, trastorno o afección del sistema respiratorio; y/o
- (j) el tratamiento o prevención de una enfermedad, trastorno o afección, donde la enfermedad, trastorno o afección es una enfermedad, trastorno o afección del sistema endocrino; y/o
- (k) el tratamiento o prevención de una enfermedad, trastorno o afección, donde la enfermedad, trastorno o afección es una enfermedad, trastorno o afección del sistema nervioso central (SNC); y/o
- 15 (l) el tratamiento o prevención de una enfermedad, trastorno o afección, donde la enfermedad, trastorno o afección se selecciona del grupo que consiste en inflamación constitutiva, incluyendo los síndromes periódicos asociados a la criopirina (CAPS): síndrome de Muckle-Wells (MWS), síndrome autoinflamatorio familiar por frío (FCAS) y enfermedad inflamatoria multisistémica de inicio neonatal (NOMID); incluyendo enfermedades autoinflamatorias: fiebre mediterránea familiar (FMF), síndrome periódico asociado al receptor de TNF (TRAPS), deficiencia de mevalonato
- 20 cinasa (MKD), hiperinmunoglobulinemia D y síndrome de fiebre periódica (HIDS), deficiencia del antagonista del receptor de interleucina 1 (DIRA), síndrome de Majeed, artritis piógena, pioderma gangrenoso y acné (PAPA), haploinsuficiencia de A20 (HA20), artritis granulomatosa pediátrica (PGA), deficiencia de anticuerpos asociada a PLCG2 y desregulación inmune (PLAID), autoinflamación asociada a PLCG2, deficiencia de anticuerpos y desregulación inmune (APLAID), anemia sideroblástica con inmunodeficiencia de linfocitos B, fiebres periódicas, y
- 25 retraso en el desarrollo (SIFD); síndrome de Sweet, osteomielitis crónica no bacteriana (CNO), osteomielitis multifocal crónica recurrente (CRMO) y sinovitis, acné, pustulosis, hiperostosis, síndrome de osteítis (SAPHO); enfermedades autoinmunes, incluida esclerosis múltiple (EM), diabetes tipo 1, psoriasis, artritis reumatoide, enfermedad de Behcet, síndrome de Sjogren y síndrome de Schnitzler; enfermedades respiratorias, incluyendo enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), asma resistente a esteroides, asbestosis, silicosis y fibrosis quística; enfermedades del
- 30 sistema nervioso central, incluyendo enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de neurona motora, enfermedad de Huntington, malaria cerebral y daño cerebral por meningitis neumocócica; enfermedades metabólicas, incluyendo diabetes tipo 2, aterosclerosis, obesidad, gota, pseudogota; enfermedades oculares, incluyendo las del epitelio ocular, degeneración macular relacionada con la edad (AMD), infección corneal, uveítis y ojo seco; enfermedad renal incluyendo enfermedad renal crónica, nefropatía por oxalato y nefropatía diabética;
- 35 enfermedad hepática incluyendo esteatohepatitis no alcohólica y enfermedad hepática alcohólica; reacciones inflamatorias en la piel, incluyendo hipersensibilidad de contacto y quemaduras solares; reacciones inflamatorias en las articulaciones, incluyendo osteoartritis, artritis idiopática juvenil sistémica, enfermedad de Still del adulto, policondritis recidivante; infecciones virales, incluyendo virus alfa, incluyendo Chikungunya y río Ross, y flavivirus, incluyendo virus del dengue y del Zika, gripe, VIH; hidradenitis supurativa (HS) y otras enfermedades cutáneas que
- 40 causan quistes; cánceres, incluyendo metástasis de cáncer de pulmón, cánceres de páncreas, cánceres gástricos, síndrome mielodisplásico, leucemia; polimiositis; ictus; infarto de miocardio; enfermedad de injerto contra huésped; hipertensión; colitis; infección por helmintos; infección bacteriana; aneurisma aórtico abdominal; cicatrización de heridas; depresión, estrés psicológico; pericarditis, incluyendo síndrome de Dressler, lesión por isquemia-reperusión y cualquier enfermedad en la que se haya determinado que un individuo porta una línea germinal o una mutación
- 45 somática no silenciosa en NLRP3.
29. El compuesto o la sal o solvato farmacéuticamente efectivo de cualquiera de la reivindicación 1 a la reivindicación 25, para su uso en el diagnóstico de una enfermedad, trastorno o afección en un mamífero, incluyendo la etapa de administrar un compuesto marcado de cualquiera de la reivindicación 1 a la reivindicación 25, o una sal o
- 50 solvato farmacéuticamente efectivo del mismo, o un complejo de quelato de iones metálicos del mismo, al mamífero o a una muestra biológica obtenida del mamífero para facilitar el diagnóstico de la enfermedad, trastorno o afección en el mamífero.

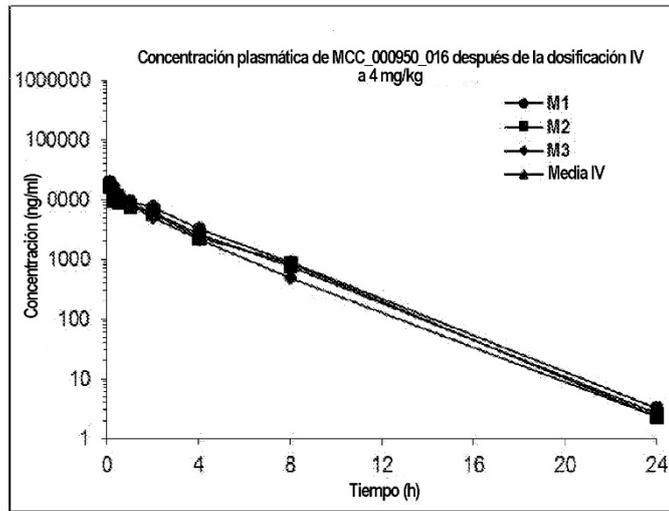


FIG 1A

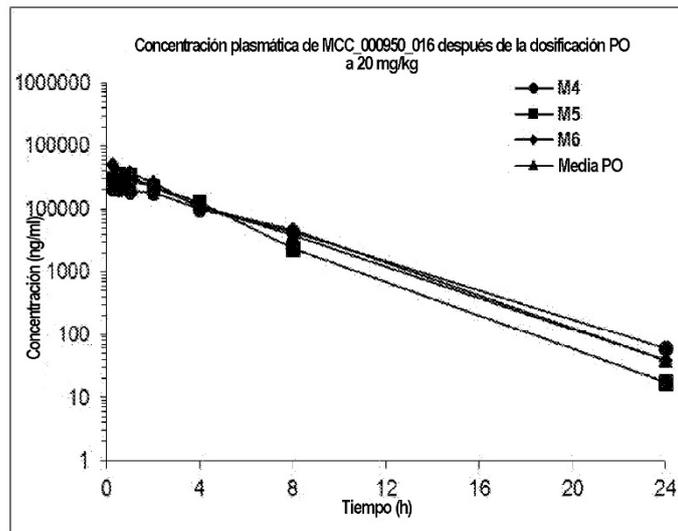


FIG 1B

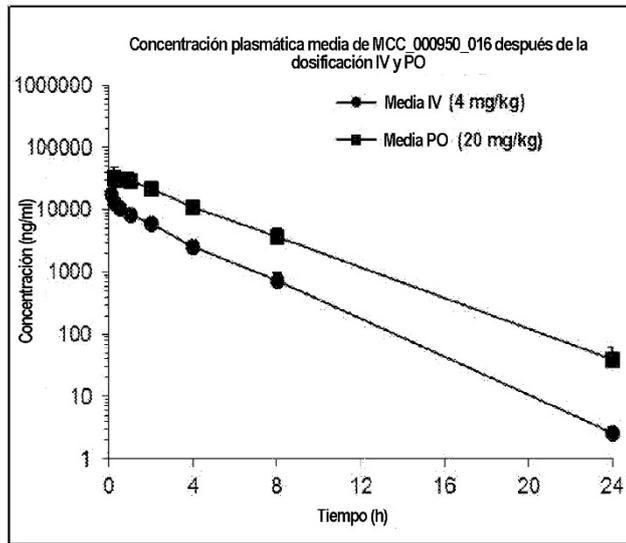


FIG 1C

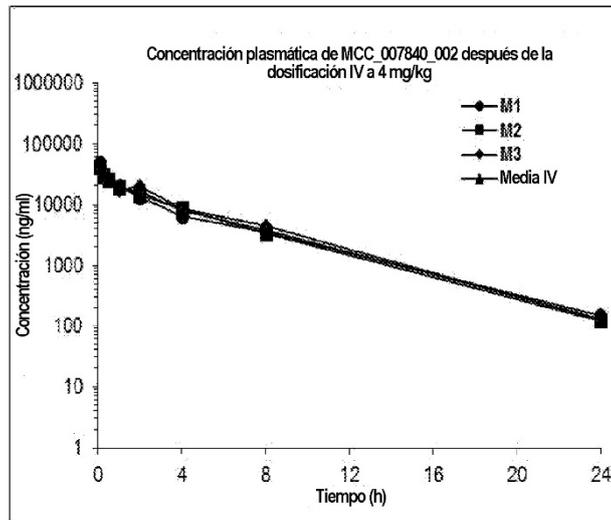


FIG 2A

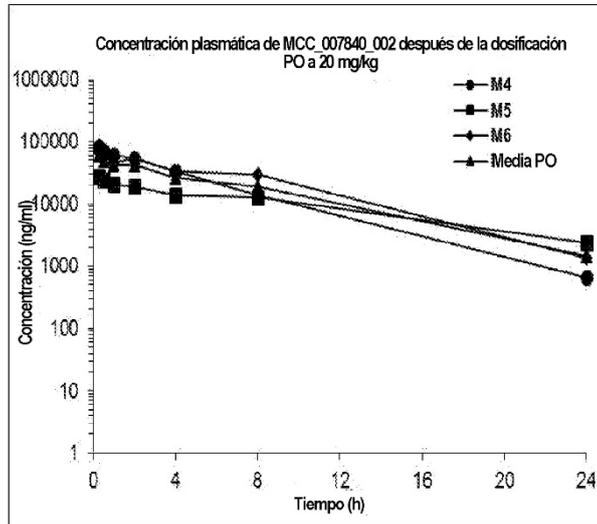


FIG 2B

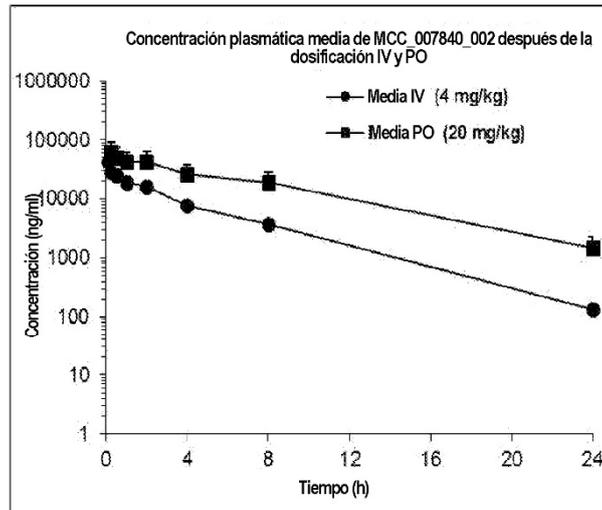


FIG 2C