

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 799 900**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 37/00 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **16.02.2018 PCT/US2018/018484**

87 Fecha y número de publicación internacional: **23.08.2018 WO18152396**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.02.2018 E 18707612 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.04.2020 EP 3510034**

54 Título: **Imidazo-quinolinas sustituidas como moduladores de NLRP3**

30 Prioridad:

17.02.2017 US 201762460677 P

27.04.2017 US 201762490881 P

18.10.2017 US 201762573991 P

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

22.12.2020

73 Titular/es:

**INNATE TUMOR IMMUNITY, INC. (100.0%)
Route 206 and Province Line Road
Princeton, New Jersey 08543, US**

72 Inventor/es:

**GLICK, GARY;
GHOSH, SHOMIR;
ROUSH, WILLIAM R.;
OLHAVA, EDWARD JAMES y
O'MALLEY, DANIEL**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 799 900 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

Imidazo-quinolinas sustituidas como moduladores de NLRP3

5 **Campo técnico**

La presente divulgación presenta entidades químicas (por ejemplo, un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable, y/o hidrato, y/o cocrystal, y/o combinación de fármacos del compuesto) que modulan (por ejemplo, agonizan o agonizan parcialmente) NLRP3 que son útiles, por ejemplo, para tratar una afección, enfermedad o trastorno en donde un aumento en la señalización de NLRP3 puede corregir una deficiencia en la actividad inmunitaria innata que contribuye a la patología y/o síntomas y/o progresión y/o estado refractario al tratamiento de la afección, enfermedad o trastorno (por ejemplo, cánceres con baja infiltración de linfocitos T) en un sujeto (por ejemplo, un ser humano). La presente divulgación también presenta composiciones, así como otros métodos de uso y fabricación de las mismas.

15 **Antecedentes**

Los receptores de dominio de oligomerización de unión a nucleótidos ("NLR") incluyen una familia de receptores intracelulares que detectan patrones moleculares asociados a patógenos ("PAMP") y moléculas endógenas (véase, por ejemplo, Ting, J. P. Y. et al., "The NLR gene family: a standard nomenclature," *Immunity*, 28(3):285-287, (2008)).

Los NLRP representan una subfamilia de NLR que incluyen un dominio de pirina y están constituidos por proteínas, tales como NLRP1, NLRP3, NLRP4, NLRP6, NLRP7 y NLRP12. Se cree que los NLRP están implicados en la formación de complejos multiproteicos denominados inflammasomas (véase, por ejemplo, Chaput, C. et al., "NOD-like receptors in lung diseases," *Frontiers in Immunology*, 4: article 393, (2013)). Estos complejos normalmente incluyen una o dos proteínas NLR, la molécula adaptadora de tipo proteína de mota asociada a la apoptosis que contiene un dominio CARD (ASC) y pro-caspasa-1 F (véase, por ejemplo, Bauernfeind, F y Hornung, V. "Of inflammasomes and pathogens-sensing of microbes by the inflammasome," *EMBO Molecular Medicine*, 5(6):814-826, (2013)).

Uno de dichos inflammasomas está formado por el armazón de NLRP3, el adaptador ASC y pro-caspasa-1 (véase, por ejemplo, Hirota, J. A., et al., "The airway epithelium nucleotide-binding domain and leucine-rich repeat protein 3 inflammasome is activated by urban particulate matter," *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 129(4):1116.e6-1125.e6, (2012)) y se cree que su expresión es inducida por citocinas inflamatorias y agonistas de TLR en células mieloides y células epiteliales bronquiales humanas (*Id.*). Se cree que el inflammasoma NLRP3 participa en la conversión dependiente de caspasa-1 de pro-IL-1 β y pro-IL-18 a IL-1 β e IL-18. Adicionalmente, IL-1 β e IL-18 tienen potencial en el tratamiento de varios tipos de cáncer (véase, por ejemplo, Chen, L-C. et al., *EMBO Mol Med.*, 4(12):1276-1293 (2012) y Tse, B. W-C. et al., *PLoS One*, 6(9):e24241 (2011)). Se ha demostrado que la IL-18 anula la resistencia a los inhibidores del punto de control en modelos de tumor animal de cáncer de colon (véase, por ejemplo, Ma, Z. et al., *Clin. Cancer Res.* Jan 11. (2016) DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-15-1655).

El documento WO2005/123075 desvela diversos intermediarios que se usan en la síntesis de los compuestos sustituidos con urea que modulan la biosíntesis de citocinas.

El documento WO2013/033345 desvela compuestos basados en imidazoquinolinas que tienen actividad inmunomoduladora.

El documento WO2010/088924 desvela imidazoquinolina(aminas) que son moduladores del sistema inmunitario innato.

50 El documento WO2017/184746 desvela compuestos que modulan la actividad de NLRP3.

Sumario

La presente divulgación presenta entidades químicas (por ejemplo, un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable, y/o hidrato, y/o cocrystal, y/o combinación de fármacos del compuesto) que modulan (por ejemplo, agonizan o agonizan parcialmente) NLRP3 que son útiles, por ejemplo, para tratar una afección, enfermedad o trastorno en donde un aumento en la señalización de NLRP3 puede corregir una deficiencia en la actividad inmunitaria innata que contribuye a la patología y/o síntomas y/o progresión y/o estado refractario al tratamiento de la afección, enfermedad o trastorno (por ejemplo, cánceres con baja infiltración de linfocitos T) en un sujeto (por ejemplo, un ser humano). La presente divulgación también presenta composiciones, así como otros métodos de uso y fabricación de las mismas.

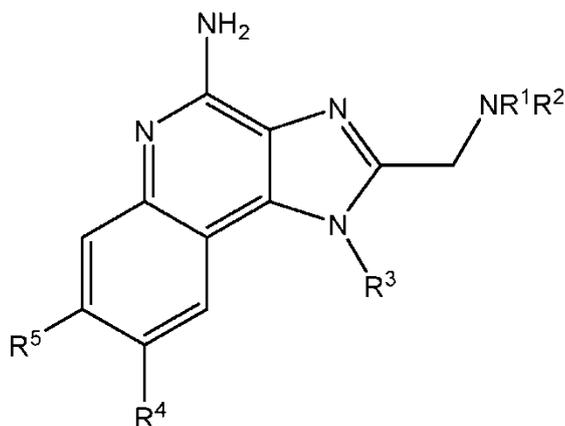
Un "agonista" de NLRP3 incluye compuestos que, a nivel proteico, se unen directamente o modifican NLRP3 de modo que se incrementa la actividad de NLRP3, por ejemplo, mediante activación, estabilización, distribución alterada o de otra manera.

Ciertos compuestos descritos en el presente documento que agonizan NLRP3 en un grado menor que un agonista completo de NLRP3 pueden funcionar en ensayos como antagonistas además de como agonistas. Estos compuestos antagonizan la activación de NLRP3 mediante un agonista completo de NLRP3 porque evitan el efecto completo de la interacción de NLRP3. Sin embargo, los compuestos también, por sí mismos, activan alguna actividad NLRP3, normalmente menos de una cantidad correspondiente del agonista completo de NLRP3. Dichos compuestos pueden denominarse "agonistas parciales de NLRP3".

En algunas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento son agonistas (por ejemplo, agonistas completos) de NLRP3. En otras realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento son agonistas parciales de NLRP3.

Generalmente, existe un receptor en una conformación activa (Ra) y una inactiva (Ri). Ciertos compuestos que afectan al receptor pueden alterar la proporción entre Ra y Ri (Ra/Ri). Por ejemplo, un agonista completo aumenta la proporción Ra/Ri y puede causar un efecto saturante "máximo". Un agonista parcial, cuando está unido al receptor, da una respuesta que es menor que la provocada por un agonista completo (por ejemplo, un agonista endógeno). Por lo tanto, la Ra/Ri para un agonista parcial es menor que para un agonista completo. Sin embargo, la potencia de un agonista parcial puede ser mayor o menor que la del agonista completo.

En un aspecto, se presentan compuestos de fórmula II, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos:



en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 son como se definen en cualquier lugar en el presente documento.

Los compuestos de la invención pueden usarse en métodos para modular (por ejemplo, agonizar, agonizar parcialmente, antagonizar) la actividad NLRP3 que incluye poner en contacto NLRP3 con una entidad química descrita en el presente documento (por ejemplo, un compuesto descrito genéricamente o específicamente en el presente documento o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o composiciones que lo contienen). Preferentemente, los métodos para modular la actividad de NLRP3 son agonizantes y agonizantes parciales. Los métodos para modular la actividad de NLRP3 pueden ser agonizantes. Los métodos para modular la actividad de NLRP3 pueden ser parcialmente agonizantes. Los métodos incluyen métodos *in vitro*, por ejemplo, poner en contacto una muestra que incluye una o más células que comprenden NLRP3 (por ejemplo, células THP-1) con la entidad química. Los métodos también pueden incluir métodos *in vivo*; por ejemplo, administrar la entidad química a un sujeto (por ejemplo, un ser humano) que tiene una enfermedad en donde un aumento en la señalización de NLRP3 puede corregir una deficiencia en la actividad inmunitaria innata que contribuye a la patología y/o síntomas y/o progresión de la enfermedad (por ejemplo, cáncer; por ejemplo, un cáncer refractario).

En algunas realizaciones, los compuestos de la invención son útiles para tratar una afección, enfermedad o trastorno en donde una disminución en la actividad de NLRP3 (por ejemplo, una afección, enfermedad o trastorno asociado con la señalización de NLRP3 reprimida o alterada) contribuye a la patología y/o síntomas y/o progresión de la afección, enfermedad o trastorno (por ejemplo, cáncer) en un sujeto (por ejemplo, un ser humano).

Se dice que un cáncer es refractario cuando no responde a (o es resistente a) al tratamiento del cáncer. Un cáncer refractario también se conoce como cáncer resistente.

Los compuestos de la invención pueden usarse en métodos para tratar el cáncer que incluyen administrar a un sujeto que necesita dicho tratamiento una cantidad eficaz de una entidad química descrita en el presente documento (por ejemplo, un compuesto descrito genérica o específicamente en el presente documento o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o composiciones que contiene el mismo). El cáncer puede ser un cáncer refractario.

Los compuestos de la invención pueden usarse en métodos de tratamiento de una enfermedad en donde un

aumento en la señalización de NLRP3 puede corregir una deficiencia en la actividad inmunitaria innata que contribuye a la patología y/o síntomas y/o progresión de la enfermedad que incluyen la administración a un sujeto que necesita dicho tratamiento una cantidad eficaz de una entidad química descrita en el presente documento (por ejemplo, un compuesto descrito genérica o específicamente en el presente documento o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o composiciones que contienen el mismo).

Los compuestos de la invención pueden usarse en métodos de tratamiento que incluyen administrar a un sujeto que tiene una enfermedad en donde un aumento en la señalización de NLRP3 puede corregir una deficiencia en la actividad inmunitaria innata que contribuye a la patología y/o síntomas y/o progresión de la enfermedad una cantidad eficaz de una entidad química descrita en el presente documento (por ejemplo, un compuesto descrito genérica o específicamente en el presente documento o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o composiciones que contienen el mismo).

Los compuestos de la invención pueden usarse en métodos para tratamiento que incluyen administrar a un sujeto una entidad química descrita en el presente documento (por ejemplo, un compuesto descrito genérica o específicamente en el presente documento o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o composiciones que contiene el mismo), en donde la entidad química se administra en una cantidad eficaz para tratar una enfermedad en donde un aumento en la señalización de NLRP3 puede corregir una deficiencia en la actividad inmunitaria innata que contribuye a la patología y/o síntomas y/o progresión de la enfermedad, tratando así la enfermedad.

Las realizaciones pueden incluir una o más de las características siguientes.

La entidad química se puede administrar en combinación con una o más terapias adicionales contra el cáncer (por ejemplo, cirugía, radioterapia, quimioterapia, terapia de toxinas, inmunoterapia, crioterapia o terapia génica, o una combinación de las mismas; por ejemplo, terapias contra el cáncer que incluyen administrar una o más (por ejemplo, dos, tres, cuatro, cinco, seis o más) agentes anticancerosos adicionales. Los ejemplos no limitantes de agentes anticancerosos adicionales (agentes quimioterapéuticos) se seleccionan de un agente alquilante (por ejemplo, cisplatino, carboplatino, mecloretamina, ciclofosfamida, clorambucilo, ifosfamida y/u oxaliplatino); un antimetabolito (por ejemplo, azatioprina y/o mercaptopurina); un terpenoide (por ejemplo, un alcaloide de la vinca y/o un taxano; por ejemplo, vincristina, vinblastina, vinorelbina y/o vindesina taxol, paclitaxel y/o docetaxel); una topoisomerasa (por ejemplo, una topoisomerasa de tipo I y/o una topoisomerasa de tipo 2; por ejemplo, camptotecinas, tales como irinotecán y/o topotecán; amsacrina, etopósido, fosfato de etopósido y/o tenipósido); un antibiótico citotóxico (por ejemplo, actinomicina, antraciclinas, doxorubicina, daunorubicina, valrubicina, idarrubicina, epirubicina, bleomicina, plicamicina y/o mitomicina); una hormona (por ejemplo, un agonista de la hormona liberadora de la hormona luteinizante; por ejemplo, leuprolidina, goserelina, triptorelina, histrelina, bicalutamida, flutamida y/o nilutamida); un anticuerpo (por ejemplo, abciximab, adalimumab, alemtuzumab, atlizumab, basiliximab, belimumab, bevacizumab, brentuximab vedotina, canakinumab, cetuximab, certolizumab pegol, daclizumab, denosumab, eculizumab, efalizumab, gemtuzumab, golimumab, ibritumomab tiuxetán, infliximab, ipilimumab, muromonab-CD3, natalizumab, ofatumumab, omalizumab, palivizumab, panitumumab, ranibizumab, rituximab, tocilizumab, tositumomab y/o trastuzumab); un agente antiangiogénico; una citocina; un agente trombótico; un agente inhibidor del crecimiento; un agente antihelmíntico; y un inhibidor del punto de control del sistema inmunitario cuyo objetivo es un receptor del punto de control inmunitario seleccionado de CTLA-4, PD-1, PD-L1, PD-1 - PD-L1, PD-1 - PD-L2, inmunoglobulina de linfocitos T y mucina 3 (TIM3 o HAVCR2), galectin 9 - TIM3, fosfatidilserina - TIM3, proteína 3 del gen de activación de linfocitos (LAG3), ligando de MHC de clase II - LAG3, 4 - 1BB-4- 1BB, OX40-ligando de OX40, GITR, ligando de GITR - GITR, CD27, CD70-CD27, TNFRSF25, TNFRSF25-TL1A, CD40L, CD40-ligando de CD40, HVEM-LIGHT-LTA, HVEM, HVEM - BTLA, HVEM - CD160, HVEM - LIGHT, HVEM-BTLA-CD160, CD80, CD80 - PDL-1, PDL2 - CD80, CD244, CD48 - CD244, CD244, ICOS, ICOS-ligando de ICOS, B7-H3, B7-H4, VISTA, TMIGD2, HHLA2-TMIGD2, butirofilinas, incluyendo BTNL2, familia Siglec, miembros de la familia TIGIT y PVR, KIR, ILT y LIR, NKG2D y NKG2A, MICA y MICB, CD244, CD28, CD86 - CD28, CD86 - CTLA, CD80 - CD28, Fosfatidilserina, TIM3, fosfatidilserina - TIM3, SIRPA-CD47, VEGF, neuropilina, CD160, CD30 y CD155 (por ejemplo, CTLA-4 o PD1 o PD-L1) y otros agentes inmunomoduladores, tales como interleucina-2 (IL-2), indoleamina 2,3-dioxigenasa (IDO), IL-10, factor β transformante de crecimiento (TGF β), CD39, CD73 Adenosina-CD39-CD73 y CXCR4-CXCL12.

El sujeto puede tener cáncer; por ejemplo, el sujeto se ha sometido y/o se está sometiendo y/o se someterá a una o más terapias contra el cáncer.

Los ejemplos no limitantes de cáncer incluyen leucemia mieloide aguda, carcinoma adrenocortical, sarcoma de Kaposi, linfoma, cáncer de ano, cáncer del apéndice, tumor teratoideo/rabdoideo, carcinoma de células basales, cáncer del conducto biliar, cáncer de vejiga, cáncer de huesos, cáncer cerebral, cáncer de mama, tumores bronquiales, tumores carcinoides, tumores cardíacos, cáncer de cuello uterino, cordoma, leucemia linfocítica crónica, neoplasias mieloproliferativas crónicas, cáncer de colon, cáncer colorrectal, craneofaringioma, cáncer de endometrio, ependimoma, cáncer de esófago, estesioblastoma, sarcoma de Ewing, cáncer ocular, cáncer de las trompas de Falopio, cáncer de vesícula biliar, tumor carcinoide gastrointestinal, tumor estromal gastrointestinal, tumor de células germinales, tricoleucemia, cáncer de cabeza y cuello, cáncer cardíaco, cáncer de hígado, cáncer de hipofaringe, cáncer de páncreas, cáncer de riñón, cáncer de laringe, leucemia mielógena crónica, cáncer de labios y

de la cavidad oral, cáncer de pulmón, melanoma, carcinoma de células de Merkel, mesotelioma, cáncer de boca, cáncer oral, osteosarcoma, cáncer de ovario, cáncer de pene, cáncer faríngeo, cáncer de próstata, cáncer de recto, cáncer de glándula salival, cáncer de piel, cáncer del intestino delgado, sarcoma de tejidos blandos, cáncer de testículo, cáncer de garganta, cáncer de tiroides, cáncer de uretra, cáncer de útero, cáncer vaginal y cáncer vulvar.

5 El mamífero puede haber sido identificado como que tiene un cáncer o una enfermedad infecciosa. Las enfermedades infecciosas representativas incluyen, sin limitación, infección por *Acinobacter*, actinomicosis, enfermedad del sueño africana, síndrome de inmunodeficiencia adquirida, amebiasis, anaplasmosis, ántrax, infección por *Arcanobacterium haemolyticum*, fiebre hemorrágica argentina, ascariasis, aspergilosis, infección por
10 astrovirus, babesiosis, infección por *Bacillus cereus*, neumonía bacteriana, vaginosis bacteriana, infección por *Bacteroides*, balantidiasis, infección por *Baylisascaris*, infección por el virus BK, piedra negra, infección por *Blastocystis hominis*, blastomicosis, fiebre hemorrágica boliviana, botulismo, fiebre hemorrágica brasileña, brucelosis, peste bubónica, infección por *Burkholderi*, úlcera de Buruli, infección por *Calicivirus*, campobacteriosis, candidiasis, enfermedad por arañazo de gato, celulitis, enfermedad de Chagas, chancroide, varicela, chikungunya,
15 clamidia, infección por *Chlamydomphila pneumoniae*, cólera, cromoblastomicosis, clonorquiasis, infección por *Clostridium difficile*, coccidioidomicosis, fiebre por garrapatas de Colorado, el resfriado común, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, fiebre hemorrágica de Crimea-Congo, criococosis, criptosporidiosis, larva migrans cutánea, ciclosporiasis, cisticercosis, infección por citomegalovirus, fiebre del dengue, infección por *Desmodesmus*, deintamoebiasis, difteria, difilobotriasis, dracunculiasis, fiebre hemorrágica del Ébola, equinococosis, erliquiosis, enterobiasis, infección por *Enterococcus*, infección por *enterovirus*, tífus epidémico, infección por eritema, exantema súbito, fasciolopsiasis, fasciolosis, insomnio familiar fatal, filariasis, intoxicación alimentaria por *Clostridium myonecrosis*, infección por amebas de vida libre, infección por *Fusobacterium*, gangrena gaseosa, geotricosis, síndrome de Gerstmann-Straussler-Scheinker, giardiasis, muermo, gnatostomiasis, gonorrea, granuloma inguinal, infección por estreptococos del grupo A, infección por estreptococos del grupo B, infección por *Haemophilus
25 influenzae*, síndrome pie-mano-boca, síndrome pulmonar por hantavirus, enfermedad por el virus Heartland, infección por *Helicobacter pylori*, síndrome urémico-hemolítico, fiebre hemorrágica con síndrome renal, hepatitis A, hepatitis B, hepatitis C, hepatitis D, hepatitis E, herpes simple, histoplasmosis, infección por anquilostoma, infección por bocavirus humano, erliquiosis humana por *Ehrlichia ewingii*, anaplasmosis de granulocitos humanos, infección por metapneumovirus humano, erliquiosis monocítica humana, la infección por el virus del papiloma humano,
30 infección por virus paragripal humano, himenolepiasis, mononucleosis infecciosa por el virus de Epstein-Barr, gripe, isosporiasis, enfermedad de Kawasaki, queratitis, infección por *Kingella kingae*, kuru, fiebre de Lassa, enfermedad del legionario, fiebre de Pontiac, leishmaniasis, lepra, leptospirosis, listeriosis, enfermedad de Lyme, filariasis linfática, coriomeningitis linfocítica, paludismo, fiebre hemorrágica de Marburg, sarampión, síndrome respiratorio del Medio Oriente, melioidosis, meningitis, enfermedad meningocócica, metagonimiasis, microsporidiosis, molusco contagioso, viruela del mono, paperas, tífus murino, neumonía por micoplasma, micetoma, miasis, conjuntivitis neonatal, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob variante, nocardiosis, oncocercosis, paracoccidioidomicosis, paragonimiasis, pasteurellosis, pediculosis de la cabeza, pediculosis del cuerpo, pediculosis del pubis, enfermedad inflamatoria pélvica, pertussis, peste, neumonía, poliomielitis, infección por *Prevotella*, meningoencefalitis amebiana primaria, leucoencefalopatía multifocal progresiva, psitacosis, fiebre Q, rabia, fiebre recurrente, infección por el virus sincitial respiratorio, rinosporidiosis, infección por rinovirus, infección por rickettsia, rickettsiosis pustulosa, fiebre del Valle del Rift, fiebre maculosa de las Montañas Rocosas, infección por rotavirus, rubeola, salmonelosis, síndrome respiratorio agudo grave, sarna, esquistosomiasis, sepsis, shigelosis, herpes, viruela, esporotricosis, intoxicación alimentaria por estafilococos, infección por estafilococos, infección por estafilococos, estrongiloidiasis, panencefalitis esclerosante subaguda, sífilis, teniasis, tétanos, tiña barabe, tiña de la cabeza, tiña del cuerpo, tiña crural, tiña de las
45 manos, tiña negra, tiña de los pies, tiña ungueal, tiña versicolor, toxocariasis, tracoma, toxoplasmosis, triquinosis, tricomoniasis, tricuriasis, tuberculosis, tularemia, fiebre tifoidea, infección por *Ureaplasma urealyticum*, fiebre del valle, fiebre hemorrágica venezolana, neumonía vírica, fiebre del Nilo occidental, piedra blanca, infección por *Yersinia pseudotuberculosis*, yersiniosis, fiebre amarilla y cigomicosis.

50 La entidad química puede administrarse por vía intratumoral.

La entidad química puede administrarse por vía sistémica (incluyendo, entre otros, por vía oral, subcutánea, intramuscular, intravenosa).

55 Otras realizaciones incluyen las descritas en la Descripción detallada y/o en las reivindicaciones.

Definiciones adicionales

60 Para facilitar la comprensión de la divulgación expuesta en el presente documento, a continuación se definen varios términos adicionales. Generalmente, la nomenclatura utilizada en el presente documento y los procedimientos de laboratorio en química orgánica, la química médica y la farmacología descritas en el presente documento son aquellas bien conocidas y de uso habitual en la técnica. A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos utilizados en el presente documento, por lo general, tienen el mismo significado que el que habitualmente entendería una persona normalmente versada en la materia a la que pertenece la presente
65 divulgación.

Tal como se usa en el presente documento, se pretende que el término "NLRP3" incluya, sin limitación, ácidos nucleicos, los polinucleótidos, oligonucleótidos, cadenas polinucleotídicas sentido y antisentido, secuencias complementarias, péptidos, polipéptidos, proteínas, moléculas homólogas y/u ortólogas de NLRP3, isoformas, precursores, mutantes, variantes, derivados, variantes de corte y empalme, alelos, diferentes especies y fragmentos activos de las mismas.

El término "aceptable" con respecto a una formulación, composición o ingrediente, tal como se usa en el presente documento, significa que no tiene efecto perjudicial persistente sobre la salud general del sujeto que se esté tratando.

"API" se refiere a un principio farmacéutico activo.

Las expresiones "cantidad terapéuticamente eficaz" y "cantidad profilácticamente eficaz", tal como se usa en el presente documento, se refieren a una cantidad suficiente de una entidad química (por ejemplo, un compuesto que exhibe actividad como agente de desacoplamiento mitocondrial o una sal y/o hidrato y/o cocrystal farmacéuticamente aceptables del mismo; por ejemplo, un compuesto, tal como niclosamida o una sal y/o hidrato y/o cocrystal farmacéuticamente aceptables del mismo; por ejemplo, un compuesto, tal como un análogo de niclosamida, o una sal y/o hidrato y/o cocrystal farmacéuticamente aceptables del mismo) que se administrará, lo que aliviará en cierta medida uno o más de los síntomas de la enfermedad o afección que se está tratando. El resultado incluye la reducción y/o alivio de los signos, síntomas o causas de una enfermedad, o cualquier otra alteración deseada de un sistema biológico. Por ejemplo, una "cantidad eficaz" para usos terapéuticos es la cantidad de la composición que comprende un compuesto desvelado en el presente documento requerida para proporcionar una disminución clínicamente significativa en los síntomas de la enfermedad. Se determina una cantidad "eficaz" apropiada en cualquier caso individual usando cualquier técnica adecuada, tales como el estudio de aumento de la dosis.

El término "excipiente" o "excipiente farmacéuticamente aceptable" significa un material farmacéuticamente aceptable, composición o vehículo farmacéuticamente aceptable, tal como una carga líquida o sólida, diluyente, portador, disolvente o material de encapsulación. En una realización, cada componente es "farmacéuticamente aceptable" en el sentido de ser compatible con los otros ingredientes de una formulación farmacéutica y adecuado para su uso en contacto con el tejido u órgano de seres humanos y animales sin toxicidad excesiva, irritación, respuesta alérgica, inmunogenicidad, u otros problemas o complicaciones, acordes con una relación beneficio/riesgo razonable. Véase, por ejemplo, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 22ª edición, Pharmaceutical Press, Londres, UK (2012); Handbook of Pharmaceutical Excipients, 6ª ed.; Rowe et al., Eds.; The Pharmaceutical Press and the American Pharmaceutical Association: (2009); Handbook of Pharmaceutical Additives, 3ª ed.; Ash y Ash Eds.; Gower Publishing Company: (2007); Pharmaceutical Preformulation and Formulation, 2ª ed.; Gibson Ed.; CRC Press LLC: Boca Raton, FL, (2009).

La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una formulación de un compuesto que no provoca irritación significativa a un organismo al que se administra y no abroga la actividad biológica y propiedades del compuesto. En determinados casos, se obtienen sales farmacéuticamente aceptables haciendo reaccionar un compuesto descrito en el presente documento, con ácidos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico y similares. En algunos casos, se obtienen sales farmacéuticamente aceptables haciendo reaccionar un compuesto que tiene el grupo ácido descrito en el presente documento con una base para formar una sal tal como una sal de amonio, una sal de metal alcalino, tal como una sal de sodio o de potasio, una sal de metal alcalinotérreo, tal como una sal de calcio o de magnesio, una sal de bases orgánicas tales como diciclohexilamina, N-metil-D-glucamina, tris(hidroximetil)metilamina y sales con aminoácidos, tales como arginina, lisina y similares, o por otros métodos previamente determinados. La sal farmacológicamente aceptable no está específicamente limitada en la medida en que puede usarse en medicamentos. Los ejemplos de una sal que los compuestos descritos en el presente documento con una base incluyen los siguientes: sales de los mismos con bases inorgánicas, tales como sodio, potasio, magnesio, calcio y aluminio; sales de los mismos con bases orgánicas, tales como metilamina, etilamina y etanolamina; sales de los mismos con aminoácidos básicos tales como lisina y ornitina; y sal de amonio. Las sales pueden ser sales de adición de ácido, que se ejemplifican específicamente mediante sales de adición de ácido con lo siguiente: ácidos minerales, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico y ácido fosfórico; ácidos orgánicos tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido láctico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido metanosulfónico y ácido etanosulfónico; aminoácidos ácidos, tales como ácido aspártico y el ácido glutámico.

La expresión "composición farmacéutica" se refiere a una mezcla de un compuesto descrito en el presente documento con otros componentes químicos (denominados colectivamente en el presente documento como "excipientes"), tales como vehículos, estabilizantes, diluyentes, agentes dispersantes, agentes de suspensión y/o agentes espesantes. La composición farmacéutica facilita la administración del compuesto a un organismo. En la técnica existen múltiples técnicas de administración de un compuesto incluyendo, aunque sin limitaciones: rectal, oral, intravenosa, aerosol, parenteral, oftálmica, pulmonar y tópica.

El término "sujeto" se refiere a un animal, incluyendo, pero sin limitación, un primate (por ejemplo, ser humano), mono, vaca, cerdo, oveja, cabra, caballo, perro, gato, conejo, rata o ratón. Los términos "sujeto" y "paciente" se usan indistintamente en el presente documento en referencia, por ejemplo, a un sujeto mamífero, tal como un ser humano.

Los términos "tratar", "que trata" y "tratamiento", en el contexto del tratamiento de una enfermedad o trastorno, están destinados a aliviar o anular un trastorno, enfermedad o afección, o uno o más de los síntomas asociados

con el trastorno, enfermedad o afección; o a retrasar la progresión, propagación o empeoramiento de una enfermedad, trastorno o afección o de uno o más síntomas del mismo. El "tratamiento del cáncer", se refiere a uno o más de los siguientes efectos: (1) inhibición, hasta cierto punto, del crecimiento tumoral, incluyendo, (i) ralentización y (ii) detención completa del crecimiento; (2) reducción del número de células tumorales; (3) mantenimiento del tamaño del tumor; (4) reducción del tamaño del tumor; (5) inhibición, incluyendo (i) reducción, (ii) ralentización o (iii) prevención completa, de la infiltración de células tumorales en órganos periféricos; (6) inhibición, incluyendo (i) reducción, (ii) ralentización o (iii) prevención completa, de la metástasis; (7) mejora de la respuesta inmunitaria antitumoral, lo que puede dar como resultado (i) mantenimiento del tamaño del tumor, (ii) reducción del tamaño del tumor, (iii) ralentización del crecimiento de un tumor, (iv) reducción, ralentización o prevención de la invasión y/o (8) alivio, hasta cierto punto, de la gravedad o el número de uno o más síntomas asociados con el trastorno.

El término "halo" se refiere a flúor (F), cloro (Cl), bromo (Br) o yodo (I).

El término "alquilo" se refiere a una cadena de hidrocarburo que puede ser una cadena lineal o una cadena ramificada, que contiene el número indicado de átomos de carbono. Por ejemplo, C₁₋₁₀ indica que el grupo puede tener de 1 a 10 (inclusive) átomos de carbono en él. Los ejemplos no limitantes incluyen metilo, etilo, *iso*-propilo, *terc*-butilo, *n*-hexilo.

El término "haloalquilo" se refiere a un alquilo, en el cual uno o más átomos de hidrógeno está/están reemplazados con un halo seleccionado independientemente.

El término "alcoxi" se refiere a un radical -O-alquilo (por ejemplo, -OCH₃).

El término "alquilenilo" se refiere a un alquilo divalente, ramificado o sin ramificar (por ejemplo, -CH₂-).

El término "alquenilo" se refiere a una cadena de hidrocarburo que puede ser una cadena lineal o una cadena ramificada, que tiene uno o más dobles enlaces carbono-carbono. El resto alquenilo contiene el número indicado de átomos de carbono. Por ejemplo, C₂₋₆ indica que el grupo puede tener de 2 a 6 (inclusive) átomos de carbono en él.

El término "arilo" se refiere a un sistema de anillo aromático monocíclico de 6 carbonos, bicíclico de 10 carbonos o tricíclico de 14 carbonos en donde 0, 1, 2, 3 o 4 átomos de cada anillo pueden estar sustituidos por un sustituyente, y en donde el anillo que comprende un radical monocíclico es aromático y en donde al menos uno de los anillos condensados que comprende un radical bicíclico o tricíclico es aromático, por ejemplo tetrahidronaftilo. Ejemplos de grupos arilo también incluyen fenilo, naftilo y similares.

El término "cicloalquilo" como se usa en el presente documento incluye grupos de hidrocarburo cíclicos saturados que tienen de 3 a 10 carbonos, preferentemente de 3 a 8 carbonos y más preferentemente, de 3 a 6 carbonos, en donde el grupo cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido. Los grupos cicloalquilo preferidos incluyen, sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, cicloheptilo y ciclooctilo. El término "cicloalquileno", como se usa en el presente documento, se refiere a cicloalquilo divalente.

El término "heteroarilo" se refiere a un sistema de anillo aromático monocíclico de 5-8 miembros, bicíclico de 8-12 miembros o tricíclico de 11-14 miembros que tiene 1-3 heteroátomos si es monocíclico, 1-6 heteroátomos si es bicíclico o 1-9 heteroátomos si es tricíclico, dichos heteroátomos seleccionados entre O, N o S (por ejemplo, átomos de carbono y 1-3, 1-6 o 1-9 heteroátomos de N, O o S si es monocíclico, bicíclico o tricíclico, respectivamente), en donde 0, 1, 2, 3 o 4 átomos de cada anillo pueden estar sustituidos por un sustituyente, y en donde el anillo que comprende un radical monocíclico es aromático y en donde al menos uno de los anillos condensados que comprenden un radical bicíclico o tricíclico es aromático (pero no tiene que ser un anillo que contiene un heteroátomo, por ejemplo tetrahidroisoquinolinilo). Ejemplos de grupos heteroarilo también incluyen piridilo, furilo o furanilo, imidazolilo, benzoimidazolilo, pirimidinilo, tiofenilo o tienilo, quinolinilo, indolilo, tiazolilo y similares.

El término "heterociclilo" se refiere a un sistema de anillo aromático monocíclico de 5-8 miembros, bicíclico de 8-12 miembros o tricíclico de 11-14 miembros que tiene 1-3 heteroátomos si es monocíclico, 1-6 heteroátomos si es bicíclico o 1-9 heteroátomos si es tricíclico, dichos heteroátomos seleccionados entre O, N o S (por ejemplo, átomos de carbono y 1-3, 1-6 o 1-9 heteroátomos de N, O o S si es monocíclico, bicíclico o tricíclico, respectivamente), en donde 0, 1, 2 o 3 átomos de cada anillo pueden estar sustituidos por un sustituyente. Ejemplos de grupos heterociclilo incluyen piperazinilo, pirrolidinilo, dioxanilo, morfolinilo, tetrahidrofuranilo y similares. El término "heterocicloalquileno" se refiere a un heterociclilo divalente.

Además, los átomos que forman los compuestos de las presentes realizaciones pretenden incluir todas las formas isotópicas de tales átomos. Los isótopos, como se usan en el presente documento, incluyen los átomos que tienen el mismo número atómico pero distintos números másicos. A modo de ejemplo general y sin limitación, los isótopos de hidrógeno incluyen tritio y deuterio, y los isótopos del carbono incluyen ¹³C y ¹⁴C.

Los detalles de una o más realizaciones de la invención se indican en los dibujos adjuntos y la descripción que se presenta a continuación. Otras características y ventajas de la invención serán evidentes a partir de la descripción y de los dibujos, así como de las reivindicaciones.

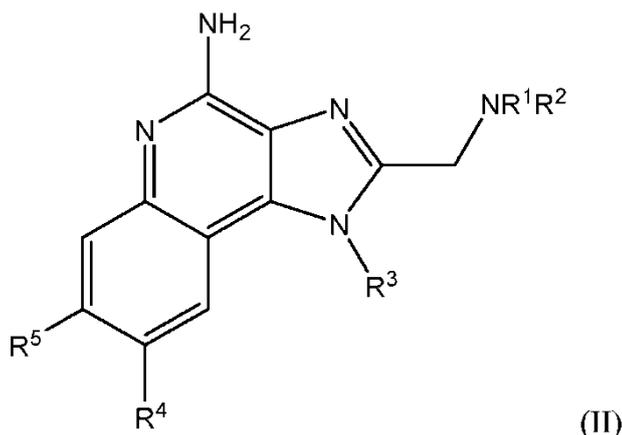
Descripción detallada

Esta divulgación presenta entidades químicas (por ejemplo, un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable, y/o hidrato, y/o cocrystal, y/o combinación de fármacos del compuesto) que modulan (por ejemplo, agonizan o agonizan parcialmente) NLRP3 que son útiles, por ejemplo, para tratar una afección, enfermedad o trastorno en el

cual un aumento en la señalización de NLRP3 puede corregir una deficiencia en la actividad inmune innata (por ejemplo, una afección, enfermedad o trastorno asociado con una respuesta inmune insuficiente) que contribuye a la patología y/o síntomas y/o progresión de la condición, enfermedad o trastorno (por ejemplo, cáncer) en un sujeto (por ejemplo, un ser humano). Esta divulgación también presenta composiciones, así como otros métodos de uso y fabricación de la misma.

Compuestos

En un aspecto, la invención proporciona un compuesto de Fórmula (II):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

- R^1 es independientemente alquilo C_{1-6} sin sustituir o $C(=O)R^a$;
 R^2 es independientemente H o alquilo C_{1-6} sin sustituir;
 R^3 es:

- (i) H;
 (ii) alquilo C_{1-2} sin sustituir;
 (iii) $X-R^8$, en donde X es un alquilen C_{1-6} sin ramificar, y R^8 es -OH, alcoxi C_{1-4} , -haloalcoxi C_{1-4} , CO_2R^a o $CONR^cR^d$;
 (iv) (alquilen C_{1-3})-(arilo C_6-C_{10}), en donde el arilo está opcionalmente sustituido con entre 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} y haloalcoxi C_{1-4} ; o
 (v) (alquilen C_{1-3})-heteroarilo que incluye de 5 a 6 átomos en el anillo, en donde de 1 a 4 átomos en el anillo cada uno de ellos se selecciona independientemente entre N, $N(R^e)$, O y S, y en donde el heteroarilo está opcionalmente sustituido con entre 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo está opcionalmente e independientemente C_{1-6} , haloalquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} y haloalcoxi C_{1-4} ;

- R^4 y R^5 cada uno de ellos se selecciona independientemente entre:

- (i) H;
 (ii) halo;
 (iii) -(alquilen C_{0-3})-cicloalquilo C_{3-10} , en donde el cicloalquilo está opcionalmente sustituido con entre 1 a 4 R^f seleccionados independientemente;
 (iv) -(alquilen C_{0-3})-heterociclilo que incluye de 3 a 10 átomos en el anillo, en donde de 1 a 3 átomos en el anillo cada uno de ellos se selecciona independientemente entre: $N(R^e)$, O y S, en donde el heterociclilo está opcionalmente sustituido con entre 1 a 4 R^f ;
 (v) -(alquilen C_{0-3})-(arilo C_6-C_{10}) opcionalmente sustituido con entre 1 a 4 R^g ;
 (vi) -(alquilen C_{0-3})-heteroarilo que incluye de 5 a 10 átomos en el anillo, en donde de 1 a 4 átomos en el anillo cada uno de ellos se selecciona independientemente entre: N, NH, O y S, en donde el heteroarilo está opcionalmente sustituido con entre 1 a 3 R^g ;
 (vii) alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con entre 1-2 R^h seleccionados independientemente; y
 (viii) -(alquilen C_{0-3})-cicloalquilenilo C_{4-10} , en donde el cicloalquilenilo está opcionalmente sustituido con entre 1 a 2 R^f ;

R^a es:

- (i) alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con entre 1 a 2 R^h ;
 (ii) -(alquilen C_{0-3})-cicloalquilo C_{3-10} , en donde el cicloalquilo está opcionalmente sustituido con entre 1 a 2 R^f ;
 (iii) -(alquilen C_{1-3})-heterociclilo que incluye de 3 a 10 átomos en el anillo, en donde de 1 a 3 átomos en el

anillo, cada uno de ellos se selecciona independientemente entre N(R^e), O y S, en donde el heterociclilo está opcionalmente sustituido con entre 1 a 4 R^f seleccionados independientemente;

(iv) -(alquilen C_{0-3})-fenilo opcionalmente sustituido con entre 1 a 4 R^g seleccionados independientemente; o

(v) -(alquilen C_{0-3})-heteroarilo que incluye de 5 a 10 átomos en el anillo, en donde de 1 a 4 átomos en el anillo cada uno de ellos se selecciona independientemente entre N, N(R^e), O y S, en donde el heteroarilo está opcionalmente sustituido con entre 1 a 3 R^g seleccionados independientemente;

en cada aparición de R^c y R^d es independientemente H o alquilo C_{1-4} ;

en cada aparición de R^e es independientemente H o alquilo C_{1-4} ;

en cada aparición de R^f es independientemente alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-4} , -OH, F, Cl, alcoxi C_{1-4} , haloalcoxi C_{1-4} , ciano o fenilo opcionalmente sustituido con entre 1 a 4 R^g ;

en cada aparición de R^g es independientemente halo, ciano, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} o haloalcoxi C_{1-4} ; y

en cada aparición de R^h es independientemente -OH, F, alcoxi C_{1-4} , haloalcoxi C_{1-4} o ciano.

En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto de Fórmula (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R^3 es H, alquilo C_{1-2} sin sustituir o $X-R^8$, en donde X es un alquilenos C_{2-6} sin ramificar, y R^8 es CO_2R^a o $-CONR^cR^d$;

R^4 es independientemente H o halo;

R^5 se selecciona independientemente entre:

(i) H;

(ii) halo;

(iii) -(alquilen C_{0-3})-cicloalquilo C_{3-10} , en donde el cicloalquilo está opcionalmente sustituido con entre 1 a 4 R^f seleccionados independientemente;

(iv) -(alquilen C_{0-3})-heterociclilo que incluye de 3 a 10 átomos en el anillo, en donde de 1 a 3 átomos en el anillo cada uno de ellos se selecciona independientemente entre: N(R^e), O y S, en donde el heterociclilo está opcionalmente sustituido con entre 1 a 4 R^f ;

(v) -(alquilen C_{0-3})-(arilo C_6-C_{10}) opcionalmente sustituido con entre 1 a 4 R^g ;

(vi) -(alquilen C_{0-3})-heteroarilo que incluye de 5 a 10 átomos en el anillo, en donde de 1 a 4 átomos en el anillo cada uno de ellos se selecciona independientemente entre: N, NH, O y S, en donde el heteroarilo está opcionalmente sustituido con entre 1 a 3 R^g ;

(vii) alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con entre 1-2 R^h seleccionados independientemente; y

(viii) -(alquilen C_{0-3})-cicloalqueno C_{4-10} , en donde el cicloalqueno está opcionalmente sustituido con entre 1 a 2 R^f .

En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto de Fórmula (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R^2 es independientemente H o alquilo C_{1-3} sin sustituir;

R^3 es H, alquilo C_{1-2} sin sustituir o $X-R^8$, en donde X es un alquilenos C_{2-4} sin ramificar, y R^8 es CO_2R^a o $-CONR^cR^d$;

R^5 se selecciona independientemente entre:

(i) cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido con entre 1 a 2 R^f seleccionados independientemente;

(ii) fenilo opcionalmente sustituido con entre 1 a 3 R^g ;

(iii) heteroarilo que incluye de 5 a 6 átomos en el anillo, en donde de 1 a 3 átomos en el anillo cada uno de ellos se selecciona independientemente entre: N, NH, O y S, en donde el heteroarilo está opcionalmente sustituido con entre 1 a 3 R^g ;

(iv) alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con entre 1 a 2 R^h seleccionados independientemente; y

(v) cicloalqueno C_{5-6} opcionalmente sustituido con entre 1 a 2 R^f ; y

R^a es H, alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con OH, cicloalquilo C_{3-6} , fenilo o heteroarilo que incluye de 5 a 6 átomos en el anillo, en donde de 1 a 4 átomos en el anillo cada uno de ellos se selecciona independientemente entre N, N(R^e), O y S.

En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto de Fórmula (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R^2 es independientemente H, CH_3 o CH_2CH_3 ;

R^3 es H, CH_3 o $-(CH_2)_3C(=O)OCH_3$;

R^5 es independientemente CH_3 , ciclopentilo, ciclopentenilo, fenilo, pirazol-1-ilo o pirazol-3-ilo; y

R^a es H, CH_3 , CH_2CH_3 , $CH(CH_3)_2$, $C(CH_3)_3$, ciclopropilo o tiazolilo.

En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto de Fórmula (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

- 5 R^2 es independientemente H, CH_3 o CH_2CH_3 ;
 R^3 es H o CH_3 ;
 R^5 es independientemente CH_3 , ciclopentilo, ciclopentenilo, fenilo, pirazol-1-ilo o pirazol-3-ilo; y
 R^a es CH_3 , CH_2CH_3 , $CH(CH_3)_2$, $C(CH_3)_3$ o ciclopropilo.

10 En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto de Fórmula (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

- R^1 es independientemente CH_3 , CH_2CH_3 , $CH(CH_3)_2$, $C(CH_3)_3$ o $C(=O)R^a$;
 R^2 es independientemente H, CH_3 o CH_2CH_3 ;
 R^3 es H;
15 R^5 es independientemente ciclopentilo, ciclopentenilo, fenilo, pirazol-1-ilo o pirazol-3-ilo; y
 R^a es CH_3 , CH_2CH_3 , $CH(CH_3)_2$, $C(CH_3)_3$ o ciclopropilo.

En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto de Fórmula (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

- 20 R^1 es independientemente CH_3 , CH_2CH_3 , $CH(CH_3)_2$ o $C(CH_3)_3$;
 R^2 es independientemente H, CH_3 o CH_2CH_3 ;
 R^3 es independientemente H, CH_3 o CH_2CH_3 ;
 R^4 es H; y
25 R^5 es independientemente pirazol-1-ilo, pirazol-3-ilo o pirazol-5-ilo.

En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto de Fórmula (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

- 30 R^1 es $C(=O)R^a$;
 R^2 es independientemente H, CH_3 o CH_2CH_3 ;
 R^3 es independientemente H, CH_3 , CH_2CH_3 o CH_2CH_2OH ;
 R^4 es H;
 R^5 es independientemente ciclopentilo, ciclopentenilo, tienilo, pirazol-1-ilo, pirazol-3-ilo, pirazol-5-ilo o (fenilo sustituido con 0-1 alquilo C_{1-4}); y
35 R^a es CH_3 , CH_2CH_3 , $CH(CH_3)_2$, $C(CH_3)_3$, $-(CH_2)_2CH(CH_3)_2$, ciclopropilo, 1-metil-1*H*-pirrol-2-ilo o (fenilo sustituido con alcoxi C_{1-4} o Cl).

En algunas realizaciones, R^3 es H.

- 40 En algunas realizaciones, R^3 es alquilo C_{1-2} sin sustituir (por ejemplo, CH_3).

En algunas realizaciones, uno de R^4 y R^5 es distinto de hidrógeno.

- 45 En algunas realizaciones, se proporciona que R^3 es hidrógeno y/o uno de R^4 y R^5 es distinto de hidrógeno.

Variables R^1 y R^2

Variable R^1

- 50 En determinadas realizaciones, R^1 es $-C(=O)R^a$.

En determinadas realizaciones, R^a es alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con entre 1-2 R^h seleccionados independientemente. En determinadas realizaciones, R^a es alquilo C_{1-6} sin sustituir. Por ejemplo, R^a puede seleccionarse a partir del grupo que consiste en CH_3 , CH_2CH_3 , y alquilo C_{3-6} sin ramificar, sin sustituir (por ejemplo, CH_3 o CH_2CH_3). Como otro ejemplo, R^a puede ser alquilo C_{3-6} ramificado, sin sustituir (por ejemplo, *iso*-propilo).

En otras realizaciones, R^a es -(alquilen C_{0-3})-cicloalquilo C_{3-10} , en donde el cicloalquilo está opcionalmente sustituido con entre 1-4 R^f seleccionados independientemente. Por ejemplo, R^a puede ser cicloalquilo C_{3-10} (por ejemplo, C_{3-8} o C_{3-6}), en donde el cicloalquilo está opcionalmente sustituido con entre 1-4 R^f seleccionados independientemente; por ejemplo, R^a puede ser cicloalquilo C_{3-10} sin sustituir (por ejemplo, C_{3-8} o C_{3-6} o C_{3-5} o C_{3-4}). En cada una de las realizaciones anteriores, el cicloalquilo C_3 es ciclopropilo.

En otras realizaciones, R^a es -(alquilen C_{0-3})-heteroarilo que incluye de 5-10 átomos en el anillo, en donde de 1-3 átomos en el anillo, cada uno de ellos se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en N, N(R^g), O y S, en donde el heteroarilo está opcionalmente sustituido con entre 1-3 R^g seleccionados independientemente. En

otras realizaciones, R^a es heteroarilo que incluye de 5-10 átomos en el anillo, en donde de 1-3 átomos en el anillo, cada uno de ellos se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en N, N(R^e), O y S, en donde el heteroarilo está opcionalmente sustituido con entre 1-3 R^g seleccionados independientemente.

- 5 En algunas realizaciones, R^1 es alquilo C_{1-6} sin sustituir. Por ejemplo, R^1 puede seleccionarse entre el grupo que consiste en CH_3 , CH_2CH_3 y alquilo C_{3-6} sin ramificar, sin sustituir (por ejemplo, R^1 puede ser CH_3 o CH_2CH_3).

Variable R^2

- 10 En algunas realizaciones, R^2 es alquilo C_{1-6} sin sustituir. Por ejemplo, R^2 puede seleccionarse entre el grupo que consiste en CH_3 , CH_2CH_3 y alquilo C_{3-6} sin ramificar, sin sustituir (por ejemplo, R^2 puede ser CH_3 o CH_2CH_3).

En algunas realizaciones, R^2 es H.

- 15 *Combinaciones no limitantes*

En algunas realizaciones, R^1 es $-C(=O)R^a$ (como se define en cualquier parte en el presente documento); y R^2 es alquilo C_{1-6} sin sustituir (como se define en cualquier parte en el presente documento).

- 20 En algunas realizaciones, R^1 es $-C(=O)R^a$ (como se define en cualquier parte en el presente documento); y R^2 es H.

En algunas realizaciones, R^1 es alquilo C_{1-6} sin sustituir (como se define en cualquier parte en el presente documento); y R^2 es alquilo C_{1-6} sin sustituir (como se define en cualquier parte en el presente documento).

- 25 En algunas realizaciones, R^1 es alquilo C_{1-6} sin sustituir (como se define en cualquier parte en el presente documento); y R^2 es H.

Variable R^3

- 30 En algunas realizaciones, R^3 es H.

En algunas realizaciones, R^3 es alquilo C_{1-2} sin sustituir (por ejemplo, CH_3).

- 35 En algunas realizaciones, R^3 es $X-R^8$, en donde X es un alquileo C_{1-6} sin ramificar, y R^8 es $-OH$, alcoxi C_{1-4} , haloalcoxi C_{1-4} , CO_2R^a o $-CONR^cR^d$. En algunas realizaciones, R^3 es $-(alquilen C_{1-3})-(arilo C_6-C_{10})$, en donde el arilo está opcionalmente sustituido con entre 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en: alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} y haloalcoxi C_{1-4} .

- 40 En algunas realizaciones, R^3 es $-(alquilen C_{1-3})heteroarilo$ que incluye de 5-6 átomos en el anillo, en donde de 1-3 átomos en el anillo, cada uno de ellos se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en N, N(R^e), O y S, y en donde el heteroarilo está opcionalmente sustituido con entre 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en: alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} y haloalcoxi C_{1-4} .

Variables R^4 y R^5

- 45 En algunas realizaciones, cada uno de R^4 y R^5 es hidrógeno.

En algunas realizaciones, uno de R^4 y R^5 es hidrógeno (por ejemplo, R^4), y el otro es un sustituyente distinto de hidrógeno (por ejemplo, R^5).

- 50 En algunas realizaciones, uno de R^4 y R^5 (por ejemplo, R^5) es $-(alquilen C_{0-3})heteroarilo$ que incluye de 5-10 átomos en el anillo, en donde de 1-4 átomos en el anillo, cada uno de ellos se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en N, NH, O y S, en donde el heteroarilo está opcionalmente sustituido con entre 1-3 R^g ; y el otro (por ejemplo, R^4) es H.

- 55 En determinadas realizaciones, uno de R^4 y R^5 (por ejemplo, R^5) es heteroarilo que incluye de 5-10 átomos en el anillo, en donde de 1-4 átomos en el anillo, cada uno de ellos se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en N, NH, O y S, en donde el heteroarilo está opcionalmente sustituido con entre 1-3 R^g ; y el otro (por ejemplo, R^4) es H.

- 60 Grupos heteroarilo representativos incluyen, sin limitación, tienilo, piridinilo, furilo, oxazolilo, oxadiazolilo, pirrolilo, imidazolilo, triazolilo, tiodiazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, tiadiazolilo, piranilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, triazinilo, tiazolil benzotienilo, benzoxadiazolilo, benzofuranilo, benzoimidazolilo, benzotriazolilo, cinnolinilo, indazolilo, indolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, naftiridinilo, purinilo, tienopiridinilo, pirido[2,3-d]pirimidinilo, pirrolo[2,3-b]piridinilo, quinazolinilo, quinolinilo, tieno[2,3-c]piridinilo, pirazolo[3,4-6]piridinilo, pirazolo[3,4-c]piridinilo, pirazolo[4,3-c]piridina, pirazolo[4,3-6]piridinilo, tetrazolilo, cromano, 2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina, benzo[d][1,3]dioxol, 2,3-

dihidrobenzofurano, tetrahidroquinolina, 2,3-dihidrobenzo[b][1,4]oxatiina, isoindolina,

En determinadas realizaciones, uno de R^4 y R^5 (por ejemplo, R^5) es heteroarilo que incluye de 5-6 átomos en el anillo, en donde de 1-4 átomos en el anillo, cada uno de ellos se selecciona independientemente entre el grupo que
5 consiste en N, NH, O y S, en donde el heteroarilo está opcionalmente sustituido con entre 1-2 R^g ; y el otro (por ejemplo, R^4) es H.

En determinadas realizaciones, uno de R^4 y R^5 (por ejemplo, R^5) es heteroarilo que incluye de 5-6 átomos en el anillo, en donde de 1-4 átomos en el anillo cada uno de ellos se selecciona independientemente entre el grupo que
10 consiste en N y NH, en donde el heteroarilo está opcionalmente sustituido con entre 1-2 R^g ; y el otro (por ejemplo, R^4) es H.

En determinadas realizaciones, uno de R^4 y R^5 (por ejemplo, R^5) es pirrolilo (pirolilo enlazado a C o pirolilo enlazado a N), imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridilo, pirimidinilo o pirazinilo, en donde cada uno está
15 opcionalmente sustituido con entre 1-2 R^g ; y el otro (por ejemplo, R^4) es H.

En determinadas realizaciones, uno de R^4 y R^5 (por ejemplo, R^5) es pirrolilo (pirolilo enlazado a C o pirolilo enlazado a N), imidazolilo, pirazolilo, triazolilo o tetrazolilo, en donde cada uno está opcionalmente sustituido con entre 1-2 R^g ; y el otro (por ejemplo, R^4) es H.
20

En determinadas realizaciones, uno de R^4 y R^5 (por ejemplo, R^5) es pirazolilo enlazado a N, pirrolilo enlazado a N, imidazolilo enlazado a N, triazolilo enlazado a N o tetrazolilo enlazado a N, opcionalmente sustituido con entre 1-2 R^g ; y el otro (por ejemplo, R^4) es H.
25

En determinadas realizaciones, uno de R^4 y R^5 (por ejemplo, R^5) es pirazolilo enlazado a C, pirrolilo enlazado a C, imidazolilo enlazado a C, triazolilo enlazado a C o tetrazolilo enlazado a C, opcionalmente sustituido con entre 1-2 R^g ; y el otro (por ejemplo, R^4) es H.
30

En determinadas realizaciones, uno de R^4 y R^5 (por ejemplo, R^5) es pirazolilo, opcionalmente sustituido con entre 1-2 R^g ; y el otro (por ejemplo, R^4) es H.
35

En determinadas realizaciones, uno de R^4 y R^5 (por ejemplo, R^5) es pirazolilo enlazado a C, opcionalmente sustituido con entre 1-2 R^g ; y el otro (por ejemplo, R^4) es H.
40

En determinadas realizaciones, uno de R^4 y R^5 (por ejemplo, R^5) es pirazolilo enlazado a N, opcionalmente sustituido con entre 1-2 R^g ; y el otro (por ejemplo, R^4) es H.
45

En algunas realizaciones, uno de R^4 y R^5 (por ejemplo, R^5) es -(alquilen C_{0-3})-arilo C_{6-10} , en donde el arilo está opcionalmente sustituido con entre 1-3 R^g ; y el otro (por ejemplo, R^4) es H.
50

En determinadas realizaciones, uno de R^4 y R^5 (por ejemplo, R^5) es arilo C_{6-10} (por ejemplo, fenilo), opcionalmente sustituido con entre 1-3 R^g ; y el otro (por ejemplo, R^4) es H.
55

En algunas realizaciones, uno de R^4 y R^5 (por ejemplo, R^5) es -(alquilen C_{0-3})-heterociclilo que incluye de 3-10 átomos en el anillo, en donde de 1-3 átomos en el anillo, cada uno de ellos se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en $N(R^e)$, O y S, en donde el heterociclilo está opcionalmente sustituido con entre 1-4 R^f seleccionados independientemente; y el otro (por ejemplo, R^4) es H.
60

En algunas realizaciones, uno de R^4 y R^5 (por ejemplo, R^5) es heterociclilo que incluye de 3-10 átomos en el anillo, en donde de 1-3 átomos en el anillo, cada uno de ellos se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en $N(R^e)$, O y S, en donde el heterociclilo está opcionalmente sustituido con entre 1-4 R^f seleccionados independientemente (por ejemplo, oxo) y el otro (por ejemplo, R^4) es H.
65

Combinaciones no limitantes

En algunas realizaciones:

R^1 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: H, CH_3 , CH_2CH_3 y alquilo C_{3-6} sin ramificar, sin sustituir;
60

R^2 se selecciona entre el grupo que consiste en H, CH_3 , CH_2CH_3 y alquilo C_{3-6} sin ramificar, sin sustituir;

R^3 es:

(i) H; o

(ii) alquilo C_{1-2} sin sustituir; y

uno de R^4 y R^5 (por ejemplo, R^4) es:

- (ii) halo;
- 5 (vi) -(alquilen C_{0-3})-cicloalquilo C_{3-10} , en donde el cicloalquilo está opcionalmente sustituido con entre 1-4 R^f seleccionados independientemente;
- (vii) -(alquilen C_{0-3})-heterociclilo que incluye de 3-10 átomos en el anillo, en donde de 1-3 átomos en el anillo, cada uno de ellos se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en $N(R^g)$, O y S, en donde el heterociclilo está opcionalmente sustituido con entre 1-4 R^f seleccionados independientemente;
- 10 (viii) -(alquilen C_{0-3})-fenilo opcionalmente sustituido con entre 1-4 R^g ; y
- (ix) -(alquilen C_{0-3})-heteroarilo que incluye de 5-10 átomos en el anillo, en donde de 1-4 átomos en el anillo, cada uno de ellos se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en N, NH, O y S, en donde el heteroarilo está opcionalmente sustituido con entre 1-3 R^g ;

15 y el otro (por ejemplo, R^4) es H.

En algunas realizaciones, R^1 es -C(=O) R^a (como se define en cualquier parte en el presente documento); y R^2 es alquilo C_{1-6} sin sustituir (como se define en cualquier parte en el presente documento; por ejemplo, CH_3 , CH_2CH_3 y alquilo C_{3-6} sin ramificar, sin sustituir; por ejemplo, CH_3 , CH_2CH_3); o

20 R^1 es -C(=O) R^a (como se define en cualquier parte en el presente documento); y R^2 es H; o

R^1 es alquilo C_{1-6} sin sustituir (como se define en cualquier parte en el presente documento); y R^2 es alquilo C_{1-6} sin sustituir (como se define en cualquier parte en el presente documento; por ejemplo, CH_3 , CH_2CH_3 y alquilo C_{3-6} sin ramificar, sin sustituir; por ejemplo, CH_3 , CH_2CH_3); o

25 R^1 es alquilo C_{1-6} sin sustituir (como se define en cualquier parte en el presente documento; por ejemplo, CH_3 , CH_2CH_3 y alquilo C_{3-6} sin ramificar, sin sustituir; por ejemplo, CH_3 , CH_2CH_3); y R^2 es H.

En algunas realizaciones, R^1 es -C(=O) R^a (por ejemplo, R^a es alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con entre 1-2 R^h seleccionados independientemente, por ejemplo, R^a es alquilo C_{1-6} sin sustituir; por ejemplo, R^a se selecciona entre el grupo que consiste en CH_3 , CH_2CH_3 y alquilo C_{3-6} sin ramificar, sin sustituir; por ejemplo, R^a es CH_3 o CH_2CH_3).

30 En algunas realizaciones, en donde R^3 es H; o R^3 es alquilo C_{1-2} sin sustituir (por ejemplo, CH_3).

En algunas realizaciones, el compuesto se selecciona entre los compuestos delineados en la Tabla 1.

35 En algunos aspectos, R^1 es alquilo C_{1-6} sin sustituir. En otros aspectos, R^1 es CH_3 o CH_2CH_3 . En otros aspectos, R^1 es CH_3 . En otros aspectos, R^1 es CH_2CH_3 . En otros aspectos, R^1 es C(=O) R^a . En otros aspectos, R^1 es C(=O) CH_3 . En otros aspectos, R^1 es C(=O) $CH(CH_3)_2$. En otros aspectos, R^1 es C(=O) $CH_2(CH_3)_2$. En otros aspectos, R^1 es C(=O)(ciclopropilo).

40 En algunos aspectos, R^2 es H o alquilo C_{1-3} sin sustituir. En otros aspectos, R^2 es H, CH_3 o CH_2CH_3 . En otros aspectos, R^2 es H. En otros aspectos, R^2 es CH_3 o CH_2CH_3 . En otros aspectos, R^2 es CH_3 . En otros aspectos, R^2 es CH_2CH_3 .

45 En algunos aspectos, R^3 es H, alquilo C_{1-2} sin sustituir o X- R^b , en donde X es un alquilen C_{2-6} sin ramificar, y R^b es CO_2R^a o -CONR^c R^d . En otros aspectos, R^3 es H, alquilo C_{1-2} sin sustituir o X- R^b , en donde X es un alquilen C_{2-4} sin ramificar, y R^b es CO_2R^a o -CONR^c R^d . En otros aspectos, R^3 es H, CH_3 o -(CH_2)₃C(=O)OCH₃. En otros aspectos, R^3 es H o alquilo C_{1-2} sin sustituir. En otros aspectos, En otros aspectos, R^3 es H o CH_3 . En otros aspectos, En otros aspectos, R^3 es H. En otros aspectos, R^3 es CH_3 .

50 En algunos aspectos, R^4 es H o halo. En otros aspectos, R^4 es H.

En algunos aspectos, R^5 se selecciona independientemente entre: (i) -(alquilen C_{0-3})-cicloalquilo C_{3-10} , en donde el cicloalquilo está opcionalmente sustituido con entre 1 a 4 R^f seleccionados independientemente; (ii) -(alquilen C_{0-3})-heterociclilo que incluye de 3 to 10 átomos en el anillo, en donde de 1 a 3 átomos en el anillo cada uno de ellos se selecciona independientemente entre: $N(R^g)$, O y S, en donde el heterociclilo está opcionalmente sustituido con entre 1 a 4 R^f ; (iii) -(alquilen C_{0-3})-(arilo C_6-C_{10}) opcionalmente sustituido con entre 1 a 4 R^g ; (iv) -(alquilen C_{0-3})-heteroarilo que incluye de 5 to 10 átomos en el anillo, en donde de 1 a 4 átomos en el anillo cada uno de ellos se selecciona independientemente entre: N, NH, O y S, en donde el heteroarilo está opcionalmente sustituido con entre 1 a 3 R^g ; (v) alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con entre 1-2 R^h seleccionados independientemente; y (iv) -(alquilen C_{0-3})-cicloalquilen C_{3-10} , en donde el cicloalquilen está opcionalmente sustituido con entre 1 a 2 R^f .

En otros aspectos, R^5 se selecciona independientemente entre: (i) cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido con entre 1 a 2 R^f seleccionados independientemente; (ii) fenilo opcionalmente sustituido con entre 1 a 3 R^g ; (iii) heteroarilo que incluye de 5 a 6 átomos en el anillo, en donde de 1 a 3 átomos en el anillo cada uno de ellos se selecciona independientemente entre: N, NH, O y S, en donde el heteroarilo está opcionalmente sustituido con entre 1 a 3 R^g ; (iv) alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con entre 1 a 2 R^h seleccionados independientemente; y (v)

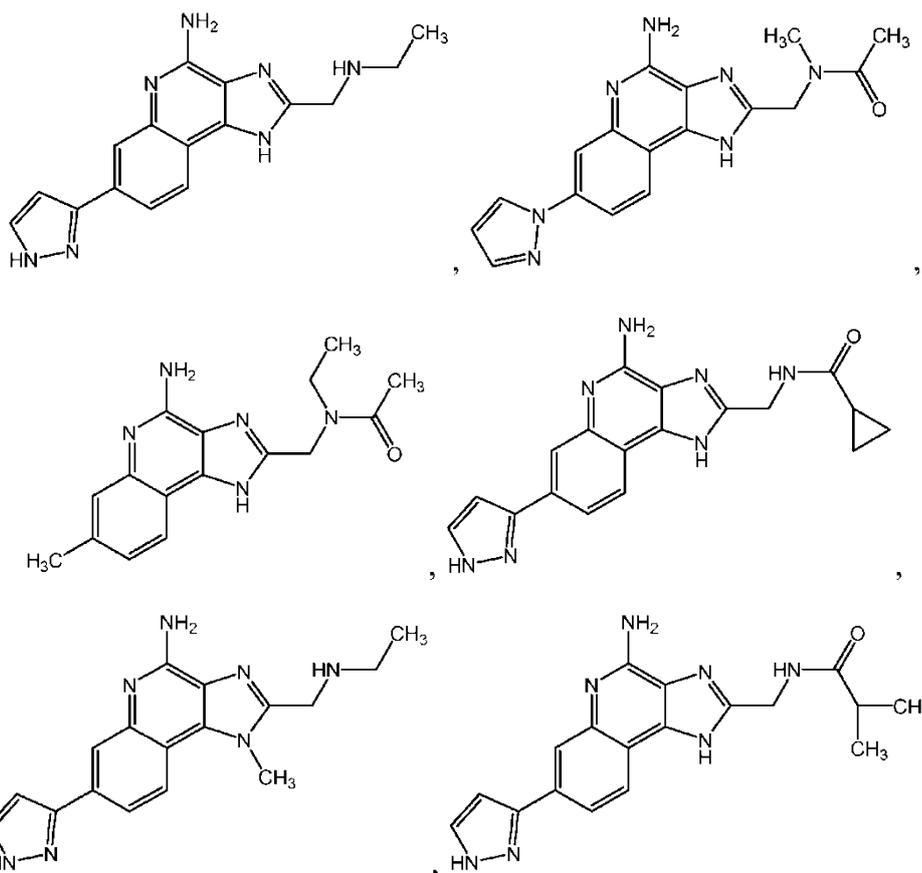
65

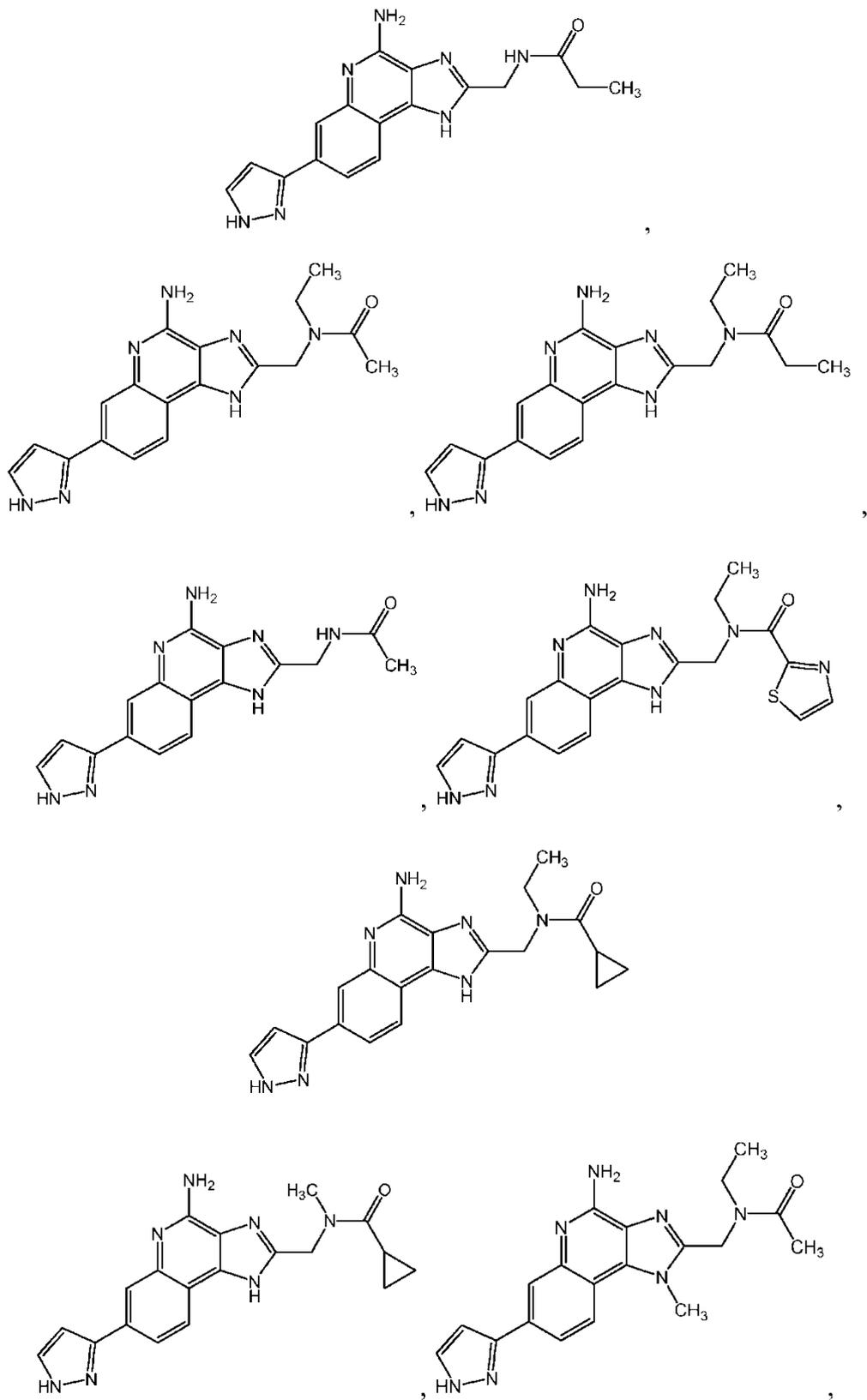
cicloalqueno C_{5-6} opcionalmente sustituido con entre 1 a 2 R^f .

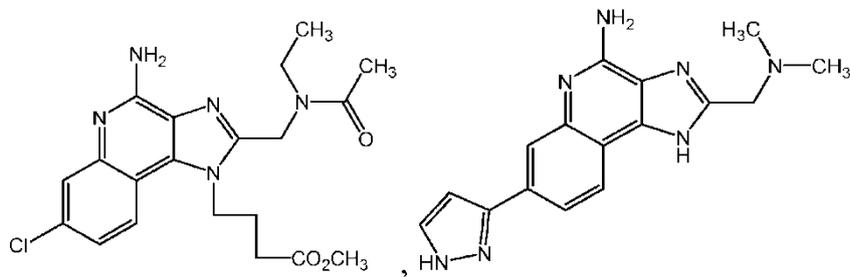
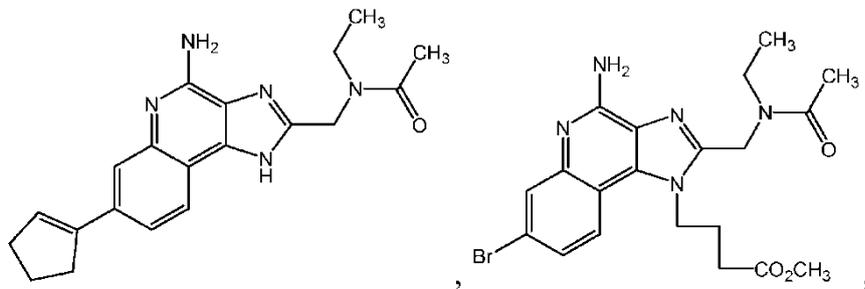
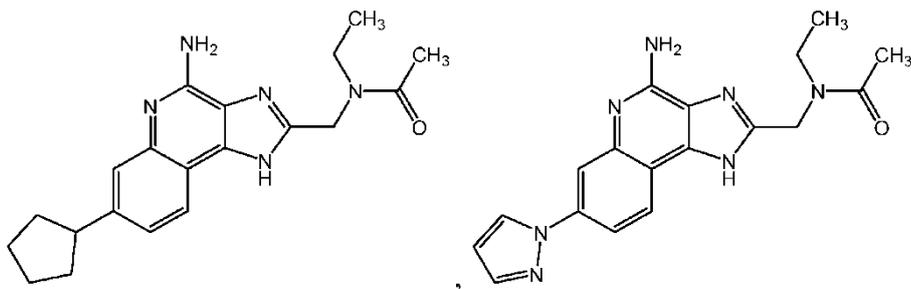
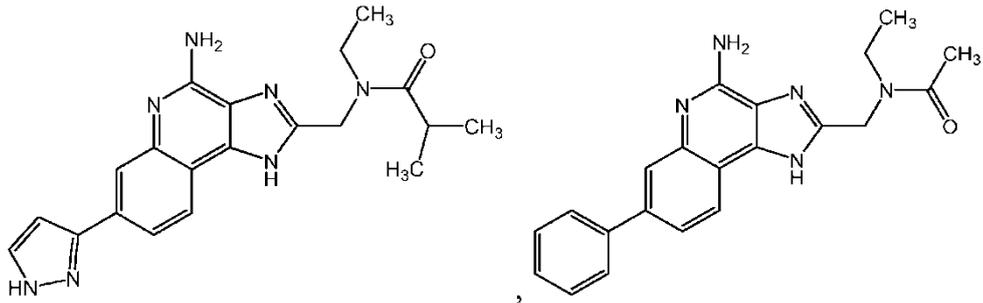
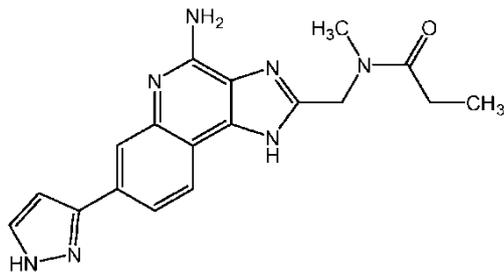
En otros aspectos, R^5 es independientemente CH_3 , ciclopentilo, ciclopentenilo, fenilo, pirazol-1-ilo o pirazol-3-ilo. En otros aspectos, R^5 es CH_3 . En otros aspectos, R^5 es ciclopentilo o ciclopentenilo. En otros aspectos, R^5 es ciclopentilo. En otros aspectos, R^5 es ciclopentenilo. En otros aspectos, R^5 es fenilo. En otros aspectos, R^5 es pirazolilo. En otros aspectos, R^5 es pirazol-1-ilo, o pirazol-3-ilo. En otros aspectos, R^5 es pirazol-1-ilo. En otros aspectos, R^5 es pirazol-3-ilo.

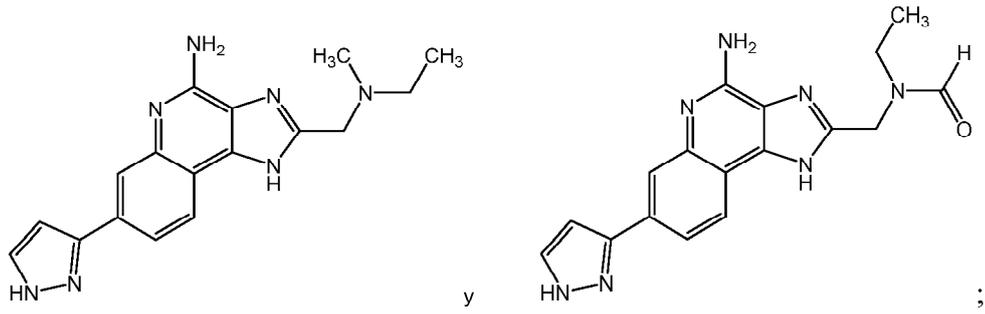
En algunos aspectos, R^a se selecciona independientemente entre (i) alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con entre 1 a 2 R^h ; (ii) -(alquilen C_{0-3})-cicloalquilo C_{3-10} , en donde el cicloalquilo está opcionalmente sustituido con entre 1 a 2 R^f ; (iii) -(alquilen C_{0-3})-fenilo opcionalmente sustituido con entre 1 a 4 R^g seleccionados independientemente; o (v) -(alquilen C_{0-3})-heteroarilo que incluye de 5 to 10 átomos en el anillo, en donde de 1 a 4 átomos en el anillo cada uno de ellos se selecciona independientemente entre N, $N(R^e)$, O y S, en donde el heteroarilo está opcionalmente sustituido con entre 1 a 3 R^g seleccionados independientemente. En otros aspectos, R^a es (i) alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con entre 1 a 2 R^h ; (ii) -(alquilen C_{0-3})-cicloalquilo C_{3-10} , en donde el cicloalquilo está opcionalmente sustituido con entre 1 a 2 R^f . En otros aspectos, R^a es H, alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con OH, cicloalquilo C_{3-6} , fenilo o heteroarilo que incluye de 5 a 6 átomos en el anillo, en donde de 1 a 4 átomos en el anillo cada uno de ellos se selecciona independientemente entre N, $N(R^e)$, O y S. En otros aspectos, R^a es alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con entre 1 a 2 R^h . En otros aspectos, R^a es alquilo C_{1-6} . En otros aspectos, R^a es -(alquilen C_{0-3})-cicloalquilo C_{3-10} , en donde el cicloalquilo está opcionalmente sustituido con entre 1 a 2 R^f . En otros aspectos, R^a es -cicloalquilo C_{3-10} opcionalmente sustituido con entre 1 a 2 R^f . En otros aspectos, R^a es -cicloalquilo C_{3-6} . En otros aspectos, R^a es alquilo C_{1-4} o cicloalquilo C_{3-6} . En otros aspectos, R^a es CH_3 , CH_2CH_3 , $CH_2(CH_3)_2$ o ciclopropilo. En otros aspectos, R^a es CH_3 , CH_2CH_3 o $CH_2(CH_3)_2$. En otros aspectos, R^a es ciclopropilo.

En otro aspecto, el compuesto de la invención se selecciona entre:



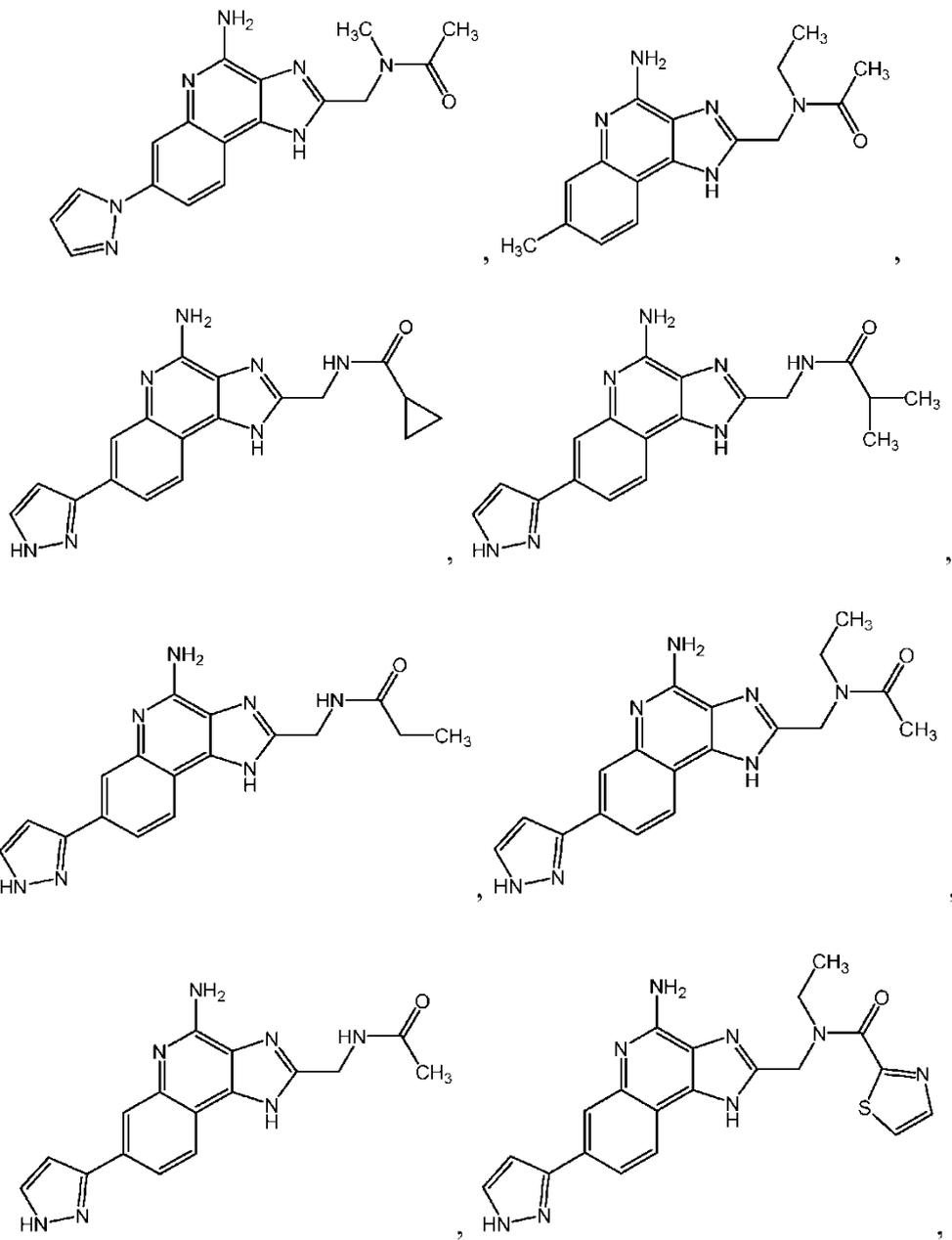


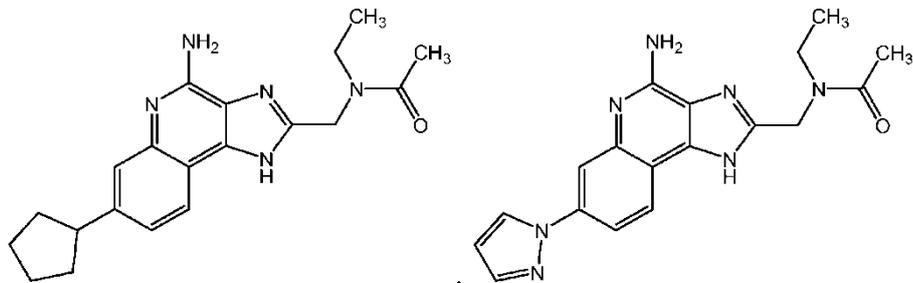
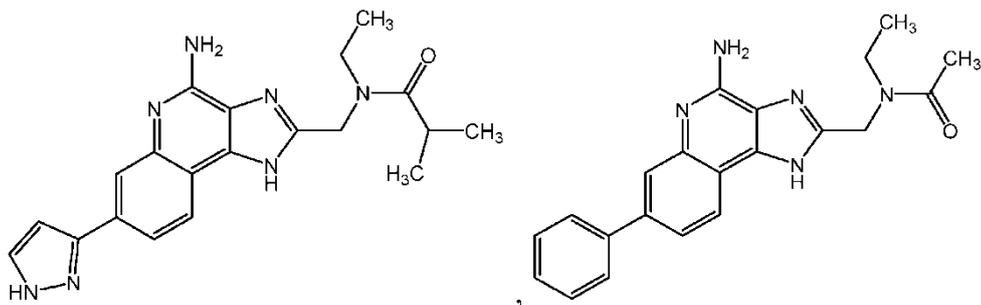
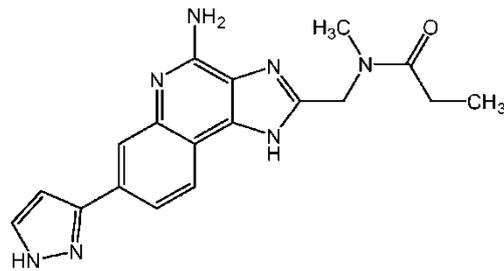
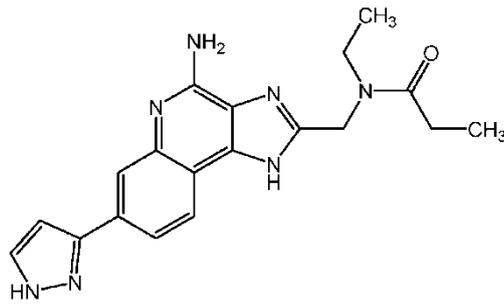
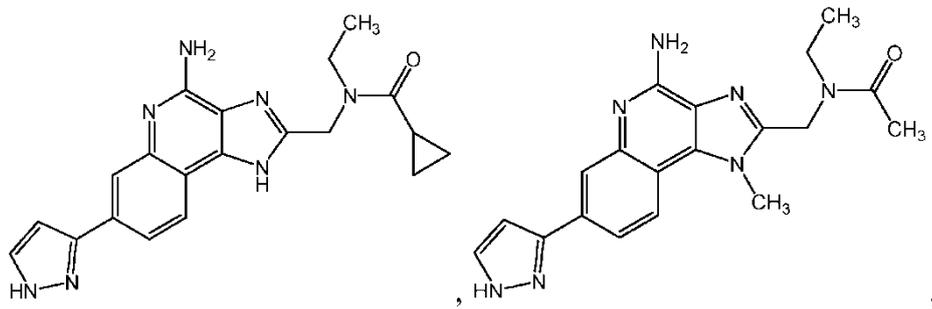


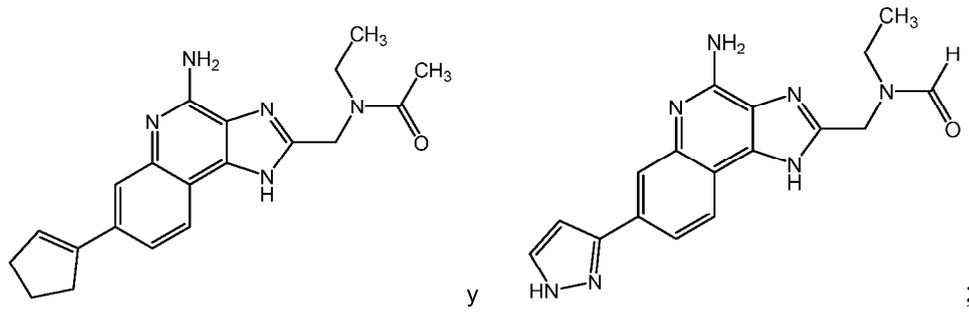


o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

5 En otro aspecto, el compuesto de la invención se selecciona entre:

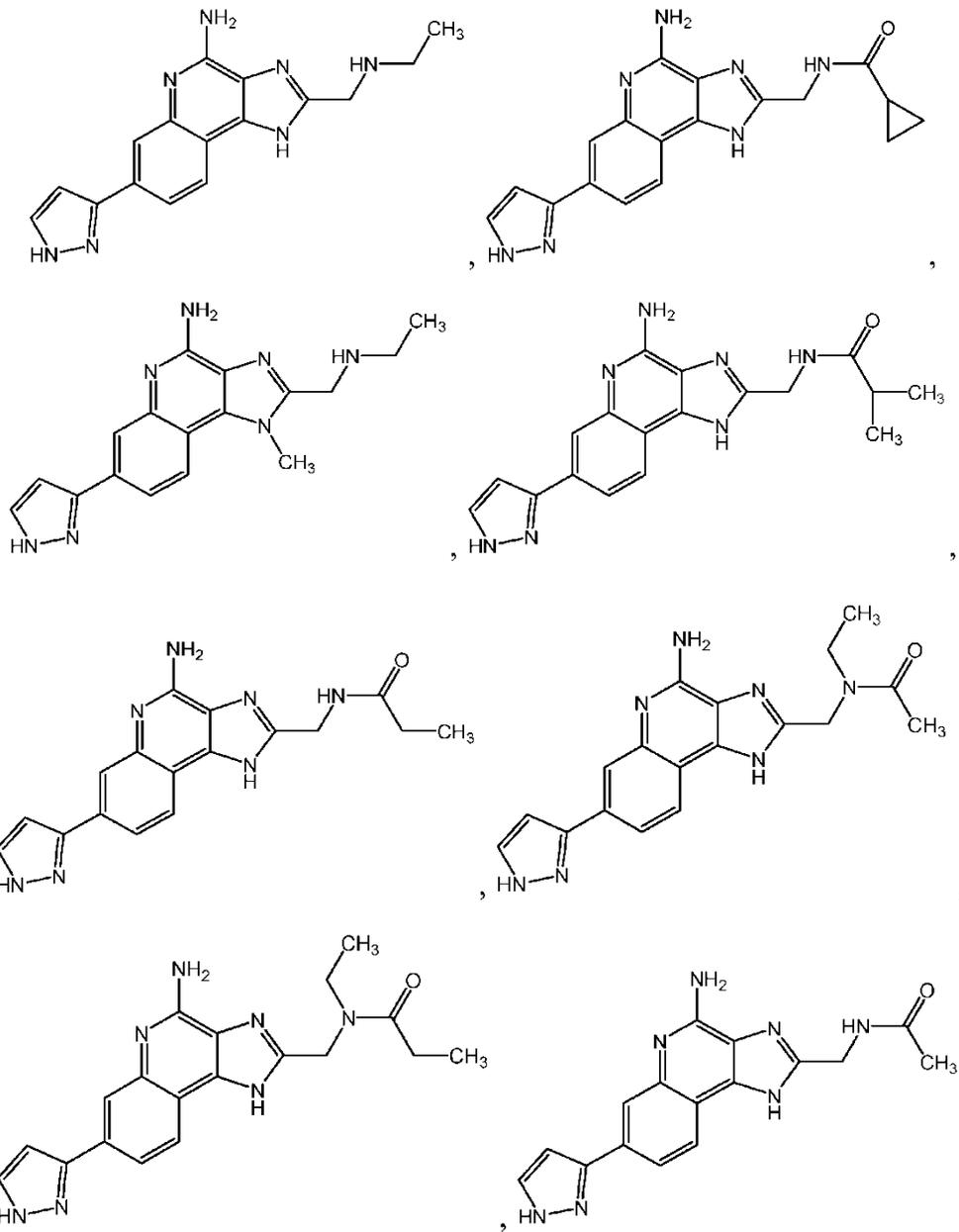


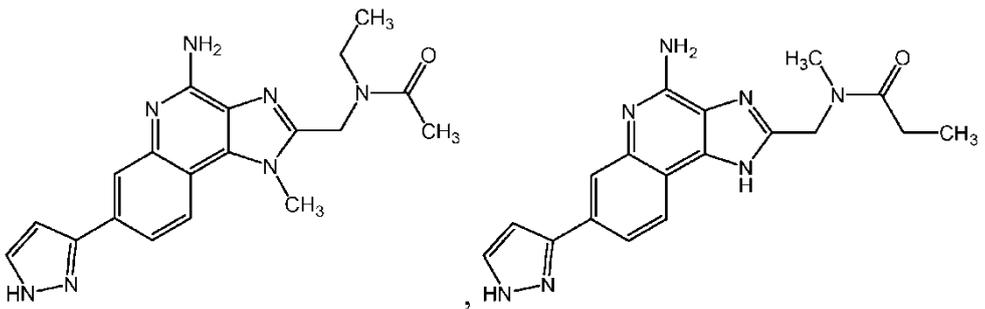
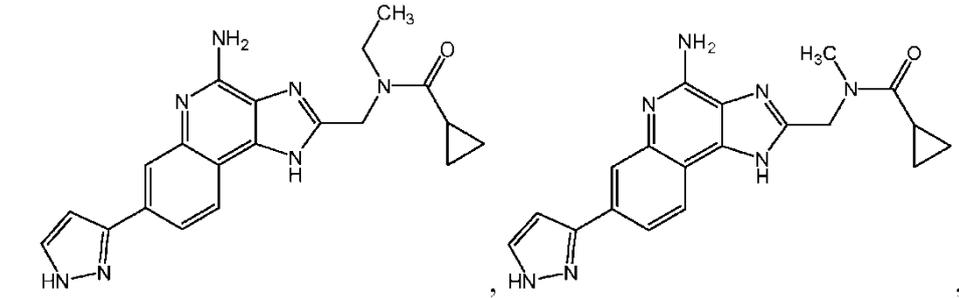
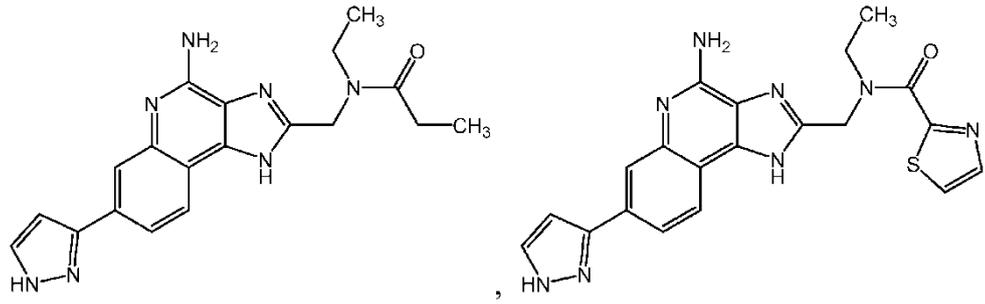




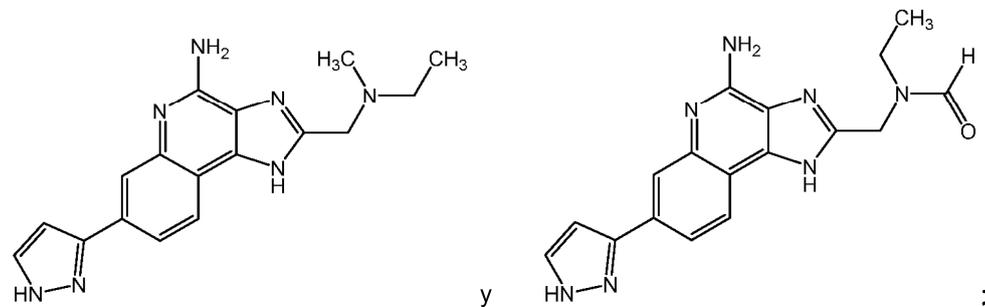
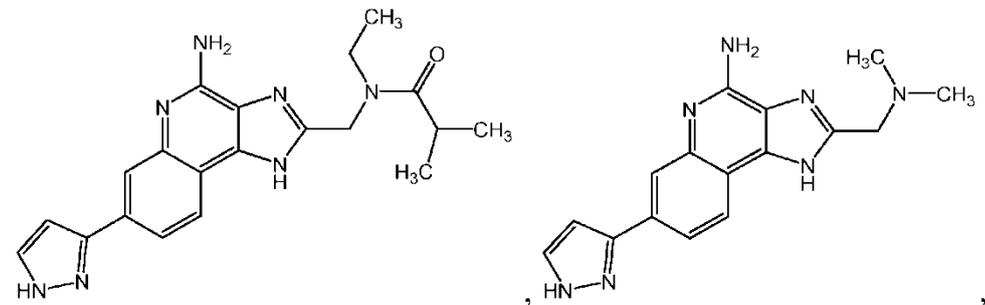
o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

5 En otro aspecto, el compuesto de la invención se selecciona entre:





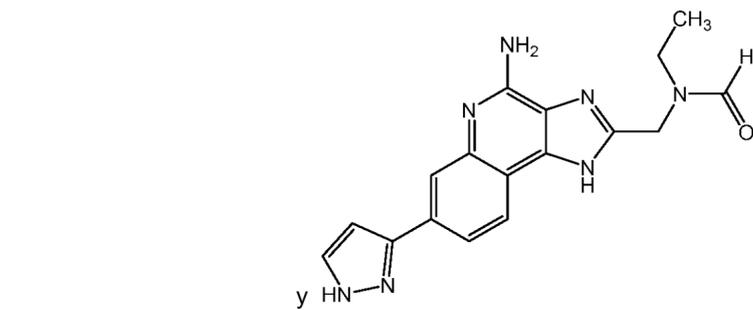
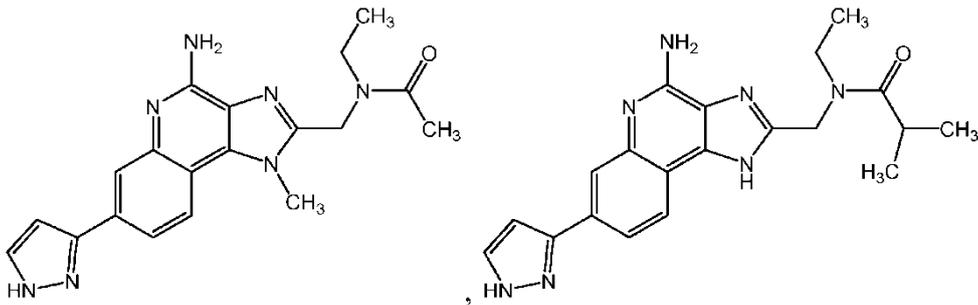
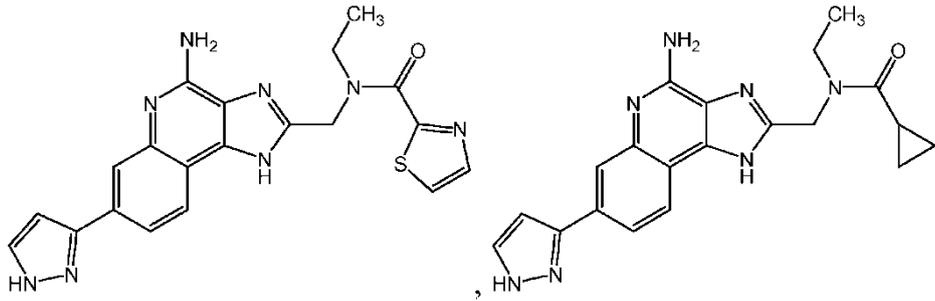
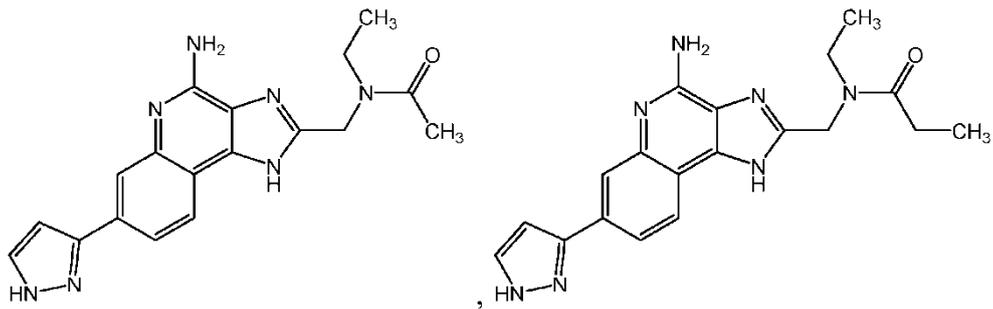
5



10

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En otro aspecto, el compuesto de la invención se selecciona entre:

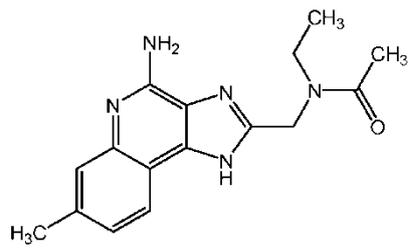


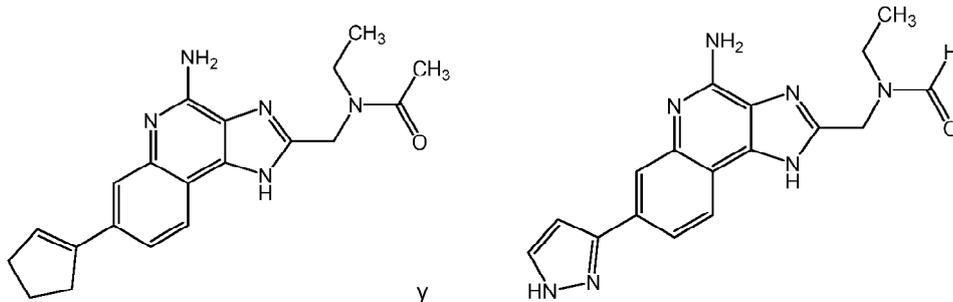
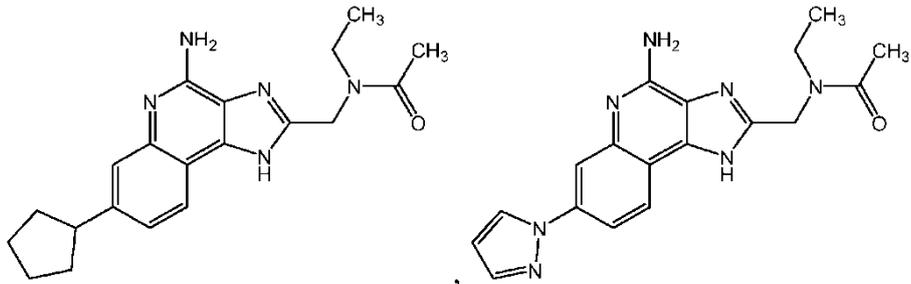
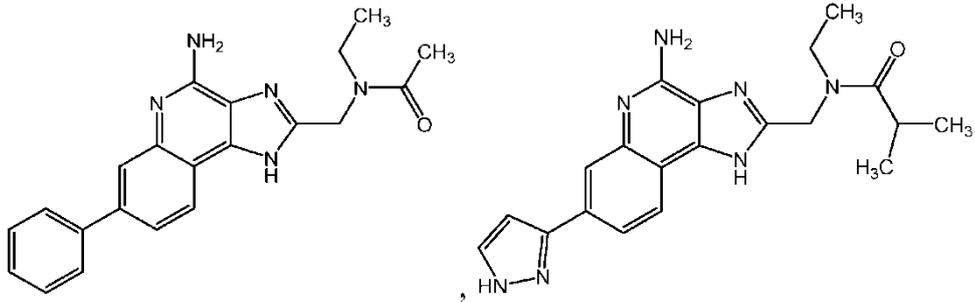
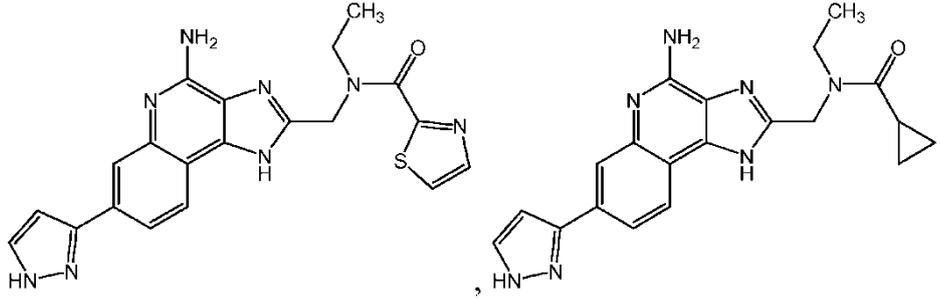
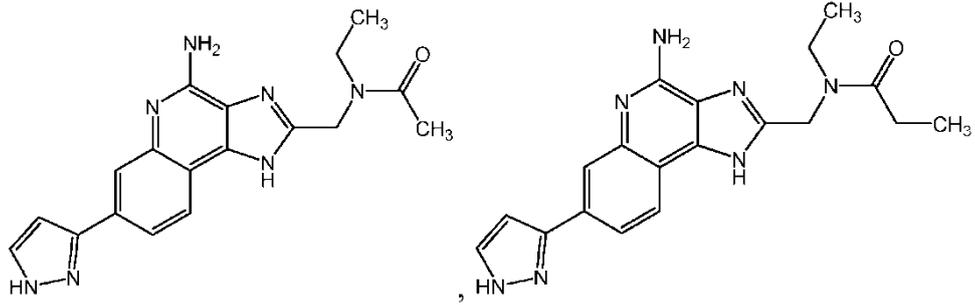
5

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

10

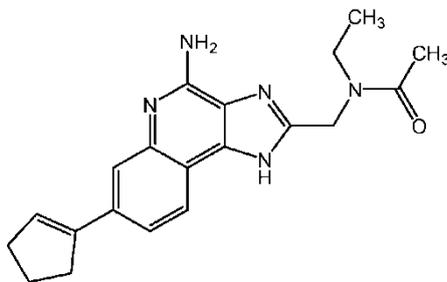
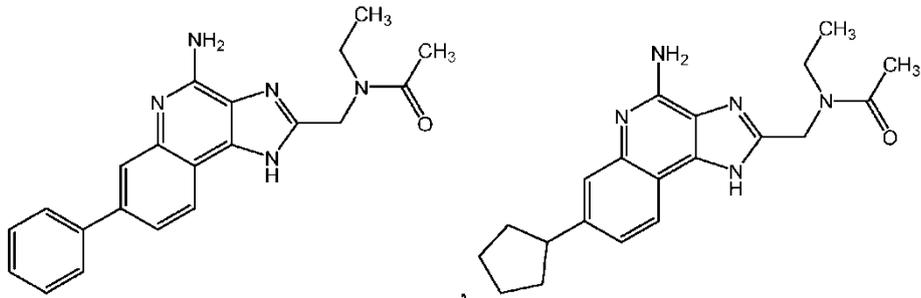
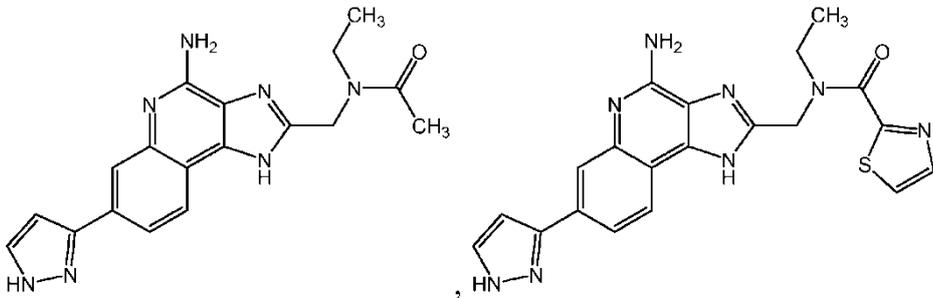
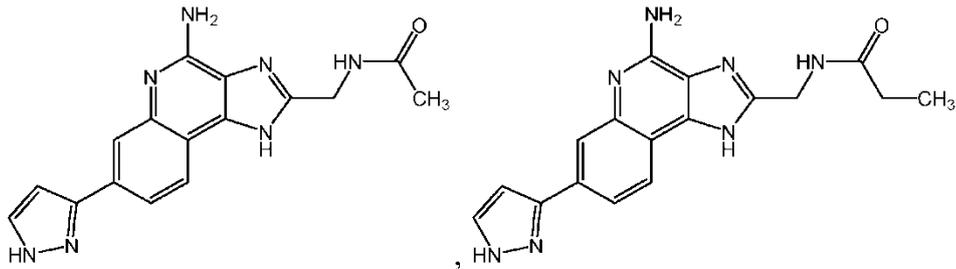
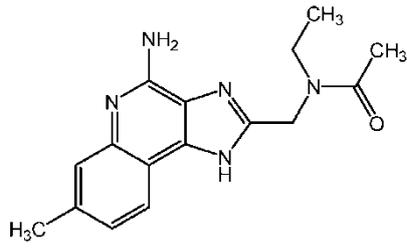
En otro aspecto, el compuesto de la invención se selecciona entre:





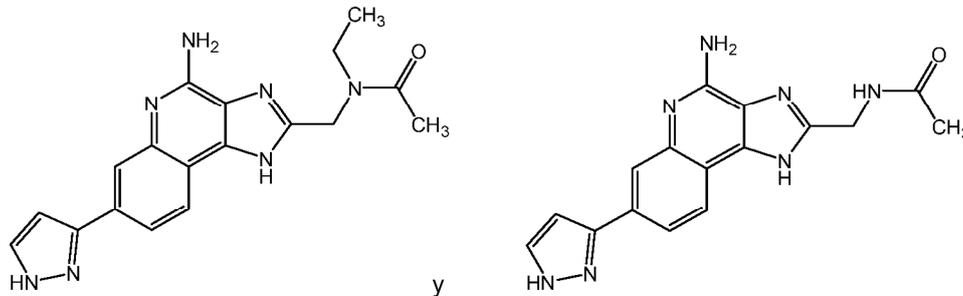
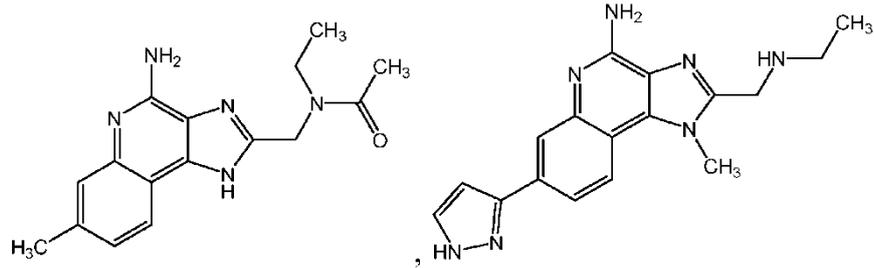
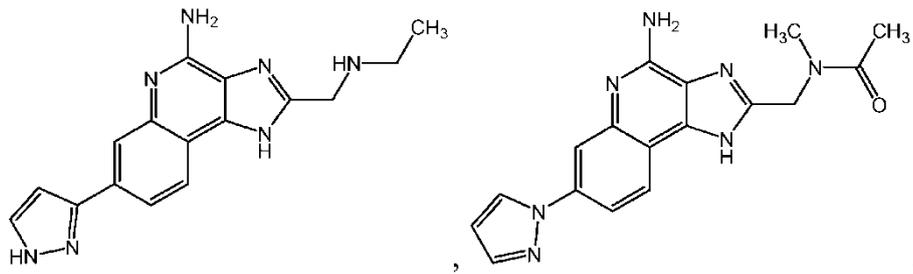
o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En otro aspecto, el compuesto de la invención se selecciona entre:



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

15 En otro aspecto, el compuesto de la invención se selecciona entre:

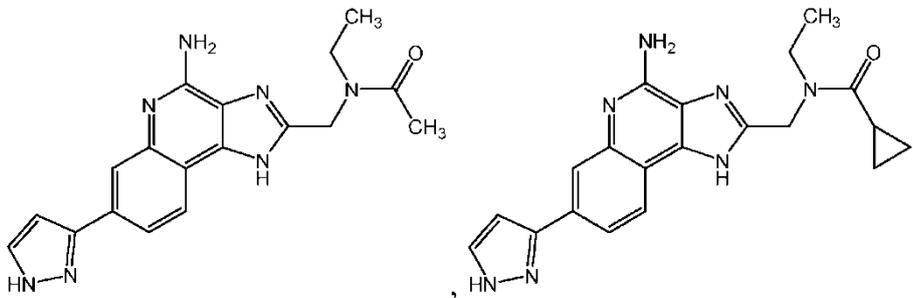
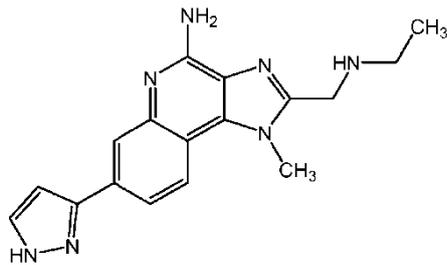


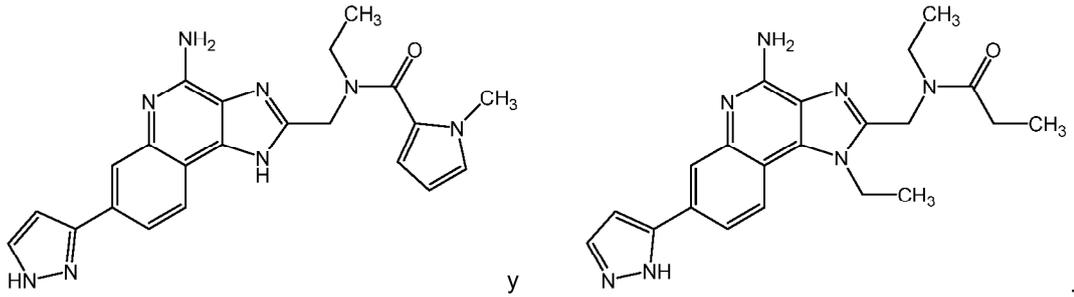
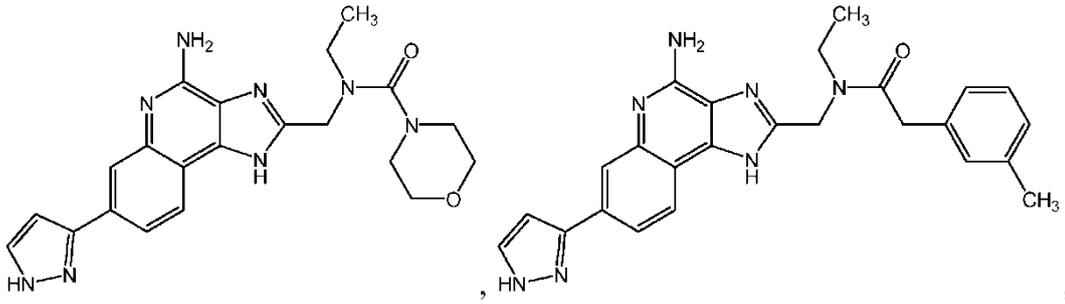
5

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En otro aspecto, el compuesto de la invención se selecciona entre:

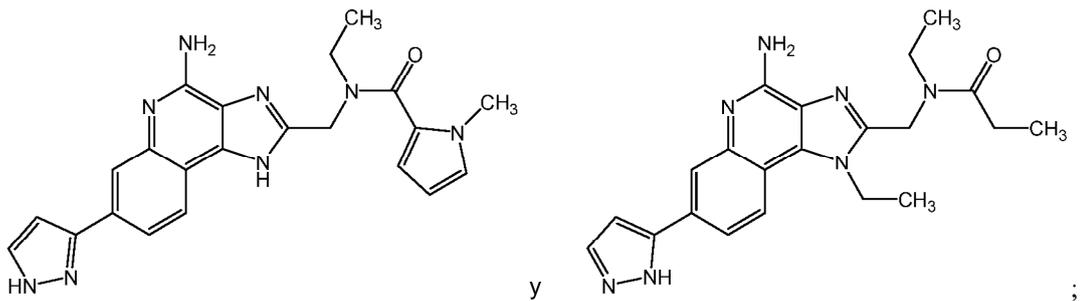
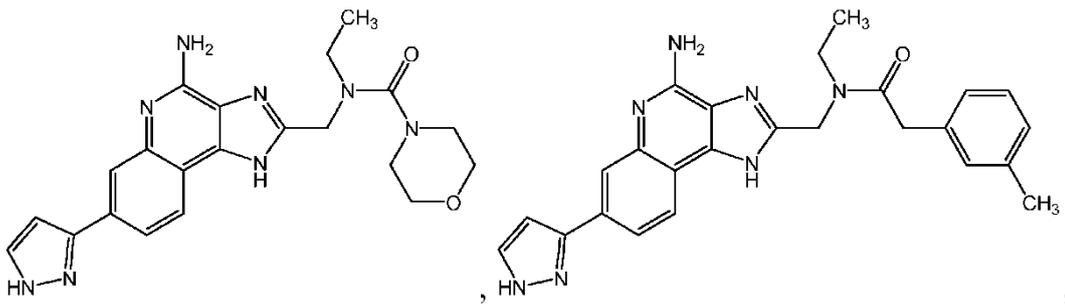
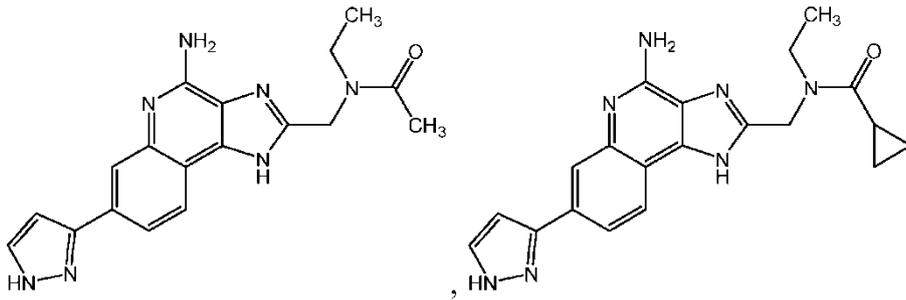
10





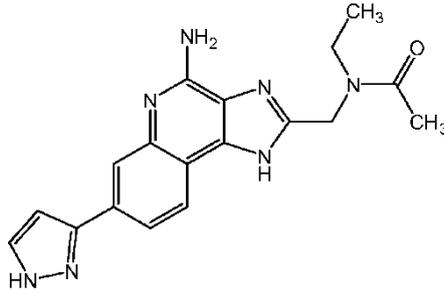
5 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En otro aspecto, el compuesto de la invención se selecciona entre:



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En otro aspecto, el compuesto de la invención es

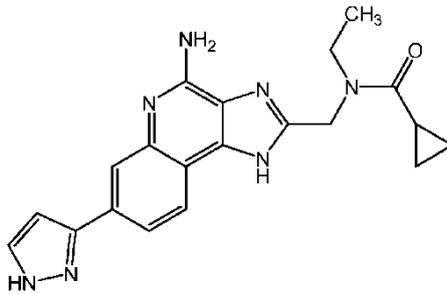


5

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

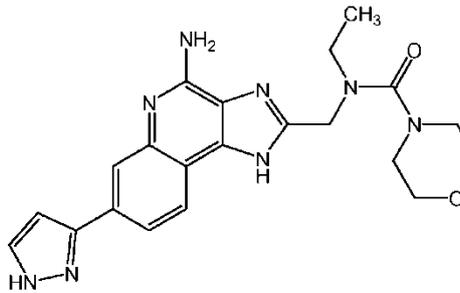
En otro aspecto, el compuesto de la invención es

10



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

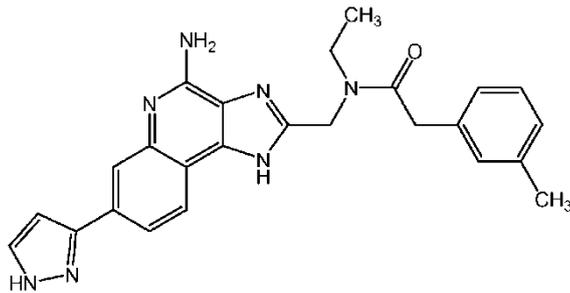
15 En otro aspecto, el compuesto de la invención es



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

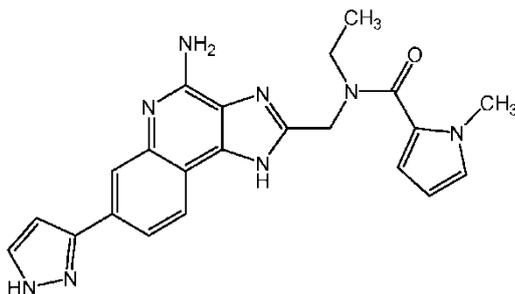
20

En otro aspecto, el compuesto de la invención es



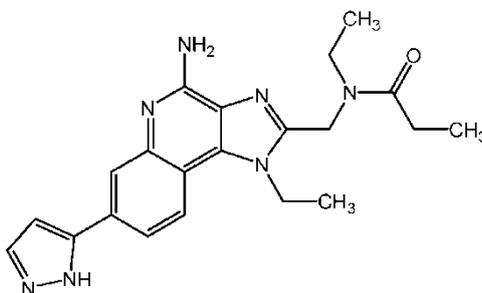
25 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otro aspecto, el compuesto de la invención es



5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otro aspecto, el compuesto de la invención es



10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto seleccionados entre los ejemplos ejemplificados o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

15 En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto seleccionado entre cualquier lista de subconjuntos de compuestos o un único compuesto entre los ejemplos representados dentro del alcance de cualquiera de los anteriores aspectos.

20 El experto en la materia reconocerá que algunas estructuras químicas descritas en este documento pueden estar representadas en papel por una o más formas de resonancia; o puede existir en una o más formas tautoméricas, incluso cuando cinéticamente, el experto reconoce que tales formas tautoméricas representan solo una porción muy pequeña de una muestra de tal o tales compuestos. Tales compuestos se contemplan claramente dentro del alcance de esta divulgación, aunque tales formas de resonancia o tautómeros no se representan explícitamente en el presente documento.

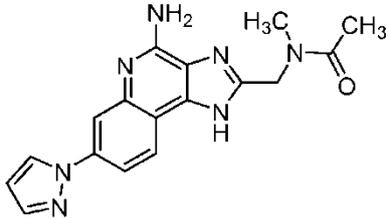
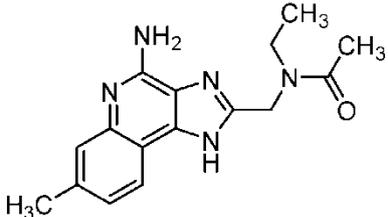
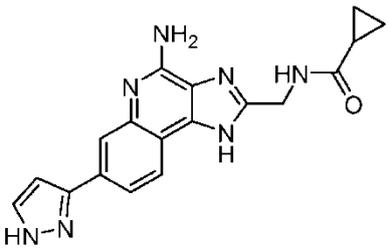
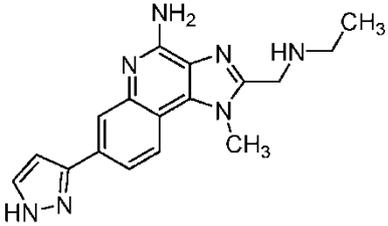
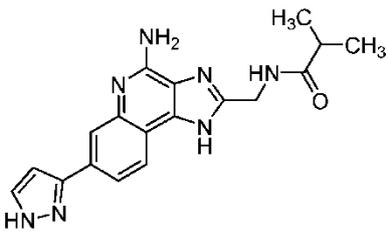
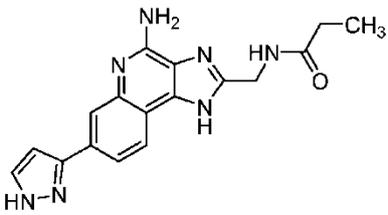
En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula II es un compuesto seleccionado de los compuestos de la Tabla 1 a continuación. Los ensayos biológicos usados para probar los compuestos se analizan en la sección de ejemplos. Clave para los intervalos de actividad: A = $\leq 1 \mu\text{M}$; B = $> 1 \mu\text{M}, \leq 20 \mu\text{M}$; C = $> 20 \mu\text{M}, \leq 100 \mu\text{M}$; D = $> 100 \mu\text{M}$.

30

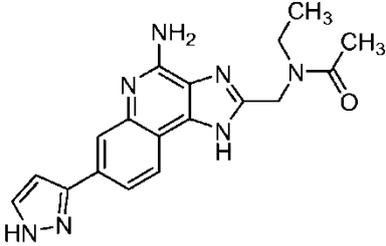
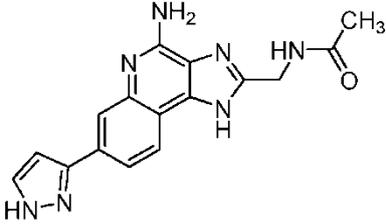
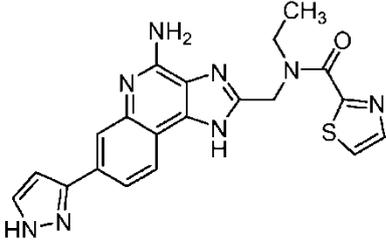
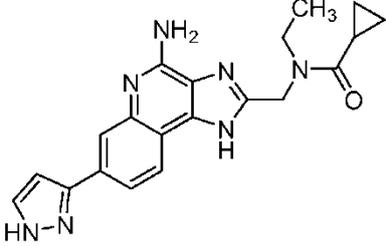
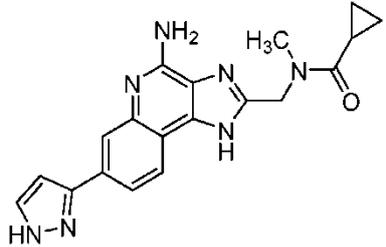
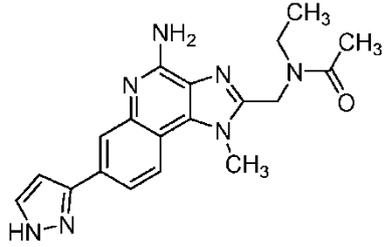
Tabla 1.

Estructura	Compuesto	CE ₅₀ agonista de hNLRP3 (μM)	CE ₅₀ de TLR7 (μM)	CE ₅₀ de TLR8 (μM)	CLEM [M+H] ⁺
	101	0,27	D	D	308,3

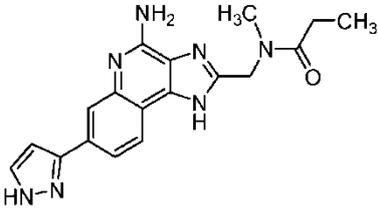
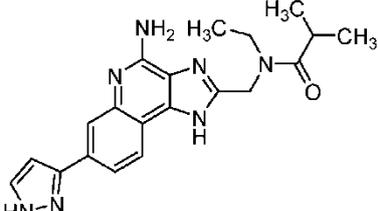
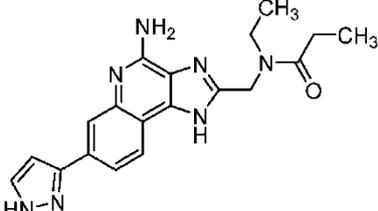
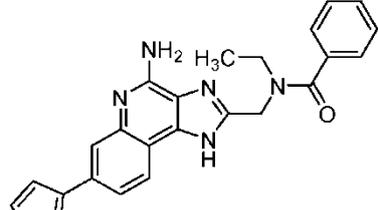
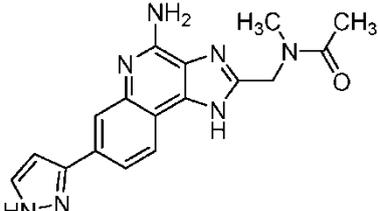
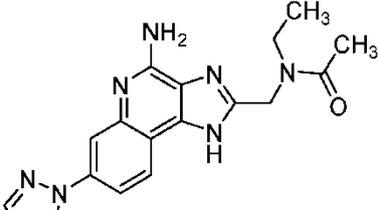
(continuación)

Estructura	Compuesto	CE ₅₀ agonista de hNLRP3 (μM)	CE ₅₀ de TLR7 (μM)	CE ₅₀ de TLR8 (μM)	CLEM [M+H] ⁺
	102	1,60	D	D	336,3
	104	0,60	D	D	298,1
	105	0,69			348,2
	106	0,70	D	D	322,1
	107	0,64			350,3
	111	0,72	D	D	336,3

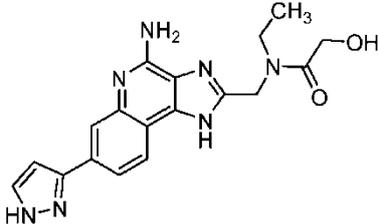
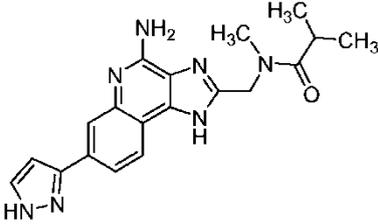
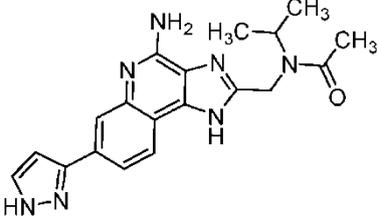
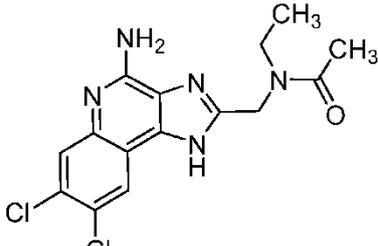
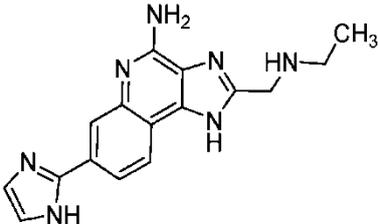
(continuación)

Estructura	Compuesto	CE ₅₀ agonista de hNLRP3 (μM)	CE ₅₀ de TLR7 (μM)	CE ₅₀ de TLR8 (μM)	CLEM [M+H] ⁺
	112	1,28	D	D	350,1
	113	0,56			322,3
	114	1,04	D	D	419,4
	118	1,36	D	D	376,2
	120	1,69	D	D	362,2
	121	1,82	D	D	364,2

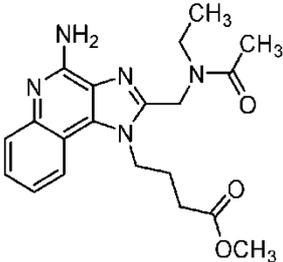
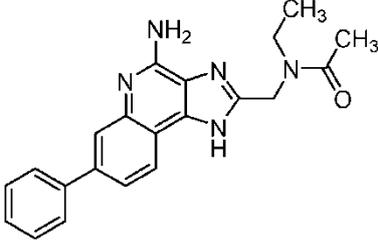
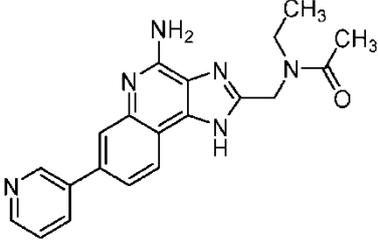
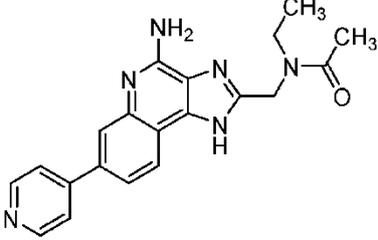
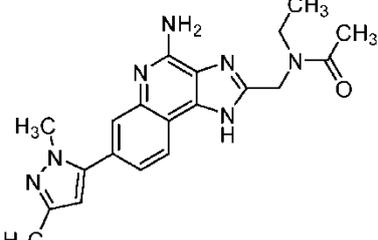
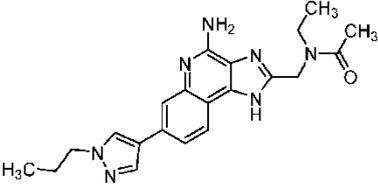
(continuación)

Estructura	Compuesto	CE ₅₀ agonista de hNLRP3 (μM)	CE ₅₀ de TLR7 (μM)	CE ₅₀ de TLR8 (μM)	CLEM [M+H] ⁺
	122	1,40	D	D	350,2
	123	1,9	D	D	376,2
	125	2,1	D	D	364,2
	126	2,1			412,4
	129	3,6	D	D	336,2
	132	3,5	D	D	350,9

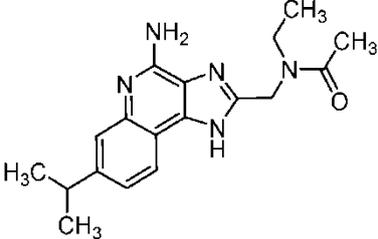
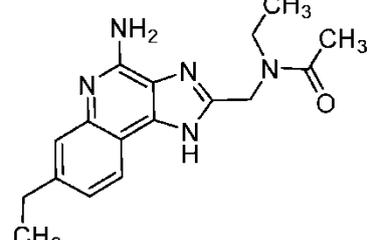
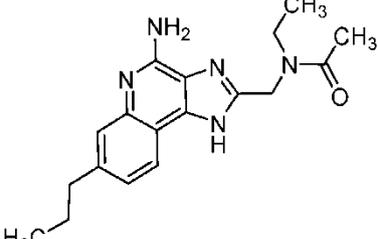
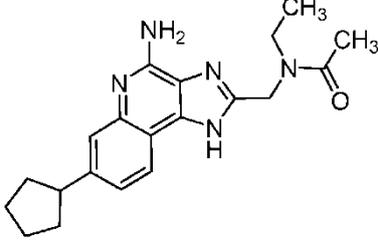
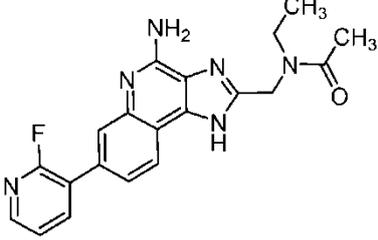
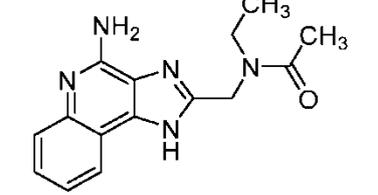
(continuación)

Estructura	Compuesto	CE ₅₀ agonista de hNLRP3 (μM)	CE ₅₀ de TLR7 (μM)	CE ₅₀ de TLR8 (μM)	CLEM [M+H] ⁺
	133	3,5			366,3
	136	4,8	D	D	362,2
	140	7,3	D	D	364,2
	154	16,1	D	C	272,0
	159	25,9	D	D	352,0
	162	42,0	D	D	308,3

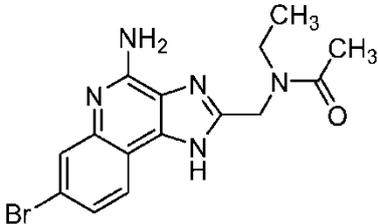
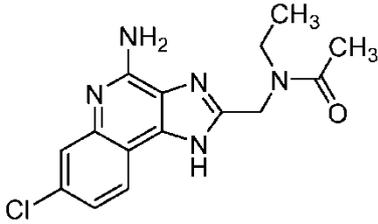
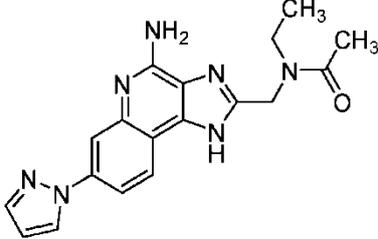
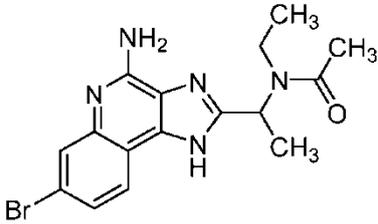
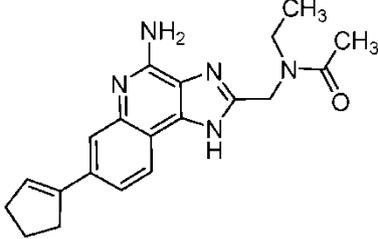
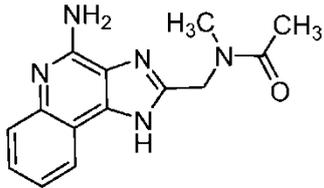
(continuación)

Estructura	Compuesto	CE ₅₀ agonista de hNLRP3 (μM)	CE ₅₀ de TLR7 (μM)	CE ₅₀ de TLR8 (μM)	CLEM [M+H] ⁺
	164	4,6	D	D	384,2
	165	0,19	D	D	360,2
	166	3,4	D	D	361,2
	167	58	D	D	361,2
	168	101	D	D	378,2
	169	92	D	D	392,2

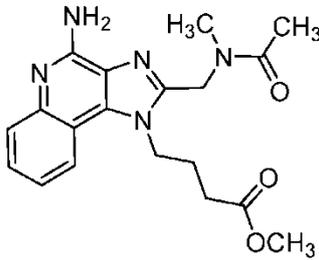
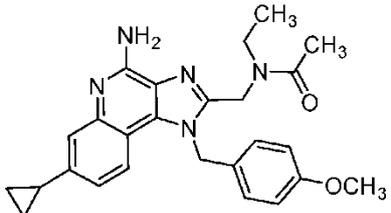
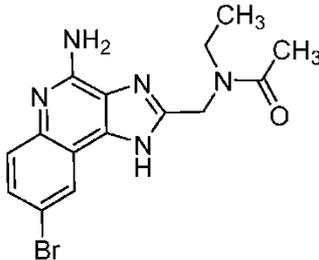
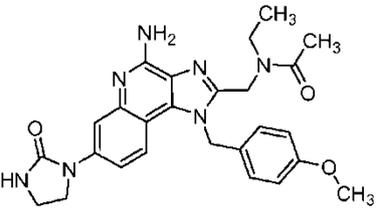
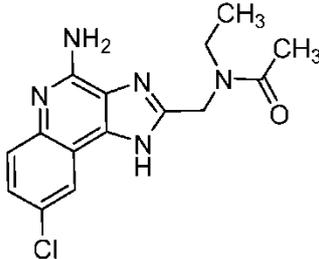
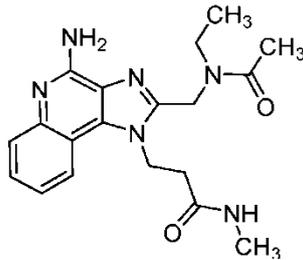
(continuación)

Estructura	Compuesto	CE ₅₀ agonista de hNLRP3 (μM)	CE ₅₀ de TLR7 (μM)	CE ₅₀ de TLR8 (μM)	CLEM [M+H] ⁺
	170	7,9	C	D	326,2
	171	3,2	B	D	312,2
	172	2,1	B	D	326,2
	173	0,84	D	D	352,2
	175	2,6	D	D	379,2
	176	25,7	D	D	284,1

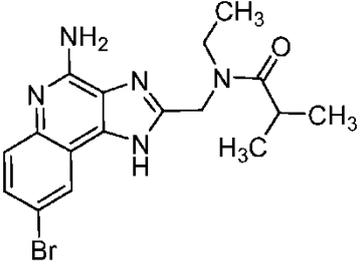
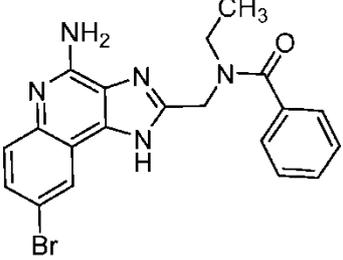
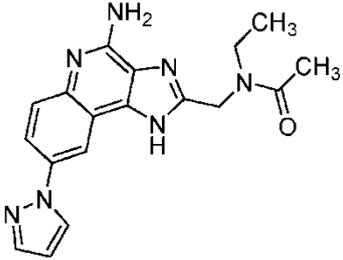
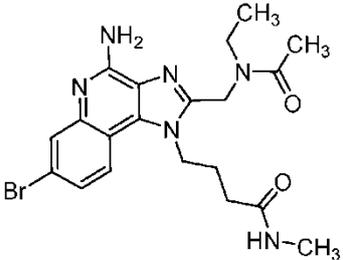
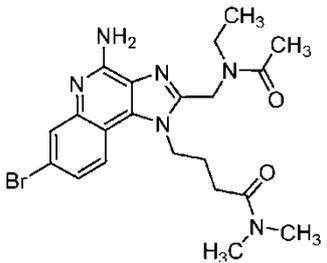
(continuación)

Estructura	Compuesto	CE ₅₀ agonista de hNLRP3 (μM)	CE ₅₀ de TLR7 (μM)	CE ₅₀ de TLR8 (μM)	CLEM [M+H] ⁺
	177	7,4	D	D	362,1
	179	12,5	D	D	318,1
	180	1,5	D	D	350,2
	182	5,9	D		376,1
	183	0,52	D	D	350,3
	187	64	B	C	270,2

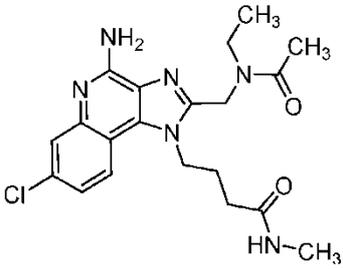
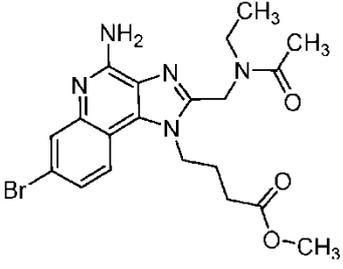
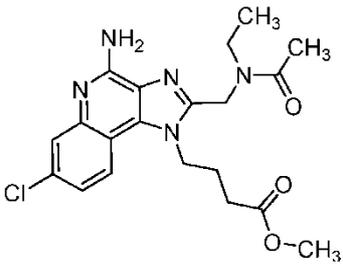
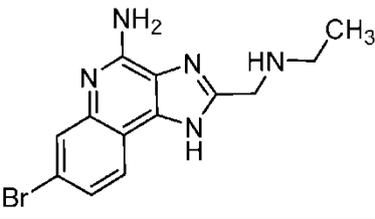
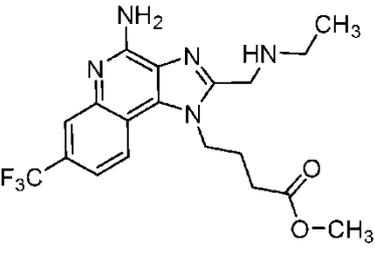
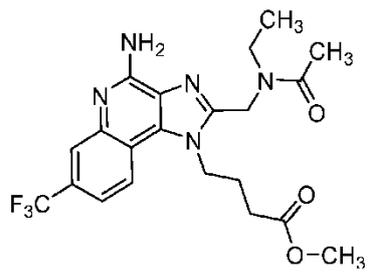
(continuación)

Estructura	Compuesto	CE ₅₀ agonista de hNLRP3 (μM)	CE ₅₀ de TLR7 (μM)	CE ₅₀ de TLR8 (μM)	CLEM [M+H] ⁺
	188	5,7	D	D	370,2
	190	10,3	D	D	444,4
	194	7,9	D	D	362,1
	196	32,7	D	D	488,2
	197	13,7	D	D	318,0
	199		D	D	369,3

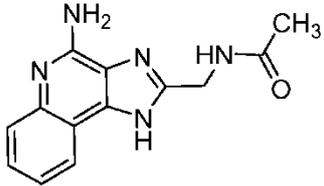
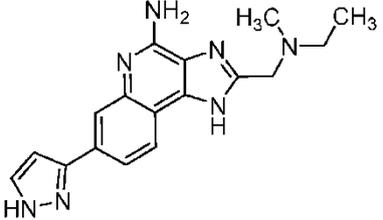
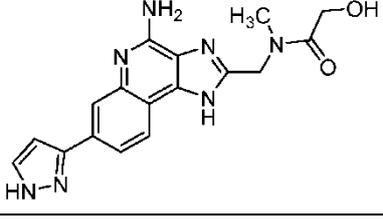
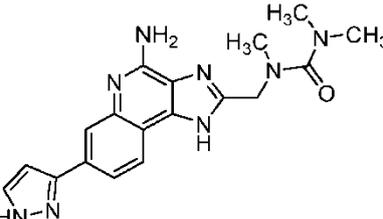
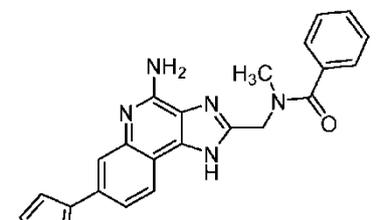
(continuación)

Estructura	Compuesto	CE ₅₀ agonista de hNLRP3 (μM)	CE ₅₀ de TLR7 (μM)	CE ₅₀ de TLR8 (μM)	CLEM [M+H] ⁺
	203	10,8	D	D	390,4
	204	6,7	D	D	424,0
	207	73	D	D	350,1
	210	61	D	D	463,2
	213	17,6	D	D	477,2

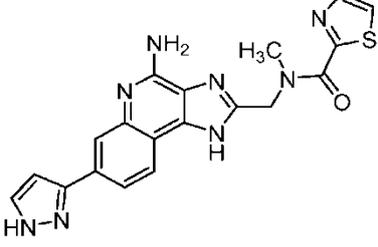
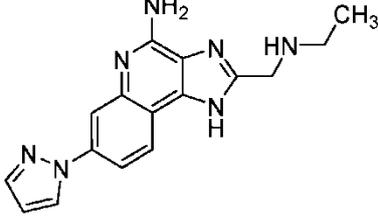
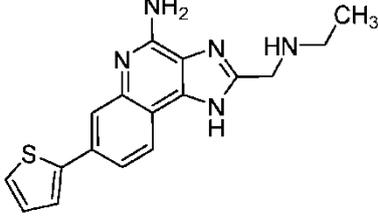
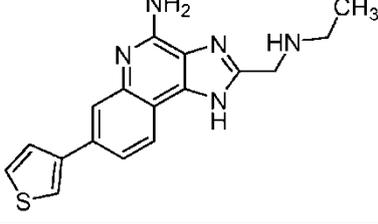
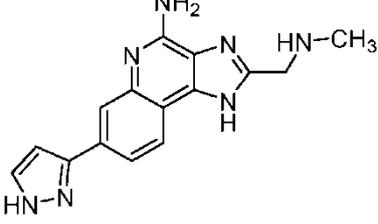
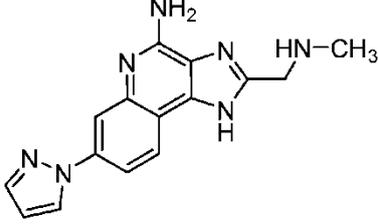
(continuación)

Estructura	Compuesto	CE ₅₀ agonista de hNLRP3 (μM)	CE ₅₀ de TLR7 (μM)	CE ₅₀ de TLR8 (μM)	CLEM [M+H] ⁺
	217	96	D	D	417,2
	218	1,2	D	D	464,2
	219	2,0	D	D	418,2
	225	10,9	D	B	321,9
	227	22,7	C	D	410,3
	229	12,3	D	D	452,2

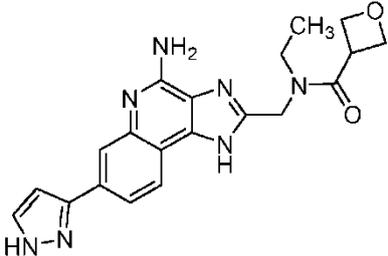
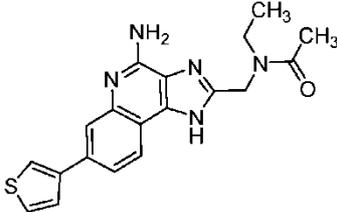
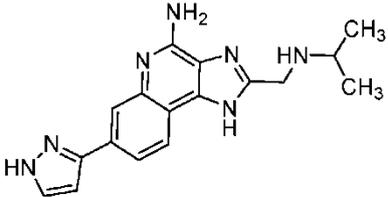
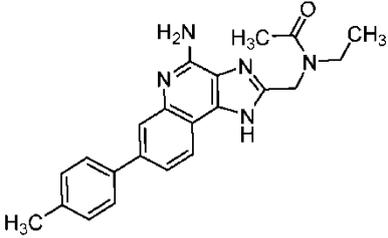
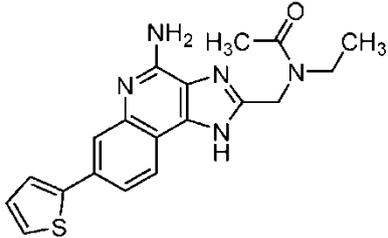
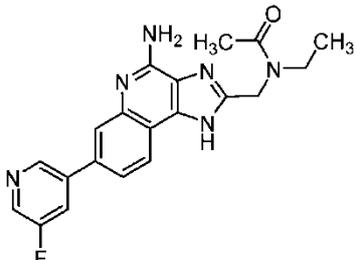
(continuación)

Estructura	Compuesto	CE ₅₀ agonista de hNLRP3 (μM)	CE ₅₀ de TLR7 (μM)	CE ₅₀ de TLR8 (μM)	CLEM [M+H] ⁺
	233	120	B	D	256,1
	348	0,89	D	D	308,0
	349	0,60	D	D	322,1
	370	4,8	D	D	352,3
	375	2,4	D	D	365,2
	376	3,6	D	D	398,3

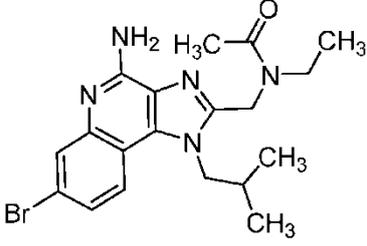
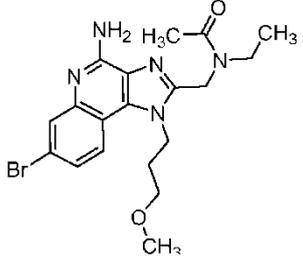
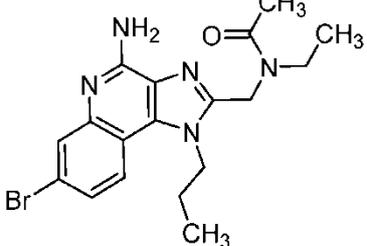
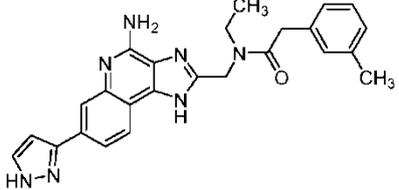
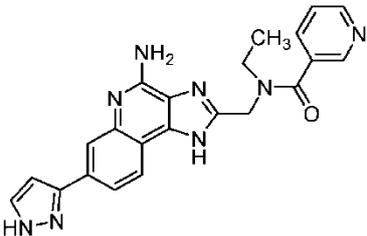
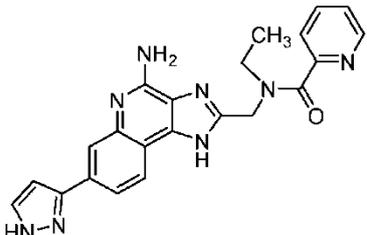
(continuación)

Estructura	Compuesto	CE ₅₀ agonista de hNLRP3 (μM)	CE ₅₀ de TLR7 (μM)	CE ₅₀ de TLR8 (μM)	CLEM [M+H] ⁺
	377	4,3	D	D	405,3
	398	1,22	D	D	308,3
	399	1,06	D	D	324,2
	400	1,79	D	D	324,2
	401	1,23	D	D	294,3
	402	1,31	D	D	294,3

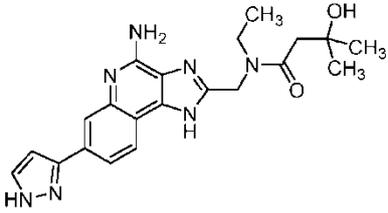
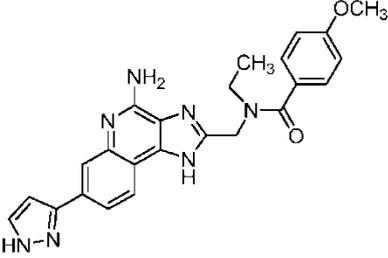
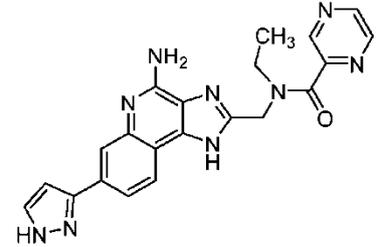
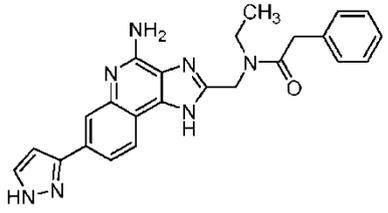
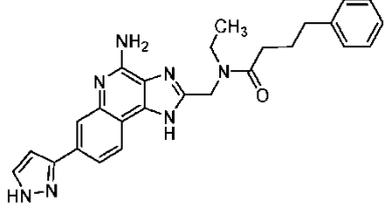
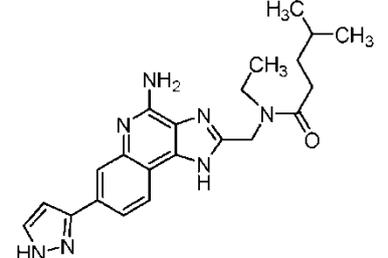
(continuación)

Estructura	Compuesto	CE ₅₀ agonista de hNLRP3 (μM)	CE ₅₀ de TLR7 (μM)	CE ₅₀ de TLR8 (μM)	CLEM [M+H] ⁺
	417	7,4	D	D	392,4
	419	0,91	D	D	366,3
	421	0,24			322,0
	422	0,28	>10	>10	374,1
	425	0,44	D		366,2
	427	5,0	D	D	379,0

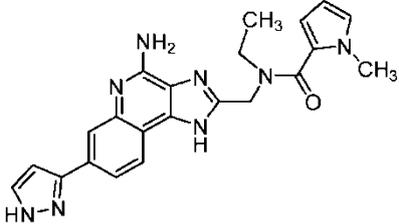
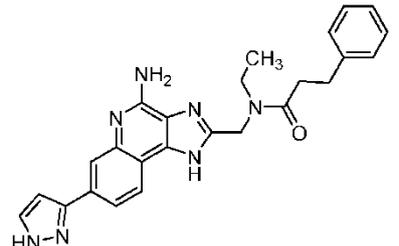
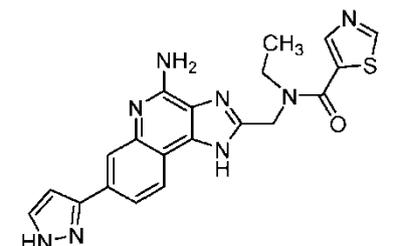
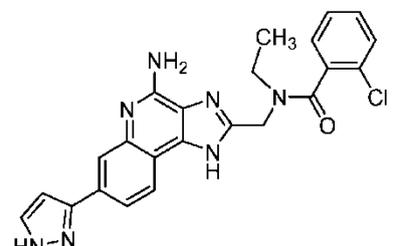
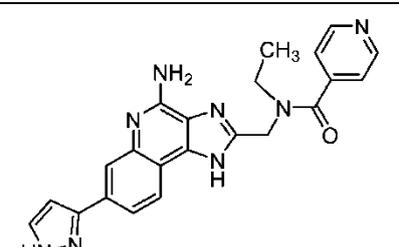
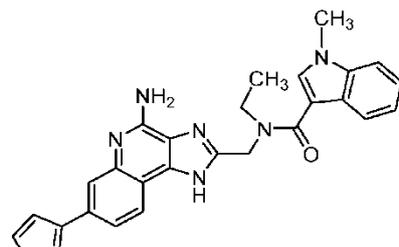
(continuación)

Estructura	Compuesto	CE ₅₀ agonista de hNLRP3 (μM)	CE ₅₀ de TLR7 (μM)	CE ₅₀ de TLR8 (μM)	CLEM [M+H] ⁺
	430	7,45	D	>10	418,1
	431	8,67	D	>10	434,1
	435	19,3	D		404,2
	437	1,1	D	D	440,4
	438	4,2	D	D	413,0
	439	5,7	D	D	413,2

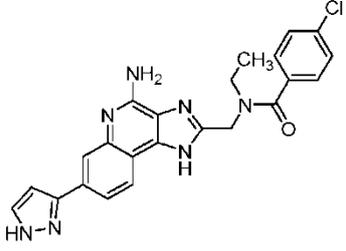
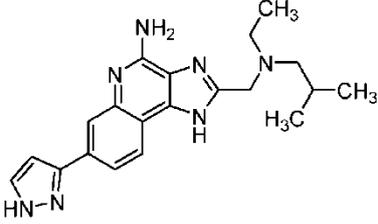
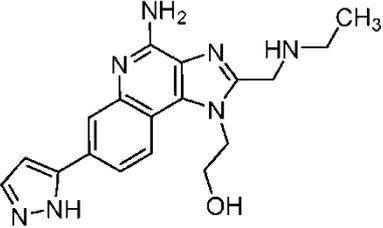
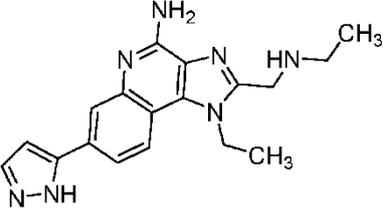
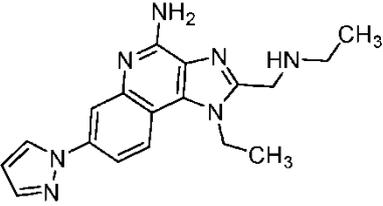
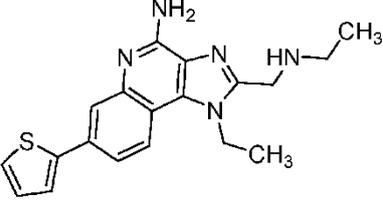
(continuación)

Estructura	Compuesto	CE ₅₀ agonista de hNLRP3 (μM)	CE ₅₀ de TLR7 (μM)	CE ₅₀ de TLR8 (μM)	CLEM [M+H] ⁺
	440	18,4	D	D	408,4
	441	0,69	D	>62	442,0
	442	2,6	D	D	414,0
	443	0,86	D	>62	426,0
	444	0,93	D	B	454,1
	445	0,74	D	>62	406,1

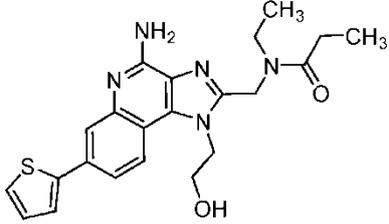
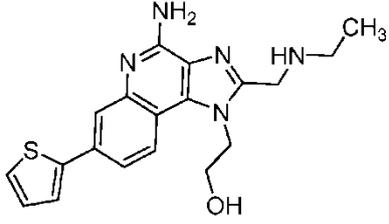
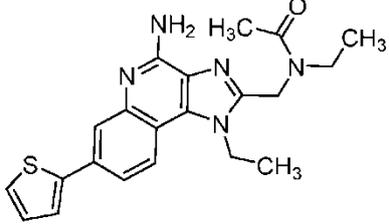
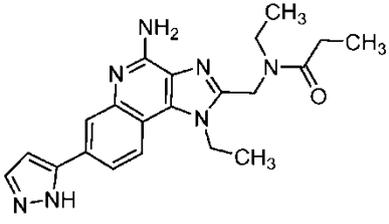
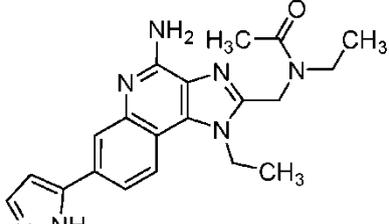
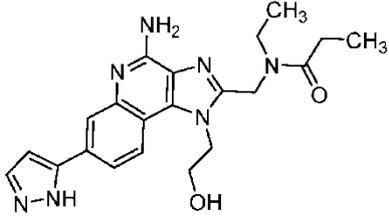
(continuación)

Estructura	Compuesto	CE ₅₀ agonista de hNLRP3 (μM)	CE ₅₀ de TLR7 (μM)	CE ₅₀ de TLR8 (μM)	CLEM [M+H] ⁺
	446	0,67	D	D	415,2
	447	1,5	D	B	440,2
	448	2,0	D	D	419,3
	449	0,90	D	C	446,0
	450	4,5	D	D	413,0
	451	1,3	D	C	465,2

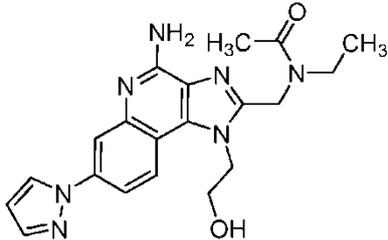
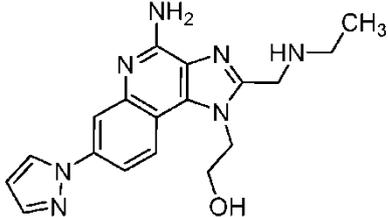
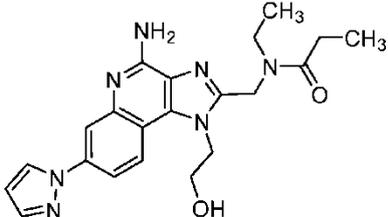
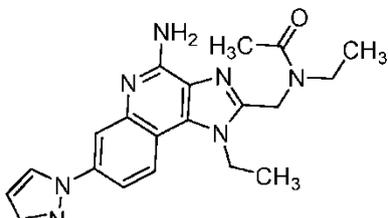
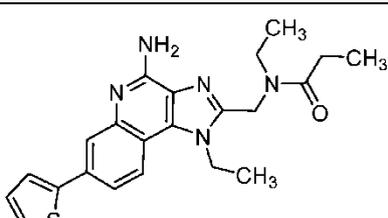
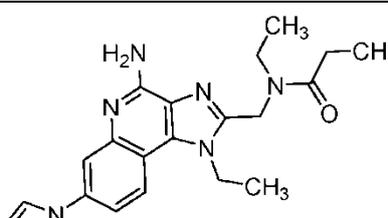
(continuación)

Estructura	Compuesto	CE ₅₀ agonista de hNLRP3 (μM)	CE ₅₀ de TLR7 (μM)	CE ₅₀ de TLR8 (μM)	CLEM [M+H] ⁺
	452	1,2	D	>62	446,0
	453	0,71	D	D	364,1
	462	5,5	D	D	352,3
	464	0,24	D	D	336,3
	467	1,2	D	D	336,3
	468	2,1	D	D	352,1

(continuación)

Estructura	Compuesto	CE ₅₀ agonista de hNLRP3 (μM)	CE ₅₀ de TLR7 (μM)	CE ₅₀ de TLR8 (μM)	CLEM [M+H] ⁺
	470	0,69	D	D	424,1
	471	1,2	D	D	368,1
	472	0,43	D	D	393,9
	473	0,22	D	D	392,3
	474	1,2	D	D	378,3
	475	23	D	D	408,1

(continuación)

Estructura	Compuesto	CE ₅₀ agonista de hNLRP3 (μM)	CE ₅₀ de TLR7 (μM)	CE ₅₀ de TLR8 (μM)	CLEM [M+H] ⁺
	476	6,1	D	D	394,1
	477	6,3	D	D	352,1
	478	3,7	D	D	408,1
	479	0,67	D	D	378,0
	480	1,9	D	D	408,0
	481	0,63	D	D	392,2

(continuación)

Estructura	Compuesto	CE ₅₀ agonista de hNLRP3 (μM)	CE ₅₀ de TLR7 (μM)	CE ₅₀ de TLR8 (μM)	CLEM [M+H] ⁺
	482	0,43	D	D	410,1

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Composiciones farmacéuticas y administración

5

General

Un compuesto de la invención (por ejemplo, un compuesto que modula (por ejemplo, agoniza o agoniza parcialmente) NLRP3, o una sal, y/o hidrato, y/o cocrystal, y/o una combinación de fármacos farmacéuticamente aceptable de los mismos) puede administrarse como una composición farmacéutica que incluye el compuesto y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, y opcionalmente uno o más agentes terapéuticos adicionales como se describe en el presente documento.

En algunas realizaciones, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención o una sal del mismo y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. En determinadas realizaciones, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. En determinadas realizaciones, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos de la invención pueden administrarse junto con uno o más excipientes farmacéuticamente convencionales. Los excipientes farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitación, intercambiadores de iones, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, sistemas de suministro de fármacos autoemulsionantes (SEDDS), tal como succinato de d- α -tocoferol polietilenglicol 1000, tensioactivos usados en formas de dosificación farmacéutica tales como Tweens, poloxámeros u otras matrices de suministro polimérico similares, proteínas séricas, tales como seroalbúmina humana, sustancias tampón tales como fosfatos, tris, glicina, ácido sórbico, sorbato potásico, mezclas de glicéridos parciales de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrolitos, tales como sulfato de protamina, hidrogenofosfato de disodio, hidrogenofosfato potásico, cloruro sódico, sales de zinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinilpirrolidona, sustancias a base de celulosa, polietilenglicol, carboximetilcelulosa sódica, poliácridatos, ceras, polímeros de bloque de polietileno-polioxipropileno y grasa de lana. Las ciclodextrinas como las α -, β y γ -ciclodextrina, o los derivados modificados químicamente como las hidroxialquilciclodextrinas, incluidas las 2 y 3-hidroxipropil- β -ciclodextrinas, u otros derivados solubilizados también pueden usarse para mejorar la administración de los compuestos descritos en el presente documento. Se pueden preparar formas de dosificación o composiciones que contienen una entidad química como se describe en el presente documento en el intervalo de 0,005 % al 100 % con el resto compuesto por un excipiente no tóxico. Las composiciones contempladas pueden contener del 0,001 %-100% de una entidad química proporcionada en el presente documento, en una realización, del 0,1-95 %, en otra realización, del 75-85 %, en una realización adicional, del 20-80 %. Los procedimientos reales de preparación de dichas formas farmacéuticas son conocidos o serán evidentes, para los expertos en la materia; por ejemplo, véase Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 22^a edición (Pharmaceutical Press, Londres, Reino Unido. 2012).

Vías de administración y componentes de composición

Los compuestos de la invención descritos en el presente documento o una composición farmacéutica de los mismos se pueden administrar al sujeto que los necesite por cualquier vía de administración aceptada. Las rutas de administración aceptables incluyen, pero sin limitación, bucal, cutánea, endocervical, endosinusal, endotraqueal, enteral, epidural, intersticial, intraabdominal, intraarterial, intrabronquial, intrabursal, intracerebral, intracisternal, intracoronaria, intradérmica, intraductal, intraduodenal, intradural, intraepidérmica, intraesofágica, intragástrica, intragingival, intraileal, intralinfática, intramedular, intrameningea, intramuscular, intraovárica, intraperitoneal, intraprostática, intrapulmonar, intrasinal, intraespinal, intrasinovial, intratesticular, intratecal, intratubular, intratumoral, intrauterina, intravascular, intravenosa, nasal, nasogástrica, oral, parenteral, percutánea, peridural, rectal, respiratoria

(inhalación), subcutánea, sublingual, submucosa, tópica, transdérmica, transmucosa, transtraqueal, ureteral, uretral y vaginal. En determinadas realizaciones, una vía de administración preferida es parenteral (por ejemplo, intratumoral). En determinadas realizaciones, una vía preferida de administración es sistémica.

5 Las composiciones pueden formularse para administración parenteral, por ejemplo, formularse para inyección por vía intravenosa, intramuscular, subcutánea o incluso intraperitoneal. Normalmente, tales composiciones pueden prepararse como inyectables, ya sea como soluciones líquidas o suspensiones; también se pueden preparar formas sólidas adecuadas para su uso para preparar soluciones o suspensiones tras la adición de un líquido antes de la inyección; y las preparaciones también se pueden emulsionar. La preparación de tales formulaciones será conocida por los expertos en la materia a la luz de la presente divulgación.

15 Las formas farmacéuticas adecuadas para uso inyectable incluyen soluciones o dispersiones acuosas estériles; incluyendo las formulaciones aceite de sésamo, aceite de cacahuete o propilenglicol acuoso; y polvos estériles para la preparación improvisada de soluciones o dispersiones inyectables estériles. En todos los casos, la forma debe ser estéril y debe ser fluida en la medida en que pueda inyectarse fácilmente. También debe ser estable en las condiciones de fabricación y almacenamiento, y debe conservarse frente a la acción contaminante de microorganismos, tales como bacterias y hongos.

20 El vehículo puede ser también un disolvente o medio de dispersión que contiene, por ejemplo, agua, etanol, poliol (por ejemplo, glicerol, propilenglicol y polietilenglicol líquido, y similares), mezclas adecuadas de los mismos, y aceites vegetales. La fluidez apropiada puede mantenerse, por ejemplo, mediante el uso de un recubrimiento, tal como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula necesario en el caso de una dispersión y mediante el uso de tensioactivos. La prevención de la acción de microorganismos puede conseguirse mediante diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido sórbico, timerosal y similares. En muchos casos, será preferible incluir agentes isotónicos, por ejemplo, azúcares o cloruro de sodio. Puede obtenerse absorción prolongada de las composiciones inyectables mediante el uso en las composiciones de agentes que retardan la absorción, por ejemplo, monoestearato de aluminio y gelatina.

30 Las soluciones inyectables estériles se preparan incorporando los compuestos activos en la cantidad necesaria en el disolvente apropiado con otros diversos ingredientes enumerados anteriormente, según sea necesario, seguido de esterilización por filtración. Generalmente, las dispersiones se preparan incorporando los diversos principios activos esterilizados en un vehículo estéril que contiene el medio de dispersión básico y los otros ingredientes necesarios de los enumerados anteriormente. En el caso de polvos estériles para la preparación de soluciones inyectables estériles, los métodos preferidos de preparación son las técnicas de secado al vacío y liofilización, que producen un polvo del principio activo, más cualquier ingrediente adicional deseado de una solución previamente filtrada estéril del mismo.

40 Las inyecciones intratumorales se tratan, por ejemplo, en Lammers, et al., "Effect of Intratumoral Injection on the Biodistribution and the Therapeutic Potential of HPMA Copolymer-Based Drug Delivery Systems " Neoplasia. 10: 788-795(2006).

45 Los excipientes farmacológicamente aceptables utilizables en la composición rectal como un gel, crema, enema o supositorio rectal, incluyen, sin limitación, uno cualquiera o más de glicéridos de manteca de cacao, polímeros sintéticos, tales como polivinilpirrolidona, PEG (como pomadas de PEG), glicerina, gelatina glicerizada, aceites vegetales hidrogenados, poloxámeros, mezclas de polietilenglicoles de diversos pesos moleculares y ésteres de ácido graso de polietilenglicol vaselina, lanolina anhidra, aceite de hígado de tiburón, sacarinato de sodio, mentol, aceite de almendras dulces, sorbitol, benzoato de sodio, anóxidos SBN, aceite esencial de vainilla, aerosol, parabenos en fenoxietanol, metil p-oxibenzoato de sodio, p-oxibenzoato de propilo de sodio, dietilamina, carbómeros, carbopol, metiloxibenzoato, éter de macrogol cetostearilo, caprilocaproilo de cocoilo, alcohol isopropílico, propilenglicol, parafina líquida, goma de xantano, carboximetabisulfito, edetato de sodio, benzoato de sodio, metabisulfito de potasio, extracto de semilla de pomelo, metil sulfonil metano (MSM), ácido láctico, glicina, vitaminas, tal como vitamina A y E, y acetato de potasio.

55 En determinadas realizaciones, los supositorios se pueden preparar mezclando las entidades químicas descritas en el presente documento con excipientes o vehículos no irritantes adecuados, tales como manteca de cacao, polietilenglicol o una cera para supositorio que son sólidos a temperatura ambiente pero líquidos a temperatura corporal y, por lo tanto, se derretirán en el recto y liberarán el compuesto activo. En otras realizaciones, las composiciones para administración rectal están en forma de enema.

60 En otras realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento o una composición farmacéutica de los mismos son adecuados para la administración local al tracto digestivo o GI mediante administración oral (por ejemplo, formas de dosificación sólidas o líquidas).

65 Las formas farmacéuticas sólidas para la administración oral incluyen cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos y gránulos. En dichas formas farmacéuticas sólidas, la entidad química se mezcla con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, tales como citrato de sodio o fosfato dicálcico y/o: a) cargas o expansores, tales

como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y ácido silícico, b) aglutinantes, tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa y goma arábica, c) humectantes tales como glicerol, d) agentes disgregantes tales como agar-agar, carbonato de calcio, almidón de patata o tapioca, ácido algínico, determinados silicatos y carbonato de sodio, e) agentes retardantes de la solución, tales como parafina, f) aceleradores de la absorción, tales como compuestos de amonio cuaternario, g) agentes humectantes, tales como, por ejemplo, alcohol cetílico y monoestearato de glicerol, h) absorbentes, tales como caolín y arcilla bentonita e i) lubricantes, tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, lauril sulfato de sodio y mezclas de los mismos. En el caso de las cápsulas, comprimidos y píldoras, la forma farmacéutica puede comprender agentes tamponantes. También pueden emplearse composiciones sólidas de tipo similar como cargas en cápsulas rellenas de gelatina blanda y dura usando excipientes tales como lactosa o azúcar de la leche, así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares.

En una realización, las composiciones tomarán la forma de una forma de dosificación unitaria, tal como una píldora o comprimido y, por lo tanto, la composición puede contener, junto con una entidad química provista en el presente documento, un diluyente, tal como lactosa, sacarosa, fosfato dicálcico o similares; un lubricante, tal como estearato de magnesio o similar; y un aglutinante, tal como almidón, goma de acacia, polivinilpirrolidina, gelatina, celulosa, derivados de celulosa o similares. En otra forma de dosificación sólida, un polvo, marume, solución o suspensión (por ejemplo, en carbonato de propileno, aceites vegetales, PEG, poloxámero 124 o triglicéridos) se encapsula en una cápsula (cápsula base de gelatina o celulosa). También se contemplan formas de dosificación unitarias en donde una o más entidades químicas proporcionadas en el presente documento o agentes activos adicionales están físicamente separados; por ejemplo, cápsulas con gránulos (o comprimidos en una cápsula) de cada fármaco; comprimidos de dos capas; cápsulas de gel de dos compartimentos, etc. También se contemplan formas de dosificación oral de recubrimiento entérico o de liberación retardada.

Otros compuestos fisiológicamente aceptables incluyen agentes humectantes, agentes emulsionantes, agentes dispersantes o conservantes que son particularmente útiles para prevenir el crecimiento o la acción de microorganismos. Varios conservantes son bien conocidos e incluyen, por ejemplo, fenol y ácido ascórbico.

En ciertas realizaciones, los excipientes son estériles y generalmente libres de materia indeseable. Estas composiciones pueden esterilizarse mediante técnicas de esterilización convencionales bien conocidas. Para varios excipientes de la forma de dosificación oral, tales como comprimidos y cápsulas, no se requiere esterilidad. El patrón USP/NF suele ser suficiente.

En determinadas realizaciones, las formas farmacéuticas orales sólidas pueden incluir además uno o más componentes que predisponen química y/o estructuralmente la composición para la administración de la entidad química al estómago o al tracto gastrointestinal inferior; por ejemplo, el colon ascendente y/o el colon transverso y/o el colon distal y/o el intestino delgado. Se describen técnicas de formulación a modo de ejemplo en, por ejemplo, Filipski, K.J., et al., Current Topics in Medicinal Chemistry, 2013, 13, 776-802, que se incorpora en el presente documento a modo de referencia en su totalidad.

Los ejemplos incluyen técnicas dirigidas al tracto GI superior, por ejemplo, Accordion Pill (Intec Pharma), cápsulas flotantes y materiales capaces de adherirse a las paredes mucosas.

Otros ejemplos incluyen técnicas dirigidas al tracto GI inferior. Para apuntar a varias regiones en el tracto intestinal, se encuentran disponibles varios recubrimientos y excipientes entéricos/sensibles al pH. Estos materiales son normalmente polímeros diseñados para disolverse o erosionarse a intervalos de pH específicos, seleccionados basándose en la región GI en donde se desea liberar el fármaco. Estos materiales también funcionan para proteger los medicamentos lábiles al ácido del fluido gástrico o limitar la exposición en casos en donde el principio activo puede ser irritante para el GI superior (por ejemplo, series de ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, coatérico (ftalato de acetato de polivinilo), acetato ftalato de celulosa, acetato succinato de hidroxipropil metilcelulosa, serie Eudragit (copolímeros de ácido metacrílico-metacrilato de metilo) y Marcoat). Otras técnicas incluyen formas de dosificación que responden a la flora local en el tracto gastrointestinal, cápsulas de administración en el colon controlada por presión y Pulsincap.

Las composiciones oculares pueden incluir, sin limitación, uno o más de cualquiera de los siguientes: viscógenos (por ejemplo, carboximetilcelulosa, Glicerina, polivinilpirrolidona, polietilenglicol); estabilizantes (por ejemplo, Pluronic (copolímeros tribloque), ciclodextrinas); conservantes (por ejemplo, cloruro de benzalconio, ETDA, SofZia (ácido bórico, propilenglicol, sorbitol y cloruro de cinc; Alcon Laboratories, Inc.), Purite (complejo de oxícloro estabilizado; Allergan, Inc.)).

Las composiciones tópicas pueden incluir pomadas y cremas. Las pomadas son preparaciones semisólidas que normalmente están basadas en vaselina u otros derivados del petróleo. Las cremas que contienen el agente activo seleccionado son normalmente emulsiones líquidas viscosas o semisólidas, a menudo de aceite en agua o de agua en aceite. Las bases de crema son normalmente lavables con agua y contienen una fase oleosa, un emulsionante y una fase acuosa. La fase oleosa, también a veces llamada la fase "interna", generalmente está compuesta por vaselina y un alcohol graso, tal como alcohol cetílico o estearílico; la fase acuosa generalmente, aunque no

necesariamente, excede la fase oleosa en volumen y generalmente contiene un humectante. El emulsionante en una formulación de crema es generalmente un tensioactivo no iónico, aniónico, catiónico o anfotérico. Al igual que con otros transportadores o vehículos, una base de pomada debe ser inerte, estable, no irritante y no sensibilizante.

- 5 En cualquiera de las realizaciones anteriores, las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento pueden incluir uno o más de los siguientes: lípidos, vesículas multilamelares reticuladas entre bicapas, nanopartículas o micropartículas a base de poli(ácido D,L-láctico-coglicólico) [PLGA] biodegradables a base o a base de poli anhídrido, y bicapas lipídicas soportadas por partículas nanoporosas.

10 *Dosificaciones*

Las dosis pueden variar dependiendo del requerimiento del paciente, la gravedad de la afección que se está tratando y el compuesto particular que se está empleando. La determinación de la dosificación adecuada para una situación en particular puede ser determinada por un experto en las técnicas médicas. La dosis diaria total se puede dividir y administrar en porciones durante todo el día o por medios que proporcionen un suministro continuo.

- 15 En algunas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento se administran a una dosis de aproximadamente 0,001 mg/kg a aproximadamente 500 mg/kg (por ejemplo, de aproximadamente 0,001 mg/kg a aproximadamente 200 mg/kg; de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 200 mg/kg; de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 150 mg/kg; de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg; de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 50 mg/kg; de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg; de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 5 mg/kg; de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 1 mg/kg; de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 0,5 mg/kg; de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 0,1 mg/kg; de aproximadamente 0, 1 mg/kg a aproximadamente 200 mg/kg; de aproximadamente 0, 1 mg/kg a aproximadamente 150 mg/kg; de aproximadamente 0, 1 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg; de aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 50 mg/kg; de aproximadamente 0, 1 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg; de aproximadamente 0, 1 mg/kg a aproximadamente 5 mg/kg; de aproximadamente 0, 1 mg/kg a aproximadamente 1 mg/kg; de aproximadamente 0, 1 mg/kg a aproximadamente 0,5 mg/kg).

30 *Regímenes*

Las dosis anteriores pueden administrarse diariamente (por ejemplo, como una dosis única o como dos o más dosis divididas) o no diariamente (por ejemplo, en días alternos, cada dos días, cada tres días, una vez a la semana, dos veces a la semana, una vez cada dos semanas, una vez al mes).

- 40 El período de administración de un compuesto descrito en el presente documento puede ser de 1 día, 2 días, 3 días, 4 días, 5 días, 6 días, 7 días, 8 días, 9 días, 10 días, 11 días, 12 días, 13 días, 14 días, 3 semanas, 4 semanas, 5 semanas, 6 semanas, 7 semanas, 8 semanas, 9 semanas, 10 semanas, 11 semanas, 12 semanas, 4 meses, 5 meses, 6 meses, 7 meses, 8 meses, 9 meses, 10 meses, 11 meses, 12 meses o más. Un período durante el cual se detiene la administración puede ser de 1 día, 2 días, 3 días, 4 días, 5 días, 6 días, 7 días, 8 días, 9 días, 10 días, 11 días, 12 días, 13 días, 14 días, 3 semanas, 4 semanas, 5 semanas, 6 semanas, 7 semanas, 8 semanas, 9 semanas, 10 semanas, 11 semanas, 12 semanas, 4 meses, 5 meses, 6 meses, 7 meses, 8 meses, 9 meses, 10 meses, 11 meses, 12 meses o más. Se puede administrar un compuesto terapéutico a un individuo durante un período de tiempo seguido de un período de tiempo separado. Por ejemplo, se puede administrar un compuesto terapéutico durante un primer período y un segundo período después del primer período, con la administración detenida durante el segundo período, seguido de un tercer período donde se inicia la administración del compuesto terapéutico y luego un cuarto período después del tercer período donde se detiene la administración. El período de administración de un compuesto terapéutico seguido de un período en donde se detiene la administración puede repetirse durante un período de tiempo determinado o indeterminado.

Métodos de tratamiento

- 55 Se proporcionan los compuestos de la invención que pueden usarse en métodos para tratar a un sujeto que tiene una afección, enfermedad o trastorno en donde un aumento en la señalización de NLRP3 puede corregir una deficiencia en la actividad inmunitaria innata (por ejemplo, una afección, enfermedad o trastorno asociado con una respuesta inmunitaria insuficiente) que contribuye a la patología y/o síntomas y/o progresión de la afección, se proporcionan enfermedades o trastornos (por ejemplo, cáncer).

60 *Indicaciones*

En cualquiera de los métodos descritos en el presente documento, el sujeto puede tener un cáncer. En algunos ejemplos de cualquiera de los métodos descritos en el presente documento, se ha identificado que el mamífero tiene cáncer o se le ha diagnosticado cáncer.

- 65 Los ejemplos no limitantes de cáncer incluyen: leucemia mieloide aguda, carcinoma adrenocortical, sarcoma de

Kaposi, linfoma, cáncer de ano, cáncer del apéndice, tumor teratoideo/rabdoideo, carcinoma de células basales, cáncer del conducto biliar, cáncer de vejiga, cáncer de huesos, cáncer cerebral, cáncer de mama, tumores bronquiales, tumores carcinoides, tumores cardíacos, cáncer de cuello uterino, cordoma, leucemia linfocítica crónica, neoplasias mieloproliferativas crónicas, cáncer de colon, cáncer colorrectal, craneofaringioma, cáncer del conducto biliar, cáncer de endometrio, ependimoma, cáncer de esófago, estesioblastoma, sarcoma de Ewing, cáncer ocular, cáncer de las trompas de Falopio, cáncer de vesícula biliar, tumor carcinoide gastrointestinal, tumor estromal gastrointestinal, tumor de células germinales, tricoleucemia, cáncer de cabeza y cuello, cáncer cardíaco, cáncer de hígado, cáncer de hipofaringe, cáncer de páncreas, cáncer de riñón, cáncer de laringe, leucemia mielógena crónica, cáncer de labios y de la cavidad oral, cáncer de pulmón, melanoma, carcinoma de células de Merkel, mesotelioma, cáncer de boca, cáncer oral, osteosarcoma, cáncer de ovario, cáncer de pene, cáncer faríngeo, cáncer de próstata, cáncer de recto, cáncer de glándula salival, cáncer de piel, cáncer del intestino delgado, sarcoma de tejidos blandos, cáncer de testículo, cáncer de garganta, cáncer de tiroides, cáncer de uretra, cáncer de útero, cáncer vaginal y cáncer vulvar.

15 En determinadas realizaciones, los ejemplos no limitantes de cáncer incluyen: cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer de recto, cáncer colorrectal, cáncer pancreático y cáncer de próstata.

Los métodos para diagnosticar que un sujeto tiene cáncer o identificar un mamífero que tiene cáncer son bien conocidos en la técnica. Por ejemplo, un profesional médico (por ejemplo, un médico, un asistente médico o un técnico) pueden diagnosticar el cáncer en un mamífero al observar uno o más síntomas de cáncer en un mamífero. Los ejemplos no limitantes de síntomas de cáncer incluyen: fatiga, bultos o área de engrosamiento palpada debajo de la piel, cambios de peso, ictericia, oscurecimiento o enrojecimiento de la piel, llagas que no sanan, cambios en lunares existentes, cambios en los hábitos intestinales o vesicales, tos persistente o dificultad para respirar, dificultad para tragar, ronquera, indigestión o molestias persistentes después de comer, dolor muscular o articular inexplicado persistente, fiebres o sudores nocturnos inexplicados persistentes y hemorragias o hematomas inexplicados. Los métodos para diagnosticar que un sujeto tiene cáncer o identificar a un sujeto que tiene cáncer pueden incluir además realizar una o más pruebas de diagnóstico (por ejemplo, realizar una o más pruebas de diagnóstico en una biopsia o una muestra de sangre).

30 En algunos ejemplos de cualquiera de los métodos descritos en el presente documento, un sujeto puede ser un sujeto que tiene un cáncer, un sujeto diagnosticado con cáncer o un sujeto en donde se ha identificado un cáncer que no ha respondido a un tratamiento para cáncer administrado previamente. En la técnica se conocen pruebas de diagnóstico para diagnosticar que un sujeto tiene cáncer o identificar un mamífero que tiene cáncer.

35 Los compuestos de la invención se pueden usar en un método de tratamiento de cáncer, en donde el cáncer puede ser cualquier cáncer que no provoque una respuesta óptima del sistema inmunitario innato.

El sistema inmunitario innato se refiere a una parte del sistema inmunitario que consiste en células que reaccionan a amenazas para el organismo, como infecciones o cáncer de una manera no específica de antígeno y estimulan el sistema inmunitario adaptativo específico de antígeno. En general, la eliminación completa de la amenaza y la protección duradera (= inmunidad) requiere la actividad del sistema inmunitario adaptativo específico de antígeno que a su vez depende de la estimulación del sistema inmunitario innato.

Los compuestos de la invención se pueden usar en un método de tratamiento de cáncer, en donde el cáncer se selecciona basándose en la resistencia a la inhibición del punto de control de los linfocitos T, ya sea independiente del tipo de cáncer y basado en la falta de respuesta a la terapia previa con inhibidores del punto de control de los linfocitos T o basado en el tipo de cáncer que generalmente es resistente a la terapia con inhibidores del punto de control de los linfocitos T, tal como el cáncer de mama positivo a receptores hormonales, cáncer rectal o de colon con estabilidad de microsatélites, cáncer pancreático y cáncer de próstata.

Los compuestos de la invención pueden usarse en un método para tratar el cáncer que comprende un agonista de NLRP3 de la presente invención para tratar tumores no inflamados con baja infiltración de linfocitos T CD8+ para mejorar la inmunogenicidad del tumor y estimular respuestas inflamatorias. Por ejemplo, los compuestos pueden usarse para tratar un tumor sólido basado en los resultados de una biopsia que demostró una baja infiltración de linfocitos T CD8+ o una baja expresión de genes producidos por linfocitos T CD8+.

La resistencia a la inhibición del punto de control de linfocitos T se refiere a la progresión del cáncer durante la terapia o la falta de respuesta en los 6 meses de la terapia de acuerdo con los criterios de respuesta de consenso para el cáncer respectivo, tal como RECIST1.1 para la mayoría de los tumores sólidos.

La infiltración de linfocitos T se refiere al porcentaje de linfocitos T de todas las células nucleadas por inmunohistoquímica de muestras de biopsia tumoral.

La infiltración de linfocitos T CD8+ se refiere al porcentaje de células CD8+ de todas las células nucleadas por inmunohistoquímica de muestras de biopsia tumoral.

Además de la inmunohistoquímica para cuantificar los linfocitos T CD8+ en muestras de biopsia, la expresión de genes producidos por los linfocitos T CD8+, como el interferón- γ , puede medirse cuantificando el ARNm utilizando, por ejemplo, la secuenciación de la próxima generación e informar sobre la infiltración de linfocitos T CD8+. Varios grupos están desarrollando umbrales para la infiltración baja y alta de linfocitos T CD8+ por inmunohistoquímica de las técnicas de cuantificación de ARNm y tienen en cuenta el espectro de infiltración de linfocitos T CD8+ en los cánceres, así como para cánceres específicos.

En cualquiera de los métodos descritos en el presente documento, el sujeto puede tener una enfermedad infecciosa. En algunos ejemplos de cualquiera de los métodos descritos en el presente documento, se ha identificado que el sujeto tiene una enfermedad infecciosa o se le ha diagnosticado una enfermedad infecciosa. Por ejemplo, una enfermedad infecciosa puede estar causada por una bacteria, virus, hongo, parásito o una micobacteria.

Los ejemplos no limitantes de enfermedades infecciosas incluyen: infección por *Acinobacter*, actinomicosis, enfermedad del sueño africana, síndrome de inmunodeficiencia adquirida, amebiasis, anaplasmosis, ántrax, infección por *Arcanobacterium haemolyticum*, fiebre hemorrágica argentina, ascariasis, aspergilosis, infección por astrovirus, babesiosis, infección por *Bacillus cereus*, neumonía bacteriana, vaginosis bacteriana, infección por *Bacteroides*, balantidiasis, infección por *Baylisascaris*, infección por el virus BK, piedra negra, infección por *Blastocystis hominis*, blastomicosis, fiebre hemorrágica boliviana, botulismo, fiebre hemorrágica brasileña, brucelosis, peste bubónica, infección por *Burkholderi*, úlcera de Buruli, infección por *Calicivirus*, campylobacteriosis, candidiasis, enfermedad por arañazo de gato, celulitis, enfermedad de Chagas, chancroide, varicela, chikungunya, clamidia, infección por *Chlamydomphila pneumoniae*, cólera, cromoblastomicosis, clonorquiasis, infección por *Clostridium difficile*, coccidioidomicosis, fiebre por garrapatas de Colorado, el resfriado común, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, fiebre hemorrágica de Crimea-Congo, criococosis, criptosporidiosis, larva migrans cutánea, ciclosporiasis, cisticercosis, infección por citomegalovirus, fiebre del dengue, infección por *Desmodesmus*, deintamoebiasis, difteria, difilobotriasis, dracunculiasis, fiebre hemorrágica del Ébola, equinococosis, erliquiosis, enterobiasis, infección por *Enterococcus*, infección por *Enterovirus*, tifus epidémico, infección por eritema, exantema súbito, fasciolopsiasis, fasciolosis, insomnio familiar fatal, filariasis, intoxicación alimentaria por *Clostridium myonecrosis*, infección con amebas de vida libre, infección por *Fusobacterium*, gangrena gaseosa, geotricosis, síndrome de Gerstmann-Straussler-Scheinker, giardiasis, muermo, gnatostomiasis, gonorrea, granuloma inguinal, infección por estreptococos del grupo A, infección por estreptococos del grupo B, infección por *Haemophilus influenzae*, síndrome pie-mano-boca, síndrome pulmonar por hantavirus, enfermedad por el virus Heartland, infección por *Helicobacter pylori*, síndrome urémico-hemolítico, fiebre hemorrágica con síndrome renal, hepatitis A, hepatitis B, hepatitis C, hepatitis D, hepatitis E, herpes simple, histoplasmosis, infección por anquilostoma, infección por bocavirus humano, erliquiosis humana por *Ehrlichia ewingii*, anaplasmosis de granulocitos humanos, infección por metapneumovirus humano, erliquiosis monocítica humana, la infección por el virus del papiloma humano, infección por virus paragripal humano, himenolepiasis, mononucleosis infecciosa por el virus de Epstein-Barr, gripe, isosporiasis, enfermedad de Kawasaki, queratitis, infección por *Kingella kingae*, kuru, fiebre de Lassa, enfermedad del legionario, fiebre de Pontiac, leishmaniasis, lepra, leptospirosis, listeriosis, enfermedad de Lyme, filariasis linfática, coriomeningitis linfocítica, paludismo, fiebre hemorrágica de Marburg, sarampión, síndrome respiratorio del Medio Oriente, melioidosis, meningitis, enfermedad meningocócica, metagonimiasis, microsporidiosis, molusco contagioso, viruela del mono, paperas, tifus murino, neumonía por micoplasma, micetoma, miasis, conjuntivitis neonatal, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob variante, nocardiosis, oncocercosis, paracoccidioidomicosis, paragonimiasis, pasteurellosis, pediculosis de la cabeza, pediculosis del cuerpo, pediculosis del pubis, enfermedad inflamatoria pélvica, pertussis, peste, neumonía, poliomielititis, infección por *Prevotella*, meningoencefalitis amebiana primaria, leucoencefalopatía multifocal progresiva, psitacosis, fiebre Q, rabia, fiebre recurrente, infección por el virus sincitial respiratorio, rinosporidiosis, infección por rinovirus, infección por rickettsia, rickettsiosis pustulosa, fiebre del Valle del Rift, fiebre maculosa de las Montañas Rocosas, infección por rotavirus, rubeola, salmonelosis, síndrome respiratorio agudo grave, sarna, esquistosomiasis, sepsis, shigelosis, herpes, viruela, esporotricosis, intoxicación alimentaria por estafilococos, infección por estafilococos, infección por estafilococos, estrongiloidiasis, panencefalitis esclerosante subaguda, sífilis, teniasis, tétanos, tiña barabe, tiña de la cabeza, tiña del cuerpo, tiña crural, tiña de las manos, tiña negra, tiña de los pies, tiña ungueal, tiña versicolor, toxocariasis, tracoma, toxoplasmosis, triquinosis, tricomoniasis, tricuriasis, tuberculosis, tularemia, fiebre tifoidea, infección por *Ureaplasma urealyticum*, fiebre del valle, fiebre hemorrágica venezolana, neumonía vírica, fiebre del Nilo occidental, piedra blanca, infección por *Yersinia pseudotuberculosis*, yersiniosis, fiebre amarilla y cigomicosis.

Los métodos para diagnosticar que un sujeto tiene una enfermedad infecciosa o identificar a un sujeto que tiene una enfermedad infecciosa son bien conocidos en la técnica. Por ejemplo, un profesional médico (por ejemplo, un médico, un asistente médico o un técnico) pueden diagnosticar enfermedades infecciosas en un sujeto observando uno o más síntomas de enfermedades infecciosas en un sujeto. Los ejemplos no limitantes de síntomas de enfermedades infecciosas incluyen: fiebre, diarrea, fatiga y dolores musculares. Los métodos para diagnosticar que un mamífero tiene una enfermedad infecciosa o identificar a un sujeto que tiene una enfermedad infecciosa pueden incluir además realizar una o más pruebas de diagnóstico (por ejemplo, realizar una o más pruebas de diagnóstico en una biopsia o una muestra de sangre). Las pruebas de diagnóstico para diagnosticar que un sujeto tiene una enfermedad infecciosa o identificar a un sujeto que tiene una enfermedad infecciosa son conocidas en la técnica.

Terapia de combinación

Los compuestos de la invención pueden usarse en regímenes de monoterapia así como en regímenes de terapia combinada.

- 5 Los métodos descritos en el presente documento pueden incluir además administrar una o más terapias adicionales (por ejemplo, uno o más agentes terapéuticos adicionales y/o uno o más regímenes terapéuticos) en combinación con la administración de los compuestos descritos en el presente documento.

- 10 Los compuestos de la invención pueden usarse en métodos descritos en el presente documento que incluyen además administrar una o más terapias adicionales contra el cáncer.

- 15 La una o más terapias adicionales contra el cáncer pueden incluir, sin limitación, cirugía, radioterapia, quimioterapia, terapia de toxinas, inmunoterapia, crioterapia, vacunas contra el cáncer (por ejemplo, vacuna contra el VPH, vacuna contra la hepatitis B, Oncophage, Provenge) y terapia génica, así como combinaciones de las mismas. *Inmunoterapia*, incluyendo, sin limitación, terapia celular adoptiva, la derivación de células madre y/o células dendríticas, transfusiones de sangre, lavados y/u otros tratamientos, incluyendo, sin limitación, congelar un tumor.

- 20 La una o más terapias adicionales contra el cáncer pueden ser quimioterapia, que puede incluir la administración de uno o más agentes quimioterapéuticos adicionales.

- 25 La terapia adicional contra el cáncer puede comprender (agente quimioterapéutico) un resto inmunomodulador, por ejemplo, un inhibidor del punto de control inmunológico. El inhibidor del punto de control inmunitario puede tener como objetivo un receptor del punto de control inmunitario seleccionado de CTLA-4, PD-1, PD-L1, PD-1 - PD-L1, PD-1 - PD-L2, inmunoglobulina de linfocitos T y mucina 3 (TIM3 o HAVCR2), galectin 9 - TIM3, fosfatidilserina - TIM3, proteína 3 del gen de activación de linfocitos (LAG3), ligando de MHC de clase II - LAG3, 4 - 1BB-4- 1BB, OX40-ligando de OX40, GITR, ligando de GITR - GITR, CD27, CD70-CD27, TNFRSF25, TNFRSF25-TL1A, CD40L, CD40-ligando de CD40, HVEM-LIGHT-LTA, HVEM, HVEM - BTLA, HVEM - CD160, HVEM - LIGHT, HVEM-BTLA-CD160, CD80, CD80 - PDL-1, PDL2 - CD80, CD244, CD48 - CD244, CD244, ICOS, ICOS-ligando de ICOS, B7-H3, B7-H4, VISTA, TMIGD2, HHLA2-TMIGD2, butirofilinas, incluyendo BTNL2, familia Siglec, miembros de la familia TIGIT y PVR, KIR, ILT y LIR, NKG2D y NKG2A, MICA y MICB, CD244, CD28, CD86 - CD28, CD86 - CTLA, CD80 - CD28, Fosfatidilserina, TIM3, fosfatidilserina - TIM3, SIRPA-CD47, VEGF, neuropilina, CD160, CD30 y CD155 (por ejemplo, CTLA-4 o PD1 o PD-L1) y otros agentes inmunomoduladores, tales como interleucina-2 (I L-2), indoleamina 2,3-dioxigenasa (IDO), IL-10, factor β transformante de crecimiento (TGF β), CD39, CD73 Adenosina-CD39-CD73 y CXCR4-CXCL12. Véase, por ejemplo, Postow, M. J. Clin. Oncol. 33, 1 (2015).

- 35 El inhibidor del punto de control inmunitario tiene como objetivo, preferiblemente, un receptor del punto de control inmunitario seleccionado de CTLA-4, PD-1, PD-L1, PD-1 - PD-L1 y PD-1 - PD-L2.

- 40 El inhibidor del punto de control inmunitario puede seleccionarse entre: nivolumab (también conocido como "OPDIVO"; antes designado 5C4, BMS-936558, MDX-1106 u ONO-4538), pembrolizumab (también conocido como "KEYTRUDA", lambrolizumab y MK-3475. Véase el documento WO 2008/156712), PDR001 (Novartis; véase el documento WO 2015/112900), MEDI-0680 (AstraZeneca; AMP-514; véase el documento WO 2012/145493), cemiplimab (REGN-2810) (Regeneron; véase el documento WO 2015/112800), JS001 (TAIZHOU JUNSHI PHARMA; véase Si-Yang Liu et al., J. Hematol. Oncol. 10:136 (2017)), BGB-A317 (Beigene; véanse los documentos WO 2015/35606 y US 2015/0079109), INCSHR1210 (SHR-1210; Jiangsu Hengrui Medicine; véase el documento WO 2015/085847; Si-Yang Liu et al., J. Hematol. Oncol. 10:136 (2017)), TSR-042 (ANB011; Tesaro Biopharmaceutical; véase el documento WO2014/179664), GLS-010 (WBP3055; Wuxi/Harbin Gloria Pharmaceuticals; véase Si-Yang Liu et al., J. Hematol. Oncol. 10:136 (2017)), AM-0001 (Armo), STI-1110 (Sorrento Therapeutics; véase el documento WO 2014/194302), AGEN2034 (Agenus; véase el documento WO 2017/040790), MGD013 (Macrogenics); IBI308 (Innovent; véase los documentos WO 2017/024465, WO 2017/025016, WO 2017/132825, WO2017/133540); BMS-936559 (antes 12A4 o MDX-1105; véase, por ejemplo, la patente de Estados Unidos n.7,943,743 y el documento WO 2013/173223), MPDL3280A también conocido como RG7446, atezolizumab y TECENTRIQ; documento US 8,217,149; véase, *también*, Herbst et al. (2013) J Clin Oncol 31(suppl):3000), durvalumab (IMFINZI; MEDI-4736; AstraZeneca; véase el documento WO 2011/066389), avelumab (Pfizer; MSB-0010718C; BAVENCIO; véase el documento WO 2013/079174), STI-1014 (Sorrento; véase el documento WO2013/181634), CX-072 (Cytomx; véase el documento WO2016/149201), KN035 (3D Med/Alphamab; véase Zhang et al., Cell Discov. 7:3 (March 2017), LY3300054 (Eli Lilly Co.; véase, *por ejemplo*, el documento WO 2017/034916), CK-301 (Checkpoint Therapeutics; véase Gorelik et al., AACR: Resumen 4606 (abril de 2016)); urelumab, PF-05082566, MEDI6469, TRX518, varlilumab, CP-870893, BMS-986016, MGA271, lirilumab, IPH2201, emactuzumab, INCB024360, galunisertib, ulocuplumab, BKT140, bavituximab, CC-90002, bevacizumab, MNRP1685A, ipilimumab (YERVOY; la patente de Estados Unidos n.º 6,984,720), MK-1308 (Merck), AGEN-1884 (Agenus Inc.; documento WO 2016/196237) y tremelimumab (anteriormente ticilimumab, CP-675,206; AstraZeneca; véase, por ejemplo, documento WO 2000/037504 y Ribas, Update Cancer Ther. 2(3): 133-39 (2007)).

- 65 El inhibidor del punto de control inmunitario puede seleccionarse entre: nivolumab, pembrolizumab, JS001, BGB-A317, INCSHR1210, TSR-042, GLS-010, STI-1110, MGD013, IBI308, BMS-936559, atezolizumab, durvalumab,

avelumab, STI-1014, CX-072, KN035, LY3300054, CK-301, urelumab, PF-05082566, MEDI6469, TRX518, varlilumab, BMS-986016, ipilimumab, AGEN-1884 y tremelimumab.

5 El inhibidor del punto de control inmunitario también se puede seleccionar de: urelumab, PF-05082566, MEDI6469, TRX518, varlilumab, CP-870893, pembrolizumab (PD1), nivolumab (PD1), atezolizumab (anteriormente MPDL3280A) (PDL1), MEDI4736 PD-L1), avelumab (PD-L1), PDR001 PD1), BMS-986016, MGA271, lirilumab, IPH2201, emactuzumab, INCB024360, galunisertib, ulocuplumab, BKT140, bavituximab, CC-90002, bevacizumab y MNRP1685A.

10 El inhibidor del punto de control inmunitario puede seleccionarse entre: nivolumab, ipilimumab, pembrolizumab, atezolizumab, durvalumab y avelumab.

El inhibidor del punto de control inmunitario puede seleccionarse entre: nivolumab e ipilimumab.

15 El agente anticanceroso adicional (agente quimioterapéutico) puede ser un agonista de STING. Por ejemplo, el agonista de STING puede incluir dinucleótidos cíclicos, tales como AMPc, GMPc y GAMPc, así como dinucleótidos cíclicos modificados que incluyen una o más de las siguientes características de modificación (enlace 2'-O/3'-O, enlace fosforotioato, análogo de adenina y/o guanina, modificación 2'-OH (por ejemplo, -OCH₃ o reemplazo, por ejemplo, -F o N₃). Véase, por ejemplo, el documento WO 2014/189805.

20 El agente quimioterapéutico adicional puede ser un agente alquilante. Los agentes alquilantes se denominan así debido a su capacidad para alquilar muchos grupos funcionales nucleofílicos en las condiciones presentes en las células, incluyendo, pero sin limitación, células cancerosas. Un agente alquilante incluye, pero sin limitación, cisplatino, carboplatino, mecloretamina, ciclofosfamida, clorambucilo, ifosfamida y/u oxaliplatino. Los agentes alquilantes pueden funcionar afectando a la función celular al formar enlaces covalentes con los grupos amino, carboxilo, sulfhidrilo y fosfato en moléculas biológicamente importantes o pueden funcionar modificando el ADN de una célula. Un agente alquilante puede ser sintético, semisintético o derivado.

30 El agente quimioterapéutico adicional puede ser un antimetabolito. Los antimetabolitos se enmascaran como purinas o pirimidinas, los componentes básicos del ADN y, en general, evitan que estas sustancias se incorporen al ADN durante la fase "S" (del ciclo celular), deteniendo el desarrollo normal y la división. Los antimetabolitos también pueden afectar a la síntesis de ARN. Un antimetabolito incluye, pero sin limitación, azatioprina y/o mercaptopurina. Un antimetabolito puede ser sintético, semisintético o derivado.

35 El agente quimioterapéutico adicional puede ser un alcaloide vegetal y/o terpenoide. Estos alcaloides derivan de plantas y bloquean la división celular mediante, en general, la prevención de la función de los microtúbulos. Un alcaloide y/o terpenoide vegetal puede ser un alcaloide de la vinca, una podofilotoxina y/o un taxano. Los alcaloides de la vinca, en general, se unen a sitios específicos en la tubulina, inhibiendo el ensamblaje de la tubulina en los microtúbulos, generalmente durante la fase M del ciclo celular. En una realización, un alcaloide de la vinca se obtiene, sin limitación, del bígaro de Madagascar, *Catharanthus roseus* (conocido anteriormente como *Vinca rosea*). Un alcaloide de la vinca incluye, sin limitación, vincristina, vinblastina, vinorelbina y/o vindesina. Un taxano incluye, pero sin limitación, Taxol, paclitaxel y/o docetaxel. Un alcaloide o terpenoide vegetal puede ser sintético, semisintético o derivado. Una podofilotoxina es, sin limitación, un etopósido y/o tenipósido. Un taxano es, sin limitación, docetaxel y/u ortataxel. Un terapéutico para el cáncer es una topoisomerasa. Las topoisomerasas son enzimas esenciales que mantienen la topología del ADN. La inhibición de las topoisomerasas de tipo I o de tipo II interfiere con la transcripción y la replicación del ADN alterando el superenrollamiento de ADN adecuado. Una topoisomerasa es, sin limitación, un inhibidor de la topoisomerasa de tipo I o un inhibidor de la topoisomerasa de tipo II. Un inhibidor de la topoisomerasa de tipo I es, sin limitación, una camptotecina. Una camptotecina es, sin limitación, exatecan, irinotecán, lurtotecán, topotecán, BNP 1350, CKD 602, DB 67 (AR67) y/o ST 1481. Un inhibidor de la topoisomerasa de tipo II es, sin limitación, epipodofilotoxina. Una epipodofilotoxina es, sin limitación, amsacrina, etopósido, fosfato de etopósido y/o tenipósido. Una topoisomerasa puede ser sintética, semisintética o derivada, incluidos los que se encuentran en la naturaleza, tal como, sin limitación, epipodofilotoxinas, sustancias de origen natural en la raíz del podófilo (*Podophyllum peltatum*).

55 El agente quimioterapéutico adicional puede ser un estilbenoide. Un estilbenoide incluye, pero sin limitación, resveratrol, piceatanol, pinosilvina, pteroesstilbeno, alfa-viniferina, ampelopsina A, ampelopsina E, diptoindonesina C, diptoindonesina F, epsilon-viniferina, flexuosol A, gnetina H, hemsleyanol D, hopeafenol, transdiptoindonesina B, astringina, Piceid y diptoindonesina A. Un estilbenoide puede ser sintético, semisintético o derivado.

60 El agente quimioterapéutico adicional puede ser un antibiótico citotóxico. Un antibiótico citotóxico es, sin limitación, una actinomicina, una antracenodiona, una antraciclina, talidomida, ácido dicloroacético, ácido nicotínico, 2-desoxiglucosa y/o clofazimina. Una actinomicina es, sin limitación, actinomicina D, bacitracina, colistina (polimixina E) y/o polimixina B. Una antracenodiona es, sin limitación, mitoxantrona y/o pixantrona. Una antraciclina es, sin limitación, bleomicina, doxorubicina (adriamicina), daunorrubicina (daunomicina), epirubicina, idarrubicina, mitomicina, plicamicina y/o valrubicina. Un antibiótico citotóxico puede ser sintético, semisintético o derivado.

65

El agente quimioterapéutico adicional puede seleccionarse de endostatina, angiogenina, angiostatina, quimiocinas, angioarrestina, angiostatina (fragmento de plasminógeno), factores antiangiogénicos derivados del colágeno de la membrana basal (tumstatina, canstatina o arrestina), antitrombina III antiangiogénica, inhibidores de la transducción de señales, inhibidor derivado de cartílago (CDI), fragmento de complemento CD59, fragmento de fibronectina, gro-beta, heparinasas, fragmento hexasacárido de heparina, gonadotropina coriónica humana (hCG), interferón alfa/beta/gamma, proteína inducible por interferón (IP-10), interleucina-12, kringle 5 (fragmento de plasminógeno), inhibidores de la metaloproteínasa (TIMP), 2-metoxiestradiol, inhibidor de la ribonucleasa placentaria, inhibidor activador del plasminógeno, factor plaquetario 4 (PF4), fragmento de prolactina 16 kD, proteína relacionada con la proliferina (PRP), varios retinoides, tetrahidro cortisol-S, trombospondina-1 (TSP-1), factor de crecimiento transformante beta (TGF- β), vasculostatina, vasoestatina (fragmento de calreticulina) y similares.

El agente quimioterapéutico adicional puede seleccionarse de acetato de abiraterona, altretamina, anhidrovina-blastina, auristatina, bexaroteno, bicalutamida, BMS 184476, 2,3,4,5,6-pentafluoro-N- (3-fluoro-4-metoxifenil)benzenosulfonamida, bleomicina, N,N-dimetil-L-valil-L-valil-N-metil-L-valil-L-prolil-1-L-prolina-t-butilamida, cachectina, cemadotina, clorambucilo, ciclofosfamida, 3',4'-didehidro-4'-desoxi-8'-norvin-calculeucoblastina, docetaxol, docetaxel, ciclofosfamida, carboplatino, carmustina, cisplatino, criptoficina, ciclofosfamida, citarabina, dacarbazina (DTIC), dactinomicina, daunorrubicina, decitabina dolastatina, doxorubicina (adriamicina), etopósido, 5-fluorouracilo, finasterida, flutamida, hidroxurea e hidroxureataxanos, ifosfamida, liarozol, lonidamina, lomustina (CCNU), MDV3100, mecloretamina (mostaza nitrogenada), melfalán, isetionato de mivobulina, rizoxina, sertenef, estreptozocina, mitomicina, metotrexato, taxanos, nilutamida, onapristona, paclitaxel, prednimustina, procarbazona, RPR109881, fosfato de estramustina, tamoxifeno, tasonermina, taxol, tretinoína, vinblastina, vincristina, sulfato de vindesina y vinflunina.

El agente quimioterapéutico adicional puede ser platino, cisplatino, carboplatino, oxaliplatino, mecloretamina, ciclofosfamida, clorambucilo, azatioprina, mercaptopurina, vincristina, vinblastina, vinorelbina, vindesina, etopósido y tenipósido, paclitaxel, docetaxel, irinotecán, topotecán, amsacrina, etopósido, fosfato de etopósido, tenipósido, 5-fluorouracilo, leucovorina, metotrexato, gemcitabina, taxano, leucovorina, mitomicina C, tegafur-uracilo, idarrubicina, fludarabina, mitoxantrona, ifosfamida y doxorubicina. Agentes adicionales incluyen inhibidores de mTOR (diana en mamífero de rapamicina), incluyendo, pero sin limitación, rapamicina, everolimus, temsirolimus y deforolimus.

El agente quimioterapéutico adicional puede seleccionarse de los delineados en la patente de Estados Unidos 7,927,613.

Los compuestos de la invención pueden usarse en métodos que incluyen, además, administrar uno o ambos de: (i) uno o más agentes antifúngicos (por ejemplo, seleccionados del grupo de bifonazol, butoconazol, clotrimazol, econazol, ketoconazol, luliconazol, miconazol, omoconazol, oxiconazol, sertaconazol, sulconazol, tioconazol, albaconazol, efinaconazol, epoziconazol, fluconazol, isavuconazol, itraconazol, posaconazol, propiconazol, ravusconazol, terconazol, voriconazol, abafungina, amorolfina, butenafina, naftifina, terbinafina, anidulafungina, caspofungina, micafungina, ácido benzoico, ciclopirox, flucitosina, 5-fluorocitosina, griseofulvina, haloprogina, tolnaftato, ácido undecilénico y bálsamo de Perú) y (ii) uno o más antibióticos (por ejemplo, seleccionados del grupo de amikacina, gentamicina, kanamicina, neomicina, netilmicina, tobramicina, paromomicina, estreptomina, espectinomina, geldanamina, herbimicina, rifaximina, loracarbef, ertapenem, doripenem, imipenem, cilastatina, meropenem, cefadroxilo, cefazolina, cefalotina, cefalotina, cefalexina, cefaclor, cefamandol, cefoxitina, cefprozilo, cefuroxima, cefixima, cefdinir, cefditoreno, cefoperazona, cefotaxima, cefpodoxima, ceftazidima, ceftibuteno, ceftizoxima, ceftriaxona, cefepima, ceftarolina fosamil, ceftobiprol, teicoplanina, vancomicina, telavancina, dalbavancina, oritavancina, clindamicina, lincomicina, daptomicina, azitromicina, claritromicina, diritromicina, eritromicina, roxitromicina, troleandomicina, telitromicina, espiamicina, aztreonam, furazolidona, nitrofurantoina, linezolid, posizolida, radezolida, torezolida, amoxicilina, ampicilina, azlocilina, carbenicilina, cloxacilina, dicloxacilina, flucloxacilina, mezlocilina, metecilina, nafcilina, oxacilina, penicilina G, penicilina V, piperacilina, penicilina G, temocilina, ticarcilina, amoxicilina, clavulanato, ampicilina, subbactam, piperacilina, tazobactam, ticarcilina, clavulanato, bacitracina, colistina, polimixina B, ciprofloxacino, enoxacino, gatifloxacino, gemifloxacino, levofloxacino, lomefloxacino, moxifloxacino, ácido nalidixico, norfloxacino, ofloxacino, trovafloxacino, grepafloxacino, esparfloxacino, temafloxacino, mafenida, sulfacetamida, sulfadiazina, sulfadiazina de plata, sulfadimetoxina, sulfametoxazol, sulfanilimida, sulfasalazina, sulfisoxazol, trimetoprim-sulfametoxazol, sulfonamidaocrisoidina, desmeclociclina, minociclina, otetraciclina, tetraciclina, clofazimina, dapsona, dapreomicina, cicloserina, etambutol, etionamida, isoniazid, pirazinamida, rifampicina, rifabutina, rifapentina, estreptomina, arsfenamina, cloranfenicol, fosfomicina, ácido fusídico, metronidazol, mupirocina, platensimicina, quinupristina, dalopristina, tianfenicol, tigeciclina, tinidazol, trimetoprim y teixobactina).

El segundo agente o régimen terapéutico puede administrarse al sujeto antes de contactar o administrar la entidad química (por ejemplo, aproximadamente una hora antes, o aproximadamente 6 horas antes, o aproximadamente 12 horas antes, o aproximadamente 24 horas antes, o aproximadamente 48 horas antes, o aproximadamente 1 semana antes, o aproximadamente 1 mes antes).

El segundo agente o régimen terapéutico puede administrarse al sujeto aproximadamente al mismo tiempo que contactando o administrando la entidad química. A modo de ejemplo, el segundo agente o régimen terapéutico y la

entidad química pueden proporcionarse al sujeto simultáneamente en la misma forma de dosificación. Como otro ejemplo, el segundo agente o régimen terapéutico y la entidad química pueden proporcionarse al sujeto simultáneamente en formas de dosificación separadas.

- 5 El segundo agente o régimen terapéutico puede administrarse al sujeto antes de contactar o administrar la entidad química (por ejemplo, aproximadamente una hora después, o aproximadamente 6 horas después, o aproximadamente 12 horas después, o aproximadamente 24 horas después o aproximadamente 48 horas después o aproximadamente 1 semana después o aproximadamente 1 mes después).

10 *Selección de pacientes*

Los compuestos de la invención pueden usarse en métodos descritos en el presente documento que incluyen además la etapa de identificar a un sujeto (por ejemplo, un paciente) que necesita dicho tratamiento (por ejemplo, a través de una biopsia, endoscopia u otro método convencional conocido en la técnica). Por ejemplo, la proteína NLRP3 puede servir como biomarcador para ciertos tipos de cáncer.

Las entidades y composiciones químicas descritas en el presente documento pueden administrarse a ciertas poblaciones de pacientes resistentes al tratamiento (por ejemplo, pacientes resistentes a los inhibidores del punto de control).

Los compuestos de la presente invención se pueden usar en terapia. En determinadas realizaciones, la presente invención proporciona una preparación combinada de un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un agente o agentes terapéuticos adicionales para el uso simultáneo, por separado o secuencial en terapia.

En algunas realizaciones, un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica que contiene el mismo, puede usarse como medicamento. Los compuestos de la invención se pueden usar en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del cáncer.

30 **Ejemplos**

Como puede apreciarse por los expertos en la materia, serán evidentes métodos de síntesis de los compuestos de las fórmulas del presente documento para aquellos con una habilidad habitual en la técnica. Por ejemplo, los compuestos descritos en el presente documento pueden sintetizarse, por ejemplo, usando uno o más de los métodos descritos en el presente documento y/o usando métodos descritos en, por ejemplo, el documento US 2015/0056224. En la técnica se conocen transformaciones de química sintética y metodologías de grupo protector (protección y desprotección) útiles en la síntesis de los compuestos descritos en el presente documento e incluyen, por ejemplo, aquellas según se describen en R. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers (1989); T. W. Greene and R. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2ª Ed., John Wiley and Sons (1991); L. Fieser and M. Fieser, *Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1994); y L. Paquette, ed., *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1995), y ediciones posteriores de los mismos. Los materiales de partida usados en la preparación de los compuestos de la invención son conocidos, elaborados por métodos conocidos o están disponibles comercialmente. El experto en la materia también reconocerá las condiciones y reactivos descritos en el presente documento que pueden intercambiarse con equivalentes alternativos reconocidos en la técnica. Por ejemplo, en muchas reacciones, la trietilamina puede intercambiarse con otras bases, tales como bases no nucleófilas (por ejemplo, diisopropilamina, 1,8-diazabicyclo[7.1.0]undec-7-eno, 2,6-di-*tert*-butilpiridina o tetrabutilfosfazeno).

El experto en la materia reconocerá varios métodos analíticos que pueden usarse para caracterizar los compuestos descritos en el presente documento, que incluye, por ejemplo, RMN ¹H, RMN heteronuclear, espectrometría de masas, cromatografía líquida y espectroscopía infrarroja. La lista anterior es un subconjunto de métodos de caracterización disponibles para un experto y no pretende ser limitante.

Para ilustrar más a fondo lo anterior, se incluyen los siguientes esquemas sintéticos a modo de ejemplo no limitativos. Las variaciones de estos ejemplos dentro del alcance de las reivindicaciones están dentro del alcance de un experto en la materia y se consideran dentro del alcance de la invención como se describe y se reivindica en el presente documento. El lector reconocerá que el experto en la materia, provisto con la presente divulgación, y la habilidad en la técnica pueden preparar y usar la invención sin ejemplos exhaustivos.

60 Las siguientes abreviaturas tienen los significados indicados:

ACN = acetonitrilo

CH₂Cl₂ = diclorometano

CH₃ReO₃ = metiltrioxorhenio

65 Cs₂CO₃ = carbonato de cesio

d = doblete

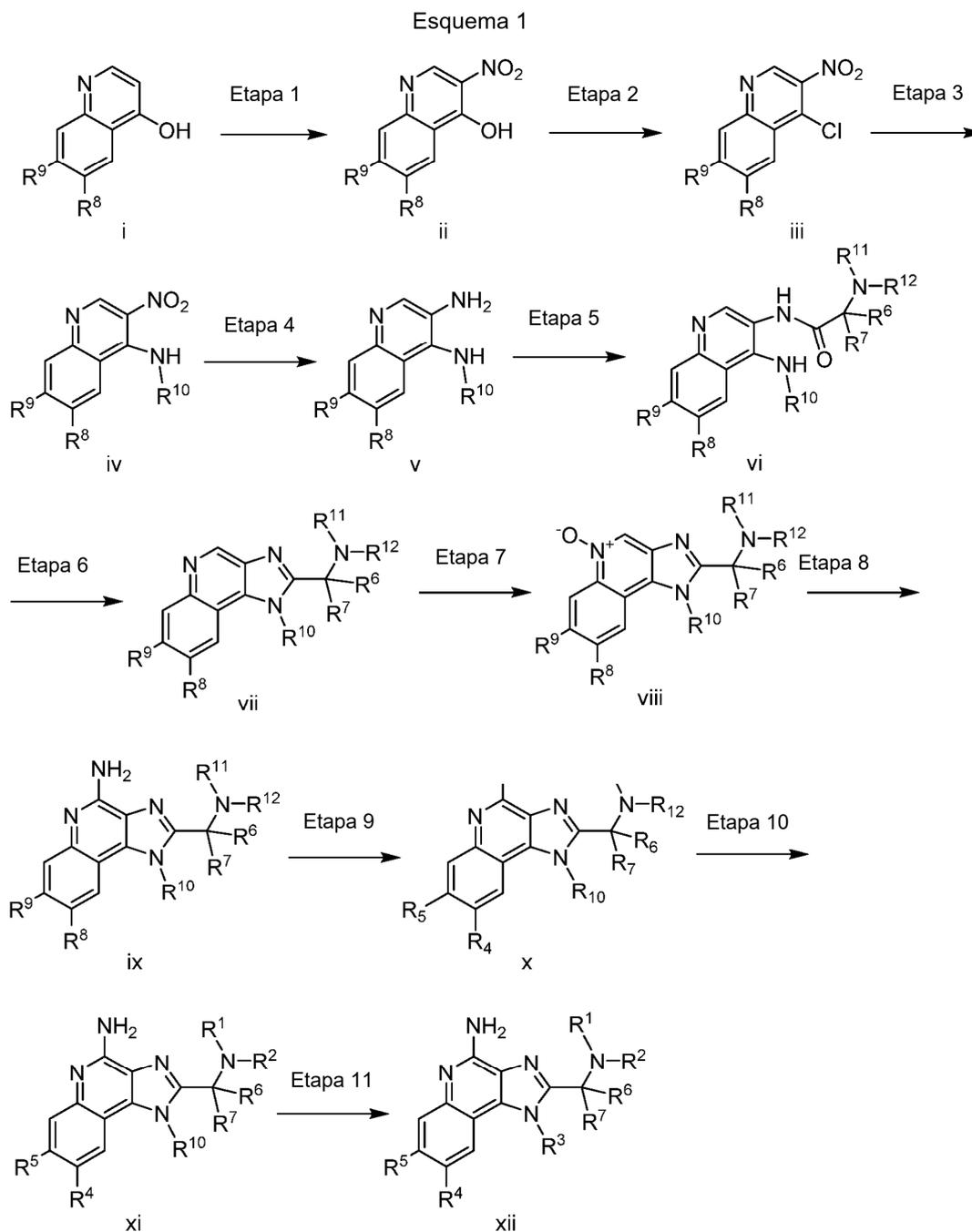
	DCM = diclorometano
	DIEA = <i>N,N</i> -diethylisopropilamina
	DMF = <i>N,N</i> -dimetilformamida
	DMSO = dimetilsulfóxido
5	ES = ionización por electronebulización
	AE, EtOAc = acetato de etilo
	EtOH = etanol
	equiv. = equivalentes
	g = gramos
10	h = horas
	HCl = cloruro de hidrógeno (normalmente como una solución)
	H ₂ O = agua
	H ₂ O ₂ = peróxido de hidrógeno
	HATU = Hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1 <i>H</i> -1,2,3-triazolo[4,5- <i>b</i>]piridinio
15	HPLC = cromatografía líquida de alto rendimiento
	K ₂ CO ₃ = carbonato potásico
	CL/EM = Cromatografía líquida espectrómetro de masas
	LiBH ₄ = borohidruro de litio
	m = multiplete
20	M = molar
	m-CPBA = ácido meta-cloroperoxibenzoico
	mg = miligramo(s)
	MeOH = metanol
	MHz = megahercio
25	ml = mililitro(s)
	mmol = milimol(es)
	NaHCO ₃ = hidrogenocarbonato sódico
	Na ₂ CO ₃ = carbonato sódico
	NaOH = hidróxido sódico
30	Na ₂ SO ₄ = sulfato sódico
	NEt ₃ = trimetilamina
	NH ₃ = amoníaco
	NH ₄ OH o NH ₃ H ₂ O = hidróxido de amonio
	NH ₄ HCO ₃ = hidrogenocarbonato de amonio
35	nm = nanometro
	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂ = dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II)
	Pd(dppf)Cl ₂ = [1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II)
	PE = éter de petróleo
	PMB = <i>para</i> -metoxibencilo
40	POCl ₃ = oxiclورو de fósforo
	ppm = partes por millón
	Py = piridina
	s = singlete
	t = triplete
45	T ₃ P = 2,4,6-Tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatrisforinano-2,4,6-trióxido
	TFA = ácido trifluoroacético
	TLC = cromatografía de capa fina
	TsCl = cloruro de para-toluenosulfonilo
	°C = grados Celsius
50	μmol = micromolar

Procedimiento genérico para la síntesis de compuestos de Fórmula II

- 55 Los compuestos de la presente invención se pueden preparar de diversas formas bien conocidas por un experto en la técnica de la síntesis orgánica. Los compuestos de la presente invención pueden sintetizarse usando los métodos descritos más adelante, junto con métodos sintéticos conocidos en la técnica de la química orgánica sintética o variaciones de los mismos según apreciarán los expertos en la técnica. Los métodos preferidos incluyen, pero sin limitación, aquellos descritos a continuación.
- 60 Los compuestos de la presente invención pueden prepararse usando las reacciones y técnicas descritas en la presente sección. Las reacciones se realizan en disolventes apropiados para los reactivos y materiales empleados y son adecuados para las transformaciones que se realizan. Además, en la descripción de los métodos sintéticos descritos a continuación, se entenderá que todas las condiciones de reacción propuestas, incluyendo la elección del disolvente, atmósfera de reacción, temperatura de reacción, duración del experimento y procedimientos de elaboración, se seleccionan para ser condiciones estándar para esa reacción, que deben ser fácilmente reconocibles por un experto en la técnica. Un experto en la materia de la síntesis orgánica entenderá que la funcionalidad
- 65

presente en diversas porciones de la molécula debe ser compatible con los reactivos y reacciones propuestos. Tales restricciones a los sustituyentes que son compatibles con las condiciones de reacción serán fácilmente evidentes para un experto en la materia y deben usarse entonces métodos alternativos. Esto requerirá en ocasiones una valoración para modificar el orden de las etapas de síntesis o para seleccionar un esquema de proceso concreto frente a otro para obtener un compuesto deseado de la presente invención. También se reconocerá que otra consideración principal al planear cualquier ruta sintética en este campo es la elección juiciosa del grupo protector usado para la protección de grupos funcionales reactivos presentes en los compuestos descritos en la presente invención. Una fuente autorizada que describe las muchas alternativas para el experto capacitado es Greene and Wuts (Protective Groups in Organic Synthesis, Tercera Edición, Wiley and Sons, 1999).

Los compuestos de Fórmula (II) pueden prepararse por referencia a los métodos ilustrados en los siguientes esquemas. Como se muestra allí, el producto final es un compuesto que tiene la fórmula estructural como Fórmula (II). Se entenderá que los compuestos pueden producir cualquier compuesto de Fórmula (II) mediante la selección adecuada de reactivos con la sustitución apropiada. Disolventes, temperaturas, presiones y otras condiciones de reacción pueden seleccionarse fácilmente por un experto habitual en la materia. Los materiales de partida están comercialmente disponibles o pueden ser preparados fácilmente por un experto en la materia. Los constituyentes de los compuestos son como se definen en el presente documento o en otra parte en la memoria descriptiva. La síntesis de los compuestos de Fórmula (II) se puede hacer usando los métodos resumidos en el Esquema 1 (en donde R^6 y R^7 , ambos indican H).



Etapa 1: La primera etapa del Esquema 1 comienza con un quinolinol (i) adecuadamente funcionalizado. Si se desea, los grupos R^8 y R^9 pueden ser los grupos R^4 y R^5 encontrados en el producto final (xii). Como alternativa, uno o ambos de R^8 y R^9 pueden ser grupos que pueden modificarse en una etapa posterior de la síntesis, tal como bromo. La primera etapa del Esquema 1 puede lograrse tratando el compuesto (i) con un agente nitrante adecuado, tal como ácido nítrico, en un disolvente adecuado, tal como ácido propiónico, a una temperatura apropiada, tal como $130\text{ }^\circ\text{C}$, para dar el compuesto (ii).

Etapa 2: La segunda etapa del Esquema 1 puede lograrse tratando el compuesto (ii) con un agente clorante adecuado, tal como oxiclórico de fósforo, a una temperatura apropiada, tal como $120\text{ }^\circ\text{C}$, para dar el compuesto (iii).

Etapa 3: En la tercera etapa del Esquema 1, el grupo R^{10} instalado puede ser el grupo deseado R^3 encontrado en el producto final (xii). Como alternativa, un grupo protector tal como p-metoxibencilo puede instalarse y retirarse en una etapa posterior de la síntesis. La etapa 3 puede lograrse tratando el compuesto (iii) con una amina adecuada, tal como p-metoxibencilamina, y base, tal como trietilamina, en un disolvente, tal como diclorometano a una temperatura adecuada, tal como temperatura ambiente, para dar el compuesto (iv).

Etapa 4: La cuarta etapa del Esquema 1 puede lograrse tratando el compuesto (iv) con un agente reductor adecuado, tal como cloruro de estaño (II), en un disolvente, tal como etanol, a una temperatura apropiada, tal como 65 °C, para dar el compuesto (v).

Etapa 5: En la quinta etapa del Esquema 1, los grupos R¹¹ y R¹² instalados pueden ser los grupos R¹ y R² deseados en el producto final (xii). Como alternativa, pueden ser grupos que permiten la instalación de R¹ y/o R² en una etapa posterior, tal como un grupo protector Boc. La etapa 5 puede lograrse tratando el compuesto (v) con un ácido carboxílico funcionalizado adecuadamente, tal como N-Boc-N-etil glicina, un agente de acoplamiento adecuado, tal como HATU y una amina adecuada, tal como trietilamina, en un disolvente, tal como diclorometano a una temperatura apropiada, tal como temperatura ambiente, para dar el compuesto (vi).

Etapa 6: La sexta etapa del Esquema 1 puede lograrse tratando el compuesto (vi) con una base adecuada, tal como trietilamina, en un disolvente, tal como etanol a una temperatura apropiada, tal como 70 °C, para dar el compuesto (vii).

Etapa 7: La séptima etapa del Esquema 1 puede lograrse tratando el compuesto (vii) con un oxidante adecuado, tal como m-CPBA, en un disolvente, tal como diclorometano para dar el compuesto (viii).

Etapa 8: La octava etapa del Esquema 1 puede lograrse tratando el compuesto (viii) con un reactivo, tal como cloruro de tosilo, y una amina, tal como amoníaco, en un disolvente, tal como diclorometano para dar el compuesto (ix).

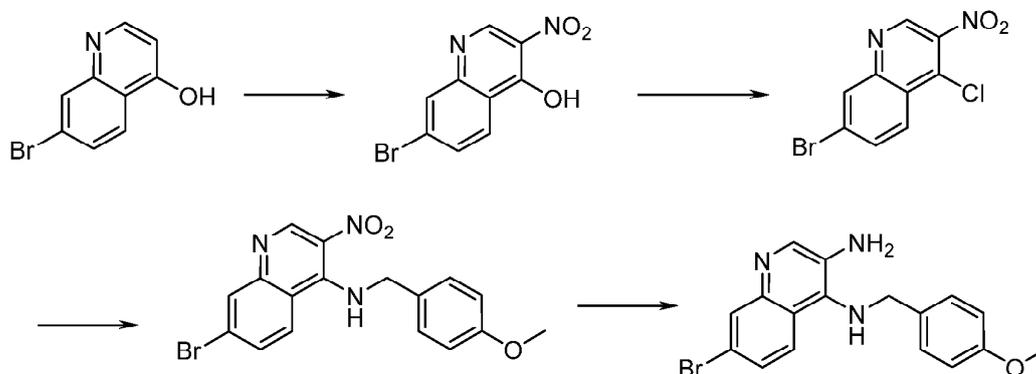
Las etapas 9, 10 y 11 del Esquema 1 pueden realizarse opcionalmente para transformar uno o más de los grupos R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹ y R¹² en los grupos R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ deseados en el producto final (xii). Un experto en la materia reconocerá que uno o más de estos pasos pueden no ser necesarios, dependiendo de los reactivos seleccionados anteriormente en la síntesis y el producto final deseado. Asimismo, un experto en la materia reconocerá que estos pasos pueden realizarse en un orden alternativo, dependiendo del producto final deseado.

Etapa 9: La novena etapa del Esquema 1 puede realizarse opcionalmente para transformar uno o ambos de los grupos R⁸ y R⁹ en los grupos R⁴ y R⁵ deseados en el producto final. Por ejemplo, si R⁹ es bromo y el R⁵ deseado es 3-pirazoilo, esta transformación puede lograrse tratando el compuesto (ix) con un éster borónico adecuado, tal como 3-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-7H-pirazol, en presencia de un catalizador tal como un complejo Pd(dppf)Cl₂ diclorometano y una base, tal como carbonato de cesio en una mezcla de disolventes, tal como dioxano/agua a una temperatura adecuada, tal como 100 °C, para dar el compuesto (x). Como alternativa, si R⁹ es bromo y el R⁵ deseado es 1-pirazolilo, esta etapa puede lograrse tratando el compuesto (ix) con pirazol en presencia de un catalizador, tal como yoduro de cobre (I), un ligando, tal como N,N'-dimetiletilediamina, y una base, tal como carbonato sódico, en un disolvente, tal como dimetilsulfóxido a una temperatura apropiada, tal como 120 °C, para dar el compuesto (x).

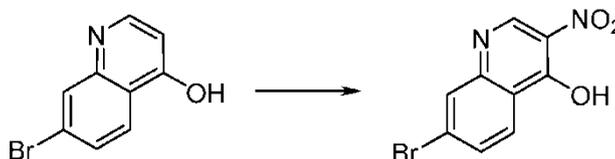
Etapa 10: La décima etapa del Esquema 1 puede realizarse opcionalmente para transformar uno o ambos de los grupos R¹¹ y R¹² en los grupos R¹ y R² deseados en el producto final. Si uno o ambos de los grupos R¹¹ y R¹² es un grupo protector como Boc, este grupo puede retirarse en condiciones adecuadas, tal como tratando el compuesto (x) con HCl en dioxano. Si R¹¹ y/o R¹² es H, y el R¹ deseado forma una amida, esta etapa puede lograrse tratando el compuesto (x) con un anhídrido y una base adecuados, tal como el anhídrido acético y la trietilamina, en un disolvente, tal como el diclorometano, o tratando el compuesto (x) con un ácido adecuado, agente de acoplamiento y base, tal como ácido 3-hidroxi-3-metilbutanoico, 2,4,6-trióxido de 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatrisfosfinano y base de Hunig en un disolvente, tal como DMF, para dar el compuesto (xi). Como alternativa, si R¹¹ y/o R¹² es H, y las formas R¹ y/o R² deseadas una amina, esta etapa puede lograrse tratando el compuesto (x) con un aldehído o cetona apropiada, tal como isobutiraldehído, y un agente de reducción, tal como triacetoxiborohidruro sódico, en un disolvente, tal como metanol para dar el compuesto (xi). **Etapa 11:** La undécima etapa del Esquema 1 puede realizarse opcionalmente para transformar el grupo R¹⁰ en el grupo R³ deseado en el producto final (xii). Por ejemplo, si R¹⁰ es un grupo protector, tal como p-metoxibencilo, se puede retirar en condiciones apropiadas, tal como el tratamiento con ácido trifluoroacético a temperatura adecuada, tal como 70 °C, para dar el compuesto (xii).

Ejemplo 1: Procedimiento para la síntesis de 7-Bromo-N⁴-(4-metoxibencil)quinolina-3,4-diamina

Esquema 2

**Etapas 1. Preparación de 7-bromo-3-nitroquinolin-4-ol**

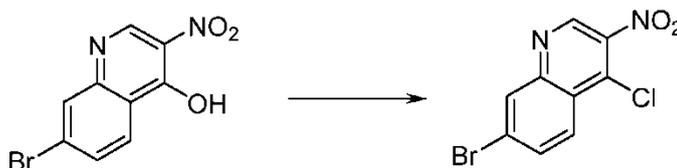
5



10

Se disolvió 7-bromoquinolin-4-ol (4,5 g, 20,0 mol) en ácido propiónico (34 ml). La mezcla se calentó a 130 °C y se añadió ácido nítrico (1,7 ml, 70 %). La reacción se calentó a 130 °C (temperatura de baño) durante 4 horas, momento en el cual se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El sólido resultante se lavó con agua (3 x 20 ml), 2-propanol (20 ml) y hexanos (20 ml). El producto después se secó a alto vacío para proporcionar 3,8 g (70,6 %) de 7-bromo-3-nitroquinolin-4-ol en forma de un polvo castaño, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. (ES, m/z): $[M+H]^+ = 269,2 / 271,3$.

15

Etapas 2. Preparación de 7-bromo-4-cloro-3-nitroquinolina

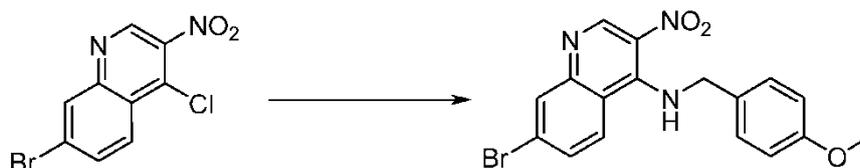
20

Se suspendió 7-bromo-3-nitroquinolin-4-ol (3,8 g, 14,12 mmol) en $POCl_3$ (20 ml). Se añadió DMF anhidro (1 ml). Después, la mezcla se calentó a 120 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 3 horas, momento en el cual la reacción se enfrió a temperatura ambiente. El precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua, y después, se repartió entre CH_2Cl_2 (60 ml) y una solución saturada acuosa de Na_2CO_3 . La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró para proporcionar 3,3 g (11,5 mmol, 81 %) de 7-bromo-4-cloro-3-nitroquinolina en forma de un sólido de color beis. (ES, m/z): $[M+H]^+ = 287,1 / 288,9$.

25

Nota: Se descubrió que si se usan temperaturas más altas y tiempos de reacción más largos, se produce una cantidad significativa de intercambio de Cl-Br que proporciona un intermedio que no experimenta reacciones de acoplamiento cruzado posteriores.

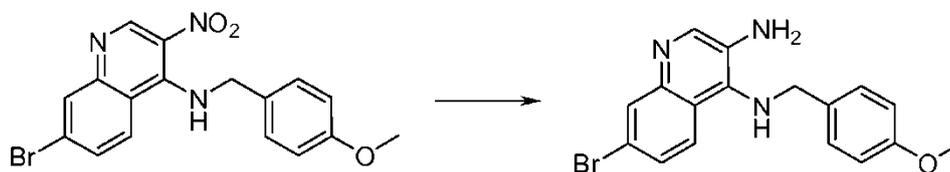
30

Etapas 3. Preparación de 7-bromo-N-(4-metoxibencil)-3-nitroquinolin-4-amina

Se disolvió 7-bromo-4-cloro-3-nitroquinolina (1,9 g, 6,62 mmol) en CH_2Cl_2 (20 ml). Se añadió 4-metoxibencilamina (0,85 ml, 6,7 mmol), seguido de NEt_3 (0,95 ml, 6,7 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h, momento en el cual se diluyó con CH_2Cl_2 (30 ml), se lavó con agua, se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y

se filtró. La solución resultante se evaporó a sequedad para proporcionar (7-bromo-3-nitro-quinolin-4-il)-(4-metoxibencil)-amina en forma de una espuma de color amarillo (2,5 g, 6,44 mmol, 97 %). Este material se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. (ES, m/z): $[M+H]^+ = 388,3 / 390,1$.

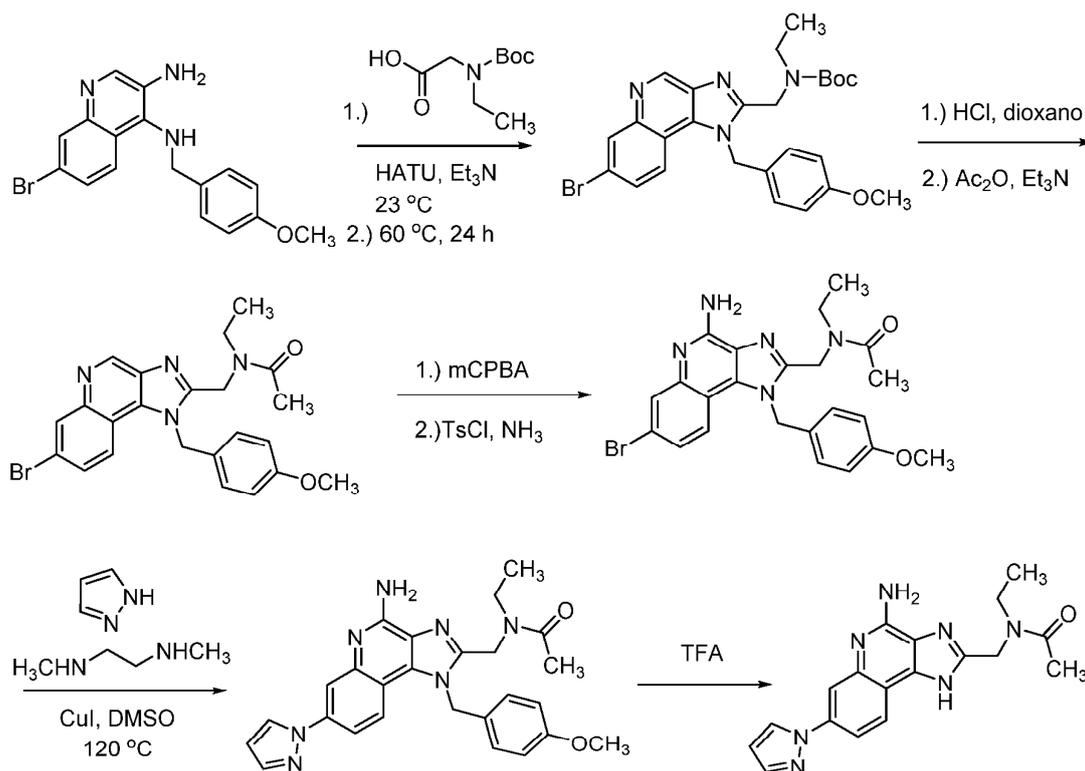
5 Etapa 4. Preparación de 7-bromo-N⁴-(4-metoxibencil)quinolina-3,4-diamina



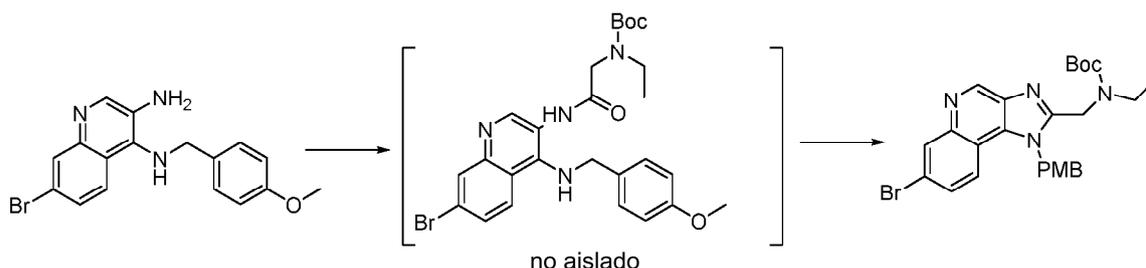
10 Se disolvió (7-bromo-3-nitro-quinolin-4-il)-(4-metoxibencil)-amina (2,5 g, 6,44 mmol) en etanol (60 ml) a temperatura ambiente. Se añadió hidrato de cloruro de estaño (II) (4,8 g, 21,2 mmol) en una porción. La mezcla se agitó a 65 °C durante 3 h, momento en el cual se añadió agua (50 ml), seguido de una solución saturada acuosa de NaHCO₃ a pH ~9. La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 60 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para proporcionar 7-bromo-N⁴-(4-metoxibencil)quinolina-3,4-diamina (1,5 g, 4,2 mmol, 65 %). Este material se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. (ES, m/z): $[M+H]^+ = 357,9 / 360,1$.

15 Ejemplo 2: Método de preparación de análogos en donde R¹/R² = Alquilo, Acetilo y R⁵ = Arilo, Heteroarilo o Heterociclilo.

Esquema 3

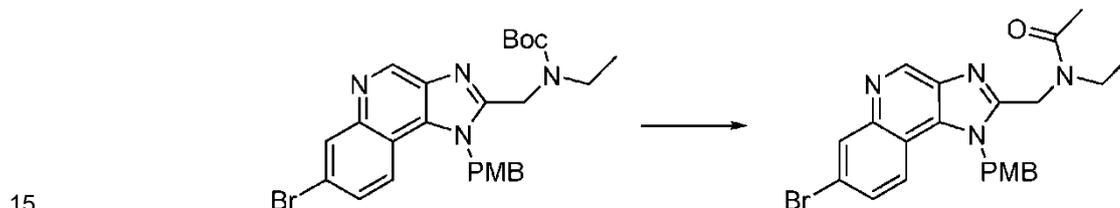


20 **Etapa 1. Preparación de ((7-bromo-1-(4-metoxibencil)-1H-imidazo [4,5-c] quinolin-2-il)metil)(etil)carbamato de terc-butilo**



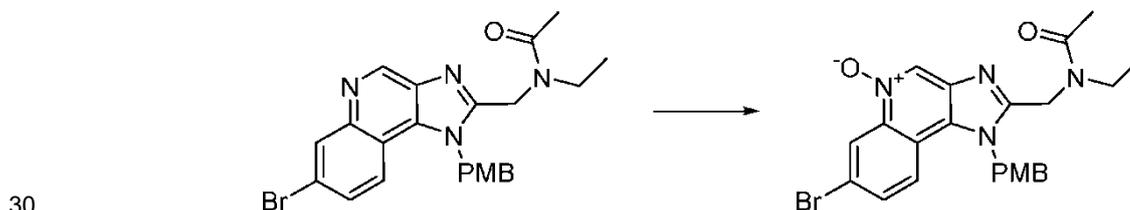
5 A una solución de 7-bromo-*N*⁴-(4-metoxi-benzil)-quinolina-3,4-diamina (0,950 g, 2,65 mmol, Ejemplo 1) y ácido (*tert*-butoxicarbonil-etil-amino)-acético (0,600 g, 2,92 mmol) en CH₂Cl₂ (20 ml), se le añadieron HATU (1,1 g, 2,65 mmol) y NEt₃ (0,4 ml, 2,87 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas, momento en el cual, después se concentró para retirar todos los volátiles. Se añadió EtOH (10 ml), seguido de NEt₃ (4 ml). La mezcla se agitó en un baño de aceite a 70 °C durante 15 horas y después, se enfrió a temperatura ambiente. La mayoría de los volátiles se evaporaron al vacío y el residuo resultante se repartió entre CH₂Cl₂ (30 ml) y agua (30 ml). Además, la capa orgánica se lavó con agua (30 ml) y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El ((7-bromo-1-(4-metoxibencil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-2-il)metil)(etil)carbamato de *tert*-butilo en bruto (0,972 g, 1,85 mmol, rendimiento del 70 %) se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. (ES, *m/z*): [M+H]⁺ = 525,1 / 527,4.

Etapa 2. Preparación de N-((7-bromo-1-(4-metoxibencil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-2-il)metil)-*N*-etilacetamida



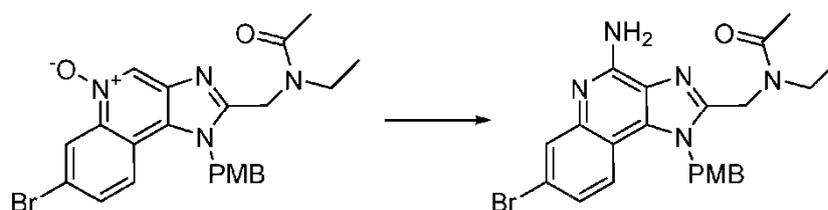
15 A una solución de ((7-bromo-1-(4-metoxibencil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-2-il)metil)(etil)carbamato de *tert*-butilo (0,972 g, 1,85 mmol) en dioxano (10 ml), se le añadió HCl (10 ml, 4 N en dioxano). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas, momento en el cual se concentró para retirar todos los volátiles, después se recogió en CH₂Cl₂ (20 ml). La mezcla se agitó en un baño de agua enfriada con hielo durante 5 min, después, se añadieron secuencialmente NEt₃ (0,4 ml, 2,88 mmol) y Ac₂O (0,25 ml, 2,64 mmol). La mezcla se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 30 min y después se diluyó con agua (20 ml). Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con agua (20 ml) y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. La N-((7-bromo-1-(4-metoxibencil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-2-il)metil)-*N*-etilacetamida en bruto (0,800 g, 1,71 mmol, rendimiento del 92 %) se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. (ES, *m/z*): [M+H]⁺ = 467,2 / 469,4

Etapa 3. Preparación de 5-óxido de 7-bromo-2-((*N*-etilacetamido)metil)-1-(4-metoxibencil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolina



30 A una solución de N-((7-bromo-1-(4-metoxibencil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-2-il)metil)-*N*-etilacetamida (0,800 g, 1,71 mmol) en CH₂Cl₂ (20 ml), se le añadieron H₂O₂ (10 ml) y ácido *m*-cloroperoxibenzoico (grado del 70 %, 0,500 g, 0,2 mmol). La mezcla se agitó durante 15 horas a temperatura ambiente, momento en el cual se diluyó con una solución saturada acuosa de NaHCO₃ y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para proporcionar 5-óxido de 7-bromo-2-((*N*-etilacetamido)metil)-1-(4-metoxibencil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolina en bruto (0,800 g, 1,65 mmol, rendimiento del 96 %) en forma de una espuma de color parduzco. (ES, *m/z*): [M+H]⁺ = 483,2 / 485,5.

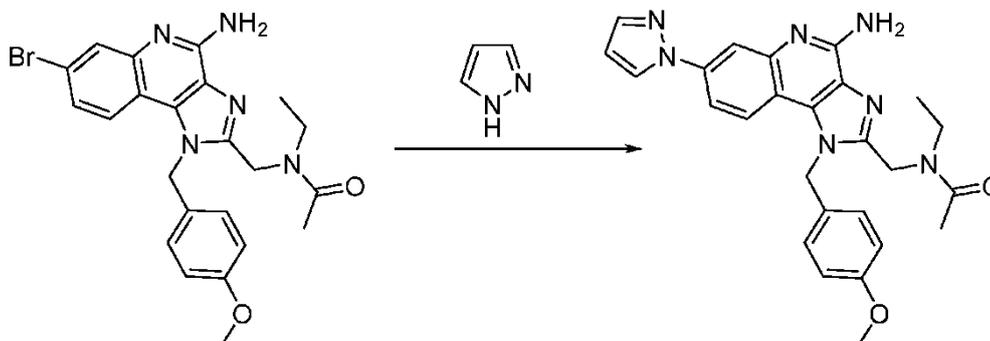
40 Etapa 4. Preparación de N-((4-amino-7-bromo-1-(4-metoxibencil)-1*H*-imidazo [4,5-*c*] quinolin-2-il)metil)-*N*-etilacetamida



A una solución de 5-óxido de 7-bromo-2-((N-etilacetamido)metil)-1-(4-metoxibencil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolina (0,800 g, 1,65 mmol) y NH₄OH (10 ml) en diclorometano (20 ml) enfriado en un baño de agua enfriada con hielo, se le añadió gota a gota cloruro de *p*-toluenosulfonilo (0,439 g, 2,3 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml). La solución resultante se agitó otros 30 min, después de que la adición se completase. Se añadió agua (20 ml) y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (30 ml). Las capas orgánicas combinadas se filtraron a través de una capa de Na₂SO₄ y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se trituró con EtOAc/hexanos (1/3) y se secó a alto vacío para proporcionar N-((4-amino-7-bromo-1-(4-metoxibencil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-2-il)metil)-N-etilacetamida en forma de un sólido de color amarillo (677 mg, 1,4 mmol, rendimiento del 85 %). (ES, *m/z*): [M+H]⁺ = 482,3 / 484,2.

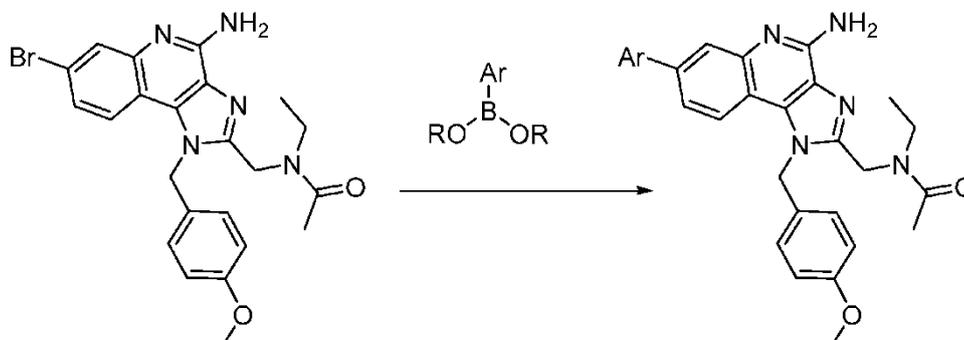
Etapa 5. Acoplamiento con bromuro de arilo

5a. Preparación de N-((4-amino-1-(4-metoxibencil)-7-(1*H*-pirazol-1-il)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-2-il)metil)-N-etilacetamida (Procedimiento General acoplamiento Ullman de N-heterociclos)



A una solución de N-((4-amino-7-bromo-1-(4-metoxibencil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-2-il)metil)-N-etilacetamida (25 mg, 52 μmol) en DMSO seco (2 ml), se le añadió el N-heterociclo (2 equiv; pirazol en el ejemplo anterior) seguido de CuI (25 mg, 2 equiv.) y Na₂CO₃ (30 mg, 4 equiv.). La mezcla se desgasificó, se añadió N,N'-dimetiletilendiamina (20 mg, 3 equiv.) y la mezcla se agitó a 120 °C durante 2 h. La mezcla enfriada se diluyó con EtOAc, se filtró y el disolvente se evaporó. La N-((4-amino-1-(4-metoxibencil)-7-(1*H*-pirazol-1-il)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-2-il)metil)-N-etilacetamida en bruto resultante se usó en la etapa de desprotonación sin purificación adicional.

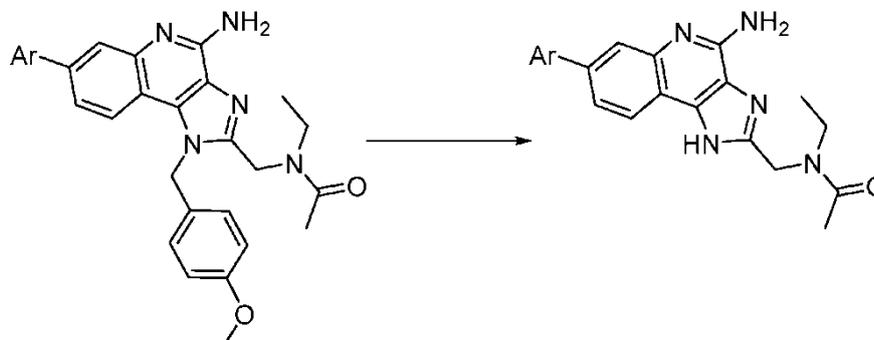
5b. Preparación alternativa para instalar grupos arilo en lugar de N-heterociclos: Procedimiento General para el acoplamiento de Suzuki de ésteres y ácidos arilborónicos



A una solución de N-((4-amino-7-bromo-1-(4-metoxibencil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-2-il)metil)-N-etilacetamida (25 mg, 52 μmol), se le el ácido aril(heteroaril)borónico (o aril boronato éster) (2 equiv.), seguido de Pd(dppf)Cl₂ · CH₂Cl₂ (5 mg) y una solución acuosa de K₂CO₃ (1 ml, acuosa 2 M). La mezcla se calentó en un reactor de microondas Biotage Initiator a 120 °C durante 10 min. La capa orgánica se diluyó con EtOAc y se separó, y la capa acuosa se lavó con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se filtraron, se evaporaron y el residuo producto se usó

en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapas 6. Procedimiento de desprotección general - Preparación de N-((4-amino-7-aryl(heteroaril)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-il)metil)-N-etilacetamida



El producto en bruto de la etapa previa se disolvió en TFA (2 ml) y se agitó a 70 °C durante 1 h mientras que el progreso de la reacción se monitorizaba por CL/EM. Una vez que el grupo protector de PMB se escindió completamente como se indica por CL/EM, el disolvente se evaporó y el residuo se purificó por HPLC para proporcionar N-((4-amino-7-aryl(heteroaril)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-il)metil)-N-etilacetamida en forma de la sal trifluoroacetato.

Los compuestos representados en la Tabla 2 se hicieron de acuerdo con los procedimientos sintéticos anteriores.

Tabla 2.

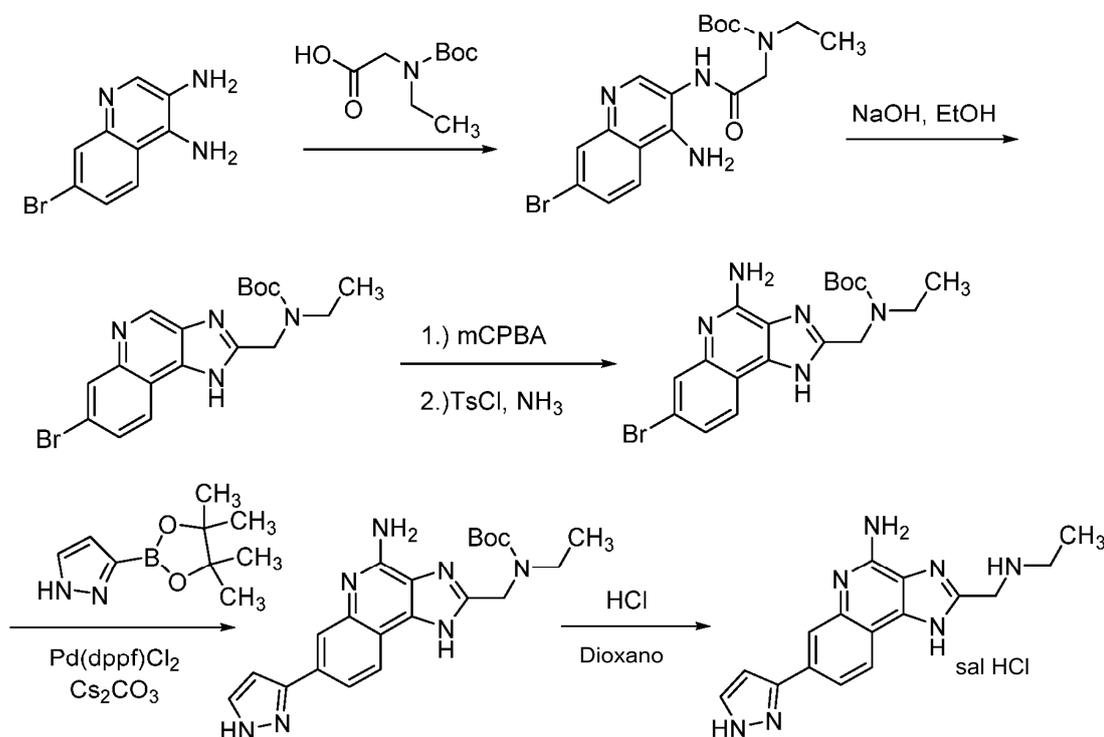
Compuesto	NOMBRE	[M+H] ⁺
165	N-[(4-amino-7-fenil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-il)metil]-N-etilacetamida	360,2
166	N-[(4-amino-7-piridin-3-il-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-il)metil]-N-etilacetamida	361,2
167	N-[(4-amino-7-piridin-4-il-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-il)metil]-N-etilacetamida	361,2
168	N-[[4-amino-7-(2,5-dimetilpirazol-3-il)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-il]metil]-N-etilacetamida	378,2
169	N-[[4-amino-7-(1-propilpirazol-4-il)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-il]metil]-N-etilacetamida	392,2
170	N-[(4-amino-7-propan-2-il-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-il)metil]-N-etilacetamida	326,2
171	N-[(4-amino-7-etil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-il)metil]-N-etilacetamida	312,2
172	N-[(4-amino-7-propil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-il)metil]-N-etilacetamida	326,2
173	N-[(4-amino-7-ciclopentil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-il)metil]-N-etilacetamida	352,2
175	N-[[4-amino-7-(2-fluoropiridin-3-il)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-il]metil]-N-etilacetamida	379,2
177	N-[(4-amino-7-bromo-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-il)metil]-N-etilacetamida	362,1
179	N-[(4-amino-7-cloro-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-il)metil]-N-etilacetamida	318,1
180	N-[(4-amino-7-pirazol-1-il-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-il)metil]-N-etilacetamida	350,2
182	N-[1-(4-amino-7-bromo-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-il)etil]-N-etilacetamida	376,1

Ejemplo 3: Método de preparación de ejemplo de análogos en donde R² = H, R¹ =Alquilo y R⁵ = Arilo, Heteroarilo o Heterociclilo.

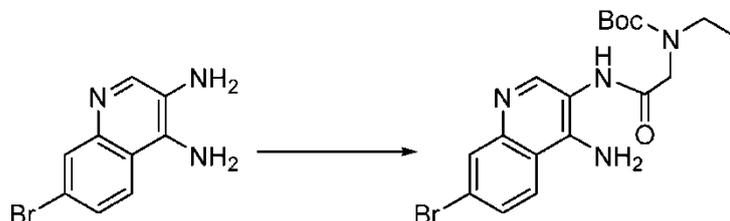
Los siguientes esquemas sintéticos se usaron para preparar el compuesto 101 y el análogo relacionado, el compuesto 468. Pueden prepararse análogos adicionales de estos compuestos, por ejemplo, sustituyendo el hidrógeno del grupo amino secundario del compuesto 101 con un intervalo de sustituyentes adicionales, por ejemplo, mediante acilación usando transformaciones conocidas por los expertos en la materia, como se describe en el Ejemplo 4. Los análogos adicionales hechos de esta manera incluyen, por ejemplo, los compuestos 105 y 112 (descritos en el Ejemplo 4a), 114, 118, 121, 123, 125, 126 y 133.

Ejemplo 3a. Preparación de clorhidrato de 2-[(etilamino)metil]-7-(1H-pirazol-3-il)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amina (Compuesto 101)

Esquema 4



Etap 1. N-[[4-amino-7-bromoquinolin-3-il]carbamoil]metil]-N-etilcarbamato de *terc*-butilo

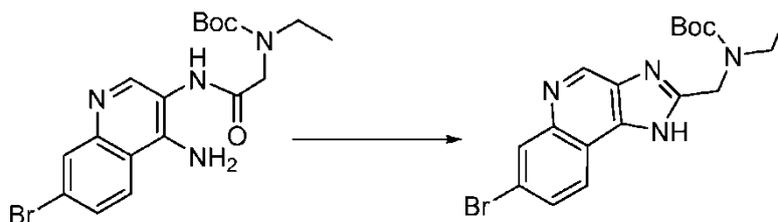


5

En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 10 l se purgó y se mantuvo con una atmósfera de nitrógeno, se puso una solución de 7-bromoquinolina-3,4-diamina (375 g, 1,58 mol, 1,00 equiv; Bioorg. Med. Chem. Lett, 2012, 22, 285) en acetato de etilo (6 l). A la solución se le añadieron piridina (623 g, 7,88 mol, 5,00 equiv.), ácido 2-[(*terc*-butoxi)carbonil](etil)aminoacético (480 g, 2,36 mol, 1,50 equiv.) y T₃P (2004 g, 3,15 mol, 2 equiv.). La solución resultante se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se lavó con hidróxido sódico acuoso (3x10 l) y salmuera (2x10 l). La mezcla resultante se concentró al vacío. Esto dio como resultado 592 g (89 %) de N-[[4-amino-7-bromoquinolin-3-il]carbamoil]metil]-N-etilcarbamato de *terc*-butilo en forma de un sólido de color amarillo.

15

Etap 2. N-[[7-bromo-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-2-il]metil]-N-etilcarbamato de *terc*-butilo



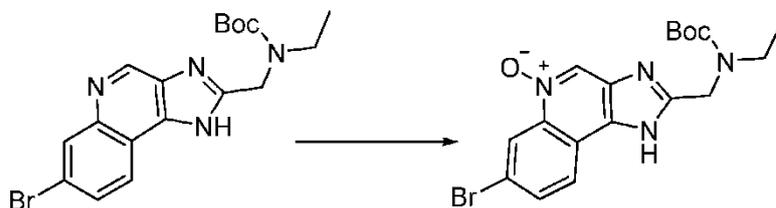
20

En un matraz de fondo redondo de 10 l, se puso una solución de N-[[4-amino-7-bromoquinolin-3-il]carbamoil]metil]-N-etilcarbamato de *terc*-butilo (592 g, 1,40 mol, 1,00 equiv.) en etanol (6 l). A la solución, se le añadió hidróxido sódico (558 g, 13,95 mol, 10,00 equiv.). La solución resultante se agitó durante 1 h a 80 °C en un baño de aceite. La mezcla resultante se concentró al vacío y se diluyó con 5 l de DCM. La mezcla resultante se lavó con salmuera (5x10 l), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío. Esto dio como resultado 400 g (71 %) de N-[[7-bromo-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-2-il]metil]-N-etilcarbamato de *terc*-butilo.

([7-bromo-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-2-il]metil)-*N*-etilcarbamato de *tert*-butilo en forma de un sólido de color amarillo.

Etapas 3. 7-Bromo-2-(((*tert*-butoxi)carbonil](etil)amino]metil)-1*H*-imidazo [4,5-*c*] quinolin-5-*io*-5-olato

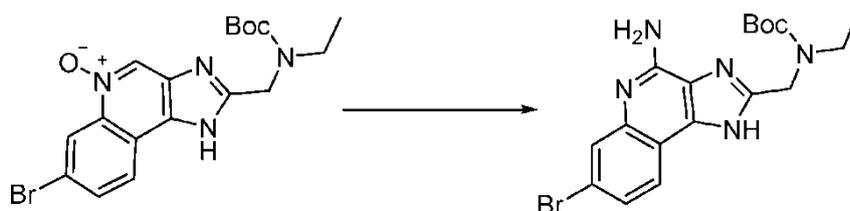
5



En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 10 l se purgó y se mantuvo con una atmósfera de nitrógeno, se puso una solución de *N*-([7-bromo-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-2-il]metil)-*N*-etilcarbamato de *tert*-butilo (400 g, 986,95 mmol, 1,00 equiv.) en diclorometano (6 l). A la solución, se le añadió mCPBA (342 g, 1,98 mol, 2,00 equiv.). La solución resultante se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se lavó con carbonato sódico acuoso (3x10 l), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío. El residuo se lavó con 5 l de acetato de etilo. Los sólidos se recogieron por filtración. Esto dio como resultado 218,6 g (puros) y 341 g (en bruto) de 7-bromo-2-(((*tert*-butoxi)carbonil](etil)amino]metil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-5-*io*-5-olato en forma de un sólido de color amarillo claro.

15

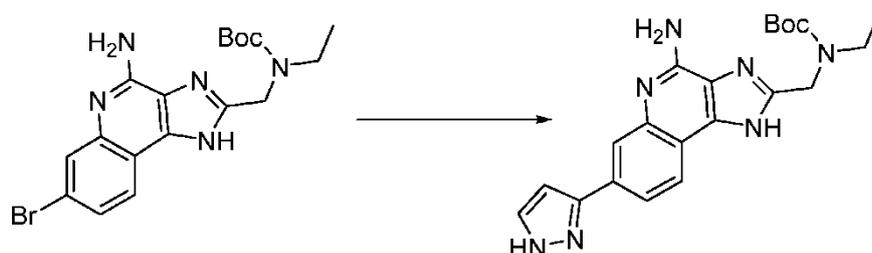
Etapas 4. *N*-[4-amino-7-bromo-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-2-il]metil)-*N*-etilcarbamato de *tert*-butilo



En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 5 l, se puso una solución de 7-bromo-2-(((*tert*-butoxi)carbonil](etil)amino]metil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-5-*io*-5-olato (214 g, 518,31 mmol, 1,00 equiv.) en diclorometano (3 l) y $\text{NH}_3\text{-H}_2\text{O}$ (1 l). A la solución, después, se le añadió cloruro de 4-metilbenceno-1-sulfonilo (194 g, 1,037 mol, 2,00 equiv.). La solución resultante se agitó durante 6 h a temperatura ambiente. Los sólidos se recogieron por filtración, se lavaron con DCM (3x2 l) y se secaron. Esto dio como resultado 188 g (86 %) de *N*-[4-amino-7-bromo-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-2-il]metil)-*N*-etilcarbamato de *tert*-butilo en forma de un sólido de color amarillo claro.

25

Etapas 5. *N*-[4-amino-7-(1*H*-pirazol-3-il)-1*H*-imidazo [4,5-*c*]quinolin-2-il] metil]-*N*-etilcarbamato de *tert*-butilo

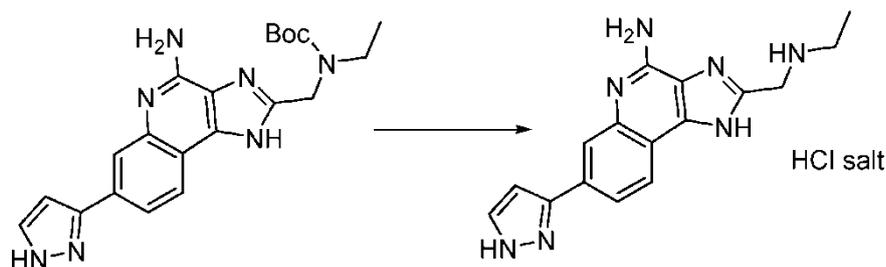


30

En un matraz de fondo redondo de 5 l purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se puso una solución de *N*-[4-amino-7-bromo-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-2-il]metil)-*N*-etilcarbamato de *tert*-butilo (156 g, 371,16 mmol, 1,00 equiv.) en 1,4-dioxano/ H_2O (3/0,3 l). A la solución se le añadieron Cs_2CO_3 (363 g, 1,11 mol, 3,00 equiv.), 3-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol (144 g, 742,12 mmol, 2,00 equiv.) y un complejo de $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ diclorometano (30 g, 36,72 mmol, 0,10 equiv.). La solución resultante se agitó durante 24 h a 100 °C en un baño de aceite. La solución resultante se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con 3 l de H_2O . Los sólidos se recogieron por filtración y se aplicaron en una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol (20/1). Esto dio como resultado 76,3 g (50 %) de *N*-[4-amino-7-(1*H*-pirazol-3-il)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-2-il]metil)-*N*-etilcarbamato de *tert*-butilo en forma de un sólido de color amarillo.

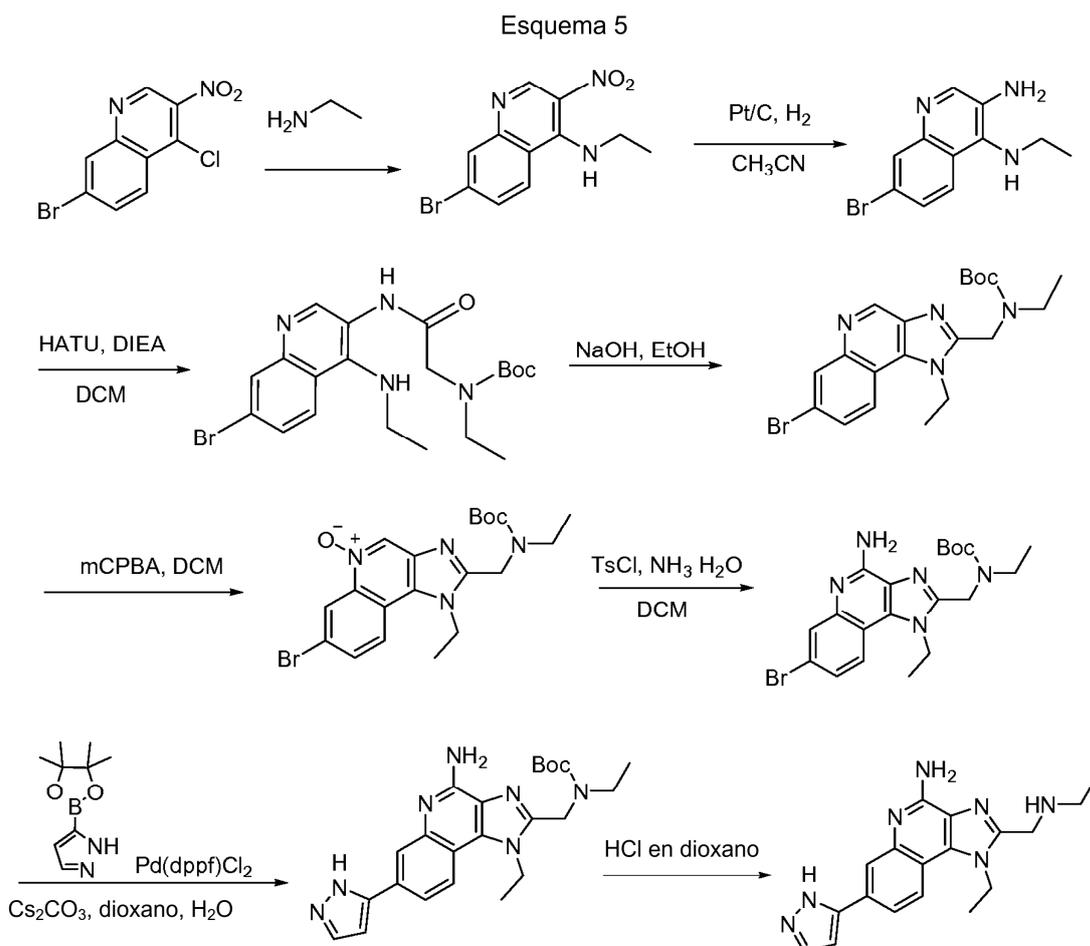
40

Etapas 6. Compuesto 101

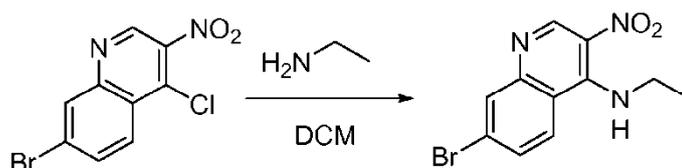


En un matraz de fondo redondo de 5 l, se puso una solución de N-[[4-amino-7-(1H-pirazol-3-yl)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-yl]metil]-N-etilcarbomato de *terc*-butilo (75,6 g, 185,54 mmol, 1,00 equiv.) en 1,4-dioxano/HCl (2 l, 4 M). La solución resultante se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se hizo una suspensión en 2 l de DCM y el sólido se recogió por filtración. Este procedimiento se repitió tres veces. Después, el sólido recogido se secó y esto dio como resultado 75,7 g (en bruto) de clorhidrato de 2-[(etilamino)metil]-7-(1H-pirazol-3-yl)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amina en forma de un sólido de color amarillo. CL/EM [M++H] 308,3. Condiciones del método CL/EM: Columna: BEH C18 2,1 x 50 mm; Fase móvil A: agua con TFA al 0,05 %; Fase móvil B: acetonitrilo con TFA al 0,05 %; Temperatura: 50 °C; Gradiente: B al 2-98 % durante 1,7 min; Flujo: 0,8 ml/min; TR CL = 0,46 min. RMN ¹H (400 MHz, METANOL-d₄) δ 8,11 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,84 - 7,77 (m, 1H), 7,72 (s, 1H), 6,79 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 4,13 (s, 2H), 2,80 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 1,22 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

15 **Ejemplo 3b. Preparación de 1-etil-2-[(etilamino)metil]-7-(1H-pirazol-5-yl)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amina (Compuesto 464)**

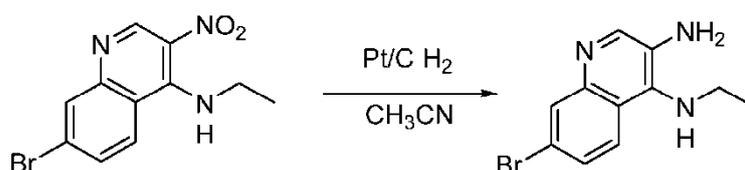


20 **Etapla 1. 7-bromo-N-etil-3-nitroquinolin-4-amina**



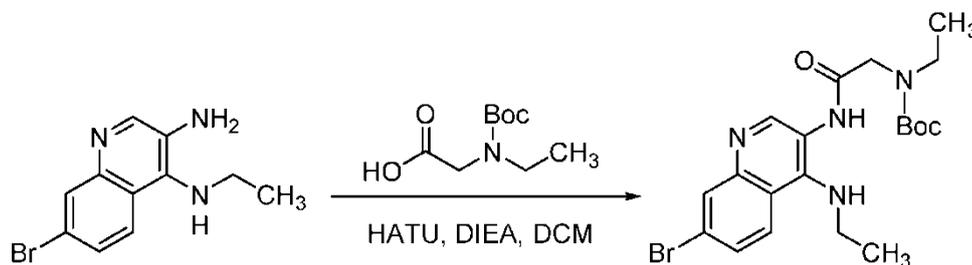
En un matraz de fondo redondo de 500 ml se puso una solución de 7-bromo-4-cloro-3-nitroquinolina (20 g, 62,61 mmol, 1 equiv, 90 %) en diclorometano (300 ml). Después, se añadieron etanamina (4,23 g, 93,91 mmol, 1,5 equiv.) y trietilamina (19,01 g, 187,83 mmol, 3 equiv.). La solución resultante se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Después, la reacción se interrumpió mediante la adición de agua. La solución resultante se extrajo con 3x100 ml de diclorometano y las capas orgánicas se combinaron. La solución se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró. Esto dio como resultado 20 g de 7-bromo-N-etil-3-nitroquinolin-4-amina en forma de un sólido en bruto de color amarillo.

Etapa 2. 7-bromo-N⁴-etilquinolina-3,4-diamina



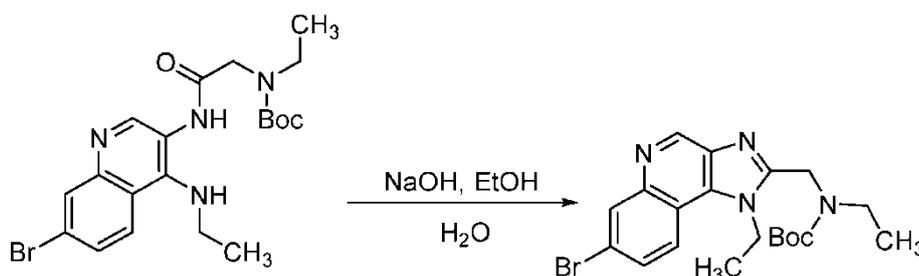
En un matraz de fondo redondo de 1000 ml, se puso una solución de 7-bromo-N-etil-3-nitroquinolin-4-amina (20 g, 67,54 mmol, 1 equiv.) en CH₃CN (500 ml). A la solución se le añadió Pt/C (3 g, 15,38 mmol, 0,23 equiv.). La solución resultante se desgasificó y se volvió a llenar con H₂. La solución resultante se agitó durante 24 hora a temperatura ambiente. Los sólidos se filtraron. El filtrado se concentró para proporcionar 19,7 g de 7-bromo-N⁴-etilquinolina-3,4-diamina en forma de un aceite en bruto de color amarillo. CL-EM: (ES, m/z): [M+H]⁺ = 226,1

Etapa 3. (2-((7-bromo-4-(etilamino)quinolin-3-il)amino)-2-oxoetil)(etil)carbamato de *tert*-butilo



En un matraz de fondo redondo de 1000 ml se puso una solución de 7-bromo-N⁴-etilquinolina-3,4-diamina (10 g, 35,70 mmol, 1 equiv., 95 %) y ácido 2-[[*tert*-butoxi]carbonil]etilamino]acético (10,88 g, 53,54 mmol, 1,5 equiv.) en diclorometano (500 ml). Esto fue seguido por la adición de HATU (16,29 g, 42,83 mmol, 1,2 equiv.) y DIEA (15,34 g, 107,09 mmol, 3 equiv.). La solución resultante se agitó durante 3 hora a temperatura ambiente. Después, la reacción se interrumpió mediante la adición de agua. La solución resultante se extrajo con 3x100 ml de diclorometano y las capas orgánicas se combinaron. La solución se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró. Esto dio como resultado 40 g (en bruto) de N-[[[7-bromo-4-(etilamino)quinolin-3-il]carbamoil]metil]-N-etilcarbamato de *tert*-butilo en forma de un aceite de color amarillo.

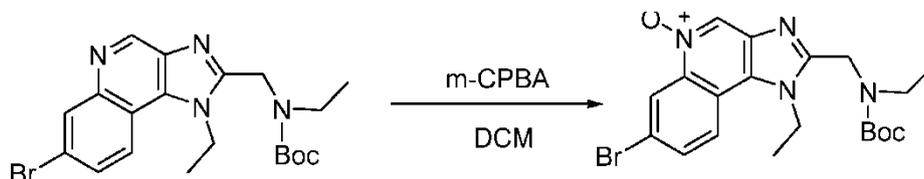
Etapa 4. N-[[[7-bromo-1-etil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-2-il]metil]-N-etilcarbamato de *tert*-butilo



En un matraz de fondo redondo de 1000 ml, se puso una solución de N-[[[3-amino-7-bromoquinolin-4-

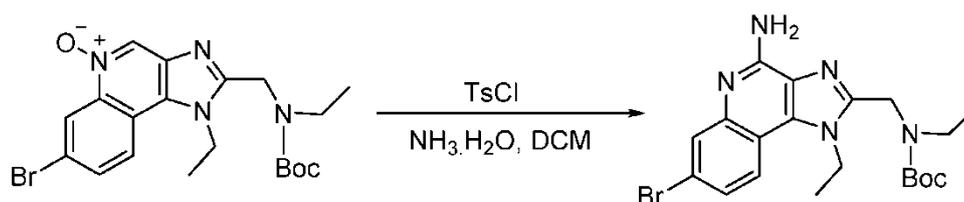
il)(etil)carbamoil]metil]-N-etilcarbamo de *terc*-butilo (40 g, 88,62 mmol, 1 equiv.) en etanol (500 ml) y agua (20 ml). A la solución se le añadió hidróxido sódico (35,45 g, 886,20 mmol, 10 equiv.). La solución resultante se agitó durante 2 horas a 100 °C. La mezcla resultante se concentró. El residuo se diluyó con agua. Después, la solución resultante se extrajo con acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron. La solución se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró. Esto dio como resultado 34,8 g (en bruto) de N-([7-bromo-1-etil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-2-il]metil)-N-etilcarbamo de *terc*-butilo en forma de un aceite de color amarillo. CL-EM: (ES, m/z): [M+H]⁺ = 433,3

Etapa 5. 7-bromo-2-(((*terc*-butoxi)carbonil)(etil)amino)metil]-1-etil-1*H*-imidazo [4,5-*c*] quinolin-5-*io*-5-olato



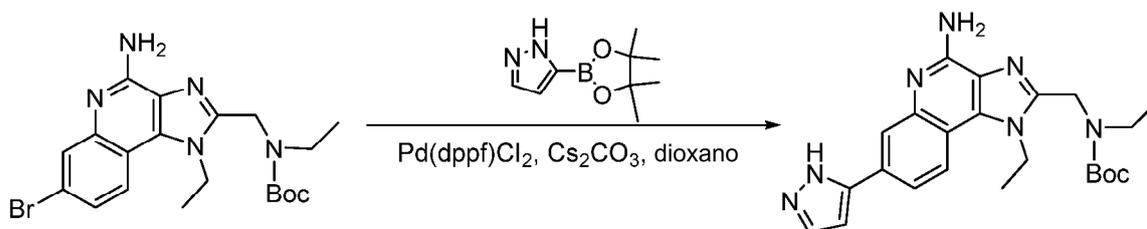
En un matraz de fondo redondo de 1000 ml, se puso N-([7-bromo-1-etil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-2-il]metil)-N-etilcarbamo de *terc*-butilo (6 g, 13,85 mmol, 1 equiv.) en diclorometano (300 ml). Esto fue seguido por la adición de *m*-CPBA (3,58 g, 20,77 mmol, 1,5 equiv.) en porciones. La solución resultante se agitó durante 2 hora a temperatura ambiente. Después, la reacción se detuvo mediante la adición de 150 ml de H₂O. La solución resultante se extrajo con DCM y las capas orgánicas se combinaron. La solución se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró. Esto dio como resultado 7,5 g de 7-bromo-2-(((*terc*-butoxi)carbonil)(etil)amino)metil]-1-etil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-5-*io*-5-olato en forma de un sólido en bruto de color amarillo.

Etapa 6. N-([4-amino-7-bromo-1-etil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-2-il]metil)-N-etilcarbamo de *terc*-butilo



En un matraz de fondo redondo de 500 ml, se puso 7-bromo-2-(((*terc*-butoxi)carbonil)(etil)amino)metil]-1-etil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-5-*io*-5-olato (6 g, 13,35 mmol, 1 equiv. en bruto) en diclorometano (250 ml) y NH₃H₂O (5 ml, 20 mmol). Esto fue seguido por la adición de una solución de cloruro de 4-metilbenceno-1-sulfonilo (5,09 g, 26,71 mmol, 2 equiv.) en diclorometano (10 ml) gota a gota con agitación. La solución resultante se agitó durante 2 hora a temperatura ambiente. Después, la reacción se interrumpió mediante la adición de agua. La solución resultante se extrajo con diclorometano y las capas orgánicas se combinaron. La solución se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró. Esto dio como resultado 2 g de N-([4-amino-7-bromo-1-etil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-2-il]metil)-N-etilcarbamo de *terc*-butilo en forma de un sólido de color blanco. CL-EM: (ES, m/z): [M+H]⁺ = 448,1. RMN 1*H*: (400 MHz, CD₃OD) δ 8,04-8,02 (m, 1H), 7,85-7,84 (m, 1H), 7,47-7,45 (m, 1H), 4,84-4,82 (m, 2H), 4,67 (s, 2H), 3,35 (m, 2H), 1,5-1,29 (m, 12H), 1,09-0,89 (m, 3H).

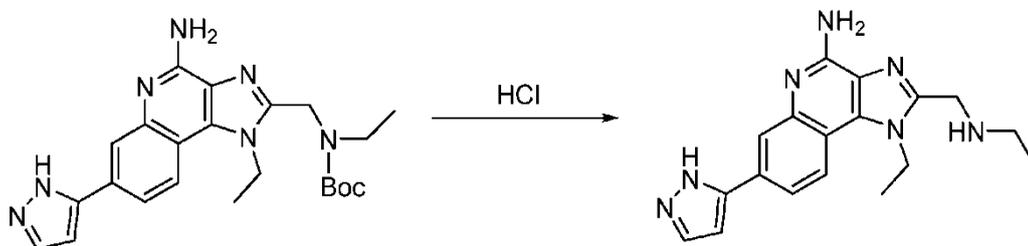
Etapa 7. N-([4-amino-1-etil-7-(1*H*-pirazol-5-il)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-2-il]metil)-N-etilcarbamo de *terc*-butilo



En un matraz de fondo redondo de 100 ml purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se puso una solución de N-([4-amino-7-bromo-1-etil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-2-il]metil)-N-etilcarbamo de *terc*-butilo (150 mg, 0,30 mmol, 1 equiv, 90 %), 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol (116,8 mg, 0,60 mmol, 2 equiv.) en dioxano (25 ml) en atmósfera de N₂. A la solución se le añadieron Cs₂CO₃ (294,3 mg, 0,90 mmol, 3 equiv.), y Pd(dppf)Cl₂ (11,0 mg, 0,02 mmol, 0,05 equiv.). La solución resultante se agitó durante 24 horas a 100 °C. Después, la reacción se detuvo mediante la adición de agua. La solución resultante se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron y se secaron con sulfato de sodio anhidro. La mezcla resultante se concentró. El residuo

se aplicó en una columna de gel de sílice y eluyó con diclorometano/metanol (10:1). Esto dio como resultado 100 mg (76 %) de N-[[4-amino-1-etil-7-(1*H*-pirazol-5-il)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-2-il]metil]-*N*-etilcarbamato de *tert*-butilo en forma de un sólido de color amarillo.

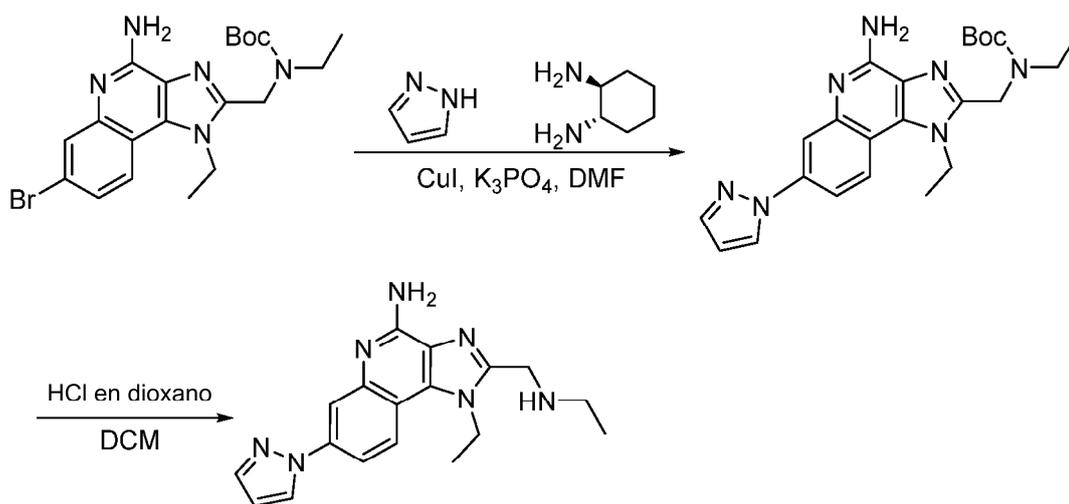
5 Etapa 8. Síntesis del Compuesto 464



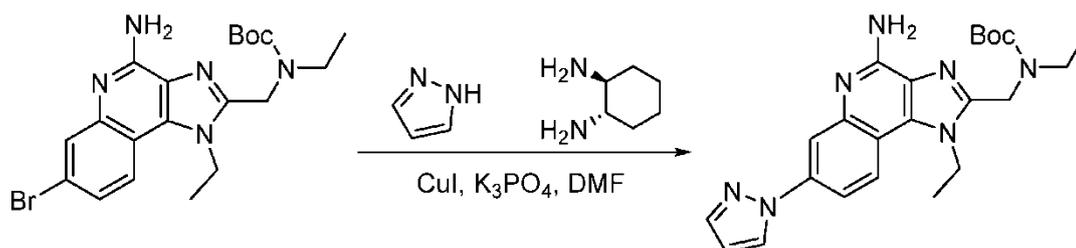
En un matraz de fondo redondo de 250 ml, se puso N-[[4-amino-1-etil-7-(1*H*-pirazol-5-il)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-2-il]metil]-*N*-etilcarbamato de *tert*-butilo (100 mg, 0,23 mmol, 1 equiv.) en diclorometano (20 ml). Esto fue seguido por la adición de HCl en dioxano (1,5 ml) gota a gota con agitación. La solución resultante se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró. El producto en bruto se purificó por HPLC Prep. con las siguientes condiciones de Columna: SunFire C18 OBD Prep Column, 100 Å, 5 µm, 19 mm X 250 mm; Fase móvil A: Agua (TFA al 0,05 %), Fase móvil B: ACN; Caudal: 25 ml/min; Gradiente: B al 5 % a B al 30 % en 8 min; 254/210 nm; Tr: 7,03 min. Esto dio como resultado 18 mg (13,77 %) de 1-etil-2-[(etilamino)metil]-7-(1*H*-pirazol-5-il)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina; bis(ácido trifluoroacético) en forma de un sólido de color blanco. Métodos CL: Columna: Express C18 2,1 mm x 50 mm, partículas de 2,7 µm; Fase móvil A: agua con TFA al 0,05 %; Fase móvil B: acetonitrilo con TFA al 0,05 %; Temperatura: 40 °C; Gradiente: B al 5 % a B al 100 % durante 2 min, después se mantuvo 0,75 min a B al 100 %; Flujo: 0,8 ml/min. tiempo de retención CL: 0,81 min. CL-EM: (ES, m/z): [M+H]⁺ = 336,3. RMN 1*H*: (300 MHz, CD₃OD, ppm) δ 8,38-8,35 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 8,22 (m, 1H), 8,12-8,09 (m, 1H), 7,80-7,79 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 6,89-6,86 (m, 1H), 4,76-4,69 (m, 4H), 3,45-3,38 (m, 2H), 1,63 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,48 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

25 Ejemplo 3c. Preparación de 1-etil-2-((etilamino)metil)-7-(1*H*-pirazol-1-il)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina (Compuesto 467)

Esquema 6

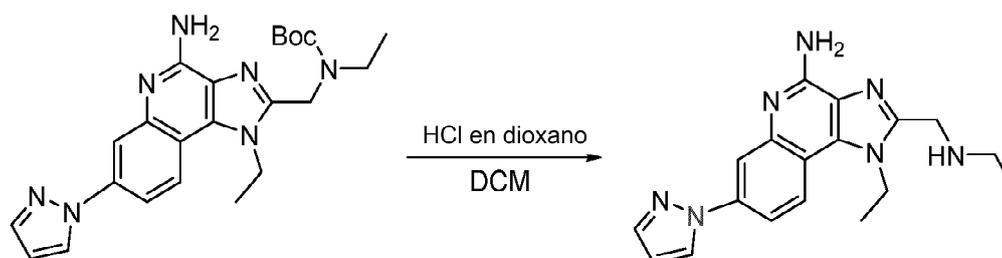


30 Etapa 1. Síntesis de 1-etil-2-[(etilamino)metil]-7-(1*H*-pirazol-1-il)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina



En un matraz de fondo redondo de 50 ml purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se puso N-([4-amino-7-bromo-1-etil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-il]metil)-N-etilcarbamato de *terc*-butilo (150 mg, 0,33 mmol, 1 equiv.), 1H-pirazol (45,6 mg, 0,67 mmol, 2 equiv.) y K₃PO₄ (213,0 mg, 1,00 mmol, 3 equiv.) en DMF (5 ml). Después, se añadieron (1S,2S)-ciclohexano-1,2-diamina (15,3 mg, 0,13 mmol, 0,4 equiv.) y CuI (25,5 mg, 0,13 mmol, 0,4 equiv.). La solución resultante se agitó durante 24 h a 100 °C en atmósfera de N₂. La reacción después se diluyó con agua. La solución resultante se extrajo con 3x50 ml de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron. La solución se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró. El residuo se aplicó en una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol (10 : 1). Esto dio como resultado 100 mg (80,20 %) de 1-etil-2-[(etilamino)metil]-7-(1H-pirazol-1-il)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amina en forma de un sólido de color blanco. CL-EM: (ES, m/z): [M+H]⁺ = 436,2.

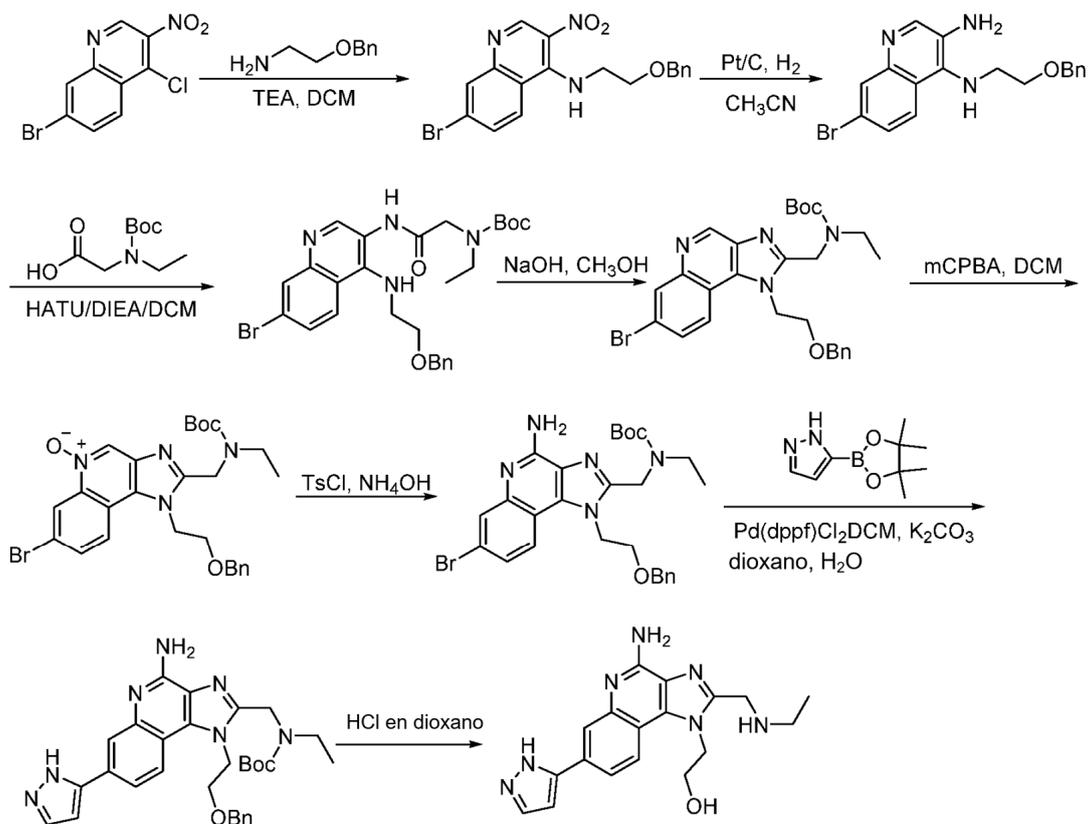
Etapa 2. Síntesis del Compuesto 467



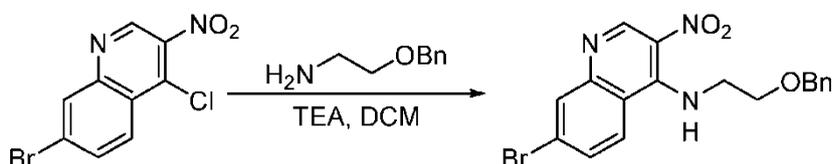
En un matraz de fondo redondo de 50 ml, se puso una solución de N-([4-amino-1-etil-7-(1H-pirazol-1-il)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-il]metil)-N-etilcarbamato de *terc*-butilo (100 mg, 0,23 mmol, 1 equiv.) en DCM (10 ml). Esto fue seguido por la adición de HCl en dioxano (1,5 ml) gota a gota con agitación. La solución resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró. El producto en bruto se purificó por HPLC Prep. con las siguientes condiciones de Columna: SunFire C18 OBD Prep Column, 100 Å, 5 µm, 19 mm X 250 mm; Fase móvil A: Agua (TFA al 0,05 %), Fase móvil B: ACN; Caudal: 25 ml/min; Gradiente: B al 5 % a B al 30 % en 10 min; 254/210 nm; Tr: 9,20 min. Esto dio como resultado 33,5 mg (25,64 %) de 1-etil-2-[(etilamino)metil]-7-(1H-pirazol-1-il)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amina en forma de un sólido de color blanco. Condición CL-EM: Columna: Kinetex EVO, 3,0 mm x 50 mm, partículas de 2,6 µm; Fase móvil A: agua con bicarbonato de amonio 5 mM; Fase móvil B: acetonitrilo; Temperatura: 40 °C; Gradiente: B al 10 % a B al 95 % durante 2 min, después se mantuvo 0,79 min a B al 95 %; Flujo: 1 ml/min. Tiempo de retención de CL: 1,01 min. CL-EM: (ES, m/z): [M+H]⁺ = 336,3; RMN 1H: RMN 1H (300 MHz, CD₃OD) δ 8,46-8,40 (m, 2H), 8,25-8,24 (m, 1H), 8,10-8,06 (m, 1H), 7,84-7,83 (m, 1H), 6,64-6,63 (m, 1H), 4,72 (s, 2H), 4,70-4,63 (m, 2H), 3,54-3,08 (m, 2H), 1,62 (t, J = 6,0 Hz, 3H), 1,48 (t, J = 9,0 Hz, 3H).

Ejemplo 3d. Preparación de 2-[4-Amino-2-[(etilamino)metil]-7-(1H-pirazol-5-il)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il]etan-1-ol (Compuesto 462)

Esquema 7



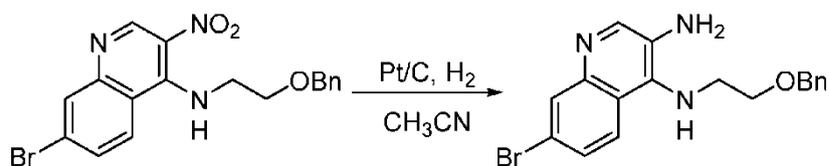
Etapa 1. N-[2-(benciloxi)etil]-7-bromo-3-nitroquinolin-4-amina



5

A una mezcla agitada de 7-bromo-4-cloro-3-nitroquinolina (20 g, 69,57 mmol, 1 equiv.) y 2-(benciloxi)etan-1-amina (12,0 g, 79,30 mmol, 1,14 equiv.) en DCM (400 ml), se le añadió TEA (10,6 g, 104,35 mmol, 1,50 equiv.) a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 16 h a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se concentró al vacío. Esto dio como resultado N-[2-(benciloxi)etil]-7-bromo-3-nitroquinolin-4-amina (30 g) en forma de un sólido en bruto de color amarillo. CL-EM: (ES, m/z): $[M+H]^+ = 402,2/404,2$.

10

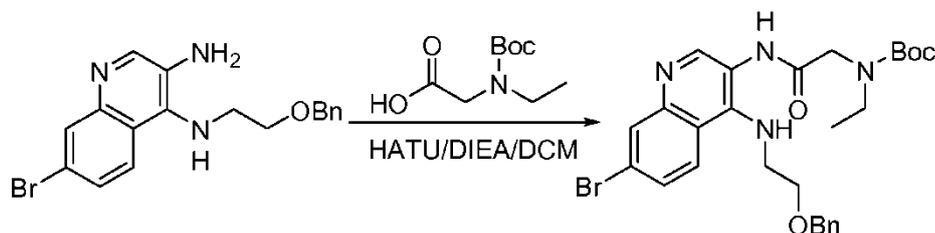
Etapa 2. N⁴-[2-(benciloxi)etil]-7-bromoquinolina-3,4-diamina

15

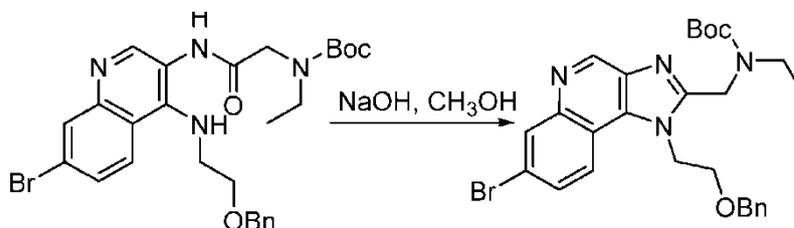
A una solución de N-[2-(benciloxi)etil]-7-bromo-3-nitroquinolin-4-amina (30 g, 74,58 mmol, 1 equiv.) en CH₃CN (400 ml), se le añadió Pt/C (2,9 g, 14,87 mmol, 0,20 equiv.) en una atmósfera de nitrógeno en un matraz de fondo redondo de 1000 ml. La mezcla se hidrogenó a temperatura ambiente durante 16 h en atmósfera de hidrógeno usando un globo de hidrógeno, se filtró a través de un lecho de Celite y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyó con CH₂Cl₂/MeOH (20:1) para proporcionar N⁴-[2-(benciloxi)etil]-7-bromoquinolina-3,4-diamina (23,4 g, 84,28 %) en forma de un sólido de color amarillo. CL-EM: (ES, m/z): $[M+H]^+ = 372,3/374,2$.

20

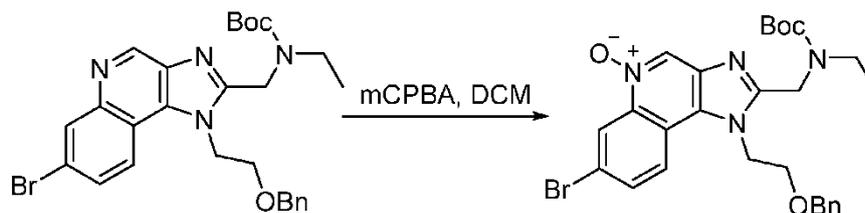
25

Etapas 3. N-[[4-[[2-(benciloxi)etil]amino]-7-bromoquinolin-3-il]carbamoil]metil]-N-etilcarbamato de *tert*-butilo

- 5 A una mezcla agitada de N4-[2-(benciloxi)etil]-7-bromoquinolina-3,4-diamina (14,9 g, 40,03 mmol, 1 equiv.) y ácido 2-
 10 [[[(*tert*-butoxi)carbonil](etil)amino]acético (8,9 g, 44,03 mmol, 1,1 equiv.) en DCM (500 ml), se le añadieron HATU
 (18,3 g, 48,03 mmol, 1,2 equiv.) y DIEA (10,3 g, 79,69 mmol, 1,99 equiv.) a temperatura ambiente. La mezcla
 resultante se agitó durante 16 h a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se
 concentró al vacío. Esto dio como resultado N-[[4-[[2-(benciloxi)etil]amino]-7-bromoquinolin-3-il]carbamoil]metil]-N-
 etilcarbamato de *tert*-butilo (24 g, 107,56 %) en forma de un aceite en bruto de color rojo. El producto en bruto se
 usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. CL-EM: (ES, m/z): [M+H]⁺ = 557,2/559,2

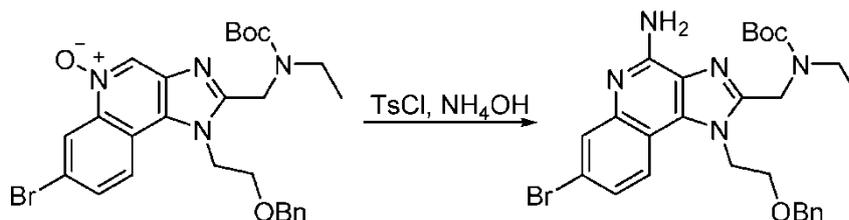
Etapas 4. N-[[1-[2-(benciloxi)etil]-7-bromo-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-il]metil]-N-etilcarbamato de *tert*-butilo

- 15 Una mezcla de N-[[4-[[2-(benciloxi)etil]amino]-7-bromoquinolin-3-il]carbamoil]metil]-N-etilcarbamato de *tert*-butilo
 (23 g, 41,26 mmol, 1 equiv.) y NaOH (3,3 g, 82,51 mmol, 2 equiv.) en MeOH (250 ml) se agitó durante 16 h a 65 °C.
 La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice,
 20 eluyó con EP/EtOAc (1,5:1) para proporcionar N-[[1-[2-(benciloxi)etil]-7-bromo-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-il]metil]-N-
 etilcarbamato de *tert*-butilo (17,4 g, 78,18 %) en forma de un sólido de color amarillo claro. CL-EM-: (ES, m/z):
 [M+H]⁺ = 539,2/541,2 RMN H: RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,23 (s, 1H), 8,42 - 8,31 (m, 2H), 7,75 (dd, J = 8,9,
 2,2 Hz, 1H), 7,14 (dd, J = 5,0, 2,0 Hz, 3H), 7,00 (dd, J = 6,7, 2,9 Hz, 2H), 4,95 (s, 2H), 4,83 (s, 2H), 4,39 (s, 2H), 3,86
 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 2,51 (p, J = 1,8 Hz, 2H), 1,38 (d, J = 42,6 Hz, 9H), 0,99 (t, J = 7,0 Hz, 3H).

Etapas 5. N-[[1-[2-(benciloxi)etil]-7-bromo-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-il]metil]-N-etilcarbamato de *tert*-butilo

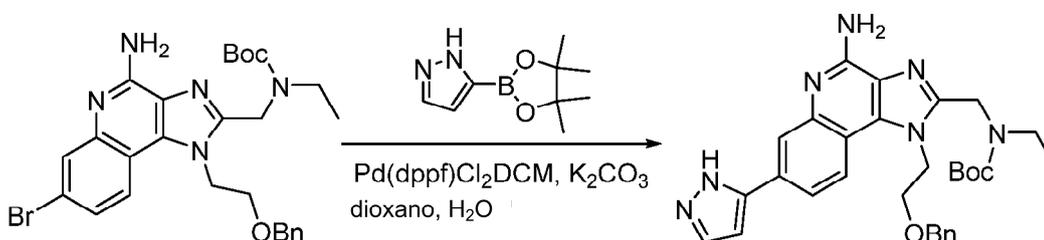
- 30 Una mezcla de 1-[2-(benciloxi)etil]-7-bromo-2-[[[(*tert*-butoxi)carbonil](etil)amino]metil]-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-5-
 io-5-olato (2,1 g, 3,78 mmol, 1 equiv.) y mCPBA (1,0 g, 5,67 mol, 1,5 equiv.) en DCM(35 ml) se agitó durante 4 h a
 temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se
 purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyó con CH₂Cl₂/MeOH (20:1) para proporcionar N-[[1-[2-
 35 (benciloxi)etil]-7-bromo-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-il]metil]-N-etilcarbamato de *tert*-butilo (1,15 g, 56,39 %) en forma
 de un sólido de color blanquecino. CL-EM: (ES, m/z): [M+H]⁺ = 555,2/557,2.

Etapas 6. N-[[4-amino-1-[2-(benciloxi)etil]-7-bromo-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-il] metil]-N-etil-carbamato de *tert*-butilo



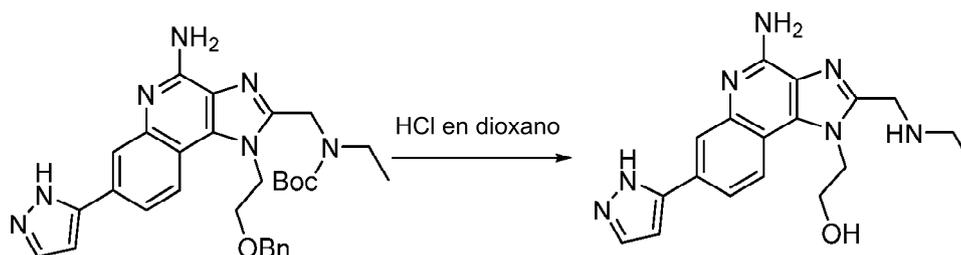
A una mezcla agitada de 1-[2-(benciloxi)etil]-7-bromo-2-(((*tert*-butoxi)carbonil)(etil)amino)metil)-1*H*-imidazo[4,5-c]quinolin-5-ilo-5-olato (1,15 g, 2,07 mmol, 1 equiv.) y NH_4OH (5 ml) en DCM (20 ml), se le añadió TsCl (0,8 g, 4,20 mol, 2,03 equiv.) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyó con $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (30:1) para proporcionar N-([4-amino-1-[2-(benciloxi)etil]-7-bromo-1*H*-imidazo[4,5-c]quinolin-2-il]metil)-N-etilcarbamato de *tert*-butilo (775 mg, 67,51 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CL-EM: (ES, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 554,2/556,2$.

Etapas 7. N-([4-amino-1-[2-(benciloxi)etil]-7-(1*H*-pirazol-5-il)-1*H*-imidazo [4,5-c] quinolin-2-il] metil)-N-etilcarbamato de *tert*-butilo



A una solución de N-([4-amino-1-[2-(benciloxi)etil]-7-bromo-1*H*-imidazo[4,5-c]quinolin-2-il]metil)-N-etilcarbamato de *tert*-butilo (350 mg, 0,63 mmol, 1 equiv.) y 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol (245,0 mg, 1,26 mmol, 2,00 equiv.) en dioxano (8 ml) y H_2O (0,8 ml), se le añadieron K_2CO_3 (261,7 mg, 1,89 mmol, 3 equiv.) y $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (103,1 mg, 0,13 mmol, 0,2 equiv.) en una atmósfera de nitrógeno. Después de agitar durante 20 h a 90 grados C en una atmósfera de nitrógeno, la mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyó con $\text{CH}_2\text{Cl}_2 / \text{MeOH}$ (20:1) para proporcionar N-([4-amino-1-[2-(benciloxi)etil]-7-(1*H*-pirazol-5-il)-1*H*-imidazo[4,5-c]quinolin-2-il]metil)-N-etilcarbamato de *tert*-butilo (250 mg, 73,12 %) en forma de un sólido de color pardo. CL-EM: (ES, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 542,2$.

Etapas 8. Compuesto 462



Una mezcla de N-([4-amino-1-[2-(benciloxi)etil]-7-(1*H*-pirazol-5-il)-1*H*-imidazo[4,5-c]quinolin-2-il]metil)-N-etilcarbamato de *tert*-butilo (210 mg, 390 μmol , 1 equiv.) en HCl en dioxano (10 ml, 4 mol/l) se agitó durante 24 h a 60 °C. La mezcla resultante se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por HPLC Prep. con las siguientes condiciones (Columna: XBridge Prep C18 OBD Column, 5 μm , 19*150 mm; Fase móvil A: Agua (10 mmol/l NH_4HCO_3), Fase móvil B: ACN; Caudal: 25 ml/min; Gradiente: B al 12 % a B al 26 % en 10 min; 254/210 nm; Tr: 8,63 min) para proporcionar 2-[4-amino-2-[[etilamino)metil]-7-(1*H*-pirazol-5-il)-1*H*-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il]etan-1-ol (8,1 mg, 5,95 %) en forma de un sólido de color blanco. Métodos CL: Columna: Shim-pack XR-ODS 3,0 mm x 50 mm, partículas de 2,2 μm ; Fase móvil A: agua con TFA al 0,05 %; Fase móvil B: acetonitrilo con TFA al 0,05 %; Temperatura: 40 °C; Gradiente: B al 0 % a B al 95 % durante 2 min, después se mantuvo 0,7 min a B al 95 %; Flujo: 1,5 ml/min. Tiempo de retención de CL: 0,76 min. CL-EM: (ES, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 352,3$ RMN H: RMN ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13,15 (m, 1H), 8,16 - 7,95 (m, 2H), 7,89 - 7,48 (m, 2H), 6,80 (s, 1H), 6,54 (s, 2H), 5,57 (s, 1H), 4,75 (d, $J = 6,3$ Hz, 2H), 4,05 (s, 2H), 3,91 (t, $J = 5,3$ Hz, 2H), 2,61 (c, $J = 7,1$ Hz, 2H), 1,04 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H).

Los compuestos en la Tabla 3 se prepararon por los procedimientos encontrados anteriormente.

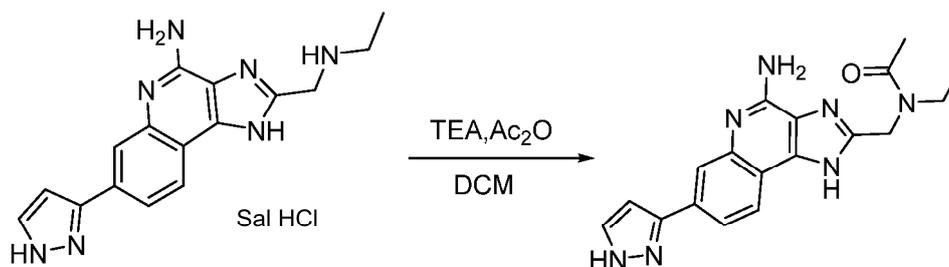
Tabla 3.

Comp.	Nombre	CL/EM [M ⁺ +H]	TR CL	Método de CL
468	1-etil-2-[(etilamino)metil]-7-(tiofen-2-il)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amina	352,1	1,29 min	A
471	2-{4-amino-2-[(etilamino)metil]-7-(tiofen-2-il)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il}etan-1-ol	368,1	1,12 min	B
477	2-[4-amino-2-[(etilamino)metil]-7-(1H-pirazol-1-il)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il]etan-1-ol	352,0	0,92 min	B

Métodos CL: **A:** Columna: Kinetex EVO, 3,0 mm x 50 mm, partículas de 2,6 µm; Fase móvil A: agua con bicarbonato de amonio 5 mM; Fase móvil B: acetonitrilo; Temperatura: 40 °C; Gradiente: B al 10 % a B al 95 % durante 2 min, después se mantuvo 0,79 min a B al 95 %; Flujo: 1 ml/min. **B:** Columna: Kinetex EVO, 3,0 mm x 50 mm, partículas de 2,6 µm; Fase móvil A: agua con NH₃H₂O al 0,03 %; Fase móvil B: acetonitrilo; Temperatura: 40 °C; Gradiente: B al 10 % a B al 95 % durante 2 min, después se mantuvo 0,60 min a B al 95 %; Flujo: 1,2 ml/min

5 Ejemplo 4: Método de preparación de ejemplo de análogos en donde R¹/R² = H, Alquilo, Acetilo o, Carbonilo, y R⁵ = Arilo, Heteroarilo o Heterociclilo

Ejemplo 4a. Procedimiento de ejemplo para la formación de acetamida



10 **Preparación de N-[[4-amino-7-(1H-pirazol-3-il)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-il]metil]-N-etilacetamida (Compuesto 112):**

15 En un matraz de fondo redondo de 5 l, se puso una solución de 2-[(etilamino)metil]-7-(1H-pirazol-3-il)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amina (75,7 g, 245,97 mmol, 1,00 equiv, Ejemplo 3a) en diclorometano (2 l). A la solución se le añadieron TEA (124 g, 1,23 mol, 5,00 equiv.) y anhídrido acético (50 g, 490,20 mmol, 2,00 equiv.). La solución resultante se agitó durante 6 h a temperatura ambiente. Después, la mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se disolvió en 3 l de MeOH y se dejó reaccionar con agitación durante un adicional de 16 h mientras que la temperatura se mantuvo a 80 °C en un baño de aceite. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se evaporó para conseguir el producto en bruto. El material en bruto se agitó con 2 l de DCM y el sólido se recogió por filtración. Este procedimiento se repitió tres veces. El sólido resultante se agitó con 3 l de agua y el pH se ajustó a 10 mediante la adición de NH₃ acuoso. El sólido precipitado se recogió por filtración. Las aguas madre se evaporaron y el precipitado resultante se recogió por filtración (3X). El sólido combinado se disolvió en metanol y se agitó con ~ 10 % de Si-tiol a reflujo durante 4-6 horas y se filtró. El filtrado se evaporó para conseguir el producto en bruto. Este procedimiento se repitió hasta que el contenido de Pd en el producto resultante fue <50 ppm. El producto en bruto se lavó con 3 x 250 ml de agua, se recogió por filtración y se secó. Esto dio como resultado 20,28 g (24 %) del **Compuesto 112** en forma de un sólido de color amarillo claro.

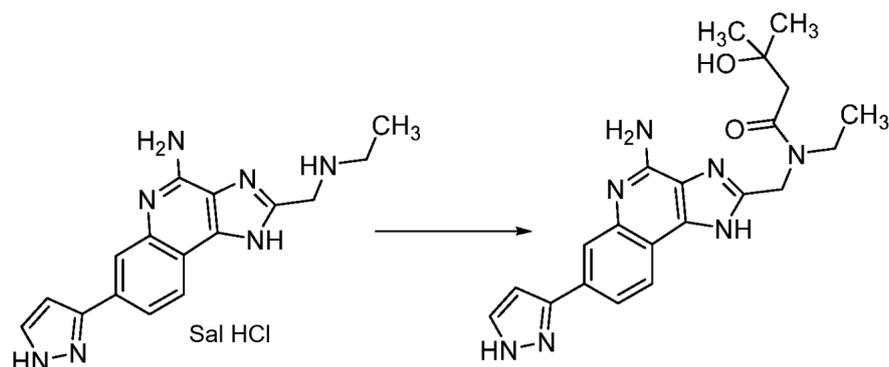
30 RMN ¹H (400 MHz, MeOD, ppm) δ: 8,15-8,07 (m, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,80-7,67 (m, 2H), 6,80-6,70 (m, 1H), 4,88-4,85 (m, 2H), 3,60-3,48 (m, 2H), 2,30-2,20 (m, 3H), 1,23 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 1,11 (t, J = 7,2 Hz, 1H); CL/EM [M⁺+H] 350,1. Condiciones del método CL/EM: Columna: Shim-pack XR-ODS 3,0 x 50 mm, partículas de 2,2 µm; Fase móvil A: agua con TFA al 0,05 %; Fase móvil B: acetonitrilo con TFA al 0,05 %; Temperatura: 40 °C; Gradiente: B al 5-100 % durante 3,8 min; Flujo: 1,2 ml/min; 5 min de tiempo de ejecución. TR CL 1,349 min.

35 **Preparación de N-[[4-amino-7-(1H-pirazol-3-il)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-il]metil]-N-etilacetamida (Compuesto 112, procedimiento alternativo):**

40 se agitó clorhidrato de 2-[(etilamino)metil]-7-(7H-pirazol-3-il)-7H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amina (107 g, 311 mmol) y CH₂Cl₂ (1,6 l) a temperatura ambiente. Se añadió Et₃N (130 ml, 3 equiv.) durante 15 a 30 minutos, manteniendo la temperatura entre 15-25 °C. Se añadió anhídrido acético (41 ml, 1,4 equiv.) durante 15 a 30 min y la mezcla de reacción se agitó durante 90 min. Se añadió CH₃OH (54 ml) y la reacción se agitó durante 20 minutos antes de concentrarse a presión reducida. El material en bruto se trató con MeOH (2,2 l) y se agitó a 60-70 °C durante 2 h.

Después de enfriarse a ta, el producto en bruto se recogió por filtración y se lavó con CH₃OH (220 ml). El sólido resultante se secó al vacío y después se agitó en n-butanol (5,4 l) y H₂O (1,3 l). La mezcla se calentó a 60 °C y el pH se ajustó a 8 con una solución acuosa al 20 % de Na₂CO₃ (~60 ml). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con una porción adicional de n-butanol (540 ml) a 60 °C. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (540 ml) a 50 °C durante 15 minutos (2X) y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se trató con CH₃OH (7,6 l) y H₂O (540 ml) y se calentó a 70 °C. Se añadió SiliaMetS-Tiol (22 g) y la mezcla se agitó durante 2 h, después se filtró a 60 °C. La torta de filtro se lavó con CH₃OH (220 ml). El filtrado se concentró a presión reducida hasta aprox. 800 ml y se agitó a ta durante 2 h. El precipitado se filtró y se lavó con MeOH (220 ml), y H₂O (2 x 220 ml). El sólido resultante se secó al vacío y N₂, después se transfirió a un horno de vacío a 100 °C para completar el proceso de secado. Esto proporcionó 83,5 g (77 %) del **Compuesto 112**.

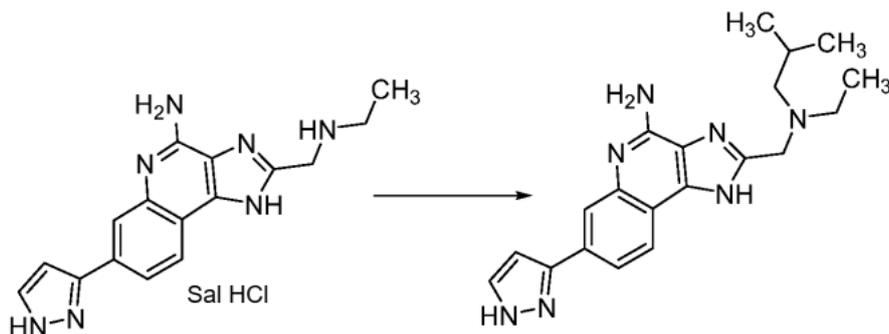
Ejemplo 4b. Procedimiento de ejemplo para la formación de amida



Preparación de N-[[4-amino-7-(1H-pirazol-3-il)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-il]metil]-N-etil-3-hidroxi-3-metilbutanamida (Compuesto 440)

A una suspensión de ácido 3-hidroxi-3-metilbutanoico (10,31 mg, 0,087 mmol) y 2-((etilamino)metil)-7-(1H-pirazol-3-il)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amina, HCl (20 mg, 0,058 mmol) en DMF (582 µl), se le añadió base de Hunig (25,4 µl, 0,145 mmol) y 2,4,6-trióxido de 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatrisfosfina (50 % en DMF) (37,2 µl, 0,064 mmol). La reacción se agitó a ta durante una noche, después se diluyó con MeOH y se purificó por HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 200 mm x 19 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo: agua con 0,1 % de ácido trifluoroacético; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo: agua con 0,1 % de ácido trifluoroacético; Gradiente: se mantuvo 0 minutos a B al 13 %, B al 13-38 % durante 25 minutos, después se mantuvo 2 minutos a B al 100 %; Caudal: 20 ml/min; Temperatura de la columna: 25 °C. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron a través de evaporación por centrifugación para dar N-[[4-amino-7-(1H-pirazol-3-il)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-il]metil]-N-etil-3-hidroxi-3-metilbutanamida como la sal bis trifluoroacetato (8,4 mg, 22 %). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,78 (d a, J = 14,6 Hz, 1H), 8,38 - 8,12 (m, 2H), 8,00 (s a, 1H), 7,81 (s, 1H), 6,82 (s a, 1H), 5,03 - 4,73 (m, 2H), 3,65 - 3,41 (m, 2H), 2,64 - 2,54 (m, 2H), 1,31 - 0,84 (m, 9H). Condiciones de CL/EM: Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: B al 0-100 % durante 3 minutos, después se mantuvo 0,75 minutos a B al 100 %; Flujo: 1,0 ml/min. TR CL: 0,933 min. M/Z= 408,3.

Ejemplo 4h. Procedimiento de ejemplo para la formación de amina



Preparación de 2-[[etil(2-metilpropil)amino]metil]-7-(1H-pirazol-3-il)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amina (Compuesto 453)

A una suspensión de isobutiraldehído (20,97 mg, 0,291 mmol) y 2-((etilamino)metil)-7-(1H-pirazol-3-il)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amina, HCl (20 mg, 0,058 mmol) en MeOH (582 µl), se le añadió triacetoxiborohidruro sódico (37,0 mg, 0,175 mmol). Después de 4,5 horas, se añadieron isobutiraldehído (20,97 mg, 0,291 mmol) y triacetoxiborohidruro sódico (37,0 mg, 0,175 mmol). Después de 2,75 horas, la reacción se concentró parcialmente, se diluyó con agua y se extrajo tres veces con EtOAc. Las capas orgánicas se concentraron. El residuo se disolvió en DMF, se filtró a través de un filtro de jeringa y se purificó por HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 200 mm x 19 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: se mantuvo 0 minutos a B al 20 %, B al 20-44 % durante 25 minutos, después se mantuvo 2 minutos a B al 100 %; Caudal: 20 ml/min; Temperatura de la columna: 25 °C. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron a través de evaporación por centrifugación para dar 2-[[etil(2-metilpropil)amino]metil]-7-(1H-pirazol-3-il)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amina (1,1 mg, 5,2 %). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,15 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,72 - 7,64 (m, 2H), 6,73 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 3,86 (s, 2H), 2,61 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 2,27 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 1,78 - 1,69 (m, 1H), 1,06 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 0,86 (d, J = 6,6 Hz, 6H). Condiciones de CL/EM: Columna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: B al 0 % a B al 100 % durante 3 min, después se mantuvo 0,75 min a B al 100 %; Flujo: 1 ml/min; TR CL: 1,36 min; M/Z =364,1.

Los compuestos de la Tabla 4 se prepararon usando los procedimientos descritos anteriormente. Condiciones del método CL/EM: Columna: BEH C18 2,1 x 50 mm; Fase móvil A: agua con TFA al 0,05 %; Fase móvil B: acetonitrilo con TFA al 0,05 %; Temperatura: 50 °C; Gradiente: B al 2-98 % durante 1,7 min; Flujo: 0,8 ml/min.

Tabla 4.

Comp.	Nombre	CL/EM [M++H]	TR CL	Datos de RMN
102	N-((4-Amino-7-(1H-pirazol-1-il)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-il)metil)-N-metilacetamida	336,3	0,54 min	RMN ¹ H (400 MHz, METANOL-d ₄) δ 8,36 - 8,31 (m, 1H), 8,26 - 8,16 (m, 1H), 8,02 - 7,96 (m, 1H), 7,81 - 7,75 (m, 2H), 6,61 - 6,58 (m, 1H), 4,95 - 4,92 (m, 2H), 3,23 (s, 2H), 3,07 (s, 1H), 2,32 (s, 1H), 2,26 (s, 2H)
106	2-((Etilamino)metil)-1-metil-7-(1H-pirazol-3-il)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amina	322,1	0,48 min	RMN ¹ H (400 MHz, METANOL-d ₄) δ 8,30 (d a, J = 8,6 Hz, 1H), 8,15 - 7,98 (m, 1H), 7,89 - 7,64 (m, 2H), 6,79 (s, 1H), 4,24 (s, 3H), 4,12 (s, 2H), 2,80 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 1,21 (t, J = 7,2 Hz, 3H)
113	N-((4-Amino-7-(1H-pirazol-3-il)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-il)metil)acetamida	322,3	0,49 min	RMN ¹ H (400 MHz, METANOL-d ₄) δ 8,13 (d a, J = 8,3 Hz, 1H), 8,03 (s a, 1H), 7,88 - 7,65 (m, 2H), 6,78 (s, 1H), 4,71 (s, 2H), 2,11 (s, 3H)
419	N-((4-Amino-7-(tiofen-3-il)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-il)metil)-N-etilacetamida	366,3	0,65 min	RMN ¹ H (400 MHz, METANOL-d ₄) δ 8,20 - 8,10 (m, 1H), 7,94 - 7,90 (m, 1H), 7,80 - 7,75 (m, 1H), 7,75 - 7,67 (m, 1H), 7,62 - 7,53 (m, 2H), 4,91 (s, 2H), 3,66 - 3,52 (m, 2H), 2,31 (s, 1H), 2,27 (s, 2H), 1,27 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 1,15 (t, J = 7,1 Hz, 1H)

Los compuestos de la Tabla 5 se prepararon usando los procedimientos descritos anteriormente.

Tabla 5.

Comp.	Nombre	CL/EM [M++H]	TR CL	Método de CL
437	N-[[4-amino-7-(1H-pirazol-3-il)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-il]metil]-N-etil-2-(3-metilfenil)acetamida	440,4	1,30 min	A
438	N-[[4-amino-7-(1H-pirazol-3-il)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-il]metil]-N-etilpiridin-3-carboxamida	413,0	1,13 min	B
439	N-[[4-amino-7-(1H-pirazol-3-il)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-il]metil]-N-etilpiridin-2-carboxamida	413,2	1,19 min	B
440	N-[[4-amino-7-(1H-pirazol-3-il)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-il]metil]-N-etil-3-hidroxi-3-metilbutanamida	408,4	0,97 min	B

(continuación)

Comp.	Nombre	CL/EM [M++H]	TR CL	Método de CL
441	N-{{4-amino-7-(1 <i>H</i> -pirazol-3-il)-1 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>c</i>]quinolin-2-il]metil}-N-etil-4-metoxibenzamida	442,01	1,21 min	A
442	N-{{4-amino-7-(1 <i>H</i> -pirazol-3-il)-1 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>c</i>]quinolin-2-il]metil}-N-etilpirazina-2-carboxamida	414,0	0,88 min	A
443	N-{{4-amino-7-(1 <i>H</i> -pirazol-3-il)-1 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>c</i>]quinolin-2-il]metil}-N-etil-2-fenilacetamida	426,0	1,26 min	B
444	N-{{4-amino-7-(1 <i>H</i> -pirazol-3-il)-1 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>c</i>]quinolin-2-il]metil}-N-etil-4-fenilbutanamida	454,1	1,48 min	A
445	N-{{4-amino-7-(1 <i>H</i> -pirazol-3-il)-1 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>c</i>]quinolin-2-il]metil}-N-etil-4-metilpentanamida	406,1	1,41 min	A
446	N-{{4-amino-7-(1 <i>H</i> -pirazol-3-il)-1 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>c</i>]quinolin-2-il]metil}-N-etil-1-metil-1 <i>H</i> -pirrol-2-carboxamida	415,2	1,17 min	A
447	N-{{4-amino-7-(1 <i>H</i> -pirazol-3-il)-1 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>c</i>]quinolin-2-il]metil}-N-etil-3-fenilpropanamida	440,2	1,37 min	A
448	N-{{4-amino-7-(1 <i>H</i> -pirazol-3-il)-1 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>c</i>]quinolin-2-il]metil}-N-etil-1,3-tiazol-4-carboxamida	419,3	1,12 min	A
449	N-{{4-amino-7-(1 <i>H</i> -pirazol-3-il)-1 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>c</i>]quinolin-2-il]metil}-2-cloro-N-etilbenzamida	446,0	1,28 min	A
450	N-{{4-amino-7-(1 <i>H</i> -pirazol-3-il)-1 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>c</i>]quinolin-2-il]metil}-N-etilpiridin-4-carboxamida	413,0	0,92 min	A
451	N-{{4-amino-7-(1 <i>H</i> -pirazol-3-il)-1 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>c</i>]quinolin-2-il]metil}-N-etil-1-metil-1 <i>H</i> -indolo-3-carboxamida	465,2	1,31 min	B
452	N-{{4-amino-7-(1 <i>H</i> -pirazol-3-il)-1 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>c</i>]quinolin-2-il]metil}-4-cloro-N-etilbenzamida	446,0	1,36 min	A
453	2-{{etil(2-metilpropil)amino]metil}-7-(1 <i>H</i> -pirazol-3-il)-1 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>c</i>]quinolin-4-amina	364,1	1,36 min	A
470	N-{{4-amino-1-(2-hidroxi-etil)-7-(tiofen-2-il)-1 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>c</i>]quinolin-2-il]metil}-N-etilpropanamida	424,1	1,24 min	D
472	N-{{etil-7-(tiofen-2-il)-1 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>c</i>]quinolin-2-il]metil}-N-etilacetamida	393,9	2,27min	E
473	N-{{4-amino-1-etil-7-(1 <i>H</i> -pirazol-5-il)-1 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>c</i>]quinolin-2-il]metil}-N-etilpropanamida	392,3	1,75 min	E
474	N-{{4-amino-1-etil-7-(1 <i>H</i> -pirazol-5-il)-1 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>c</i>]quinolin-2-il]metil}-N-etilacetamida	378,3	1,95 min	C
475	N-{{4-amino-1-(2-hidroxi-etil)-7-(1 <i>H</i> -pirazol-5-il)-1 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>c</i>]quinolin-2-il]metil}-N-etilpropanamida	408,1	0,92 min	D
476	N-{{4-amino-1-(2-hidroxi-etil)-7-(1 <i>H</i> -pirazol-1-il)-1 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>c</i>]quinolin-2-il]metil}-N-etilacetamida	394,1	0,93 min	D
478	N-{{4-amino-1-(2-hidroxi-etil)-7-(1 <i>H</i> -pirazol-1-il)-1 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>c</i>]quinolin-2-il]metil}-N-etilpropanamida	408,1	1,00 min	D
479	N-{{4-amino-1-etil-7-(1 <i>H</i> -pirazol-1-il)-1 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>c</i>]quinolin-2-il]metil}-N-etilacetamida	378,0	1,12 min	E
480	N-{{etil-7-(tiofen-2-il)-1 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>c</i>]quinolin-2-il]metil}-N-etilpropanamida	408,0	1,50 min	E
481	N-{{4-amino-1-etil-7-(1 <i>H</i> -pirazol-1-il)-1 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>c</i>]quinolin-2-il]metil}-N-etilpropanamida	392,2	1,33 min	C
482	N-{{4-amino-1-(2-hidroxi-etil)-7-(tiofen-2-il)-1 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>c</i>]quinolin-2-il]metil}-N-etilacetamida	410,1	1,79 min	D

(continuación)

Comp.	Nombre	CL/EM [M++H]	TR CL	Método de CL
Métodos CL para la Tabla 4: A: Columna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: B al 0 % a B al 100 % durante 3 min, después se mantuvo 0,75 min a B al 100 %; Flujo: 1 ml/min. B: Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: B al 0-100 % durante 3 minutos, después se mantuvo 0,75 minutos a B al 100 %; Flujo: 1,0 ml/min. C: Columna: Shim-pack XR-ODS 3,0 mm x 50 mm, partículas de 2,2 µm; Fase móvil A: agua con TFA al 0,05 %; Fase móvil B: acetonitrilo con TFA al 0,05 %; Temperatura: 40 °C; Gradiente: B al 0 % a B al 95 % durante 2 min, después se mantuvo 0,7 min a B al 95 %; Flujo: 1,5 ml/min. D: Columna: Kinetex EVO, 3,0 mm x 50 mm, partículas de 2,6 µm; Fase móvil A: agua con NH ₃ H ₂ O al 0,03 %; Fase móvil B: acetonitrilo; Temperatura: 40 °C; Gradiente: B al 10 % a B al 95 % durante 2 min, después se mantuvo 0,60 min a B al 95 %; Flujo: 1,2 ml/min. E: Columna: XBridge BEH Shield RP18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 2,5 µm; Fase móvil A: agua con bicarbonato de amonio 6,5 mM; Fase móvil B: acetonitrilo; Temperatura: 40 °C; Gradiente: B al 10 % a B al 50 % durante 2,2 min, después B al 95 % durante 0,60 min, después se mantuvo 0,70 min a B al 95 %; Flujo: 1 ml/min				

Ejemplo 6: Ensayos biológicos.**Medición de la producción de IL-1β en células THP-1 diferenciadas con PMA**

5 Las células THP-1 se adquirieron en la Colección Americana de Cultivos Tipo y se subcultivaron de acuerdo con las instrucciones del proveedor. Antes de los experimentos, las células se cultivaron en RPMI 1640 que contenía 10 % de FBS inactivado por calor, penicilina (100 unidades/ml) y estreptomycin (100 µg/ml), y se mantuvieron en la fase logarítmica antes de la configuración experimental. Antes del experimento, las THP-1 se trataron con PMA (12-
10 miristato 13-acetato de forbol) (10 µg/ml) durante 24 horas. El día del experimento se retiraron los medios y las células adheridas se trataron con tripsina durante 2 minutos, a continuación, las células se recogieron, se lavaron con PBS (solución salina tamponada con fosfato), se centrifugaron, se resuspendieron en FBS inactivado por calor al 2 % con RPMI a una concentración de 1×10^6 células/ml, y se sembraron 100 µl en una placa de 96 pocillos. Los
15 compuestos se disolvieron en dimetilsulfóxido (DMSO) y se añadieron al medio de cultivo para lograr la concentración deseada (por ejemplo, 100, 30, 10, 3, 1, 0,3 o 0,1 µM). Las células se incubaron con compuestos durante 4 horas. Se recogió el sobrenadante libre de células y se evaluó la producción de IL-1β mediante ELISA. Se pasó un control de solo vehículo simultáneamente con cada experimento. La concentración final de DMSI fue 1 %. Los compuestos exhiben un aumento relacionado con la dosis de la producción de IL-1β en células THP-1
20 diferenciadas con PMA.

Medición de la producción de IL-1β en células THP-1 diferenciadas con PMA (procedimiento alternativo)

25 Las células THP-1 se adquirieron en la Colección Americana de Cultivos Tipo y se subcultivaron de acuerdo con las instrucciones del proveedor. Antes de los experimentos, las células se cultivaron en RPMI 1640 que contenía 10 % de FBS inactivado por calor, penicilina (100 unidades/ml), estreptomycin (100 µg/ml), HEPES (10 mM) y piruvato de sodio (1 mM) y se mantuvieron en fase logarítmica antes de la configuración experimental. Antes del experimento, las células THP-1 se trataron con PMA (12-miristato 13-acetato de forbol) (20 µg/ml) durante la noche. El día del
30 experimento, se retiraron los medios y las células fijadas se trataron con tripsina durante 2 minutos, a continuación, las células se recogieron, se lavaron con PBS (solución salina tamponada con fosfato), se sedimentaron mediante centrifugación y se resuspendieron en FBS inactivado por calor al 2 % con RPMI a una concentración de 50.000 células/pocillo en una placa de 384 pocillos. Se recogió el sobrenadante libre de células y se evaluó la producción de IL-1β mediante ELISA. Los compuestos se disolvieron en dimetilsulfóxido (DMSO) y se añadieron al medio de cultivo para lograr la concentración deseada (por ejemplo, 100, 30, 10, 3, 1, 0,3 o 0,1 µM). Las células se incubaron con
35 compuestos durante 2 horas. Se pasó un control de solo vehículo simultáneamente con cada experimento. La concentración final de DMSI fue 1 %. Los compuestos exhiben un aumento relacionado con la dosis de la producción de IL-1β en células THP-1 diferenciadas con PMA.

Medición de la producción de IL-1β - Protocolo hTRF (segundo procedimiento alternativo)

40 Se añadieron diluciones en serie de los compuestos en DMSO a placas de 384 pocillos de bajo volumen a 100 nI/pocillo usando un dispensador acústico ECHO 550 (Labcyte) para lograr una concentración de partida final de 10 µM en el ensayo.

45 Las células THP-1 en medio RPMI (Gibco, 11875) con FBS al 10 % a una densidad de 1×10^6 células/ml en un matraz T175 se trataron con una concentración final de 12-miristato 13-acetato de forbol (PMA) (Sigma, P1585) de 50 ng/ml durante la noche a 37 °C con 5 % de CO₂ para la diferenciación. Las células se cosecharon al día siguiente después de enjuagar los pocillos con dPBS usando 0,5 % de tripsina. Se preparó una solución celular de 1×10^6 células/ml para 50.000 células en 50 µl/pocillo en medio RPMI con FBS al 2 %. Las células se sembraron en placas

con una pipeta multicanal sobre las diluciones de compuestos en placas Grenier de 384 pocillos tratadas de cultivo tisular de fondo transparente negro (781090). Las placas se incubaron en una incubadora a 37 °C a 5 % de CO₂ durante 2 horas.

- 5 Después de la incubación durante 2 horas, las placas celulares se centrifugaron en la centrífuga durante 5 minutos a 1.200 rpm. Usando el Felix (CyBio), se transfirieron 8 µl del sobrenadante a placas blancas proxi de 384 pocillos de bajo volumen bajo. (Perkin Elmer, 6008230). Se usó un kit de IL1beta hTRF humano para analizar el sobrenadante (CISBIO, 62HIL1BPEG). Se siguieron las instrucciones del kit para preparar la curva estándar IL1Beta y luego los anticuerpos del kit se diluyeron a 1:40 en lugar de a 1:20 según las instrucciones del kit. Una vez combinado, se
10 añadieron los anticuerpos a las placas, a 5 µl/pocillo. Las placas se sellaron y se incubaron a 4 °C durante la noche. A continuación, se leyeron las placas en Perkin Elmer EnVision a 665/615 nm usando el láser hTRF. Los compuestos exhibieron un aumento relacionado con la dosis de la producción de IL-1β.

15 **Medición de la producción de IL-1β: ensayo en sangre completa humana**

- Se añadieron diluciones en serie de los compuestos en DMSO a placas de 384 pocillos de bajo volumen a 100 nI/pocillo usando un dispensador acústico ECHO 550 (Labcyte) para lograr una concentración de partida final de 10 µM en el ensayo.

- 20 La sangre completa venosa humana obtenida de donantes sanos se trató previamente con LPS (Invivogen, n.º cat. tlr-eb1ps) a 1 ng/ml durante cuatro horas a 37 °C en una incubadora humidificada con aire al 95 %/5 % de CO₂. Se añadió sangre preparada a la placa del compuesto y se incubó durante 4 horas adicionales a 37 °C. La IL-1beta en los sobrenadantes se midió usando el kit AlphaLISA (n.º cat. AL220) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Los compuestos exhibieron un aumento relacionado con la dosis de la producción de IL-1β. La CE₅₀ se determinó utilizando sangre preparada pero no tratada como valor basal.

25

Medición de la producción de IL-1β - Protocolo de hTRF de ratón

- Los macrófagos de ratón inmortalizados derivados de ratones C57BL/6 se obtuvieron de Ericke Latz, Universidad de Bonn/Universidad de Massachusetts Worcester, MA. Las células se cosecharon usando tripsina al 0,05 % y se lavaron con PBS. Las células se sembraron en placas a 30.000 células por pocillo en 25 µl en DMEM (Gibco, 11965) suplementado con FBS al 2 % y se incubaron durante 10 minutos a 37 °C con 5 % de CO₂. Se añadió LPS-EB (Invivogen, tlr-eb1ps) a una concentración final de 200 ng/ml a 5 µl/pocillo y las células se incubaron durante 2 horas a 37 °C con 5 % de CO₂.

- 30 Se añadieron diluciones en serie de los compuestos en DMSO a las células en placas de 384 pocillos de bajo volumen a 60 nI/pocillo utilizando un dispensador acústico ECHO 550 (Labcyte) para lograr la concentración de partida final de 50 µM en el ensayo y se incubaron con compuestos durante 2 horas adicionales a 37 °C a 5 % de CO₂.

- 35 Después de la incubación durante 2 horas, las placas celulares se centrifugaron en la centrífuga durante 5 minutos a 1200 rpm. Usando el Felix (CyBio), Se transfirieron 8 µl del sobrenadante a placas blancas proxi de 384 pocillos de volumen bajo. (Perkin Elmer, 6008230). Se usó un kit IL1beta hTRF humano para analizar el sobrenadante (CISBIO, 62MIL1BPEH). Se siguieron las instrucciones del kit para preparar la curva estándar IL1Beta (los anticuerpos del kit se diluyeron a 1:40 en lugar de a 1:20 según las instrucciones del kit). Una vez combinado, los anticuerpos se
40 añadieron a las placas a 5 µl/pocillo. Las placas se sellaron y se incubaron a 4 °C durante la noche. Las placas se leyeron en Perkin Elmer EnVision a 665/615 nm utilizando el láser hTRF. A continuación, los datos se convirtieron a pg/ml de IL1 Beta. Los compuestos exhibieron un aumento relacionado con la dosis de la producción de IL-1β.

Ensayos con indicadores de unión a TLR7 y TLR8 humanos *in vitro*

- 50 Células HEK-Blue humanas en crecimiento logarítmico que coexpresan un gen de TLR7 o TLR8 y un gen indicador SEAP (fosfatasa alcalina embrionaria secretada Invivogen, San Diego, CA) inducible por NF-kB/AP1 se añaden a pocillos individuales de una placa de 384 pocillos (15.000 células por 20 µl por pocillo) y se mantuvieron durante 24 horas a 37 °C, con 5 % de CO₂. Los compuestos de ensayo o DMSO se distribuyen en pozos separados al día siguiente usando tecnología acústica de manipulación de líquidos (100 nI por pozo) y las células se incuban
55 posteriormente durante 18 horas a 37 °C, con 5 % de CO₂. La producción de SEAP celular se mide usando un instrumento lector de placas Envision treinta minutos después de añadir el reactivo Quanti-Blue recién preparado (preparado siguiendo las instrucciones del fabricante; Invivogen, San Diego, CA) a las reacciones celulares HEK-Blue TLR NF-kB-SEAP. Todos los valores de CE₅₀ (concentración eficaz semimáxima) se determinan utilizando un software de análisis de datos patentado. Valor de CE₅₀ normalizado = valor absoluto determinado al establecer el
60 100 % de Y_{máx} utilizando un RLU (unidad de luz relativa) del patrón de referencia de las células tratadas con 50 µM del patrón de referencia.

Farmacología *in vivo*

- 65 Se evalúa la eficacia *in vivo* de los compuestos en modelos de tumores singénicos preclínicos tales como MC38, CT26 y 4T1, respectivamente. Las líneas tumorales se implantan por vía subcutánea en ratones inmunocompetentes

5 singeneicos. Para la ruta intratumoral (IT) de la administración del compuesto se utilizan modelos de tumor abscopal. En el modelo abscopal, se inyecta a los ratones por vía subcutánea 0,1 ml de células (1×10^7 células/ml) en el flanco derecho e izquierdo respectivamente, utilizando una jeringa de tuberculina de 1 ml con una aguja de 25 g. Los animales con tumor se clasifican y asignan al azar cuando los tumores en cada lado alcanzan aproximadamente 100 mm³. Los compuestos se administran mediante una inyección de IT en el flanco derecho a las dosis apropiadas y la frecuencia de dosificación, ya sea solos o en combinación con bloqueadores del punto de control, tales como anti-PD-1 y/o anti-CTLA4. Para los estudios combinados, los bloqueadores del punto de control se administran por vía intraperitoneal (IP) a dosis y frecuencia de dosificación óptimas. La eficacia se determina controlando los volúmenes tumorales del tumor inyectado y el tumor abscopal respectivamente.

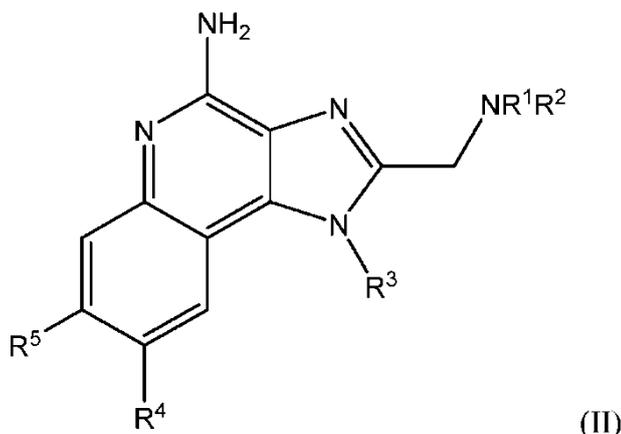
10 Se realizan estudios adicionales en los modelos de tumor abscopal para determinar la relación PK/PD, así como para evaluar el perfil de los linfocitos infiltrantes de tumores (TIL). Se exploran otras vías de administración, tales como intravenosa o intramuscular, junto con varios regímenes de dosificación para determinar las vías y el régimen de dosificación que proporcionan una eficacia óptima.

15 La Tabla 1 representada anteriormente incluye datos biológicos de compuestos que se analizaron usando uno o más de los procedimientos anteriores.

20 Se ha descrito una serie de formas de realización de la invención. No obstante, se entenderá que se pueden realizar varias modificaciones sin apartarse del alcance de las siguientes reivindicaciones.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la fórmula (II):



5

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

10 R^1 es independientemente alquilo C_{1-6} sin sustituir o $C(=O)R^a$;
 R^2 es independientemente H o alquilo C_{1-6} sin sustituir;
 R^3 es:

(i) H;

15

(ii) alquilo C_{1-2} sin sustituir;

(iii) $X-R^8$, en donde X es un alquilenos C_{1-6} sin ramificar, y R^8 es -OH, alcoxi C_{1-4} , -haloalcoxi C_{1-4} , CO_2R^a o $CONR^cR^d$;

20

(iv) (alquilen C_{1-3})-(arilo C_6-C_{10}), en donde el arilo está opcionalmente sustituido con entre 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} y haloalcoxi C_{1-4} ; o

(v) (alquilen C_{1-3})-heteroarilo que incluye de 5 a 6 átomos en el anillo, en donde de 1 a 4 átomos en el anillo cada uno de ellos se selecciona independientemente entre N, $N(R^e)$, O y S, y en donde el heteroarilo está opcionalmente sustituido con entre 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} y haloalcoxi C_{1-4} ;

25

R^4 y R^5 cada uno de ellos se selecciona independientemente entre:

(i) H;

(ii) halo;

30

(iii) -(alquilen C_{0-3})-cicloalquilo C_{3-10} , en donde el cicloalquilo está opcionalmente sustituido con entre 1 a 4 R^f seleccionados independientemente;

(iv) -(alquilen C_{0-3})-heterociclilo que incluye de 3 a 10 átomos en el anillo, en donde de 1 a 3 átomos en el anillo cada uno de ellos se selecciona independientemente entre: $N(R^e)$, O y S, en donde el heterociclilo está opcionalmente sustituido con entre 1 a 4 R^f ;

35

(v) -(alquilen C_{0-3})-(arilo C_6-C_{10}) opcionalmente sustituido con entre 1 a 4 R^g ;

(vi) -(alquilen C_{0-3})-heteroarilo que incluye de 5 a 10 átomos en el anillo, en donde de 1 a 4 átomos en el anillo cada uno de ellos se selecciona independientemente entre: N, NH, O y S, en donde el heteroarilo está opcionalmente sustituido con entre 1 a 3 R^g ;

(vii) alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con entre 1-2 R^h seleccionados independientemente; y

40

(viii) -(alquilen C_{0-3})-cicloalquenilo C_{4-10} , en donde el cicloalquenilo está opcionalmente sustituido con entre 1 a 2 R^f ;

R^a es:

45

(i) alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con entre 1 a 2 R^h ; o

(ii) -(alquilen C_{0-3})-cicloalquilo C_{3-10} , en donde el cicloalquilo está opcionalmente sustituido con entre 1 a 2 R^f ;

(iii) -(alquilen C_{1-3})-heterociclilo que incluye de 3 a 10 átomos en el anillo, en donde de 1 a 3 átomos en el anillo, cada uno de ellos se selecciona independientemente entre $N(R^e)$, O y S, en donde el heterociclilo está opcionalmente sustituido con entre 1 a 4 R^f seleccionados independientemente;

(iv) -(alquilen C_{0-3})-fenilo opcionalmente sustituido con entre 1 a 4 R^g seleccionados independientemente; o

50

(v) -(alquilen C_{0-3})-heteroarilo que incluye de 5 a 10 átomos en el anillo, en donde de 1 a 4 átomos en el anillo cada uno de ellos se selecciona independientemente entre N, $N(R^e)$, O y S, en donde el heteroarilo está

opcionalmente sustituido con entre 1 a 3 R^g seleccionados independientemente;

en cada aparición de R^c y R^d es independientemente H o alquilo C_{1-4} ;

en cada aparición de R^e es independientemente H o alquilo C_{1-4} ;

5 en cada aparición de R^f es independientemente alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-4} , -OH, F, Cl, alcoxi C_{1-4} , haloalcoxi C_{1-4} , ciano o fenilo opcionalmente sustituido con entre 1 a 4 R^g ;

en cada aparición de R^g es independientemente halo, ciano, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} o haloalcoxi C_{1-4} ; y

en cada aparición de R^h es independientemente -OH, F, alcoxi C_{1-4} , haloalcoxi C_{1-4} o ciano.

10

2. El compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R^3 es H, alquilo C_{1-2} sin sustituir o $X-R^8$, en donde X es un alquileo C_{2-6} sin ramificar, y R^8 es CO_2R^a o $-CONR^cR^d$;

15 R^4 es independientemente H o halo;

R^5 se selecciona independientemente entre:

(i) H;

(ii) halo;

20 (iii) -(alquilen C_{0-3})-cicloalquilo C_{3-10} , en donde el cicloalquilo está opcionalmente sustituido con entre 1 a 4 R^f seleccionados independientemente;

(iv) -(alquilen C_{0-3})-heterociclilo que incluye de 3 a 10 átomos en el anillo, en donde de 1 a 3 átomos en el anillo cada uno de ellos se selecciona independientemente entre: N(R^e), O y S, en donde el heterociclilo está opcionalmente sustituido con entre 1 a 4 R^f ;

25 (v) -(alquilen C_{0-3})-(arilo C_6-C_{10}) opcionalmente sustituido con entre 1 a 4 R^g ;

(vi) -(alquilen C_{0-3})-heteroarilo que incluye de 5 a 10 átomos en el anillo, en donde de 1 a 4 átomos en el anillo cada uno de ellos se selecciona independientemente entre: N, NH, O y S, en donde el heteroarilo está opcionalmente sustituido con entre 1 a 3 R^g ;

(vii) alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con entre 1-2 R^h seleccionados independientemente; y

30 (viii) -(alquilen C_{0-3})-cicloalquenilo C_{4-10} , en donde el cicloalquenilo está opcionalmente sustituido con entre 1 a 2 R^f .

3. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-2 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

35

R^2 es independientemente H o alquilo C_{1-3} sin sustituir;

R^3 es H, alquilo C_{1-2} sin sustituir o $X-R^8$, en donde X es un alquileo C_{2-4} sin ramificar, y R^8 es CO_2R^a o $-CONR^cR^d$;

R^5 se selecciona independientemente entre:

40

(i) cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido con entre 1 a 2 R^f seleccionados independientemente;

(ii) fenilo opcionalmente sustituido con entre 1 a 3 R^g ;

(iii) heteroarilo que incluye de 5 a 6 átomos en el anillo, en donde de 1 a 3 átomos en el anillo cada uno de ellos se selecciona independientemente entre: N, NH, O y S, en donde el heteroarilo está opcionalmente sustituido con entre 1 a 3 R^g ;

45

(iv) alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con entre 1 a 2 R^h seleccionados independientemente; y

(v) cicloalquenilo C_{5-6} opcionalmente sustituido con entre 1 a 2 R^f ; y

50 R^a es H, alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con OH, cicloalquilo C_{3-6} , fenilo o heteroarilo que incluye de 5 a 6 átomos en el anillo, en donde de 1 a 4 átomos en el anillo cada uno de ellos se selecciona independientemente entre N, N(R^e), O y S.

4. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde:

55

R^2 es independientemente H, CH_3 o CH_2CH_3 ;

R^3 es H, CH_3 o $-(CH_2)_3C(=O)OCH_3$;

R^5 es independientemente CH_3 , ciclopentilo, ciclopentenilo, fenilo, pirazol-1-ilo o pirazol-3-ilo; y

R^a es H, CH_3 , CH_2CH_3 , $CH(CH_3)_2$, $C(CH_3)_3$, ciclopropilo o tiazolilo.

60

5. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R^2 es independientemente H, CH_3 o CH_2CH_3 ;

R^3 es H o CH_3 ;

65

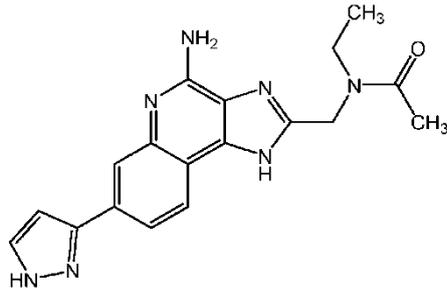
R^5 es independientemente CH_3 , ciclopentilo, ciclopentenilo, fenilo, pirazol-1-ilo o pirazol-3-ilo; y

R^a es CH_3 , CH_2CH_3 , $CH(CH_3)_2$, $C(CH_3)_3$ o ciclopropilo.

6. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

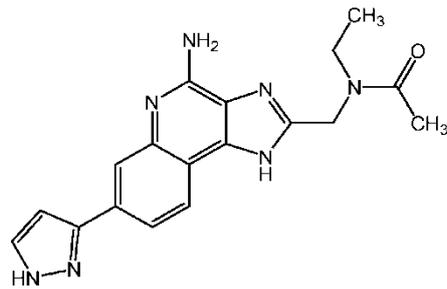
- 5 R^1 es independientemente CH_3 , CH_2CH_3 , $CH(CH_3)_2$, $C(CH_3)_3$ o $C(=O)R^a$;
 R^2 es independientemente H, CH_3 o CH_2CH_3 ;
 R^3 es H;
 R^5 es independientemente ciclopentilo, ciclopentenilo, fenilo, pirazol-1-ilo o pirazol-3-ilo; y
 R^a es CH_3 , CH_2CH_3 , $CH(CH_3)_2$, $C(CH_3)_3$ o ciclopropilo.

10 7. El compuesto de la reivindicación 1, en donde compuesto es

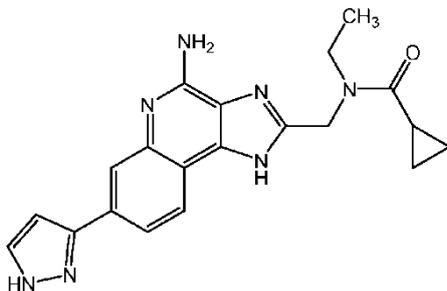


15 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

8. El compuesto de la reivindicación 1, en donde compuesto es

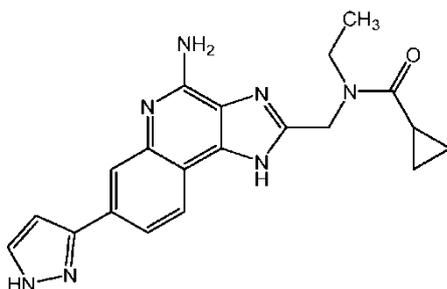


20 9. El compuesto de la reivindicación 1, en donde compuesto es



25 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10. El compuesto de la reivindicación 1, en donde compuesto es



- 5 11. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.
12. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, o una composición farmacéutica según la reivindicación 11, para su uso como un medicamento.
- 10 13. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, o una composición farmacéutica según la reivindicación 11, para su uso en el tratamiento de cáncer en un sujeto.
- 15 14. El compuesto, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo o la composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 13, en donde el cáncer se selecciona de leucemia linfocítica aguda, carcinoma adrenocortical, sarcoma de Kaposi, linfoma, cáncer de ano, cáncer del apéndice, tumor teratoideo/rabdoideo, carcinoma de células basales, cáncer del conducto biliar, cáncer de vejiga, cáncer de huesos, cáncer cerebral, cáncer de mama, tumores bronquiales, tumores carcinoides, tumores cardíacos, cáncer de cuello uterino, cordoma, leucemia linfocítica crónica, neoplasias mieloproliferativas crónicas, cáncer de colon, cáncer colorrectal, craneofaringioma, cáncer de endometrio, ependimoma, cáncer de esófago, estesieneuroblastoma, sarcoma de Ewing, cáncer ocular, cáncer de las trompas de Falopio, cáncer de vesícula biliar, tumor carcinoide gastrointestinal, tumor estromal gastrointestinal, tumor de células germinales, tricoleucemia, cáncer de cabeza y cuello, cáncer cardíaco, cáncer de hígado, cáncer de hipofaringe, cáncer de páncreas, cáncer de riñón, cáncer de laringe, leucemia mielógena crónica, cáncer de labios y de la cavidad oral, cáncer de pulmón, melanoma, carcinoma de células de Merkel, mesotelioma, cáncer de boca, 20 cáncer oral, osteosarcoma, cáncer de ovario, cáncer de pene, cáncer faríngeo, cáncer de próstata, cáncer de recto, 25 cáncer de glándula salival, cáncer de piel, cáncer del intestino delgado, sarcoma de tejidos blandos, cáncer de testículo, cáncer de garganta, cáncer de tiroides, cáncer de uretra, cáncer de útero, cáncer vaginal y cáncer vulvar.
- 30 15. El compuesto, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo o la composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 13 o la reivindicación 14, en donde el cáncer es un cáncer refractario.
- 35 16. El compuesto, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo o la composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 13, en donde el cáncer se selecciona de cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer de recto, cáncer colorrectal, cáncer pancreático y cáncer de próstata.
- 40 17. El compuesto, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo o la composición para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 13-16, en donde el compuesto o la composición se administran en combinación con una o más terapias adicionales contra el cáncer.
- 45 18. El compuesto, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo o la composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 17, en donde la una o más terapias adicionales contra el cáncer comprenden cirugía, radioterapia, quimioterapia, terapia de toxinas, inmunoterapia, crioterapia o terapia génica, o una combinación de las mismas.
- 50 19. El compuesto, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo o la composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 17, en donde la terapia adicional contra el cáncer comprende uno o más agentes seleccionados de cisplatino, carboplatino, mecloretamina, ciclofosfamida, clorambuclo, ifosfamida, oxaliplatino, azatioprina, mercaptopurina, vincristina, vinblastina, vinorelbina, vindesina, taxol, paclitaxel, docetaxel, irinotecán, amsacrina, etopósido, fosfato de etopósido, tenipósido, actinomicina, antraciclinas, doxorubicina, daunorrubicina, valrubicina, idarrubicina, epirubicina, bleomicina, plicamicina, mitomicina, leuprolidina, goserelina, triptorelina, histrelina, bicalutamida, flutamida, nilutamida, abciximab, adalimumab, alemtuzumab, atlizumab, basiliximab, belimumab, bevacizumab, brentuximab vedotina, canakinumab, cetuximab, certolizumab pegol, daclizumab, denosumab, eculizumab, efilizumab, gemtuzumab, golimumab, ibritumomab tiuxetán, infliximab, ipilimumab, muromonab-CD3, natalizumab, ofatumumab, omalizumab, palivizumab, panitumumab, ranibizumab, rituximab, tocilizumab, tositumomab, trastuzumab, interleucina-2, indoleamina 2,3-dioxigenasa, IL-10, factor β transformante de crecimiento, CD39, CD73 adenosina-CD39-CD73 y CXCR4-CXCL12.
- 55 20. El compuesto, la sal farmacéuticamente aceptable o la composición del mismo para su uso de acuerdo con la

reivindicación 17, en donde la terapia adicional contra el cáncer comprende uno o más agentes seleccionados de urelumab, PF-05082566, MEDI6469, TRX518, varlilumab, CP-870893, pembrolizumab, nivolumab, atezolizumab, MEDI4736, avelumab, PDR001, BMS-986016, MGA271, lirilumab, IPH2201, emactuzumab, INCB024360, galunisertib, ulocuplumab, BKT140, bavituximab, CC-90002, bevacizumab y MNRP1685A.

- 5
21. El compuesto, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo o la composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 17, en donde la terapia adicional contra el cáncer comprende uno o más agentes seleccionados de nivolumab, ipilimumab, pembrolizumab, atezolizumab y avelumab.
- 10
22. El compuesto, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo o la composición para su uso de una cualquiera de las reivindicaciones 12-20, en donde el compuesto se administra por vía intratumoral o sistémicamente.